

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 091/22

RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE : ASPECTS EPIDÉMIOLOGIQUES
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES
(à propos de 100 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/03/2022

PAR

Mme. GAIZI Souad

Née le 09 Mai 1997 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Diabète type 1 et 2 - Rétinopathie diabétique - Épidémiologie - Facteurs de risque

JURY

M. ZINEBI ALI.....	PRÉSIDENT
Professeur Agrégé de Médecine interne	
M. EL OUAFI AZIZ	RAPPORTEUR
Professeur Agrégé d'Ophtalmologie	
M. TOUIHEME NABIL.....	} JUGES
Professeur Agrégé d'Oto-rhino-laryngologie	
M. IFERKHASS SAID.....	
Professeur Agrégé d'Ophtalmologie	
M. EL GUENDOZ FAYCAL.....	
Professeur Agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

PLAN

PLAN	1
LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
Chapitre I : PATIENTS ET METHODES	13
I. Généralités	14
II. Patients	14
III. Méthodes	14
Chapitre II : RESULTATS	18
I. Épidémiologie descriptive	19
Chapitre III : DISCUSSION	53
I. Rappels	55
II. Description des données.....	112
III. Épidémiologie analytique	120
IV. Diagnostic de la rétinopathie diabétique	133
V. Dépistage de la rétinopathie diabétique	143
VI. Prise en charge thérapeutique	149
Chapitre IV : RECOMMANDATIONS	164
I. Prévention et dépistage précoce.....	165
II. Prise en charge de la rétinopathie diabétique	168
CONCLUSION	174
RESUMES	176
BIBLIOGRAPHIE	183

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients diabétiques selon l'âge	20
Figure 2 : Âge et prévalence de la RD	20
Figure 3 : Sexe et prévalence de la rétinopathie diabétique.	21
Figure 4 : Sévérité de la rétinopathie diabétique dans la tranche masculine.	22
Figure 5 : Sévérité de la rétinopathie diabétique dans la tranche féminine.	22
Figure 6 : Répartition des patients selon les antécédents de chirurgie de cataracte...23	
Figure 7 : Prévalence de la rétinopathie diabétique chez les patients pseudophaques.....	23
Figure 8 : Répartition des patients selon le type de diabète.....	24
Figure 9 : Prévalence de la rétinopathie diabétique selon le type de diabète.	24
Figure 10 : Sévérité de la rétinopathie diabétique chez les patients ayant un diabète de type 2	25
Figure 11 : Sévérité de la rétinopathie diabétique chez les patients ayant un diabète de type 1	26
Figure 12 : Répartition des patients en fonction de l'âge de découverte du diabète. .27	
Figure 13 : Âge de découverte du diabète et prévalence de la rétinopathie diabétique.....	27
Figure 14 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et ancienneté du diabète.....	28
Figure 15 : Répartition des patients ayant une durée d'évolution de diabète de moins de 10ans, selon les différents stades de la rétinopathie diabétique.	29
Figure 16 : Répartition des patients ayant une durée d'évolution de diabète de 10 à 15 ans, selon les différents stades de la rétinopathie diabétique.	30
Figure 17 : Répartition des patients ayant une durée d'évolution de diabète supérieure à 15ans, selon les différents stades de la rétinopathie diabétique.	31
Figure 18 : Répartition des patients selon le type de traitement.	32
Figure 19 : La prévalence de la rétinopathie diabétique et type de traitement.....	33
Figure 20 : Répartition des patients selon l'hémoglobine glyquée.	34
Figure 21 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et équilibre glycémique.....	35
Figure 22 : Répartition des patients selon le motif de consultation.....	36
Figure 23 : Prévalence de la rétinopathie diabétique selon le motif de consultation. .36	
Figure 24 : Répartition des patients selon l'acuité visuelle de l'œil droit.	37

Figure 25 : Répartition des patients selon l'acuité visuelle de l'œil gauche.	37
Figure 26 : Rétinopathie diabétique et baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit.	38
Figure 27 : Rétinopathie diabétique et baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche.	38
Figure 28 : Répartition des patients selon l'examen des annexes.	39
Figure 29 : Rétinopathie diabétique et annexes.	40
Figure 30 : Répartition des patients selon la mesure de la pression intra oculaire (PIO).....	40
Figure 31 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et pression intra oculaire.	41
Figure 32 : Répartition des patients selon la présence ou absence de cataracte.	42
Figure 33 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et cataracte.....	42
Figure 34 : Hypertension artérielle chez la population étudiée.	43
Figure 35 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et hypertension artérielle.	44
Figure 36 : Répartition des patients selon la présence ou absence de néphropathie diabétique.....	45
Figure 37 : Néphropathie diabétique et la rétinopathie diabétique.....	46
Figure 38 : Répartition des patients selon le profil lipidique.	47
Figure 39 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et dyslipidémie.	48
Figure 40 : Prévalence de la rétinopathie diabétique.	49
Figure 41 : Classification de la rétinopathie diabétique.	49
Figure 42 : Répartition des patients selon les résultats de l'OCT.	50
Figure 43 : Répartition des patients selon le type d'œdème maculaire.....	51
Figure 44 : Répartition des patients selon le traitement par Laser.	52
Figure 45 : représentation schématique de l'œil.	55
Figure 46 : Coupe histologique des tuniques de l'œil.....	56
Figure 47 : Image en microscopie optique d'une coupe semi-fine de rétine de souris adulte ; Coloration au bleu de toluidine.	58
Figure 48 : Coupe semi-fine de la région périmaculaire d'une rétine humaine ; Coloration au bleu de toluidine.....	58
Figure 49 : Photographies du fond d'œil avec repères anatomiques et dimension des différentes zones rétiniennes. En particulier, repère des zones de la rétine centrale.....	62
Figure 50 : Représentation schématique macroscopique de la rétine antérieure.	62

Figure 51 : Coupe demi-fine d'une macula de singe, colorée au bleu de toluidine, montrant les différentes épaisseurs de la rétine au niveau fovéolaire, maculaire et paramaculaire.[9].....	63
Figure 52 : Composition schématique de la rétine	67
Figure 53 : Rétine externe et épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).	72
Figure 54 : Schématisation de cônes et bâtonnets.....	74
Figure 55 : Représentation des cellules gliales de Müller.....	84
Figure 56 : Vascularisation de la rétine	87
Figure 57 : Représentation schématique des vaisseaux de la choroïde (A) et des veines vortiqueuses (B)	90
Figure 58 : Visualisation de la vascularisation choroïdienne par différentes méthodes d'observation.	91
Figure 59 : Différents mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique.....	94
Figure 60 : Mécanismes possibles par lesquels le stress oxydatif active les voies métaboliques conduisant à la rétinopathie diabétique.....	98
Figure 61 : Microphotographie d'une rétine de patient atteint de rétinopathie diabétique (Immunomarquage du facteur Willebrand)	102
Figure 62 : Carte géographique de la prévalence du diabète dans le monde	112
Figure 63 : Le nombre de diabétiques en 2000 et l'estimation en 2030 dans le monde.	114
Figure 64 : montrant l'estimation du nombre des diabétiques dans les pays développés selon l'âge (2000,2030)	115
Figure 65 : montrant le nombre de patients diabétiques dans les pays en voie de développement selon l'âge (2000,2030)	115
Figure 66 : Les causes mondiales de la cécité due aux maladies oculaires excluant les défauts de réfraction	118
Figure 67 : Estimation mondiale des atteintes visuelles par régions OMS.....	119
Figure 68 : Image de rétinographie montrant un aspect de fond d'œil normal.	136
Figure 69 : Fond d'œil objectivant la présence de néovaisseaux précapillaires.....	136
Figure 70 : Angiographie rétinienne objectivant des hémorragies ponctuées, en flamèche et des AMIR : Rétinopathie diabétique non proliférative modérée.	139

Figure 71 : <i>Angiographie rétinienne montrant des lésions d'ischémie rétinienne périphérique : Rétinopathie diabétique non proliférative modérée.....</i>	140
Figure 72 : <i>Angiographie rétinienne montrant des néovaisseaux rétiniens : rétinopathie diabétique proliférante.....</i>	140
Figure 73 : <i>Angiographie rétinienne : rétinopathie diabétique proliférante.</i>	141
Figure 74 : <i>Risque de progression de la rétinopathie diabétique (RD) dans les groupes initialement traités intensivement et de façon conventionnelle</i>	151

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe	21
Tableau 2 : Répartition des patients selon la durée d'évolution du diabète.....	28
Tableau 3 : Classification de la rétinopathie diabétique (RD) (selon l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques [Alfediam, 1996]).	108
Tableau 4 : Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM.....	111
Tableau 5 : Classification de l'œdème maculaire selon la classification internationale de la société américaine d'ophtalmologie (2003).....	111
Tableau 6 : La prévalence de la rétinopathie diabétique selon le sexe.....	121

LISTE DES ABREVIATIONS

ADO	: Antidiabétiques Oraux
AGE	: Advanced Glycation End Products= Produits Avancés De Glycation
ALFEDIAM	: Association De Langue Française Pour L'étude Du Diabète Et Des Maladies Métaboliques
AMIR	: Anomalies Microvasculaires Intrarétiniennes
BHR	: Barrière Hémato-Rétinienne
CURES	: Chennai Urban Rural Epidemiology Study
ETDRS	: Early Treatment Of Diabetic Retinopathy Study
HbA1C	: Hémoglobine Glyquée
HTA	: Hypertension Artérielle
IEC	: Inhibiteurs De L'enzyme De Conversion
LDL	: Low Density Lipoprotein
OCT	: Optical Cohérence Tomography
OMC	: Œdème Maculaire Cystoïde
PPR	: Photocoagulation Panrétinienne
RD	: Rétinopathie Diabétique
RDNP	: Rétinopathie Diabétique Non Proliférante
RDP	: Rétinopathie Diabétique Proliférante
RTA	: Retinal Thikness Analyser
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
WESDR	: Winsconsin Epidemiologic Study Of Diabetic Retinopathy

INTRODUCTION

Le diabète constitue un problème de santé publique mondial. En 2013, le nombre de patients diabétiques était estimé à 382 millions d'individus. Ce nombre atteindra les 592 millions à l'horizon 2035. [1]

Le diabète sucré est le plus fréquent des troubles endocriniens ; dû à un défaut ou insuffisance de sécrétion d'insuline, ce qui entraîne une hyperglycémie chronique. Il est défini par une glycémie plasmatique à jeun à 1,26 g/l ou une valeur de 2 g/l à la 120ème minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Différents types du diabète devrait être distingués :

Diabète type 1, environ 10% des patients, survient généralement à un âge jeune (inférieur à 20ans). Il est caractérisé par un manque absolu de l'insuline causé par une réduction de la masse des cellules bêta du pancréas. Cela peut être le résultat de processus auto-immun.

Diabète de type 2, environ 90% des diabétiques, débute généralement après l'âge de 30 ans comme une maladie multifactorielle qui peut entraîner une mauvaise sécrétion d'insuline, un dysfonctionnement d'insuline et / ou une résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques.

Diabète gestationnel est un type qui se manifeste pour la première fois ou que l'on dépiste pendant la grossesse. 70% des malades évoluent vers un diabète permanent au bout de 10 ans.

Une grande variété d'affections relativement peu courantes sont classées comme « autres types particuliers ». Ces affections sont surtout des formes de diabète définies génétiquement ou associées à d'autres maladies ou à l'usage de médicaments.

Au cours de l'évolution du diabète, des complications apparaissent telles que la microangiopathie et/ou la macroangiopathie avec des implications socio-économiques majeures. Les dépenses directes de santé du diabète s'étendent

généralement de 2,5% à 15% de budgets annuels de santé [2], selon la prévalence de diabète et la sophistication des services disponibles.

La gravité du diabète provient des complications microvasculaires induites par l'hyperglycémie chronique. Dix à 20% des patients diabétiques vont décéder d'une insuffisance rénale ; 50% d'entre eux vont décéder d'une complication cardiovasculaire. On estime à 50% le pourcentage de patients diabétiques souffrant d'une atteinte du système nerveux périphérique pouvant conduire à une amputation d'un membre inférieur [1].

La rétinopathie diabétique est la principale complication ophtalmologique du patient diabétique. C'est une microangiopathie qui survient fréquemment après 10 à 20 ans d'évolution du diabète et quel que soit son type, plusieurs facteurs interviennent dans sa genèse représentée essentiellement par la durée d'évolution du diabète [3].

Deux processus pathologiques peuvent être observés : une hyperperméabilité vasculaire et des phénomènes occlusifs. Les anomalies rétiniennes qui la caractérisent suivent une évolution prédictible sans variations majeures dans leur ordre d'apparition. Les stades précoces se caractérisent par des occlusions et des dilatations vasculaires rétiniennes. Ensuite, elle évolue vers une rétinopathie proliférante avec apparition de néo-vaisseaux [4].

Elle représente la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans, en population générale, dans l'ensemble des pays industrialisés [1].

L'évolution vers le handicap visuel est souvent liée à une prise en charge tardive de la rétinopathie diabétique. Du fait de son évolution silencieuse dans les stades débutants, seul un examen régulier et systématique des patients diabétiques permettrait de diagnostiquer et de traiter précocement ces patients [1].

Le diagnostic précoce de la rétinopathie diabétique par un examen annuel du fond d'œil permet une prise en charge appropriée. La photocoagulation au laser, lorsqu'elle est entreprise en temps utile, est un traitement curatif efficace qui permet, dans la majorité des cas, d'éviter le risque de malvoyance.

L'évolution des connaissances en matière d'ophtalmologie et de diabétologie ont permis ces dernières années une meilleure compréhension de la rétinopathie diabétique, notamment en ce qui concerne sa relation avec l'hyperglycémie chronique [5]. Elle a bénéficié de progrès diagnostiques et thérapeutiques améliorant la prise en charge et la qualité de vie du patient diabétique [6].

L'importance du problème médico-social posé par la rétinopathie diabétique ne peut être niée. L'épidémiologie d'une telle conséquence du diabète mérite donc toute l'attention des médecins. Une telle étude, est peu développée au Maroc, les publications à ce sujet sont pour la majorité, anglo-saxonnes.

Selon l'enquête nationale du Ministère de la Santé marocain la rétinopathie diabétique menace la santé d'au moins un million d'individus, elle est souvent diagnostiquée tardivement au stade de complications.

Le but de ce travail est d'établir un bilan épidémiologique de base de la rétinopathie diabétique à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès et d'analyser les facteurs de risque influençant sa survenue afin d'améliorer la prise en charge et le traitement. De même, cette étude nous permettra de mettre le point sur les insuffisances de prise en charge et de diminuer le coût global de ses complications en terme humain et financier.

{Fin du Chapitre Préliminaire : INTRODUCTION}

PATIENTS ET METHODES

Chapitre I :	13
I. GENERALITES	14
II. PATIENTS.....	14
III. METHODES	15
1. Interrogatoire.....	15
2. Bilan Biologique	15
3. Examen ophtalmologique	16
4. Photographie (FO)	16
5. Angiographie rétinienne	16
6. OCT maculaire	17
7. Classification des patients	17

I. Généralités

Ce travail est une étude prospective descriptive visant à évaluer la prévalence de la rétinopathie diabétique et à dégager l'état du suivi et équilibre du diabète par le biais de l'HbA1c et la tension artérielle ; deux facteurs déterminant dans l'évolution de la rétinopathie diabétique.

Cette étude a été réalisée sur une période s'étendant entre Février et Décembre 2021, au service d'ophtalmologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail à Meknès, où une consultation hebdomadaire spécialement conçue pour les patients diabétiques s'effectue.

II. Patients

Le groupe est constitué de 100 patients atteints de diabète type 1 et 2 confondus, ayant consulté dans notre service, spécialisé en ophtalmologie, dans le cadre de la surveillance et du dépistage de la rétinopathie diabétique.

Ces patients ont été adressés en consultation d'ophtalmologie par :

- Les endocrinologues des hôpitaux périphériques et quelques cabinets privés de Meknès.
- Le service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

III. Méthodes

Une fiche d'information préétablie nous a permis de recueillir les informations concernant chaque patient.

Le questionnaire utilisé était composé des parties suivantes :

1. Interrogatoire

La première partie était consacrée à l'interrogatoire et permettait de collecter les données concernant le patient et ses antécédents, ainsi que le diabète et ses complications :

- Âge ;
- Sexe ;
- Type de diabète : diabète de type 1 / diabète de type 2 ;
- Age de découverte du diabète : avant 30 ans / après 30 ans ;
- Traitement suivi : régime seul, antidiabétiques oraux ou insulinothérapie.
- Durée d'évolution du diabète ;
- Association à une hypertension artérielle ;
- Macroangiopathie : artériopathie, pied diabétique, coronaropathie, néphropathie ;
- Présence d'un syndrome d'apnée de sommeil ;
- Existence d'antécédents oculaires infectieux ;
- Présence d'un glaucome ;
- Grossesse ou allaitement ;
- Antécédent d'une chirurgie de cataracte.

2. Bilan biologique

Un bilan biologique était demandé pour :

- Apprécier l'équilibre glycémique ; fait d'une glycémie à jeun et HbA1c
- Rechercher une dyslipidémie et une protéinurie

Compte tenu des limites financières de l'étude, ces examens biologiques n'ont été réalisés que chez certains patients.

3. Examen ophtalmologique

La deuxième partie comportait :

- Motif de consultation ;
- Acuité visuelle de loin évaluée à l'échelle de Snellen ;
- Évaluation de la transparence de la cornée ;
- État de l'iris à la recherche de rubéose irienne ;
- Cristallin à la recherche d'une cataracte ;
- Prise de tonus oculaire par le tonomètre à aplanation de Goldman ;
- Reflexe photomoteur.

4. Fond d'œil

Cet examen était pratiqué chez la totalité des patients, après dilatation pupillaire et à l'aide d'une ophtalmoscopie directe et indirecte pour améliorer la sensibilité de l'examen.

Il est destiné à étudier les structures oculaires à l'arrière du cristallin, et plus particulièrement la rétine, il recherchait les signes de rétinopathie diabétique, tout en précisant leur siège et leur nombre.

5. Angiographie rétinienne

L'angiographie à la FLUORESCEINE est un examen qui permet l'étude de la vascularisation rétinienne et choroïdienne. Il était prévu chez les patients présentant des signes de rétinopathie diabétique, et ce prenant les différents quadrants de la périphérie rétinienne afin de préciser la gravité et l'étendue de l'ischémie rétinienne.

Mais dans notre étude, l'angiographie à la FLUORESCEINE n'a pas pu être réalisée pour des raisons techniques, sauf pour quelques patients.

6. OCT maculaire

Cet examen est facile à réaliser et ne présentait aucun risque pour les patients ; ce qui en a fait une alternative séduisante à l'angiographie à la FLUORESCEINE et a été pratiqué chez la quasi-totalité des patients.

Cette méthode d'imagerie, complémentaire à l'examen du fond d'œil, a permis de rechercher certaines pathologies telles que la maculopathie diabétique.

7. Classifications des patients

Au terme de l'examen clinique les patients ont été répartis selon la nouvelle classification de DRS et ETDRS (*early treatment of diabetic retinopathy study*)^[7] :

- Absence de RD ;
- Rétinopathie diabétique non proliférante minime ;
- Rétinopathie diabétique non proliférante modérée ;
- Rétinopathie diabétique non proliférante sévère ;
- Rétinopathie diabétique proliférante débutante ;
- Rétinopathie diabétique proliférante modérée ;
- Rétinopathie diabétique proliférante sévère ;
- Rétinopathie diabétique compliquée.

La classification de la maculopathie diabétique selon L'ETDRS distingue :

- Maculopathie ischémique
- Maculopathie œdémateuse

Les résultats ont été analysés en utilisant le logiciel « Power Bi ».

Les graphiques ont été également créés en utilisant le logiciel « Power Bi ».

{Fin du Chapitre I : PATIENTS ET METHODES}

RESULTATS

Chapitre II :

I. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE.....	19
1. Patients	19
1 - 1. Age	19
1 - 2. Sexe	21
1 - 3. Antécédents.....	23
2. Diabète	24
2 - 1. Type du diabète	24
2 - 2. Age de la découverte du diabète	26
2 - 3. Durée d'évolution du diabète	28
2 - 4. Traitement	32
2 - 5. Équilibre glycémique.....	33
3. Données cliniques	35
3 - 1. Motif de consultation	35
3 - 2. Examen ophtalmologique.....	37
3 - 3. Examen général	43
3 - 4. Autres facteurs de risque de la rétinopathie diabétique	47
3 - 5. Répartition des patients selon la classification d'ETDRS	49
4. Données paracliniques	50
5. Prise en charge de la rétinopathie diabétique.....	52

I. Épidémiologie descriptive

1. Patients

1 - 1. Age

L'âge moyen de nos patients est de 55 ans, avec des extrêmes allant d'un minimum de 25 ans à un maximum de 82 ans.

La tranche d'âge la plus touchée se situe au-delà de 50ans, soit 65% des patients de la population étudiée. (*Fig. 1*)

L'âge moyen des patients atteints de rétinopathie diabétique est de 62 ans avec des extrêmes allant de 37 ans à 82 ans.

La moyenne d'âge des patients qui ne sont pas atteints d'une rétinopathie diabétique était de 45ans, avec des extrêmes allant de 25 ans à 65 ans.

Plus de 80% des patients dont l'âge était supérieur ou égal à 50ans ont une rétinopathie diabétique, alors que seulement 16,9% de ces patients n'étaient pas atteints de la maladie.

On a noté qu'un pourcentage de 90% des patients, dont l'âge est entre 30 et 50 ans, n'ont pas de rétinopathie diabétique. (*Fig. 2*)

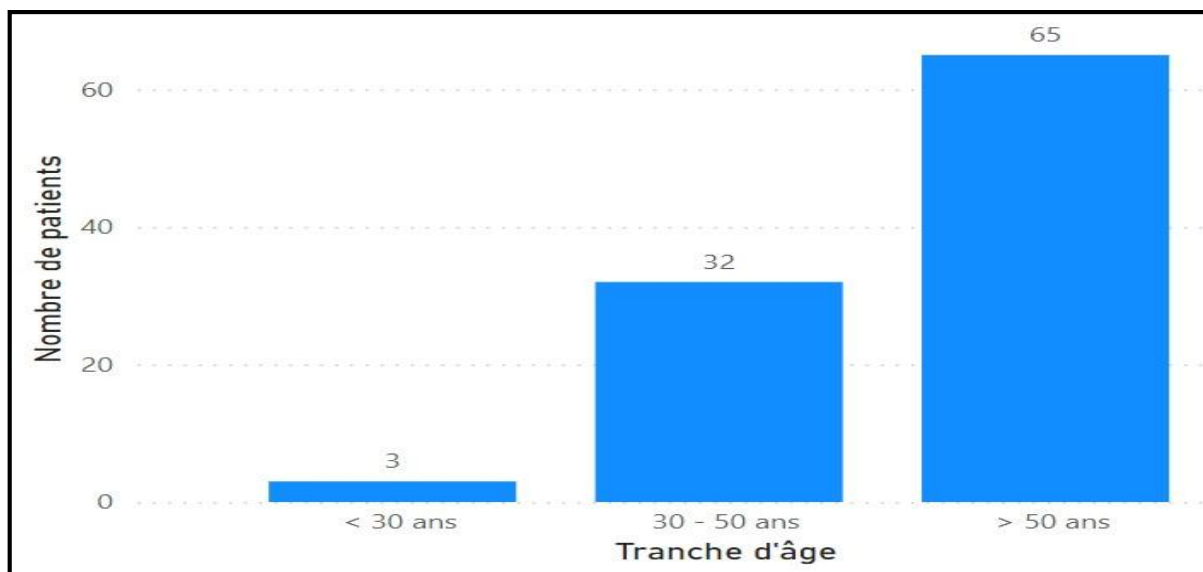


Figure 1 : Répartition des patients diabétiques selon l'âge

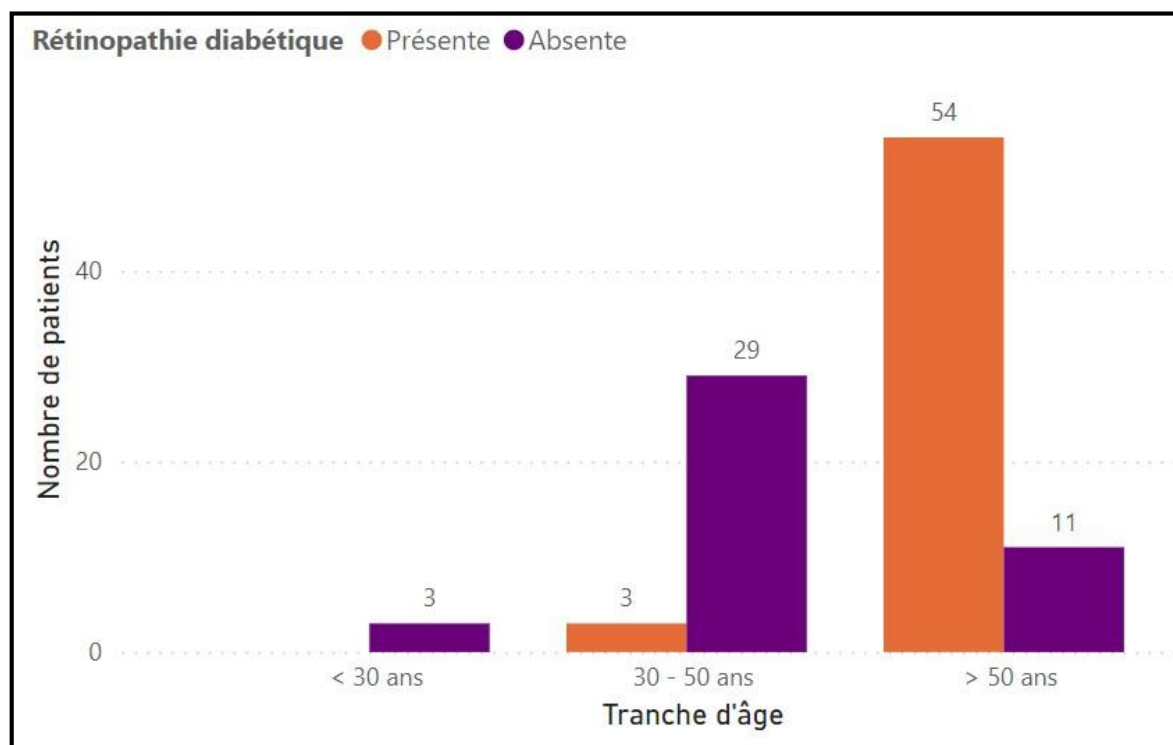


Figure 2 : Age et prévalence de la RD

1 - 2. Sexe

Les femmes diabétiques de notre population sont plus nombreuses que les hommes diabétiques, avec un sex-ratio de F/H = 1.32. (Tab. 1)

La prévalence de la rétinopathie diabétique est plus élevée chez les hommes diabétiques que chez les femmes diabétiques.

Plus de 30% des patients ont une rétinopathie diabétique, alors que seulement 26% des patientes ont une rétinopathie diabétique.

Donc la prévalence de la rétinopathie diabétique est plus élevée chez les hommes. (Fig. 3)

Tableau 1: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Féminin	57	57%
Masculin	43	43%

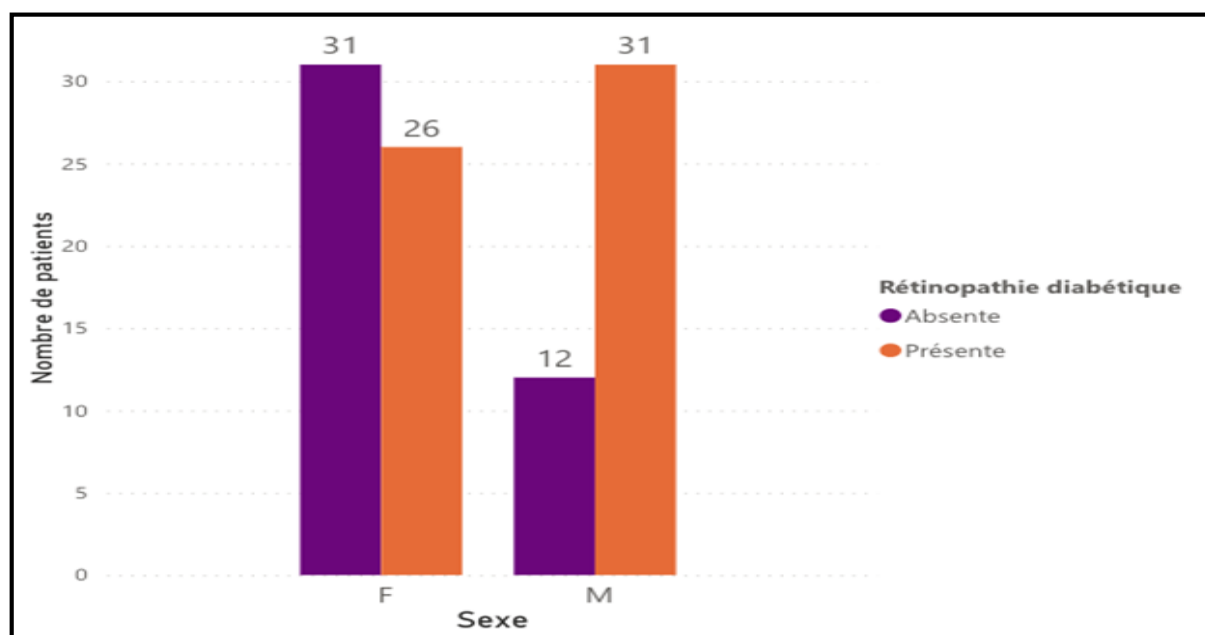


Figure 3 : Sexe et prévalence de la rétinopathie diabétique.

La rétinopathie diabétique proliférante sévère a touché 23,26% des patients diabétiques de sexe masculin, et 15,79% des patients diabétiques de sexe féminin.

La rétinopathie diabétique non proliférante sévère a touché 16,28% des patients diabétiques de sexe masculin contre 7,02% des patients diabétiques de sexe féminin.

(Fig. 4 et 5)

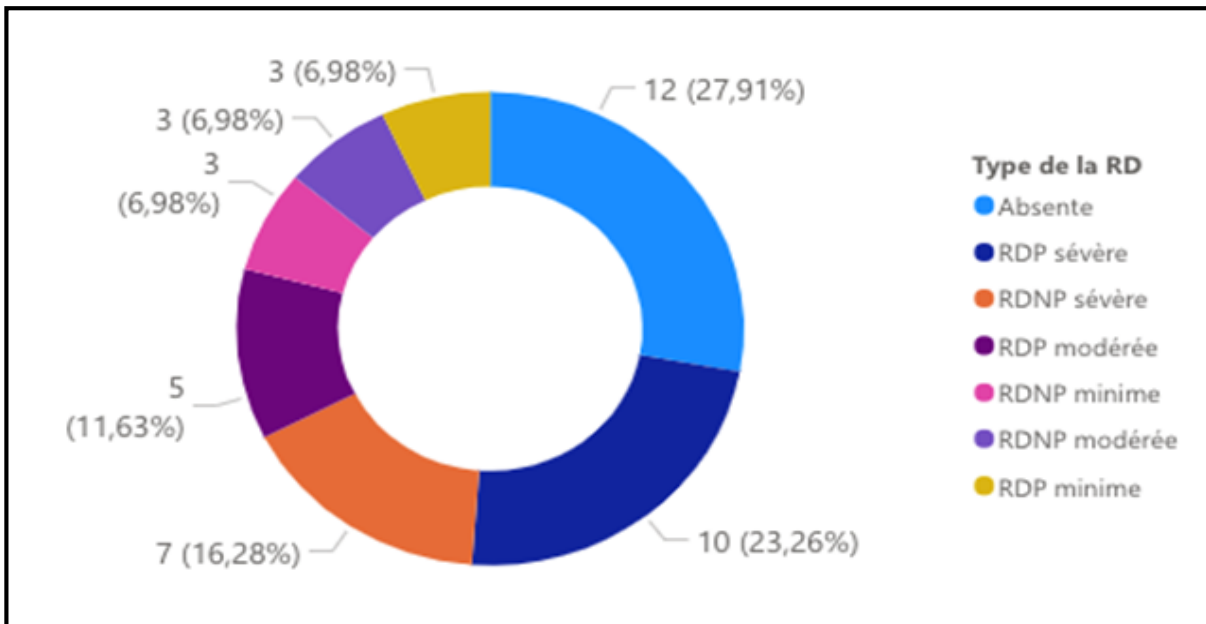


Figure 4 : Sévérité de la rétinopathie diabétique dans la tranche masculine.

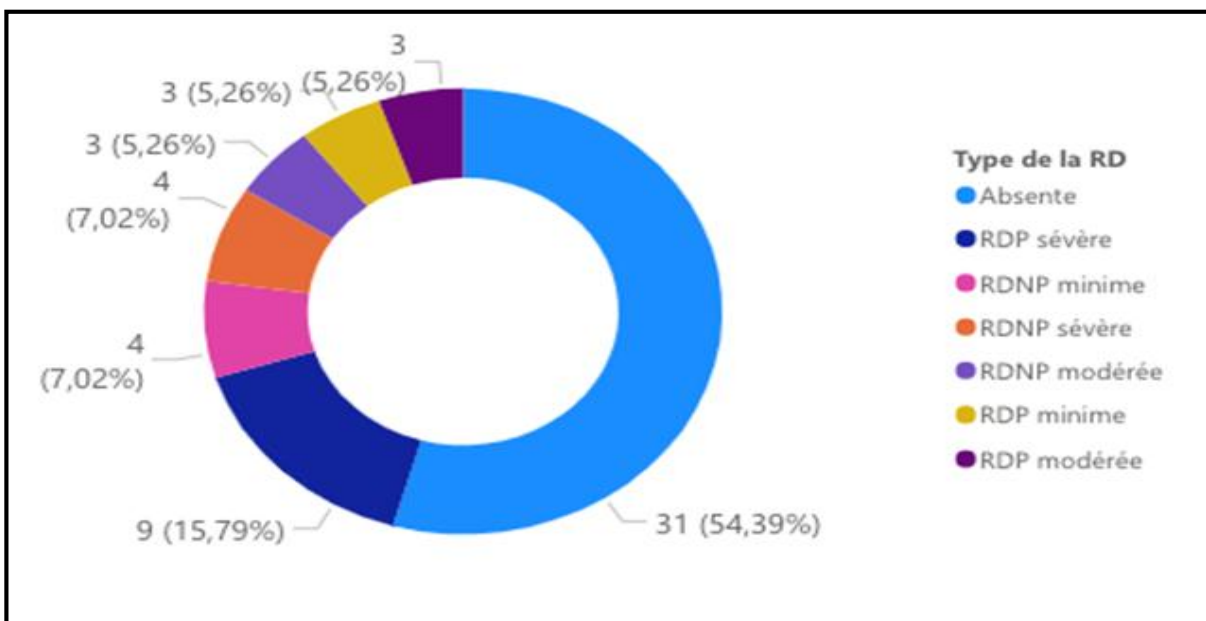


Figure 5 : Sévérité de la rétinopathie diabétique dans la tranche féminine.

1 - 3. Antécédents

La majorité de nos patients ne présentaient pas d'antécédents de chirurgie de cataracte, notamment 88%.

22% des patients, tous sexes confondus, étaient pseudophaques. (Fig. 6)

On a pu noter que, 75% des patients pseudophaques, avaient aussi des signes de rétinopathie diabétique.

Chez les patients qui n'avaient pas d'antécédents de chirurgie de cataracte, la rétinopathie diabétique a été retrouvée dans 54% des cas. Les 40 patients restants ne présentaient aucun signe de rétinopathie diabétique. (Fig. 7)

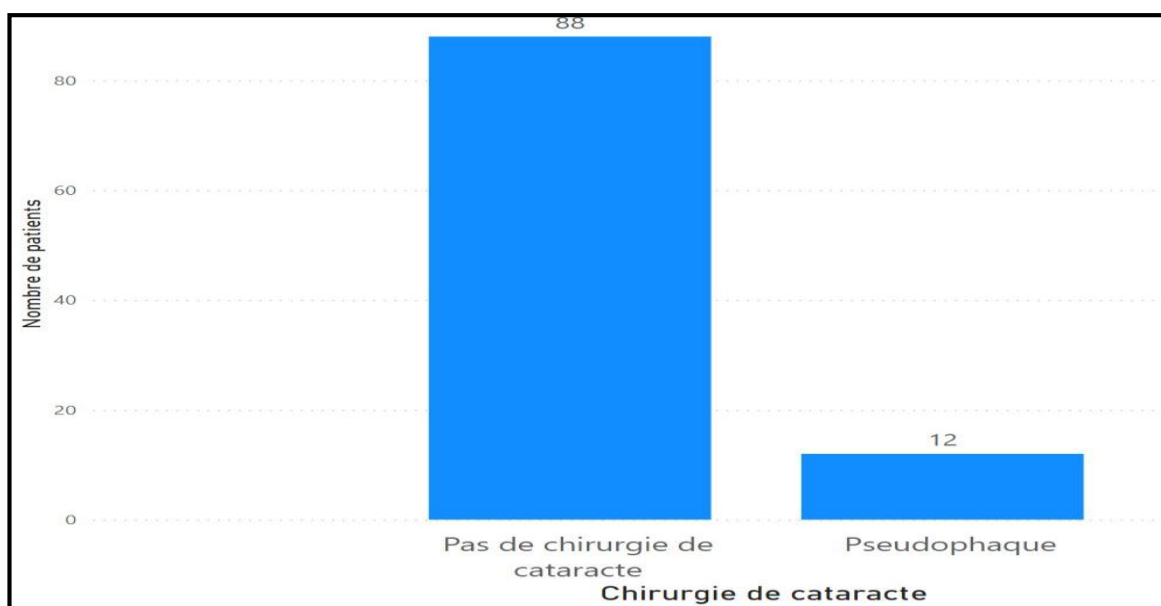


Figure 6 : Répartition des patients selon les antécédents de chirurgie de cataracte.

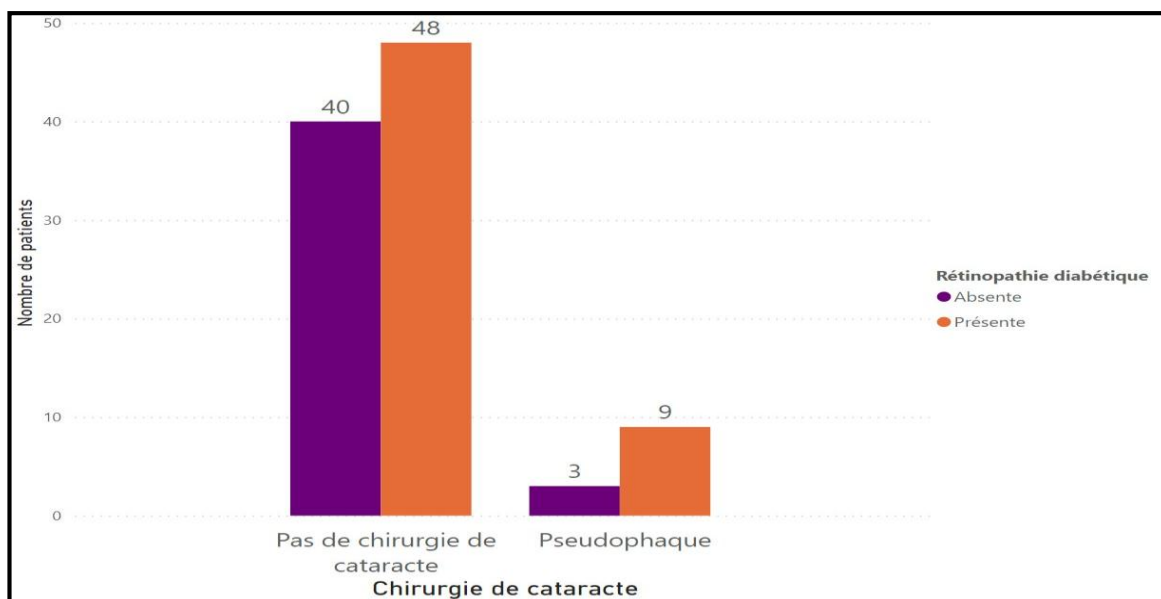


Figure 7 : Prévalence de la rétinopathie diabétique chez les patients pseudophaques.

2. Diabète

2 - 1. Type de diabète

Les patients atteints de diabète de type 2 sont trois fois plus nombreux que ceux atteints de diabète de type 1. (Fig. 8)

La prévalence de rétinopathie diabétique est nettement élevée chez les patients diabétiques de type 2. (Fig. 9)

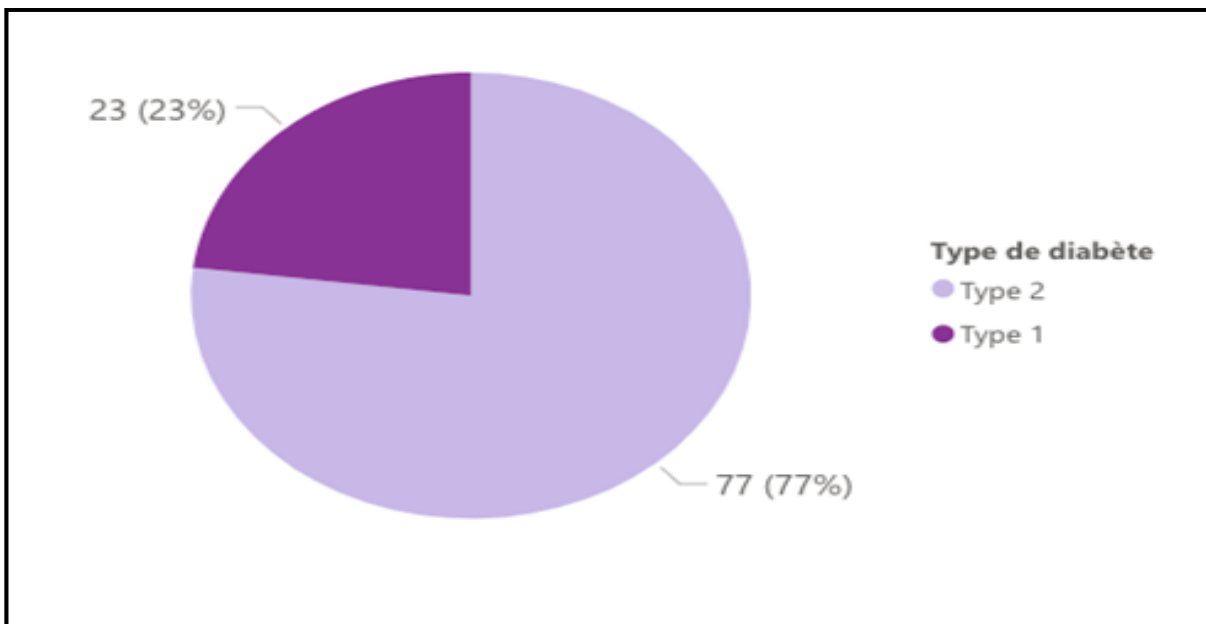


Figure 8 : Répartition des patients selon le type de diabète.

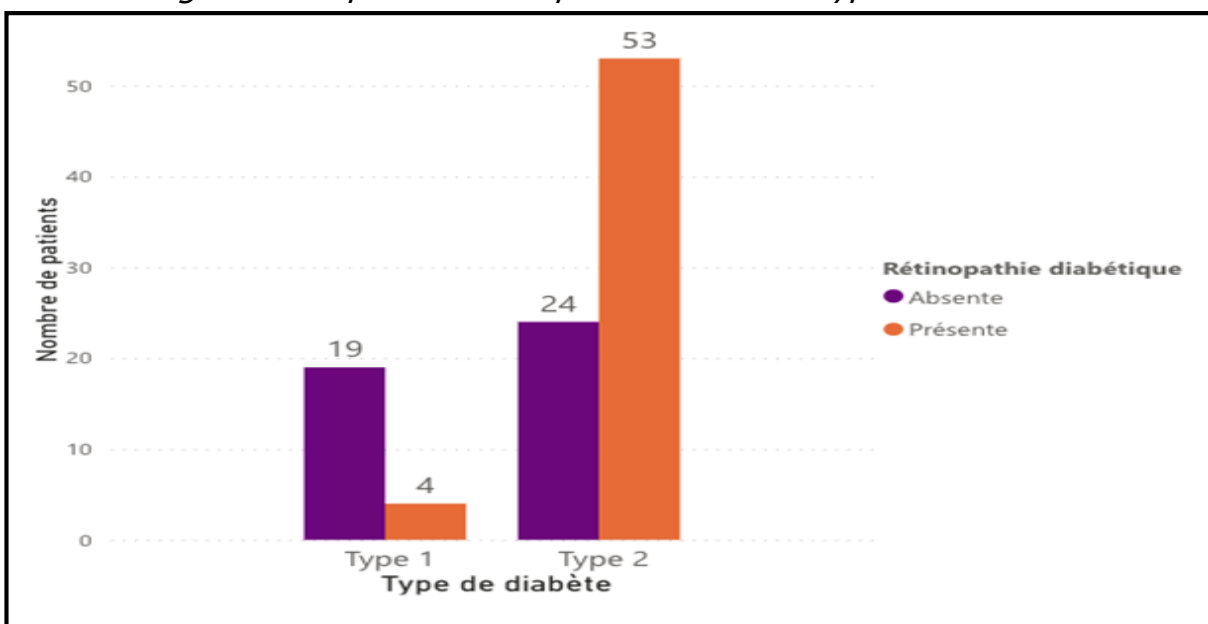


Figure 9 : Prévalence de la rétinopathie diabétique selon le type de diabète.

On a pu noter que la rétinopathie diabétique de type proliférante est retrouvée chez 75% des patients diabétiques de type 1. Par ailleurs, elle a été retrouvée seulement chez 56,6% des patients ayant un diabète de type 2. (Fig. 10 et 11)

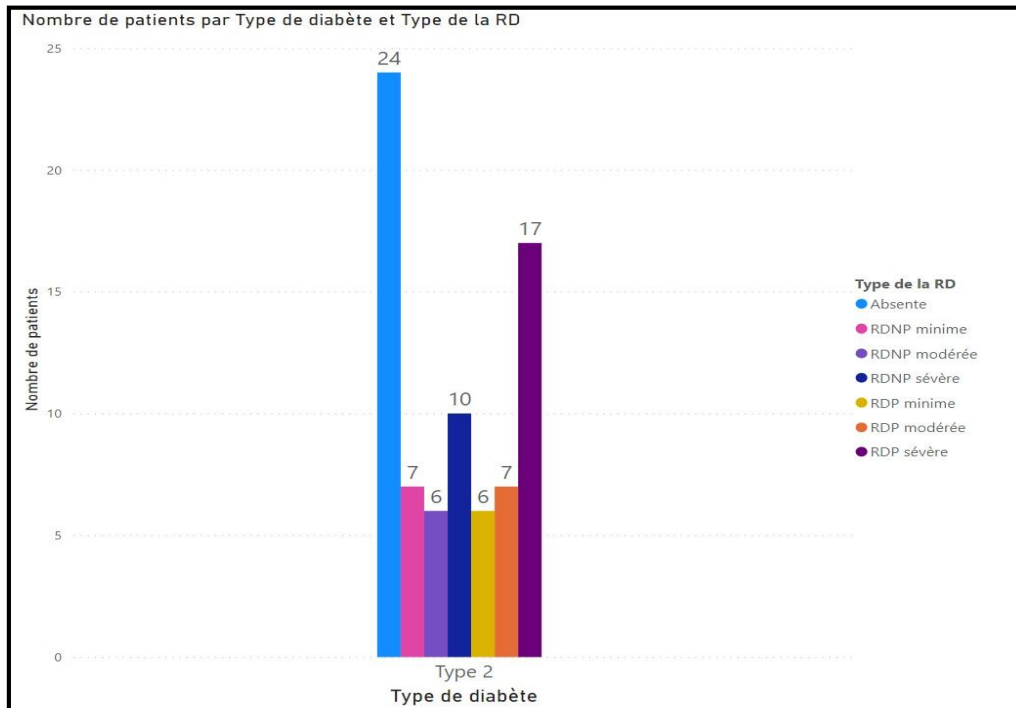


Figure 10 : Sévérité de la rétinopathie diabétique chez les patients ayant un diabète de type 2

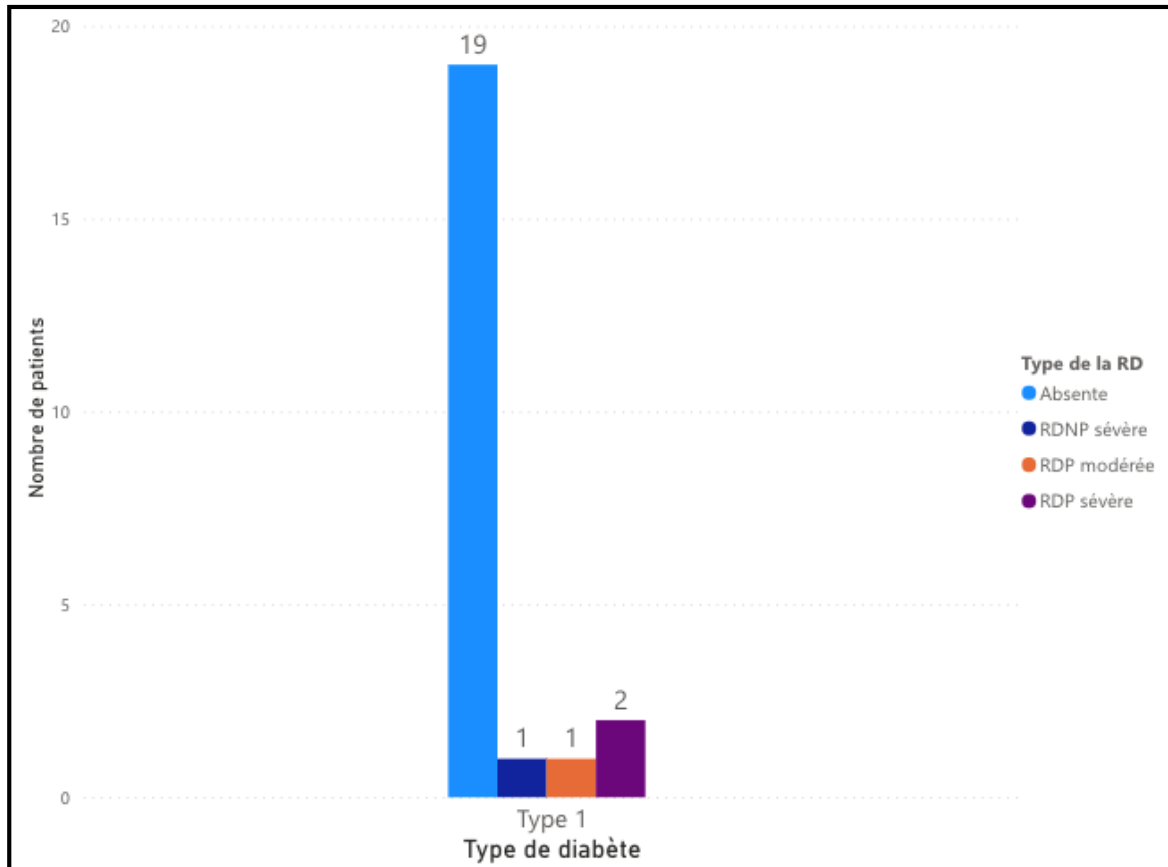


Figure 11 : Sévérité de la rétinopathie diabétique chez les patients ayant un diabète de type 1

2 – 2. Age de découverte du diabète

La plupart des patients ont un âge de découverte du diabète supérieur à 30ans.

(Fig. 12)

La prévalence de la rétinopathie diabétique est élevée pour les patients chez qui le diabète a été diagnostiqué après l'âge de 30ans.

Un pourcentage de 53% des patients de l'échantillon, soit 67,08% des patients dont l'âge de découverte du diabète était au-delà de 30ans, présentaient une rétinopathie diabétique.

Cependant moins de 5% des patients inclus dans l'étude, soit 19,04% des patients dont l'âge de découverte du diabète était moins de 30ans, présentaient une rétinopathie diabétique. La plupart de ces malades, soit 80,95%, ne présentaient pas de rétinopathie diabétique. (Fig. 13)

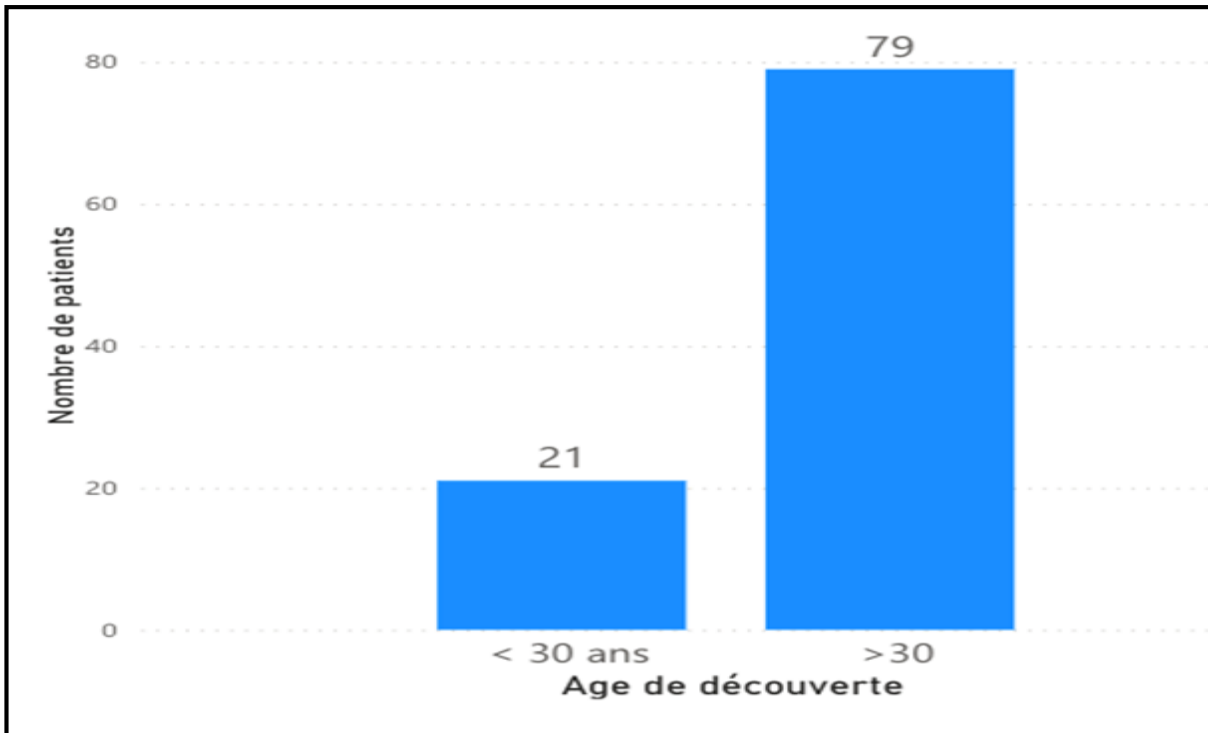


Figure 12 : Répartition des patients en fonction de l'âge de découverte du diabète.

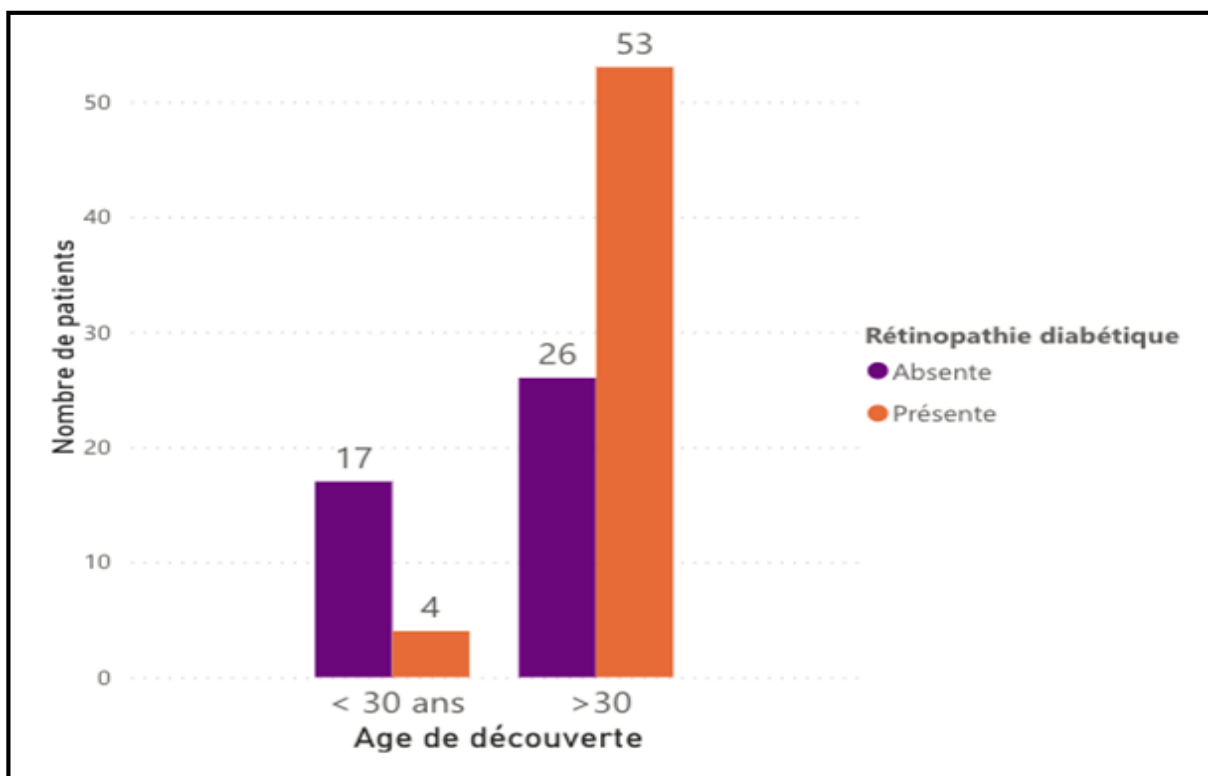


Figure 13 : Age de découverte du diabète et prévalence de la rétinopathie diabétique.

2 - 3. Durée d'évolution du diabète

Vu l'importance de la durée d'évolution du diabète dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique citée dans plusieurs écrits, notre étude a réparti notre échantillon en 3 tranches par rapport à la durée d'évolution du diabète.

La durée moyenne d'évolution du diabète chez nos patients est de 12ans, avec des extrêmes allant de 1 à 40 ans.

Les patients qui ont un diabète évoluant depuis moins de 10ans, ou entre 10 et 15ans, ou plus de 15ans, avaient tous un pourcentage similaire. (Tab. 2)

La prévalence de la rétinopathie diabétique est très nettement élevée chez les patients ayant une longue durée d'évolution du diabète. (Fig. 14)

Tableau 2 : Répartition des patients selon la durée d'évolution du diabète

Sexe	Nombre	Pourcentage
< 10 ans	35	35%
10 - 15 ans	33	33%
> 15 ans	32	32%

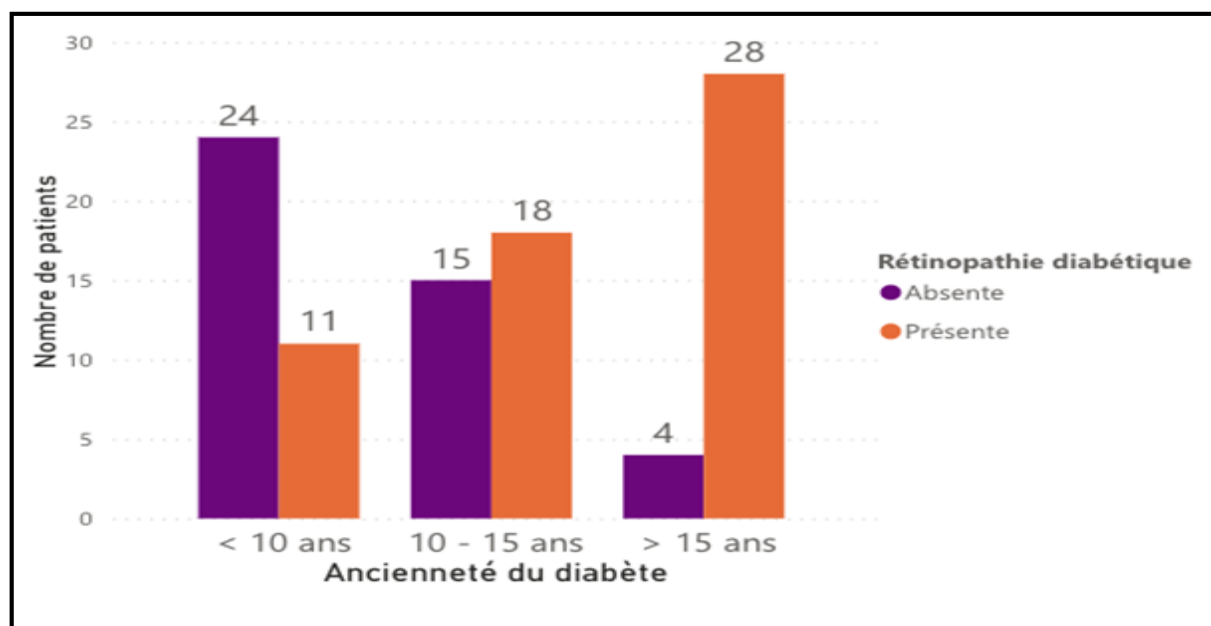


Figure 14 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et ancienneté du diabète.

Nous avons constaté que chez les patients dont le diabète évolue au maximum depuis 10ans que : (Fig. 14 et Fig. 15)

- 31,42% de ces patients ont souffert de la rétinopathie diabétique.
- La rétinopathie diabétique non proliférante sévère a affecté 11,43% de ces patients.
- 5,71% des patients ont présenté des signes de rétinopathie diabétique non proliférante minime, tandis que seulement 2,86% de ces patients avaient une rétinopathie diabétique non proliférante modérée.
- La rétinopathie diabétique proliférante sévère a été présente chez 5,71% des patients de cette tranche.
- 2,86% était le pourcentage des patients atteints d'une rétinopathie diabétique proliférante minime et modérée.

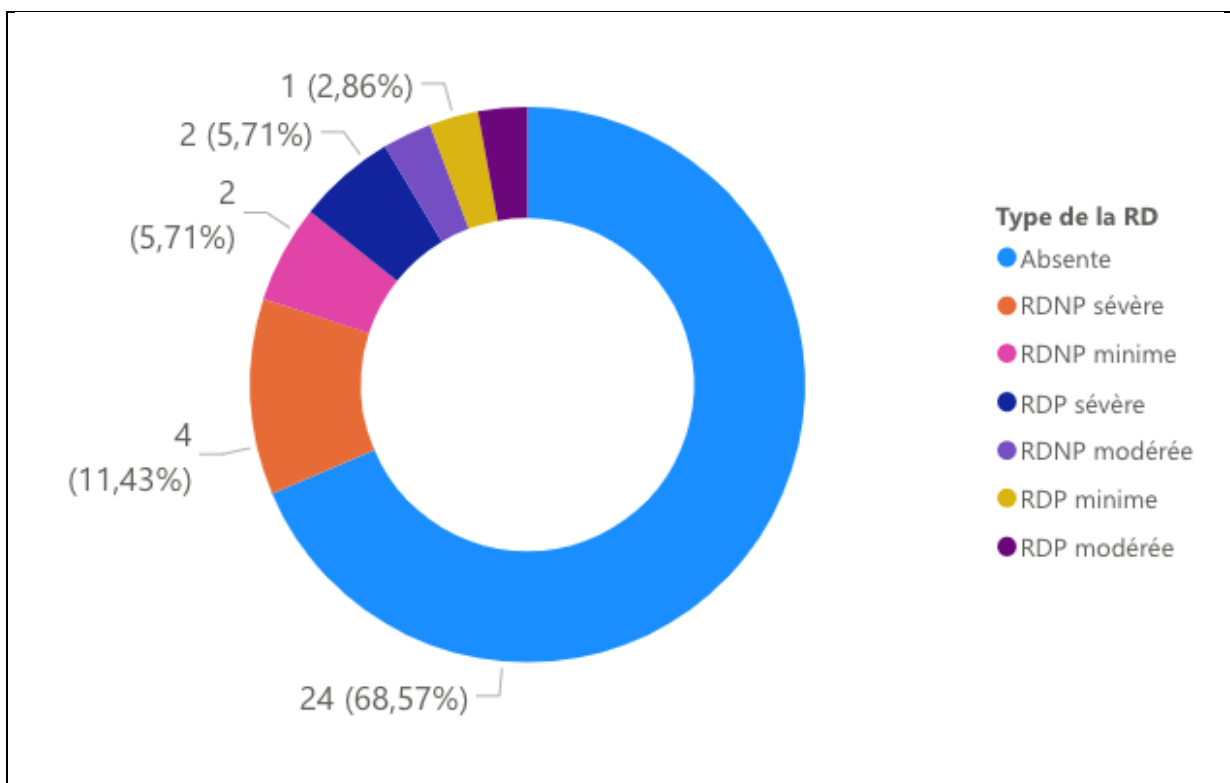


Figure 15 : Répartition des patients ayant une durée d'évolution de diabète de moins de 10 ans, selon les différents stades de la rétinopathie diabétique.

En ce qui concerne les personnes qui ont été atteints du diabète et ayant une durée d'évolution entre 10 et 15ans : (Fig. 16)

- 54,55% de ces patients ont présenté des signes de rétinopathie diabétique.
- La rétinopathie diabétique non proliférante sévère était présente chez 15,15% des patients.
- Les pourcentages des patients atteints de la rétinopathie diabétique proliférante sévère et modérée, ainsi que la rétinopathie diabétique non proliférante minime et modérée, étaient tous similaires.
- 3,03% des patients ont été atteints de rétinopathie diabétique proliférante minime.

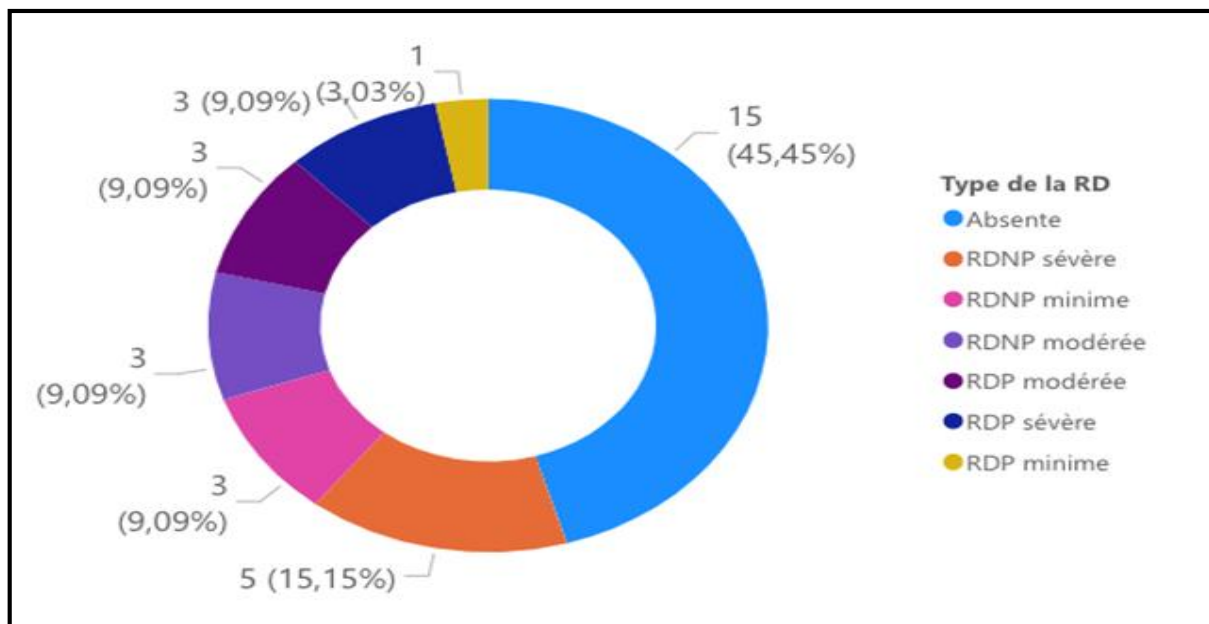


Figure 16 : Répartition des patients ayant une durée d'évolution de diabète de 10 à 15 ans, selon les différents stades de la rétinopathie diabétique.

Pour une durée d'évolution de diabète supérieure à 15ans, les résultats étaient les suivants : (Fig. 17)

- Seulement 12,5% des patients ne présentaient aucun signe de rétinopathie diabétique.
- La rétinopathie diabétique proliférante sévère a touché la majorité de ces patients, soit 43,75% d'entre eux.
- La prévalence de la rétinopathie diabétique proliférante minime et modérée était similaire chez ces patients.
- La rétinopathie diabétique non proliférante, qu'elle soit minime, modérée ou sévère, n'a touché que 6,25% de ces patients.

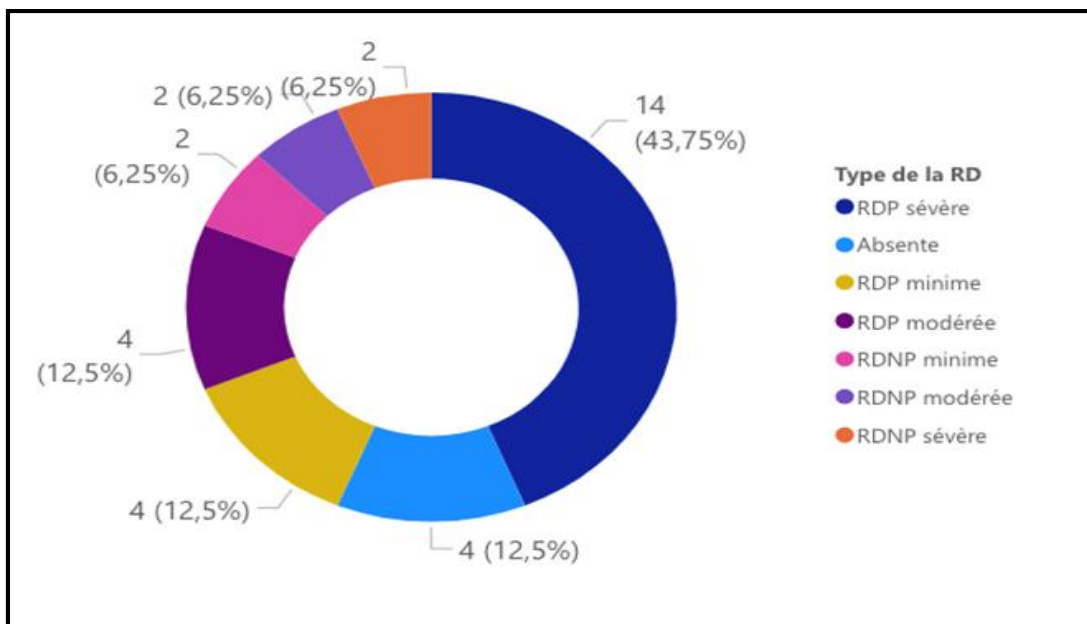


Figure 17 : Répartition des patients ayant une durée d'évolution de diabète supérieure à 15ans, selon les différents stades de la rétinopathie diabétique.

2 - 4. Traitement

La moitié des patients étaient traités par insulinothérapie, 30% de nos malades étaient sous antidiabétiques oraux et 7% des patients étaient sous insulinothérapie et antidiabétique oraux.

Cependant seulement 14% des patients étaient sous régime seul. (Fig. 18)

Les patients traités par insuline ont une prévalence de la rétinopathie diabétique plus élevée.

Seulement 3% des patients de notre échantillon, soit 21,42% des patients qui étaient sous régime seul, ont présenté des signes de rétinopathie diabétique. (Fig. 19)

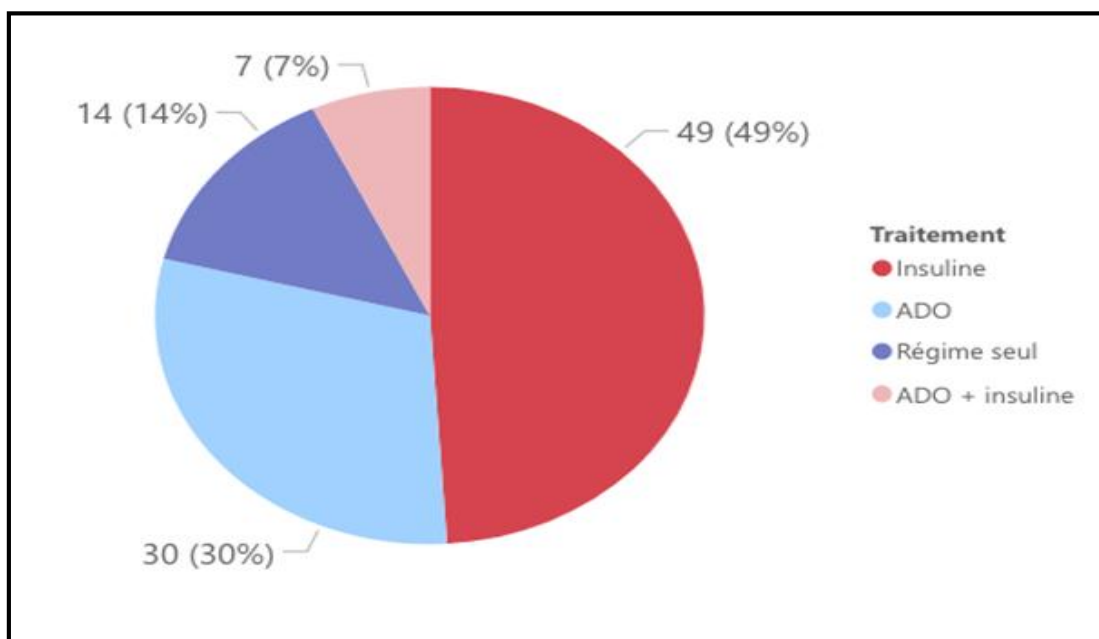


Figure 18 : Répartition des patients selon le type de traitement.

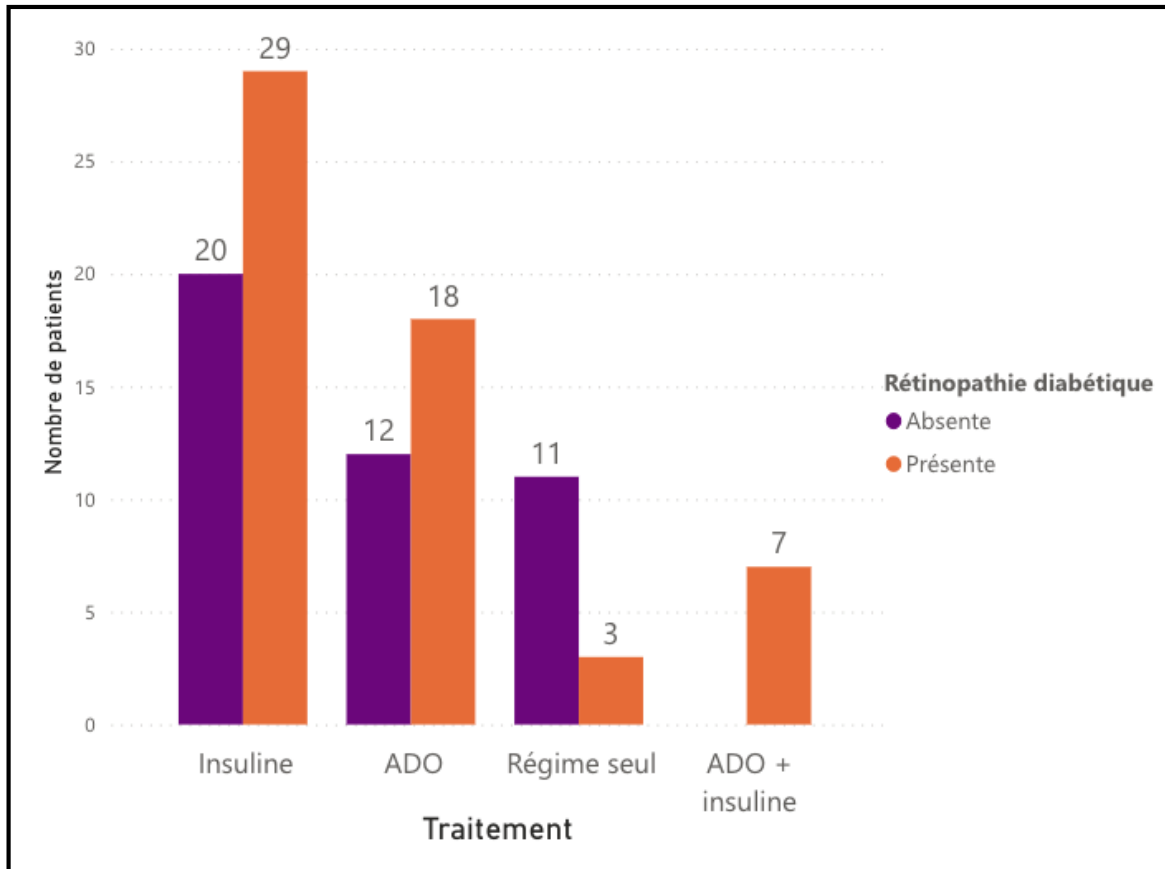


Figure 19 : La prévalence de la rétinopathie diabétique et type de traitement.

2 – 5. Équilibre glycémique

L'hémoglobine glyquée HbA1c est un moyen de surveillance du diabète.

Les tableaux et les graphiques suivants reflètent l'état de l'équilibre glycémique de nos patients.

61% de nos patients n'ont pas bénéficié d'un dosage d'hémoglobine glyquée.

La moyenne des taux de l'hémoglobine glyquée mesurés était de 7,79%. Avec un taux minimal de 5,34% et un taux maximal de 12%.

17% des patients de notre échantillon avaient un taux d'HbA1c supérieur à 8%, 13% avaient un taux moins de 7% et seulement 9% avaient un taux entre 7 et 8% d'HbA1C. (Fig. 20)

Les patients, dont le taux d'hémoglobine glyquée était supérieur à 8%, c'est-à-dire un mauvais contrôle glycémique, ont représenté 43,5% des patients qui se sont présentés avec leur bilan.

33,4% des patients ayant leurs bilans ont eu un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 7%, ce qui reproduit le meilleur contrôle glycémique.

Le taux d'hémoglobine glyquée compris entre 7 et 8% qui reflète un contrôle glycémique acceptable a été le résultat du bilan de 23,1% des patients bilantés.

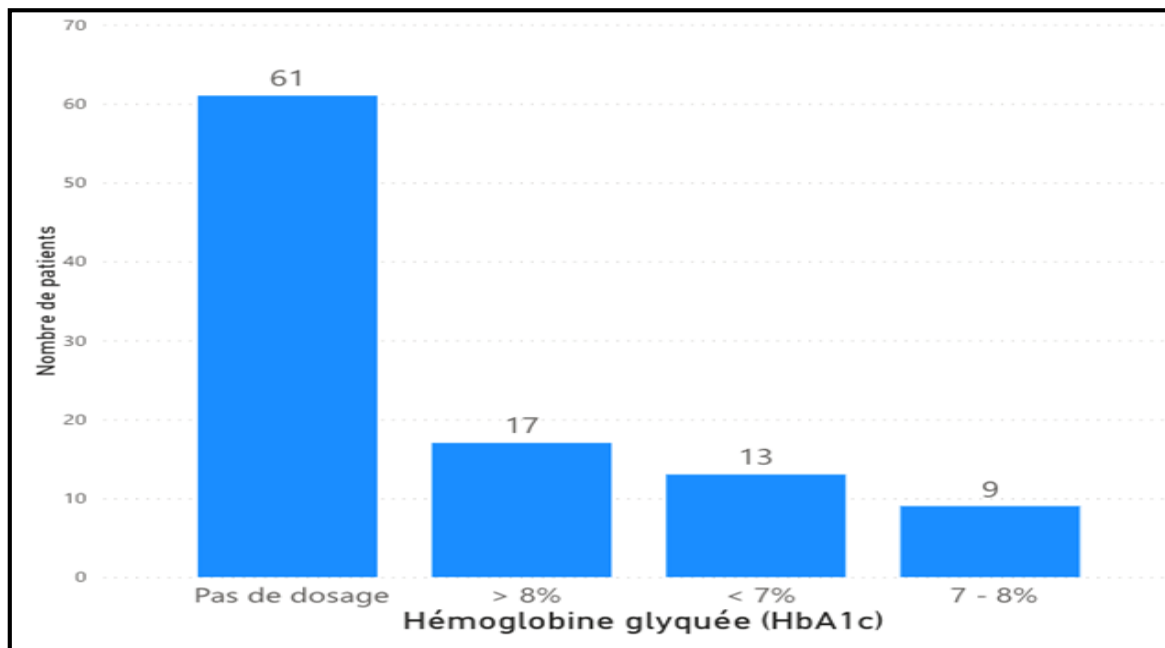


Figure 20 : Répartition des patients selon l'hémoglobine glyquée.

On a pu remarquer que la prévalence de la rétinopathie diabétique était élevée surtout chez les patients ayant un mauvais contrôle glycémique. (Fig. 21)

Mais ces résultats obtenus sont statistiquement insignifiants vu le nombre réduit des patients ayant eu un dosage d'hémoglobine glyquée.

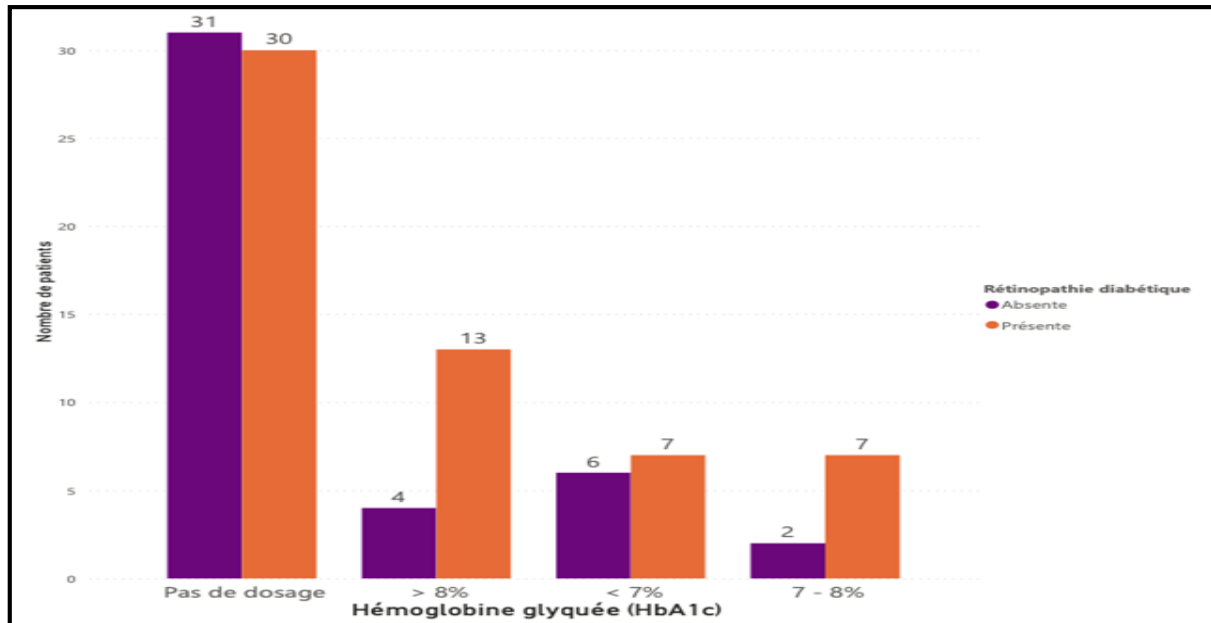


Figure 21 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et équilibre glycémique.

3. Données cliniques

3 - 1. Motif de consultation

La majorité de nos patients ont consulté pour une baisse de l'acuité visuelle, soit un pourcentage de 55%. (Fig. 22)

Les autres patients étaient venus pour un examen ophtalmologique de dépistage dans le cadre de la surveillance du diabète (45%).

La majorité (soit 85,4%) des patients diabétiques, ayant consulté pour baisse de l'acuité visuelle, avaient effectivement une rétinopathie diabétique.

Cependant, 22,2% des patients qui ont consulté dans le cadre du dépistage de la maladie avaient des signes de rétinopathie diabétique. (Fig. 23)

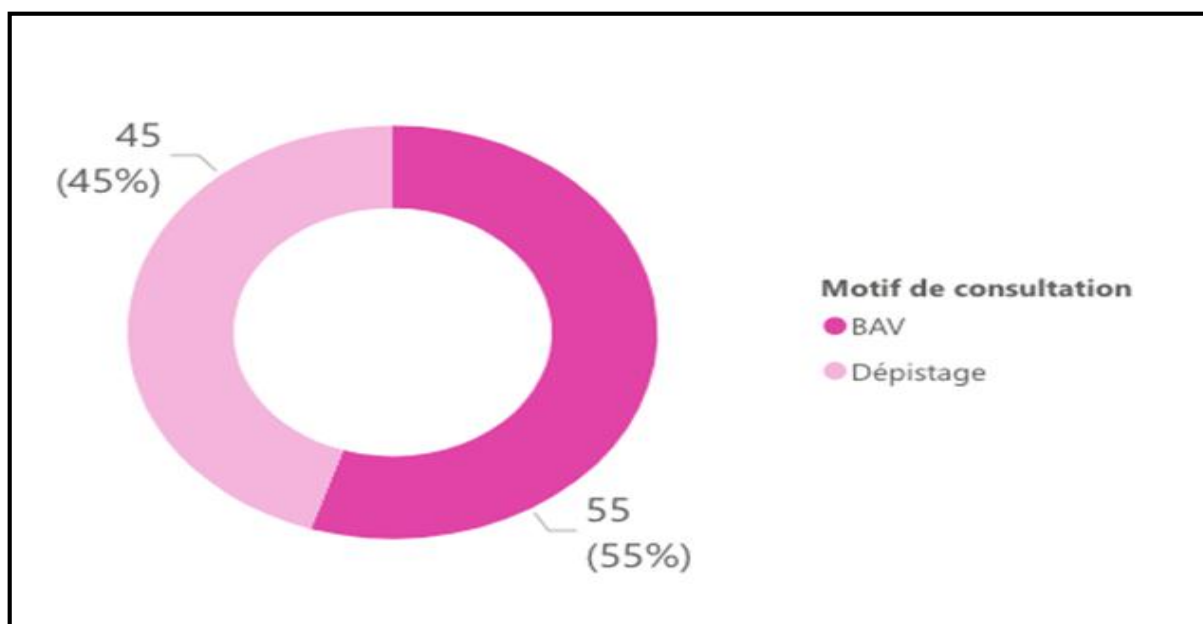


Figure 22 : Répartition des patients selon le motif de consultation.

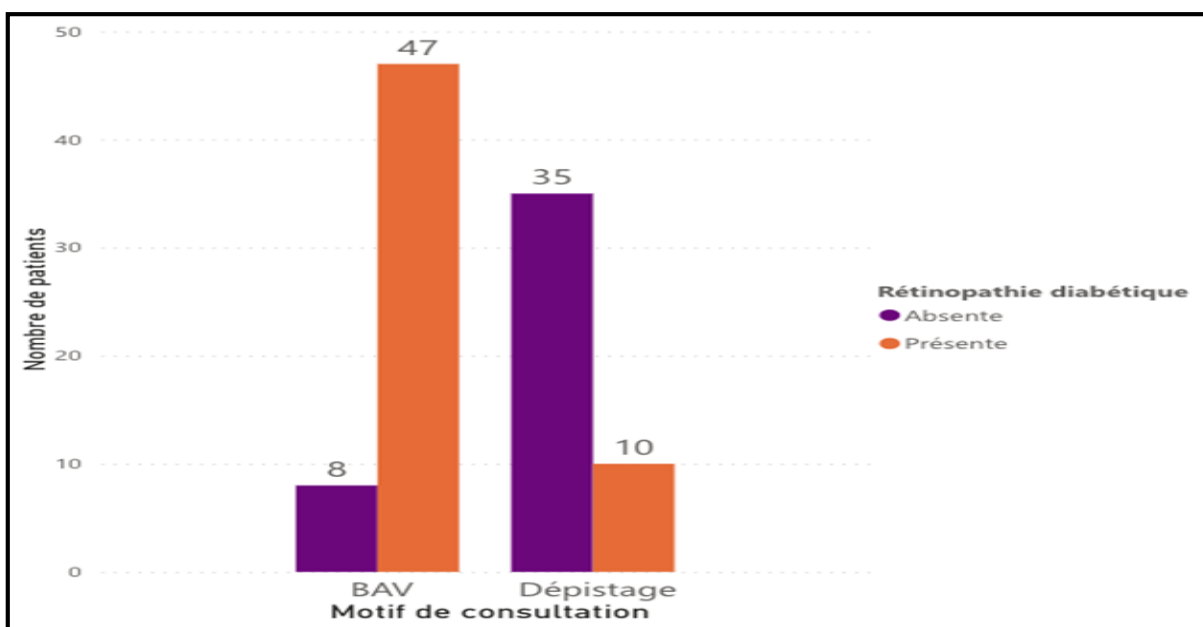


Figure 23 : Prévalence de la rétinopathie diabétique selon le motif de consultation.

3 - 2. Examen ophtalmologique

❖ Acuité visuelle

L'acuité visuelle de loin chez les patients de notre échantillon est comprise entre 1/10 et 7/10 dans la plupart des yeux examinés. (Fig. 24 et 25)

3% des patients avaient une acuité visuelle réduite à la perception lumineuse, et 28% des patients pouvaient compter les doigts à 2-3m, et ceci sur l'ensemble des yeux examinés.

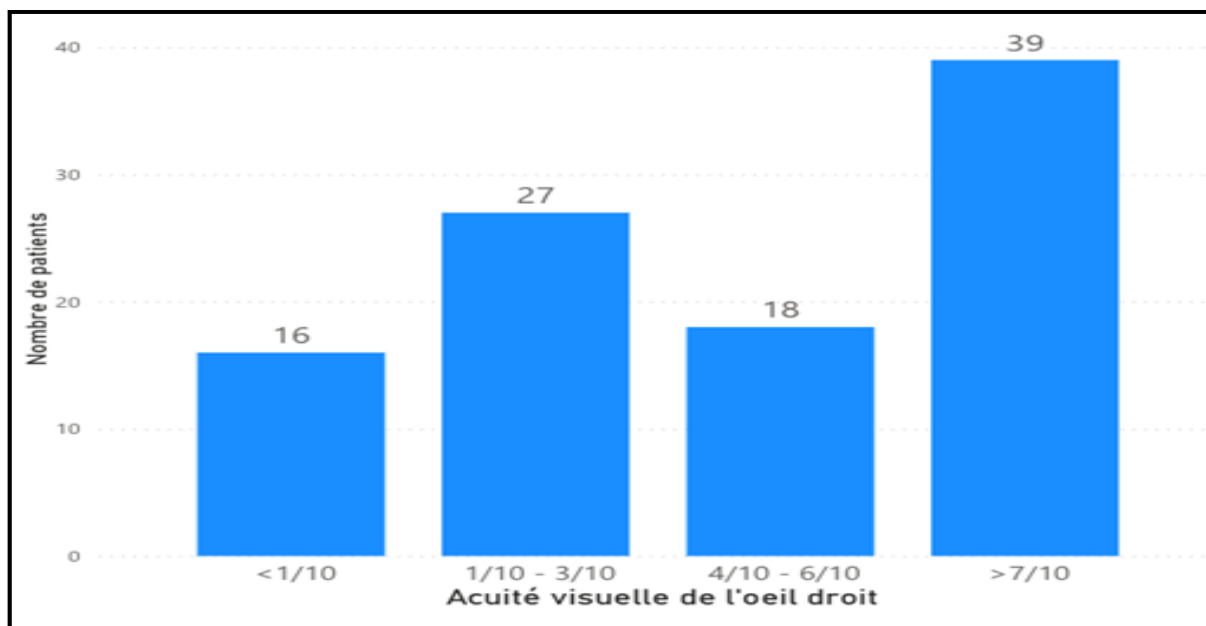


Figure 24 : Répartition des patients selon l'acuité visuelle de l'œil droit.

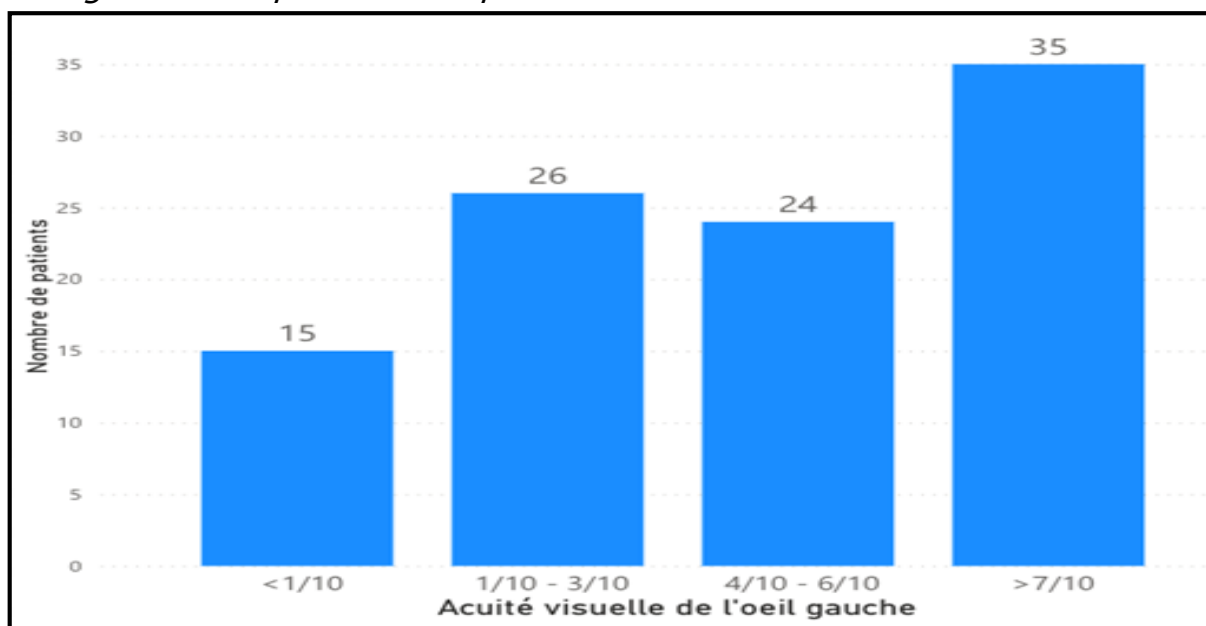


Figure 25 : Répartition des patients selon l'acuité visuelle de l'œil gauche.

On peut noter alors la présence d'une baisse de l'acuité visuelle remarquable chez les patients de sexe masculin et les patients de sexe féminin qui ont une rétinopathie diabétique, concernant l'œil droit et gauche. (Fig. 26 et 27)

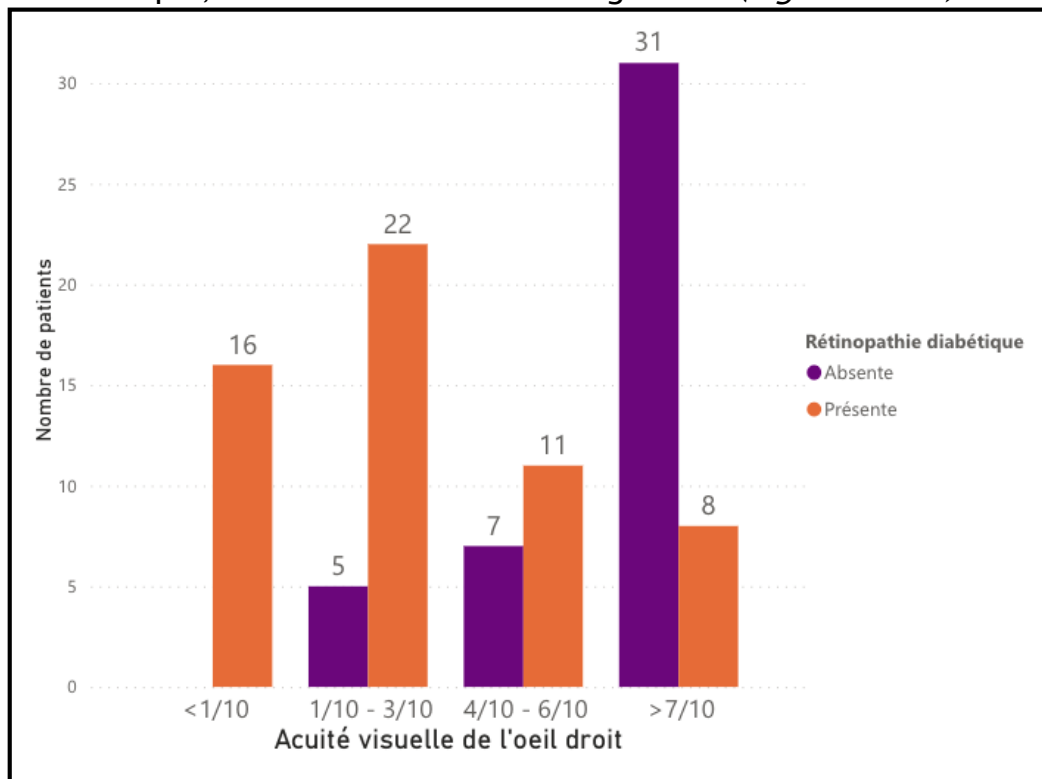


Figure 26 : Rétinopathie diabétique et baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit.

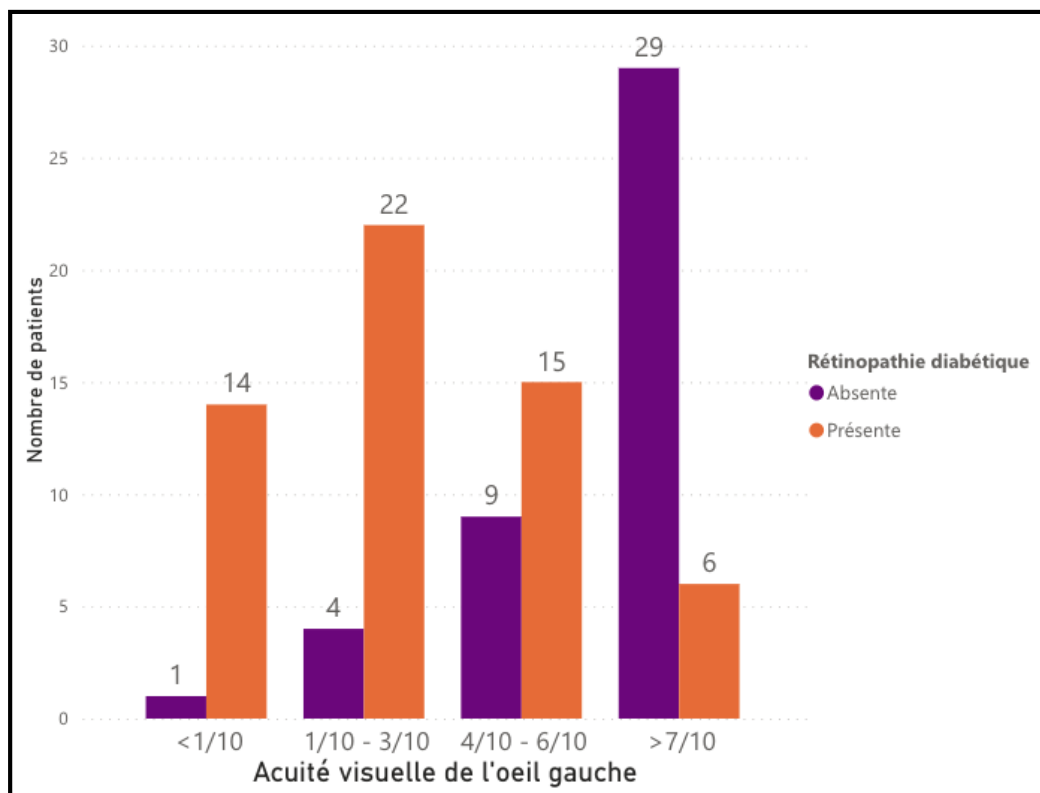


Figure 27 : Rétinopathie diabétique et baisse de l'acuité visuelle de l'œil gauche.

❖ Annexes

L'examen des annexes était normal chez la majorité des patients, notamment chez 77% de ces derniers.

20% des patients diabétiques de notre étude présentaient une sécheresse oculaire.

L'examen ophtalmologique a trouvé un Ptérygion stade II chez 2 patients de notre échantillon. Cependant, une paralysie oculomotrice était retrouvée chez un seul patient. (Fig. 28)

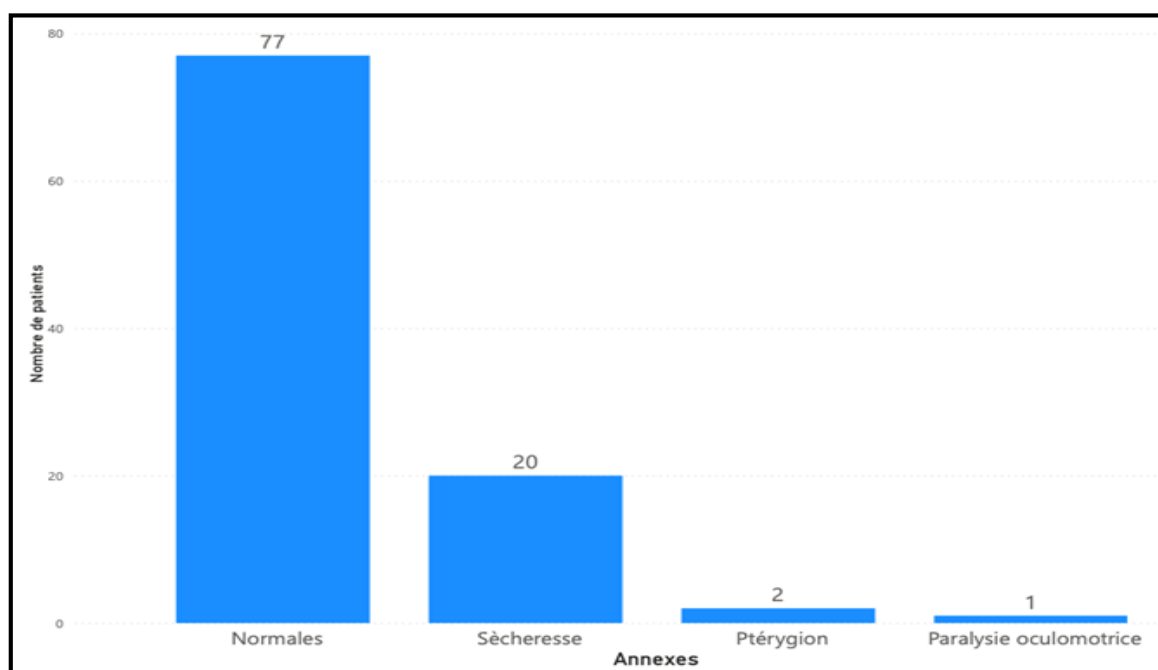


Figure 28 : Répartition des patients selon l'examen des annexes.

On a pu remarquer que les deux tiers des patients qui présentaient une sécheresse oculaire, avaient aussi une rétinopathie diabétique.

Chez la moitié des patients, dont l'examen des annexes était normal, une rétinopathie diabétique a été retrouvée. (Fig. 29)

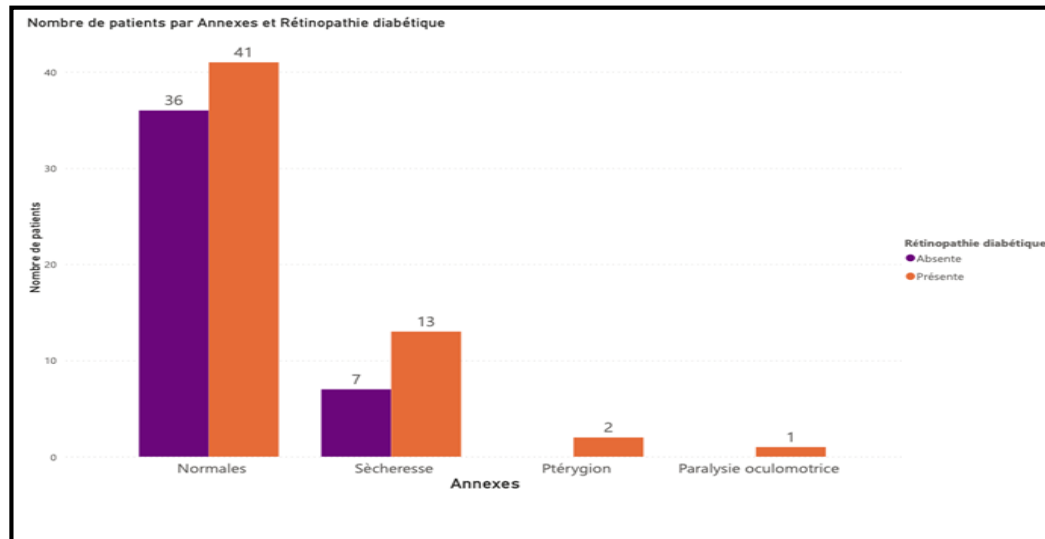


Figure 29 : Rétinopathie diabétique et annexes.

❖ Tonus oculaire

La pression intraoculaire est normale dans la majorité des cas (entre 10 et 22mmHg).

15% des patients présentaient une élévation de la pression intra oculaire, avec un maximum de 40mmHg chez un seul patient. (Fig. 30)

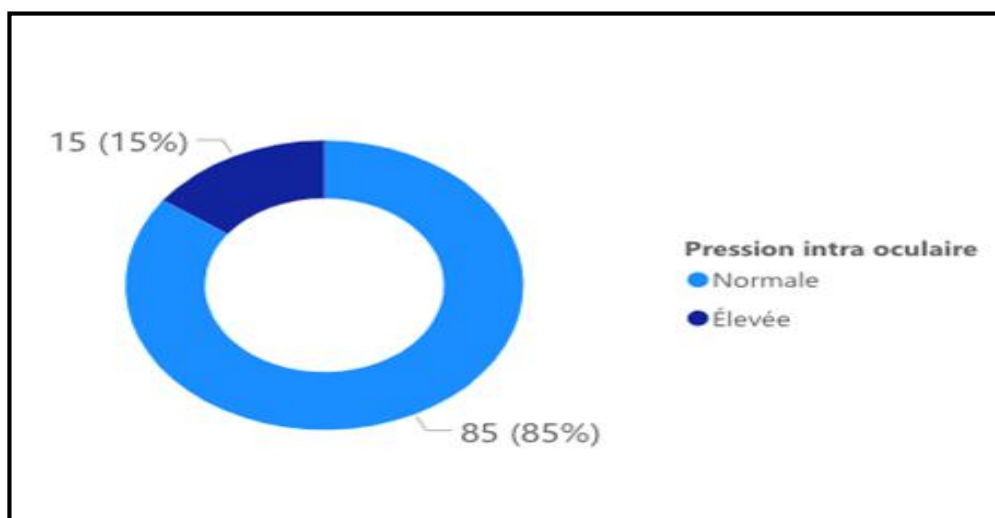


Figure 30 : Répartition des patients selon la mesure de la pression intra oculaire (PIO)

Parmi les patients ayant une pression intra oculaire élevée, la rétinopathie diabétique a été noté dans 73,3% des cas.

Chez les patients ayant une pression intra oculaire normale, la rétinopathie diabétique a touché 54% des cas, cependant 46% de ces patients ne souffraient pas de la maladie. (Fig. 31)

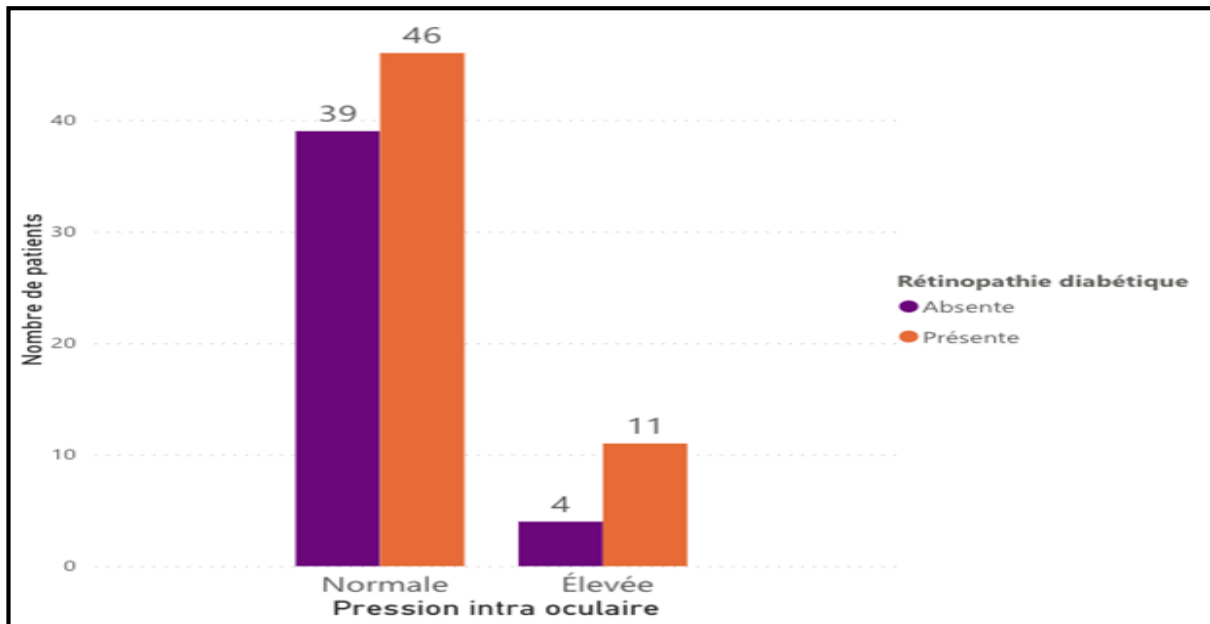


Figure 31 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et pression intra oculaire.

❖ Examen du segment antérieur

• Cristallin :

Dans l'ensemble des yeux examinés, 30 % des patients de notre échantillon ont une cataracte totale à l'examen ophtalmologique. (Fig. 32)

Plus de 80% des patients ayant une cataracte totale ont des signes de la rétinopathie diabétique. (Fig. 33)

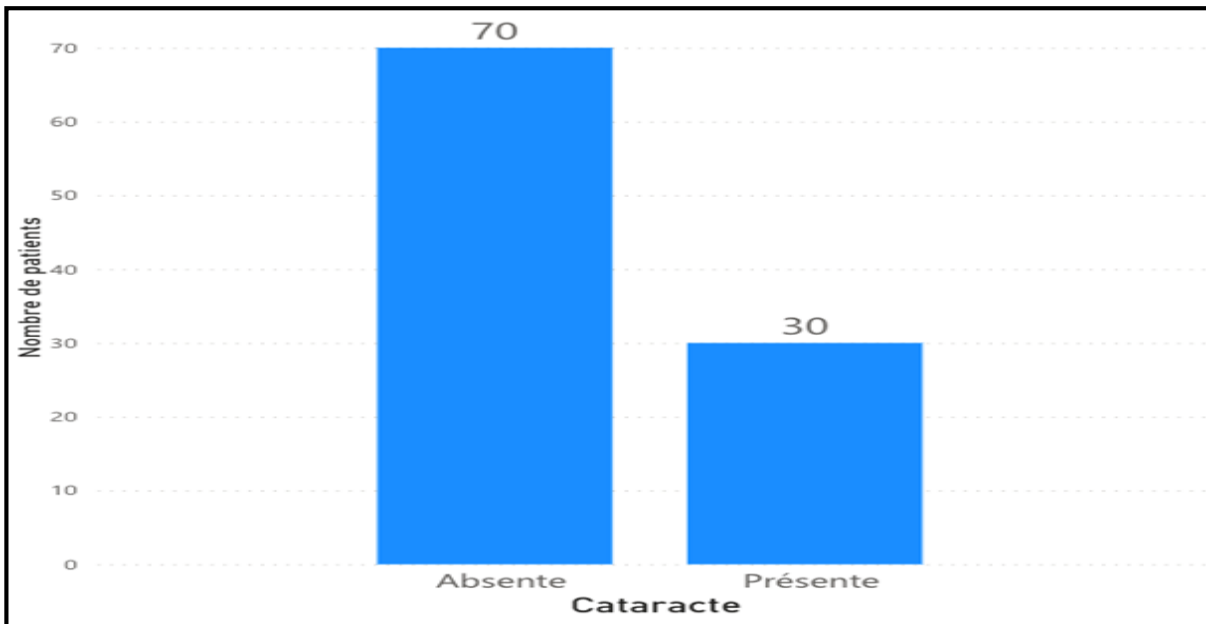


Figure 32 : Répartition des patients selon la présence ou absence de cataracte.

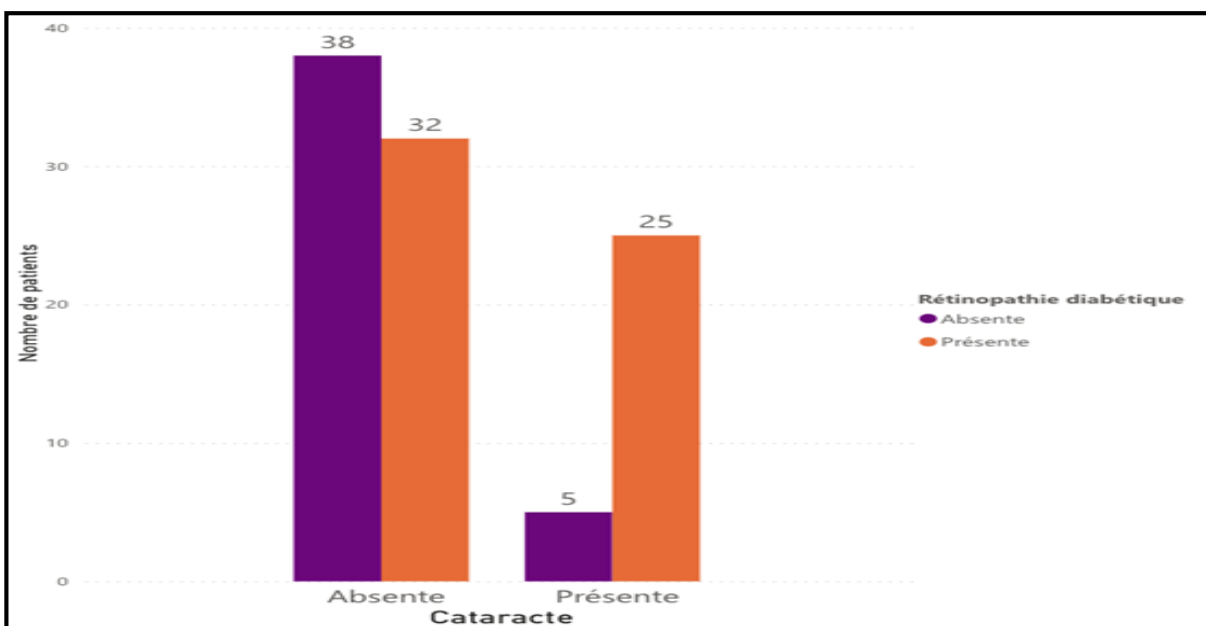


Figure 33 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et cataracte.

- Iris

La rubéose irienne a été notée chez 5 patients de notre échantillon.

- Cornée

Un seul patient présentait une anesthésie cornéenne.

- ❖ Examen du segment postérieur

- Vitré

Une hémorragie intra vitrénne a été notée chez 12% des patients.

Le reste des malades avait un vitré qui est clair.

- Rétine

Sur un total de 200 yeux examinés, les lésions les plus retrouvées étaient les exsudats et les microanévrismes.

3 – 3. Examen général

- ❖ Pression artérielle

Le contrôle de l'hypertension artérielle est l'un des piliers de la prise en charge du diabète et de la rétinopathie diabétique [8].

Plus que la moitié des patients examinés étaient hypertendus, sous traitement.

(Fig. 34)

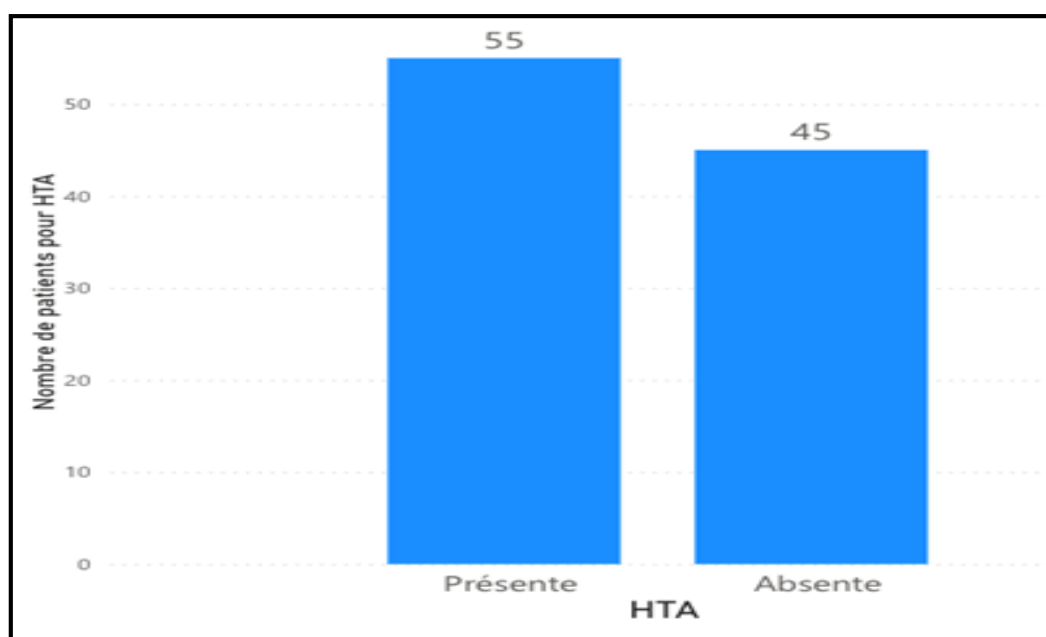


Figure 34 : Hypertension artérielle chez la population étudiée.

Plus que 80% des patients diabétiques connus hypertendus ont une rétinopathie diabétique, alors que seulement 26,6% des patients normotendus ont présenté des signes de rétinopathie diabétique.

73,3% des patients normotendus et 18,1% des patients hypertendus n'ont pas présenté de signes de rétinopathie diabétique. (Fig. 35)

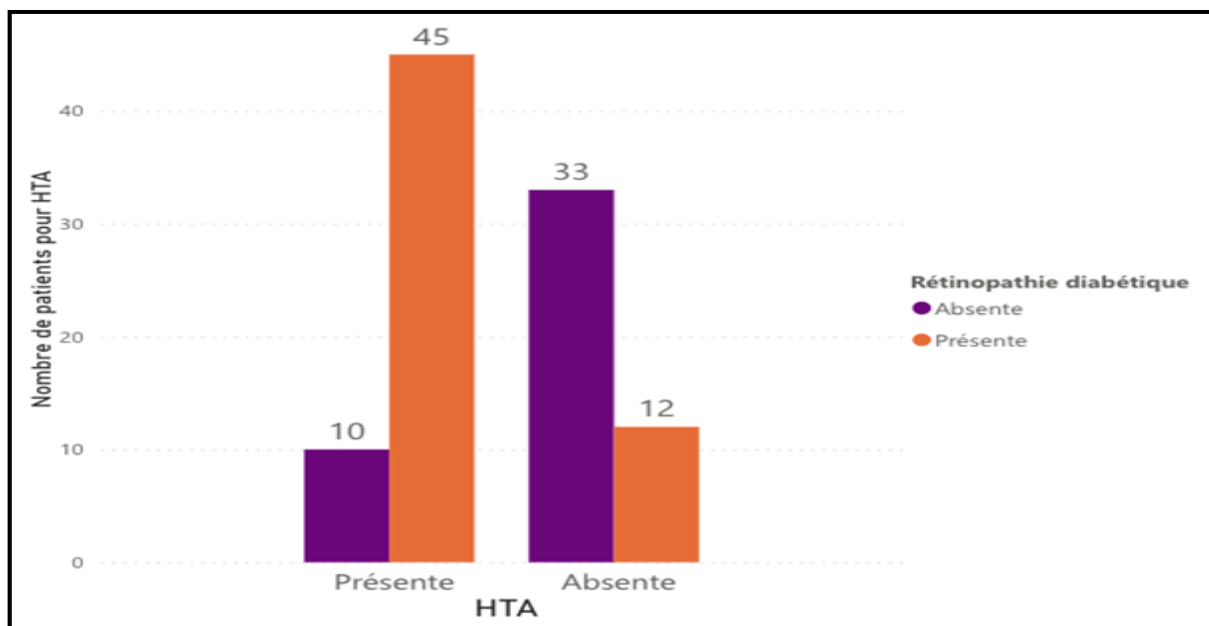


Figure 35 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et hypertension artérielle.

❖ Les autres complications dégénératives

• Néphropathie diabétique

Certains auteurs associent la rétinopathie diabétique et la néphropathie diabétique [8].

La néphropathie diabétique a touché 9% de la totalité des patients inclus dans l'étude, et 39,1% des patients ayant eu un bilan rénal.

Mais 77% des malades n'ont pas bénéficié d'un bilan rénal. (Fig. 36)

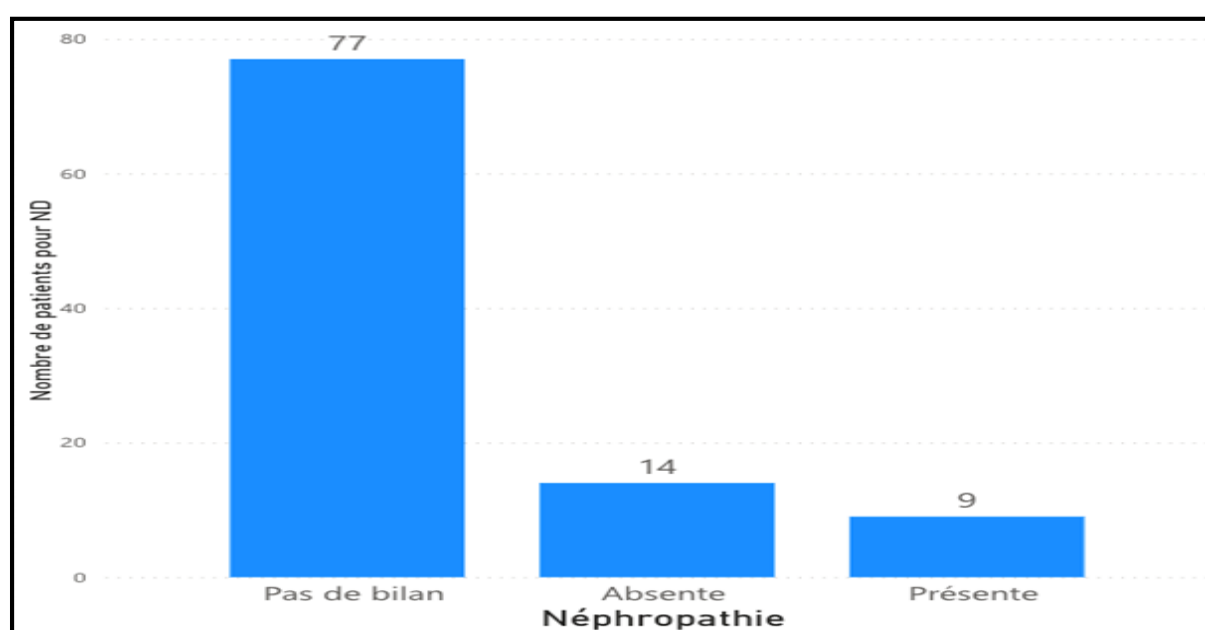


Figure 36 : Répartition des patients selon la présence ou absence de néphropathie diabétique.

10 patients n'ont eu aucun signe ni de la rétinopathie diabétique ni de la néphropathie diabétique.

La rétinopathie diabétique a affecté 77,7% des patients atteints de néphropathie diabétique contre 28,5% des patients n'ayant pas de néphropathie diabétique.

Ainsi, le risque de l'atteinte par la rétinopathie diabétique est plus élevé en présence de microangiopathie, notamment la néphropathie diabétique. (Fig. 37)

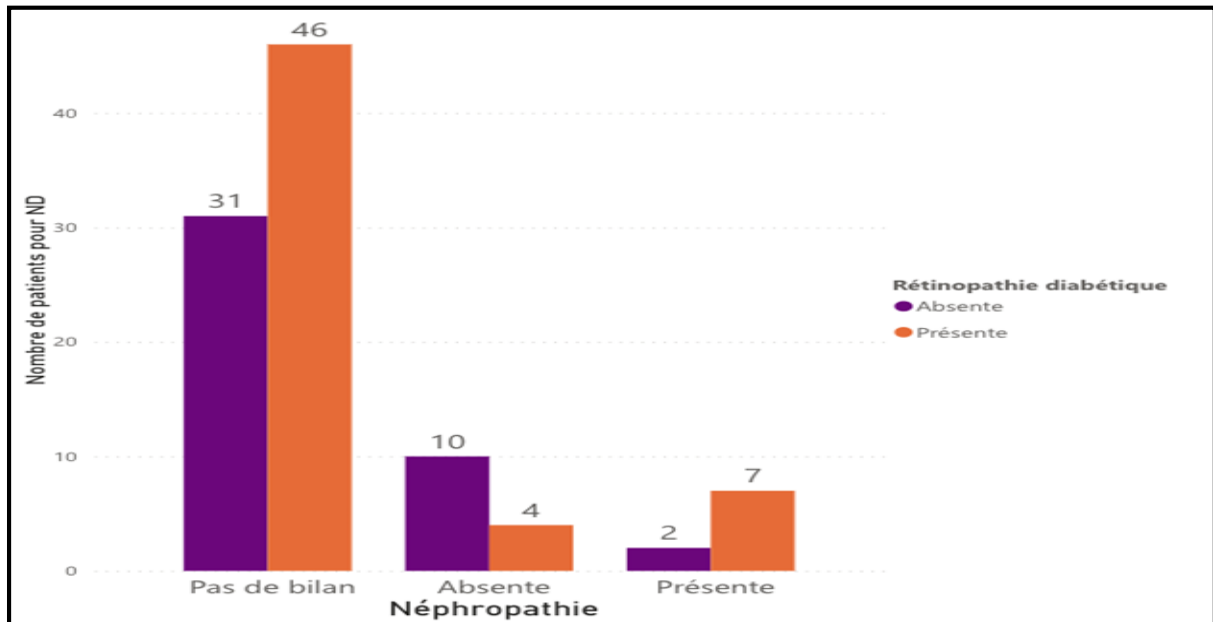


Figure 37 : Néphropathie diabétique et la rétinopathie diabétique.

- **Cardiopathie ischémique**

La macroangiopathie diabétique, notamment l'atteinte coronaire par infarctus du myocarde (IDM) a été noté seulement chez 3 patients de notre échantillon.

Ces patients avaient tous un diabète de type 2, deux d'entre eux présentaient une hypertension artérielle.

Un seul patient présentait, en plus d'une cardiopathie ischémique, une néphropathie diabétique.

Le risque de la rétinopathie diabétique est plus élevé en présence d'un diabète compliqué de macroangiopathie.

3 – 4. Autres facteurs de risque de la rétinopathie diabétique

❖ Dyslipidémie

La dyslipidémie a touché 54,2% des patients bilantés ce qui correspondait à 19% de la totalité de la population étudiée, alors qu'elle a épargné 16% de la population soit 45,7% des patients ayant eu un bilan lipidique. (Fig. 38)

Le plus grand nombre de nos patients (soit 65%) n'ont pas eu de bilan lipidique.

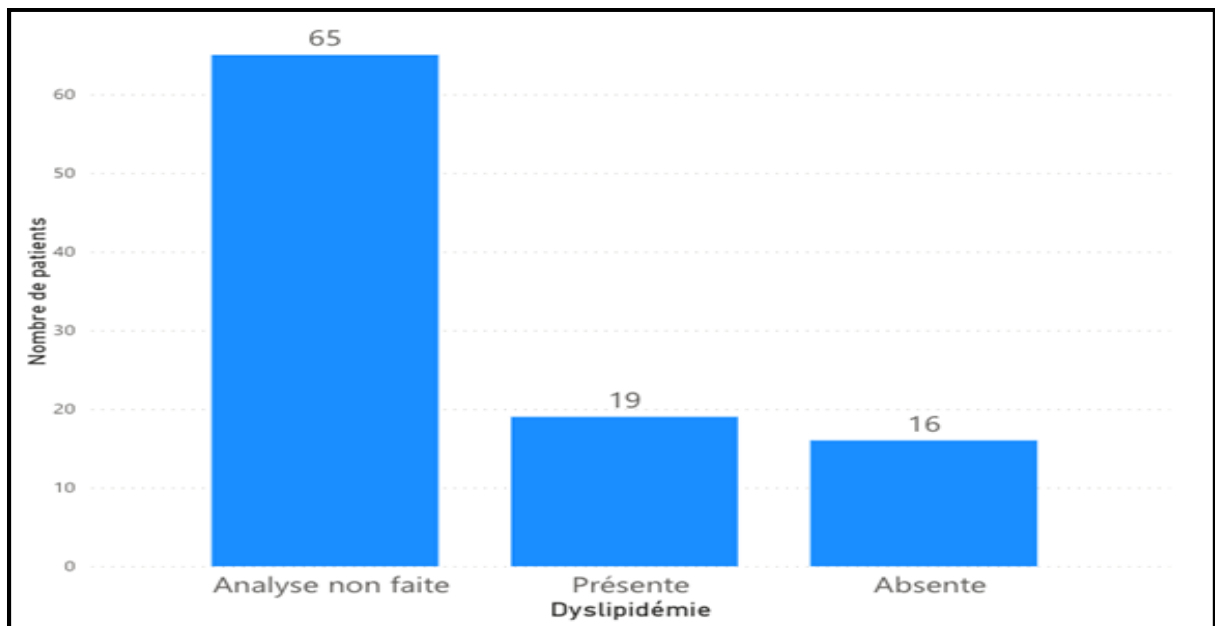


Figure 38 : Répartition des patients selon le profil lipidique.

31,5% des patients ayant une dyslipidémie et 50% des patients qui n'ont pas eu de troubles du métabolisme lipidique n'ont pas présenté de signes de rétinopathie diabétique.

Cependant, 68,4% des patients ayant un déséquilibre lipidique ont présenté des signes de la rétinopathie diabétique. Ceci implique que la prévalence de la rétinopathie diabétique est plus élevée en présence d'une dyslipidémie. (Fig. 39)

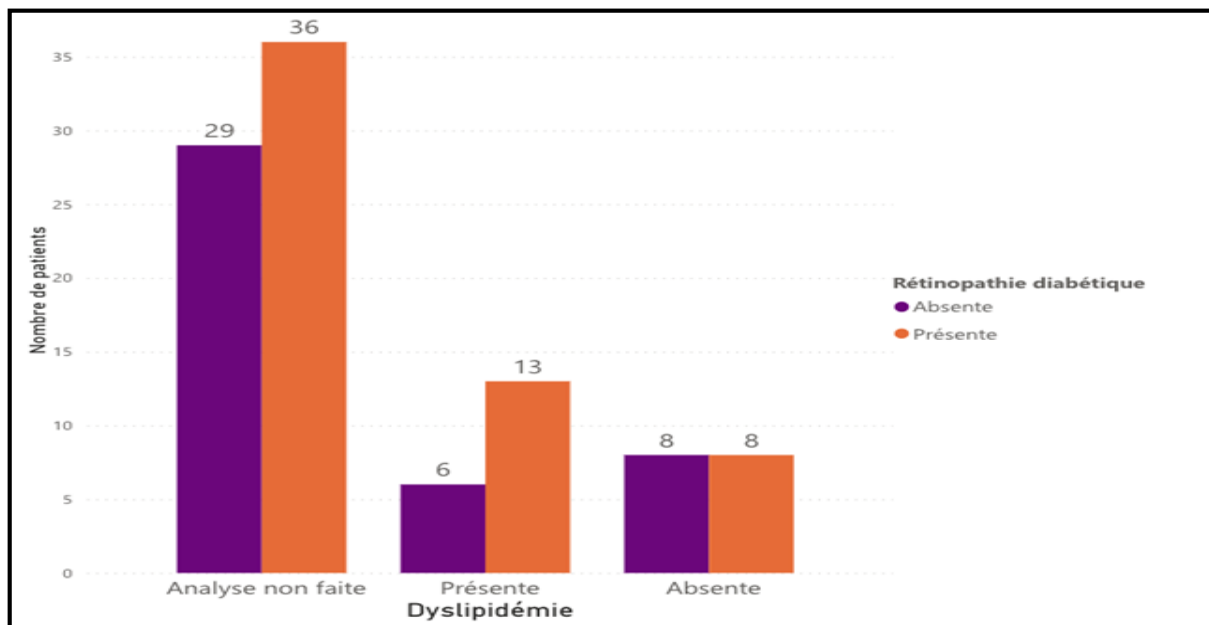


Figure 39 : Prévalence de la rétinopathie diabétique et dyslipidémie.

❖ Grossesse

Nous n'avons eu aucun cas de grossesse durant la période de notre étude.

❖ Tabagisme

Le nombre de patients tabagiques n'était pas suffisant pour étudier la relation tabagisme-rétinopathie diabétique.

❖ Génétique

Des antécédents familiaux de diabète compliqué de rétinopathie diabétique ont été noté chez 7 patients de notre échantillon.

❖ Infection oculaire

Aucun patient de notre échantillon n'a présenté une infection oculaire.

3 – 5. Répartition des patients selon la classification d'ETDRS et DRS

La prévalence de la rétinopathie diabétique est de 57%. (Fig. 40)

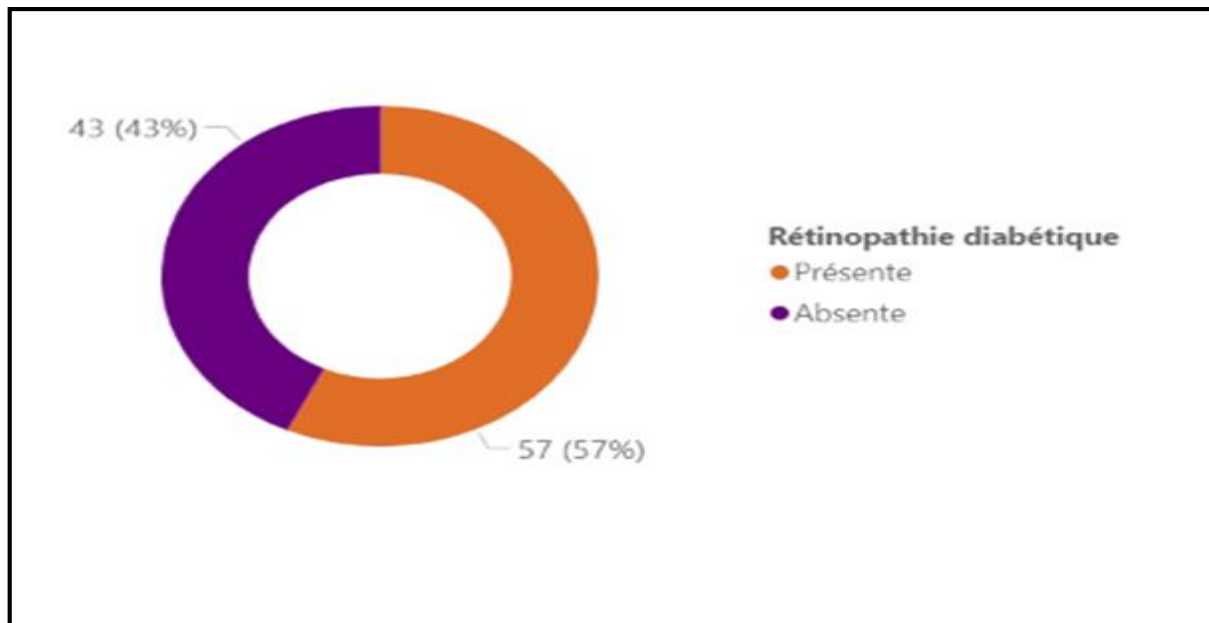


Figure 40 : Prévalence de la rétinopathie diabétique.

La classe de la rétinopathie diabétique la plus retrouvée est la rétinopathie diabétique proliférante, avec un pourcentage de 33%.

Parmi nos patients atteints de la rétinopathie diabétique, 24% ont eu une rétinopathie diabétique non proliférante. (Fig. 41)

Œdème maculaire diabétique a touché 48% des patients de notre échantillon.

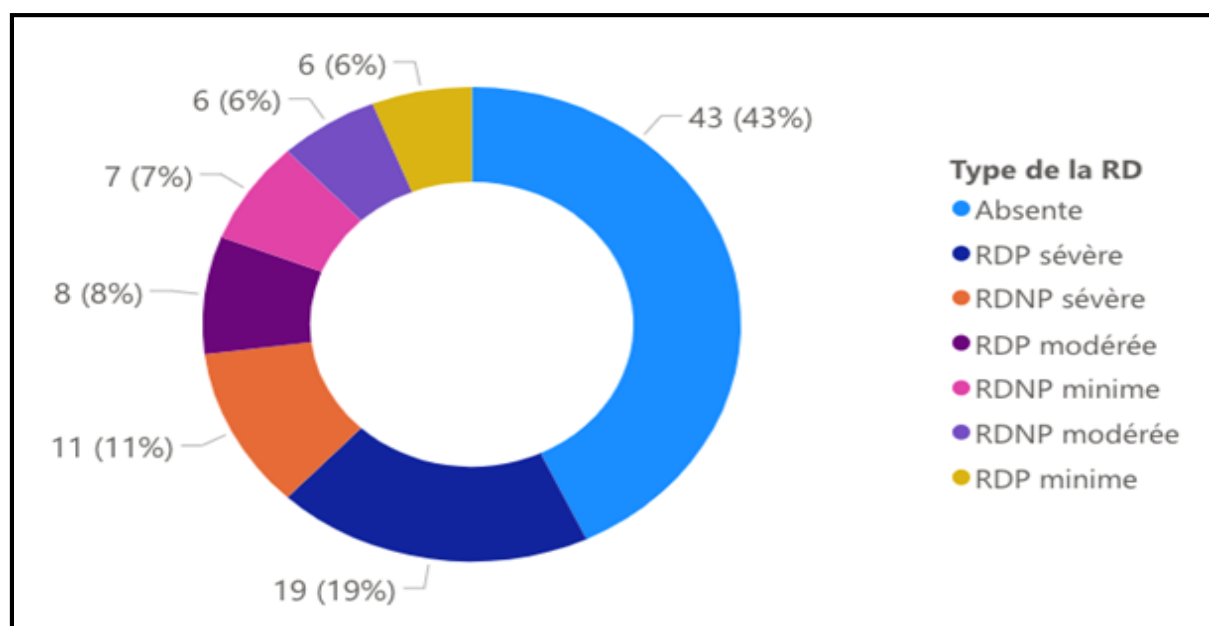


Figure 41 : Classification des patients selon de type de rétinopathie diabétique.

4. Données paracliniques

❖ OCT maculaire

La tomographie par cohérence optique n'a pas été faite chez 43% de nos patients.

Sa réalisation était impossible chez 3 patients.

Chez les patients ayant bénéficié d'une OCT, 88% ont présenté un œdème maculaire. Il a été absent dans 12% des cas étudiés. (Fig. 42)

La quantification de l'œdème maculaire diabétique chez les patients ayant une OCT était de 388,37 μm en moyenne dans l'œil droit, et 370,04 μm en moyenne dans l'œil gauche.



Figure 42 : Répartition des patients selon les résultats de l'OCT.

L'œdème maculaire était : (Fig. 43)

- Focal dans 54,17% des cas
- Diffus chez 25% des patients
- Cystoïde dans 12,5% des cas
- Mixte chez 8,33% des malades.

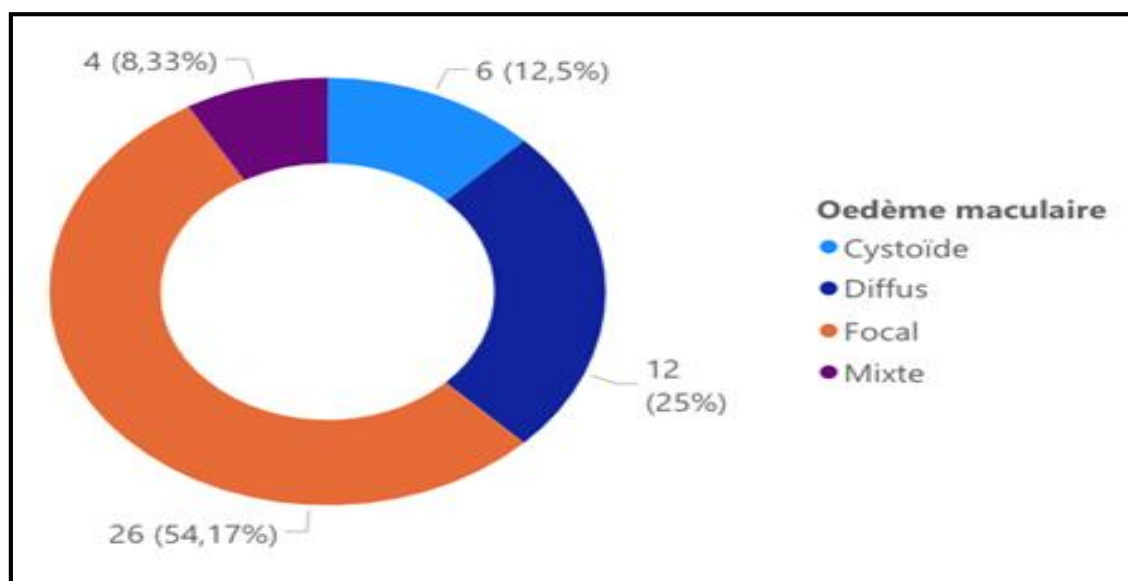


Figure 43 : Répartition des patients selon le type d'œdème maculaire.

5. Prise en charge de la rétinopathie diabétique

Une équilibration de la glycémie a été indiquée chez tous nos patients, avec des conseils pour une bonne hygiène de vie ainsi qu'un suivi en consultation spécialisée en Endocrinologie.

Le traitement chirurgical n'a été indiqué chez aucun de nos patients et patientes.

Le traitement par Laser (Photocoagulation pan rétinienne) a été préconisé chez les patients ayant été atteints d'une rétinopathie diabétique proliférante.

Il a été réalisé chez 31% de nos patients. (Fig. 44)

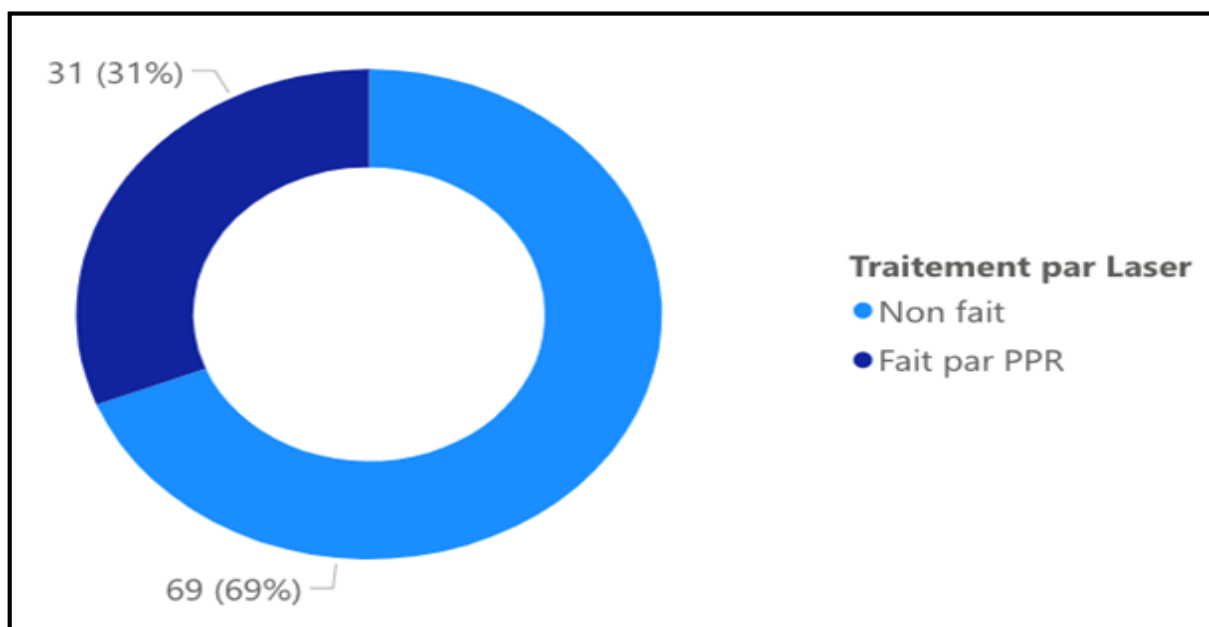


Figure 44 : Répartition des patients selon le traitement par Laser.

{Fin du Chapitre II : RESULTATS}

DISCUSSION

Chapitre III :

I. RAPPELS	55
1. Anatomie de la rétine	57
2. La physiopathogénèse de la rétinopathie diabétique	92
2 – 1. Pathogénèse de la rétinopathie diabétique	92
2 – 2. Lésions histologiques initiales	100
2 – 3. Rupture de la barrière hématorétinienne	102
2 – 4. Néovascularisation	104
3. Classification de la rétinopathie diabétique	105
3 – 1. Classification de la rétinopathie diabétique	105
3 – 2. Classification de la maculopathie diabétique	109
II. DESCRIPTION DES DONNEES	112
1. Prévalence de diabète	112
2. Prévalence de la rétinopathie diabétique	116
3. Prévalence de la cécité par rétinopathie diabétique	117
III. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE	120
1. Facteurs de risque liés au patient	120
1 – 1. Age	120
1 – 2. Sexe	120
2. Facteurs de risque liés au patient	121
2 – 1. Type de diabète	121
2 – 2. Type de traitement	122

2 – 3. Durée d'évolution diabète	123
2 – 4. Age de découverte du diabète	123
2 – 5. Équilibre glycémique	124
3. Autres facteurs de risque	125
3 – 1. Hypertension artérielle (HTA)	125
3 – 2. Macroangiopathie diabétique	127
3 – 3. Dyslipidémie.....	128
3 – 4. Microalbuminurie.....	129
3 – 5. Chirurgie de cataracte.....	130
3 – 6. Grossesse ou allaitement	132
IV. DIAGNOSTIC DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE.....	133
1. Circonstances de découverte	133
2. Examen clinique	133
3. Examens complémentaires	137
V. DEPISTAGE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE	143
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	149
1. Circonstances de découverte	149
1 – 1. Contrôle de l'équilibre glycémique, tensionnel et lipidique	149
1 – 2. Traitements médicamenteux	155
2. Traitement de la rétinopathie diabétique par laser	158
2 – 1. Photocoagulation pan rétinienne	158
2 – 2. Traitement par laser de la maculopathie diabétique.....	160
3. Traitement chirurgical de la rétinopathie diabétique	160
4. Prévention.....	162

I. Rappels

Rappel anatomique :

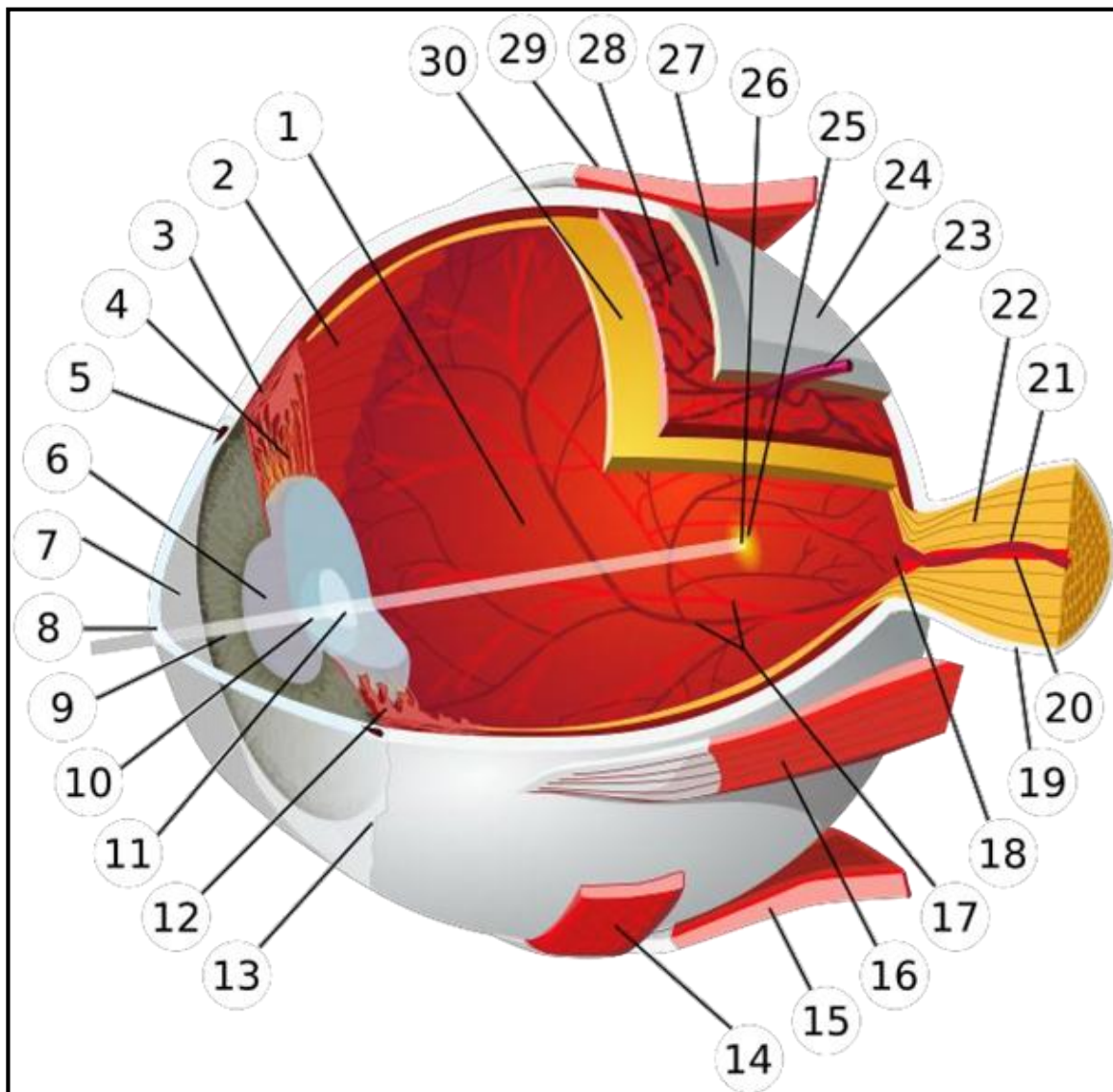


Figure 45 : représentation schématique de l'œil.

1. Chambre postérieure (remplie d'humeur vitrée), 2. ora serrata, 3. Muscle ciliaire, 4. Ligament suspenseur, 5. Canal de Schlemm, 6. Pupille, 7. Chambre antérieure (remplie d'Humeur aqueuse), 8. Cornée, 9. Iris, 10. Cristallin cortical, 11. Noyau du cristallin, 12. Corps ciliaire, 13. Conjonctive, 14. Muscle oblique inférieur, 15. Muscle droit inférieur, 16. Muscle droit médian, 17. Veines et artères rétiniennes, 18. Papille optique ou point aveugle, 19. Lame criblée, 20. Artère rétinienne centrale, 21. Veine rétinienne centrale, 22. Nerf optique, 23. Veine vortiqueuse, 24. Tissu conjonctif, 25. Macula, 26. Fovéa, 27. sclère, 28. Choroïde, 29. Muscle droit supérieur, 30. Rétine.

L'œil est l'organe de la vision. Son volume est 6.5 cm, il pèse 7 grammes.

Il a la forme d'une sphère d'environ 24 mm de diamètre, complétée vers l'avant par une autre sphère de 8 mm de rayon, la cornée.

La paroi du globe oculaire est formée de 3 tuniques :

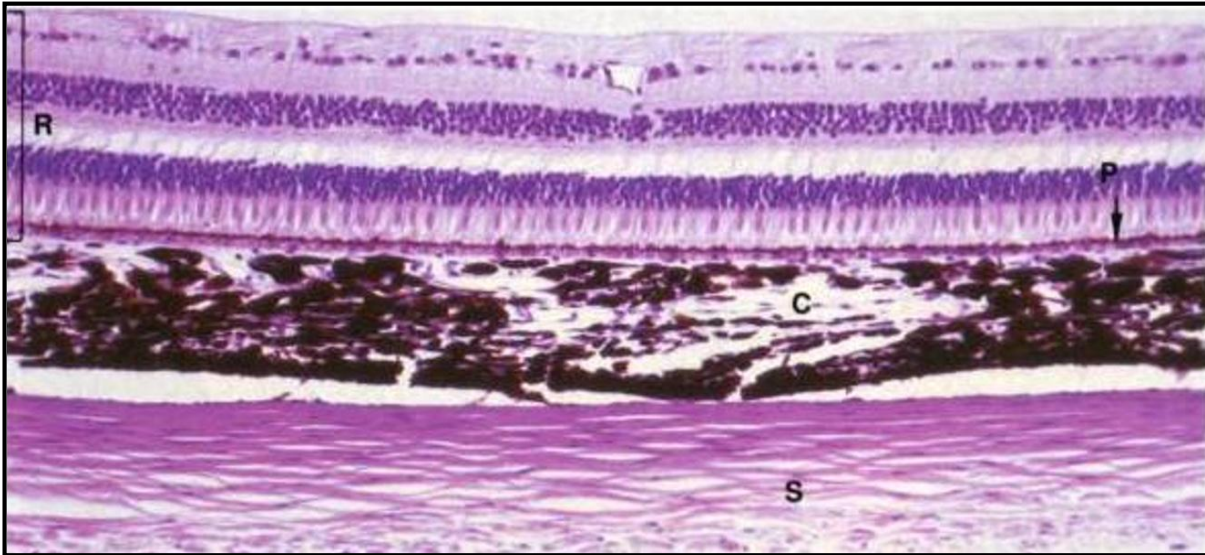


Figure 46 : Coupe histologique des tuniques de l'œil

R : rétine, P : épithélium pigmentaire, C : choroïde, S : sclérotique

- La tunique fibreuse, externe, protectrice. Elle est constituée essentiellement de la sclérotique et de la cornée.
- La tunique uvéale, nourricière. Elle est composée de 3 éléments : l'iris en avant, le corps ciliaire et la choroïde en arrière.
- La tunique nerveuse, élément noble de l'œil, siège de la traduction visuelle ; La rétine.

Ces tuniques enferment des milieux transparents : l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré.

Le diabète est une pathologie à retentissement essentiellement vasculaire, il nous paraît important de rappeler brièvement les structures normales de la rétine afin de faciliter la compréhension des modifications de ces mêmes éléments au cours de la rétinopathie diabétique.

1. Anatomie de la rétine

La neurorétine est une unité fonctionnelle du système nerveux central (SNC), qui permet la conversion d'un signal lumineux en un influx nerveux.

La rétine mature de mammifère est composée de deux tissus : la rétine neurale et l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR). Ce dernier est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales et se caractérise par la présence de mélanosomes impliqués dans la synthèse et le stockage des pigments de mélanine.

La neurorétine est un tissu d'origine neuroectodermique, dérivé du diencephale, stratifié et composé de six types de cellules neuronales (deux types de photorécepteurs : cônes et bâtonnets, cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires) et de trois types de cellules gliales (cellules gliales de Müller, astrocytes et cellules microgliales). Tous sont issus des mêmes progéniteurs neuronaux et chacun de ces types cellulaires est localisé dans une couche rétinienne particulière. (*Fig. 47*)

La neurorétine est ainsi organisée en couches de noyaux cellulaires alternant avec des couches de synapses et de prolongements de cellules gliales.

- La couche nucléaire externe est exclusivement composée des corps cellulaires des photorécepteurs (cônes et bâtonnets). (*Fig. 48*)
- La couche plexiforme externe est le lieu de formation des connexions synaptiques entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires.
- La couche nucléaire interne est composée des noyaux de trois types de neurones, les cellules horizontales, les cellules bipolaires et les cellules amacrines, et des noyaux de cellules gliales de Müller.
- La couche plexiforme interne est le lieu de formation des connexions synaptiques entre les axones des cellules bipolaires et les dendrites des cellules ganglionnaires.
- La couche des cellules ganglionnaires, la plus interne, contient les noyaux des cellules ganglionnaires.

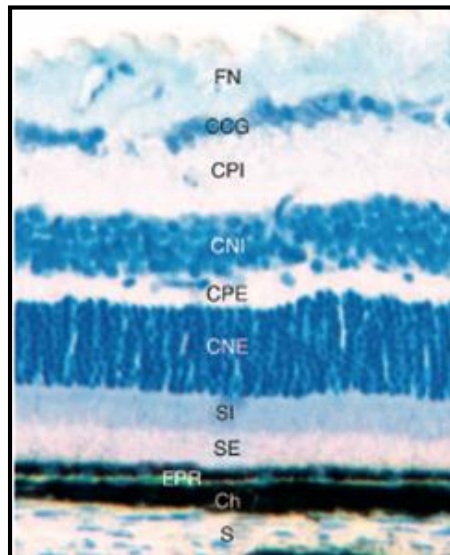


Figure 47 : Image en microscopie optique d'une coupe semi-fine de rétine de souris adulte ; Coloration au bleu de toluidine.

Ch : choroïde ; CCG : couche des cellules ganglionnaires ; CNE : couche nucléaire externe ; CNI : couche nucléaire interne ; CPE : couche plexiforme externe ; CPI : couche plexiforme interne ; EPR : épithélium pigmenté de la rétine ; FN : fibres nerveuses ; S : sclère ; SE : segments externes des photorécepteurs ; SI : segments internes des photorécepteurs.[9]

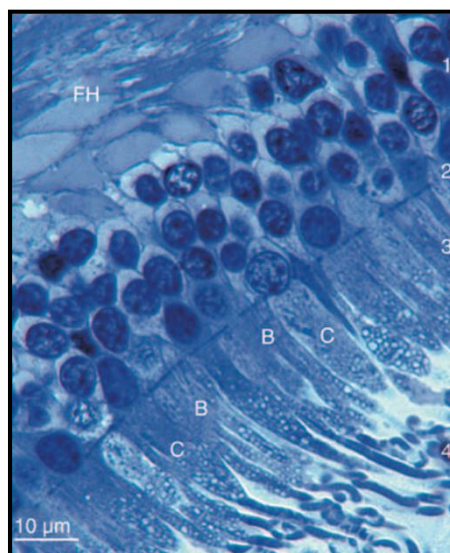


Figure 48 : Coupe semi-fine de la région périmaculaire d'une rétine humaine ; Coloration au bleu de toluidine.

Cette coupe montre la couche des noyaux des photorécepteurs cônes (C) et bâtonnets (B), ainsi que la membrane limitante externe (2) et la couche des fibres de Henle (FH). 1. Couche nucléaire externe ; 2. limitante externe ; 3. segments internes ; 4. segments internes.[9]

❖ Embryologie

La rétine se met en place très tôt au cours de la vie embryonnaire, se formant à partir du tube neural (ectoblaste). La neurulation aboutit à la mise en place du tissu nerveux à partir de l'ectoblaste dorsal (17ème jour). Elle se déroule en 3 étapes successives : plaque neurale, gouttière neurale et tube neural.

❖ Vésicule optique primaire VOP :

L'ébauche oculaire apparaît au 18ème jour sous la forme de 2 évaginations du tube neural. Chaque évagination en s'accroissant latéralement elle prend une forme sphérique ; la VOP va induire la différenciation de l'épiblaste en regard, ce dernier s'épaissit pour former la placode optique d'où dérivera la vésicule cristallinienne. La VOP se rattache au diencephale auquel elle est unie par le pédoncule optique (futur NO)

❖ Vésicule optique secondaire (VOS) :

La VOP subit ensuite un processus d'invagination sur elle-même qui la transforme en VOS ou cupule optique → Mise en place de 2 feuillets (externe et interne) séparés par une cavité épendymaire communiquant par le pédoncule optique avec la cavité épendymaire du diencephale :

- Le feuillet externe se différencie peu, se surcharge de pigment et devient l'épithélium pigmentaire.
- Le feuillet interne subit une différenciation importante dans sa partie postérieure, devenant la rétine sensorielle. Il s'épaissit et se stratifie en 3 couches : cellules photoréceptrices, bipolaires et ganglionnaires. Cette différenciation se termine au 7^{ème} mois.
- L'espace épendymaire, initialement situé entre les 2 feuillets, va progressivement diminuer pour se réduire à un espace virtuel. Lors de la

survenue d'un décollement rétinien, le liquide sous rétinien s'accumulera dans cet espace.

- La partie antérieure du feuillet interne reste mince et ne présente pas de cellules photoréceptrices. Elle devient l'épithélium clair du corps ciliaire (rétine ciliaire) séparé de la rétine sensorielle par l'ora serrata et plus en avant l'épithélium postérieur de l'iris (rétine irienne).
- Les expansions axonales des cellules ganglionnaires vont coloniser le pédoncule optique qui devient le nerf optique (NO).

La fente embryonnaire se ferme, l'artère hyaloïdienne est alors englobée par le nerf optique, elle devient l'artère centrale de la rétine (ACR).

❖ Anatomie macroscopique [9] :

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

- **Ora serrata**

La rétine s'étend de l'ora serrata en avant jusqu'au nerf optique au pôle postérieur du globe oculaire. L'ora serrata est la zone où la limite antérieure de la rétine est en continuité avec l'épithélium non pigmenté de la pars plana. (Fig. 49)

Dans cette zone de la rétine, les bâtonnets sont absents et remplacés par des cônes dont la morphologie est altérée comparée aux autres cônes rétiens [10].

Les couches nucléaires fusionnent et la couche plexiforme externe disparaît. Les couches des cellules ganglionnaires et les fibres nerveuses s'interrompent environ 0,5 mm en arrière de l'ora serrata.

L'ora serrata est dentelée dans la région nasale et est beaucoup plus lisse dans la région temporale. On compte entre 17 à 34 indentations, réparties de façon irrégulière avec parfois de larges zones dépourvues de toute indentation. (*Fig. 50-A*)

Les zones qui séparent les dents de l'ora sont appelées les baies de l'ora serrata. Les dents de l'ora peuvent se projeter en avant de la rétine de 0,5 mm jusqu'à 2,5 mm. On peut trouver des zones où les baies sont encerclées laissant une zone de rétine centrale.

En avant de l'ora serrata, la pars plana est une zone de 3 mm de long en nasal et de 4,5 mm en temporal. Les sclérectomies postérieures sont réalisées dans la pars plana antérieure en avant de l'ora serrata et de l'insertion de la base du vitré. (*Fig. 50-B*)

Chez le patient myope, l'ora serrata peut être déplacée postérieurement, proportionnellement à l'importance de la longueur axiale, ce qui doit être pris en compte dans la chirurgie du décollement de rétine chez ces patients.

Le diamètre transverse interne de l'œil emmétrope adulte est d'environ 22 mm et son diamètre externe de 24 mm. La sclère et la choroïde font environ 1 mm. La sclère mesure 500 à 800 μm d'épaisseur au limbe, 500 μm à l'équateur, 1 mm au niveau du nerf optique et 300 μm en arrière de l'insertion des muscles extraoculaires.

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

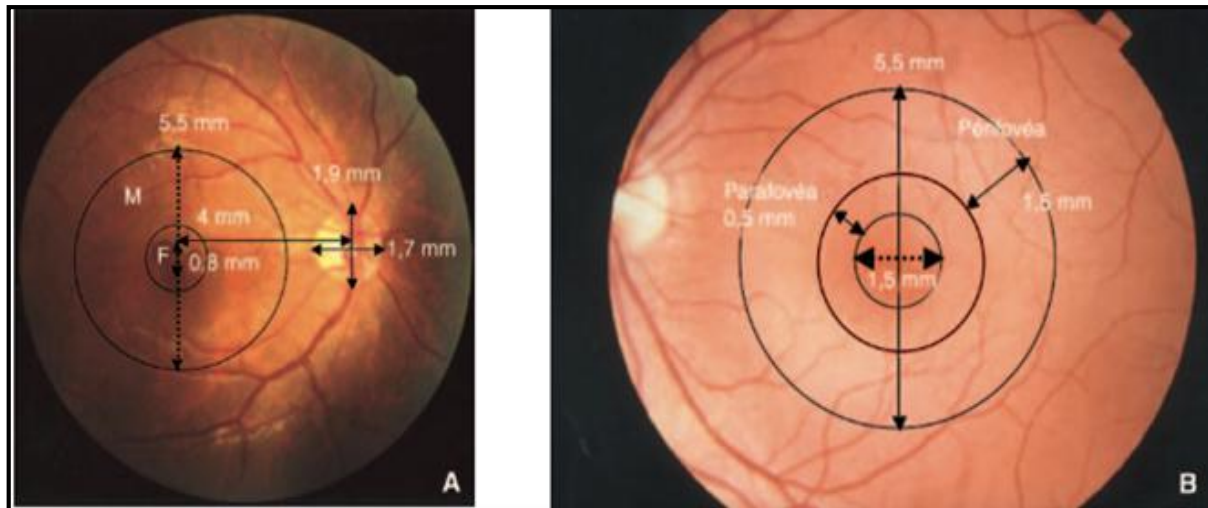


Figure 49 : Photographies du fond d'œil avec repères anatomiques et dimension des différentes zones rétiniennes. En particulier, repère des zones de la rétine centrale.

A : Photographie d'un fond d'œil droit. M : macula ; F : fovéa. B : photographie d'un fond d'œil gauche [9]

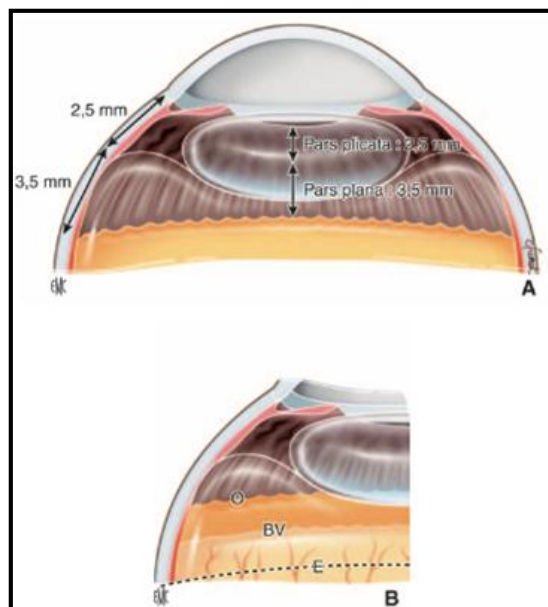


Figure 50 : Représentation schématique macroscopique de la rétine antérieure.

A : pars plana ; B : rapport anatomique entre l'ora serrata (O), la base du vitré (BV) et l'équateur du globe oculaire (E) [9]

- **Épaisseur rétinienne**

La rétine est un tissu fin, dont l'épaisseur est inférieure à 500 μm . L'épaisseur rétinienne varie en fonction de sa localisation, proportionnellement à sa structure anatomique. En extrême périphérie, l'épaisseur rétinienne est environ de 100 μm , puis elle s'épaissit à 180–240 μm jusqu'à l'aire maculaire, où la rétine humaine est la plus épaisse mesurant environ 400–500 μm . L'épaisseur minimale de la rétine se trouve au niveau de la fovéa qui mesure 130 μm . (Fig. 49 et 51)

La rétine nasale est légèrement plus épaisse que la rétine temporale, ce qui correspond à une densité de bâtonnets plus importante en rétine nasale.

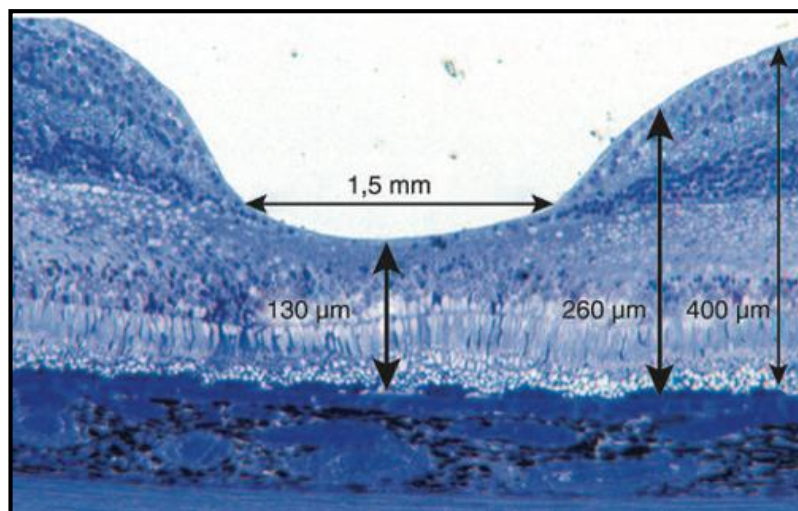


Figure 51 : Coupe demi-fine d'une macula de singe, colorée au bleu de toluidine, montrant les différentes épaisseurs de la rétine au niveau fovéolaire, maculaire et paramaculaire.[9]

- **Papille optique**

La tête du nerf optique est visible macroscopiquement sous forme d'un disque. La papille optique, à l'émergence des artères et veines rétiniennes, est de couleur rosée, plus claire que celle de la rétine. Le diamètre de la papille est variable, en moyenne de 1,9 mm (1–3 mm) dans son axe vertical, et 1,7 (0,9–2,6) dans son axe horizontal, de sorte qu'elle peut être légèrement allongée verticalement. La surface moyenne de la papille est de 2,7 mm^2 (0,8–4,7 mm^2). (Fig. 50)

- **Zones anatomiques rétiniennes distinctes** ^[9]

La macula est une zone de la rétine postérieure qui mesure 5,5 mm de diamètre et dont le centre est situé à 4 mm en temporal et 0,8 mm inférieurement au centre de la papille. On repère facilement cette zone par la présence d'un pigment jaunâtre, plus visible chez le sujet jeune, et par la raréfaction des vaisseaux rétiniens en son centre (figure 7).

La macula est divisée en plusieurs zones concentriques correspondant à la structure microscopique. Le centre de la macula est une zone de 1,5 mm de diamètre (ou un diamètre papillaire) formant une dépression. Son centre (0,35 mm de diamètre) est la fovéola.

Elle est la zone la plus mince de la rétine (environ 130 μm), très riche en cônes et en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine). Son fond est reconnu comme le point central ou « umbo ».

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

Autour de la fovéola, une zone de 500 μm de diamètre correspond à la région où la rétine est la plus épaisse, du fait d'une plus grande densité de cellules ganglionnaires, de la nucléaire interne et de la couche des fibres de Henle, qui correspond aux axones déportés de cônes et de prolongements de cellules gliales de Müller.

Cette zone est appelée la zone parafovéolaire. Enfin, la dernière zone concentrique la plus externe correspond à une zone où la rétine s'amincit. C'est la zone périfovéolaire, qui mesure 1,5 mm de diamètre. (*Fig. 51*)

La zone de rétine postérieure ou proche périphérie rétinienne est une zone de 1,5 mm située autour de la région maculaire.

La rétine de moyenne périphérie correspond à une zone de 3 mm en arrière.

La rétine d'extrême périphérie s'étend sur 9–10 mm du côté nasal et sur environ 16 mm du côté temporal jusqu'à l'ora serrata.

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

Le bord antérieur de la base du vitré est situé à 5 mm du limbe sur tous les méridiens. Son adhérence dans la pars plana est donc plus antérieure du côté temporal que du côté nasal. La réalisation de sclérotomie postérieure à moins de 5 mm du limbe permet d'éviter une pénétration dans la base du vitré et le risque de traction sur des lésions préexistantes.

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

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

❖ Anatomie microscopique [9]

La structure histologique de la rétine varie selon que l'on se trouve proche de l'ora serrata ou bien dans la région maculaire.

En dehors de ces zones spécifiques, l'anatomie microscopique de la rétine varie peu sinon du point de vue du nombre de couches de noyaux de photorécepteurs.

Classiquement, on distingue dix couches de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire : (*Fig. 52*)

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

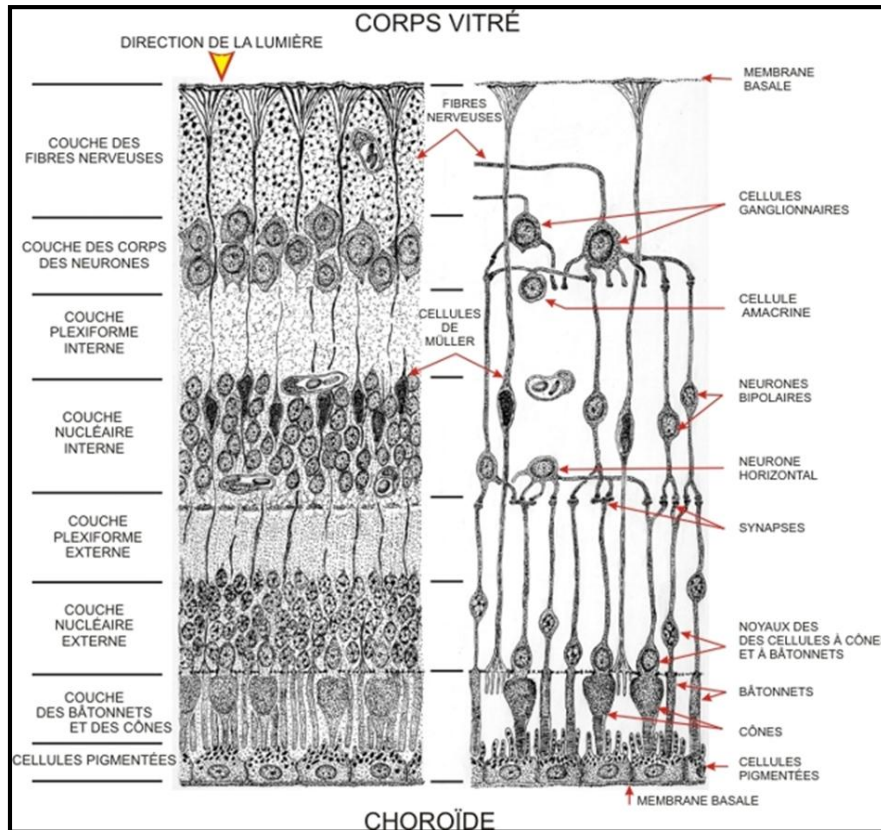


Figure 52 : Composition schématique de la rétine

Nous débutons la description de la rétine par les couches cellulaires les plus externes.

- **Épithélium pigmentaire de la rétine (EPR)**

La monocouche d'EPR est un élément majeur dans la rétine, non seulement en raison de ses propriétés physiques de barrière hémato rétinienne, de ses propriétés optiques, mais surtout, en raison de ses nombreuses activités métaboliques. Elle occupe une situation stratégique entre les photorécepteurs et la choriocapillaire et son intégrité est fondamentale pour le fonctionnement normal de la rétine, en particulier des photorécepteurs. (Fig. 53-1)

Si l'EPR est détruit mécaniquement ou chimiquement, les photorécepteurs et les choriocapillaires s'atrophient.

Elle est responsable de l'adhésion de la rétine neurale, à la fois par l'interdigitation de ses villosités avec les photorécepteurs mais encore plus en raison de l'existence d'une pompe ionique (*Fig. 53-4,5,6*). Elle est directement impliquée dans le système visuel par son activité métabolique au niveau de la transduction visuelle, mais aussi par la phagocytose des segments externes « usagés » des photorécepteurs.

Elle est le site de synthèse ou de stockage de nombreux facteurs de croissance (FGF, VEGF et *Transforming Growth Factor* [TGF] Béta) et elle interagit avec les types cellulaires avoisinants, en particulier les photorécepteurs.

La monocouche d'EPR est constituée de cellules de forme hexagonale (4 à 6 millions, mais de nombre variable selon l'âge et leur localisation périphérique ou maculaire ; 5 000 cellules/ mm² dans la fovéa, 2 000 cellules/mm² en périphérie).

Au pôle postérieur, les cellules sont hautes (14 µm) et longues (10- 14 µm). À l'ora serrata, elles sont plus plates et plus larges (60 µm) (*Fig. 9-3*). Certaines sont binucléées. La liaison des cellules entre elles s'opère par jonctions serrées. (*Fig. 53-4*)

La membrane plasmique de la cellule épithéliale pigmentée présente de nombreuses villosités aux pôles apical et basal, qui permettent une augmentation de la surface d'échange, des échanges métaboliques entre EPR et choriocapillaire et un transport ionique actif au travers de l'EPR (*Fig. 9-6*).

La face latérale de la membrane plasmique est régulière. Elle est pourvue de zonulae occludentes (jonctions intercellulaires serrées, fusion de deux membranes cellulaires adjacentes) et de zonulae adherentes (espace intercellulaire 200 Å) pour constituer une barre terminale à l'extrémité supérieure de la cellule. Elle empêche le passage passif des macromolécules entre choroïde et photorécepteurs.

Il existe aussi parfois des desmosomes basaux (matériel intercellulaire associé à des tonofilaments) (*Fig. 53-3*). Sur la face interne, il y a un contact intime des cellules de l'EPR avec les segments externes des photorécepteurs. (*Fig. 53-4*)

Une cellule de l'EPR est en contact avec 30 à 45 segments externes de photorécepteurs.

Deux types de villosités sont impliqués dans la phagocytose : des longues (5 à 7 μm , extension entre les segments externes) et des courtes (3 à 4 μm , manchon autour de l'extrémité des segments externes).

Les segments externes des cônes n'atteignent pas la surface apicale de l'EPR, mais les microvilli. On note aussi la présence de phagosomes dans la portion apicale de la cellule de l'EPR, ceux-ci contenant des inclusions lamellaires de membranes des photorécepteurs, à différents stades de leur dégradation.

Différents types de grains de pigments sont enfin présents dans les cellules épithéliales. Les deux principaux sont la mélanine et la lipofuchsine.

La mélanine est située au sommet de la cellule. Elle permet l'absorption de l'excès de photons. Les mélanosomes constituent les différents stades de la mélanisation pour résulter dans la formation des grains de mélanine. Ces grains sont de grande taille et de forme elliptique ou circulaire (diamètre : 1 à 3 μm).

La lipofuchsine est dans la portion centrale et basale de la cellule. Elle apparaît sous forme de grains, qui s'accumulent avec l'âge et qui sont moins denses aux électrons que les grains de mélanine. Ils sont constitués de lipides non digérés et de résidus protéiques entourés d'une membrane.

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

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

Dix à 30 disques sont ingérés simultanément. L'ingestion concerne de 25 à 30 000 disques par jour. Ils sont isolés et entourés par les membranes plasmiques des photorécepteurs et des cellules épithéliales, qui ne fusionnent pas.

Les disques isolés dans la vacuole d'endocytose sont véhiculés du pôle apical de la cellule de l'EPR vers la moitié basale où ils fusionnent avec les lysosomes primaires. Ces organites comportent un arsenal d'enzymes permettant une digestion complète des membranes constituant les segments externes.

Après digestion, certains composants membranaires sont réutilisés par l'EPR ou par les photorécepteurs pour permettre le renouvellement rapide membranaire. Les produits de dégradation sont excrétés vers la choroïde. La digestion incomplète des disques et le réarrangement anormal des acides gras polyinsaturés membranaires conduisent à la formation, puis à l'accumulation avec l'âge, de lipofuchsine et de déchets.

Leur exocytose peut s'accompagner d'une accumulation de matériel hydrophobe dans la membrane de Bruch, et d'une réduction de sa perméabilité à l'eau.

La capacité de phagocytose des cellules de l'EPR permet un renouvellement total des articles externes des bâtonnets en 10 jours chez l'homme. Le taux de renouvellement des segments externes est plus lent pour les cônes que pour les bâtonnets. Ce processus présente une dépendance vis-à-vis d'un rythme circadien.

Pour les bâtonnets, un pic de séparation et de phagocytose des disques s'observe le matin, immédiatement après le début de l'exposition à la lumière.

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

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

L'EPR absorbe les ions Na^+ , Cl^- , HCO_3^- et K^+ . Plusieurs mécanismes de transport de ces ions ont été identifiés, tant au niveau de la membrane plasmique apicale (côté rétine) que basale (côté choroïde). D'autres mécanismes de transport ont aussi été décrits pour l'acide lactique, le glucose, l'acide gamma aminobutyrique (GABA), la fluorescéine et les acides aminés.

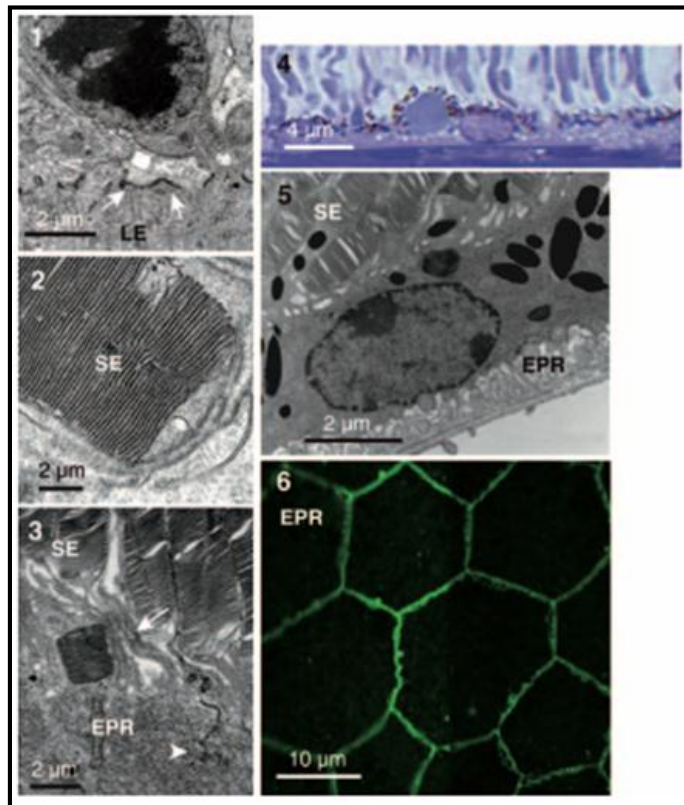


Figure 53 : Rétine externe et épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).

LE : limitante externe ; SE : segment externe. 1 à 3 : Photo d'une coupe de rétine de souris en microscopie électronique à transmission montrant la LE, formée des jonctions serrées entre les cellules gliales de Müller et les segments des photorécepteurs (1), un SE de photorécepteur avec l'empilement des disques (2), une cellule de l'EPR avec des jonctions serrées (tête de flèche), les digitations entre les SE (flèche), et les SE (3).

4. Photo d'une coupe semi-fine de rétine de lapin en microscopie optique après coloration au bleu de toluidine, montrant les cellules EPR avec leurs digitations et les granules de pigment apicaux.

5. Photo d'une coupe de rétine de souris en microscopie électronique montrant une cellule EPR avec les digitations apicales et les vacuolisations basales.

6. Montage à plat d'un EPR de rat avec marquage des jonctions serrées par un anticorps dirigé contre l'occludine, marqué à la fluorescéine (vert). [9]

- **Photorécepteurs (Fig. 54)**

Les photorécepteurs portent des noms reflétant leur forme : les bâtonnets et les cônes. Les bâtonnets sont fins tandis que les cônes sont plus robustes et présentent une forme conique. Ces cellules très polarisées sont constituées de quatre compartiments. (Fig. 53-4)

Segment externe : Le segment externe ou pôle du photorécepteur constitue la partie photosensible du photorécepteur. Il est formé par des replis de la membrane plasmique, créant un empilement de saccules ou de disques (environ 1 000 disques par photorécepteur). Ces disques sont sans cesse renouvelés et phagocytés par les cellules de l'EPR. (Fig. 53-4)

Le segment externe des cônes est constitué d'invaginations horizontales de la membrane plasmique. Le segment externe des bâtonnets, de forme plus allongée, est constitué dans sa partie inférieure d'invaginations membranaires horizontales et dans sa partie supérieure de disques membranaires individualisés. (Fig. 53-3)

Les segments externes des bâtonnets et des cônes contiennent les photopigments. Ils sont entourés par les microvilli (3 à 10 µm) des cellules de l'EPR.

Segment interne : Il contient la machinerie métabolique du bâtonnet et est lui-même divisé en deux parties : l'ellipsoïde et le myoïde.

L'ellipsoïde est particulièrement riche en mitochondries et en microfilaments organisés en faisceaux.

Le myoïde, situé dans la partie inférieure du segment interne, contient un réticulum endoplasmique rugueux abondant et un appareil de Golgi très développé.

Les segments internes des cônes sont plus larges que ceux des bâtonnets et ils ont une forme plus allongée dans la région fovéolaire. Les segments internes sont séparés entre eux par des prolongements de cellules gliales de Müller.

Le segment interne et le segment externe sont reliés par un cil connecteur. Neuf tubules ciliaires émanent du myoïde et s'engagent à des niveaux variables dans le segment externe. Les segments externes des cônes se raccourcissent en périphérie, alors que ceux des bâtonnets gardent une longueur constante.

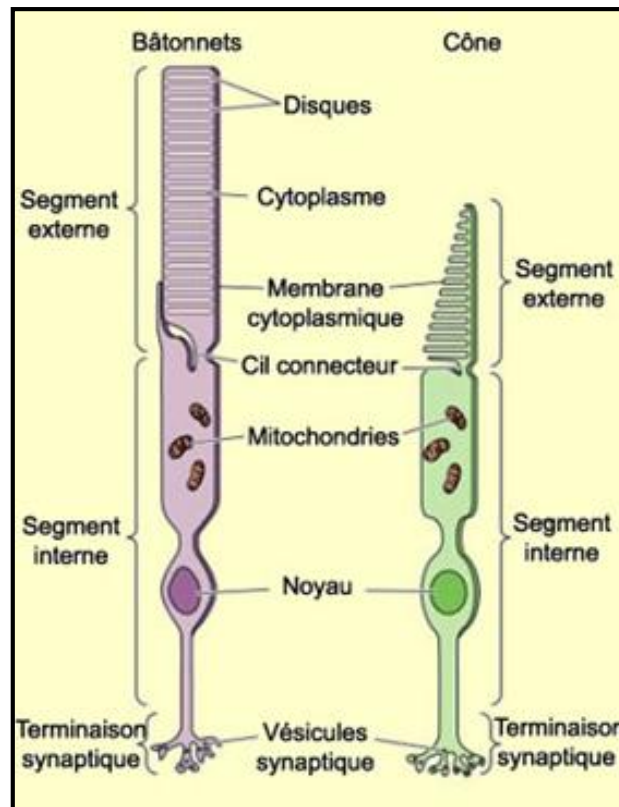


Figure 54 : Schématisation de cônes et bâtonnets

Membrane limitante externe : Ce n'est pas une véritable membrane mais plutôt une zone de densification (*Fig. 53-1*) située entre la couche nucléaire externe et les segments internes des photorécepteurs.

Ces densifications correspondent à des jonctions adhérentes entre les photorécepteurs et les cellules gliales de Müller. Il apparaît de plus en plus clairement que ces zones d'adhérence ont des composants spécifiques au niveau des cônes.

Au cours du développement, la limitante externe se forme avant l'apparition des segments externes.

La membrane limitante externe s'étend de l'ora serrata au bord de la papille optique. Elle suit la courbe postérieure du globe sauf au niveau de la région maculaire, où les cônes fovéaux s'allongent.

La description ultrastructurale précise de la membrane limitante externe revient à Spitznas qui, en 1970, montre la présence de zonula adhérentes (ou barre terminale) entre les cellules gliales de Müller et les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), entre les cellules de Müller, et plus rarement entre les photorécepteurs.

Couche nucléaire externe : Elle contient les corps cellulaires où est situé le noyau. Les noyaux des cônes sont légèrement plus gros que ceux des bâtonnets et contiennent moins d'hétérochromatine, ce qui explique leur plus faible réactivité aux colorants nucléaires. (*Fig. 48*)

À proximité du bord nasal de la papille, la couche nucléaire externe mesure 45 μm et contient huit à neuf rangées de noyaux. L'épaisseur en temporal de la papille est de 22 μm avec seulement quatre rangées de noyaux, puis elle augmente jusqu'à atteindre 50 μm et dix rangées de noyaux au niveau fovéolaire.

Sur le reste de la surface rétinienne, à l'exception de l'ora serrata, la couche nucléaire externe mesure 27 μm , contenant une rangée unique de noyaux de cônes à proximité de la membrane limitante externe et quatre rangées de noyaux de bâtonnets en dedans.

Les noyaux de bâtonnets mesurent 5,5 μm de diamètre alors que celui des cônes est légèrement plus grand, de 6 à 7 μm . Au niveau de la fovéa, les noyaux de cônes peuvent être déplacés en dehors de la membrane limitante externe. Les cônes bleus (environ 10 à 15 % des cônes) peuvent être distingués morphologiquement par un segment interne un peu plus long et de petites extrémités synaptiques.

Le pédicule synaptique contient des faisceaux de microfilaments, des microtubules et des rubans synaptiques entourés de nombreuses vésicules.

Ce pédicule, appelé aussi pôle neurotransmetteur, libère des neurotransmetteurs et principalement le glutamate.

Les bâtonnets sont responsables de la vision périphérique, de la détection de mouvement et de la vision nocturne (ou vision scotopique). Ils ont la plus grande sensibilité puisqu'un seul photon est capable d'exciter un bâtonnet.

Les cônes, moins nombreux, sont responsables de la vision diurne (ou vision photopique) et permettent de différencier les couleurs.

La rétine humaine contient en moyenne 4,6 millions de cônes (4,08– 5,29, données recueillies sur huit rétines humaines) avec une densité fovéolaire maximale d'environ 190 000 cônes/mm² (mais avec d'importantes variations possibles).

Le diamètre horizontal de la zone fovéolaire dépourvue de bâtonnets est d'environ 350 µm. Les bâtonnets sont en moyenne au nombre de 92 millions (77,9 – 107,3, données recueillies sur huit rétines humaines) et leur densité maximale est observée autour du nerf optique.

La densité des bâtonnets est plus importante en rétine nasale qu'en rétine temporale, et en rétine inférieure qu'en rétine supérieure [11].

Les cônes centraux sont plus fins qu'un bâtonnet et leurs segments externes sont très allongés. Au niveau fovéolaire, il n'y a pas de cônes bleus et l'arrangement des cônes forme une mosaïque régulière ; les segments internes des cônes étant séparés de moins de 2,5 µm. En périphérie de la fovéa, les bâtonnets commencent à apparaître avec une densité qui atteint 100 000/ mm² à une distance de 1,5 mm du centre de la fovéa.

De façon intéressante, des études morphologiques ont montré que la densité des cônes est très stable au cours de la vie et ne décroît pas avec l'âge contrairement à la densité des bâtonnets centraux qui diminue de plus de 30 % dans les 3 mm centraux à la neuvième décennie de la vie. Ceci suggérerait une plus grande fragilité des bâtonnets [12].

Spécificité morphologique des cônes fovéolaires : Le diamètre fovéolaire dépourvu de bâtonnets mesure environ 570 μm , contenant 35 000 cônes. La fovéola contient 2 500 cônes régulièrement compactés et orientés verticalement.

L'arrangement des cônes fovéolaires forme une mosaïque régulière, les segments internes étant séparés de 0,3 μm par des prolongements de cellules gliales de Müller. Les mitochondries sont régulièrement dispersées dans les segments internes. Sur le bord de la fovéa, on compte dix rangées de noyaux, mais la couche nucléaire externe s'amincit considérablement au centre de la fovéa, où on ne compte plus que deux ou trois rangées de noyaux.

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

Les étapes purement biochimiques de la phototransduction sont bien décrites au niveau du bâtonnet alors qu'elles restent hypothétiques au niveau du cône.

- **Couche plexiforme externe**

Elle est formée des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et horizontales, lesquelles forment une couche plus épaisse qui est la « couche des fibres de Henle », dans la région maculaire (50 μm).

Dans les autres régions de la rétine, la plexiforme externe ne fait que quelques micromètres et se rétrécit en rétine périphérique. Les prolongements des cellules gliales de Müller se trouvent également dans cette couche.

- **Couche nucléaire interne**

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

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

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

- **Couche plexiforme interne**

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

- **Couche des cellules ganglionnaires**

Les cellules ganglionnaires sont les neurones qui collectent l'information visuelle pour la transmettre au système nerveux central. Leurs noyaux sont localisés dans la couche nucléaire la plus interne de la rétine, dénommée la couche des cellules ganglionnaires. On peut également trouver plus rarement des noyaux de cellules ganglionnaires dans la plexiforme interne et dans la nucléaire interne.

Les cellules ganglionnaires sont de grosses cellules d'environ 10 à 20 μm qui forment des synapses, par l'intermédiaire de leur dendrite, avec les cellules bipolaires et les cellules amacrines dans la couche plexiforme interne. Les signaux des photorécepteurs sont en effet relayés vers les cellules ganglionnaires par un réseau d'interneurones.

Chaque type d'interneurones rétiniens (cellules horizontales, bipolaires, amacrines) joue un rôle spécifique dans la mise en forme du signal des photorécepteurs transmis à travers la rétine.

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

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

En premier, l'exploration de la rétine à l'aide d'un stimulus en forme de petite tache lumineuse montre que les champs récepteurs sont globalement circulaires.

Deuxièmement, pour la plupart des cellules ganglionnaires, le champ récepteur est divisé en deux parties : une zone circulaire au centre appelée le centre du champ récepteur, et la partie restante, appelée périphérie du champ récepteur.

Les cellules ganglionnaires répondent surtout à l'illumination différentielle des parties centrale et périphérique de leurs champs récepteurs. Les cellules ganglionnaires centre-on et centre-off sont présentes en quantités égales et tous les photorécepteurs projettent sur les deux types. Les cellules ganglionnaires sont ainsi spécialisées dans la détection de contrastes et les changements rapides de l'image visuelle.

- **Couche des fibres optiques**

La couche des fibres optiques a une épaisseur maximale autour de la papille où les fibres convergent. À ce niveau, son épaisseur mesurée en tomographie à cohérence optique in vivo sur des sujets sains est d'environ $107 \pm 20 \mu\text{m}$ [13].

La taille des axones varie de 0,6 à 2 μm selon le type des cellules ganglionnaires dont ils émergent.

Les axones de cellules ganglionnaires forment des fibres entrelacées avec des prolongements des cellules gliales de Müller. Les fibres convergent au nerf optique avec une orientation radiaire, sauf pour ce qui concerne les fibres maculaires qui forment un réseau rectiligne interpapillomaculaire.

Le faisceau temporal correspond à toutes les fibres situées en dehors de la papille et le faisceau nasal à celles situées en dedans de la papille. Le faisceau temporal étant moins dense, le bord temporal de la couche des fibres optiques est moins charnu que le côté nasal.

- **Membrane limitante interne**

L'existence de la membrane limitante interne a été longtemps contestée, mais les études ultrastructurales ont pu démontrer qu'une membrane individualisable de 1 à 2 μm existe à l'interface de la rétine et du cortex vitréen. Elle est continue sur toute la surface de la rétine et s'interrompt au niveau des bords de la papille. Les pieds des cellules gliales de Müller reposent sur cette membrane basale. D'autres cellules gliales sont en contact avec elle (en particulier les astrocytes et des cellules microgliales).

Du collagène vitréen est adhérent à la face interne de la membrane tandis que la face externe est irrégulière et suit les prolongements des cellules gliales de Müller.

- **Cellules gliales de la rétine**

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

Les astrocytes et la microglie sont localisés en situation physiologique basale dans les couches rétinienne internes. La microglie rétinienne, véritable macrophage spécialisé de la rétine, entoure les capillaires rétiens. Les astrocytes sont situés aussi autour des vaisseaux rétiens, sous la membrane limitante interne et sont très nombreux à l'émergence de la tête du nerf optique.

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

- **Cellules gliales de Müller**

Comme noté dans les paragraphes précédents, elles sont présentes dans toutes les couches de la rétine car elles traversent radialement toute l'épaisseur de la rétine et sont en contact avec tous les neurones rétiens. (*Fig. 55*)

Elles sont essentielles dans la création et le maintien de l'architecture rétinienne, servant de support et de substrat pour la migration des neurones post mitotiques et la croissance de leurs axones, et elles supportent la différenciation et la survie neuronale.

Leur corps cellulaire est localisé au niveau de la couche nucléaire interne et elles mesurent environ 100 μm de long. L'extrémité interne des cellules gliales de Müller forme un pied, apposé sur la membrane limitante interne, qui constitue leur

membrane basale. Des prolongements des cellules gliales de Müller forment des manchons autour des capillaires rétiniens.

Les cellules gliales de Müller sont ainsi impliquées dans le contrôle de l'angiogenèse et la régulation du flux sanguin rétinien et contribuent à la formation et au maintien de la barrière hématorétinienne.

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

Au niveau de la fovéa, les cellules de Müller ont une forme conique dont l'apex tronqué est situé au niveau de la limitante externe, dans une zone dénuée de noyaux. La base des cellules de Müller-cône est située au niveau de la limitante interne. Cette morphologie conique a laissé penser pendant longtemps, à tort, qu'il n'y avait pas de cellules gliales de Müller au niveau de la fovéa, comme on peut le trouver rapporté dans certains traités d'anatomie ^[14].

Les liens étroits qui existent entre les prolongements de cellules gliales de Müller et les cônes fovéolaires ont été à présent bien établis.

Les cellules gliales de Müller constituent un lien anatomique entre les neurones rétiniens et les compartiments avec lesquels ils échangent des molécules, à savoir les vaisseaux rétiniens, le vitré et l'espace sous-rétinien. Ce lien n'est pas exclusivement anatomique mais aussi fonctionnel, incluant une symbiose métabolique ainsi que le traitement et l'acheminement de l'information visuelle.

Les cellules de Müller sont dotées de nombreux canaux ioniques différents, de récepteurs pour des ligands, de molécules de transport transmembranaire et d'enzymes. Elles expriment en particulier l'enzyme, glutamine synthétase, qui convertit les molécules de glutamate internalisées en glutamine.

Elles sont responsables du maintien de l'homéostasie du milieu extracellulaire rétinien (ions, eau, neurotransmetteurs et pH). Une de leurs principales caractéristiques est la conductance élevée vis-à-vis du K⁺ de leur membrane plasmique. Elles sont impliquées dans le métabolisme du glucose rétinien, apportant aux neurones lactate/pyruvate pour leur métabolisme oxydatif, ainsi que dans l'élimination des déchets métaboliques.

En outre, les cellules gliales de Müller possèdent deux autres propriétés récemment mises en évidence, la possibilité de servir de progéniteurs neuronaux [15] et un rôle important dans la conduction des photons jusqu'aux photorécepteurs. Les cellules gliales de Müller joueraient en effet le rôle de véritables fibres optiques naturelles au niveau de la rétine [16].

Astrocytes et microglie : Les astrocytes de la rétine sont de deux types. Des cellules deux fois plus longues que larges, disposées le long des faisceaux de fibres optiques, sans contact vasculaire, et une autre population de cellules astrogliales étoilées qui traversent la couche des fibres optiques établissent des contacts non spécialisés avec les vaisseaux rétiniens. La plus grande densité de cellules astrogliales est observée autour du nerf optique et le long des faisceaux de fibres [17].

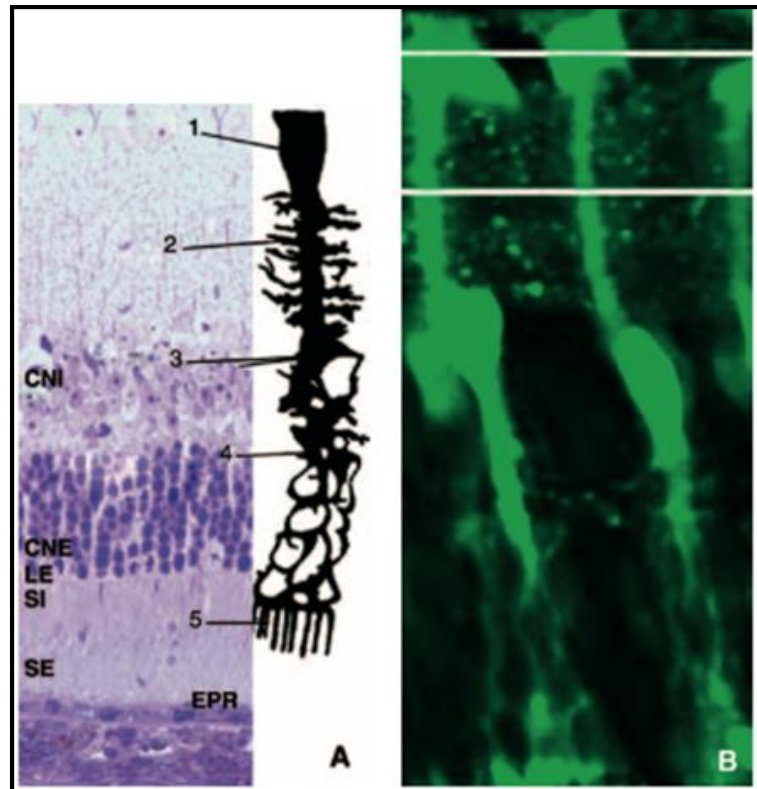


Figure 55 : Représentation des cellules gliales de Müller

- A. Coupe d'une rétine de souris en semi-fine marquée au bleu de toluidine et représentation schématique en regard d'une cellule gliale de Müller (qui n'est pas à l'échelle) montrant les rapports entre les différentes parties de la cellule et les couches de la rétine. EPR : épithélium pigmentaire de la rétine ; SE : segments externes ; SI : segments internes ; LE : limitante externe ; CNE : couche nucléaire externe ; CNI : couche nucléaire interne. 1. Pied ; 2. Prolongements internes ; 3. Corps ; 4. Prolongements externes ; 5. Microvilli
- B. Marquage de cellules gliales de Müller sur une coupe de rétine de rat, par un anticorps dirigé contre la protéine gliale fibrillaire, marqué à la fluorescéine (GFAP).

❖ Vascularisation rétinienne [9]

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires différents sans connexions anatomiques en conditions physio- logiques : le réseau capillaire rétinien, qui assure la vascularisation directe des couches rétiniennes internes, et le réseau choroïdien, qui assure, quant à lui, la vascularisation de la rétine de façon indirecte, puisqu'il n'y a pas de capillaires dans la rétine externe. (Fig. 56-A)

• **Système vasculaire rétinien**

L'artère centrale de la rétine émerge directement de l'artère ophtalmique dans seulement 50 % des cas. Dans les autres cas, elle émerge de l'artère ciliaire longue médiale (38 % des cas) et plus rarement d'une autre artère orbitaire, musculaire inférieure ou ciliaire longue latérale [18].

Dans tous ces cas, l'artère centrale de la rétine dérive primitivement de la carotide interne. Le calibre de l'artère centrale de la rétine est compris entre 80 et 100 μm . La veine centrale de la rétine a un calibre légèrement supérieur de 100 à 125 μm .

L'artère pénètre la face inférieure du nerf optique en moyenne 5 à 15 mm en arrière du globe oculaire. Puis l'artère suit un trajet intraneural pour émerger à la papille où elle se divise en ses quatre branches terminales : temporales et nasales, supérieures et inférieures.

Les artères terminales se divisent en collatérales, lesquelles se divisent en terminales qui comportent des collatérales et ainsi de suite de façon dichotomique jusqu'à former un réseau en grillage couvrant pour chacune des artères un quadrant de la rétine interne. Les capillaires rétiniens sont issus de ces vaisseaux collatéraux.

Dans 10 à 20 % des cas, une artère ciliarétinienne, branche directe de l'artère ciliaire, émerge du bord temporal de la papille et vient suppléer la vascularisation de la région maculaire. Cette suppléance joue un rôle majeur en cas d'occlusion de l'artère centrale de la rétine.

Le calibre des artérioles diminue au fur et à mesure de leur division en périphérie où leur calibre est compris entre 10 et 20 μm . Les artères et artérioles sont formées d'une couche de cellules endothéliales reposant sur une membrane basale, d'un média formé de cellules musculaires et d'une adventice. Les adventices des artères et des veines rétiniennes sont communes. Le drainage de la rétine est assuré par la veine rétinienne qui se déverse dans la veine ophtalmique supérieure.

Les artères et les veines rétiniennes sont localisées dans la couche des fibres optiques. (*Fig. 56-A*)

Les capillaires sont organisés en une ou deux rangées en périphérie de la rétine et en trois ou quatre rangées dans la partie la plus centrale de la rétine. Les capillaires rétiniens font 5 à 6 μm de diamètre et sont formés de cellules endothéliales à jonctions serrées sur une épaisse membrane basale. Des péricytes et des cellules micro-gliales entourent les capillaires. Au cours de la transition en veinules et artérioles, les péricytes sont remplacés par des cellules musculaires lisses.

Une zone de 850 μm de diamètre, centrée par l'umbo, est dépourvue de capillaires rétiniens. C'est la zone avasculaire centrale (ZAC). (*Fig. 56-B*)

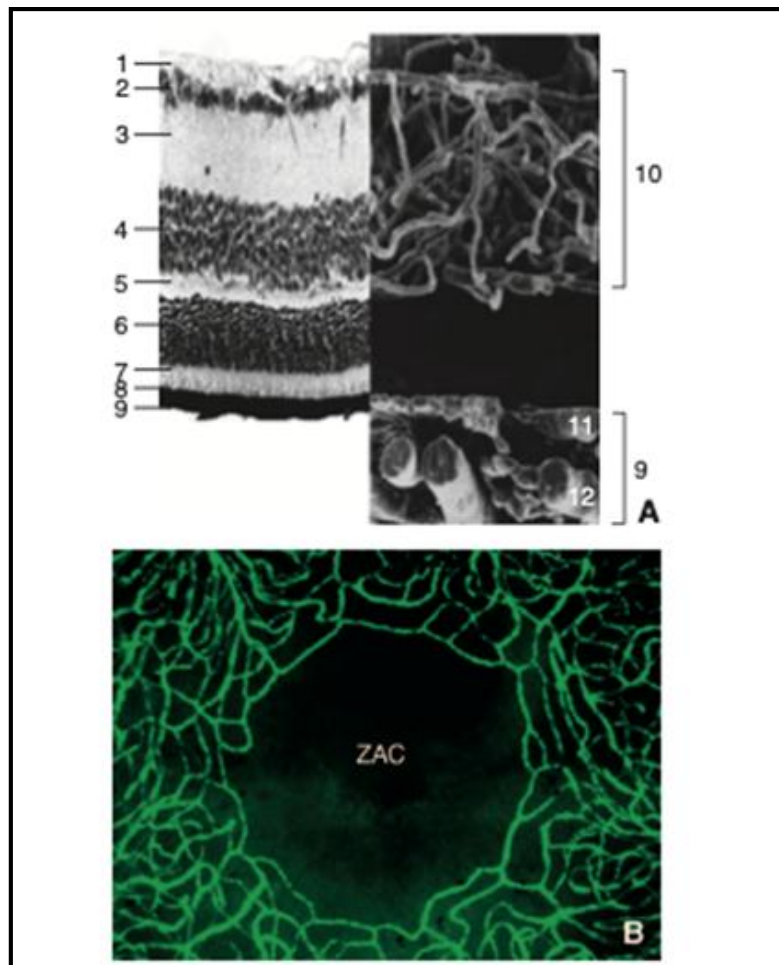


Figure 56 : Vascularisation de la rétine

- A. Localisation des vaisseaux rétinien et choroïdiens par rapport aux couches de la rétine. 1. Couche des fibres optiques ; 2. couche des cellules ganglionnaires ; 3. couche plexiforme interne ; 4. couche nucléaire interne ; 5. couche plexiforme externe ; 6. couche nucléaire externe ; 7. cellules épithéliales pigmentaires ; 8. choroïde ; 9. réseau rétinien ; 10. choriocapillaires ; 11. artérioles et veinules.
- B. Montage à plat d'une rétine de singe et marquage de la vascularisation par une lectine couplée à la fluorescéine, mettant en évidence la zone avasculaire centrale (ZAC).

- **Système vasculaire choroïdien**

Le système vasculaire choroïdien apporte les nutriments et l'oxygène à la rétine externe et en particulier aux photorécepteurs de façon indirecte puisque la rétine externe ne comporte pas de réseau capillaire nourricier.

La vascularisation choroïdienne provient des branches de l'artère ophtalmique, elle-même branche de l'artère carotide interne. Les artères irriguant la choroïde sont les artères ciliaires postérieures (nasale, temporale et supérieure), lesquelles se divisent en artères ciliaires longues et courtes qui donnent les artères choroïdiennes. Les artères ciliaires postérieures courtes pénètrent dans le globe oculaire plus postérieurement que les artères ciliaires longues. La pénétration sclérale des artères est située en arrière des veines vortiqueuses. (*Fig. 57-A, B*)

La choroïde est un tissu de 300 à 500 μm d'épaisseur chez l'homme, limité par la membrane de Bruch en avant et adhérente à la sclère en arrière. Entre la sclère et la choroïde, un vaste espace virtuel facilement clivable est identifié comme l'espace suprachoroïdien. La choroïde comporte des cellules pigmentées (mélanocytes) et trois types de vaisseaux : les capillaires (choriocapillaires), les vaisseaux moyens et les gros vaisseaux. (*Fig. 57-B*)

Le débit choroïdien est l'un des plus importants de l'organisme puisqu'il est supérieur à celui mesuré dans la substance cérébrale grise, le cœur ou le rein. Il est estimé à 800 ml/min, ce qui représente environ 85 % du débit oculaire.

La choriocapillaire est directement en contact avec la membrane de Bruch puisque la membrane basale de ses capillaires constitue la couche externe de la membrane de Bruch. (*Fig. 58-1,3,4*)

Les capillaires choroïdiens mesurent entre 15 et 30 μm de diamètre, soit 3 à 4 fois plus que le diamètre des capillaires rétinien. (*Fig. 58-2,3*)

Les capillaires sont formés d'une couche de cellules endothéliales comportant de larges fenestrations (60 à 90 nm), et on sait aujourd'hui qu'elles sont dépendantes du Vascular endothelial growth factor (VEGF) [19]. (Fig. 58-5)

Les cellules endothéliales de la choriocapillaire, contrairement aux cellules endothéliales des capillaires rétiniens, ne comportent pas de jonctions serrées. Ainsi, la barrière hématorétinienne externe n'est pas une barrière endothéliale.

La choriocapillaire est organisée en lobules fonctionnels irrigués par des artérioles indépendantes, sans anastomoses évidentes. Ces unités fonctionnelles ont une taille de 300 µm à 1 mm. Les lobules les plus grands étant localisés en rétine périphérique et les plus petits au niveau du pôle postérieur.

Les vaisseaux moyens comprennent les artérioles (10-20 µm) et les veinules (15-30 µm).

Les gros vaisseaux sont les artères et les veines choroïdiennes. Les artères ont un calibre de 50 à 100 µm. Elles sont formées d'un endothélium non fenestré, d'une membrane basale, d'une lame élastique et de cellules musculaires lisses. Les artérioles perdent leurs cellules musculaires lisses et leur lame élastique. Chaque artère ciliaire courte postérieure irrigue un territoire triangulaire à base externe, expliquant certaines formes d'ischémie triangulaire. La macula est irriguée par 8 à 16 branches de l'artère ciliaire courte postérieure temporale.

Les veines choroïdiennes convergent vers les golfs vortiqueux à l'équateur du globe oculaire. (Fig. 57)

Les veines vortiqueuses font environ un demi-millimètre de diamètre et sont visibles à leur sortie trans sclérale du globe oculaire, 2 à 3 mm en arrière de l'équateur. (Fig. 57-B)

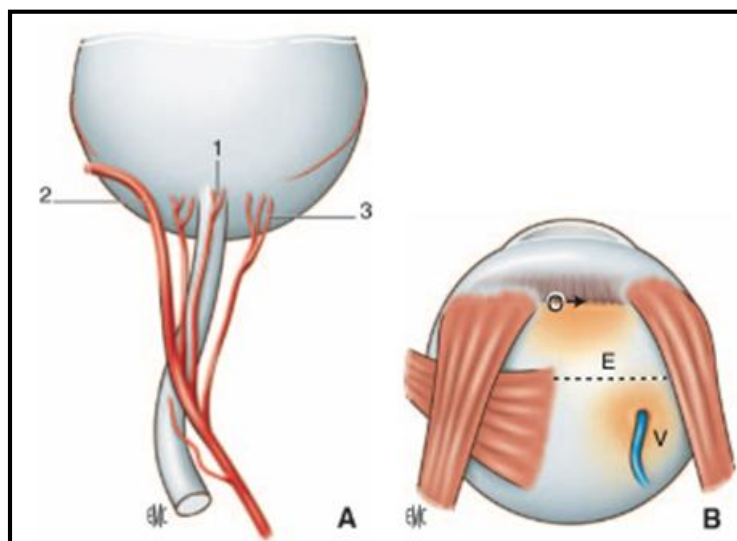


Figure 57 : Représentation schématique des vaisseaux de la choroïde (A) et des veines vortiqueuses (B)

-
1. Artères ciliaires postérieures supérieures ;
 2. artères ciliaires postérieures temporales ;
 3. artères ciliaires postérieures nasales. O : ora serrata ; E : équateur ; V : veines vortiqueuses.

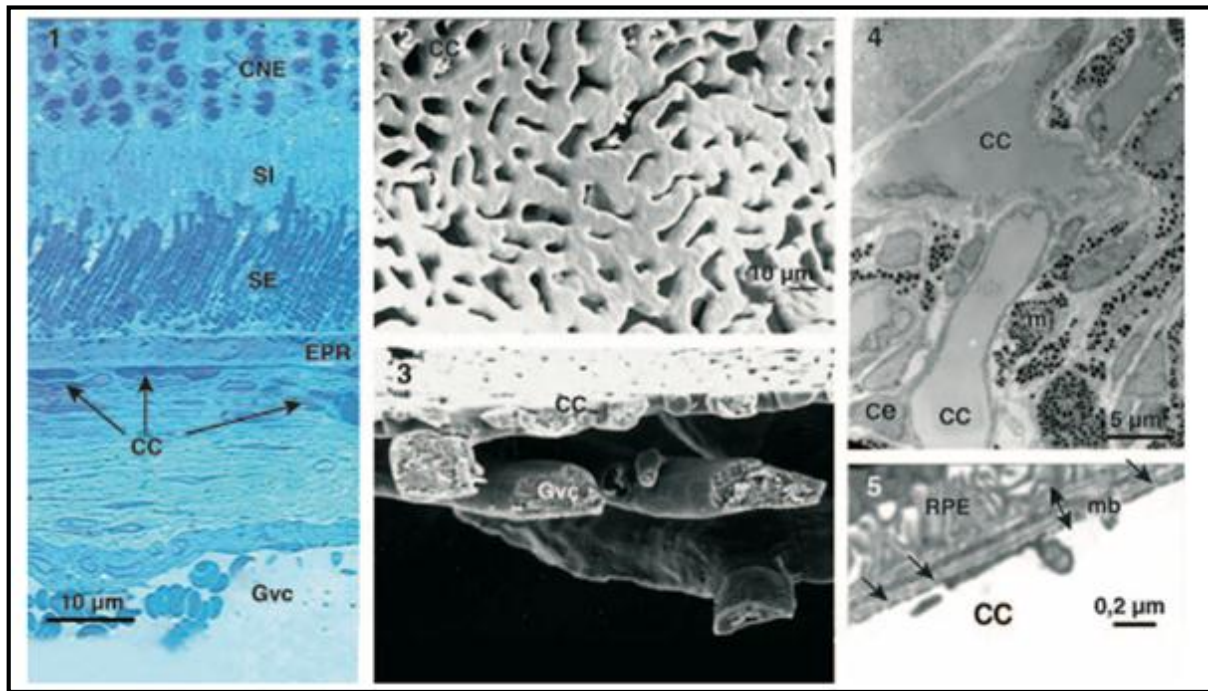


Figure 58 : Visualisation de la vascularisation choroïdienne par différentes méthodes d'observation.

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

2. La physiopathogénèse de la rétinopathie diabétique

Il est aujourd'hui admis que l'hyperglycémie est le facteur initial essentiel menant aux complications micro vasculaires du diabète.

Le rôle du déséquilibre glycémique dans l'apparition et le développement des complications microvasculaires du diabète, notamment au niveau rétinien, a en effet été clairement établi par des études épidémiologiques menées aux États-Unis [20] et en Europe [21].

Les altérations cellulaires dues à l'imprégnation de glucose ont, en effet, des conséquences à long terme de nature variée et dont l'enchaînement est mal connu.

2 - 1. Pathogénèse de la rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique a comme point de départ une seule anomalie biochimique, l'élévation de la glycémie, dont les conséquences sur la rétine sont complexes. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer les altérations de la fonction et de la structure des microvaisseaux rétiniens au cours du diabète.

❖ L'hypothèse hémodynamique

• Circulation rétinienne et rétinopathie diabétique

Chez les diabétiques, même sans rétinopathie, l'ensemble de l'arbre vasculaire présente un diamètre supérieur à la normale, surtout les veines. Ce qui est bien mis en évidence par des mesures précises des diamètres vasculaires sur des photographies du fond d'œil [22].

Cette dilatation capillaire est également visible sur les angiographies par une « trop bonne visibilité » de la maille capillaire périfovéolaire témoin de la dilatation des capillaires périfovéolaires. Ceci est aussi mis en évidence par la moindre réponse vasodilatatrice lors la stimulation lumineuse intermittente [23] [24].

La dilatation capillaire pourrait être une réponse à un état d'ischémie chronique, et/ou témoigner d'une altération de la régulation du flux sanguin. Ceci est à

rapprocher de la moindre tolérance des diabétiques à l'hypertension artérielle, qui pourrait se comprendre comme une moins bonne « *autoprotection* » de la rétine.

Malgré cette vasodilatation, le flux sanguin semble globalement diminué aux stades initiaux de la rétinopathie diabétique [25][26]. La cause de cette diminution du flux sanguin est incertaine. Elle pourrait être liée à la leucostase qui réalise une augmentation des résistances à l'écoulement du flux sanguin. Cette hypoperfusion pourrait ainsi encore aggraver l'ischémie [27]. Néanmoins, aux stades plus évolués de la rétinopathie diabétique, la tendance s'inverse et une augmentation du flux rétinien est observée.

Ce stress hémodynamique engendrerait un épaississement de la membrane basale avec une augmentation de la pression hydrostatique au niveau de l'endothélium.

L'ensemble induirait l'altération de la barrière hématorétinienne associée à une hyperperméabilité des microvaisseaux avec passage des macromolécules circulantes induisant l'apparition d'exsudats.

❖ Les hypothèses biochimiques

La pathogénie de la rétinopathie diabétique est complexe et secondaire à une anomalie biochimique bien définie, l'élévation du glucose sanguin, mais les conséquences de celle-ci sur la rétine sont composites. L'excès chronique de glucose a des effets de nature variée, intriqués les uns avec les autres, et leur enchaînement est mal connu. Les lésions cliniquement observables sont l'aboutissement de nombreux phénomènes coexistants.

Les principaux mécanismes biochimiques impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique sont l'accumulation de sorbitol et de produits avancés de la glycation, l'activation de la protéine kinase C, le stress oxydatif, l'activation du

système rénine angiotensine, l'inflammation, et la production de facteurs de croissance.

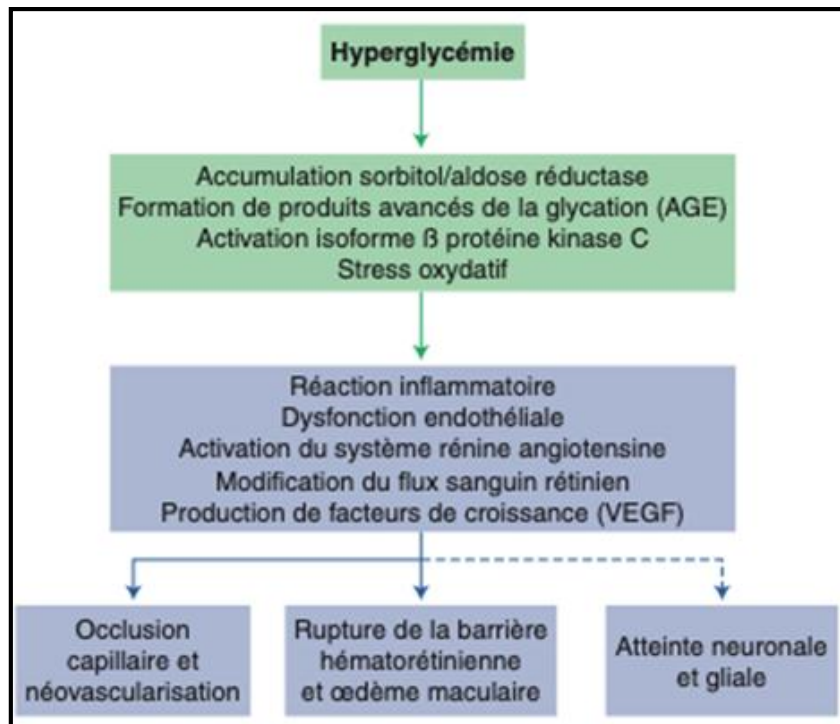


Figure 59 : Différents mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique.

VEGF: Vascular endothelial growth factor. AGE: Advanced glycosylation end.

- **Voie de l'aldose réductase (voie dite des polyols)**

Historiquement, il s'agit de la première hypothèse avancée pour tenter de comprendre comment l'hyperglycémie lèse la rétine. Cette hypothèse faisait suite à la découverte du rôle de cette enzyme dans la cataracte diabétique [28].

Cette voie de la métabolisation du glucose comprend une première étape, la réduction du glucose en sorbitol par l'aldose réductase à l'aide du NADPH, puis dans une deuxième étape le sorbitol est transformé en fructose par le sorbitol déshydrogénase.

Il s'agit d'une voie de métabolisation peu active lorsque la glycémie est normale. En revanche, en présence d'une hyperglycémie, cette voie s'active de façon exponentielle, et de grandes quantités de sorbitol peuvent ainsi être synthétisées.

Le sorbitol formé à l'intérieur des cellules ne pouvant franchir les membranes cellulaires, il s'accumule dans la cellule à des concentrations de plus en plus délétères. Il en résulte une accumulation de sorbitol intracellulaire, une diminution du myoinositol et une altération du fonctionnement de la pompe NA/K ATPase.

- **Glycation non enzymatique des protéines**

La glycation est la liaison d'une molécule de glucose sur une protéine, sans l'intermédiaire d'une enzyme. Cette liaison est suivie d'une succession de transformations biochimiques complexes. Aux stades évolués on parle de produits avancés de la glycation « *Advanced Glycosylation End (AGE) products* ».

Il s'agit d'une vaste famille de molécules, la plus connue étant l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Le phénomène de la glycation se produit de manière physiologique lors du vieillissement, mais il est très accentué lors du diabète.

La présence des AGE induit toute une série de perturbations métaboliques. Les principales seraient un ralentissement du renouvellement des protéines « *turn-over* », en raison d'une moindre sensibilité aux enzymes de dégradation. L'accumulation des protéines glyquées pourrait expliquer l'épaississement des membranes basales. Par ailleurs, il se produit une rigidification des tissus par création de liaisons croisées entre protéines « *cross-links* ».

De plus, il semble que l'augmentation de flux de glucose dans la voie de l'héxosamine, aboutisse également à la formation des AGE [28].

L'aminoguanidine, inhibiteur de la glycation des protéines, s'est montré efficace chez l'animal pour prévenir la survenue des complications microvasculaires [29]. Chez

l'homme, elle réduit la progression de la rétinopathie diabétique, mais entraîne une anémie [30].

- **Activation de la protéine kinase C (PKC)**

La PKC semble jouer un rôle majeur dans la pathogénie des complications microvasculaires du diabète. C'est une très large famille d'enzymes, mais c'est l'isoforme β qui semble la plus impliquée.

L'hyperglycémie chronique entraîne une augmentation des taux cellulaires de diacylglycerol, qui active à son tour la PKC, notamment les isoformes β . L'activation des PKC provoque une augmentation de l'expression des protéines de la matrice extracellulaire et de substances vasoactives, telle que l'endothéline.

Cela aurait pour conséquence l'épaississement des membranes basales, une modification de la perméabilité vasculaire et une modification du flux sanguin rétinien [31].

De plus, la PKC β est un composant de la cascade de transmission intracellulaire du Vascular endothelial growth factor (VEGF) [32].

Des essais cliniques évaluant l'effet d'un inhibiteur de la PKC β ont montré des résultats encourageants, notamment sur l'œdème maculaire.

- **Stress oxydatif**

La synthèse d'espèces réactives de l'oxygène par les mitochondries est stimulée par l'hyperglycémie. Ces espèces réactives de l'oxygène sont principalement l'anion superoxyde qui est une molécule d'oxygène possédant un électron « *en trop* », et donc très susceptible de se lier chimiquement à des molécules « *demandeuses d'électrons* ».

Ces espèces réactives de l'oxygène ont des effets considérés comme délétère pour les cellules, aboutissant à ce que l'on appelle le stress oxydatif.

Dans le cas du diabète, il a été montré que les espèces réactives de l'oxygène induisent non seulement des lésions directement liées à leurs propriétés chimiques, mais également par le biais de la modulation de certaines activités enzymatiques. C'est le cas en particulier de l'enzyme appelée glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), qui est inhibée par les espèces réactives de l'oxygène via l'activation de la polyADP-ribose polymérase (PARP). (*Fig. 60*)

Cette inhibition entraîne le ralentissement de la voie normale de la glycolyse, et par là même l'accumulation en amont des différents sous-produits de la glycolyse. C'est précisément cette accumulation de sous-produits qui activerait les différentes voies suscitées [33].

Le stress oxydatif apparaît donc de plus en plus comme le principal facteur causal, direct ou indirect, des complications du diabète. Un véritable cercle vicieux apparaît ainsi, l'augmentation de la concentration de glucose participant à l'inhibition de sa propre métabolisation. La rétinopathie diabétique pourrait être due à une déviation métabolique généralisée du glucose.

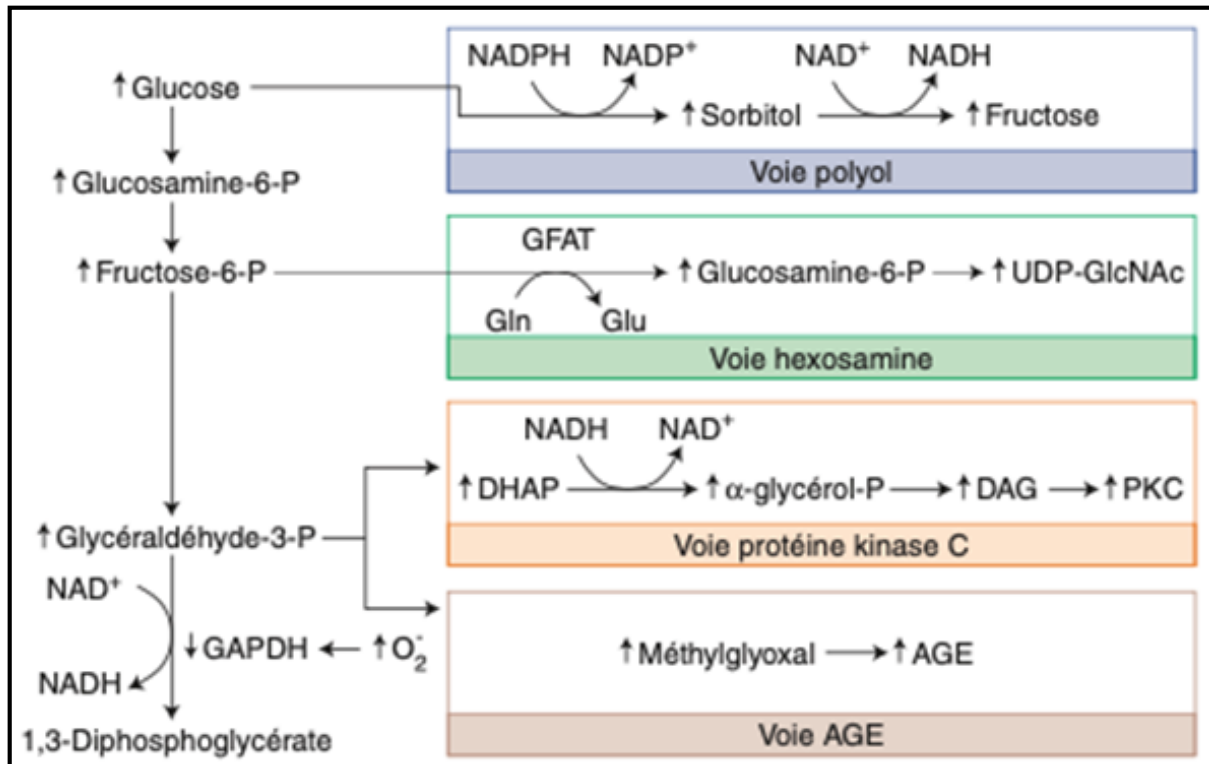


Figure 60 : Mécanismes possibles par lesquels le stress oxydatif active les voies métaboliques conduisant à la rétinopathie diabétique.

La production excessive d'anion superoxyde inhibe l'enzyme glycolytique glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH), ce qui bloque le métabolisme normal du glucose. Les sous-produits en amont sont alors déviés vers des voies accessoires. Ceci résulte en une accumulation de diacylglycérol (DAG), de polyols, d'Advanced glycosylation end (AGE) et d'hexosamines, contribuant chacun à aggraver les lésions endothéliales, en plus du stress oxydatif lui-même [34].

- **Activation du système rénine angiotensine (SRA)**

Il existe de nombreux arguments en faveur de l'implication du SRA dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique. Tous les composants du système rénine-angiotensine, y compris des récepteurs de l'angiotensine 1 et 2, ont été retrouvés au niveau oculaire chez les rongeurs et les humains, et ces derniers sont surexprimés en cas de diabète [35][36].

L'angiotensine II (ATII) potentialise l'activité angiogénique du VEGF dans les cellules endothéliales des capillaires rétiniens [34].

Moravski et Al. ont montré que l'administration d'un inhibiteur du SRA ou d'un bloqueur des récepteurs de l'ATII peut prévenir le développement d'une néovascularisation dans le modèle de néovascularisation du souriceau nouveau-né [37].

C'est pourquoi des inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont été testés en prévention primaire et secondaire de la rétinopathie diabétique.

- **Réaction inflammatoire**

Il semble de plus en plus probable qu'une inflammation de bas grade et que le dysfonctionnement endothélial jouent un rôle dans les stades précoces de la rétinopathie diabétique [38].

Il a été montré que peu de temps après le début d'un diabète expérimental, les leucocytes adhèrent anormalement à la paroi vasculaire rétinienne, et migrent dans le tissu rétinien [39]. Il en résulte une rupture précoce de la barrière hématorétinienne, une non-perfusion vasculaire et la mort des cellules endothéliales [29].

La leucostase dans les capillaires rétiniens pourrait être la cause de leur obstruction [40].

Le stimulus initial de l'adhésion des leucocytes à la paroi pourrait être l'état inflammatoire chronique induit, entre autres, par les AGEs. La protéine integrin cellular adhesion molecule.

(ICAM-1) joue un rôle important dans cette adhésion leucocytaire à l'endothélium. L'expression de l'ICAM-1 est augmentée précocement dans la RD et a été associée à une augmentation du TNF-alpha, une leucostase, et à la mort des cellules endothéliales [41].

Chez l'homme, le taux des molécules d'adhésion circulantes, provenant des leucocytes activés et de l'endothélium, est élevé chez des patients présentant une aggravation de la rétinopathie diabétique [42].

- **Augmentation du VEGF intrarétinien**

Il a été montré que l'injection d'un facteur de croissance, le VEGF, dans le vitré peut induire chez l'animal des lésions ressemblant de près à une rétinopathie diabétique débutante et qu'inversement, les taux rétiens de VEGF sont augmentés précocement au cours du diabète, bien avant l'apparition de la néovascularisation [43].

De plus, le VEGF peut induire une hyperperméabilité capillaire [44], et enfin, il augmente l'adhésion des leucocytes à l'endothélium rétinien.

Il est donc possible que le VEGF puisse participer aux lésions des stades initiaux de la rétinopathie diabétique, en plus de son rôle bien établi dans la néovascularisation. Ceci est cohérent avec la mise en évidence d'une ischémie chronique à bas bruit.

2 - 2. Lésions histologiques initiales

La RD est classiquement considérée comme une pathologie de la microvascularisation rétinienne. Cependant, de plus en plus d'observations suggèrent qu'une atteinte des cellules gliales ou neuronales de la rétine pourrait précéder

l'atteinte microvasculaire : en effet, des altérations fonctionnelles comme des troubles de la vision des couleurs, de la sensibilité au contraste ou des anomalies de l'électrorétinogramme ont été rapportées chez l'homme bien avant l'apparition d'anomalies cliniques rétiniennes [45].

Une augmentation de l'apoptose des neurones rétiniens ainsi qu'une altération morphologique des cellules gliales ont été observées après un mois de diabète chez le rat diabétique [46].

Au niveau des capillaires rétiniens, la lésion initiale de la rétinopathie diabétique est l'épaississement de la membrane basale. Cet épaississement empêche l'interaction de contact entre cellule endothéliale et péricyte, pouvant conduire à une prolifération localisée de la cellule endothéliale habituellement inhibée par le péricyte. Il s'y associe une diminution du nombre des péricytes et une diminution du nombre des cellules endothéliales. Il en résulte une dilatation capillaire, une formation de microanévrismes, et une occlusion des capillaires rétiniens.

Ces lésions ont tendance à se potentialiser les unes les autres ; en effet, la présence d'une zone d'hypoxie entraîne une vasodilatation réactionnelle des capillaires voisins et éventuellement l'apparition d'un microanévrisme. Celui-ci est une ectasie de la paroi capillaire, tapissée de nombreuses cellules endothéliales (et non un capillaire acellulaire) ; il est localisé le plus souvent en bordure d'un microterritoire rétinien non perfusé. Il peut être considéré comme une réponse proliférative autolimitée à l'ischémie localisée, ainsi que comme une perte de contrôle de la prolifération endothéliale secondaire à la perte des péricytes. (*Fig. 61*)

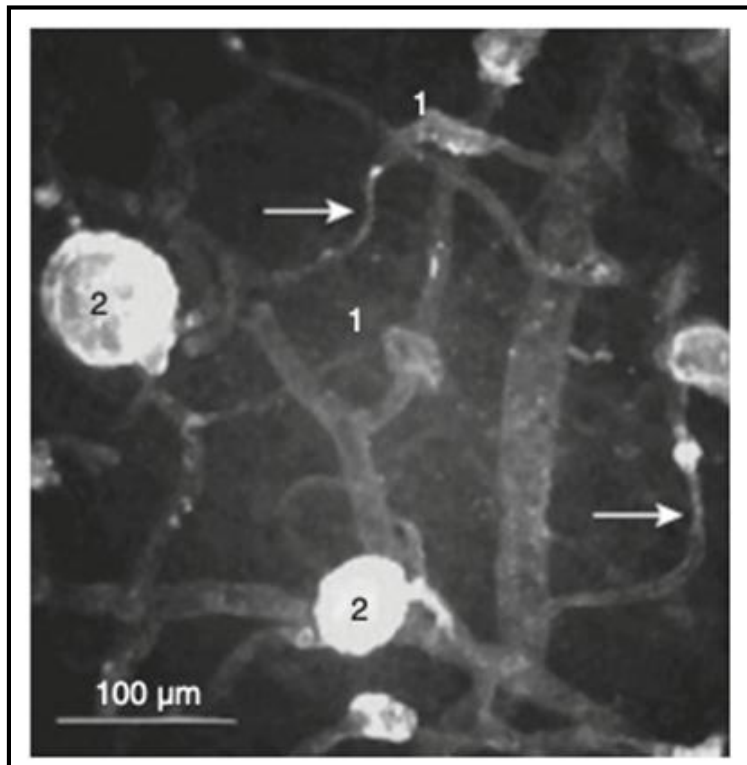


Figure 61 : Microphotographie d'une rétine de patient atteint de rétinopathie diabétique (Immunomarquage du facteur Willebrand)

Les microanévrismes (2), de taille et de formes variées, sont associés à des dilatations capillaires focales (1) et à des rétrécissements capillaires (flèches) [47]

2 – 3. Rupture de la barrière hématorétinienne (BHR)

Le diabète entraîne une inflammation chronique de la rétine, un remodelage microvasculaire et une neurodégénérescence. Ces trois facteurs peuvent entraîner une rupture de la barrière hématorétinienne.

Le paradigme actuel fait jouer au VEGF, à l'inflammation et à la dysfonction endothéliale les rôles majeurs dans cette rupture. La rupture de la BHR est caractérisée par le passage anormal de constituants plasmatiques dans la rétine et dans le vitré.

Le ou les mécanismes de cette rupture sont mal connus.

Le passage des constituants plasmatiques peut se faire, soit entre les cellules endothéliales, ce qui suppose l'ouverture des jonctions serrées, soit à travers la cellule endothéliale elle-même, ce qui suppose une perméabilité accrue de la membrane plasmique, ou une augmentation du transport vésiculaire [48][49].

Le VEGF voit sa concentration augmenter précocement au cours du diabète, peut-être en raison d'occlusions capillaires précoces, ou d'une inflammation latente liée aux AGE. Le VEGF, outre sa capacité à induire une néovascularisation, possède la propriété de rompre la BHR en ouvrant les jonctions serrées [50][51].

D'autres médiateurs de la rupture de la BHR ont été découverts, comme la bradykinine. Cette voie métabolique a l'originalité de faire intervenir les hémorragies rétinienne comme facteur d'entretien de l'œdème rétinien. En effet, les globules rouges sont riches en anhydrase carbonique qui provoque une alcalinisation et par suite une activation de la synthèse de bradykinine, aboutissant à la rupture de la BHR [52].

La régulation du volume extracellulaire de la rétine fait intervenir plusieurs facteurs. À l'état physiologique, le fluide plasmatique passant à travers la BHR est recapté soit par les cellules de Müller puis évacué dans le vitré, soit par les cellules de l'épithélium pigmentaire.

Lorsqu'il existe une rupture de la BHR, les capacités d'évacuation sont dépassées, et le fluide s'accumule dans la rétine, générant ainsi un œdème ; les membranes ; limitante interne et limitante externe s'opposant à la diffusion des fluides aggravent cette rétention hydrique.

En cas de rupture focale de la BHR, les capillaires sains adjacents participent aussi à la résorption de l'œdème, comme en témoignent les exsudats secs périvasculaires parfois observés.

L'accumulation de fluide dans la fovéa peut s'expliquer par la relative faiblesse structurale liée à l'absence d'astrocytes et de vaisseaux.

2 – 4. Néovascularisation

Elle survient lorsque les microterritoires d'ischémie rétinienne occupent une surface étendue de la rétine, et ainsi libèrent une quantité suffisante de facteurs de croissance angiogéniques. En effet, il est admis que la rétine ischémique synthétise des facteurs de croissance diffusant dans le vitré, provoquant le bourgeonnement de néovaisseaux à partir de veinules adjacentes aux zones ischémiques lorsque la concentration en facteur de croissance atteint un certain seuil.

Le VEGF apparaît cependant comme le principal facteur de la néovascularisation. Chez l'homme, des taux très élevés de VEGF ont été retrouvés dans le vitré et l'humeur aqueuse des patients présentant une RD proliférante. De plus, les taux de VEGF dans le vitré diminuent après la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne [50][53].

C'est pourquoi l'inhibition pharmacologique du VEGF est la cible de nouvelles thérapeutiques potentielles [27][42].

Néanmoins d'autres facteurs de croissance pourraient être impliqués, indépendamment du VEGF, tels que l'érythropoïétine [32].

Une fois initié, le processus néovasculaire est fragile et doit être soutenu par un apport constant de facteurs de croissance et par un tissu de soutien, c'est-à-dire le vitré. L'absence d'un de ces éléments, spontanée ou provoquée par le traitement (photocoagulation, vitrectomie) induit le plus souvent une régression rapide des néovaisseaux.

Les néovaisseaux provoquent également la croissance d'un tissu glial de soutien qui augmente son adhésion au vitré et induisent peut-être une maturation progressive des néovaisseaux. La fin du processus d'expansion vasculaire se traduit par l'apparition d'une fibrose, qui peut d'ailleurs être accélérée par l'inhibition thérapeutique du VEGF.

3. Classification de la rétinopathie diabétique

De nombreuses classifications de la RD ont été proposées et se sont succédées. Les premières classifications, basées sur l'histoire naturelle de la RD, étaient qualitatives et suffisantes pour la pratique courante. Mais les progrès thérapeutiques, en particulier l'apparition du laser, ont rendu nécessaire la réalisation d'études thérapeutiques pour tester l'efficacité des nouveaux traitements. C'est pourquoi des systèmes d'évaluation objectifs semi-quantitatifs de la RD ont été développés depuis 20 ans, le plus récent étant celui de l'ETDRS [54].

3 – 1. Classification de la rétinopathie diabétique

Ces systèmes d'évaluation semi-quantitatifs ont été développés aux États-Unis à partir de 1966. Ils avaient pour but de subdiviser la RD en sous-groupes de pronostic et de définir des « *groupes à haut risque* » pour lesquels se discuteraient des indications thérapeutiques.

Ils ont été basés pour la plupart sur l'analyse de photographies couleurs du FO. Un très grand nombre de signes de la RD est étudié, et une cotation est établie pour chaque FO analysé par comparaison avec un jeu de photographies standards. La méthode d'évaluation, pour être reproductible, est réservée à des spécialistes entraînés.

❖ Classification de l'ETDRS

C'est la classification faisant référence à ce jour [55][56]. Elle est basée sur l'analyse de paires stéréoscopiques de photographies couleur réalisées au niveau de sept champs du FO. Environ vingt-cinq signes de RD sont quantifiés, chacun étant gradué au niveau de chaque champ par comparaison avec des photographies standards. L'ensemble des paramètres est analysé par un logiciel qui désigne le degré de sévérité de la RD. La classification simplifiée de l'ETDRS est exhaustive, mais reste encore trop complexe pour être utilisée en pratique courante.

❖ ETDRS simplifiée

Une classification de l'ETDRS simplifiée a été proposée, dans laquelle la RD est subdivisée en 13 niveaux [55][56].

La RD non proliférante est subdivisée schématiquement en quatre sous-groupes : débutante, modérée, modérément sévère et sévère, selon la sévérité et l'étendue de quatre signes : Hémorragies rétiniennes et microanévrismes, AMIR, nodules cotonneux et anomalies veineuses.

La RD proliférante est subdivisée en quatre groupes : débutante, modérée, à haut risque et évoluée (hémorragies du vitré, décollement de rétine).

❖ Classification de l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (Alfediam)

Pour la pratique clinique, une classification simplifiée de la RD, dérivée de la classification de l'ETDRS, a été proposée par l'Alfediam en 1996. Elle est définie à partir des lésions observées au FO. Cette classification définit les différents stades de la RD et donne une indication aisément compréhensible de gravité et de pronostic [57]. La RD est sous-divisée en sept stades (Tableau 1) ; à chacun d'entre eux peut être associé un certain degré de MD, qui fait l'objet d'une classification séparée. La définition de ces différents stades est la suivante :

- Pas de RD ;
- RD non proliférante minime : petit nombre de microanévrismes, d'hémorragies rétiniennes punctiformes ;
- RD non proliférante modérée : nombreux microanévrismes et/ou hémorragies en « *flammèches* » ou ponctuées, nodules cotonneux, AMIR peu nombreuses (dans un quadrant de la périphérie rétinienne), anomalies veineuses (dans moins de deux quadrants de la périphérie rétinienne), hémorragies

intrarétiniennes en « *flaques* » dans moins de quatre quadrants de la périphérie rétinienne ;

- RD non proliférante sévère (ou préproliférante) : elle correspond à un stade à haut risque d'évolution vers la néovascularisation. Sa définition est stricte et correspond à un des trois critères suivants (règle des 4-2-1) :
 - ◆ Hémorragies rétinienne en « *tache* » dans quatre quadrants de la périphérie rétinienne ;
 - ◆ Et/ou anomalies veineuses en « *chapelet* » dans deux quadrants ;
 - ◆ Et/ou AMIR nombreuses dans un quadrant.

La RD non proliférante sévère présente un risque de 50 % d'évoluer vers la RD proliférante à 1 an dont 17 % de formes à « haut risque de cécité », et un risque de 75 % à 5 ans d'évoluer vers la néovascularisation [58].

- RD proliférante débutante : néovaisseaux pré-rétiniens de petite taille (< 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne ;
- RD proliférante modérée : néovaisseaux pré-rétiniens de plus grande taille (\geq 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants, et/ou néovaisseaux prépapillaires de petite taille (< un quart-un tiers de la surface papillaire) ;
- RD proliférante sévère : néovaisseaux prépapillaires de grande taille (\geq un quart-un tiers de la surface papillaire) ;
- RD proliférante compliquée : hémorragie intravitréenne, pré-rétinienne, décollement de rétine par traction et/ou rhégmotogène, rubéose irienne ou glaucome néovasculaire.

❖ Classification simplifiée internationale de l'American Academy of Ophthalmology

Récemment, une classification simplifiée internationale en cinq stades de la RD a été proposée par l'American Academy of Ophthalmology. Elle est basée sur l'analyse du FO ou de photographies couleur du FO et est très proche de la classification de l'Alfediham [59]. (Tab. 3)

Tableau 3: Classification de la rétinopathie diabétique (RD) (selon l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques [Alfediam, 1996]).

Stade RD	Équivalent ETDRS	Description
Pas de RD	Stade 10	
RDNP minime	Stades 20, 35	Petit nombre de microanévrismes, d'hémorragies rétinienne punctiformes
RDNP modérée	Stades 43, 47	Microanévrismes, hémorragies rétinienne punctiformes ou en « Flammèches », nombreuses <i>et/ou</i> nodules cotonneux <i>et/ou</i> AMIR peu nombreuses <i>et/ou</i> anomalies veineuses (dans moins de deux quadrants de la périphérie rétinienne) <i>et/ou</i> hémorragies rétinienne en « taches » dans moins de quatre quadrants de la périphérie rétinienne En angiographie : territoires d'ischémie rétinienne localisés
RDNP sévère (ou préproliférante) ⁽¹⁾	Stades 53-57	Hémorragies – microanévrismes rétinienne dans chacun des 4 quadrants de la périphérie rétinienne <i>et/ou</i> anomalies veineuses en « chapelet » dans deux quadrants <i>et/ou</i> AMIR nombreuses dans un quadrant En angiographie : vastes territoires d'ischémie rétinienne périphérique
RD proliférante débutante	Stade 61	NV préretiniens de petite taille (< 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne
RD proliférante modérée	Stade 65	NV préretiniens de grande taille (> 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne <i>et/ou</i> NV prépapillaires de petite taille (< 1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante sévère	Stade 71	NV prépapillaires de grande taille (> 1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante compliquée	Stades 75-85	Hémorragies intravitréennes, préretinienne <i>et/ou</i> décollement de rétine par traction <i>et/ou</i> rhexmatogène <i>Et/ou</i> rubéose irienne, glaucome néovasculaire

(1). Règle du 4-2-1 Elle correspond à un stade à haut risque d'évolution vers la néovascularisation

Sa définition est stricte et correspond à un des trois critères ci-contre

3 – 2. Classification de la maculopathie diabétique

La maculopathie diabétique n'est qu'un des aspects de la RD et s'observe aussi bien dans les formes proliférantes que non proliférantes de RD. Elle nécessite une classification à part.

En 1983, *Bresnick* a proposé une classification de la MD, distinguant l'œdème maculaire focal, le plus souvent entouré d'exsudats, et l'œdème maculaire diffus de la région centrale, ces deux aspects pouvant coexister dans un même FO ^[9]. La maculopathie ischémique est secondaire à une occlusion étendue des capillaires maculaires. Cette classification a été reprise par l'Alfediam. (*Tab. 4*)

- L'œdème maculaire focal ou localisé est un épaissement rétinien localisé, secondaire à une diffusion focale à partir d'un ou de plusieurs microanévrismes, ou d'AMIR. Il est le plus souvent associé à des exsudats organisés en « *couronne* » autour des microanévrismes dont ils sont issus (exsudats circinés).
- L'œdème maculaire diffus de la région centrale est secondaire à une hyperperméabilité étendue à tout le lit capillaire maculaire. Il peut avoir un aspect non cystoïde ou être organisé en logettes cystoïdes. C'est cet œdème qui prédomine dans toutes les circonstances de grand déséquilibre glycémique, tensionnel, au cours de la grossesse ou lors des décompensations rénales. Biomicroscopiquement, l'œdème maculaire se traduit par un épaissement rétinien maculaire étendu, avec, en cas d'OMC, un aspect de microkystes intrarétiniens bien visibles en fente lumineuse ainsi qu'en OCT.
- En angiographie, il existe une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires dans le tissu rétinien, et en cas d'OMC, une accumulation du colorant à contours bien définis dans les logettes sur les clichés tardifs de l'angiographie.

L'approche de l'ETDRS est différente. Elle définit l'œdème maculaire comme tout épaissement rétinien maculaire, détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés stéréoscopiques du FO, associé ou non à des exsudats [60].

L'ETDRS propose une classification de l'œdème maculaire selon sa localisation par rapport au centre de la macula ; elle définit l'« œdème maculaire cliniquement significatif » (*clinically significant macular edema*) comme un stade de gravité pour lequel il faut envisager une photocoagulation ; il correspond à un œdème maculaire menaçant ou atteignant le centre de la macula.

Récemment, l'*American Academy of Ophthalmology* a proposé une classification simplifiée de l'œdème maculaire : œdème maculaire minime (épaississement rétinien localisé à distance du centre de la macula), œdème maculaire modéré (épaississement rétinien localisé à proximité du centre de la macula mais ne l'atteignant pas) et œdème maculaire sévère (épaississement rétinien atteignant le centre de la macula) [59].

Ces deux approches de l'œdème maculaire sont complémentaires, et en pratique clinique, l'œdème maculaire doit être classifié à la fois selon la classification de l'Alfediam et selon celle de l'ETDRS.

Tableau 4 : Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM

Classification	Description
Maculopathie œdémateuse ⁽¹⁾	Épaississement rétinien situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula. On distingue : <ul style="list-style-type: none"> • L'œdème maculaire focal (accompagné généralement d'exsudats circinés) ; • L'œdème maculaire diffus de la région centrale (rarement accompagné d'exsudats) cystoïde ou non.
Maculopathie ischémique :	Occlusion étendue des capillaires de la région maculaire (agrandissement à plus de deux fois le diamètre normal de la zone avasculaire centrale (ZAC)).
Œdème maculaire tractionnel :	Épaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréomaculaire ou à une membrane épimaculaire

(1). *Maculopathie œdémateuse (ou œdème maculaire) :*

Tableau 5 : Classification de l'œdème maculaire selon la classification internationale de la société américaine d'ophtalmologie (2003).

Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observables en ophtalmoscopie dilatée
Œdème maculaire apparemment absent	Pas d'épaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur
Œdème maculaire apparemment présent	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur
Œdème maculaire diabétique minime	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa
Œdème maculaire diabétique modéré	Épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre
Œdème maculaire diabétique sévère	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula

II. Description des données

1. Prévalence du diabète

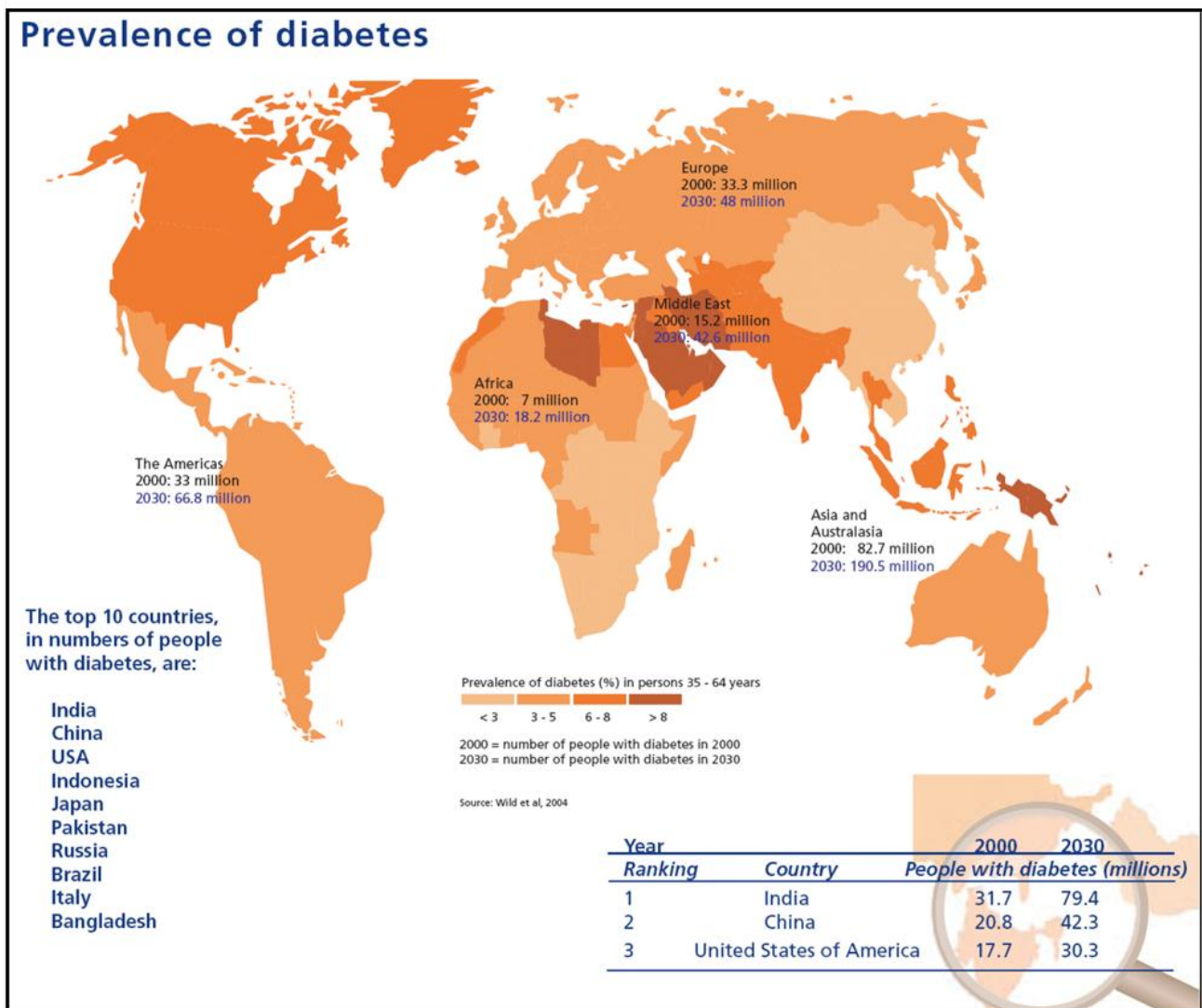


Figure 62 : Carte géographique de la prévalence du diabète dans le monde

Le diabète est parmi les causes principales de la mortalité, de l'incapacité et de la perte économique dans le monde entier. L'OMS a évalué à 171 millions le nombre de personnes diabétiques dans le globe en 2000 [2] et a prévu que 366 millions de personnes auront le diabète sucré avant 2030 [2]. L'augmentation sera due principalement aux augmentations dans les pays de bas et moyen revenu.

Aux États-Unis, 6.3% de la population avaient le diabète sucré en 2002 ^[61].

La prévalence et l'incidence augmentent dans les centres de contrôle des maladies des États-Unis. On estime que 13 millions de personnes aux États-Unis ont été diagnostiquées et que 5.2 millions supplémentaires ont la maladie mais ils n'ont pas été encore diagnostiqués ^[61].

La prévalence dans d'autres pays est comparable, même dans les pays des nouvelles économies en voie de développement, comme l'Inde et la chine. Il a été évalué que 26 millions de personnes dans la chine avaient le diabète sucré en 2001 ^[2].

La prévalence a augmenté manifestement récemment en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation rapide de l'incidence.

Tandis que les personnes atteintes du diabète dans les pays développés sont surtout âgées, dans les pays en voie de développement, elles sont plus jeunes (45-64 ans).

La prévalence du diabète pour toutes les tranches d'âge dans le monde entier a été évaluée à 2.8% en 2000 et 4.4% en 2030 ^[2]. Le nombre total des personnes avec le diabète est projeté pour augmenter de 171 millions en 2000 à 366 millions en 2030 ^[2].

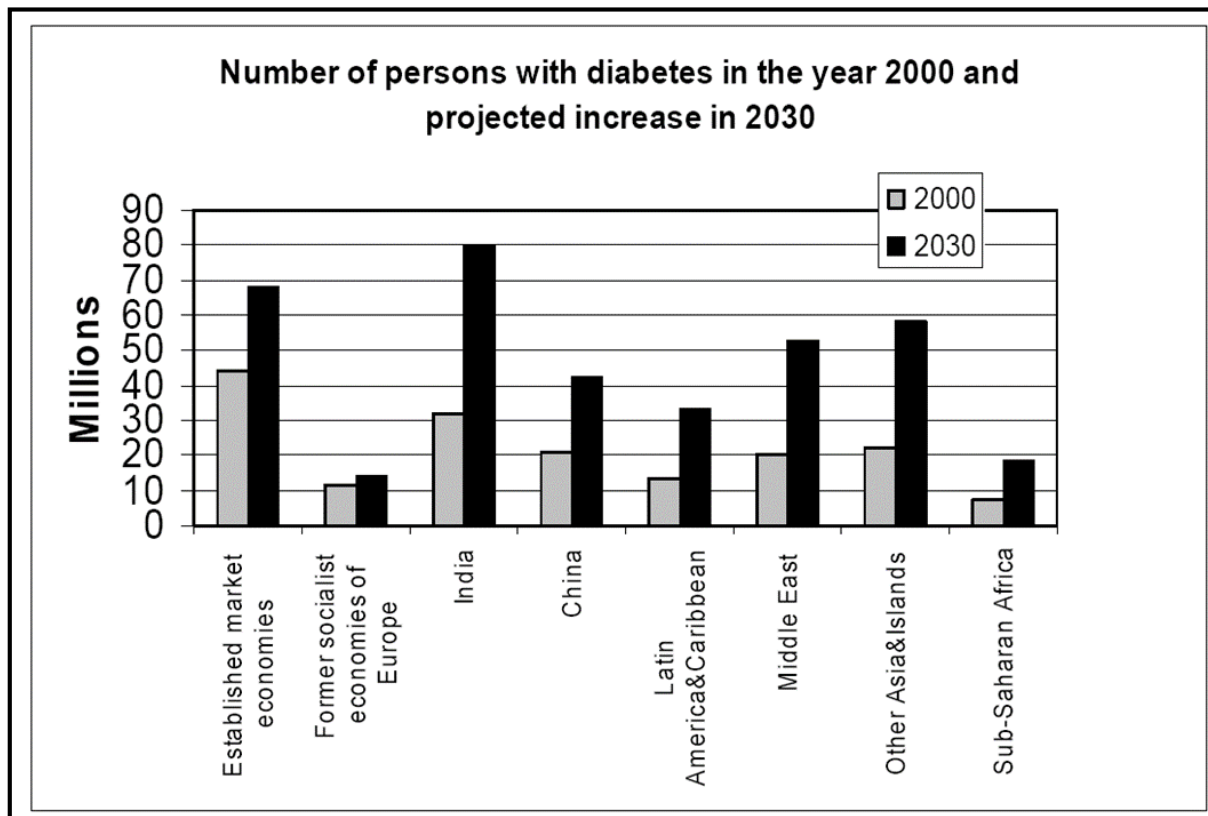


Figure 63 : Le nombre de diabétiques en 2000 et l'estimation en 2030 dans le monde.

La prévalence du diabète est plus haute chez les hommes que chez les femmes, mais il y a plus de femmes atteintes que des hommes.

En 2030, il est évalué que le nombre de personnes âgées de plus de 64 ans serait 82 millions dans les pays en voie de développement et 48 millions dans les pays développés [2].

Aux États-Unis d'Amérique, 20 millions de personnes de plus de 20 ans sont diabétiques dont le tiers l'ignorent. En plus 26% des adultes (54 millions) ont une intolérance au glucose « Impaired Fasting Blood glucose » et 3/5 de ces patients ont une complication associée au diabète [62].

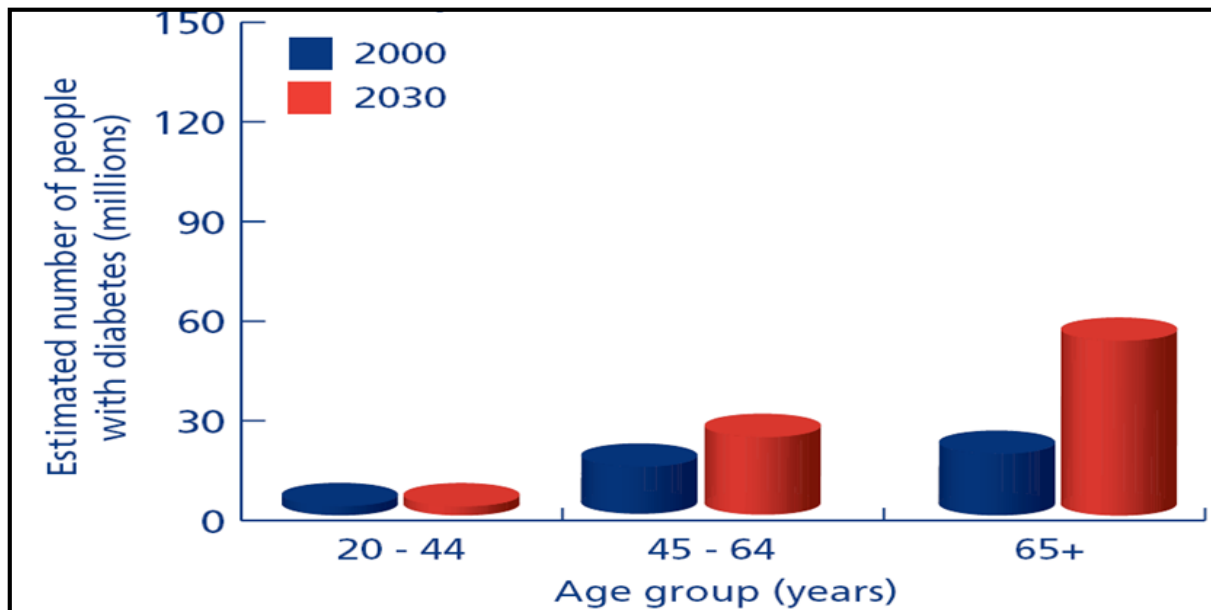


Figure 64 : montrant l'estimation du nombre des diabétiques dans les pays développés selon l'âge (2000,2030)

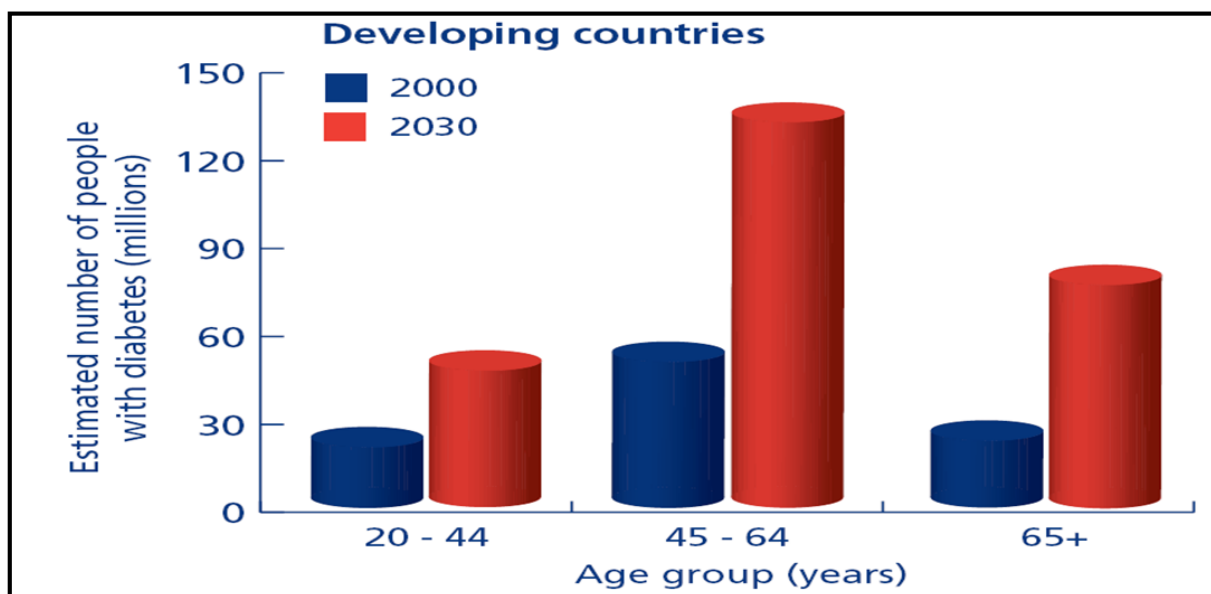


Figure 65 : montrant le nombre de patients diabétiques dans les pays en voie de développement selon l'âge (2000,2030)

2. Prévalence de la rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est responsable de 5% des 37 millions de cas de cécité dans le monde entier (c'est-à-dire 1.8 millions de personnes « Graphique 5 »). La proportion de cécité due à la rétinopathie diabétique s'étend de près de 3 à 7% dans le de Sud-est asiatique et le Pacifique Occidental, à 15-17% dans les régions les plus riches de l'Amérique, de l'Europe et du Pacifique Occidental [63].

Au moins 171 millions de personnes dans le monde ont le diabète. Ce chiffre va probablement doubler à 366 millions en 2030. Environ 50 % des personnes diabétiques ignorent qu'ils en sont atteints, bien qu'environ 2 millions de morts chaque année soient attribuables aux complications de diabète.

Après 15 ans d'évolution, environ 2% de personnes diabétiques deviennent aveugles et environ 10% développent un sévère déficit visuel [63].

La rétinopathie diabétique est la cause la plus fréquente des nouveaux cas de cécité légale en Amérique du Nord chez les personnes en âge de travailler et une des causes principales de cécité chez environ 86% des personnes atteintes de diabète de type 1 et chez 33% des personnes atteintes de diabète de type 2.

Toutefois, le fardeau de la baisse de la vue attribuable à la rétinopathie diabétique est plus lourd chez les personnes atteintes de diabète de type 2 en raison de la prévalence supérieure de ce type de diabète [8].

Aux États-Unis d'Amérique, sa prévalence est de 3,4% de la population de plus de 40 ans (4,1 millions). En 2020, 6 millions d'américains auraient une RD dont 1,34 millions avec une RDMV.

Le taux de prévalence de la rétinopathie proliférante est de 23% chez les personnes atteintes de diabète de type 1, de 14% chez les personnes atteintes de diabète de type 2 qui prennent de l'insuline et de 3% chez les personnes atteintes de diabète de type 2 qui ne prennent pas d'insuline. Un œdème maculaire survient chez 11%, 15% et 4% de ces personnes, respectivement [8].

Les personnes diabétiques sont aussi davantage à risque de développer des cataractes. Les données indiquant un risque accru de glaucome à angle ouvert primaire sont contradictoires [8].

Les Africains semblent plus en danger que les Indiens et les Caucasiens ; dans une cohorte multiethnique de durée connue comparable de diabète, ils avaient la prévalence la plus haute de rétinopathie. La prévalence annoncée complète de rétinopathie diabétique varie entre 15 et 55% en Afrique.

Le diagnostic tardif de diabète est fréquent, ainsi, le diagnostic de la rétinopathie diabétique, jusqu'à 21 – 25% des diabétiques de type 2 et 9.5% des diabétiques de type 1 peuvent déjà présenter une forme de la rétinopathie diabétique ; L'œdème maculaire et la rétinopathie proliférative sont présents chez 15% des patients examinés [64].

3. Prévalence de la cécité par rétinopathie diabétique

La cécité représente un très lourd fardeau pour la société. Indépendamment des souffrances des patients qui en sont atteints, elle engendre un véritable problème de santé publique et un handicap économique majeur.

Environ 45 millions des cas de cécité environ ont été estimés avant 1996 et sont dus à la cataracte (60% soit 16 millions de personnes), au trachome et à la déficience en vitamine A (15%), au glaucome (15%) et à la rétinopathie diabétique (15%).

Depuis les années 1990, de nouvelles données sur l'atteinte visuelle ont été éditées par l'Organisation Mondiale de la Santé. En 2002, plus de 161 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de déficiences visuelles : 124 millions souffraient d'une baisse de vision et 37 millions étaient aveugles [63].

Toutefois, ces chiffres ne tiennent pas compte des déficiences dues à un défaut de réfraction, de sorte que les cas d'atteinte visuelle sont en fait plus nombreux à l'échelle mondiale. La rétinopathie diabétique est responsable de 5% de ces cas. (Fig. 66)

En 2006, des nouvelles évaluations mondiales ont inclus environ 314 millions de personnes dans le monde entier qui souffrent d'une détérioration de la vision qui est due aux maladies oculaires ou aux anomalies de la réfraction. 45 millions de personnes sont aveugles. Les pays en développement enregistrent plus de 90% des cas. (Fig. 67)

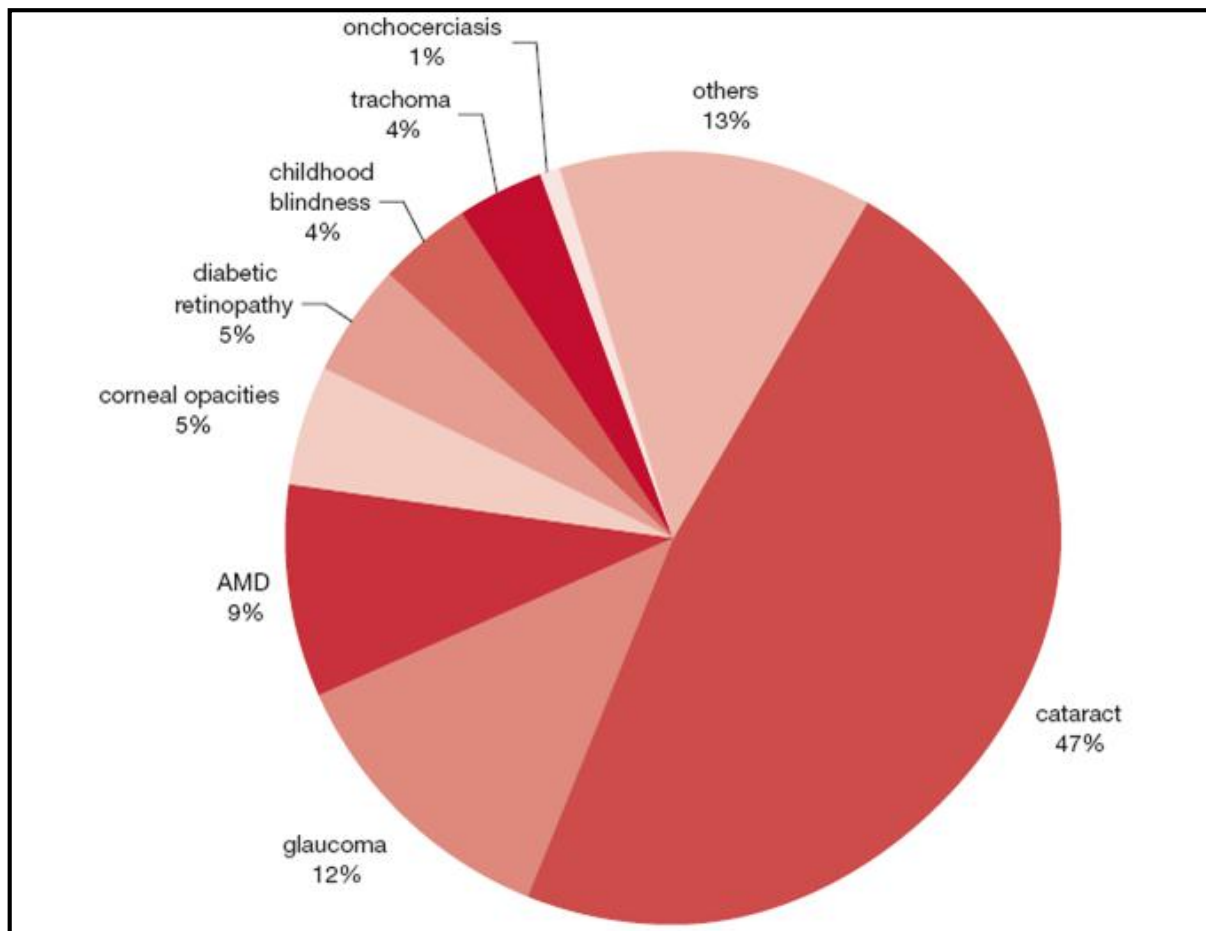


Figure 66 : Les causes mondiales de la cécité due aux maladies oculaires excluant les défauts de réfraction

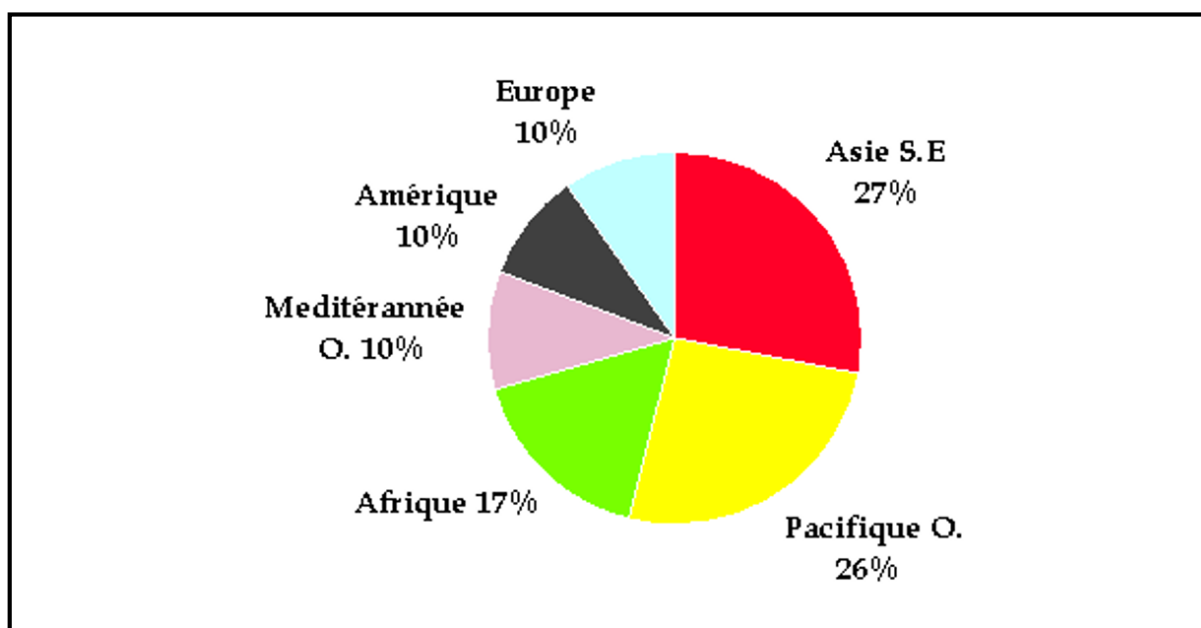


Figure 67 : Estimation mondiale des atteintes visuelles par régions OMS

Au Maroc, la prévalence de la cécité bilatérale était, en 1992, à 0.76% sur le plan national, dont 0.85% chez les femmes et 0.6% chez les hommes et constituait 0.66% en milieu urbain et 0.85% en milieu rural et 9.9% chez les personnes âgées de plus de 65 ans [65].

Les causes de la cécité, selon une étude faite en 1993, sont représentées par la cataracte 46%, glaucome 14%, atteintes cornéennes 10%, aphakie 9%, atteintes du segment postérieur 9% et atteintes du segment postérieur 9%, autres 9% [66].

III. Epidémiologie analytique

1. Facteurs de risque liés au patient

1 - 1. Age

Concernant notre échantillon, la fréquence de la rétinopathie diabétique augmente avec l'âge avec un net maximum au-delà de 50ans. Ces résultats confirment ceux déjà rapportés en Afrique [67][68][69][70][71] et en Europe [72][73][74][75][76][77][78].

La rétinopathie diabétique survient rarement chez les enfants diabétiques de moins de 10 ans [79]. Le taux de prévalence augmente toutefois radicalement 5 ans après l'installation du diabète dans la population d'âge post pubertaire atteinte de diabète de type 1 quel que soit la durée du diabète [80].

La prévalence de la rétinopathie diabétique chez les sujets âgés est élevée dans notre étude (54% chez les patients âgés de plus de 50 ans). Ces résultats confirment ceux rapportés par CURES (*Chennai Urban Rural Epidemiology Study*) : les plus âgés sont les plus touchés par la maladie [81], contrairement aux résultats de HIRVELÄ [82] qui rapporte une discordance entre la faible fréquence de rétinopathie diabétique et l'incidence élevée de cécité chez la vieille population [82].

1 - 2. Sexe

L'influence du sexe est différemment appréciée dans la littérature : la majorité des études africaines rapportent une prédominance masculine [69], ce qui rejoint les résultats de notre étude. Au contraire AYED [67], DE MEIDREIOS [69], et WEST [83] ont observé une fréquence plus élevée chez les femmes, alors que MC CARTY [84], WONG [85] et DIHAJ [70] ne retrouvent pas de différence statistiquement significative.

Tableau 6 : La prévalence de la rétinopathie diabétique selon le sexe.

	Prévalence de RD %	
	Homme	Femme
Barbados Eye Study, Barbados, West Indies [86]	36.6	63.4
BDES, Beaver Dam, Wis [86]	43.2	56.8
BMES, Blue Mountain, Australia [86]	52.8	47.2
Melbourne VIP, Melbourne, Australia [86]	56.2	43.8
Proyecto VER, Nogales and Tucson, Arizona [86]	37.0	63.0
SAHS, San Antonio, Texas [86]	41.3	58.7
SLVDS, San LuisValley, Colorado [86]	33.6	56.4
WESDR, Southern Wis [86]	46.8	53.2
Etude de Hong Kong [87]	42.9	57.1
CURES [81]	21.3	14.6
Notre étude	31.0	26.0

D'après ce tableau qui résume les résultats de plusieurs études, le sexe ne représente pas un facteur de risque pour le développement de la rétinopathie diabétique. Dans notre contexte, les hommes sont plus touchés par la rétinopathie diabétique (31.0%) que les femmes (26.0%) malgré que la majorité de notre échantillon (57%) soit de sexe féminin.

2. Facteurs de risque liés au diabète

2 - 1. Type de diabète

Dans notre étude la prévalence de la rétinopathie diabétique est plus importante chez les diabétiques de type 2, contrairement à ce que rapportent la majorité des études actuelles [69][70][71][72][88][89][90][85].

Les différences de prévalence entre les études sont dues, d'une part, à la méthode employée pour diagnostiquer la rétinopathie diabétique (l'ophtalmoscopie étant moins sensible que la méthode de référence qui est la photographie des sept champs du fond d'œil (FO)) ; d'autre part, certaines différences peuvent être dues à la date du diagnostic du diabète, notamment chez les diabétiques de type 2. Ainsi, les prévalences les plus faibles sont observées dans les études de dépistage systématique du diabète chez des sujets asymptomatiques ^[91].

Il est probable que, dans ces cas, le délai entre le début du diabète et l'examen ophtalmologique est plus court que lorsque le diabète est découvert à l'occasion d'un symptôme ou d'une complication du diabète.

2 – 2. Type de traitement

La fréquence de la rétinopathie diabétique est presque similaire chez les patients insulino-traités (59,18%) comparativement à ceux traités par les antidiabétiques oraux (60%), que ce soit des diabétiques de type 1 ou 2, contrairement aux résultats rapportés par MASSIN ^[74], WEST ^[83], CORDOBA ^[72]

Selon MASSIN 45% des diabétiques traités par insuline auraient eu une rétinopathie diabétique contre 17% de ceux traités par antidiabétiques oraux ^{[92][93][94][89]}. Le rôle de l'insuline dans la survenue et l'aggravation de l'atteinte rétinienne lors d'un diabète n'est pas bien établi ^[72].

Klein ^[91] corrèle aussi la sévérité de la rétinopathie chez les older-onset (diabète de type 2 à début tardif) à l'existence d'une insulinothérapie sachant que cette nécessité de mise sous insuline correspondrait en fait à des diabètes devenus plus difficiles à équilibrer, et donc à des formes plus graves.

2 – 3. Durée d'évolution du diabète

L'ancienneté du diabète représente le facteur de risque de rétinopathie diabétique le plus important [95][96][97][98][76][83][85][99][77][78].

Dans la *Wisconsin Epidemiologic Study* (WESDR) menée par KLEIN et AL, enquête sur la population générale aux États-Unis, la prévalence de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques à début précoce passe de 0% à la découverte de diabète à 98% après 15 années d'évolution [91][96].

Dans l'étude EURODIAB, 82% des sujets diabétiques de type 1 avaient une rétinopathie diabétique après 20 ans d'évolution du diabète [76].

En France, ZHANG [78] a retrouvé une prévalence de la RD de 58% à 5ans et de 80% à 100% après 10 à 20 ans d'évolution.

D'une manière générale, toutes les études s'accordent à reconnaître que l'ancienneté de la maladie est corrélée de façon très significative avec la survenue de la rétinopathie. Nos résultats restent concordants avec toutes ces données.

Ainsi le risque de la RD augmente avec la durée d'évolution du diabète. Malheureusement, elle ne peut être manipulée contrairement aux autres facteurs généraux comme la glycémie et l'hypertension artérielle.

2 – 4. Age de découverte du diabète

C'est un facteur controversé, certaines études ont démontré que le risque de rétinopathie diabétique augmenterait quand l'âge de découverte de diabète est jeune [67][79][91][74]. Ce dernier a cependant une importance ; plus le sujet est jeune plus sa durée de vie sera grande et plus la rétinopathie diabétique aura le temps de survenir.

Dans notre série, la prévalence de la rétinopathie diabétique est de 67,08% chez les patients dont l'âge de découverte du diabète est au-delà de 30ans. Cependant, la

prévalence de la rétinopathie diabétique était nettement diminuée à 19,04% chez les patients dont l'âge de découverte du diabète était moins de 30 ans.

Cette discordance entre les études peut être liée à un manque de dépistage précoce du diabète dans la population marocaine, ainsi que les consultations tardives dans les centres spécialisés d'Endocrinologie, d'où le diagnostic tardif après l'âge de 30 ans chez la majorité des patients de notre étude.

2 – 5. Équilibre glycémique

La plupart des études épidémiologiques ont montré une association entre le mauvais équilibre glycémique et la progression de la rétinopathie diabétique [67][79][100][69][70][71][72][101][102][88][84][75][83][85].

Dans l'étude du WINSCONSIN l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique étaient liées au niveau d'équilibre glycémique en début d'étude et au taux moyen d'hémoglobine glyquée tout au long de l'étude [4].

Chez les diabétiques de type 1 et 2, KLEIN a calculé qu'une réduction de 1.5% du taux d'HbA1c entre l'examen initial et la quatrième année de suivi permettrait de réduire l'incidence de rétinopathie diabétique proliférante chez les diabétiques de type 1 [91][96].

Le dosage de l'HbA1c utilisé de façon prospective dans les études récentes permet de confirmer la haute corrélation positive entre le contrôle du diabète et la prévalence de la rétinopathie diabétique [88][98][85].

61% des individus de notre étude n'ont pas bénéficié d'un bilan d'hémoglobine glyquée, ce qui montre le mauvais suivi de nos patients.

Le taux d'hémoglobine glyquée varie dans notre travail entre 5,34% et 12% avec une moyenne de 7,79%. Ceci coïncide aussi avec une étude hongkongaise qui a trouvé une moyenne d'HbA1c également de 7,47% [87].

76,47% des patients ayant Hb A1c > 8%, sont atteints par la rétinopathie diabétique.

La rétinopathie diabétique touche 77,7% des patients dont l'Hb A1c varie entre 7% et 8%.

53,84% des patients ayant une Hb A1c < 7% ont la rétinopathie diabétique.

Les patients ayant un mauvais équilibre glycémique sont les plus touchés par la rétinopathie diabétique rejoignant ainsi les constats d'une étude au centre de l'Inde qui a publié que la prévalence de RD est de 12,5% chez les sujets avec une HbA1c <7% et de 40,5% chez les patients ayant une HbA1c >7% [103].

La prévalence de RD dans l'UKPDS est de 17,2% pour une HbA1C inférieure à 7%, de 14% pour une HbA1C entre 7% et 8% et de 41,9% pour une HbA1C supérieure à 8% [104].

Ceci a permis à l'UKPDS en vue d'autres analyses de conclure qu'un contrôle glycémique intensif permet après 12 ans d'évolution de réduire de 21% la progression de la rétinopathie diabétique et de 29% le besoin du traitement par photocoagulation par laser quel que soit le traitement du diabète utilisé (chlorpropamide, glibenclamide, l'insuline). Mais l'utilisation du chlorpropamide comme traitement a échoué à réduire le taux de la rétinopathie nécessitant une photocoagulation [105].

3. Autres facteurs de risque

3 – 1. Hypertension artérielle (HTA)

Les données épidémiologiques concernant le lien entre l'équilibre tensionnel et la rétinopathie diabétique sont moins précises. Récemment l'étude UKPDS [106][107] a montré qu'une équilibration stricte de la tension artérielle chez les diabétiques de type 2 était hautement bénéfique.

KLEIN ^[91] a mis en évidence une relation entre la pression artérielle systolique et diastolique et la progression vers la forme proliférante.

Plus que 80% de nos patients diabétiques connus hypertendus ont une rétinopathie diabétique, alors que seulement 26,6% des patients normotendus ont présenté des signes de rétinopathie diabétique.

Ces chiffres sont élevés par rapport à la population diabétique américaine où 34,1% des diabétiques hypertendus et 31,3% des patients normotendus sont touchés par la RD ^[108] et aussi par rapport aux résultats affichés du CURES où la RD sévit 18,8% chez les hypertendus et 16,8% chez les normotendus ^[81] et même par rapport à quelques pays arabes comme le Kuweit vu la prévalence de la RD chez les patients hypertendus qui est de 44%. [109]

Mais ils sont presque du même ordre de sévérité que les résultats rapportés au Sénégal : 77,77% des personnes diabétiques et hypertendus ont la rétinopathie diabétique ^[105].

L'étude EURODIAB a montré que l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (lisinopril) permettait de réduire de 50% la progression de la rétinopathie diabétique chez les patients diabétiques non hypertendus en 2 ans ^[76].

L'étude UKPDS a également cherché à déterminer si la diminution de la pression artérielle par utilisation soit d'un bêtabloquant soit d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine a été bénéfique dans la réduction des complications microvasculaires et macrovasculaires associées au diabète de type 2. Deux groupes ont été donc recrutés : Le premier groupe correspond à 1048 patients hypertendus (tension artérielle moyenne de 160/94 mm Hg) qui ont été mis sous soit du Captopril soit de l'Aténolol en associant d'autres antihypertenseurs pour atteindre un contrôle strict de la pression artérielle (150 / 85 mm Hg) et le deuxième groupe était composé de 390 patients avec le but d'un contrôle moins serré de leur pression artérielle (180 / 105 mm Hg).

Le contrôle strict de la pression artérielle a réduit de 35% le recours à la photocoagulation rétinienne par rapport au contrôle classique. Après 7,5 ans de suivi, il y a eu une réduction de 34% du taux de progression de la rétinopathie par deux ou plusieurs stades en utilisant la classification de l'ETDRS [110] et une baisse de 47% de la détérioration de l'acuité visuelle [110].

L'effet a été en grande partie attribué à une diminution de l'incidence de l'œdème maculaire diabétique. Les effets du contrôle de la pression artérielle étaient indépendants de ceux du contrôle glycémique. Ces constats soutiennent les recommandations pour un contrôle serré de la pression artérielle chez les patients diabétiques de type 2 en tant que moyen de prévention de la perte de la vision due à la rétinopathie diabétique.

Un contrôle rigoureux de l'hypertension artérielle prévient donc les formes compliquées de la rétinopathie diabétique.

3 – 2. Macroangiopathie diabétique

Le terme de macroangiopathie a été introduit par opposition à la microangiopathie pour définir les lésions des artères de gros et moyen calibre observées chez le diabétique. Elle associe un athérome accéléré et une athérosclérose prématurée [111].

Elle se distingue de l'athérome classique par sa précocité d'apparition, par la coexistence fréquente de localisations multiples sur les coronaires, par les artères périphériques et les artères cérébrales, et par sa gravité évolutive.

Les études qui se sont intéressées à l'association entre la prévalence de la rétinopathie

diabétique et la macroangiopathie sont divergentes et peu nombreuses. KLEIN et AL ont obtenu des résultats significatifs pour cette association (5) [112].

Concernant notre étude, la macroangiopathie diabétique, notamment l'atteinte coronaire par infarctus du myocarde (IDM) a été noté seulement chez 3 patients de notre échantillon. Ils ont tous présenté des signes de rétinopathie diabétique, ceci confirme les résultats obtenus par KLEIN et AL concernant cette association.

3 – 3. Dyslipidémie

Selon la MESA « *THE MULTI-ETHNIC STUDY OF ATHEROSCLEROSIS* », les troubles du métabolisme lipidique ne semblent pas constituer un facteur de risque de la rétinopathie diabétique [108]. Néanmoins, l'EDTRS atteste que toute augmentation du taux des lipides sériques amplifie le risque d'œdème maculaire et de la baisse de l'acuité visuelle [113].

KLEIN et AL ont conclu à une relation significative entre la rétinopathie diabétique et le taux élevé de cholestérol, contrairement aux résultats de WONG [85] qui n'ont trouvé aucune association.

Dans l'étude WESDR, la présence d'exsudats était fortement liée aux taux de cholestérol [106].

En fait, 68,4% des patients de notre échantillon ayant un déséquilibre lipidique ont présenté des signes de la rétinopathie diabétique et 50% des sujets qui n'ont pas de dyslipidémie sont touchés par la rétinopathie diabétique. Ces résultats sont confirmés par ceux obtenus par CURES « *The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study* » : 38% des sujets avec des troubles du métabolisme lipidique et 28% personnes sans troubles dyslipidémiques ont la rétinopathie diabétique [81].

En fait les mécanismes par lesquels l'hyperlipidémie joue un rôle dans le développement et la progression de la rétinopathie diabétique ne sont pas clairement élucidés [114]. Il a été évoqué que l'hyperlipidémie entraîne une augmentation de la viscosité sanguine et une modification du système fibrinolytique [114]. Par ailleurs, l'incorporation de triglycérides dans la membrane cellulaire pourrait amener à des changements dans la fluidité membranaire et dans la diffusion de constituants

plasmatique de la rétine [114]. Des taux élevés de lipides sériques entraînent une dysfonction endothéliale via une réponse inflammatoire locale, avec sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance [114].

Ces résultats nous emmènent à mieux explorer le rôle de la dyslipidémie dans le développement de la rétinopathie diabétique. Dans notre étude, la rétinopathie diabétique est plus fréquente en cas d'hypercholestérolémie, mais malheureusement le profil lipidique de 65% de nos malades n'était pas connu.

3 - 4. Microalbuminurie

La relation entre la rétinopathie diabétique et la microalbuminurie n'est pas encore clairement établie. Plusieurs études ont été publiées sur leur association avec des résultats assez variables.

La rétinopathie diabétique et la néphropathie diabétique rentrent dans le cadre des complications microvasculaires du diabète. La relation entre ces deux pathologie semble symétrique selon notre analyse qui nous informe que la rétinopathie diabétique touche 77,7% des diabétiques ayant la néphropathie diabétique et 28,5% des patients n'ayant pas de néphropathie diabétique.

Nos résultats concordent avec une étude faite au Sénégal où 82,35% des patients ayant une albuminurie avaient une forme de ce fléau [105] et avec une étude faite au centre de l'Inde qui a trouvé une association de la RD et de la néphropathie diabétique chez 81% des diabétiques de type 2 [103]. Mais ils restent très élevés par rapport à ceux rapportés par l'étude CURES où seulement 29,2% des patients touchés par la néphropathie ont une rétinopathie diabétique contre 16,8% des patients non atteints de néphropathie diabétique [81]. Le même constat peut être établi en comparant nos statistiques avec ceux de l'étude Koweitienne qui a indiqué que la RD prolifère seulement à 15.1% chez patients touchés par la néphropathie diabétique et à 6.55% chez les patients dont la microalbuminurie est négative [109].

La Wisconsin Epidemiologic Study (Klein 1984) incluant 1 370 diabétiques diagnostiqués dès l'âge de 30 ans, montre une prévalence de rétinopathie diabétique variant de 28 à 77% selon la durée du diabète. La sévérité de cette rétinopathie est rapportée au taux d'hémoglobine glyquée, à l'élévation de la pression systolique et à la présence d'une protéinurie [115].

Au sein de cette catégorie nous remarquons un suivi médiocre du diabète vu le pourcentage élevé des patients (78,4%) qui n'ont aucun bilan rénal même si d'autres études recommandent de détecter précocement une microalbuminurie qui est un prédicteur des complications cardiovasculaires et très associée à la rétinopathie diabétique [116].

3 – 5. Chirurgie de cataracte

Différentes études ont évalué le développement ou la progression de la RD après chirurgie de cataracte par phacoémulsification (PKE).

En 2009, Hong et al. ont étudié 190 patients diabétiques opérés de cataracte. La plupart des patients ont eu une chirurgie bilatérale contre 60 patients qui n'ont eu qu'une chirurgie unilatérale. Durant les 12 mois postopératoires chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie unilatérale, la fréquence de progression de la RD était de 35,6% du côté pseudophaque et de 20% du côté phaqué. Les auteurs concluent alors à un doublement du risque de progression de la RD chez les patients opérés par PKE, avec des taux cependant inférieurs à ceux qui étaient documentés avant l'ère de la PKE.

De la même manière, en 2002, Chung et al. retrouvent des résultats similaires, avec une fréquence de progression de la RD voisine de 30% à 1 an après PKE chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie unilatérale. Ils constatent une différence statistiquement significative entre le taux de progression dans le groupe des patients opérés par rapport à l'œil controlatéral non opéré. La présence d'un OMD et d'une

insuffisance rénale est associée, dans cette étude, à une plus forte progression d'une RD postopératoire.

Dans l'étude de l'EDTRS, les patients atteints de diabète sucré qui ont subi une chirurgie de la cataracte avaient le plus souvent une meilleure acuité visuelle après la chirurgie. Cependant, diverses études suggèrent que la rétinopathie diabétique peut progresser après la chirurgie de la cataracte. Dans le Protocole P de la DRCR.net, les patients ayant une RDNP sans OMD ont un risque substantiel de développer un OMD en postopératoire. Le protocole Q de la DRCR.net a recruté des patients atteints d'OMD préexistant : près de la moitié des yeux n'avaient ni amélioration significative, ni aggravation de l'acuité visuelle. Seul un faible pourcentage des yeux avait une perte importante d'acuité visuelle ou une aggravation définitive de l'épaississement rétinien central. Par conséquent, dans la pratique clinique, il est fréquent et approprié pour les patients ayant un OMD cliniquement significatif et qui sont sur le point de subir une chirurgie de la cataracte de bénéficier d'une injection d'anti-VEGF en préopératoire ou d'une injection de stéroïdes en péri-opératoire.

Les patients souffrant d'une RDNP sévère ou d'une RDP doivent bénéficier d'une PPR avant la chirurgie de la cataracte si les milieux oculaires sont suffisamment clairs pour permettre le traitement. Si la densité de la cataracte empêche l'évaluation adéquate de l'état rétinien ou le traitement, une évaluation rétinienne postopératoire et un traitement sont recommandés. En général, tous les patients présentant une rétinopathie diabétique préexistante doivent être réévalués après l'opération de la cataracte.

Les chirurgiens de la cataracte devraient être conscients de la nécessité des évaluations rétiniennes régulières et de la possibilité d'interventions chirurgicales futures chez les patients diabétiques. Ils doivent réaliser un capsulorhexis en conséquence pour éviter le phimosis capsulaire qui aura comme résultante une très petite ouverture capsulaire antérieure qui peut limiter la visibilité du segment postérieur. Anticipant la nécessité éventuelle d'une vitrectomie,

le chirurgien de la cataracte devrait éviter l'utilisation d'implants cristalliniens en silicone dans ces yeux parce que la condensation du liquide interfère avec la visualisation pendant l'échange liquide-air et le tamponnement par huile de silicone entraîne l'opacification de l'implant.

La Section 11 du BCSC, « *Lens and Cataract* », aborde brièvement des considérations dont le chirurgien de la cataracte doit tenir compte pour les patients diabétiques [117][118].

3 – 6. Grossesse ou allaitement

Au cours de la grossesse, il existe un risque majoré de progression de la rétinopathie diabétique, d'où la nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière de toute femme enceinte diabétique.

La prévalence de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse, quel que soit son stade évolutif, varie selon les études de 10 à 68 % [119]. Cette diversité des chiffres est due à la disparité des méthodes d'évolution et au petit nombre des patientes de certaines études.

Cependant, plusieurs publications récentes rapportent un effet protecteur à long terme de la grossesse sur la survenue de complications microvasculaires [119][120]. Cela est probablement lié à un meilleur suivi des femmes enceintes qui sans doute mieux informées, bénéficient d'un meilleur équilibre glycémique et sont plus motivées que les nullipares.

Plusieurs facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique ont été évoqués, dont 3 principaux :

- Le stade évolutif de la rétinopathie diabétique en début de grossesse ;
- L'ancienneté du diabète ;
- L'équilibre glycémique.

Dans notre série, nous n'avons malheureusement eu aucun cas de grossesse durant la période de notre étude.

IV. Diagnostic de la rétinopathie diabétique

1. Circonstances de découverte

La rétinopathie diabétique peut être révélée par une baisse visuelle. Celle-ci est en général tardive et ne survient qu'après une longue période d'évolution silencieuse de la rétinopathie diabétique et est causée par ses complications. Une baisse visuelle brutale et importante évoque une hémorragie intravitréenne compliquant une rétinopathie diabétique proliférante. Une baisse visuelle plus modérée et progressive est plutôt liée à un œdème maculaire [93].

La rétinopathie diabétique doit être découverte lors de l'examen ophtalmologique systématique réalisé lors du diagnostic du diabète ou au cours de la surveillance ophtalmologique annuelle de tout diabétique.

La majorité de nos patients, notamment 55% d'entre eux, consultent pour une baisse importante de l'acuité visuelle.

2. Examen clinique

L'examen du diabétique réalisé par l'ophtalmologiste comprend un interrogatoire portant sur l'anamnèse du diabète, l'équilibre glycémique (taux d'hémoglobine glyquée [HbA1c], survenue d'épisodes hypoglycémiques) et de la pression artérielle et l'existence d'autres complications du diabète, notamment la néphropathie.

L'examen oculaire comprend la mesure de l'acuité visuelle, puis cet examen est ensuite réalisé à la lampe à fente avec mesure de la pression oculaire, examen de l'iris et de l'angle iridocornéen à la recherche d'une rubéose irienne, et enfin, examen du vitré et du fond d'œil (FO) après dilatation pupillaire (collyre à 1% de tropicamide Mydriaticum*), à l'aide d'une lentille d'examen avec ou sans contact cornéen. Cet examen permet d'identifier les différents signes de la RD.

- Les microanévrismes réiniens et les hémorragies réiniennes ponctiformes sont les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD. Ils apparaissent sous forme de lésions ponctiformes rouges de petite taille. Ils prédominent au pôle postérieur. Les microanévrismes peuvent se thromboser et disparaître spontanément. Mais l'augmentation du nombre des microanévrismes est un bon indice de progression de la RD.
- Les nodules cotonneux sont des lésions blanches, superficielles et de petite taille, d'axe perpendiculaire à l'axe des fibres optiques. Ils traduisent une occlusion des artéioles précapillaires réiniennes. Lorsqu'ils sont nombreux en moyenne périphérie réinienne, ils traduisent une poussée évolutive de la RD. Leur localisation péripapillaire doit faire suspecter une poussée d'hypertension artérielle.

D'autres signes sont évocateurs d'ischémie réinienne sévère, notamment :

- Les hémorragies intraréiniennes en « taches », de plus grande taille que les hémorragies ponctiformes ; elles traduisent une souffrance ischémique du tissu réinien ;
- Les anomalies veineuses à type de dilatation veineuse irrégulière en « chapelet » ou de boucles veineuses (veines en « *oméga* ») ;
- Les anomalies microvasculaires intraréiniennes (ou AMIR) sont des dilatations et télangiectasies vasculaires développées en périphérie des territoires d'occlusion capillaire ; elles correspondent en réalité à des néovaisseaux intraréiniens ;
- Les néovaisseaux préreiniens et prépapillaires témoignent d'une RD proliférante. Ils apparaissent sous forme d'un lacis vasculaire à la surface de la rétine ou de la papille. Les néovaisseaux préreiniens se développent à la limite postérieure des territoires ischémiques.

Une hémorragie prérétinienne ou intravitréenne témoigne d'un saignement à partir des néovaisseaux. D'autre part, la contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux peut entraîner un décollement de la rétine par traction.

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 exsudats sont des accumulations de lipoprotéines dans l'épaisseur de la rétine ; ils apparaissent sous forme de dépôts jaunes, et sont habituellement disposés en couronne autour des microanévrismes dont ils sont issus (exsudats circinés).

Lorsqu'ils sont très nombreux, les exsudats ont tendance à s'accumuler dans la macula et à réaliser un placard exsudatif centromaculaire de mauvais pronostic visuel.



Figure 68 : image de rétinographie montrant un aspect de fond d'œil normal.



Figure 69 : Fond d'œil objectivant la présence de néovaisseaux précapillaires.

3. Examens complémentaires

❖ Photographie du fond d'œil

La photographie du FO est à la base des classifications modernes de la RD. Elle doit être considérée comme l'examen de référence à la fois pour le dépistage de la RD et sa surveillance (recommandations de la Haute Autorité de santé [HAS] 2007). Sa sensibilité de diagnostic de la RD est supérieure à celle de l'examen du FO seul.

La photographie du FO permet de visualiser les différents signes de la RD, et de quantifier l'ischémie rétinienne périphérique, dont la gravité est estimée par le nombre et la sévérité des hémorragies intrarétiniennes en « *taches* », des anomalies veineuses et des AMIR.

Une étude a démontré une très bonne corrélation entre l'évaluation de la localisation de l'ischémie rétinienne à l'examen du FO selon les critères de l'« Early Treatment Diabetic Retinopathy Study » (ETDRS) et sur l'angiographie en fluorescence [122].

Le protocole de photographie du FO est différent selon l'objectif de l'examen. Dans le cadre du dépistage de la RD, deux photographies par œil (un cliché centré sur la macula et l'autre sur la papille), éventuellement réalisées sans dilatation pupillaire, peuvent suffire. Cette stratégie de dépistage n'est applicable qu'en l'absence de RD connue, ou en cas de RD non proliférante minime limitée à des microanévrismes.

Lorsque la RD est plus sévère, un panoramique photographique complet du FO est indispensable, comprenant une photographie du pôle postérieur et huit clichés de la périphérie rétinienne, réalisés après dilatation pupillaire.

❖ Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie en fluorescence n'est qu'un complément de l'examen du FO. Elle n'est réalisée que lorsqu'il existe une RD dont la stadification pose un doute, et est surtout utile en cas de maculopathie diabétique (MD), où elle trouve ses meilleures

indications. Elle ne doit pas être demandée à titre systématique. Elle n'est pas recommandée en cas d'antécédents allergiques.

Elle objective l'existence de la RD, aide à préciser son niveau de gravité, en visualisant en particulier l'étendue de l'ischémie rétinienne.

Elle consiste à injecter, par voie veineuse dans le pli du coude, 5 ml de fluorescéine à 10%, puis à observer et photographier grâce à des filtres appropriés le passage de ce colorant dans l'arbre vasculaire choroïdien et rétinien.

La fluorescéine est une petite molécule de PM 390, très hydrophile, ayant un pic d'excitation de la fluorescence à 490 nm et un pic d'émission à 520 nm. Après injection intraveineuse, la fluorescence du fond d'œil peut être détectée avec un appareil photographique possédant une optique adaptée.

Dans la rétine normale, le colorant reste confiné dans l'espace intravasculaire. De ce fait, l'angiographie à la fluorescéine permet une très bonne visualisation des capillaires rétiniens, encore accentuée par le fond sombre de l'épithélium pigmentaire.

En pathologie, l'angiographie à la fluorescéine est essentiellement utilisée pour analyser les anomalies morphologiques des vaisseaux rétiniens, les défauts de perfusion, les ruptures de la barrière hématorétinienne et les anomalies de l'épithélium pigmentaire. La vascularisation choroïdienne est également analysable.

Aux stades initiaux de la rétinopathie diabétique, on observe sur l'angiographie 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 et des micro-occlusions capillaires.

Aux stades plus avancés de la rétinopathie diabétique, l'angiographie objective l'ischémie rétinienne qui apparaît sous forme de larges plages grises hypofluorescentes, bordées par des capillaires occlus. Les néovaisseaux pré-rétiniens et prépapillaires se traduisent par une hyperfluorescence précoce et une diffusion très intense de la fluorescéine.

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.

L'œdème maculaire cystoïde (OMC) se traduit par une diffusion de la fluorescéine à partir des capillaires maculaires puis, sur les clichés tardifs (après 10minutes), par une accumulation du colorant dans les logettes micro kystiques intrarétiniennes.

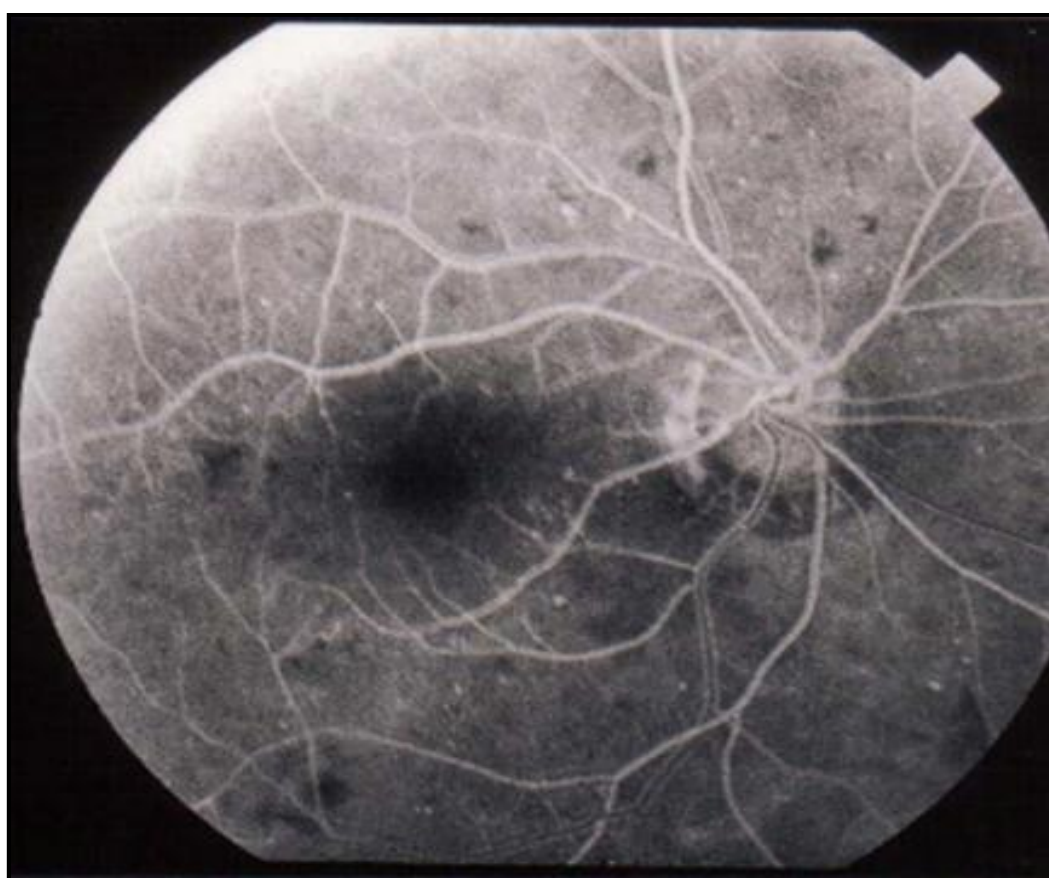


Figure 70 : Angiographie rétinienne objectivant des hémorragies ponctuées, en flamèche et des AMIR : Rétinopathie diabétique non proliférative modérée.



Figure 71 : Angiographie rétinienne montrant des lésions d'ischémie rétinienne périphérique : Rétinopathie diabétique non proliférative modérée.

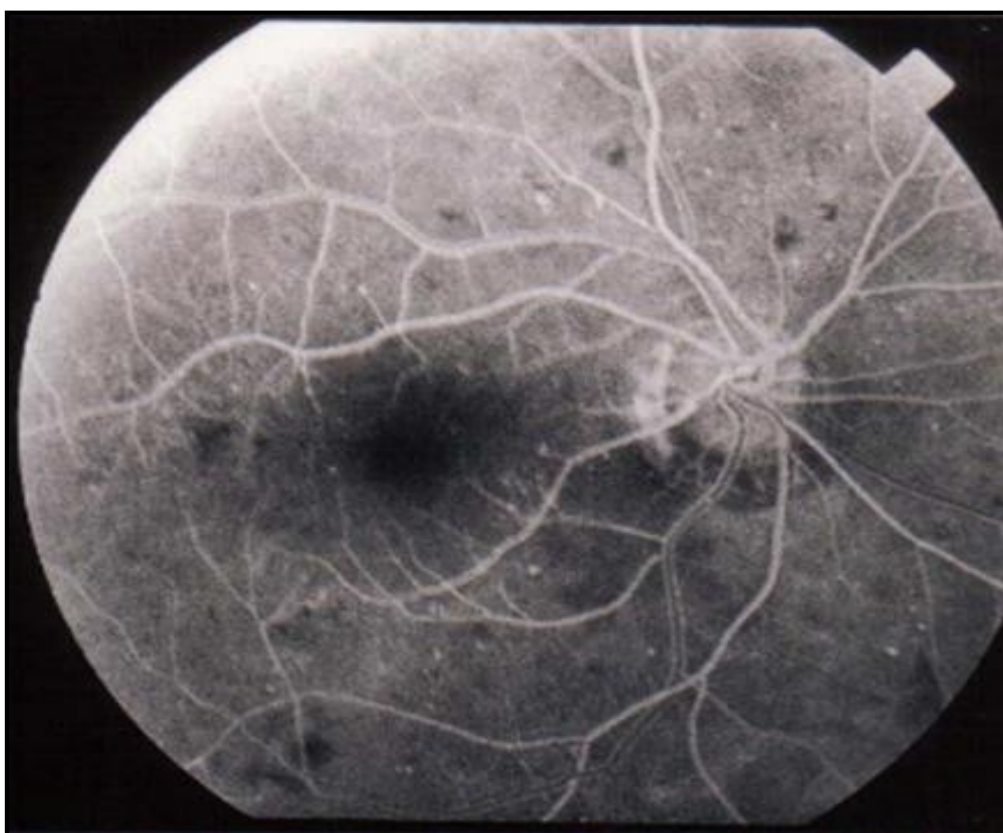


Figure 72 : Angiographie rétinienne montrant des néovaisseaux rétiens : rétinopathie diabétique proliférante.

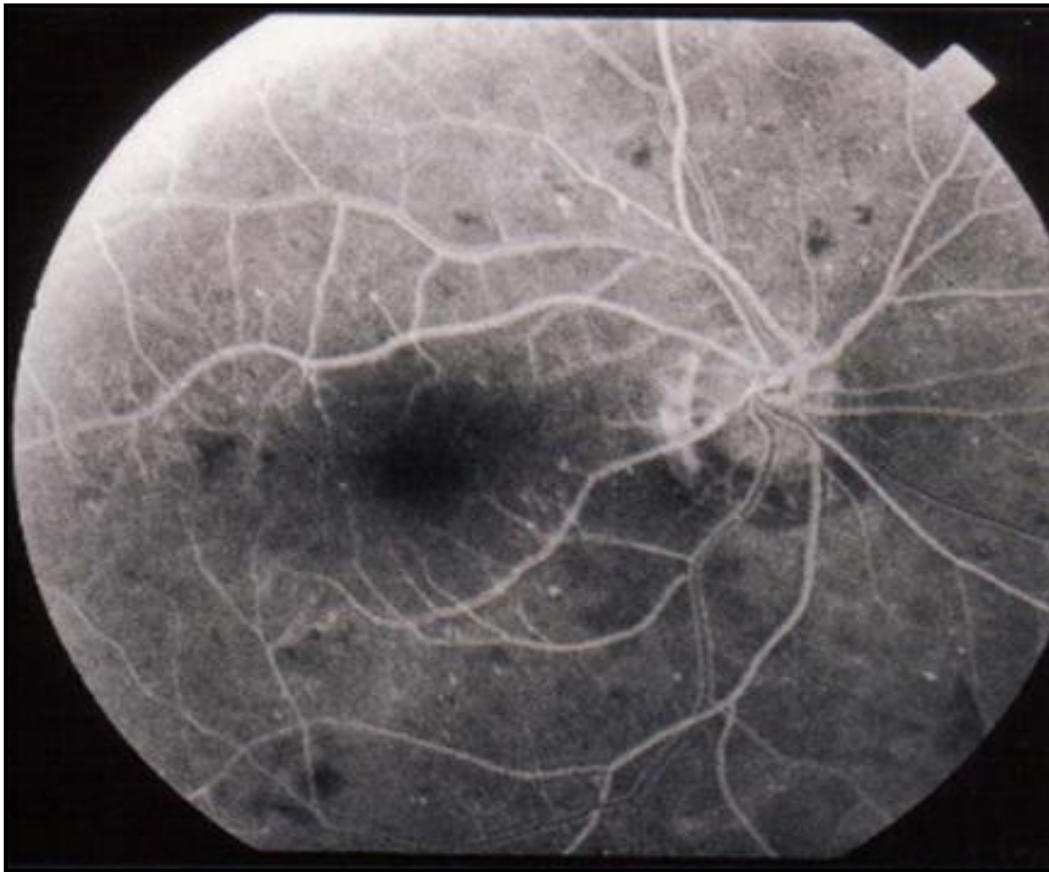


Figure 73 : Angiographie rétinienne : rétinopathie diabétique proliférante.

❖ Tomographie en cohérence optique (OST) « *Optical coherence tomography* »

L'examen biomicroscopique permet de détecter un œdème maculaire par la présence d'un épaissement rétinien maculaire. Mais cette appréciation est subjective. De nouvelles techniques ont été développées permettant une mesure quantitative de l'épaissement rétinien, telles que l'OCT.

L'OCT est une technique d'imagerie du FO, non invasive, qui permet d'obtenir in vivo des images en coupe optique de la rétine, avec une résolution de 5 μm pour les OCT Spectral Domain de nouvelle génération.

Le principe physique sur lequel repose l'OCT est analogue à celui de l'échographie sauf qu'il utilise la lumière et non le son. Il est basé sur le principe connu sous le nom d'interférométrie de basse cohérence. Ce principe optique est une

méthode simple qui peut être utilisée pour mesurer les distances entre objets avec une grande précision, en mesurant la lumière que ceux-ci réfléchissent.

Dans l'OCT, un faisceau lumineux est dirigé sur le tissu rétinien, et sa structure interne est étudiée en mesurant : soit le temps de trajet des rayons réfractés pour l'OCT Time Domain, soit les fréquences des rayons réfractés (en utilisant la transformée de Fourier) pour l'OCT Spectral Domain, technologie la plus récente. Ceci produit une image en coupe du tissu rétinien.

Le faisceau lumineux infrarouge de faible puissance est émis par une diode supraluminescente (830 nm). La lumière est dite de « *basse cohérence* » car les photons ne sont émis en continuité de phase que pendant des laps de temps très courts.

En cas d'œdème maculaire, l'OCT permet d'objectiver l'épaississement maculaire, par une augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine, traduisant l'accumulation de liquide dans ces zones, et par une perte de la dépression fovéolaire normale. Les logettes cystoïdes sont visibles sous forme de cavités hyporéflexives.

La jonction vitréomaculaire peut être finement analysée. Enfin, l'OCT permet de mesurer avec une grande précision l'épaisseur rétinienne maculaire, grâce à un logiciel de cartographie maculaire qui permet de calculer automatiquement la valeur moyenne de l'épaisseur maculaire dans différents secteurs du pôle postérieur. Cette méthode de mesure est sensible et extrêmement reproductible [123].

L'OCT a donc totalement révolutionné l'approche de l'œdème maculaire, et est un outil précieux pour le suivi clinique des œdèmes maculaires, ainsi que pour l'évaluation de l'effet des différentes thérapeutiques.

❖ Échographie

D'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires dans certaines circonstances, en particulier l'échographie du segment postérieur : utile lorsque le FO n'est pas analysable (hémorragie intravitréenne, cataracte obturante). Elle permet notamment de diagnostiquer l'existence d'un décollement de la rétine.

V. Dépistage de la rétinopathie diabétique [121]

❖ Pourquoi un dépistage de la rétinopathie diabétique ?

Malgré l'efficacité du traitement par laser pour prévenir les complications de la RD, celle-ci reste une cause majeure de malvoyance et de cécité. Cela est dû à sa prise en charge souvent trop tardive.

En effet, la RD est une affection silencieuse pendant de nombreuses années ; elle ne devient symptomatique qu'au stade de complications. Seul un examen effectué régulièrement peut permettre de la diagnostiquer précocement et de la traiter. Les recommandations de bonne pratique clinique, notamment en France, les recommandations de l'Alfediam en 1996, et les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) pour le suivi du patient diabétique de type 2 en 1999 préconisent une surveillance annuelle du FO de tous les patients diabétiques [57][124].

L'efficacité d'un tel dépistage systématique de la RD a été démontrée dans plusieurs pays [125][126].

De plus, l'efficacité en termes de coût a été également démontrée [127].

Une alternative à l'examen du FO par ophtalmoscopie pour dépister la RD est la photographie du FO [128]. Cette méthode est largement utilisée dans les pays du Nord de l'Europe depuis une quinzaine d'années. Des photographies du FO sont prises par des techniciens non-médecins, à l'aide de rétinographies non mydriatiques et sont

lues de façon différée par un lecteur entraîné ; ce système permet de sélectionner les patients diabétiques avec une RD ayant atteint un certain stade de gravité pour les adresser à l'ophtalmologiste.

Les appareils de nouvelle génération sont très performants et permettent d'effectuer des photographies non mydriatiques de très bonne qualité. L'évaluation du rétinographe Topcon TRC-NW6 sans dilatation pupillaire a montré une sensibilité à diagnostiquer une forme modérée ou plus sévère de RD de 95 %, et une spécificité de 88 % [129], le pourcentage de clichés non interprétables étant de 6 %. De plus, la numérisation des images permet, outre leur archivage facile, une télétransmission vers des centres de lecture ophtalmologique. Cette méthode a une sensibilité pour dépister la RD au moins égale, voire supérieure à celle de l'examen ophtalmoscopique [130].

Récemment la HAS, conformément à la déclaration de Liverpool, a indiqué la photographie du FO comme méthode de référence pour le dépistage de la RD compte tenu de sa grande sensibilité pour détecter les lésions du FO.

❖ Modalités du dépistage de la rétinopathie diabétique

Il existe un consensus large pour recommander une surveillance annuelle du FO de tout patient diabétique, soit par ophtalmoscopie, soit par photographie du FO. L'angiographie en fluorescence, invasive et coûteuse, ne doit en aucun cas être utilisée comme moyen de dépistage.

- Chez un diabétique de type 1, le début du diabète est connu avec précision. La RD ne survient en général pas avant 7 ans d'évolution du diabète. Un examen du FO est cependant réalisé à la découverte du diabète, puis tous les ans. Même si le FO est habituellement normal pendant les 5 premières années, il est important de sensibiliser le patient, dès le début de son diabète, à la nécessité d'une surveillance ophtalmologique régulière. Par ailleurs, lors des « *diabètes de type 1 lents* », il n'est pas rare de diagnostiquer chez ces patients une RD

dans les 2 à 3 ans après la découverte du diabète. Chez les enfants, il n'est pas nécessaire que le premier examen ophtalmologique soit réalisé avant l'âge de 10 ans.

- Chez un diabétique de type 2, un dépistage de la RD est impératif dès la découverte du diabète. En effet, il n'est pas rare que le diabète évolue silencieusement pendant plusieurs années avant d'être découvert, et qu'une RD soit présente à la découverte du diabète. Dans l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), chez 2 964 patients diabétiques de type 2 dont le diabète venait d'être découvert, la prévalence de la RD était de 39% chez les hommes et de 35% chez les femmes au moment du diagnostic du diabète [131].

Il existe une certaine polémique concernant la fréquence ultérieure de surveillance ophtalmologique. En effet, chez le sujet âgé, en l'absence de RD initiale, l'incidence d'une RD compliquée de facteurs de haut risque à 2 ans est très faible. Dans l'étude de l'UKPDS, en l'absence de RD initiale et chez des patients dont le diabète venait d'être découvert, le taux de progression vers des formes sévères de RD nécessitant un traitement par laser a été faible, de 0,2 % à 3 ans, 1,1 % à 6 ans et 2,6 % à 9 ans [132].

En 2000, Vijan a préconisé une surveillance tous les 2 ans, voire tous les 3 ans chez les patients sans RD dont le diabète est bien équilibré. Il propose de moduler le rythme de surveillance en fonction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de réserver la surveillance annuelle aux patients dont l'HbA1c est supérieure à 10% [133].

Il est donc certainement possible, sur le plan individuel, de moduler le rythme de surveillance ophtalmologique des diabétiques de type 2 : une surveillance tous les 2 ans chez un diabétique âgé, sans RD, dont le diabète est bien équilibré et sans complication associée est probablement suffisante. Mais il est dangereux, en termes de dépistage de masse, de préconiser un espacement du rythme de surveillance, qui pourrait conduire à ce que certains patients ne soient plus du tout suivis.

❖ Rythme de surveillance de la rétinopathie diabétique [121]

Le rythme de surveillance ophtalmologique des diabétiques dépend de la sévérité de la RD. En dehors de certaines circonstances particulières qui vont être développées, les règles de surveillance sont les suivantes.

- En l'absence de RD : surveillance annuelle du FO + photo- graphies du FO ;
- RD non proliférante minime : FO annuel + photographies du FO ;
- RD non proliférante modérée : FO + photographies du FO ± angiographie tous les 6 mois à 1 an, en fonction de la maculopathie associée ;
- RD non proliférante sévère (ou préproliférante) :
 - FO + photographies du FO tous les 4 à 6 mois ± angiographie (sauf conditions particulières) ;
 - Photocoagulation panrétinienne (PPR) à envisager en cas de grossesse, d'équilibration rapide de la glycémie, de chirurgie de la cataracte, de RD proliférante ou de RD préproliférante controlatérale, ou chez un sujet au suivi aléatoire.
- RD proliférante :
 - Photocoagulation panrétinienne (PPR) ;
 - Contrôle 2 à 4 mois après la fin du traitement.

Il existe en outre des périodes au cours de la vie du diabétique pendant lesquelles le risque d'une évolution rapide de la RD rend nécessaire une surveillance ophtalmologique renforcée.

- **Puberté et adolescence**

Elles constituent une période à haut risque d'évolution de la RD et justifient une surveillance ophtalmologique renforcée.

Chez les enfants diabétiques, la prévalence de la RD est faible et il n'y a notamment pas de RD proliférante avant la puberté.

En revanche, la période entre 16 et 18 ans est particulièrement critique : s'il existe une RD, un contrôle ophtalmologique tous les 3 à 6 mois est justifié. Les facteurs responsables de cette aggravation sont probablement un contrôle métabolique rendu difficile à cette période de la vie par l'augmentation des besoins d'insuline, la compliance moins bonne des adolescents et les modifications hormonales (augmentation de la *growth hormone* [GH] et de l'*insulin-like growth factor 1* [IGF1], augmentation des hormones sexuelles).

C'est chez ces jeunes gens que peut se développer une RD floride, pouvant évoluer très rapidement en quelques mois vers la prolifération et ses complications avec des décollements de rétine tractionnels très sévères [134].

- **Grossesse**

Elle expose à un risque majoré de progression de la RD. Il est nécessaire d'examiner le FO avant la grossesse si celle-ci est programmée, sinon en début de grossesse [135].

En l'absence de RD, une surveillance trimestrielle doit être réalisée. S'il existe une RD en début de grossesse, une surveillance du FO mensuelle est nécessaire, surtout si la grossesse n'a pas été programmée.

Des angiographies peuvent être réalisées si elles sont indiquées, aucun effet tératogène n'ayant été décrit. Toute RD préproliférante ou proliférante constatée avant la grossesse ou à son début doit être traitée par photocoagulation panrétinienne.

En cas d'aggravation de la RD en fin de grossesse, une amélioration spontanée de la RD après l'accouchement est possible.

Le mécanisme de cette aggravation n'est pas connu. Les facteurs de risque principaux sont l'ancienneté du diabète, la sévérité de la RD en début de grossesse,

et surtout l'intensité de la chute glycémique en début de grossesse lorsque celle-ci a été débutée dans un contexte de mauvais équilibre glycémique et qu'une rééquilibration glycémique rapide doit être instituée [135].

Il est donc souhaitable que la grossesse soit programmée après une évaluation précise de l'état ophtalmologique.

- **Équilibration trop rapide de la glycémie**

C'est un autre facteur d'aggravation de la RD. Le contrôle glycémique strict obtenu par la mise sous pompe à insuline ou par des injections multiples d'insuline chez les diabétiques de type 1 ou la mise à l'insuline chez des diabétiques de type 2 peut entraîner une aggravation de la RD.

Ces cas nécessitent donc une surveillance attentive et une éventuelle photocoagulation avant de normaliser la glycémie. La constatation d'une RD proliférante ou préproliférante doit insister sur la réalisation d'une PPR avant ou pendant la période de normalisation glycémique.

- **Chirurgie de la cataracte**

Chez les patients ayant une RD, la chirurgie de la cataracte expose à un risque de progression de la RD, et notamment à un risque de rubéose irienne lorsqu'une RD préproliférante ou proliférante en préopératoire existe [136].

Un examen préopératoire du FO, puis dès le premier jour postopératoire, est indispensable pour préciser la sévérité de la RD et instituer éventuellement un traitement par laser. Une surveillance postopératoire régulière et prolongée du FO est nécessaire.

VI. Prise en charge thérapeutique [121]

1. Traitement médical

1 – 1. Contrôle de l'équilibre glycémique, tensionnel et lipidique

❖ Contrôle glycémique

Le traitement médical de la RD est essentiellement celui du diabète. En effet, l'utilité d'un bon contrôle glycémique sur l'incidence et la progression de la RD a été suggérée par de nombreuses études, et deux études d'intervention ont définitivement démontré l'effet bénéfique d'un bon contrôle glycémique sur la progression de la RD, chez les diabétiques de type 1 comme chez les diabétiques de type 2 [132][137].

Dans le « *Diabetes Control and Complications Trial* » (DCCT) [137] ; 1 441 diabétiques de type 1 sans RD (groupe de prévention primaire) ou ayant une RD non proliférante minime ou modérée (groupe de prévention secondaire) ont été randomisés et traités, soit par un traitement conventionnel, soit par un traitement intensif.

Le traitement conventionnel consistait en une à deux injections d'insuline par jour, avec un autocontrôle glycémique par jour, et une mesure de l'HbA1C tous les 3 mois. Le traitement intensif consistait à obtenir une glycémie normale (HbA1C mensuelle < 6,5 %), par au moins trois injections d'insuline par jour ou la mise sous pompe à insuline, au moins quatre autocontrôles glycémiques par jour, des visites médicales mensuelles et un contact téléphonique au moins hebdomadaire avec le centre médical.

Le suivi moyen de l'étude a été de 6,5 ans. L'HbA1C moyenne du groupe soumis au traitement optimal était de 7,2 %, celle du groupe soumis au traitement conventionnel était de 9,4 %. Le traitement intensif a permis : une réduction de 27 % du risque d'apparition d'une RD et une réduction de 75 % du risque de sa progression.

Dans le groupe de prévention secondaire, le risque de progression de la RD a été diminué de 54 %. Cet effet bénéfique se maintient dans le temps, même si l'équilibre glycémique devient ultérieurement plus médiocre : en effet, l'étude « *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* » (EDIC) a montré que cet effet bénéfique se maintenait au moins 4 ans après la fin du DCCT, malgré un contrôle glycémique moins strict dans le groupe interventionnel, avec une réduction du risque de progression de la RD de 70 % par rapport au groupe contrôle initial du DCCT [137].

La persistance de cet effet bénéfique a été qualifiée de « mémoire glycémique ». Récemment, le suivi 10 ans après la fin du DCCT montrait la persistance de cette « mémoire glycémique » avec une réduction du risque de progression de la RD de 53 % à 56 % dans le groupe initialement bien contrôlé, malgré une HbA1c similaire dans les deux groupes pendant les 10 ans qui ont suivi la fin du DCCT [138]. (Fig. 74)

L'effet bénéfique d'une glycémie initialement bien contrôlée se maintient donc, mais semble s'émousser avec le temps.

Chez les diabétiques de type 2, l'UKPDS a montré des résultats comparables. Dans cette étude, 3 867 diabétiques de type 2 dont le diabète avait été découvert récemment ont été randomisés en deux groupes : le premier groupe (traitement intensif) était traité par hypoglycémiant oraux ou insuline (objectif glycémique : glycémie à jeun ≤ 6 mmol/l) ; le deuxième groupe (traitement conventionnel) était traité par régime seul (un traitement était néanmoins institué si la glycémie à jeun était supérieure à 15 mmol/l).

Les résultats de cette étude ont montré, après un suivi médian de 10 ans et une réduction moyenne de 0,9 % du taux d'HbA1c, une réduction de 25 % des complications microvasculaires et notamment une réduction de la progression de la RD de 21 %.

Dix ans plus tard, malgré un contrôle glycémique plus médiocre, cet effet bénéfique se maintenait chez les patients dont le diabète avait été initialement bien contrôlé avec une réduction du risque de complications microvasculaires de 24 % [139].

Dans l'étude Action contre le diabète et les maladies vasculaires (ADVANCE) [140], une réduction des risques macro et microvasculaires a été obtenue dans le groupe de patients assignés à un équilibre glycémique strict ($HbA1c < 6,3\%$).

Cependant, des études très récentes (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD] Study Group et Veterans' Affairs Diabetes Trial [VADT]) ont montré que l'équilibration trop intensive de la glycémie chez les sujets diabétiques âgés pouvait être nuisible (surmortalité dans les groupes de traitement intensif assignés à des objectifs stricts d' $HbA1c$) [141][142].

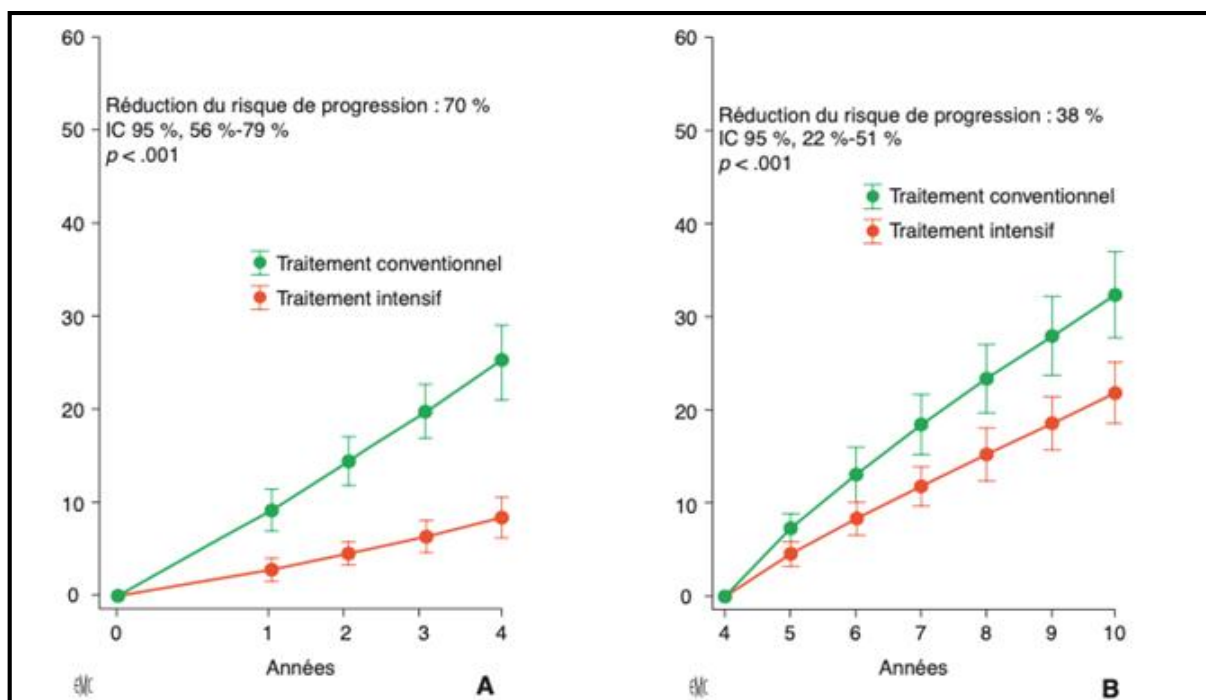


Figure 74 : Risque de progression de la rétinopathie diabétique (RD) dans les groupes initialement traités intensivement et de façon conventionnelle, 4 (A) et 10 ans (B) après la fin du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (d'après [138]).

EDIC study: étude Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.

IC : intervalle de confiance.

❖ Contrôle de la pression artérielle

L'hypertension artérielle est très fréquente chez les diabétiques de type 2 : 40 % des diabétiques de type 2 sont hypertendus à l'âge de 45 ans et 60 % après 75 ans [131].

L'UKPDS 38 [110] a montré l'effet bénéfique de la baisse de la pression artérielle sur la progression de la RD : 1 148 patients hypertendus, âgés en moyenne de $56 \pm 8,1$ ans, avec une pression artérielle moyenne à l'inclusion de 160–95 mmHg, ont été randomisés en deux groupes.

Un premier groupe, ou « contrôle optimal », était traité par aténolol ou captopril, avec pour but d'atteindre une pression artérielle inférieure à 150–85 mmHg.

Le second groupe, ou « contrôle sous-optimal », avait pour objectif une pression artérielle inférieure à 180–105 mmHg.

Après un suivi moyen de 7,5 ans, une différence de 10 mmHg de pression artérielle systolique (PAS) et de 5 mmHg de la pression artérielle diastolique (PAD) a réduit de 37 % l'incidence des complications microvasculaires, de 34 % la progression de la RD, et de 47 % la baisse visuelle à 9 ans.

Cette réduction de la baisse visuelle semble avoir été principalement obtenue grâce à la réduction de l'incidence de l'œdème maculaire. Il ne semble pas exister de « mémoire pressionnelle », puisque 10 ans plus tard, alors que le contrôle pressionnel était plus médiocre dans le groupe traité initialement de façon intensive, la réduction de risque de complications microvasculaires observée à la fin de l'UKPDS n'existait plus [143].

Enfin, dans l'étude de l'UKPDS, il n'a pas été mis en évidence de différence de résultats en fonction du type d'antihypertenseur utilisé.

L'effet bénéfique d'un bon contrôle pressionnel sur la pression artérielle a été confirmé par d'autres études. Ainsi, dans l'« *Appropriate Blood Pressure Control in*

Diabetes » (ABCD trial) [144], le contrôle strict de la pression artérielle chez des diabétiques de type 2 normotendus a réduit la progression de la RD à 5 ans par rapport à un contrôle plus modeste.

Enfin, le contrôle associé de la glycémie et de la pression artérielle a un effet additif sur le risque microvasculaire, avec une réduction de ce risque de 21 % par diminution de 1 % de l'HbA1c et de 11 % par réduction de 10 mmHg de la PAS [145].

En revanche, les résultats de l'étude ADVANCE comparant l'effet d'un traitement combiné par un inhibiteur du système rénine-angiotensine et d'un diurétique à un placebo, quel que soit le chiffre de tension artérielle initial, semblent décevants, puisque aucun effet n'a été observé sur la RD [140].

Mais les critères d'évaluation de la RD choisis (nécessité de laser, cécité) n'étaient probablement pas assez sensibles, et il faut attendre, pour conclure définitivement, les résultats de l'étude « *ADVANCE Retinal Measurements* » (AdRem) sur un échantillon de patients chez lesquels la progression de la RD a été évaluée par des photographies du FO.

❖ Contrôle lipidique

L'étude « *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* » (FIELD), évaluant l'effet du fénofibrate sur les complications macro et microvasculaires du diabète, a montré une réduction de 30 % du recours au traitement par laser dans le groupe traité par fénofibrate [146].

Dans le sous-groupe de 1 012 patients ayant bénéficié de photographies du FO, le traitement par fénofibrate n'a pas eu d'effet sur l'incidence ou la progression de la RD. Néanmoins, une moindre progression de la RD a été observée chez les patients ayant initialement une RD, mais le nombre d'événements a été faible (14 dans le groupe traité versus 3 dans le groupe traité). Ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études.

Les statines permettent de réduire les taux sériques de cholestérol LDL. Leur efficacité dans la réduction des accidents macrovasculaires chez le patient diabétique a été démontrée. Au niveau ophtalmologique, cette association n'est pas retrouvée par *Klein et Al.* avec une absence de corrélation entre les traitements par statines et l'incidence des complications microvasculaires rétiniennes [147].

Le rôle de ces différents facteurs médicaux dans la prévention primaire et secondaire de la RD a été confirmé par l'étude Steno [148]. Dans cette étude randomisée, un groupe de patients diabétiques de type 2 a été traité par une approche multifactorielle intensive, mise en œuvre par une équipe multidisciplinaire, visant à obtenir un équilibre glycémique et tensionnel optimal, un bilan lipidique normal, l'arrêt du tabac, et un exercice physique quotidien.

Le groupe contrôle était traité de façon conventionnelle, suivi par le médecin généraliste. Cette approche multifactorielle a permis de réduire de façon très significative le taux de complications microvasculaires, et notamment a réduit de 58 % la progression de la RD sur une période de 8 ans.

En pratique, le contrôle du métabolisme lipidique chez le sujet diabétique est nécessaire, surtout en vue de réduire les complications macrovasculaires. Le premier traitement prescrit est en général une statine [149]. Les complications microvasculaires rétiniennes sont limitées, surtout grâce à l'utilisation des fénofibrates dont le mécanisme d'action serait indépendant de l'effet anti lipidique [149]. Le Royaume-Uni préconise un taux de cholestérol total inférieur à 4mmol/l et un taux de LDL inférieur à 2mmol/l. L'American Diabetes Association préconise un taux de LDL inférieur à 100mg/dl, une triglycéridémie inférieure à 150mg/dl et un taux de HDL supérieur à 40mg/dl chez l'homme et 50mg/dl chez la femme.

1 – 2. Traitements médicamenteux

❖ Par voie systémique

L'effet de plusieurs traitements médicamenteux sur les stades initiaux de la RD a été évalué. Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique des inhibiteurs de l'aldose réductase tels que le sorbinil sur la progression de la RD [150].

Deux études ont montré l'effet bénéfique des antiagrégants plaquettaires (ticlopidine et aspirine à 1 g/j) pour ralentir l'augmentation du nombre des microanévrismes, l'effet de la ticlopidine n'étant observé que chez les diabétiques insulino-dépendants (« *Dipyridamole-Aspirin Microangiopathy of Diabetes* » [DAMAD] study [151], « Ticlopidine Microangiopathy of Diabetes » [TIMAD] study [152]).

Mais l'effet observé n'a pas été considéré comme suffisamment cliniquement significatif, pour que ces traitements soient recommandés pour la RD.

L'ETDRS n'a pas démontré d'effet bénéfique de l'aspirine (à 650 mg/j) sur l'évolution de la RD évoluée ; cependant, il n'existe pas d'effet délétère de l'aspirine, notamment pas de risque majoré d'hémorragie en cas de RD proliférante [158].

Deux autres classes médicamenteuses sont en cours d'évaluation en prévention primaire et secondaire de la RD, les inhibiteurs de l'isoforme b de la protéine kinase C, et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine.

- **Inhibiteurs de l'isoforme b de la protéine kinase C (PKC-b) (ruboxistaourine [RBX]).**

La RBX, inhibiteur spécifique de la PKC-b, a maintenant été évaluée dans plusieurs études, et peu d'effets secondaires ont été observés. Elle est administrée par voie orale, à raison d'une prise par jour. Les résultats de trois essais de phase III ont été publiés. Le premier, l'étude PKC- Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) [153] a évalué les effets de trois doses différentes de RBX versus placebo sur la progression

de la RD, alors que l'étude PKC–Diabetic Macular Edema (PKC– DME) [154] évaluait l'effet des mêmes doses de RBX versus placebo sur la progression de l'œdème maculaire.

Aucune de ces études n'a démontré d'effet significatif sur le critère principal d'évaluation. Cependant, dans la PKC–DRS, une moindre baisse visuelle a été observée avec la RBX, dans le groupe traité par 32 mg/j comparée au placebo, du fait probablement d'un effet sur l'œdème maculaire. Ces résultats ont été confirmés par l'étude PKC–DRS 2, dans laquelle le risque de baisse visuelle modérée a été réduit de 40 % après 3 ans de traitement [155].

Et dans cette étude, comme dans l'étude PKC–DME, une sous– analyse a montré une moindre progression de l'œdème maculaire vers le centre de la macula et un moindre recours au laser, ainsi qu'une relative protection contre la perte visuelle chez les patients présentant un œdème maculaire chronique. D'autres études de phase III sur l'œdème maculaire diabétique sont en cours.

- **Inhibiteurs du système rénine–angiotensine**

L'inhibition du système rénine–angiotensine pourrait jouer un rôle protecteur contre la RD, au-delà de la baisse de la pression artérielle. L'étude « *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin–dependent Diabetes Mellitus* » (EUCLID) avait montré une réduction de la progression de la RD de 50 % chez des diabétiques de type 1, ainsi qu'une réduction de 80 % de l'évolution vers une RD proliférante par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le lisinopril, après 2 ans de suivi [156].

Mais les patients traités par lisinopril ayant eu un meilleur équilibre glycémique, et surtout une pression artérielle significativement plus basse que le groupe contrôle, il n'était pas possible d'attribuer cet effet bénéfique à une inhibition spécifique du système rénine–angiotensine.

Plus récemment, l'étude « *Diabetic Retinopathie Candesartan Trials* » (DIRECT) a montré que le candésartan à la dose de 32 mg/j entraînait une réduction de l'incidence de la RD de 18 % à 5 ans, à la limite de la significativité, chez les diabétiques de type 1 normotendus et une régression significative de la RD débutante chez les diabétiques de type 2, mais pas d'effet sur la progression de la RD [157][158].

Dans une analyse post-hoc, pour un critère d'incidence de la RD défini par le franchissement de trois stades (au lieu de deux selon le critère primaire) de l'échelle de l'ETDRS, on a pu observer une diminution de l'incidence de la RD significativement plus importante (-35 %, p = 0,003) en faveur du groupe candésartan.

Enfin, dans l'étude Renin-Angiotensin System Study (RASS), les traitements par énalapril et losartan ont réduit de 65 % et de 70 % respectivement la progression de la RD, indépendamment de la pression artérielle, alors qu'ils n'ont pas eu d'effet préventif sur la néphropathie diabétique [159].

Cette discordance avec l'étude DIRECT est peut-être liée à la sévérité moindre de la RD chez les patients inclus dans RASS, mais ces deux études suggèrent néanmoins qu'un inhibiteur du système rénine-angiotensine pourrait avoir sa place dans la prévention primaire, voire secondaire, des stades précoces de RD.

❖ Par voie intravitréenne

En adjuvant du traitement des facteurs systémiques, des molécules à action symptomatique permettent d'améliorer l'œdème maculaire diffus de façon transitoire en restaurant les protéines de jonction des barrières hématorétiniennes.

La triamcinolone est un corticoïde à action prolongée utilisé dans de nombreuses pathologies inflammatoires, notamment en injection intra articulaire. Elle peut s'injecter par voie intravitréenne et a donné de bons résultats dans des études rétrospectives ainsi que dans quelques essais randomisés contrôlés [160][161], mais n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication ophtalmologique.

Elle génère 50 % d'hypertopies et accélère la formation de la cataracte. Sa durée d'action est prolongée (4 à 6 mois).

Plus récemment, les inhibiteurs du Vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) ont été testés pour le traitement de l'œdème maculaire diffus [162][163].

Ils ont l'avantage de ne pas générer d'hypertonie oculaire ni de cataracte, mais ont une durée d'action plus courte que celle de la triamcinolone (4 à 6 semaines). Les récents résultats de plusieurs essais de phase 3 [164][165] ont montré que les injections d'anti-VEGF permettaient d'obtenir un gain d'acuité visuelle significatif chez près de 2/3 des patients, au prix d'injections mensuelles.

2. Traitement de la rétinopathie diabétique par laser

2 - 1. Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (PPR)

La photocoagulation pan rétinienne (PPR) est le traitement de la RD proliférante. Elle permet de réduire considérablement le risque de cécité lié à la RD proliférante, et d'obtenir la régression de la néovascularisation pré-rétinienne et/ou prépapillaire dans environ 90 % des cas [166].

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. L'utilisation de nouveaux verres de contact donnant une vue panoramique du FO permet de réaliser la PPR dans de très bonnes conditions de visibilité, même à travers de petits orifices pupillaires.

Le laser à argon (bleu-vert ou vert) est le plus souvent utilisé pour réaliser la PPR ; le laser krypton peut être utile en cas de trouble des milieux oculaires (cataracte modérée, vitré hémorragique).

La PPR doit être réalisée le plus progressivement possible sous peine de générer ou d'aggraver un œdème maculaire (habituellement six à huit séances de 500

impacts). La fréquence des séances de laser est adaptée en fonction de la gravité de la RD proliférante (espacement allant de 7 j à 6 semaines).

Très récemment, le pattern scanning laser (PASCAL) a fait son apparition. Il utilise une technologie semi-automatique permettant de délivrer en un seul coup de pédale jusqu'à 25 impacts ultracourts, diminuant ainsi la diffusion de l'effet thermique du laser. Il génère moins d'inflammation et permet donc la réalisation de PPR plus denses, plus rapides et moins douloureuses.

La PPR est indiquée dans tous les cas de RD proliférante. La rapidité de sa réalisation dépend de la sévérité de la RD proliférante. L'existence d'une rubéose irienne est l'indication à une PPR urgente.

En l'absence de néovascularisation, l'indication de PPR peut être discutée au stade de RD préproliférante, à titre préventif. Elle peut être indiquée plus systématiquement à ce stade chez les patients au suivi aléatoire, où dans certaines circonstances à risque d'aggravation rapide (puberté et adolescence, grossesse, équilibration rapide de la glycémie).

Un des effets secondaires de la PPR est une baisse visuelle modérée liée à l'apparition ou à l'aggravation d'un œdème maculaire, le plus souvent transitoire, mais pouvant persister dans certains cas. Cet œdème maculaire est d'autant plus fréquent que la PPR a été menée rapidement et qu'un œdème préexistait avant la PPR. Pour ces yeux associant un œdème maculaire et une RD proliférante, il est recommandé de traiter d'abord l'œdème maculaire par photocoagulation focale, puis de mener très progressivement la PPR en plusieurs séances espacées [167].

2 – 2. Traitement par laser de la maculopathie diabétique [168]

La photocoagulation focale des anomalies microvasculaires situées au centre des couronnes d'exsudats et responsables de l'exsudation est toujours efficace pour faire disparaître l'œdème maculaire focal. Elle est indiquée dans tous les cas, quelle que soit l'acuité visuelle.

En effet, les lésions à traiter sont en général situées loin du centre de la macula ; les risques du traitement sont donc modérés. Les exsudats se résorbent lentement et un contrôle est réalisé 4 mois après la photocoagulation.

Le traitement par laser de l'œdème maculaire diffus est plus difficile. Il est indiqué s'il existe une baisse visuelle significative et prolongée, sans tendance à l'amélioration spontanée. Il consiste en une photocoagulation en grille sur toute la surface de l'œdème. Il permet au mieux un ralentissement de la baisse visuelle ; de plus, il n'est pas dénué de risques, les lésions à traiter étant très près du centre de la macula. Avant de traiter par laser ce type d'œdème, il est impératif de rechercher un déséquilibre des facteurs systémiques (comme une insuffisance rénale, une pression artérielle non contrôlée, un déséquilibre glycémique patent) car la correction de ces anomalies peut à elle seule suffire à faire disparaître l'œdème maculaire diffus, et donc surseoir au traitement.

C'est pourquoi, dans ce type d'œdème, les traitements par injections intravitréennes représentent une réelle avancée thérapeutique et tendent à se substituer au traitement par laser.

3. Traitement chirurgical de la rétinopathie diabétique

Récemment, le rôle du vitré dans la pathogénie de l'œdème maculaire et son éventuel traitement par la vitrectomie sont devenus un des thèmes brûlants de l'actualité ophtalmo-diabétologique.

La rétine et le vitré partagent leur structure : qu'elle soit proliférante et/ou œdémateuse, la RD est une affection de l'interface rétinovitréenne, d'où le terme de vitreorétinopathie diabétique.

Au cours du diabète, la jonction vitréo-rétinienne est altérée, densifiée, en raison des phénomènes inflammatoires, biochimiques et mécaniques induits par de fortes concentrations de facteurs de croissance accumulés à son niveau (VEGF) [72].

En cas de RD, il existe une rétraction vitréenne, due à des adhérences pathologiques, ce qui entraîne la formation de brides vitréennes localisées qui peuvent tirer sur les foyers de néo- vaisseaux rétiniens et les faire saigner dans le vitré mais également entraîner un décollement de rétine par traction antéro-postérieure. Lorsque des adhérences vitreorétiniennes sont localisées au niveau de la macula, ces tractions peuvent aggraver ou engendrer un œdème maculaire [169].

La vitrectomie a considérablement amélioré le pronostic des RD proliférantes graves compliquées d'hémorragies du vitré ou de décollement de rétine tractionnel. Les indications classiques de cette chirurgie sont au nombre de trois [170][171] :

- L'hémorragie intravitréenne persistante empêchant la réalisation d'une PPR efficace. La vitrectomie est réalisée dans un délai variant de 6 semaines à 3 mois après le début de l'hémorragie, et en l'absence d'une résorption spontanée. Elle est réalisée d'autant plus précocement que le patient est monophtalme ou que l'hémorragie est bilatérale, qu'il n'y a pas eu de traitement par laser avant la survenue de cette hémorragie, et surtout que le patient est jeune. Une échographie en mode B est toujours réalisée à la recherche d'un décollement de rétine associé à l'hémorragie intravitréenne ;
- Le décollement de rétine par traction décollant la macula est une indication à une vitrectomie rapide ;

- Le décollement mixte rhéomatogène (c'est-à-dire par déchirure rétinienne) associé à un décollement par traction.

La vitrectomie a pour but de supprimer le vitré opacifié, de disséquer et exclure en totalité les proliférations fibrovasculaires, et de réaliser en peropératoire, grâce au laser endoculaire, la PPR.

Les résultats visuels postopératoires sont habituellement satisfaisants après chirurgie pour hémorragie du vitré ; ils sont souvent plus décevants après chirurgie pour décollement de rétine, des altérations maculaires ischémiques et atrophiques étant souvent présentes. L'utilisation d'anti-VEGF en préopératoire peut faciliter le geste chirurgical.

D'autres indications sont en cours d'évaluation. C'est le cas des vitrectomies pour œdème maculaire. En effet, certains œdèmes maculaires diffus résistent à la photocoagulation et sont dus à une traction vitréenne par le vitré épaissi et remanié par les altérations liées au diabète. Dans ces cas, la vitrectomie est bénéfique, mais ces cas de figure sont rares [172].

4. Prévention

La rétinopathie diabétique est une des maladies prioritaires qui est évitable et/ou curable. Il est recommandé que des prestations de soins oculaires pour les patients diabétiques soient intégrées dans les plans nationaux.

La prévention primaire nécessite une amélioration de l'hygiène de vie de la population générale, qui consiste tout d'abord en un changement des habitudes alimentaires, et qui serait complété par la correction des facteurs de risque cardio-vasculaires classiques tels que l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie [37].

La prévention secondaire consiste en un traitement adéquat du diabète visant à obtenir le meilleur équilibre possible, puis en une amélioration du dépistage des complications de la maladie diabétique.

Il faut déterminer la fréquence de la surveillance de la rétinopathie. Le contrôle de la glycémie, la maîtrise de la tension artérielle et la réduction des taux de lipides doivent être évalués et le traitement doit être adapté au besoin. Il faut aussi effectuer le dépistage des autres complications du diabète.

Les modalités de dépistage de la rétinopathie sont maintenant bien codifiées et reposent généralement sur la réalisation d'un examen ophtalmologique annuel (Voir le chapitre de dépistage)

En outre, la survenue de la rétinopathie étant liée avec celle des autres complications microangiopathiques, leur dépistage paraît primordial par le dosage de la créatininémie et de la protéinurie micro et macroscopique (néphropathie), les examens neurologiques, cardiologiques, et uro-génitales pour les diverses atteintes de la neuropathie.

La prévention tertiaire vise à améliorer la prise en charge et la surveillance des patients atteints de complications, et à obtenir un recul de la mortalité. Les moyens restent les mêmes que ceux de la prévention secondaire, sans oublier le rôle extrêmement important des nombreuses associations de diabétiques.

Mais quel que soit le niveau de cette prévention, tout ceci requiert une prise de conscience et une participation active du malade, qui n'est pas toujours facile à obtenir, et souvent hautement dépendante du niveau socio-éducatif.

{Fin du Chapitre III : Discussion}

RECOMMANDATIONS

Chapitre IV :

- I. Prévention et dépistage précoce..... 165
- II. Prise en charge de la rétinopathie diabétique..... 168

I. Prévention et dépistage précoce

Bien qu'un style de vie sain avec des exercices physiques et le contrôle du poids puissent diminuer le risque de développer le diabète chez quelques patients, dans de nombreux cas, le diabète ne peut être prévenu. Mais, généralement les complications visuelles du diabète sucré peuvent être prévenues ou modérées. Le traitement peut rapporter des réductions des coûts substantiels comparés avec le coût direct de la cécité.

Les essais cliniques démontrent que le traitement de la rétinopathie diabétique peut être efficace à 90% dans la prévention de la perte de vision sévère (l'acuité visuelle moins que 5/200) en utilisant les traitements actuels. Malgré la disponibilité du traitement efficace, peu de diabétiques sont référés par leurs médecins pour une prise charge ophtalmologique selon les directives de l' Association Américaine pour le Diabète et l'Académie Américaine d'Ophtalmologie [62].

L'étude américaine « *community-based intervention trial* » a trouvé que 35% des participants n'ont pas suivi les directives de la prise en charge ophtalmologique ; les deux tiers de ce groupe n'ont pas eu un examen ophtalmologique au cours de l'année précédente. À Los Angeles Latino Eye Study, 65% des diabétiques de type 2 n'avaient pas reçu un fond d'œil au cours de l'année précédant l'étude [62].

Selon le Comité national de la qualité des assurances médicales américaines, 77% des diabétiques ont reçu un examen ophtalmologique tous les 3 ans. Une analyse longitudinale de données des assurances médicales a trouvé que 50% à 60% des bénéficiaires âgés de plus de 65 ans avaient des examens ophtalmologiques annuels tous les 15 mois. Donc, les médecins traitants le diabète et les patients eux-mêmes doivent être instruits sur le suivi [62].

La prévention primaire et le dépistage de la rétinopathie diabétique varient selon l'âge de survenue de la maladie. Plusieurs méthodes de diagnostic de RD sont

évaluées comme un moyen de dépistage de la rétinopathie. Les techniques d'image numérique convenablement validées peuvent être un outil de dépistage sensible et efficace pour identifier les patients touchés par la rétinopathie diabétique. Quelques études ont révélé que la photographie est plus sensible dans l'identification de la rétinopathie menaçant la vue que l'examen clinique avec l'ophtalmoscope [62].

Les appareils photos numériques avec des capacités stéréoscopiques sont utiles pour identifier la néovascularisation et l'œdème maculaire. En ce moment, il n'est pas clair que des programmes de dépistage basés sur les photographies réalisent une réduction plus grande de la perte de vision qu'un examen ophtalmologique fait directement par un ophtalmologue. De tels programmes de dépistage ont sûrement une grande valeur dans des circonstances où l'accès aux soins ophtalmologiques est limité. Donc, les nouvelles recherches doivent inclure l'établissement des protocoles standard et des normes pour une exécution satisfaisante des programmes de dépistage de la rétinopathie diabétique.

Actuellement, ces nouvelles techniques ne sont pas considérées comme un remplacement de l'examen ophtalmologique complet par un ophtalmologue expérimenté dans la rétinopathie diabétique.

En outre, les ophtalmologues peuvent jouer un rôle important dans la prise en charge totale du diabétique. Par exemple, au moment de l'examen ophtalmologique, les patients peuvent être conseillés de l'importance du contrôle de la glycémie et de la tension artérielle.

L'évidence de l'effet bénéfique du contrôle de la glycémie dans le diabète de type 2 a été rapportée dans plusieurs études aussi bien que dans des essais cliniques randomisés. Les résultats définitifs de l'UKPDS [62], à propos de 3867 patients atteints du diabète de type 2 nouvellement diagnostiqués, montrent que le contrôle intensif de la glycémie par les sulfamides ou l'insuline a diminué le risque de complications microvasculaires, mais pas le risque de la macroangiopathie. Dans cette étude, il y

avait une réduction de 29% du besoin de la photocoagulation rétinienne dans le groupe avec un traitement intensif comparé avec ceux recevant le traitement conventionnel [104].

Dans l'UKPDS, 1148 patients diabétiques et hypertendus ont été aléatoirement assignés à un traitement antihypertenseur. Les résultats ont montré que le contrôle de la tension artérielle réduit le risque de mortalité liée au diabète et le risque de la progression de la rétinopathie diabétique. Il y avait une réduction de 34% du risque de la progression de la RD initiale et de 47% le risque de la baisse d'acuité visuelle [173]. Il n'y avait aucune différence dans la progression de la rétinopathie ou de l'acuité visuelle finale chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comparé avec ceux traités avec un bêtabloquant [110].

Il est important d'informer tous les diabétiques sur le diabète et de souligner la valeur du contrôle de la glycémie (et aussi de l'hémoglobine glyquée HbA1c). L'EDIC a montré que la baisse de la glycémie réduit d'autres complications comme la néphropathie diabétique, la neuropathie diabétique et les maladies cardiovasculaires [62]. Les résultats de l'UKPDS démontrent la valeur de contrôler la glycémie et la pression artérielle chez tous les patients atteints du diabète.

Le traitement médical comme le traitement par l'aspirine a été évalué pour la prévention de la rétinopathie diabétique. Mais l'ETDRS n'a trouvé aucune preuve que le traitement par l'aspirine à une dose de 650 mg par jour retarde ou accélère la progression de la rétinopathie diabétique ou qu'il provoque l'hémorragie du vitrée plus sévère ou de plus longue durée chez les patients touchés par une RDP [62].

II. Prise en charge de la rétinopathie diabétique

Elle inclut un examen ophtalmologique et un suivi vigilant. Le diagnostic précoce de la rétinopathie dépend de l'éducation des diabétiques aussi bien que leurs familles et des personnels de la santé à propos de l'importance d'un examen ophtalmologique régulier bien que le patient puisse être asymptomatique. Les patients devraient être encouragés à avoir un examen ophtalmologique annuel pour détecter le début de la rétinopathie diabétique et aussi être informés que le traitement efficace de la rétinopathie diabétique dépend du stade de l'intervention.

Les patients devraient être informés de l'importance de maintenir un bon contrôle de la glycémie apprécié par le biais d'hémoglobine glyquée.

Il faut que les objectifs de cette prise en charge incluent :

- L'amélioration ou la stabilisation de la vue
- L'amélioration ou stabilisation de qualité de vie
- Une coordination multidisciplinaire des soins pour atteindre un contrôle glycémique optimal

En effet, l'ophtalmologue doit reconnaître toutes les recommandations des études de référence comme ETDRS, UKPDS et DCCT/EDIC et doit avoir une expérience dans la gestion de la RD. Il doit :

- Référer les diabétiques ignorant leur état aux endocrinologues ;
- Communiquer les résultats de ses examens au médecin traitant le diabète ;
- Orienter les cas graves vers un centre de soutien comme les psychologues et l'assistante sociale.

La prise en charge comporte :

❖ Le diagnostic

Il se fait par examen ophtalmologique complet à la recherche des signes de la rétinopathie diabétique. Il comporte :

Antécédents :

- Durée d'évolution du diabète ;
- Glycémies antérieures et l'hémoglobine glyquée A1c ;
- Traitements reçus ;
- Antécédents médicaux : obésité, la néphropathie diabétique, l'hypertension artérielle, dyslipidémie, grossesse ;
- Antécédents visuels par exemple traumatisme oculaire, injections oculaires, chirurgie oculaire, traitement par laser.

Examen ophtalmologique :

L'examen initial doit inclure les éléments suivants :

- Prise de l'acuité visuelle ;
- L'examen à la lampe à fente ;
- Mesure de la tension oculaire ;
- Un fond de l'œil incluant le pôle postérieur de la rétine, la rétine périphérique et le vitré.

Parce que le traitement est efficace dans la réduction du risque de la perte visuelle, l'examen détaillé est indiqué pour rechercher les lésions qui détériorent la vue :

- Œdème maculaire ;
- Néovascularisation ;
- Rétinopathie diabétique non proliférante sévère ;
- Hémorragie du vitré ou prérétinienne.

Chez les diabétiques de type 2, le début de la maladie diabétique est souvent inconnu. L'examen ophtalmologique initial peut déjà découvrir une rétinopathie diabétique plus ou moins évoluée (20% des diabétiques de type 2 ont une rétinopathie diabétique lors de la découverte de leur diabète) [174].

Un examen du fond d'œil est donc impératif dès la découverte du diabète. Une angiographie en fluorescence est nécessaire s'il y a déjà une rétinopathie diabétique.

Une angiographie de référence pourra être réalisée même si l'examen biomicroscopique du fond d'œil paraît normal.

La surveillance ophtalmologique sera ensuite réalisée tous les ans ou plus fréquemment s'il existe une rétinopathie diabétique évoluée à la découverte du diabète.

Il existe des périodes de la vie du diabétique pendant lesquelles le risque d'une évolution rapide de la rétinopathie rend nécessaire une surveillance ophtalmologique renforcée.

- **La puberté et l'adolescence (période entre 13 et 18 ans)**

Chez les enfants diabétiques, la prévalence de la rétinopathie diabétique est faible, il n'y a notamment pas de rétinopathie proliférante avant la puberté.

La puberté et l'adolescence constituent une période à haut risque d'évolution de la rétinopathie diabétique, justifiant une surveillance ophtalmologique renforcée.

La période entre 16 et 18 ans est particulièrement critique, la surveillance ophtalmologique doit être rapprochée. S'il existe une rétinopathie diabétique, un contrôle ophtalmologique tous les 3 à 6 mois est justifié.

- **Grossesse**

Au cours de la grossesse, il existe un risque majoré de progression de la rétinopathie diabétique.

Il est nécessaire d'examiner le fond d'œil avant la grossesse.

En l'absence de rétinopathie diabétique en début de grossesse, une surveillance ophtalmologique trimestrielle puis en post-partum doit être réalisée.

S'il existe une rétinopathie diabétique en début de grossesse, une surveillance ophtalmologique mensuelle est nécessaire.

Des angiographies en fluorescence peuvent être réalisées si elles sont indiquées, aucun effet tératogène n'ayant été décrit.

La photocoagulation peut être également réalisée au cours de la grossesse si nécessaire.

- **La normalisation rapide de la glycémie par un traitement intensif**

Elle exige un examen préalable et une surveillance rapprochée du fond d'œil. Il existe en effet au cours et au décours de cette période un risque accru d'aggravation de la rétinopathie diabétique.

La constatation d'une rétinopathie diabétique proliférante doit faire réaliser une photocoagulation panrétinienne avant ou pendant la période de normalisation glycémique.

La constatation d'une rétinopathie diabétique préproliférante doit inciter à normaliser progressivement la glycémie sous contrôle rapproché du fond d'œil et/ou à réaliser une photocoagulation panrétinienne au préalable [174].

❖ Traitement

La photocoagulation par laser est la technique de référence pour traiter la rétinopathie diabétique. La vitrectomie occupe une place importante dans le traitement de la rétinopathie diabétique grave.

- **Rétinopathie diabétique non proliférante minime**

La surveillance annuelle du fond d'œil parce que dans 1 an, 5% à 10% des patients qui sont initialement normaux développeront la rétinopathie diabétique et la rétinopathie existante progressera selon même pourcentage. L'angiographie à la fluorescéine n'est pas indiquée.

- **Rétinopathie diabétique non proliférante modérée**

Il faut un fond d'œil et une angiographie à la fluorescéine tous les 6 à 12 mois.

La photocoagulation par laser n'est pas indiquée.

Le risque d'association avec l'œdème maculaire est de 23% pour des patients quel que soit le type du diabète [62].

- **Rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante)**

Le risque de progression vers une RDP est élevé. Selon l'ETDRS, la moitié des patients avec une RDNP sévère développerait une RDP dans 1 an [62]. Ces patients devraient être examinés tous les 2 à 4 mois.

L'ETDRS a recommandé le recours à ce stade à la photocoagulation panrétinienne avec un suivi post-thérapeutique vigilant tous les 3 à 4 mois.

- **Rétinopathie diabétique proliférante**

La plupart des patients doivent être traités par photocoagulation panrétinienne

Une vitrectomie peut être indiquée si :

- Échec de régression de la néovascularisation ;
- Progression de la néovascularisation ;
- Hémorragie du vitré ;
- Décollement rétinien.

Si un OM est associé, la photocoagulation panrétinienne et la photocoagulation focale peuvent être combinées.

Un fond d'œil et une angiographie sont requis tous les 2 à 4 mois après la fin du traitement.

- **Œdème maculaire cliniquement significatif**

Le diagnostic d'œdème maculaire diabétique peut être difficile ; il se fait par un fond d'œil et OCT.

Une photocoagulation focale est indiquée car le risque modéré de la perte visuelle est réduit à 50% des patients traités en comparaison avec ceux qui ne sont pas. Le but du traitement avec la photocoagulation est de stabiliser l'acuité visuelle. Il doit être suivi d'un fond d'œil tous les 2 à 4 mois [62].

L'œdème maculaire non cliniquement significatif doit être examiné tous les 3 à 4 mois.

Notre étude a révélé l'insuffisance de suivi de la plupart des malades diabétiques, le manque d'éducation sur la gravité de la rétinopathie diabétique, l'absence de collaboration entre les différents médecins prenant en charge ces malades et aussi le manque de moyens permettant une meilleure prise en charge.

Par conséquent nous proposons les recommandations suivantes afin d'améliorer la qualité de la prise en charge :

- L'éducation du malade diabétique à travers les médias, les mosquées et les associations quant à la gravité de cette maladie et les modalités à respecter pour une meilleure prise en charge de cette affection ;
- Le changement du mode de vie de la population par l'encouragement de la pratique de l'exercice physique régulier et l'éviction des mauvaises habitudes alimentaires ;
- La coordination entre médecin généraliste, diabétologue et ophtalmologiste est recommandée par la réalisation de staffs communs afin de discuter les cas ;
- La sensibilisation du médecin généraliste et du pédiatre sur l'intérêt d'un dépistage et d'un suivi de la maladie diabétique ;
- La formation de personnel qualifié pour le dépistage de la RD ;
- La réalisation de campagnes de dépistage ;
- La nécessité de création des unités spécialisées de consultation pour les diabétiques ;
- L'équipement des hôpitaux par des unités d'examen : lampes à fente, appareils d'angiographie, ophtalmoscopes, et photographie rétinienne.

{Fin du Chapitre IV : RECOMMANDATIONS}

CONCLUSION

La rétinopathie diabétique est l'une des causes majeures de la déficience visuelle, avec une prévalence mondiale de la cécité par rétinopathie diabétique de 4,8% des cécités. C'est l'une des principales causes de la déficience visuelle chez les sujets âgés de plus de 50 ans.

Les principaux facteurs de risque de survenue et d'aggravation de la rétinopathie diabétique sont l'ancienneté du diabète, le mauvais contrôle glycémique, l'hypertension artérielle, le traitement par insuline et les dyslipidémies.

D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans la prévention et le traitement de la rétinopathie diabétique. Le dépistage précoce de la rétinopathie et la sensibilisation du patient à un contrôle régulier de son fond d'œil sont des éléments clés dans le traitement de la rétinopathie. Il faut également souligner l'importance d'un contrôle glycémique, tensionnel et lipidique dans la prévention de la progression de la rétinopathie. De nouvelles thérapeutiques, administrables par voie orale, vont peut-être permettre, à court terme, de limiter la progression ou d'éviter l'apparition des complications cécitantes de la rétinopathie diabétique.

Cette étude a trouvé une fréquence élevée de RD, ce qui est dû à l'insuffisance dans le suivi de la plupart des patients diabétiques et le manque de moyens permettant une meilleure prise en charge.

Pour un dépistage plus précoce de la RD et afin de prévenir la cécité liée au diabète, nous recommandons un rôle plus actif de la part de l'État, des organisations non gouvernementales et des médecins concernant la diffusion de l'information.

Enfin, nous espérons que cette étude pourra servir de point de départ à d'autres travaux d'études afin d'améliorer les conditions de la prise en charge de la population diabétique et permettre en conséquence de réduire la prévalence de cette pathologie et de ses complications.

RESUME

RESUME

Rétinopathie Diabétique : Aspects Epidémiologiques

Doctorat en Médecine

Auteur : GAIZI Souad

Rapporteur de Thèse : Pr. EL OUAFI Aziz

Date : Mars 2022

Introduction : La rétinopathie diabétique représente une des complications microvasculaires les plus invalidantes du diabète, et la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans.

Patients et méthodes : Ce travail est une étude prospective descriptive visant à évaluer la prévalence de la rétinopathie diabétique et à dégager l'état du suivi et l'équilibre du diabète par le biais de l'HbA1c et de la pression artérielle ; deux facteurs déterminant dans l'évolution de la rétinopathie diabétique. Cette étude a été réalisée sur une période s'étendant entre Février et Décembre 2021, au service d'ophtalmologie à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail à Meknès, où s'effectue une consultation hebdomadaire spécialement conçue pour les patients diabétiques. Les données cliniques, obtenues à partir d'une fiche de recueil colligeant les résultats d'un interrogatoire et d'un examen ophtalmologique et généraux pratiqués sur 100 patients diabétiques, ont été analysées avec le logiciel Power Bi.

Résultats : Les patients étaient âgés de 25 à 82 ans, répartis en 23 diabétiques de type 1 et 77 de type 2, nous avons obtenu une prévalence de rétinopathie diabétique de 57 % dont 33% de forme proliférante et 48% de maculopathie diabétique. Chez les patients diabétiques de type 1, la prévalence de la rétinopathie diabétique est de 17,39% contre 68,83% chez les diabétiques de type 2. Le suivi du diabète et de ses complications s'est révélé très insuffisant. Les principaux facteurs de risque de fréquence et de sévérité de la rétinopathie retrouvés sont :

le type 2 du diabète, l'ancienneté du diabète, l'insulinothérapie, le mauvais contrôle glycémique, l'hypertension artérielle, l'existence de macroangiopathie et aussi la présence d'un antécédent de chirurgie de cataracte.

Discussion : Les facteurs de risque retrouvés sont en grande partie les mêmes que ceux des études antérieures réalisées sur ce sujet dans les différentes régions du monde. Les chiffres de prévalence sont proches de ceux des autres études africaines.

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

Le dépistage précoce de la rétinopathie et la sensibilisation du patient à un contrôle régulier de son fond d'œil sont des éléments clés dans le traitement de la rétinopathie.

La photocoagulation au laser, lorsqu'elle est entreprise en temps utile, est un traitement curatif efficace qui permet, dans la majorité des cas, d'éviter le risque de malvoyance. Dans les formes trop évoluées, le traitement chirurgical par la vitrectomie demeure le seul recours et a bénéficié, au cours des dernières années, des progrès considérables de la technologie.

Conclusion : Pour un dépistage plus précoce de la rétinopathie diabétique et afin de prévenir la cécité liée au diabète, nous recommandons, un rôle plus actif de la part de l'État, des organisations non gouvernementales et des professionnels de la santé concernant la diffusion de l'information.

Mots-Clés : *Diabète type 1 et 2, Rétinopathie diabétique, Épidémiologie, Facteurs de risque.*

ABSTRACT

Diabetic Retinopathy: Epidemiological Aspects

PhD in medicine

AUTHOR: GAIZI Souad

Thesis Reporter: Pr. EL OUAFI Aziz

Date : Marsh, 2022

Introduction: Diabetic retinopathy represents one of the most debilitating microvascular complications of diabetes, and the leading cause of blindness before the age of 50.

Patients and methods: This work is a descriptive prospective study aiming to evaluate the prevalence of diabetic retinopathy and to identify the state of monitoring and balance of diabetes through HbA1c and blood pressure; two determining factors in the development of diabetic retinopathy. This study was carried out over a period extending between February and December 2021, in the ophthalmology department at the Moulay Ismail military hospital in Meknes, where a weekly consultation is carried out specially designed for diabetic patients. The clinical data, obtained from a collection sheet compiling the results of an interview and an ophthalmological and general examination carried out on 100 diabetic patients, were analyzed with the Power Bi software.

Results: The patients were aged 25 to 82 years, divided into 23 type 1 diabetics and 77 type 2, we obtained a prevalence of diabetic retinopathy of 57% including 33% of proliferative form and 48% of diabetic maculopathy. In type 1 diabetic patients, the prevalence of diabetic retinopathy is 17.39% against 68.83% in type 2 diabetics. The follow-up of diabetes and its complications has proved to be very insufficient. The main risk factors for frequency and severity of retinopathy found are: type 2 diabetes, length of diabetes, insulin therapy, poor glycemic control, arterial hypertension, the existence of macroangiopathy and also the has a history of cataract surgery.

Discussion: The risk factors found are largely the same as those of previous studies on this subject in different regions of the world, the prevalence figures are close to those of other African studies.

Strict control of blood sugar and blood pressure, combined with annual fundus monitoring, is the best preventive treatment for diabetic retinopathy.

Early detection of retinopathy and patient awareness of regular fundus monitoring are key elements in the treatment of retinopathy.

Laser photocoagulation, when undertaken in good time, is an effective curative treatment which, in the majority of cases, avoids the risk of visual impairment. In forms that are too advanced, surgical treatment by vitrectomy remains the only recourse and has benefited, in recent years, from considerable progress in technology.

Conclusion: For earlier detection of diabetic retinopathy and therefore to prevent diabetes-related blindness, we recommend a more active role of the state, non-governmental organizations and health professionals regarding the dissemination of information.

Key words: *Type 1 and 2 diabetes, diabetic retinopathy, epidemiology, risk factors.*

ملخص

اعتلال الشبكية السكري: جوانب وبائية

الكاتبة: كيزي سعاد

مقرر الأطروحة: الدكتور الجامعي الوافي عزيز

بتاريخ: مارس، 2022

مقدمة: يمثل اعتلال الشبكية السكري أحد أكثر المضاعفات الموهنة لمرض السكري التي تصيب الأوعية الدموية الدقيقة ،

والسبب الرئيسي للعمى قبل سن الخمسين

المرضى والطرق: هذا العمل عبارة عن دراسة استباقية وصفية تهدف إلى تقييم مدى انتشار اعتلال الشبكية السكري وتحديد

حالة مراقبة وتوازن مرض السكري من خلال HbA1c وضغط الدم. و اللذان يعتبران عاملين محددين في تطور اعتلال الشبكية

السكري. أجريت هذه الدراسة على مدى فترة تمتد بين فبراير وديسمبر 2021 ، في قسم طب وجراحة العيون بمستشفى مولاي

إسماعيل العسكري في مكناس ، حيث يتم إجراء استشارة أسبوعية مصممة خصيصاً لمرضى السكري. تم تحليل البيانات السريرية

، التي تم الحصول عليها من ورقة تجميع تضم نتائج مقابلة وفحص طب العيون والفحص العام الذي تم إجراؤه على 100 مريض

بالسكري ، باستخدام برنامج Power Bi.

النتائج: تتراوح أعمار المرضى بين 25 و 82 سنة ، مقسمة إلى 23 مريض بالسكري من النوع 1 و 77 من النوع 2

، حصلنا على نسبة انتشار لاعتلال الشبكية السكري بنسبة 57% ، حيث 33% من الشكل التكاثري و 48% من اعتلال البقعة

السكري. في مرضى السكري من النوع الأول ، تبلغ نسبة انتشار اعتلال الشبكية السكري 17.39% مقارنة بـ 68.83% لدى

مرضى السكري من النوع 2.

ثبت أن متابعة مرض السكري ومضاعفاته غير كافية للغاية.

عوامل الخطر الرئيسية لتكرار وشدة اعتلال الشبكية الموجودة هي: مرض السكري من النوع 2 ، وطول مرض السكري ،

والعلاج بالأنسولين ، وضعف التحكم في نسبة السكر في الدم ، وارتفاع ضغط الدم الشرياني ، ووجود اعتلال الأوعية الكبيرة ،

وكذلك وجود تاريخ من جراحة الساد.

مناقشة: إن عوامل الخطر الموجودة هي نفسها إلى حد كبير تلك الموجودة في الدراسات السابقة حول هذا الموضوع في

مناطق مختلفة من العالم ، وأرقام الانتشار قريبة من تلك الخاصة بالدراسات الأفريقية الأخرى.

يعد التحكم الصارم في سكر الدم وضغط الدم ، جنباً إلى جنب مع مراقبة قاع العين السنوية ، أفضل علاج وقائي لاعتلال

الشبكية السكري.

يعد الاكتشاف المبكر لاعتلال الشبكية وتوعية المريض بمراقبة قاع العين من العناصر الأساسية في علاج اعتلال الشبكية.

يعتبر التخثير الضوئي بالليزر ، عندما يتم إجراؤه في الوقت المناسب ، علاجًا علاجيًا فعالًا يتجنب ، في معظم الحالات ، مخاطر ضعف البصر. في الأشكال المتقدمة جدًا ، يظل العلاج الجراحي عن طريق استئصال الزجاجية هو الملاذ الوحيد وقد استفاد ، في السنوات الأخيرة ، من التقدم الكبير في التكنولوجيا.

الخلاصة: للكشف المبكر عن اعتلال الشبكية السكري وبالتالي للوقاية من العمى المرتبط بالسكري ، نوصي بدور أكثر فاعلية من جانب الدولة والمنظمات غير الحكومية والمهنيين الصحيين فيما يتعلق بالتوعية.

الكلمات الرئيسية: مرض السكري من النوع 1 و 2، اعتلال الشبكية السكري، علم الأوبئة، عوامل الخطر.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Baillif, « Rétinopathie diabétique (en dehors de la maculopathie) », Rétinopathie diabétique, p. 15.
- [2] « GLOBAL INITIATIVE FOR THE ELIMINATION OF AVOIDABLE BLINDNESS ACTION PLAN 2006–2011 WHO Library Cataloguing– in–Publication Data ».
- [3] « ALFEDIAM Recommandations pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique J Fr Ophtalmolo 1997 ; 20 :302–310 ».
- [4] « OMS (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE) Maladies oculaires prioritaires/ rétinopathie diabétique www.who.int/blindness/causes/priority. ».
- [5] « POGORZALEK N, DUBERNARD G, KHUC T, PROENCA J, OFFRET H, LABETOULLE M Diabète et fond d'œil. Médecine. Volume 2, Numéro 3, 110–1, Mars 2006. ».
- [6] « GUYOT–ARGENTON .C Les complications de la rétinopathie diabétique Sang thrombose vaisseaux, Vol 15, N°2, 86–95, Fev2003, Mini revue. ».
- [7] « MC–GAVIN .M Diabetic retinopathy: Clinical Findings and Management. J. Comm. Eye. Health. 2003 ; 16, n°46. pp : 21–24 ».
- [8] « Rétinopathie Association canadienne du diabète Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique LIGNES DIRECTRICES DE PRATIQUE CLINIQUE 2003) ».
- [9] F. Behar–Cohen, L. Kowalczyk, N. Keller, M. Savoldelli, F. Azan, et J.–C. Jeanny, « Anatomie de la rétine », EMC – Ophtalmologie, vol. 6, no 1, p. 1-14, janv. 2009, doi: 10.1016/S0246–0343(09)30048–9.
- [10] « Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the human eye: an atlas and textbook. Philadelphia: WB Saunders; 1971 (402p). ».
- [11] « Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human photoreceptor topography. J Comp Neurol 1990;292:497–523. ».
- [12] « Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34:3278–96. ».
- [13] « Hsu SY, Tsai RK. Analysis of retinal nerve fiber layer and macular thickness measurements in healthy Taiwanese individuals using optical coherence tomography (Stratus OCT). J Glaucoma 2008;17:30–5. ».
- [14] « Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis. Arch Ophthalmol 1999;117:821–3. ».
- [15] « Ohta K, Ito A, Tanaka H. Neuronal stem/progenitor cells in the vertebrate eye. Dev Growth Differ 2008;50:253–9. ».

- [16] « Franze K, Grosche J, Skatchkov SN, Schinkinger S, Foja C, Schild D, et al. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:8287–92. ».
- [17] « Ogden TE. Nerve fiber layer astrocytes of the primate retina: morphology, distribution, and density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:499–510. ».
- [18] « Ducasse A, Delattre JF, Segal A, Burette A. L'artère centrale de la rétine. Aspects macroscopiques. À propos de 50 dissections. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1983;95:574–7. ».
- [19] « Maharaj AS, D'Amore PA. Roles for VEGF in the adult. *Microvasc Res* 2007;74:100–13. ».
- [20] « DCCT THE DIABETES CONTROL COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP The effects of intensive treatment diabetes on the development and progression long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus *N Engl. J. Med*, Vol 293 pp 977–986 ».
- [21] « TAKTAK J , KHARRAT M , NAGATI K La rétinopathie diabétique Maghreb médical Vol 25–N° 373–2005, pp65–68 ».
- [22] « Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ, et al. Retinal vascular abnormalities in persons with type 1 diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVIII. *Ophthalmology* 2003;110:2118–25. ».
- [23] « Dorner GT, Garhofer G, Huemer KH, Riva CE, Wolzt M, Schmetterer L. Hyperglycemia affects flicker-induced vasodilation in the retina of healthy subjects. *Vision Res* 2003;43:1495–500. ».
- [24] « Garhofer G, Zawinka C, Resch H, Kothy P, Schmetterer L, Dorner GT. Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004;88:887–91. ».
- [25] « Arend O, Wolf S, Remky A, Sponsel WE, Harris A, Bertram B, et al. Perifoveal microcirculation with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:225–31. ».
- [26] « Grant M, Russell B, Fitzgerald C, Merimee TJ. Insulin-like growth factors in vitreous. Studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986;35:416–20. ».

- [27] « Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997;124:433-46. ».
- [28] « Chylack Jr LT, Kinoshita JH. A biochemical evaluation of a cataract induced in a high-glucose medium. *Invest Ophthalmol* 1969;8:401-12. ».
- [29] « Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M. Amino-guanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11555-8. ».
- [30] « Abdel-Rahman E, Bolton WK. Pimagedine: a novel therapy for diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:565-74. ».
- [31] « Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-66. ».
- [32] « Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS, et al. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996;98:2018-26. ».
- [33] « Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20. ».
- [34] « Otani A, Takagi H, Suzuma K, Honda Y. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circ Res* 1998;82:619-28. ».
- [35] « Strain WD, Chaturvedi N. The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:243-6. ».
- [36] « Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353:782-92. ».
- [37] « Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME, Gilbert RE, Bertram JF, Shahinfar S, et al. Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2000;36:1099-104. ».
- [38] « Van Hecke MV, Dekker JM, Nijpels G, Moll AC, Heine RJ, Bouter LM, et al. Inflammation and endothelial dysfunction are associated with retinopathy: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2005;48:1300-6. ».

- [39] « Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 2001;158:147-52. ».
- [40] « Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 1991;139:81-100. ».
- [41] « Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Kirchhof B, Koizumi K, Dohmen S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. *FASEB J* 2002;16:438-40. ».
- [42] « Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol* 2002;86:363-5. ».
- [43] « Sone H, Kawakami Y, Okuda Y, Sekine Y, Honmura S, Matsuo K, et al. Ocular vascular endothelial growth factor levels in diabetic rats are elevated before observable retinal proliferative changes. *Diabetologia* 1997;40:726-30. ».
- [44] « Ozaki H, Hayashi H, Vinocour SA, Moromizato Y, Campochiaro PA, 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;64:505-17. ».
- [45] « Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998;102:783-91. ».
- [46] « Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1971-80. ».
- [47] « Moore J, Bagley S, Ireland G, McLeod D, Boulton ME. Three dimensional analysis of microaneurysms in the human diabetic retina. *J Anat* 1999;194:89-100. ».
- [48] « Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol* 1966;50:441-53. ».
- [49] « Dermietzel R, Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 1991;127:57-109. ».
- [50] « Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-50. ».

- [51] « Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274: 23463-7. ».
- [52] « Gao BB, Clermont A, Rook S, Fonda SJ, Srinivasan VJ, Wojtkowski M, et al. Extracellular carbonic anhydrase mediates hemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. *Nat Med* 2007;13:181-8. ».
- [53] « Malecaze F, Clamens S, Simorre-Pinatel V, Mathis A, Chollet P, Favard C, et al. Detection of vascular endothelial growth factor messenger RNA and vascular endothelial growth factor-like activity in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1476-82. ».
- [54] « Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(suppl5):807-22. ».
- [55] « Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(suppl5):786-806. ».
- [56] « Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(suppl5): 823-33. ».
- [57] « Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, Cathelineau B, Cathelineau G, Chaîne G, et al. Detection, monitoring and treatment of diabetic retinopathy. Recommendations of ALFEDIAM. Committee of above-mentioned experts and validated by the board of directors and scientific board of ALFEDIAM. *Diabetes Metab* 1996;22:203-9. ».
- [58] « Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(suppl5):757-65. ».
- [59] « Wilkinson CP. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110:1677-82. ».

- [60] « Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 1985;103: 1796–806. ».
- [61] « THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES ● VOL 26 ● No 6 ● SUPPLEMENT 2006 ».
- [62] « Diabetic retinopathy, American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel ».
- [63] « Vision 2020 the right to sight global initiative for the elimination of avoidable blindness action plan 2006–2011 (organisation mondiale de la santé) ».
- [64] « DIABETES IN AFRICANS Part 1: epidemiology and Clinical Specificities E. SOBNGWI (1), F. MAUVAIS–JARVIS (1), P. VEXIAU (1), J.C. MBANYA (2), J.F. GAUTIER (1) Diabetes Metab Vol. 27, n° 6, 2001 ».
- [65] « http://www.undg.org/archive_docs/1703-Morocco_CCA_-_1998.pdf: Maroc bilan commun de pays (version finale 1998) ».
- [66] « Prévalence et causes de la cécité et de la baisse de vision au royaume du Maroc. Royaume du Maroc ministère de la santé publique et organisation mondiale de la santé report 1993 ».
- [67] « AYED S, GEDDI A , DAGHFOUS F , BEN OSMAN , SEBAI Epidémiologie de la rétinopathie diabétique Tunis med, 1993; 71:141–4. ».
- [68] « CHACHOUA L, GHEMRI N, MAZARI F ,MOUAKI S , SAIB I, TAYEB–BAY F ET AL Fréquence du diabète et de ses complications dans un échantillon de population adulte de 1 500 personnes. Œil et Diabète, Diagnostic, 1993;17:7–9 ».
- [69] « DE MEIDEIROS–QUENUM M. , NDIAYE PA , CISSE A , WANE A., DIOP SN, NDOYE–ROTH PA , BA EA , NDIAYE MR , WADE A. Aspects épidémiologiques et angiofluorographiques de la rétinopathie diabétique au Sénégal. J Fr ophtalmol Vol 26 – N° 2 – Février 2003 p. 160 – 163 ».
- [70] « DIHAJ S Aspects épidémiologiques de la rétinopathie diabétique. Thèse méd Casablanca 2002; 265. ».
- [71] « DJROLO F. , HOUNGBE F. , ATTOLOU V. , AVIMADJE M. , AVODE G. , MONTEIRO B. , ZOHOUN TH. Rétinopathie diabétique quelques aspects épidémiologiques à Cotonou Louv méd.118 :262–269,1999 ».
- [72] « DONNIO CORDOBA A., RICHER R., SPINELLI F., MERLE F. La rétinopathie diabétique en Martinique : résultats d'une enquête transversale sur 771 patients J Fr ophtalmol. Vol 24 – N° 6 – Juillet 2001 p. 603 – 603 ».

- [73] « GHAFOUR IM, ALLAN D , FOULDS WS Common causes of blindness and visual Impairment in the west of Scotland. Br J Ophtalmol 1983;67:102:431–437 ».
- [74] « MASSIN P., PAQUES M. Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique EMC ophtalmologie 2001, 21–240–F–10, endocrinologie– nutrition, 10–366–k– 05, 2001, 6p ».
- [75] « ROSSING P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes Diabetologia 2005 48:1439–1444 DOI 10.1007/s001–005–1836 ».
- [76] « SJOLIE AK, STEPHENSON J, ALDINGTON S, KOHNER E, JANKA H, STEVENS L et AL EURODIAB IDDM Complications Study Group. Retinopathy and vision loss in insulin– dependent diabetes in EUROPE Ophthalmology, 1997;104:252–60. ».
- [77] « ZANDER E, HERFURTH S, BOHL B, HEINKE P, HERRMAN U , KOHNERT KD , KERNER W . Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: association with risk factors Br J Ophtalmol 2000; 84:871–876 ».
- [78] « ZHANG JJ, STEKERS M , COSCAS G. Prévalence et évolution de la rétinopathie diabétique à propos de 100 cas suivis pendant 10 ans Bull. Soc. Ophtalmol. Fr, 1993;3:239–45. ».
- [79] « BEN HAMOUDA H., MESSAOUD S., GRIRA S., AYADI A., KHAIRALLAH .M, SFAR M.T. Prévalence et facteurs de risque de la rétinopathie chez l'enfant et l'adulte jeune J Fr ophtalmol 2001, vol. 24, no4, pp. 367–370 ».
- [80] « IAIN S.BEGG, MB, FRCSC. Rétinopathie Association canadienne de diabète: comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique www.diabetes.ca ».
- [81] « Prevalence of Diabetic Retinopathy in Urban India: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study, I Mohan Rema, Sundaram Premkumar, Balaji Anitha, Raj Deepa, Rajendra Pradeepa, and Viswanathan Mohan IOVS, July 2005, Vol. 46, No. 7 ».
- [82] « HIRVELLA H, LAATIKAINEN L Diabetic retinopathy in people aged 70 years older, the ocular eye study Br. J. ophtalmo. 1997;81 :214–217 ».
- [83] « WEST SK , MUNDOZ B , KLEIN R , BROMAN AT , SANCHEZ R , RODRIGUEZ G , SNYDER R Risk factors for type II diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican– American population: Proyecto VER. Am J Ophtalmol 2002; 134:390–398 ».
- [84] « MC CARTY D.J. , CARA L.FU , FRANZCO HARPER C.A. , FRANZCO HUGH R.T. , MC CARTY C.A. Five year incidence of diabetic retinopathy in the Melbourne visual impairment project Clinical and experimental ophthalmology 2003; 31: 397–402 ».

- [85] « WONG TY , KLEIN R , AMIRUL ISLAM FM , COTCH MF , FOLSOM AR , KLEIN BEK , SHARRETT R A , SHEA S. Diabetic retinopathy in a multiethnic Cohort in the USA Am J Ophthalmol 2006 Vol 141 N°3; 141:446–445 ».
- [86] « The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the United States The Eye Diseases Prevalence Research Group* ARCH OPHTHALMOL/VOL 122, APR 2004 ».
- [87] « Epidemiological study of diabetic retinopathy in a primary care setting in Hong Kong Professional Development and Quality Assurance, Department of Health, 2/F Ngautaukok Jockey Club Clinic, 60 Ting On Street, Hong Kong Hong Kong Med J Vol 11 No 6 December 2005 ».
- [88] « LESKE M.C. , WU SUCH-YU , HENNIS A. , NEMESURE B. , HYMAN L. , SCHACHAT A. Incidence of diabetic retinopathy in the Barbados eye study Ophthalmology Vol 110, N° 5, May 2003, 799–805. ».
- [89] « MASSIN P., PAQUES M, GAUDRIC A. Rétinopathie diabétique EMC endocrinologie–nutrition 1999 10–366–k–10, 1999,11p ».
- [90] « ROY M.S. , KLEIN R.O'COLMAIN B.J , KLEIN B.E.K ,MOSS S.E, KEMPEN JH The prevalence of diabetic retinopathy among adult type 1 diabetic persons in the USA Arch. Ophthalmol .April 2004, Vol 22;122;:546–551 ».
- [91] « KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, LINTON KL. THE BEAVER DAM EYE STUDY. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes melitus. Ophthalmology1992; 99: 58–62 ».
- [92] « MASSIN P., CHAINES G., GAUDRIC A. Classification de la rétinopathie diabétique et rythme de surveillance Réflexions ophtalmologiques T2–N° 116novembre 1997, pp 11–16. ».
- [93] « MASSIN .P Diabète et rétine. Edition EMC. 2000. ».
- [94] « MASSIN P Dépistage de la rétinopathie diabétique. Sang thrombose vaisseaux Vol15, N° 2, 86–95, fév. 2003. ».
- [95] « FERRIS FL , CHEW EY , HOOGWERF BJ Early Treatment Diabetic retinopathy Study Research Group: Serum Lipids and Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 1996; 19, 11:1291–3. ».
- [96] « KLEIN R. , KLEIN B.E.K. , SCOT E.M. How many steps of progression of diabetic retinopathy are meaningful? Arch ophtalmol. 2001; 119:547–553 ».

- [97] « MASSIN P., PAQUES M. Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique EMC ophtalmologie 2001, 21-240-F-10, endocrinologie-nutrition, 10-366-k-05, 2001, 6p ».
- [98] « MC KAY R., MCCARTY C.A., TAYLOR H.R. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the visual impairment project Br J Ophthalmol 2000; 84:865-870 ».
- [99] « YU DAO-YI, CRINGLE SJ, SU ER-NING, YU PK. Pathogenesis and intervention strategies in diabetic retinopathy Clinical and experimental Ophthalmol 2001 29:164-166 ».
- [100] « COLLUCIELLO M.MD. Diabetic retinopathy: control of systemic factors preserves vision J Postgrad Med juillet 2004, Vol 116, N° 1, pp 2-8 ».
- [101] « ELHADDAD OA, KAMAL SAAD M Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy among Omani diabetics Br. J. Ophthol. 1998;82;901-906 ».
- [102] « FERRIS III F.L., M.D., DAVIS M.D., AIELLO L.M. Treatment of diabetic retinopathy New Engl J medicine: august 1999 Vol 341 N° 9 ».
- [103] « Prevalence of Diabetic Retinopathy and Influencing Factors amongst type 2 Diabetics from Central India. Gupta S, Ambade A. Int J Diab Dev Ctries [serial online] 2004 [cited 2008 May 1]; 24:75-8. Available from: <http://www.ijddc.com/text.asp?2004/24/3/75/26767> ».
- [104] « Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review R Williams, M Airey, H Baxter, J Forrester, T Kennedy-Martin⁴ and AGirach⁴ ¹The Clinical School, University of Wales Swansea, Swansea, UK ²Nuffield Institute for Health, University of Leeds, Leeds, UK ³Department of Ophthalmology, University of Aberdeen, Fosterhill, Aberdeen, UK ⁴Eli Lilly and Company, Lilly Research Centre, Windlesham, Surrey, UK Eye (2004) 18, 963-983. doi:10.1038/sj.eye.6701476 Published online 2 July 2004 ».
- [105] « Aspects épidémiologiques et angiofluorographiques de la rétinopathie diabétique au Sénégal M. De Médeiros-Quénum (1), P.A. Ndiaye (1), A. Cissé (2), A. Wane (1), S.N. Diop (3), P.A. Ndoye-Roth (1), E.A. Ba (1), M.R. Ndiaye (1), A. Wade (1) J Fr. Ophthalmol., 2003; 26, 2, 160-163 © Masson, Paris, 2003 ».
- [106] « FONG DS Changing times for the management of diabetic retinopathy. Surv Ophthalmol 2002; 47: S238-45 ».
- [107] « UKPDS PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP Intensive blood glucose with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS33 lancet 1998, Vol 352, pp 837-835 ».

- [108] « Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States Tien Yin Wong, Md, Phd, Ronald Klein, Md, Mph, F.M. Amirul Islam, Phd, Mary Frances Cotch, Phd, Aaron R. Folsom, Md, Mph, Barbara E.K. Klein, Md, Mph, A. Richey Sharrett, Md, Drph, And Steven Shea, Md, FOR THE MULTI-ETHNIC STUDY OF ATHEROSCLEROSIS (MESA) AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY MARCH 2006 VOL. 141, NO. 3. ».
- [109] « The Prevalence of Diabetic Retinopathy and associated Risk Factors in Type 2 Diabetes Mellitus in Al-Naeem area (Kuwait) Dr. Farhan KH Al- Shammari,Dr. Osama Al-Meraghi,Dr. Alfred Nasif, Dr. Saad Al-Otaibi Middle East Journal of family Medicine may 2005 volume 3, issue 2 <http://www.mejfm.com/journal/May%202005/DiabeticRetinopathy.htm> ».
- [110] « Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998;317:703-13. ».
- [111] « LEUTENEGGER M Macroangiopathie diabétique, physiopathologie, implications thérapeutiques Sang Thrombose Vaisseaux. Volume 7, Numéro 4, 247-56, Avril 1995, Mini-revues ».
- [112] « ARROYO JORGES.G Atherosclérotic cardiovascular disease and diabetic retinopathy Br J ophthalmol. 2002; 86:3-4 ».
- [113] « Prevention of Visual Loss From Diabetic Retinopathy Ronald Klein, MD, MPH Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA SURVEY OF OPHTHALMOLOGY VOLUME 47 SUPPLEMENTS 2 DECEMBER 2002 ».
- [114] « PATHOLOGIES VASCULAIRES OCULAIRES Constantin J. Pournaras édition masson ».
- [115] « Néphropathie et rétinopathie diabétique Expertise collective Inserm - Insuffisance rénale chronique ALAIN GAUDRIC ».
- [116] « Is increasing urinary albumin a better marker for microvascular than for macrovascular complication of type 2 diabetes mellitus? Herrera-Bombo JL, Aguilar-Diosdado M, Hawkins F, Campos MM, Moreno A, Garcia- Hernandez A, et al.: Nephron Clin Pract 2005, 101(3):c116-21 ».

- [117] « Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing Committee ; Baker CW, Almkhatar T, Bressler NM, et al. Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2013 ; 131(7) : 870–879. ».
- [118] « Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing Committee ; Bressler SB, Baker CW, Almkhatar T, et al. Pilot study of individuals with diabetic macular edema undergoing cataract surgery. *JAMA Ophthalmol*. 2014 ; 132(2) : 224–226. ».
- [119] « BENMHIDI A., MASSIN P., PAQUES M. , ERGINAY A. , GAUDRIC A. Rétinopathie diabétique et grossesse. *J Fr ophtalmol* ,Vol 22, N° 5 – Juillet 1999 p. 602 – 602 ».
- [120] « KAAJA R, SJÖBERG T, HELLSTEDT T, IMMONEN I, SANE T, TERAMO K. Long-term effects of pregnancy on diabetic complications. *Diabetic Med* 1996; 13:165–169. ».
- [121] B. Dupas et P. Massin, « Diagnostic et traitement de la rétinopathie diabétique », *EMC – Endocrinologie – Nutrition*, vol. 8, no 4, p. 1-10, janv. 2011, doi: 10.1016/S1155–1941(11)51216–8.
- [122] « Kimble JA, Brandt BM, McGwin Jr. G. Clinical examination accurately locates capillary nonperfusion in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:555–7. ».
- [123] « Ho J. Assessment of artifacts and reproducibility across spectral- and time-domain optical coherence tomography devices. *Ophthalmology* 2009;116:1960–70. ».
- [124] « Follow-up of the type 2 diabetic patient excluding follow-up of complications. Recommendations of ANAES. *Diabetes Metab* 1999; 25(suppl2):1–64. ».
- [125] « Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet Med* 1993;10:555–9. ».
- [126] « Kristinsson JK. Active prevention in diabetic eye disease. A 4-year follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:249–54. ».
- [127] « Javitt JC, Aiello LP. Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy. *Ann Intern Med* 1996;124(1Pt2):164–9. ».

- [128] « Massin P, Marre M. Fundus photography for the screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Metab* 2002;28:151–5. ».
- [129] « Massin P, Erginay A, Ben Mehidi A, Vicaut E, Quentel G, Victor Z, et al. Evaluation of a new non-mydriatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003;20:635–41. ».
- [130] « Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O’Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy—a systematic review. *Diabet Med* 2000;17:495–506. ».
- [131] « Kohner EM. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998;116:297–303. ».
- [132] « Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–53. ».
- [133] « Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283:889–96. ».
- [134] « Favard C. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103:561–74. ».
- [135] « Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631–7. ».
- [136] « Dureau P. Extracapsular extraction and posterior chamber implantation in diabetics. Prospective study of 198 eyes. *J Fr Ophtalmol* 1997;20: 117–23. ».
- [137] « Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–9. ».
- [138] « White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1707–15. ».
- [139] « Holman RR. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89. ».

- [140] « Patel A. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72. ».
- [141] « Buse JB. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99(12A): 21i–33i. ».
- [142] « Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39. ».
- [143] « Holman RR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–76. ».
- [144] « Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia* 1996;39:1646–54. ».
- [145] « Stratton IM. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156–63. ».
- [146] « Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9 795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61. ».
- [147] « Klein BE, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum lipids and pro-liferative diabetic retinopathy and macular edema in persons with long-term type 1 diabetes mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:503–10. ».
- [148] « Gaede P. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617–22. ».
- [149] « Valensi P, Picard S. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications. *Diabetes Metab* 2011;37:15–24. ».
- [150] « Cammarata PR, Tse D, Yorio T. Sorbinil prevents the hyper-galactosemic-induced reduction in [3H]-myo-inositol uptake and decreased [3H]-myo-inositol incorporation into the phosphoinositide cycle in bovine lens epithelial cells in vitro. *Curr Eye Res* 1990;9: 561–8. ».
- [151] « Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. The DAMAD Study Group. *Diabetes* 1989;38:491–8. ».

- [152] « Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1577–83. ».
- [153] « The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC–DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54:2188–97. ».
- [154] « Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty– month results of the randomized PKC–DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125:318–24. ».
- [155] « Ruboxistaurin: LY 333531. *Drugs R D* 2007;8:193–9. ».
- [156] « Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin–Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998;351:28–31. ».
- [157] « Sjolie AK. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT–Protect 2): a randomised placebo–controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385–93. ».
- [158] « Chaturvedi N. Effect of candesartan on prevention (DIRECT–Prevent 1) and progression (DIRECT–Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo–controlled trials. *Lancet* 2008;372: 1394–402. ».
- [159] « Mauer M. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40–51. ».
- [160] « Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two– year results of a double–masked, placebo–controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533–8. ».
- [161] « A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447–9 (1449 e1–10). ».
- [162] « Arevalo JF, Fromow–Guerra J, Quiroz–Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin®) for diabetic macular edema: results from the Pan–American Collaborative Retina Study Group at 6–month follow–up. *Ophthalmology* 2007;114:743–50. ».

- [163] « Nguyen QD. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006;142:961–9. ».
- [164] « Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary end point (six months): results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116: 2175–81 (e1). ».
- [165] « Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615–25. ».
- [166] « Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82–106. ».
- [167] « Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(suppl5):766–85. ».
- [168] « Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103: 1796–806. ».
- [169] « CONRATH J, LECLEIRE-COLLET A, ERGINAY A, MASSIN P. La maculopathie diabétique. *Sang Thrombose Vaisseaux*. Volume 17, Numéro 8, 417–25, Octobre 2005, Mini-revue. ».
- [170] « Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial-- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology* 1988; 95:1321–34. ».
- [171] « Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108: 958–64. ».
- [172] « Massin P. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:169–77. ».
- [173] « Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 UK Prospective Diabetes Study Group *BMJ* VOLUME 317 12 SEPTEMBER 1998 www.bmj.com) ».
- [174] «<http://www.alfediam.org/membres/recommandations/alfediam-retine.asp>»



أطروحة رقم 22/091

سنة 2022

اعتلال الشبكية السكري : جوانب وبائية

تجربة قسم علم أمراض العيون بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس

(بصدد 100 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/07

من طرف

السيدة سعاد الكيزي

المزداة في 1997/05/09 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

مرض السكري من النوع 1 و 2 - اعتلال الشبكية السكري - علم الأوبئة - عوامل الخطر

اللجنة

السيد علي زينيبي..... الرئيس

أستاذ مبرز في الطب الداخلي

السيد عزيز الوافي..... المشرف

أستاذ مبرز في علم أمراض العيون

السيد نبيل تويهم.....

أستاذ مبرز في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة

السيد سعيد إفرخاس.....

أستاذ مبرز في علم أمراض العيون

السيد فيصل الكندوز.....

أستاذ مبرز في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحويلات الغذائية