



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



# LE TRAITEMENT DE L'OEDEME MACULAIRE DIABÉTIQUE PAR LES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE BEVACIZUMAB (A PROPOS DE 50 CAS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur ELHANNATI RAJAA

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : OPHTALMOLOGIE

Sous la direction de :  
Professeur ABDELLAOUI MERIEM

Session Juin 2016

## PLAN

INTRODUCTION .....	5
RAPPELS FONDAMENTAUX.....	8
MATERIELS ET METHODES .....	24
RESULTATS .....	28
DISCUSSION .....	39
1.EPIDEMIOLOGIE DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE .....	40
2.PHYSIOPATHOGENIE DE L'ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE .....	44
3.DIAGNOSTIC DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE .....	50
4.CLASSIFICATION DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE .....	64
5.TRAITEMENT DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE .....	68
CONCLUSION .....	93
ANNEXES .....	95
BIBLIOGRAPHIE .....	97

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAO	: American academy of ophtalmology
ADO	: Antidiabétique oral
ALFEDIAM	: Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies chroniques
AMIR	: anomalies micro vasculaires intra réiniennes
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AV	: Acuité visuelle
BHR	: Barrière hémato rétinienne
CHU	: Centre hospitalier universitaire
DID	: Diabète insulino dépendant
DNID	: Diabète non insulino dépendant
DSR	: décollement séreux rétinien
DP	: Diamètre papillaire
EGF	: Epidermal growth factors
ERG	: Electrorétinogramme
ET	: Endotheline
ETDRS	: Early treatment diabetic retinopathy study
F	: Femme
FGF	:Fibroblast growth factors
FDR	Facteur de risque
FO	: Fond d'œil
H	: Homme
Hb A1c	: Hémoglobine glyquée
HGF	:Hepatocyte growth factor

HTA	: Hypertension artérielle
Ic	: Intervalle de confiance
IDM	: Infarctus du myocarde
IGF	: Insulin-like growth factors
N	: Nombre
NC	: Nodule cotonneux
ND	: Néphropathie diabétique
NS	: Non significatif
NVPR	: Néovaisseaux pré réiniens
OCT	: tomographie en cohérence optique
OD	: Œil droit
OG	: Œil gauche
OMC	: Œdème maculaire cystoïde
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDGF	: Platelet-derived growth factor
RD	: Rétinopathie diabétique
RDGF	: Retina-derived growth factor
RDNP	: Rétinopathie diabétique non proliférante
RDP	: Rétinopathie diabétique proliférante
RDPP	: Rétinopathie diabétique préproliférante
RNM	: Rétinographe non mydriatique
SPSS	: Statistical package for the social sciences
TGF	: Transforming growth factor
TNF	: Tumor necrosis factor
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

# INTRODUCTION

Le diabète est une pathologie fréquente qui touche plus de 10% de la population. Sa morbidité et sa mortalité significatives résultent essentiellement de ses complications. La principale complication dégénérative menaçant la vision est la rétinopathie diabétique. L'œdème maculaire diabétique, défini comme un épaissement rétinien atteignant ou s'approchant du centre de la macula, peut se développer à tout stade de la rétinopathie diabétique et représente la principale cause de malvoyance dans le diabète type 2.

L'étude clinique de l'œdème maculaire diabétique montre l'existence de 2 types : focal et diffus. L'œdème maculaire focal est un épaissement rétinien localisé dû à une fuite exsudative directe des microanévrismes. L'œdème maculaire diffus est caractérisé par une hyperperméabilité étendue à tous le lit capillaire maculaire due à un échec total de la barrière hémato-rétinienne. Les causes d'un tel échec ne sont pas complètement claires ; cependant, des altérations physiologiques secondaires à l'ischémie, la traction mécanique du vitrée et des facteurs systémiques tel que la rétention des fluides et l'hypertension artérielle pourraient jouer un rôle critique dans le développement d'un œdème diffus.

Le diagnostic de l'œdème maculaire repose sur l'examen soigneux du fond d'œil. L'angiographie rétinienne n'est pas nécessaire, mais peut aider à visualiser les anomalies microvasculaires responsables de l'œdème. La tomographie en cohérence optique (OCT) permet d'obtenir de véritables coupes anatomiques de la rétine maculaire. Le retentissement fonctionnel de l'œdème maculaire est variable, mais son évolution chronique s'accompagne habituellement d'une dégradation visuelle

Le traitement de l'œdème maculaire fait appel à une combinaison de méthodes thérapeutiques vu l'aspect multifactoriel de cette pathologie, cette

combinaison est basée sur l'équilibre des facteurs généraux, les injections intravitréennes ( les anti-VEGF ou les corticoïdes) pour leur effet à court terme et la photocoagulation au laser pour ses effets à long terme.

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

Il s'agit d'une étude prospective de 50 patients traités par injection intravitréenne de Bevacizumab. Une comparaison de l'épaisseur rétinienne et de l'acuité visuelle est effectuée avant et après le traitement,

L'administration des anti-VEGF en intra vitréen a prouvé son efficacité à court terme sur l'amélioration de la fonction visuelle. Sa technique est simple à réaliser, et elle semble être une alternative de traitement dans l'œdème maculaire diabétique. Cependant, d'autres facteurs interviennent dans le pronostic notamment l'ancienneté de la maculopathie, le délai de prise en charge et les anomalies structurelles objectivées à l'OCT.

# RAPPELS

# FONDAMENTAUX

## I- RAPPEL ANATOMIQUE :(1-4)

### 1-Anatomie de la rétine :

La rétine est composée de plusieurs couches de cellules (4 catégories cellulaires) et chacune peut être affectée par le diabète (Figure1).

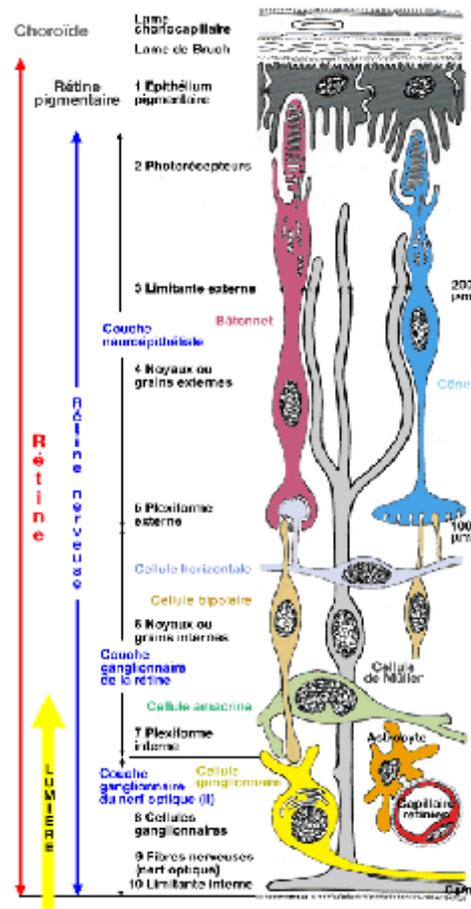


Figure 1 : schéma de la rétine présentant ses différents composants

#### 1-1 Epithélium pigmentaire :

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

barrière hémato rétinienne, la régénérescence des pigments visuels et la phagocytose (Figure 2).

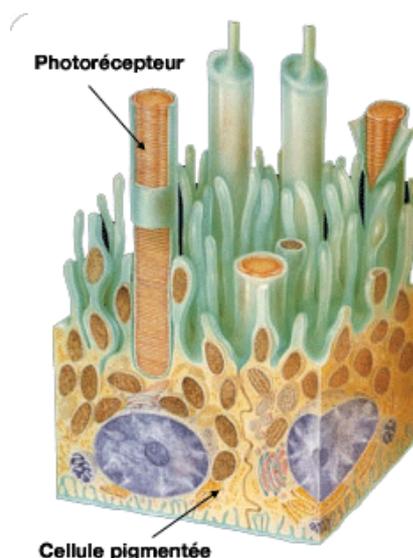


Figure 2 : schéma de l'épithélium pigmentaire

#### 1-2 Cellules gliales :

Elles constituent des cellules de soutien, régulent le métabolisme rétinien et gèrent la fonction des neurones et vaisseaux sanguins. Il en existe 2 types :

- Cellules de Muller puissants régulateurs du métabolisme du glutamate, de l'équilibre ionique extracellulaire et de la fonction neuronale.
- Astrocytes dont les prolongements entourent les vaisseaux et les cellules ganglionnaires (Figure 3) .

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

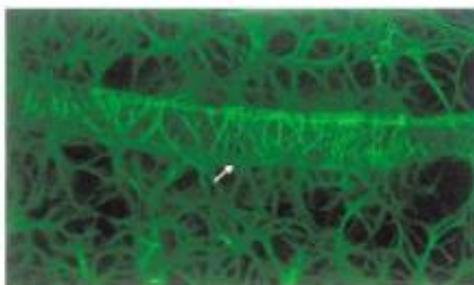


Figure 3 : Les ramifications des astrocytes enveloppent les vaisseaux sanguins de la rétine interne.

#### 1-3 Neurones :

Les neurones sont de 4 types primordiaux : Les photorécepteurs : cônes et bâtonnets, les cellules bipolaires, les cellules amacrines et horizontales et les cellules ganglionnaires. Ces neurones sont responsables de la phototransduction, la modulation et la conversion des influx nerveux qui sont transmis au cerveau via les axones des cellules ganglionnaires. Les neurones sont, par définition, les cellules responsables de la vision ; de ce fait, l'atteinte de la vision lors de la rétinopathie diabétique implique nécessairement un désordre de leurs fonctions.

#### 1-4 Cellules de la microglie :

Elles constituent la 4<sup>ème</sup> catégorie de cellules qui a été sous-estimée dans plusieurs études des maladies de la rétine. Ces cellules sont reliées au tissu macrophagique, et sont normalement quiescentes, mais elles sont sensibles aux changements de l'homéostasie rétinienne et dans ce cas elles deviennent rapidement phagocytaires.

#### 1-5 Vaisseaux :

Ils sont constitués par :

- Les cellules endothéliales qui régulent les fonctions hémostatiques et constituent la barrière hémato-rétinienne.

- Les péricytes qui alignent les cellules endothéliales et régulent le débit vasculaire rétinien.

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

La rétine contient seulement quatre couches de cellules et deux couches de connexions inter-neuronales. Sur des coupes histologiques de rétine, cette structure simple en six couches n'est pas retrouvée, et la rétine se présente alors comme une structure beaucoup plus complexe et multistratifiée, du fait de la juxtaposition de zones cellulaires similaires et adjacentes (Figure 4).

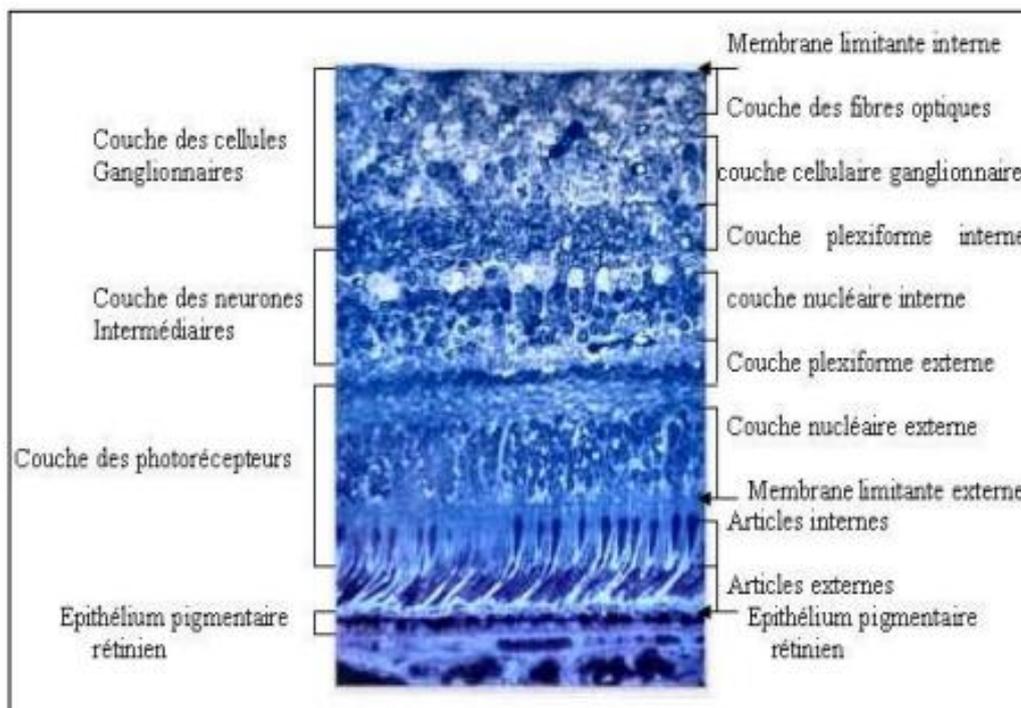


Figure 4 : coupe histologique de la rétine. Les couches cellulaires de la rétine sont énumérées à gauche, et les couches visibles en microscopie sont données à droite.

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

## 2-Anatomie de la région maculaire :

Du point de vue clinique, la région maculaire est comprise à l'intérieur des arcades temporales et embrasse les 20° centraux du champ visuel. C'est la région spécialisée de la rétine principalement impliquée dans la vision photopique, c'est-à-dire la vision des couleurs, l'acuité visuelle et la vision de contraste.

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

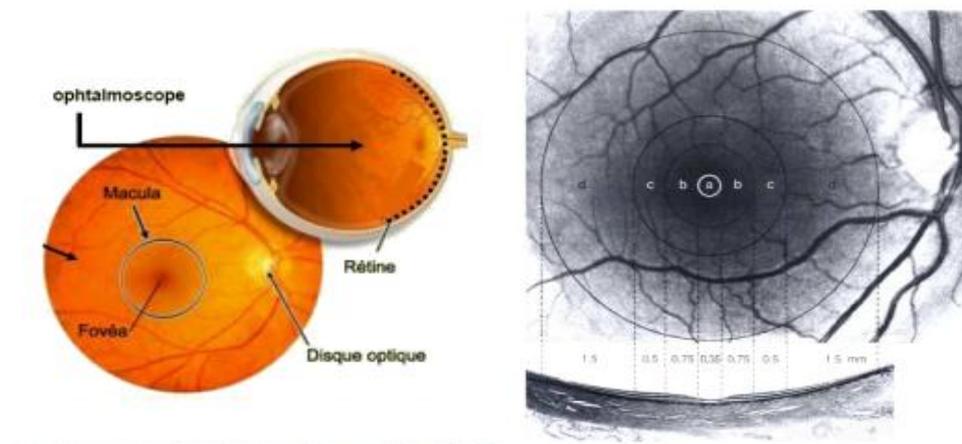


Figure 5 : photographie du pôle postérieur centrée sur la région maculaire. A droite, coupe horizontale de la région maculaire en microscopie optique. La photographie du fond d'œil montre la fovéola (a), la fovéa (b), l'aire para-fovéolaire (c) et la région péri-fovéale (d).

### 2.1- La fovéa :

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

### 2.2- La fovéola :

Véritable dépression centrale, son diamètre est d'environ 350 $\mu$ m, située dans la zone avasculaire centrale qui mesure environ 500 $\mu$ m de diamètre. Elle est exclusivement composée de cônes, elle contient environ 2500 cônes, son épaisseur est de 170 $\mu$ m au centre, alors qu'elle mesure 350 $\mu$ m dans la région péri-fovéolaire. Cet amincissement central est dû au déplacement radiaire des neurones de la rétine interne, des cellules ganglionnaires, ainsi que des cellules de Muller formant la couche de Henlé. Cette disposition anatomique explique la formation de logettes lors d'un œdème maculaire (Figure 6).

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

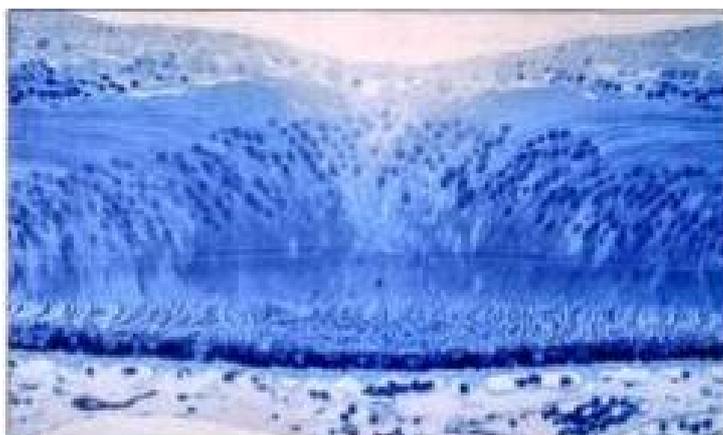


Figure 6: coupe histologique montrant la disposition radiaire des cellules neuronales au niveau de la fovéola.

Afin que les cônes de la fovéa puissent établir des connexions avec les neurones ainsi déplacés de la rétine interne, les fibres de connexions internes des cônes sont particulièrement longues et contribuent à former ensemble la couche des fibres de Henlé. L'orientation horizontale des fibres de Henlé entraîne une certaine laxité tissulaire facilitant la formation de logettes au cours de l'œdème maculaire.

Le pigment maculaire xanthophylle qui se trouve également au sein de cette couche absorbe la lumière bleue, potentiellement toxique pour les photorécepteurs, qui résulte des aberrations chromatiques créées lors de la traversée des différents milieux transparents de l'œil. La présence de ce pigment améliore la netteté de l'image en ce point de la rétine (Figure 7).

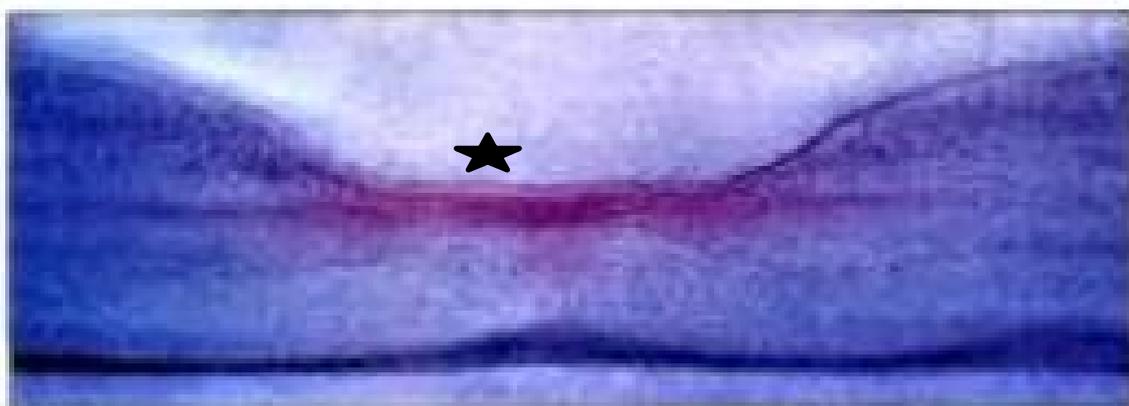


Figure7 : schéma montrant la concentration du pigment xanthophylle au niveau de la macula (flèche noire).

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

### 3-Vascularisation :

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

La circulation choroïdienne est sous-jacente à la rétine. Elle est alimentée par les artères ciliaires postérieures, et assure la nutrition et l'oxygénation des couches externes (profondes) de la rétine, c'est à dire l'épithélium pigmentaire de la rétine et les photorécepteurs.

La circulation rétinienne proprement dite est issue de l'artère centrale de la rétine et vascularise les couches internes de la rétine c'est à dire les cellules

bipolaires, les cellules ganglionnaires et les fibres optiques. Ces deux systèmes n'entrent normalement pas en contact l'un avec l'autre.

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

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

## II. PHYSIOLOGIE DE LA REGION MACULAIRE (4, 6, 7,8)

### 1. Physiologie de la vision :

La fonction principale de la rétine, la phototransduction, est assurée par les photorécepteurs en synergie avec l'épithélium pigmentaire. Il existe deux types de photorécepteurs : (Figure 8)

Les bâtonnets sont responsables de la vision périphérique (perception du champ visuel) et de la vision scotopique.

Les cônes sont responsables de la vision des détails et de la vision des couleurs ; ils sont principalement regroupés dans la rétine centrale, au sein de la macula.

Du fait de leur fonction, les cônes et les bâtonnets sont des cellules uniques. Il existe environ 130 millions de bâtonnets et environ 7 millions de cônes dans une rétine humaine. Les bâtonnets sont sensibles à la lumière terne (faible luminosité), ils sont donc, responsables de la vision périphérique et de la vision scotopique.

Au niveau des bâtonnets, les articles externes entourés par les villosités de l'épithélium pigmentaire renferment des disques contenant le pigment visuel, la rhodopsine, (composée d'une protéine, l'opsine, et de vitamine A ou rétinol), qui est « blanchi » par la lumière par rupture entre l'opsine et le rétinol. Il s'ensuit une chaîne de réactions aboutissant à la libération d'un messager qui modifie la polarisation de la membrane plasmique et fait naître l'influx nerveux.

A l'obscurité, il se produit toute une série de réactions au niveau du photorécepteur et de l'épithélium pigmentaire, aboutissant à la régénération de la molécule de rhodopsine sous sa forme fonctionnelle. Il y a donc photo isomérisation à la lumière et régénération à l'obscurité.

Les cônes sont responsables de la vision des couleurs et de la vision fine discriminative. Leurs segments externes sont également constitués d'un empilement de disques contenant le pigment visuel. Ils sont de 3 types : autrefois appelés cônes rouges, verts et bleus, ils sont maintenant dénommés cônes longs, moyens et courts en fonction de la longueur d'onde à laquelle ils sont sensibles dans le spectre visible.

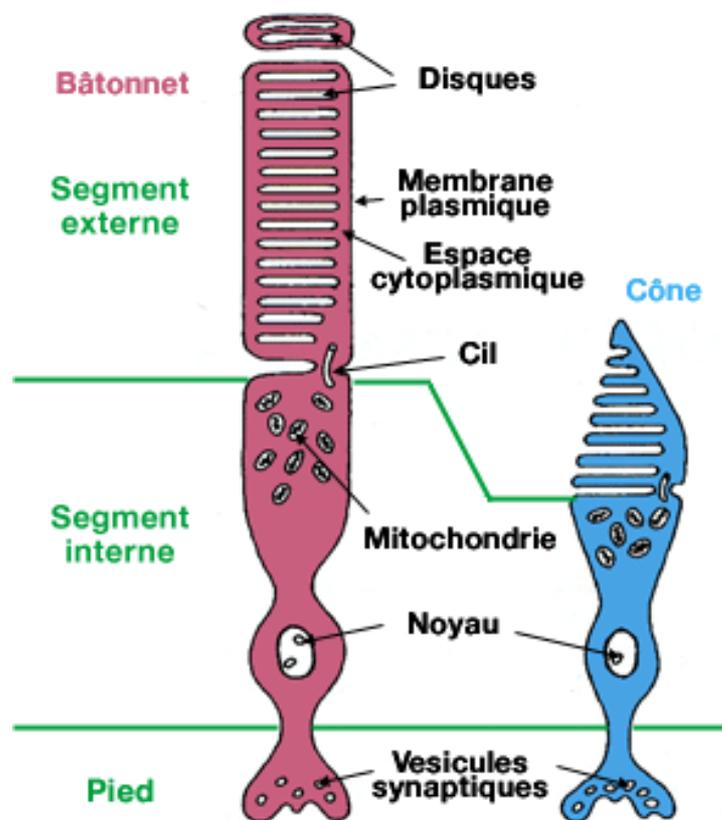


Figure 8 : présentation schématique du cône et du bâtonnet

## 2- Acuité visuelle :

Dans la fovéa, la densité des cônes augmente de presque 200 fois, pour atteindre en son centre la densité la plus élevée de toute la rétine. Cette densité est rendue possible par une réduction du diamètre du segment externe des cônes si bien que les cônes de la fovéa ressemblent à des bâtonnets. La densité extrêmement élevée des cônes dans la fovéa et le rapport d'un pour un entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires donnent à cette région une très grande acuité visuelle. Au fur et à mesure que l'on s'éloigne du centre, la densité des cônes diminue, le degré de convergence sur les cellules ganglionnaires (600 bâtonnets

pour une cellule ganglionnaire) augmente et l'acuité visuelle s'en trouve très fortement réduite. A 6° seulement de l'axe du regard l'acuité visuelle est réduite de 75%.

La restriction d'une acuité élevée à une région rétinienne aussi étroite est la raison principale des mouvements incessants des yeux (et de la tête), dont le but est de diriger les fovéas des deux yeux vers les objets intéressants. C'est aussi la raison pour laquelle les troubles fonctionnels de la fovéa ont des conséquences aussi désastreuses sur la vue.

Autre particularité anatomique de la fovéa contribuant à l'acuité supérieure du système des cônes, les couches de corps cellulaires et de prolongements qui, dans d'autres régions de la rétine, recouvrent les photorécepteurs sont rejetés autour de la fovéa et plus encore autour de la fovéola. De ce fait les rayons lumineux ne subissent qu'une diffusion limitée avant d'atteindre les récepteurs.

Enfin, les vaisseaux sanguins, qui constituent une autre source potentielle de distorsion optique sur le trajet de la lumière en direction des photorécepteurs, sont repoussés hors de la fovéola.

### 3- Vision des couleurs :

L'une des propriétés particulières du système des cônes est la vision des couleurs. La perception des couleurs permet aux êtres humains de distinguer des objets sur la base de la distribution des longueurs d'ondes lumineuses qu'ils reflètent. L'œil n'est sensible qu'à la lumière dont la longueur d'onde est comprise entre 400 et 700 nm. A l'intérieur de cette gamme la sensation de couleur change graduellement du bleu au vert puis au rouge en fonction de la longueur d'onde. Une onde monochromatique apparaît d'une certaine couleur. Un mélange de lumières de différentes longueurs d'onde donne une riche variété de couleurs. On perçoit du blanc lorsque toutes les couleurs sont présentes.

Il existe trois types de cônes qui diffèrent par le photopigment qu'ils contiennent. Ces photopigments ont chacun une sensibilité particulière à certaines longueurs d'onde lumineuses raison pour laquelle on parle de :

- Cônes S, dont le pigment est sensible aux longueurs d'ondes courtes et qui contribue à la perception du bleu
- Cônes M, dont le pigment est sensible aux longueurs d'ondes moyennes et qui contribue à la perception du vert
- Cônes L, dont le pigment est sensible aux grandes longueurs d'onde et qui contribue à la perception du rouge.

#### 4-Barrière hémato-rétinienne :

La rétine est protégée par deux barrières :

- La barrière hémato-rétinienne interne constituée par les capillaires rétiniens normalement imperméables grâce aux jonctions serrées des cellules endothéliales.
- La barrière hémato-rétinienne externe, constituée par l'épithélium pigmentaire qui assure en outre un transport actif des molécules de faibles poids moléculaire vers la chorio-capillaire sous-jacente.

La barrière hémato-rétinienne isole les éléments nerveux rétiniens de la circulation, et ce afin de la protéger des cellules inflammatoires circulantes et leurs produits cytotoxiques ; et permet à la rétine de réguler sa composition chimique extracellulaire, particulièrement les ions importants à l'activité neuronale.

De récentes études ont montrés que l'assemblage d'une unique protéine constitue la jonction fonctionnelle des cellules endothéliales.

Deux protéines (occludine et les claudines) embrassent la membrane plasmique, les autres protéines résident au niveau du cytoplasme périphérique. Occludine et claudines limitent le passage des fluides entre les cellules endothéliales. D'autres protéines incluant zonula occludens-1, zonula occludens-2, et zonula occludens-3, agissent à travers l'interaction de multiples protéines, permettant ainsi d'organiser les jonctions serrées (Figure 9).

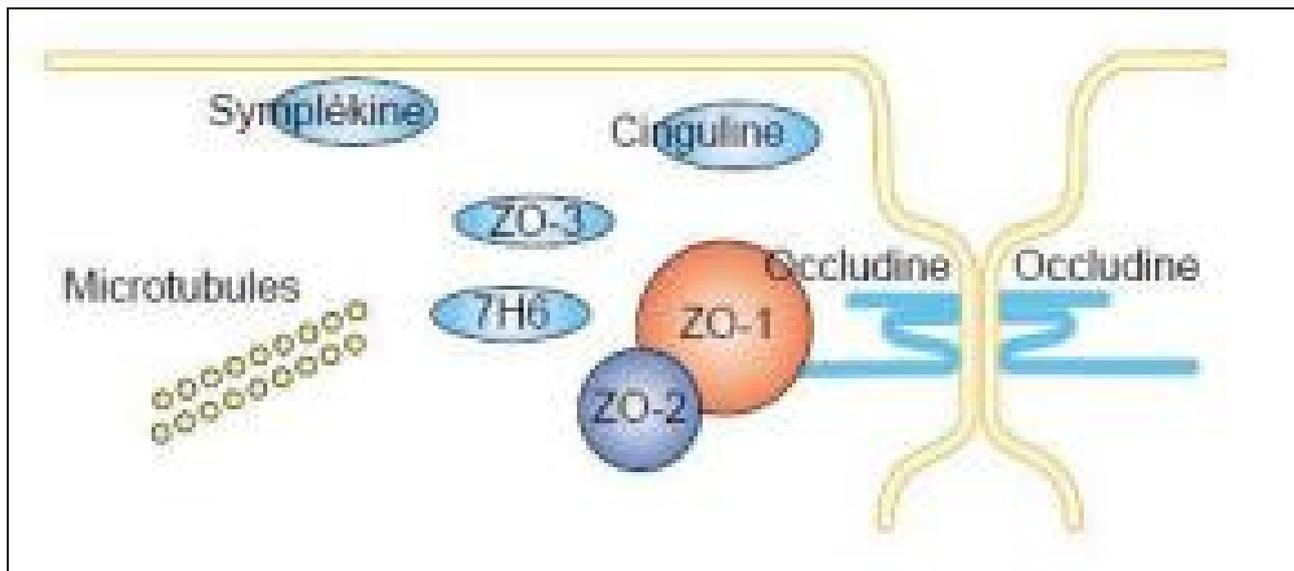


Figure 9 : Schéma des protéines de jonctions serrées. Occludine et claudines protéines adhèrent à la membrane plasmatique et régulent le flux des solutés et des fluides. Zonula occludens-1, 2, et 3, Symplekin, 7H6 et cingulin sont des protéines associées des jonctions serrées et qui résident loin de la membrane cytoplasmique et organisent la jonction.

De récentes études de The Penn State Retina Research Group ont montré qu'un diabète expérimental réduit la quantité de l'occludine au niveau des jonctions serrées des cellules endothéliales rétiniennes et cause une désorganisation des protéines des jonctions serrées au niveau des artérioles et capillaires rétiniens(8).

En plus, une cytokine potente, vascular endothelial growth factor (VEGF), induit des changements similaires dans l'expression de ces protéines et accroît la perméabilité vasculaire. (9,10)

L'œdème maculaire est dû, en grande partie, à l'augmentation de la perméabilité vasculaire causée par l'action du VEGF sur les protéines des jonctions serrées de l'endothélium vasculaire

# MATERIELS

# ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective réalisée entre juin 2015 et janvier 2016, au sein du service d'ophtalmologie au Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de Fès.

## A/ Définition de la maculopathie diabétique :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant une maculopathie diabétique œdémateuse jamais traité auparavant et qui avaient les mêmes caractéristiques : acuité visuelle  $< 5/10^{\text{ème}}$ , une épaisseur maculaire  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  et un control glycémique et tensionnel optimal

Nous avons exclus de notre étude :

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

## B/ Protocole d'injection :

Le protocole d'injection suivi dans notre étude est une série de 3 injections intravitréennes de 1,25 mg/0.05 ml à 1 mois d'intervalle après équilibres du diabète et de la tension artérielle. L'IVT se fait au bloc opératoire en plaçant le patient en décubitus dorsal. On procède à l'instillation d'anesthésique local avec désinfection à la Bétadine de la peau autour de l'œil, de la surface de l'œil et des culs de sac conjonctivaux après la mise en place d'un blépharostat. On injecte 1,25 mg de bevacizumab, on retire le blépharostat, on instille un collyre d'antibiotique et on protège par un pansement qui sera retiré le lendemain. Après la série des 3 premières IVT : (Figure 10)

A : l'acuité visuelle s'améliore. Les injections mensuelles sont poursuivies jusqu'à obtenir 3 points de stabilité d'acuité visuelle.

B : après arrêt des injections, le suivi est mensuel. Lorsque l'acuité visuelle baisse, le traitement est repris.

C : après 3 injections initiales, l'acuité visuelle ne s'améliore pas. Le traitement est arrêté.

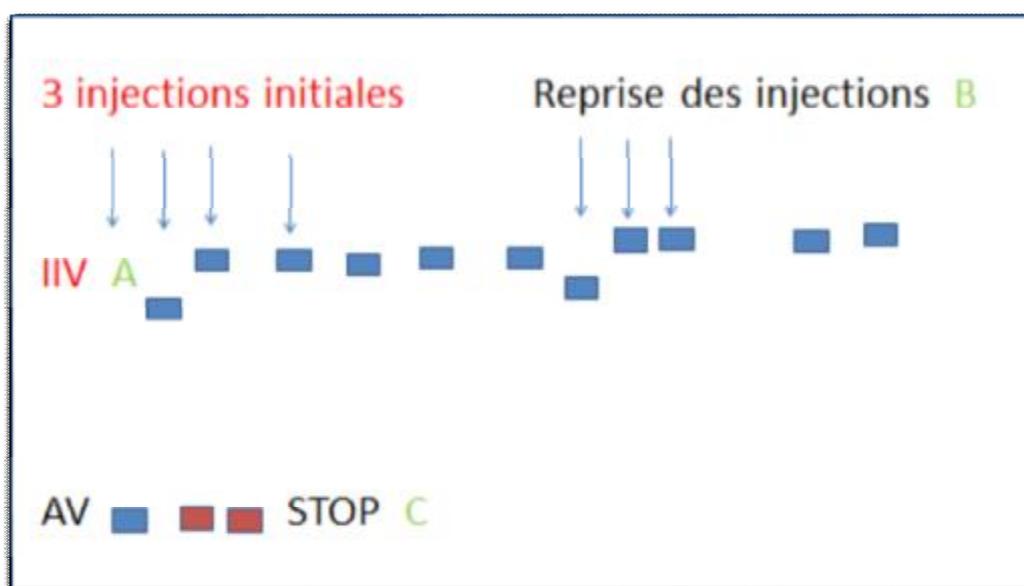


Figure 10 : Protocole d'injection suivi dans notre service

## C/ Le suivi :

- L'évolution de l'AV :
  - Après injection, on surveille l'évolution de l'acuité visuelle et la tension oculaire le lendemain puis à 1 mois. Par la suite, l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois Elle est exprimée en décimal
  - On dit qu'il y a : Amélioration si le gain est  $\geq 2$  lignes  
Stabilisation si fluctuation  $\leq 1$  ligne  
Dégradation si perte  $\leq 2$  lignes
- L'évolution de l'épaisseur maculaire centrale est évaluée par l'OCT maculaire qui est réalisée à un mois après la dernière injection.

## D/ Recueil des données statistiques :

Tous les patients ont bénéficié d'une anamnèse minutieuse, d'un examen ophtalmologique complet et bilatéral avec mesure de l'acuité visuelle, analyse du segment antérieur, mesure du tonus oculaire, examen du fond d'œil, une angiographie rétinienne, une OCT maculaire à l'aide d'une OCT TOPCON 3D 2000 et un bilan général comportant : Un examen cardio-vasculaire, l'Hémoglobine glyquée, une protéinurie de 24h, un bilan lipidique complet et un ionogramme.

Le recueil des données est effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexes). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20 au Laboratoire d'épidémiologie (recherche Clinique et de santé communautaire) à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes  $\pm$  déviations standard ou médiane et quartiles, et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Student, et les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test de Chi 2 de Pearson ou du test exact de Fisher. L'intervalle de confiance à 95% et le seuil de signification de 5%.

# RESULTATS

## A/ Données épidémiologiques :

Nous avons recensé dans notre étude 50 patients soit 62 yeux

### 1-1-Age :

L'âge moyen de nos patients est de 51,5 ans, avec des extrêmes de 27 et 67 ans( écart type de 11,209).

### 1-2-sexe:

Notre étude montre une légère prédominance féminine.

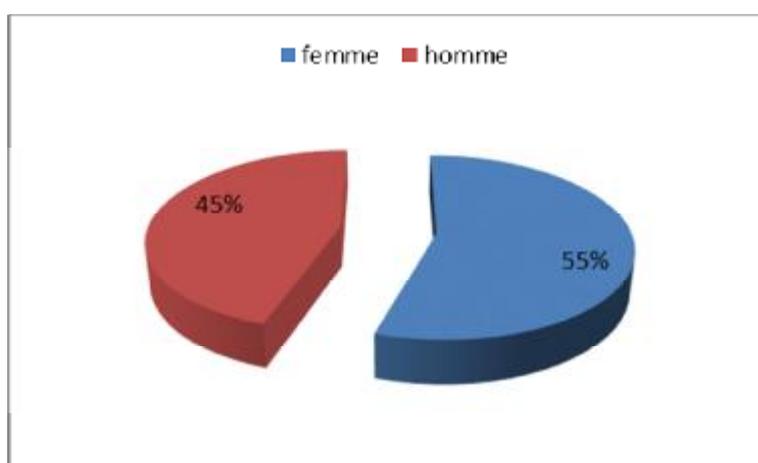


Figure 11: Pourcentage des patients selon le sexe

### 1-3 le diabète :

- Le type de diabète :

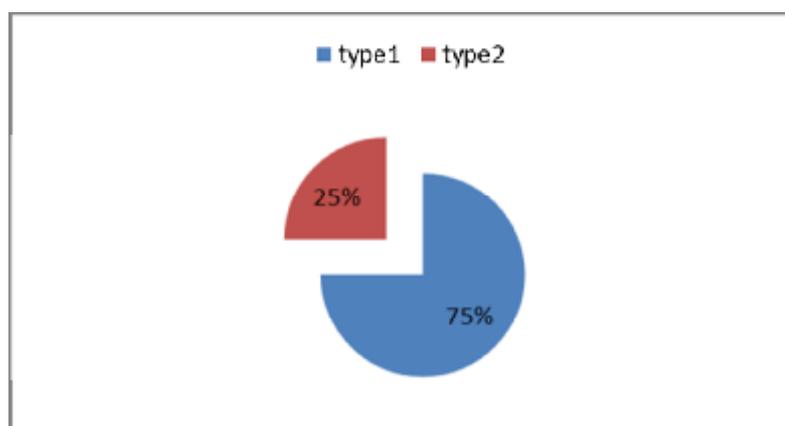


Figure 12: Pourcentage des patients selon le type du diabète

- L'ancienneté du diabète : elle varie de un an à 30 ans avec une moyenne de 4 ans.

- Le traitement du diabète :

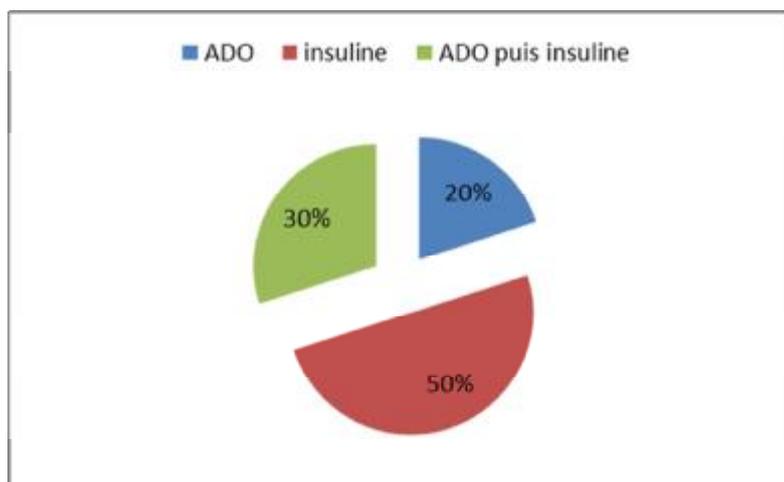


Figure 13: Pourcentage des patients en fonction du traitement du diabète

#### 1-4 : Motif de consultation:

Dans 89% des cas, les patients se plaignent d'un trouble visuel apparaissant le matin au réveil dominé par la BAV et le syndrome maculaire

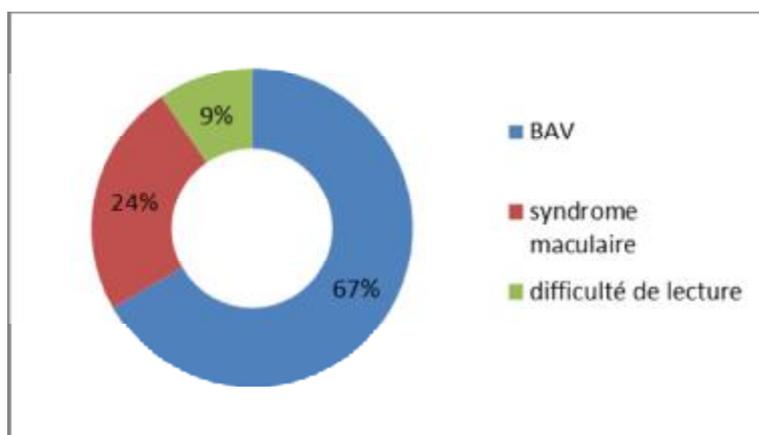


Figure 14: Répartition des patients en fonction des signes fonctionnels

### 1-5 facteurs de risque :

HTA	46% des patients
	16% % des cas non connus hypertendus
Surcharge pondérale	23% des cas.
Hémoglobine glyquée	dépasse 7% dans 60% des cas
Protéinurie des 24H	positive chez 15% des
Syndrome d'apnée de sommeil	4% des cas
Bilan lipidique	perturbé chez 25% des cas
	LDL-C élevé chez 45%

### 1-6 Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation est de 8 mois, avec des extrêmes allant de un mois à 24 mois. 65% des patients consultent dans un délai supérieur à 3 mois.

## B/ les données cliniques :

### - L'acuité visuelle :

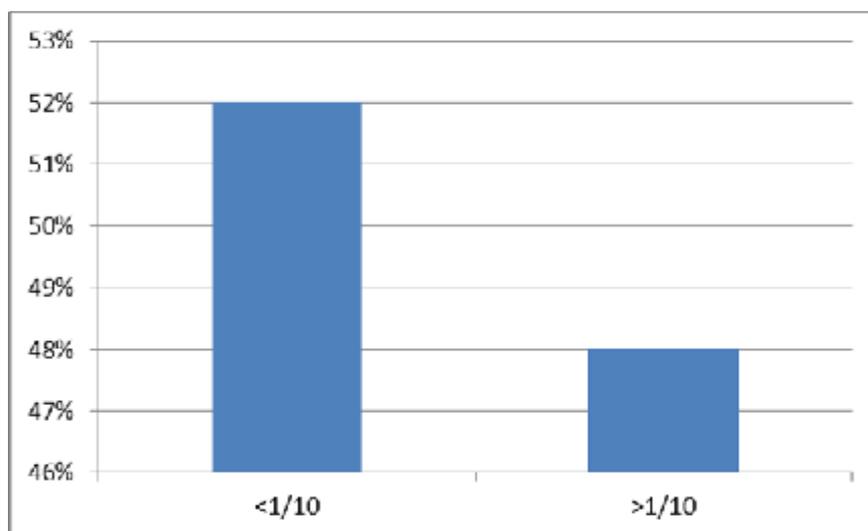


Figure 15 : Nombre des patients en fonction de l'AV initiale

### -L'examen du segment antérieur :

Rubéose irienne	3 patients.
Hypertonie oculaire	6 patients

### -L'examen du segment postérieur :

Stade de la rétinopathie diabétique	RDNP minime à modérée 7% RDNP sévère : 31% RDP : 62%
Etat du vitré	HIV : 3 patients

-Caractéristiques de la maculopathie diabétique:

- Type de la maculopathie diabétique : Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM

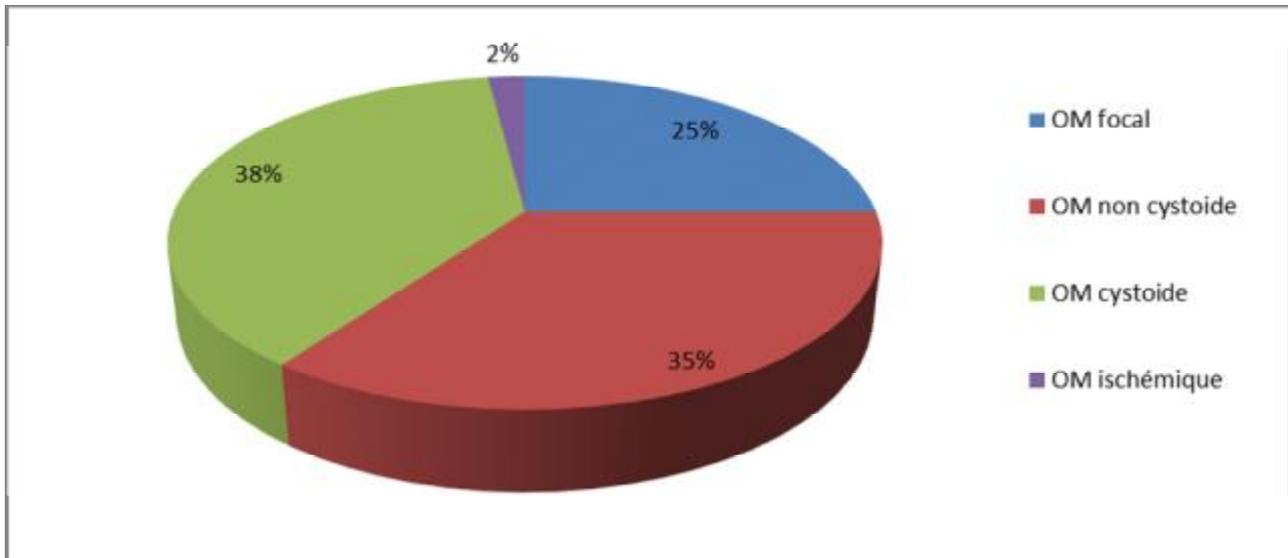


Figure16 : répartition des patients selon le type d'OM

- Épaisseur maculaire à l'OCT :

L'épaisseur fovéale avant le traitement est comprise entre 300µm et 712µm (moyenne de 480 µm)

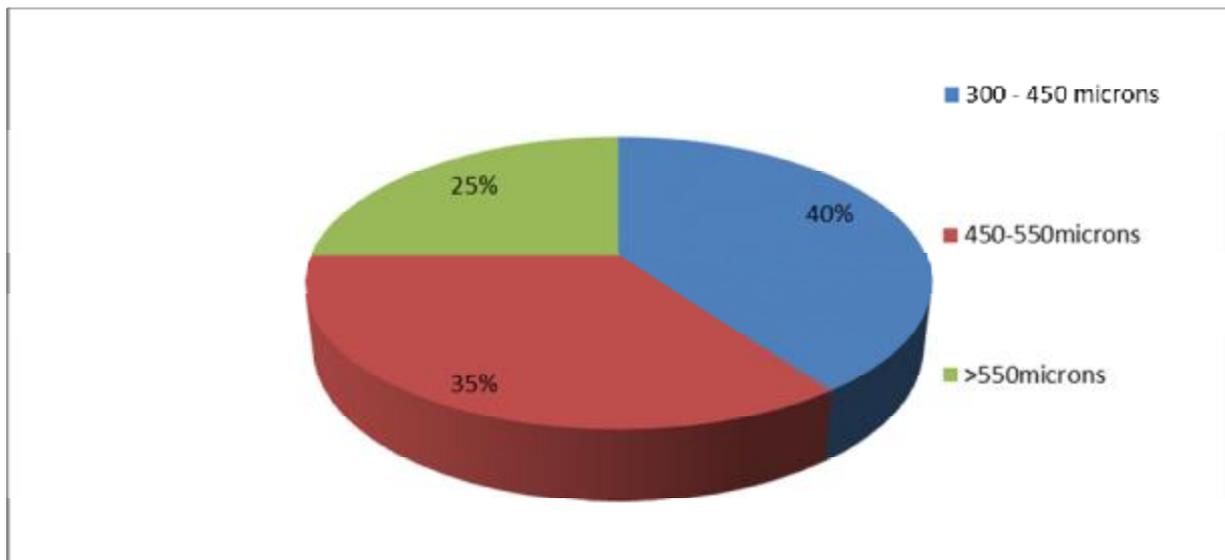


Figure 17 : Pourcentage des patients selon l'épaisseur de l'OM

-Bilatéralité:

L'atteinte est bilatérale dans 20 % des cas.

-Lésions associées à la maculopathie diabétique :

Les anomalies de l'interface vitréo-rétinienne (MEM, DPV)	35% des cas
Analyse des exsudats	
Extrafovéolaires	33% des cas
Centrofovéolaires	12% des cas
Une désorganisation de la couche des photorécepteurs et de la jonction SI/SE	30% des cas
Présence d'un DSR	18% des cas
Présence d'une logette centrale	28% des cas

## C-LE TRAITEMENT:

L'équilibre des FDR:

- Tous les patients hypertendus sont mis sous régime hyposodique, une monothérapie est suffisante dans 75% des cas alors qu'une bithérapie est de mise dans 35% des patients.
- 70% des patients tabagiques ont arrêtés de fumer.
- Tous les patients présentant une hyperlipidémie sont mis sous régime, un traitement par des statines est nécessaire chez 80% des cas.
- Un régime hypoglycémique est instauré chez tous les diabétiques, en association à des antidiabétiques oraux chez 25% des patients et à une insulinothérapie dans 75% des cas.

- 88% des patients glaucomateux, en dehors du glaucome néovasculaire, sont équilibrés sous une monothérapie (bêtabloqueurs), alors qu'une bithérapie (bêtabloqueur+inhibiteur de l'anydrase carbonique) est de mise dans 12% des cas.

Les injections intra vitréennes de Bevacizumab:

- Les IVT de Bevacizumab ont été réalisé chez 50 patients.
- Le nombre des injections varie entre 3 et 8 injections selon les cas, avec un nombre moyen d'IVT de 3,5
- Le recul moyen varie de 4 à 6 mois avec une moyenne de 3 mois. .

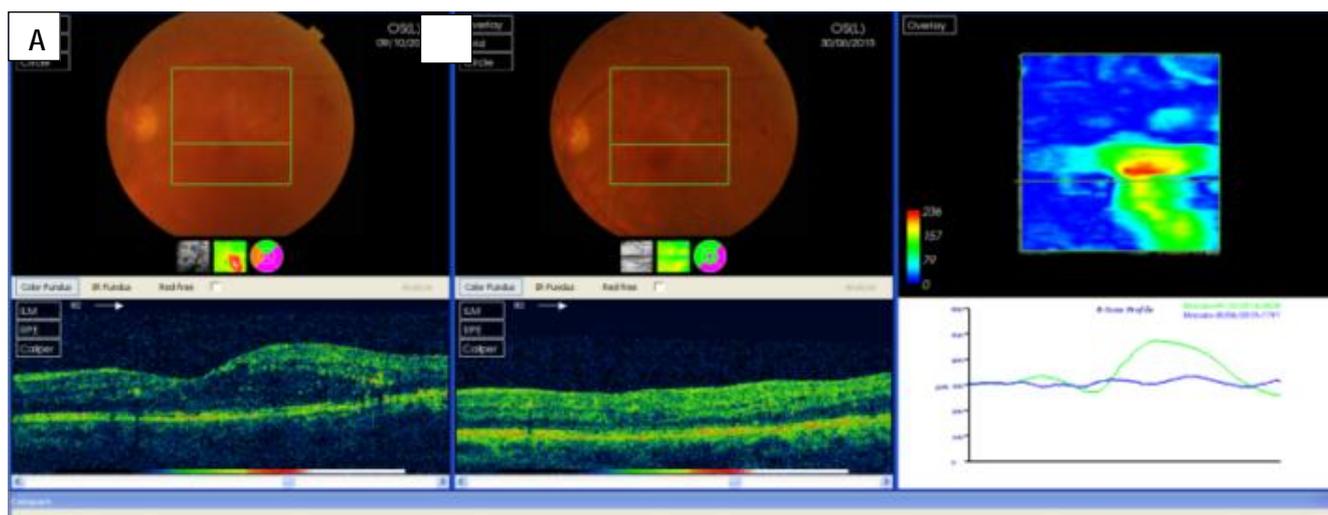


Figure 18 : OCT maculaire : disparition de l'œdème maculaire après IVT de Bevacizumab. (A avant injection, B après injection)

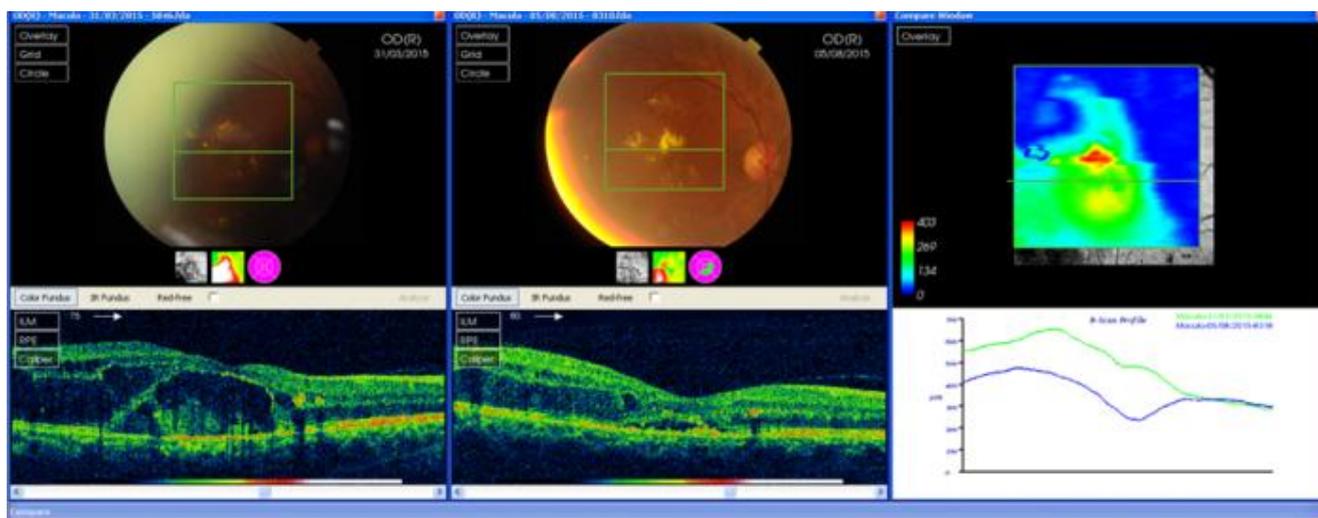


Figure 19:OCT maculaire : diminution de l'œdème maculaire avec persistance d'un décollement séreux rétinien après IVT de Bevacizumab. (Image de notre série)

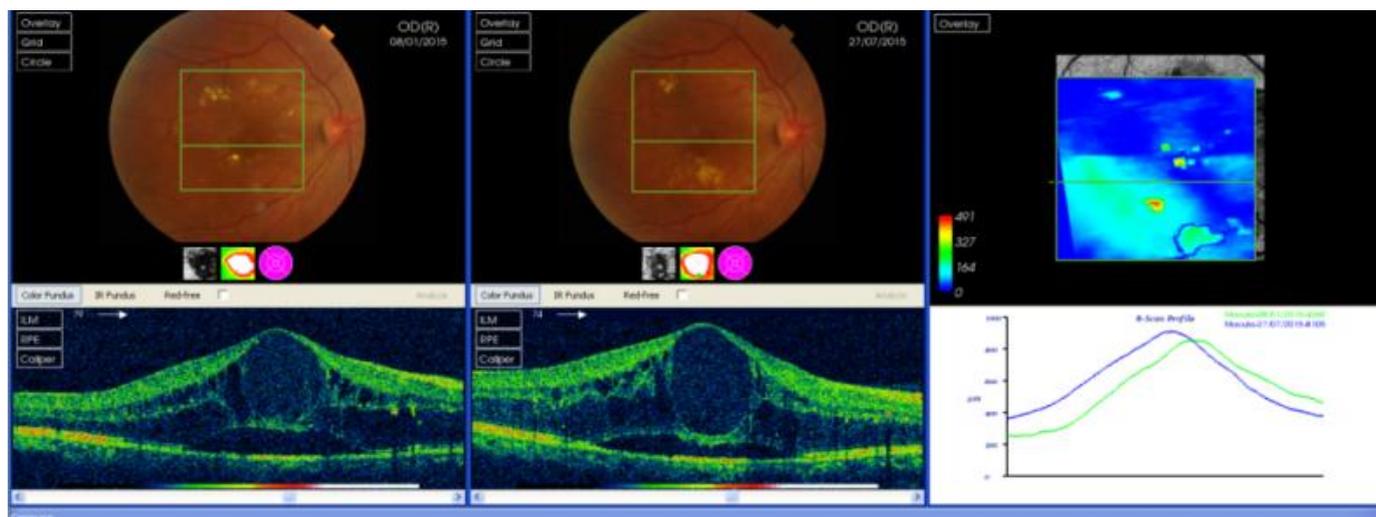


Figure 20:OCT maculaire : persistance de l'œdème maculaire après 3 IVT de Bevacizumab.

### Traitement par photocoagulation au laser:

55% de nos patients ont bénéficié d'une panphotocoagulation au laser Argon selon le stade de la RD

## D-EVOLUTION ET PRONOSTIC:

### 1 : Acuité visuelle finale :

Amélioration de l'AV (gain d'au moins 2 lignes)	35% des cas
Stagnation de l'AV	60% des cas
Dégradation de l'AV (perte d'au moins 2 lignes)	5% des cas

Un gain en acuité visuelle de 2 lignes a été noté chez 28% des cas.

### 2 : Les données de l'OCT

- On a noté une diminution de l'épaisseur maculaire chez 75% des cas.
- L'épaisseur fovéale avant le traitement est comprise entre 300 $\mu$ m et 712 $\mu$ m (moyenne de 480  $\mu$ m).
- L'épaisseur fovéale moyenne est passée de 470 $\mu$ m à 260 $\mu$ m (moyenne de 320  $\mu$ m).
- Le décollement séreux rétinien qui est noté chez 18% des cas, a disparu chez des 88% cas (Figure 21).

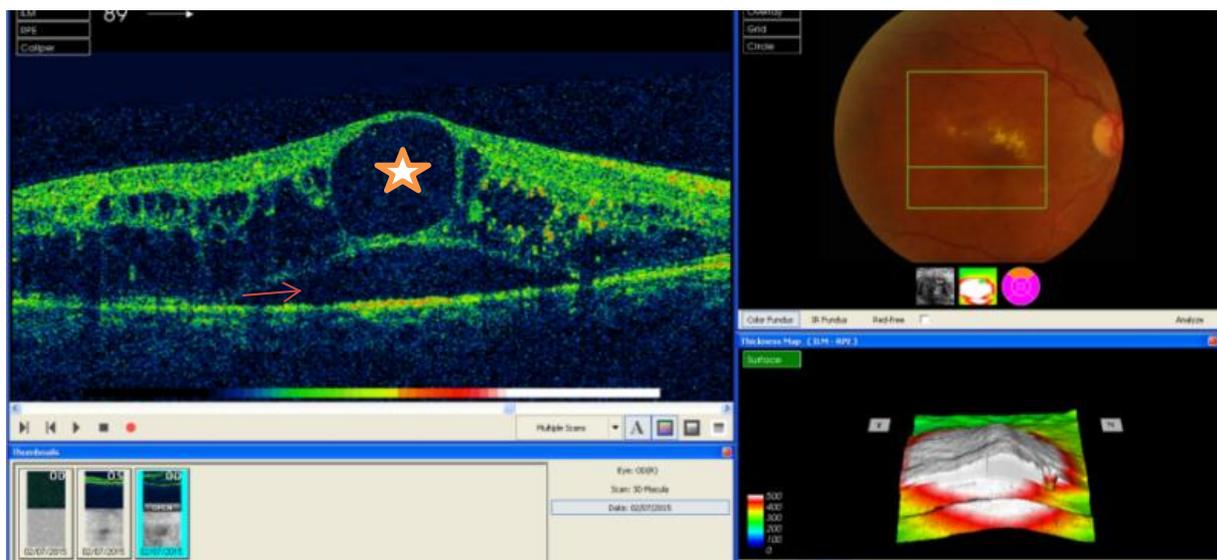


Figure 21: œdème maculaire avec logette centrale (étoile) et DSR (flèche).

### 3 : les effets secondaires :

La tolérance du traitement par injection de Bevacizumab est particulièrement bonne : sur l'ensemble des cas traités, aucun cas d'endophtalmie ni d'hypertonie oculaire n'a été rapporté. Par ailleurs, on n'a pas noté d'effets systémiques.

### 4: Eléments du pronostic:

Afin de déterminer les facteurs prédictifs d'un bon résultat fonctionnel la, nous avons réalisé une analyse multivariée des facteurs épidémiologiques, cliniques et tomographiques pouvant être impliqué dans le résultat final après traitement

#### Facteurs prédictifs du résultat fonctionnel

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

# DISCUSSION

## 1. Epidémiologie de la maculopathie diabétique :

La rétinopathie diabétique représente, après les dégénérescences maculaires liées à l'âge, la 2ème cause de cécité légale dans les pays industrialisés. La principale cause de mauvaise vision chez les diabétiques de type 1 est représentée par les complications de la rétinopathie diabétique proliférante, tandis que, chez les diabétiques de type 2, la principale cause de mauvaise vision est l'œdème maculaire. La baisse d'acuité visuelle atteint environ 10% de la population diabétique.

Les principales données épidémiologiques concernant la maculopathie diabétique proviennent d'études à base communautaire réalisées en Europe et aux Etats-Unis, la plus importante d'entre elles étant la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) menée par Klein et al.(12,13)

La prévalence de l'œdème maculaire est essentiellement liée à la durée du diabète : chez les diabétiques à début précoce, la prévalence de l'œdème maculaire est de 0% dans les 5 premières années du diabète, de 3% après 10 ans et atteint 29% après 20 ans de diabète. Chez les diabétiques à début tardif, elle est de 3% après 5 ans d'évolution du diabète et atteint 28% après 20 ans de diabète ; dans ce groupe, l'œdème maculaire est plus fréquent chez les diabétiques traités par insuline (15%) que chez les diabétiques traités par hypoglycémiant oraux (4%). La prévalence de l'œdème maculaire augmente également avec la sévérité de la rétinopathie diabétique : 2% (diabète précoce) à 6% (diabète tardif) en cas de rétinopathie diabétique non proliférante, 20 à 63% en cas de rétinopathie diabétique préproliférante, 70 à 74% en cas de rétinopathie diabétique proliférante. L'incidence de l'œdème maculaire à 4 ans et à 10 ans est plus élevée chez les diabétiques à début précoce (8,2 et 20,1% respectivement) et

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

Tableau 2: Incidence de l'œdème maculaire diabétique à 4 ans et à 10 ans selon le rapport de la WESDR, selon le type de diabète (12)

	Incidence de l'OM à 4 ans	Incidence de l'OM à 10 ans
	Klein et al. (1989)	Klein et al. (1995)
DID	8,2%	20,1%
DNID insulino-traité	8,4%	25%
DNID sous hypoglycémifiants oraux	2,9%	13,9%

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

Il est actuellement admis que des facteurs de risque généraux et oculaires interviennent dans la genèse et l'évolution de l'œdème maculaire (13)

En plus de la sévérité de la rétinopathie diabétique à l'examen initial, la plupart des auteurs rapportent que les facteurs de risque les plus importants qui s'associent au développement de l'œdème maculaire diabétique sont la longue durée du diabète et le mauvais équilibre glycémique( 10,14,15)

Dans une étude récente (16) , il a été constaté qu'un diabète évoluant depuis plus de 10 ans multipliait le risque d'apparition de l'œdème maculaire diabétique par 2, le mauvais contrôle de la glycémie par 3,6 et le traitement insulinique d'un diabète non-insulinodépendant par 2,8. L'hyperglycémie chronique, mise en évidence par le taux d'HbA1c est également un facteur de risque significatif dans la survenue de l'OMD. En effet, la WESDR a démontré qu'un taux élevé en début d'étude s'associait à long terme à une incidence élevée d'œdème maculaire. Les résultats du dernier rapport de Klein

suggèrent que la diminution secondaire de l'HbA1c chez des patients ayant initialement une HbA1c élevée pourrait modifier le risque d'œdème maculaire : il a ainsi calculé qu'une baisse de 1% du taux d'HbA1c sur 4 ans pourrait réduire de 25% l'incidence à 10 ans de l'œdème maculaire chez les diabétiques à début précoce

Le rôle de l'hypertension artérielle dans la genèse de l'OMD n'est pas clair et les résultats des diverses études sont contradictoires. Ainsi, aucune association significative entre l'hypertension artérielle et la survenue d'OMD n'a été retrouvée dans les études . (13,16 ). En revanche, dans deux autres études (14) , les mêmes auteurs de la WESDR ont retrouvé une association statistiquement significative entre l'hypertension artérielle et ce même type de diabète. De même, l'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) a montré qu'un contrôle strict de la tension artérielle permettait de réduire de 47% le taux de baisse visuelle à 9 ans, en diminuant essentiellement l'incidence de l'œdème maculaire(17)

Dans un rapport de la WESDR , les patients ayant une protéinurie à l'examen initial développaient 1,9 fois plus d'OM que ceux sans protéinurie. Massin et al (10) ont souligné aussi le rôle probable de la rétention hydrique et de l'hypertension artérielle survenant en cas de décompensation cardiaque ou rénale dans l'aggravation de l'œdème maculaire (Tableau 3).

Tableau 3: Facteurs de risque de progression de la rétinopathie diabétique (10).

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

Par ailleurs, Delcourt et al.(18) ont rapporté que 87 % des patients diabétiques de type II avec œdème maculaire avaient une atteinte néphrologique et/ou neurologique. Un lien entre l'hypercholestérolémie totale et la sévérité des exsudats lipidiques maculaires a été souligné par certains auteurs (19).

Des études ont également souligné le rôle favorisant de la photocoagulation panrétinienne dans l'apparition et/ou l'aggravation de l'OM (20).

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

## 2. Physiopathogénie de l'œdème maculaire diabétique :

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

La BHR interne est constituée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales, leur membrane basale et les péricytes (Figure 22). Les cellules de l'épithélium pigmentaire et leurs jonctions serrées composent la BHR externe (Figure 23). A l'état normal, les mouvements de fluide à travers les parois des capillaires rétiniens sont régulés par la BHR interne. Le passage de métabolites (ions, glucose) du compartiment plasmatique vers les cellules rétiniennes s'effectue à travers la cellule endothéliale par transport vésiculaire. En revanche, les grosses molécules telles que les protéines restent dans le compartiment intravasculaire. Dans certaines conditions pathologiques, l'ouverture des jonctions serrées permet le passage intercellulaire d'eau et de protéines.

L'œdème rétinien diffus résulte d'une extravasation étendue du contenu des capillaires. L'œdème rétinien localisé résulte d'une fuite locale au niveau des microanévrismes et de segments capillaires dilatés. L'œdème rétinien localisé chronique entraîne un dépôt d' « exsudats secs » à la jonction entre rétine saine et rétine œdémateuse. Ces exsudats qui sont formés de lipoprotéines et de macrophages remplis de lipides entourent classiquement les fuites qui se produisent au niveau des microanévrismes, d'où leur appellation d'exsudats circinés (du latin « circinia » : couronne). Quand la fuite cesse, ils se résorbent

spontanément en quelques mois ou années, soit dans les capillaires sains voisins, soit par phagocytose de leur contenu lipidique. L'extravasation chronique conduit à l'augmentation de taille des exsudats et à la formation de dépôts de cholestérol.

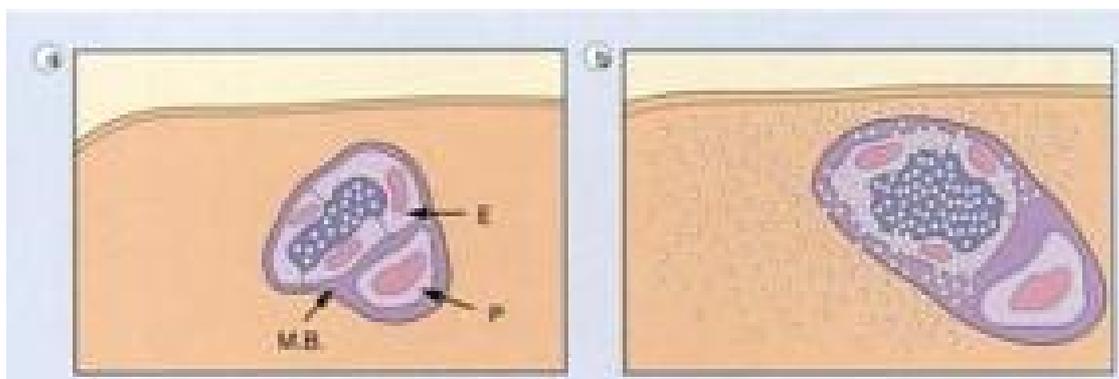


Figure 22 : la barrière hématorétinienne interne (MB : membrane basale, E : cellule endothéliale capillaire, P : péricyte) a : BHR intacte, b : BHR rompue

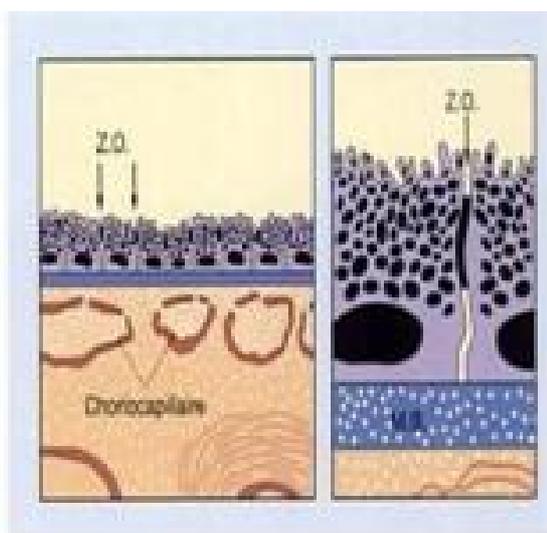


Figure 23 : barrière hématorétinienne externe (ZO : zonula occludens, MB : membrane de bruch)

Les mécanismes aboutissant à la formation de l'œdème maculaire, et notamment ceux altérant la BHR interne, restent encore incertains et sont

souvent intriqués. Ils peuvent être d'origine métabolique, mécanique, inflammatoire, ischémique et systémique

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

**Facteurs mécaniques:** Plusieurs auteurs (21,22) ont démontré le rôle primordial du vitré dans l'apparition de l'OMD, que ce soit par les médiateurs qu'il contient (facteurs de croissance dont le passage dans la cavité vitrénne serait facilité par la rupture de la BHR interne) ou par son rôle mécanique tractionnel. En effet, certains auteurs ont montré une amélioration significative des résultats fonctionnels et anatomiques sur certains œdèmes maculaires diffus après vitrectomie (23,24).

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

synthèse du VEGF. Celui-ci peut-être secrété à partir des cellules gliales, de la rétine interne, des cellules ganglionnaires, des péricytes, des cellules endothéliales ou de l'épithélium pigmentaire. Son expression est augmentée par l'hyperglycémie chronique et par l'ischémie induite par la formation de capillaires acellulaires

La stimulation du récepteur au VEGF entraînerait une phosphorylation des différentes protéines cellulaires provoquant une modification des canaux paracellulaires avec une ouverture des jonctions serrées.

Les autres facteurs de croissance pouvant modifier la BHR sont l'insulin-like growth factor (IGF-1), le PDGF et le fibroblast growth factor (FGF) qui peuvent augmenter l'expression du VEGF au niveau des cellules endothéliales.

Néanmoins, leur rôle dans la rupture de la BHR est moins étudié que celui du VEGF. L'histamine semble également jouer un rôle par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques au niveau des cellules endothéliales en réduisant l'expression d'une protéine de jonction serrée (ZO-1), de même que certaines interleukines (IL-6 et IL-8) synthétisées au cours des réactions inflammatoires (figure 24).

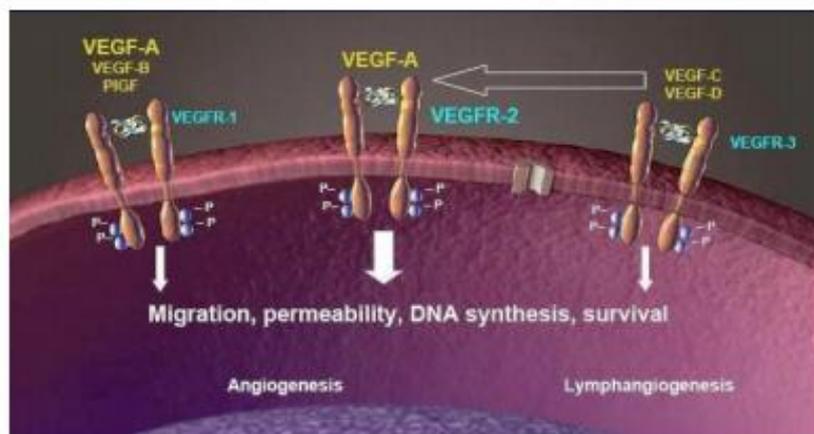


Figure 24 : l'angiogènèse conséquence de la fixation du VEGF-A aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2

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

Facteurs systémiques : Le degré de l'équilibre du diabète (reflété par la glycémie sanguine et l'HbA1c) et l'hypertension artérielle (>130/80) sont des facteurs prédictifs importants du risque de survenue et de progression de la rétinopathie diabétique. En outre, l'œdème maculaire peut être la conséquence d'une augmentation importante du débit sanguin, soit par élévation de la pression hydrostatique (insuffisance cardiaque congestive et/ou insuffisance rénale), soit par baisse de la pression oncotique en cas d'hypoalbuminémie par

perte rénale ou défaut de production hépatique, ce qui permet le passage des fluides des vaisseaux et formation d'œdème.

L'augmentation du taux de lipides sanguins favorise le dépôt d'exsudats lipidiques au niveau maculaire. Il semble enfin que l'anémie aggrave l'hypoxie rétinienne, et de ce fait la rétinopathie diabétique, elle est la conséquence directe de la diminution de la production de l'érythropoïétine lors du diabète.

On comprend donc mieux l'importance capitale du contrôle des facteurs systémiques dans la prise en charge thérapeutique de la maculopathie œdémateuse.

### 3. Diagnostic de la maculopathie diabétique :

#### 3.1 Etude clinique :

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

#### Examen clinique au biomicroscope du fond d'œil:

Le diagnostic de l'œdème maculaire est essentiellement clinique par la mise en évidence d'un épaissement rétinien, situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula (définition ETDRS), qui se traduit indirectement par une perte du reflet fovéolaire. Lorsque l'épaississement est modéré, on peut s'aider de verre de contact, type Verre Centralis Direct de Volk qui donne un effet stéréoscopique et permet de voir le bombement de la ligne de profil antérieure (Figure 25).

Lorsqu'il est plus important, les logettes cystoïdes sont visibles en rétroillumination. Cependant, dans 5 à 10 % des cas, le diagnostic ne peut être affirmé cliniquement du fait d'un épaissement rétinien discret. En effet, seuls les épaissements rétiniens d'au moins 1,6 fois la normale sont dépistés et la quantification reste subjective et peu sensible. De plus, la biomicroscopie

stéréoscopique ne reflète pas les différentes couches rétiniennes concernées par l'épaississement rétinien.

On peut coupler à l'examen clinique des photographies couleur stéréoscopiques de la macula qui sont utiles pour préciser l'extension et la localisation de l'œdème par rapport à la macula, mais en pratique elles sont utiles surtout en recherche clinique(Figure 26,27).

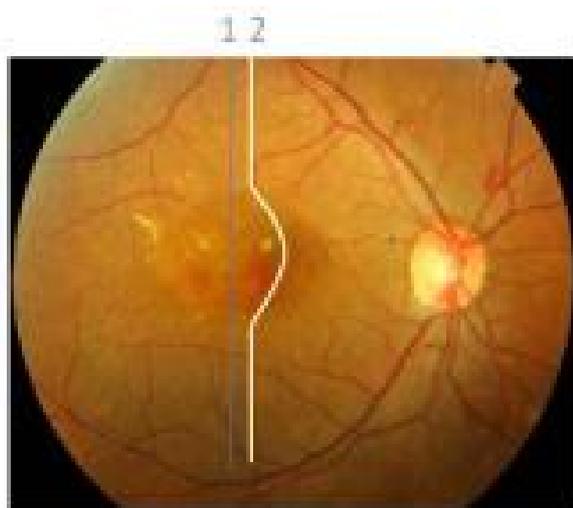


Figure 25 : image du FO montrant le bombement de la ligne de profil antérieure (1 : ligne de profil postérieure ; 2 : ligne de profil antérieure)



Figure 26 : image du FO montrant un OM avec des exsudats à distance de la fovéa

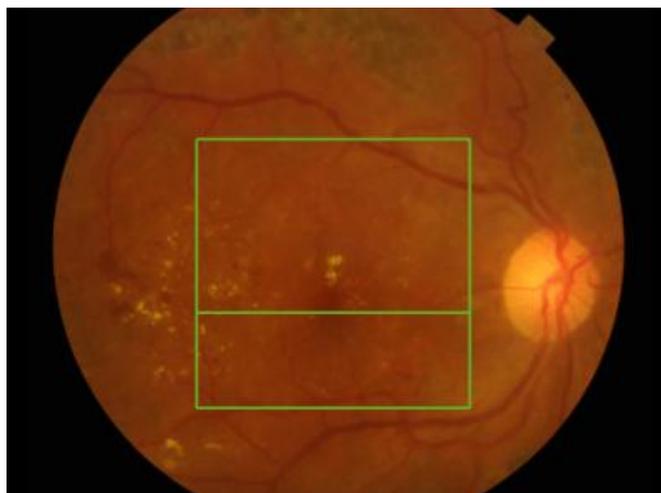


Figure 27: image du FO montrant un OM avec des exsudats proche du centre de la fovéa

### 3.2 Etude paraclinique :

#### 3.2.1 Angiographie à la fluorescéine :

L'angiographie en fluorescence a l'avantage de détecter précocement les diffusions de fluorescéine à partir des capillaires maculaires secondaires à la rupture de la BHR. Elle permet de préciser le caractère focal, diffus ou mixte de l'œdème. Elle visualise aux temps précoces les dilatations capillaires et les zones d'occlusion capillaire maculaire. Elle n'est pas à elle seule suffisante pour diagnostiquer un œdème maculaire car les diffusions ne sont pas toujours associées à un épaissement rétinien. En cas d'OMC, les clichés aux temps tardifs détectent l'accumulation de colorant dans des logettes centrales. Les clichés sans préparation en lumière bleue sont alors utiles dans ce cas précis en montrant un défaut au sein du pigment xanthophylle qui est refoulé par les logettes. Cet aspect est réversible et n'a pas de valeur pronostique particulière. Une logette centrale est parfois visible. Elle est souvent la dernière à se remplir et représente plutôt un facteur pronostique péjoratif. Pour une analyse complète, la réalisation de clichés tardifs à dix minutes ou plus est donc très importante afin de visualiser ces logettes (figure 28-31).

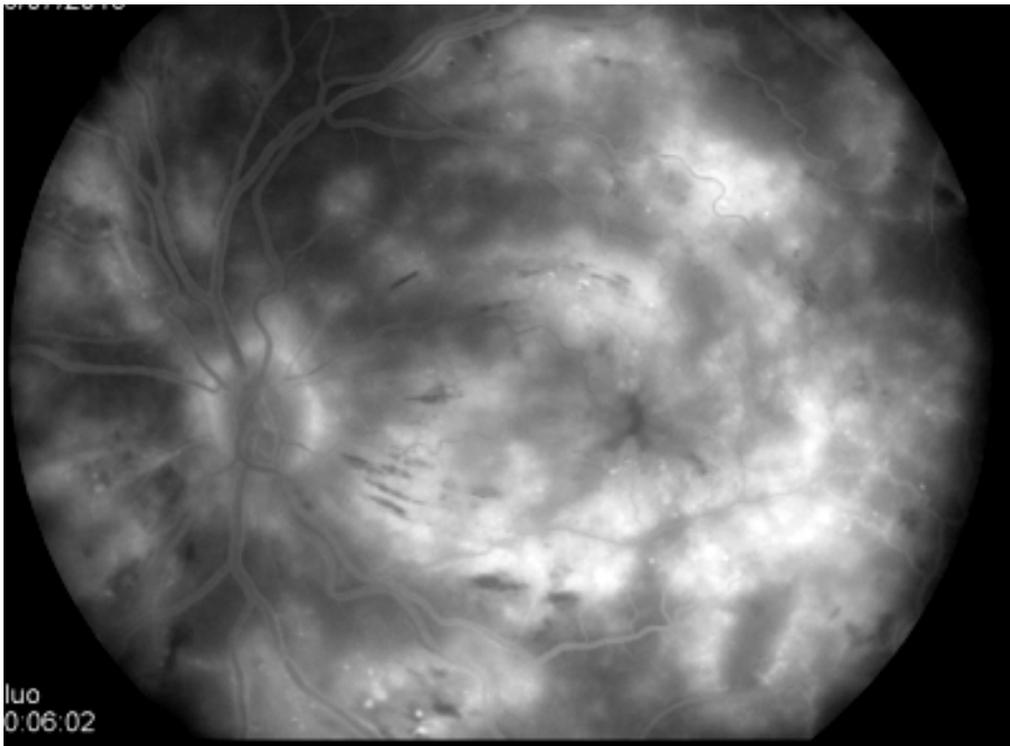


Figure 28 : œdème maculaire cystoïde avec des logettes (aspect en pétale de fleur)



Figure 29 : œdème maculaire mixte

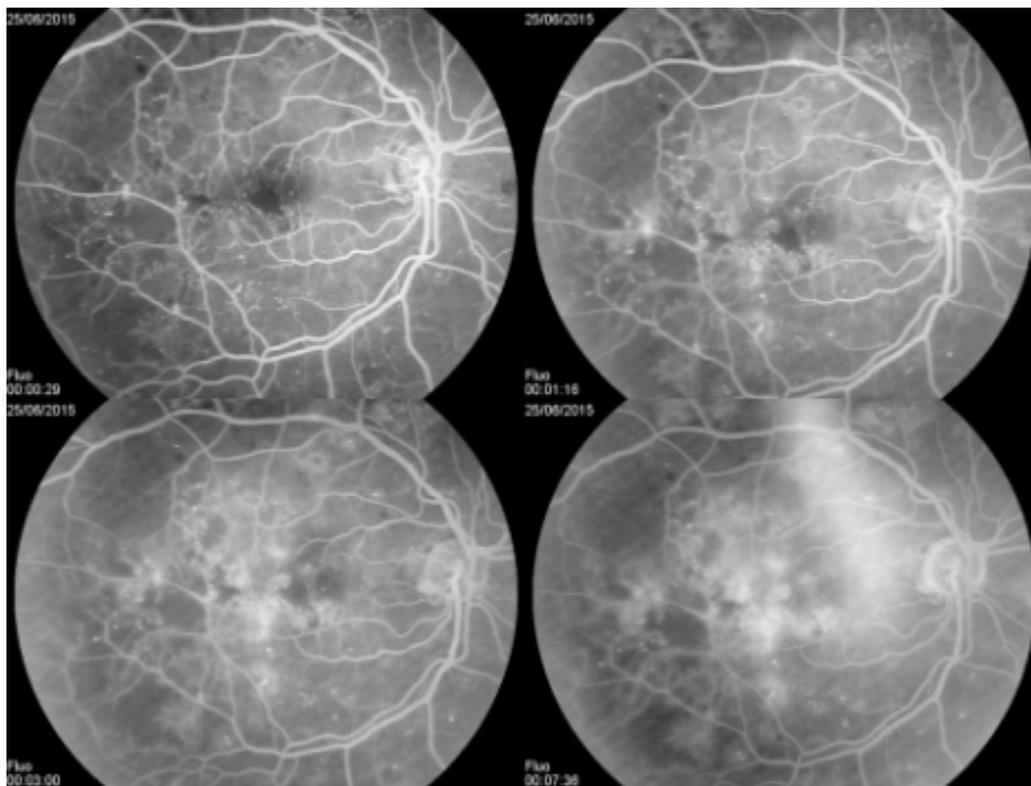


Figure 30: œdème maculaire cystoïde mixte avec des zones d'ischémie

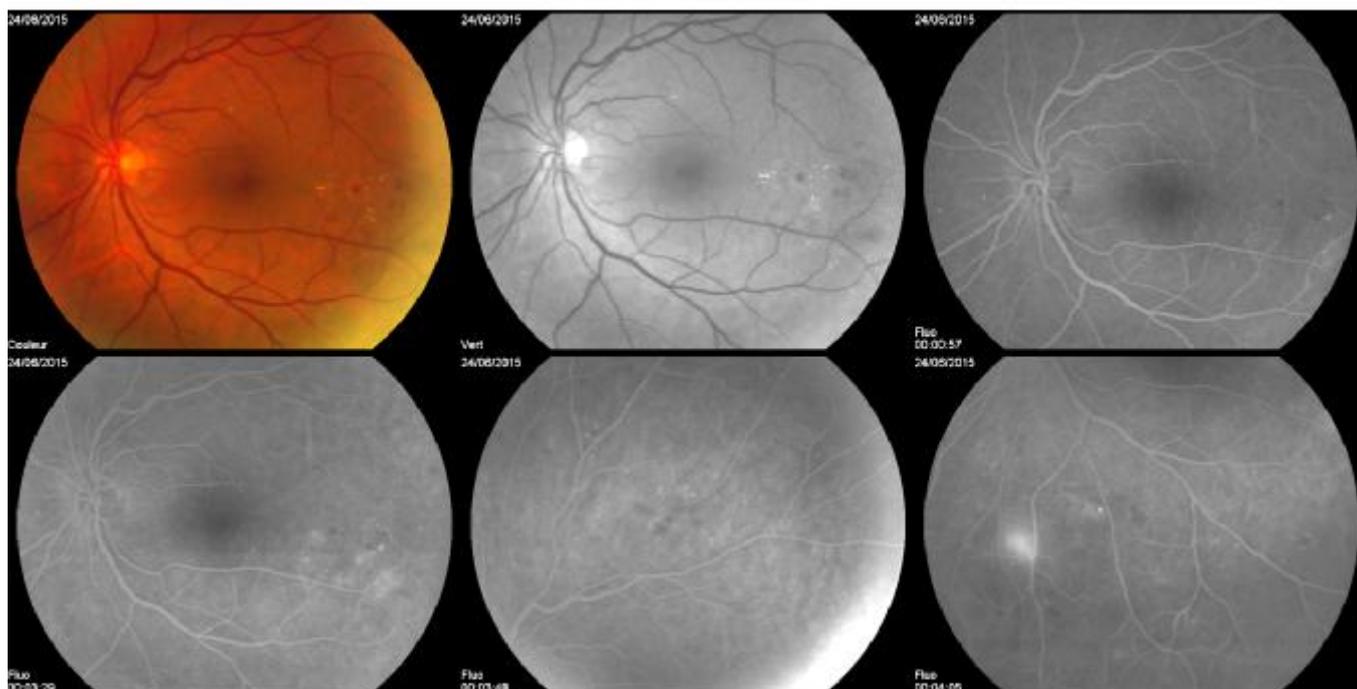


Figure 31 : œdème maculaire focal loin du centre de la fovéola avec un néo-vaisseau rétinien

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

D'autres méthodes d'évaluation plus objectives sont donc apparues telles que la tomographie en cohérence optique (OCT), l'analyseur d'épaisseur rétinienne (RTA) ou l'ophtalmoscope à balayage laser (SLO).

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

### 3.2.2 Tomographie en cohérence optique (OCT) :

L'OCT est une nouvelle technique d'imagerie du fond d'œil, non invasive, de haute résolution, qui permet d'obtenir in vivo des images en coupe de la rétine, et d'obtenir des mesures de l'épaisseur rétinienne, en particulier au niveau de la macula (Figure 32,33). Elle a révolutionné la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique. Elle permet de :

- ✓ Etudier l'interface vitréo-maculaire
- ✓ Montrer un épaississement rétinien et le quantifier permettant ainsi le suivi après traitement (Figure 34).
- ✓ Mettre en évidence les hémorragies et les exsudats qui apparaissent hyperréfléctifs avec un ombrage postérieur.
- ✓ Etudier la couche des photorécepteurs qui a une corrélation directe avec l'acuité visuelle.

✓ Classer en fonction du type et la topographie en:

- Œdème maculaire focal minime, modéré ou sévère (figure 35, 36 et 37),
- Œdème maculaire diffus cystoïde (figure 38) ou non cystoïde (figure 39).
- Œdème maculaire tractionnel (figure 40).

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

- Présence de logette cystoïde surtout de siège central (figure 41).
- L'augmentation de l'épaisseur rétinienne.
- L'existence d'une composante tractionnelle (figure 42).
- La présence d'un décollement séreux de la rétine (figure 43).

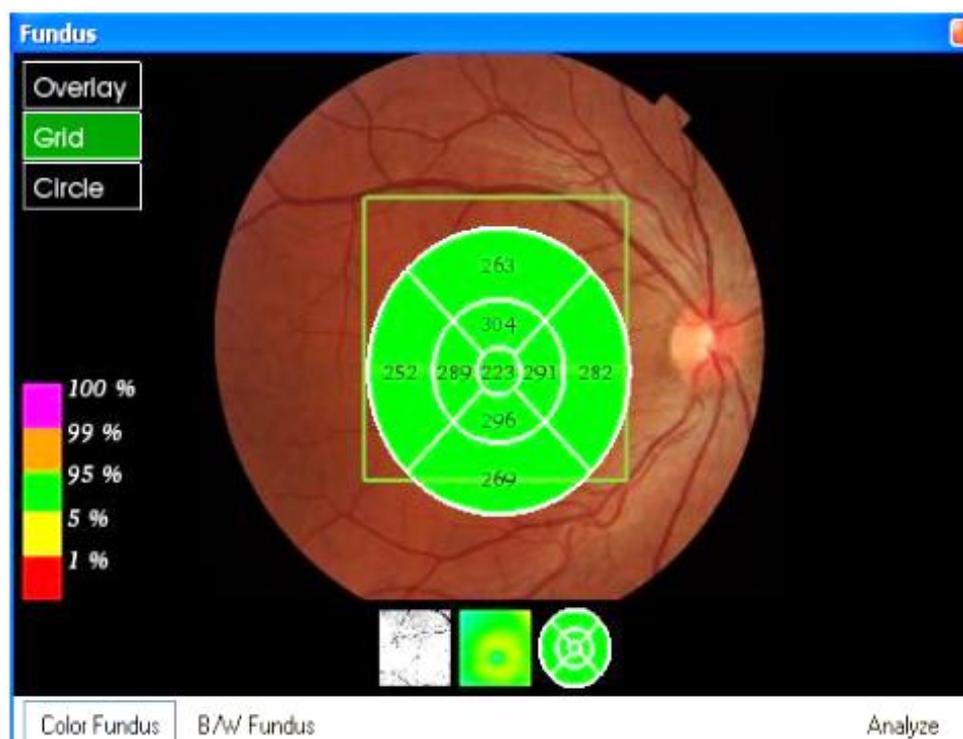


Figure 32 : Tabulation de l'épaisseur rétinienne

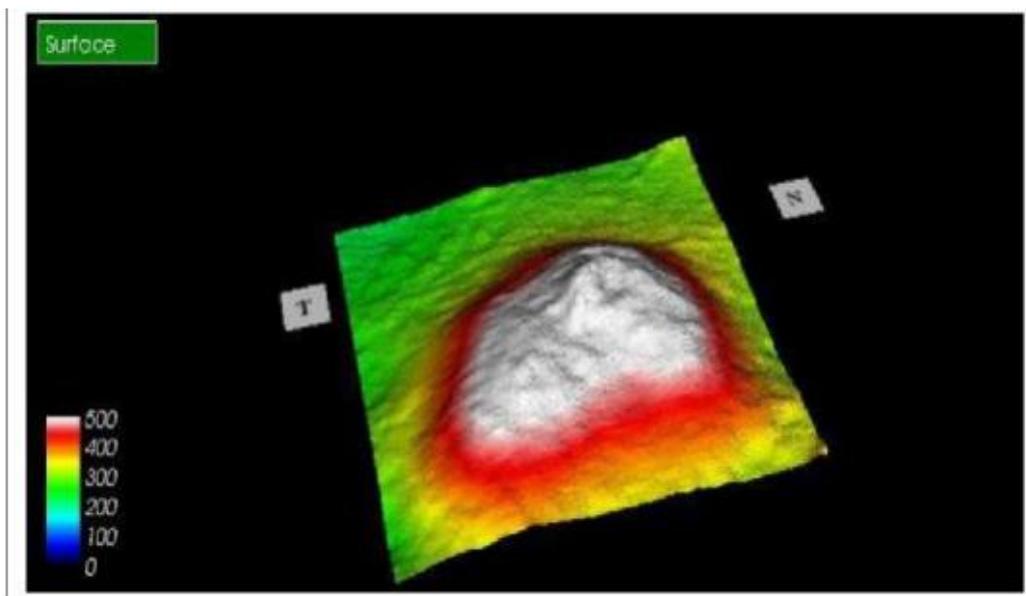


Figure 33 : Retinal map

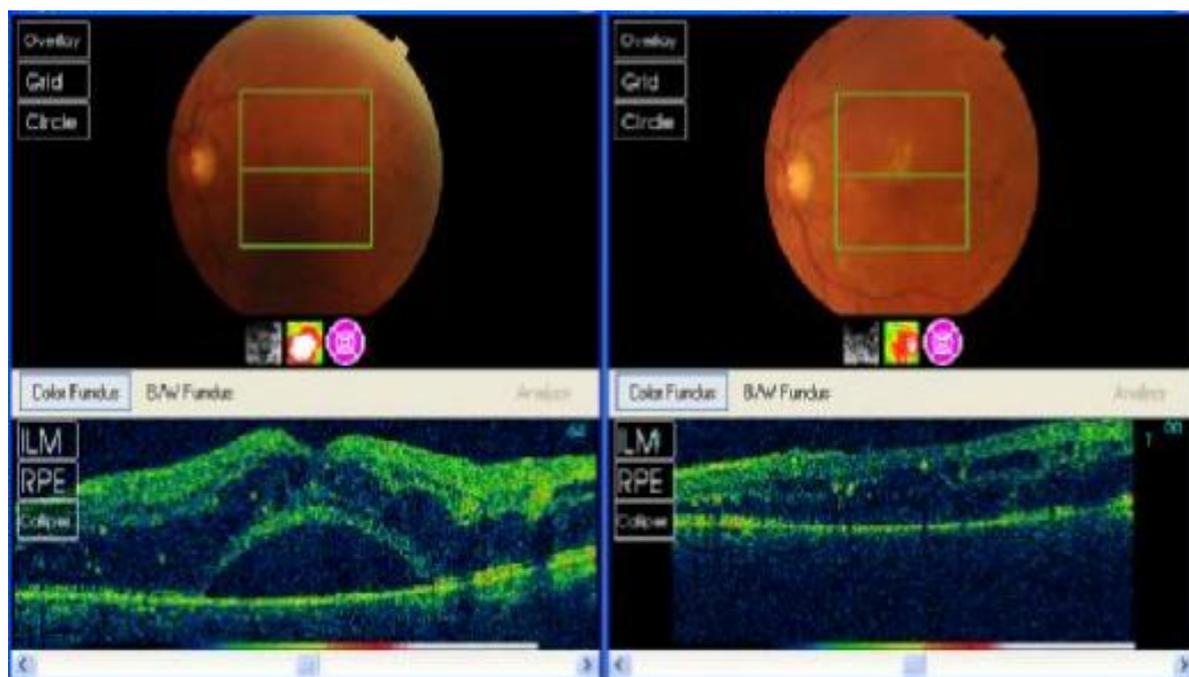


Figure 34 : Comparaison de l'œdème maculaire diffus avant et après traitement montrant une amélioration avec diminution de l'épaississement maculaire et disparition du décollement séreux rétinien.

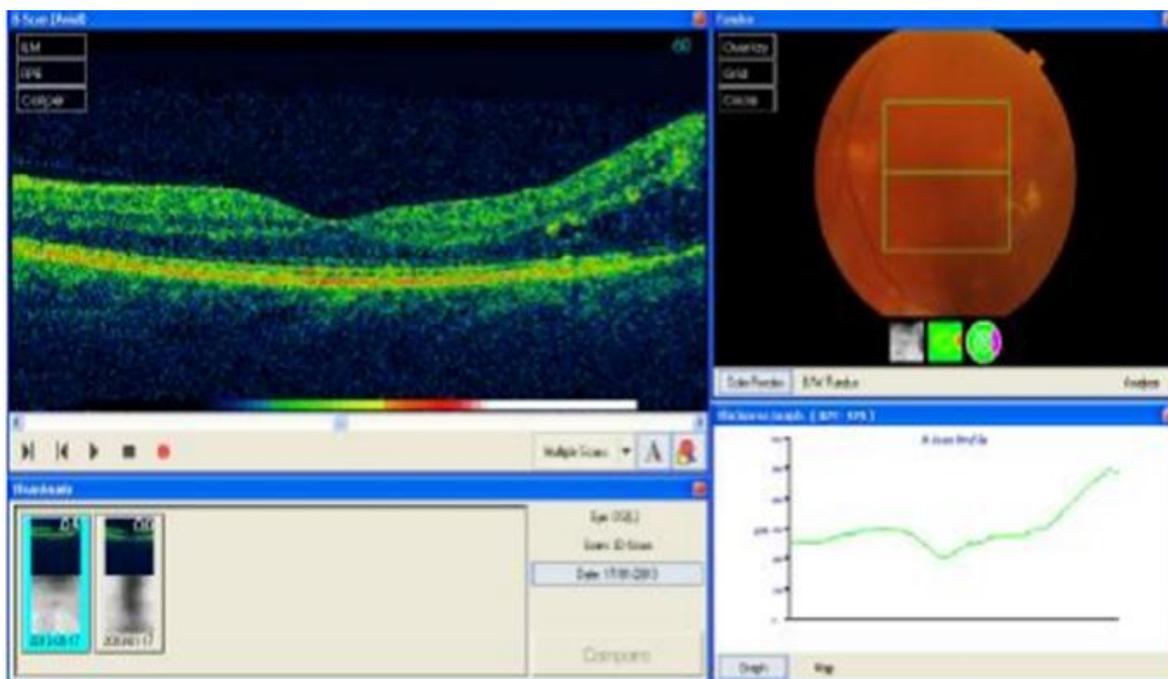


Figure 35 : Œdème maculaire focal minime en supéro-temporal flèche noire.

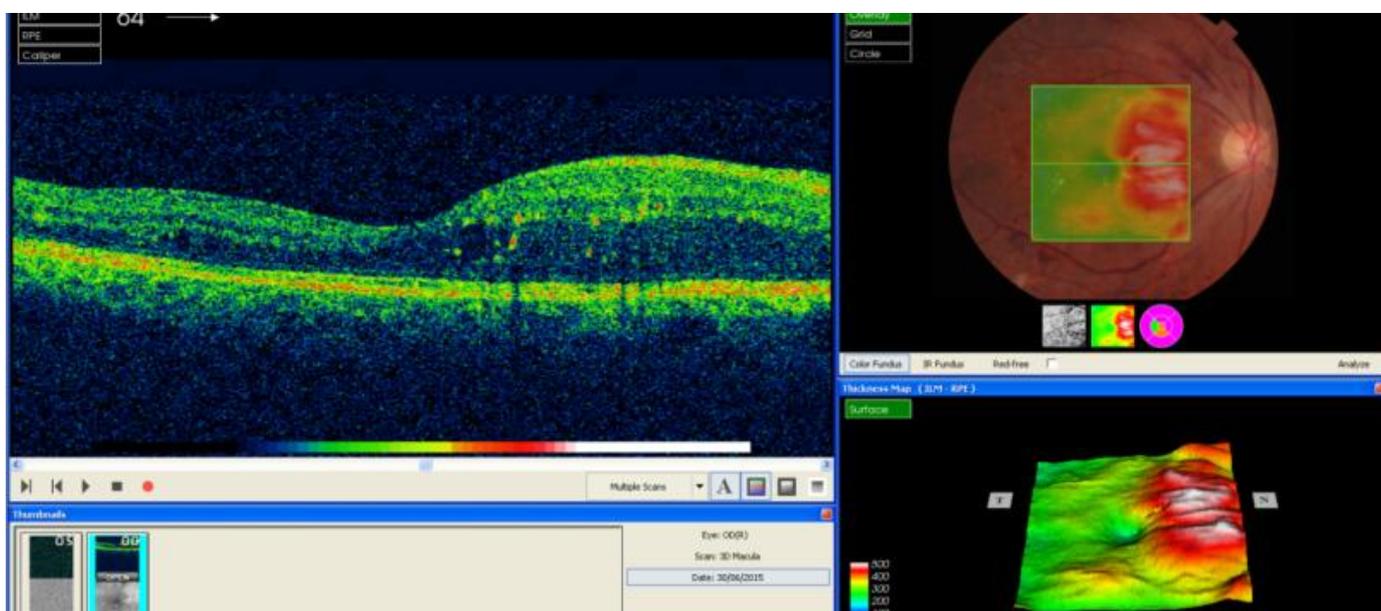


Figure 36 : œdème maculaire focal modéré avec des exsudats intrarétiniennes

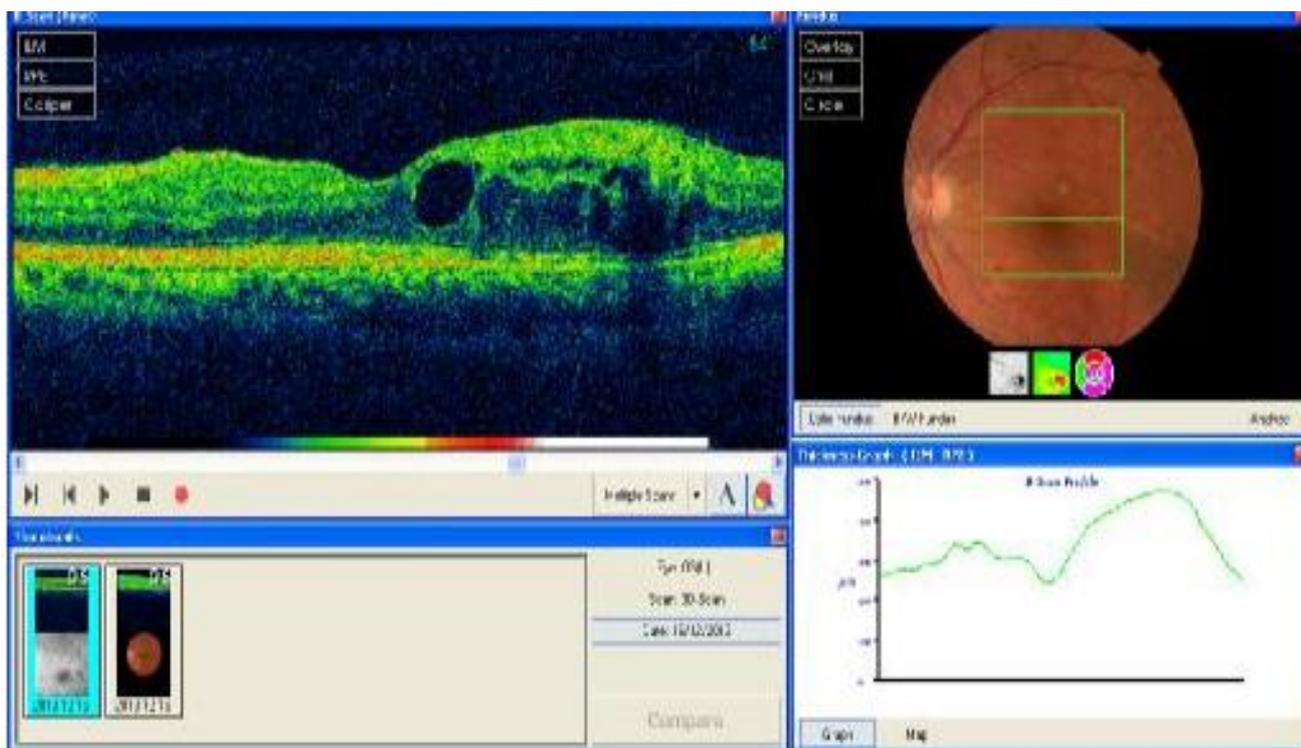


Figure 37 : Œdème focal sévère en temporal avec exsudats

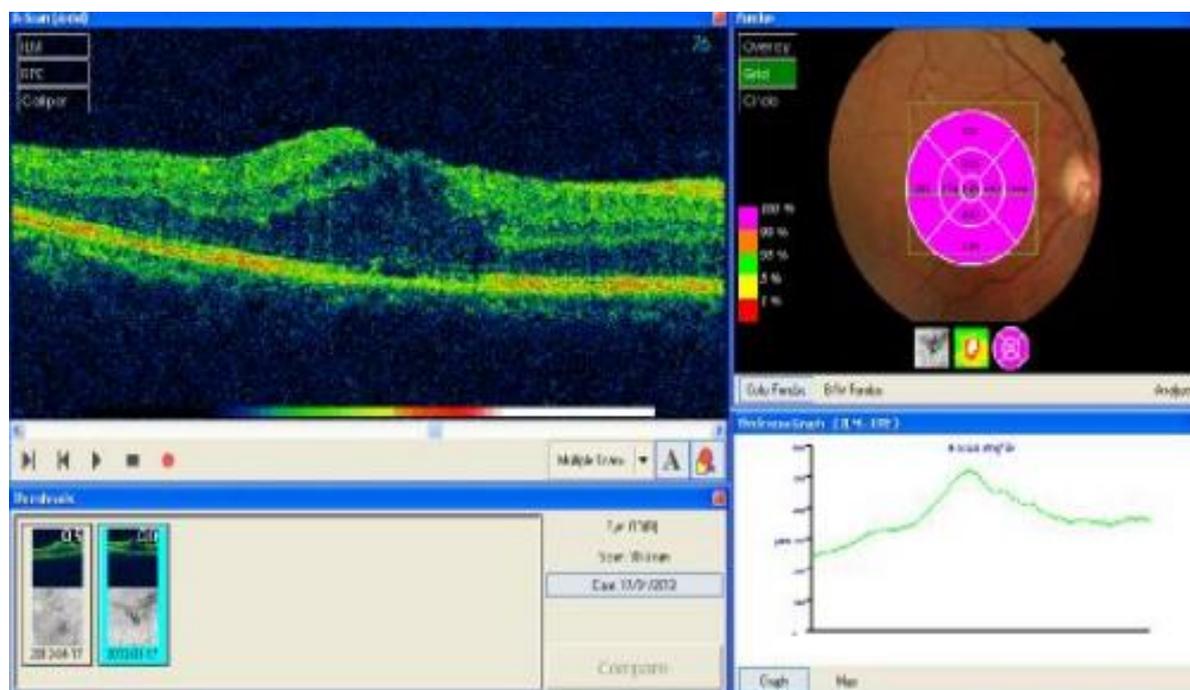


Figure 38 : Œdème maculaire diffus non cystoïde

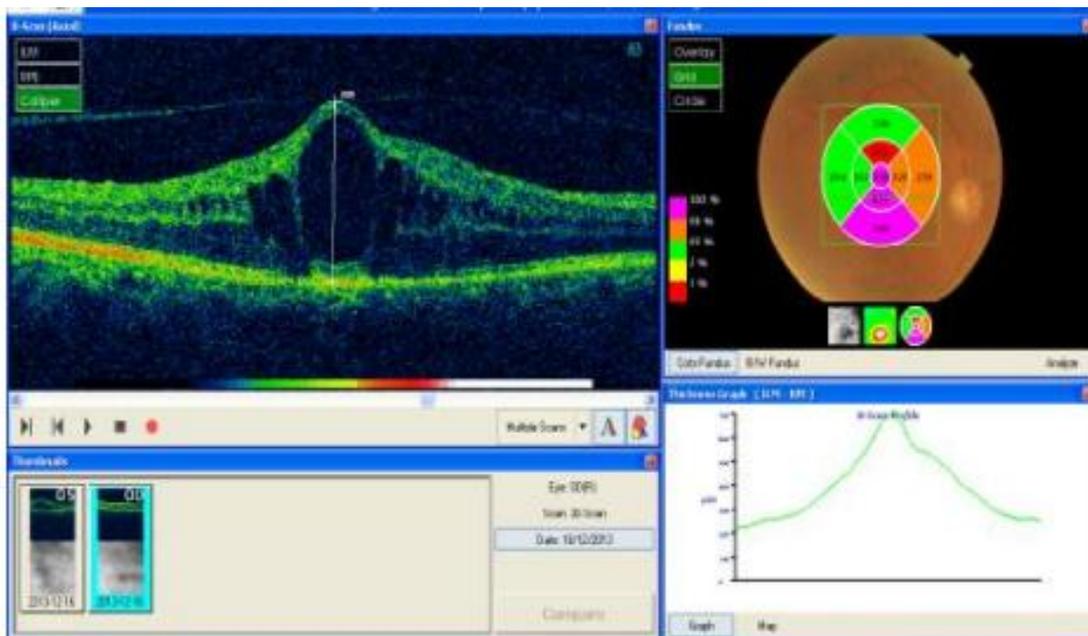


Figure 39 : Œdème maculaire diffus cystoïde avec une grosse logette centrale et un décollement postérieur incomplet du vitré

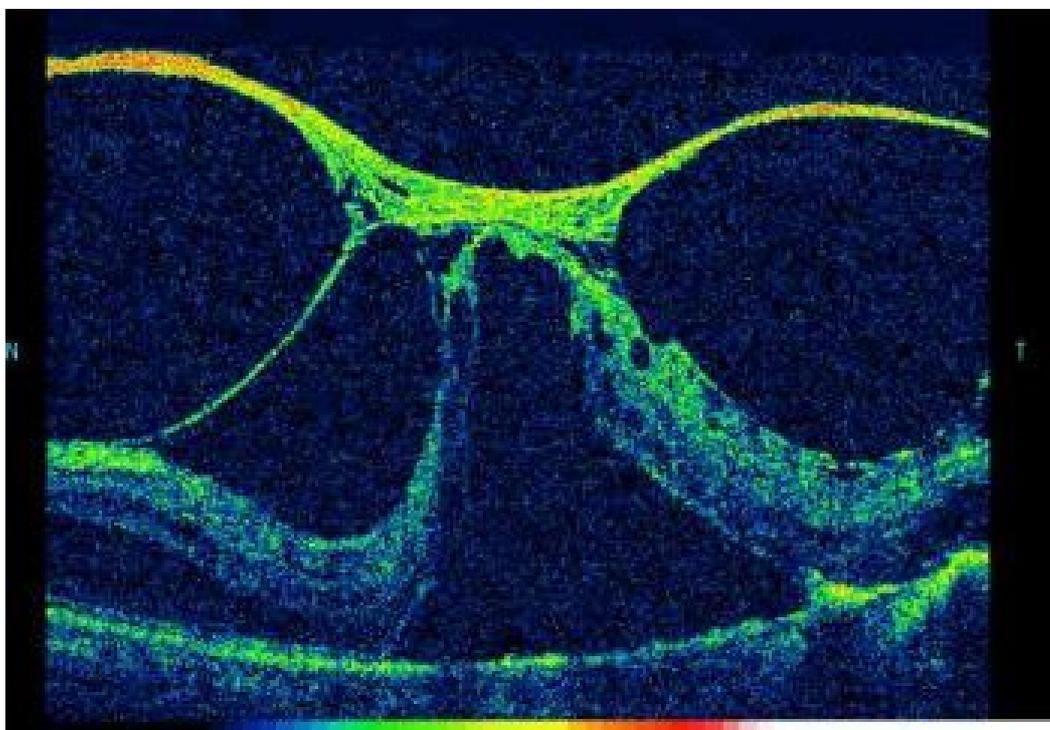


Figure 40 : syndrome de traction vitréo-maculaire chez un patient diabétique

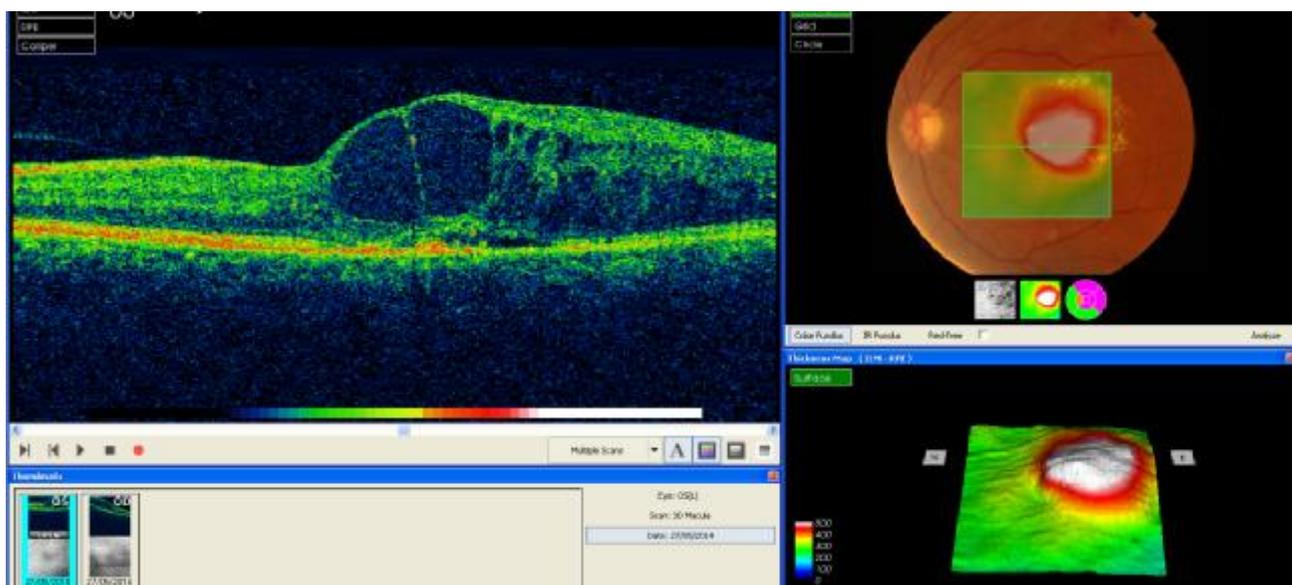


Figure 41 : présence d'une logette centrale avec une lame de décollement séreux rétinien.

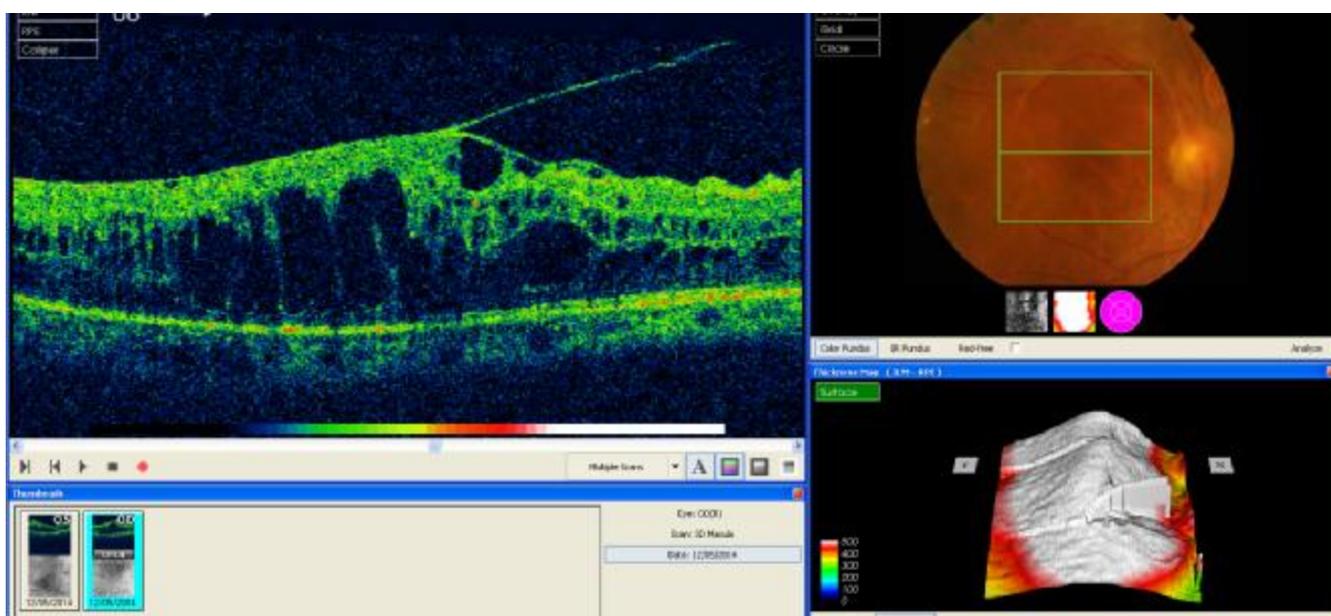


Figure 42 : Œdème maculaire avec composante tractionnelle

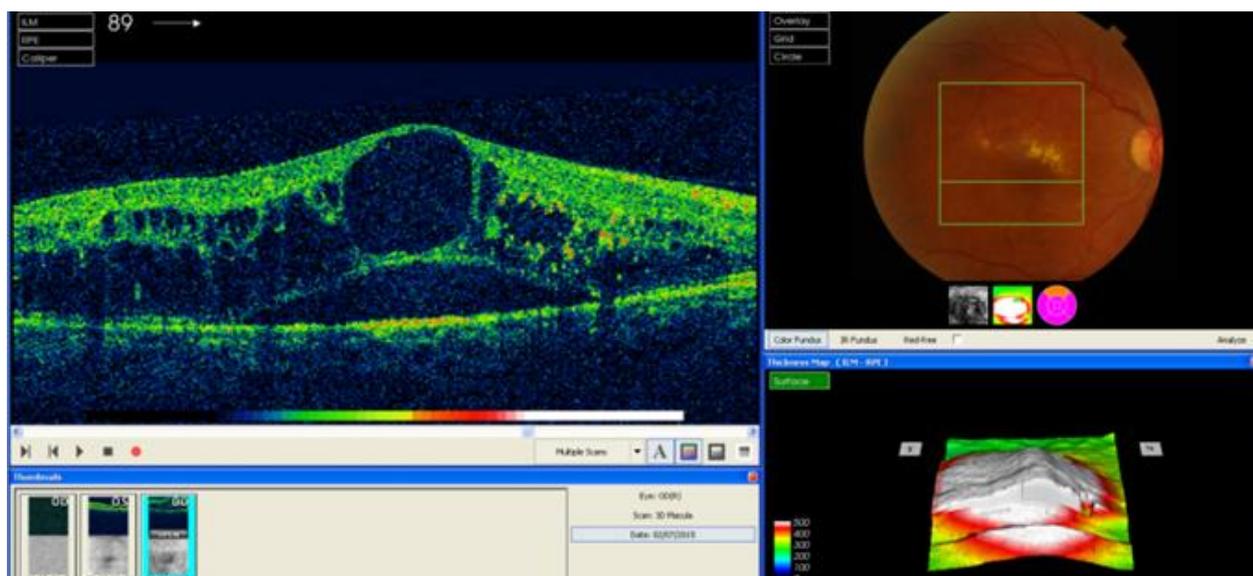


Figure 43 : Œdème maculaire avec présence d'un décollement séreux de la rétine

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

Le principe de fonctionnement du RTA repose sur la projection sur la rétine d'une série de 9 fentes lumineuses très étroites, parallèles entre elles générées par un laser hélium néon et sur l'étude de l'angle de réflexion des faisceaux. Les images réfléchies des intersections entre le faisceau laser et la rétine, correspondant à des sections optiques de la rétine, sont enregistrées par une caméra vidéo et digitalisées. Les espaces existants entre les réflexions de l'interface vitréorétinienne et chorio-rétinienne permettent une mesure de l'épaisseur rétinienne. Cette mesure s'effectue de manière automatisée, la distance entre les deux interfaces peut -être représentée sous la forme d'une carte d'épaisseur rétinienne. La résolution de cet examen est évaluée à 50  $\mu\text{m}$  et sa reproductibilité pour un même sujet sain est de +/- 13  $\mu\text{m}$ . Il permet la détection d'un changement d'épaisseur de 23  $\mu\text{m}$  avec un intervalle de confiance de 95 %. Cependant, cet examen ne permet pas de visualiser les structures intra-rétiniennes (Figure 44)

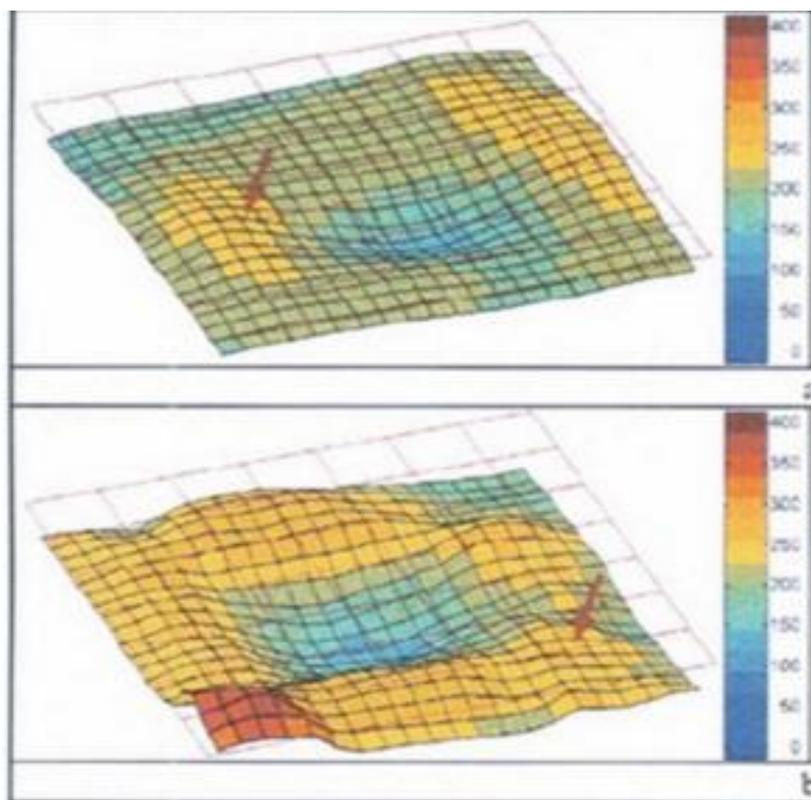


Figure 44: a : carte d'épaisseur rétinienne normale, b : carte d'épaisseur rétinienne chez un diabétique

#### 3.2.4 Ophtalmoscopie confocale à balayage laser (HRT):

Le HRT (Heidelberg Retinal Tomograph) est un ophtalmoscope à balayage laser qui autorise par le principe de la confocalité la reconstitution d'images sur des plans différents. Le principe de fonctionnement repose sur le recueil du flux réfléchi par une multitude de surfaces réduites de rétine. Le flux lumineux, réfléchi, est transformé en électricité par un capteur électronique et mémorisé dans une matrice allant de 256 x 256 points, jusqu'à 1024 x 1024 points. Un diaphragme est interposé dans le plan conjugué du fond d'œil et de la source d'illumination. Ce dispositif confocal de filtration spatiale autorise l'observation de coupes de la rétine dont l'épaisseur dépend du diamètre du diaphragme de filtration confocal (plus celui-ci est petit plus la coupe est fine). Sa résolution optique est évaluée à 20  $\mu\text{m}$  pour un champ de 50°, elle est cependant

limitée par le nombre de points électroniques mémorisés par l'ordinateur. Un logiciel informatique permet des reconstructions en 3 dimensions et l'estimation d'un volume maculaire.

#### 3.2.5 La vision des couleurs :

Une altération précoce d'axe bleu-jaune est notée en cas de rétinopathie diabétique, surtout en cas d'œdème maculaire.

### 4. CLASSIFICATION DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE :

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

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

#### A/ Classification ETDRS de l'œdème maculaire :

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

C'est une définition clinique qui ne tient pas compte de l'analyse angiographique (Figure 45).

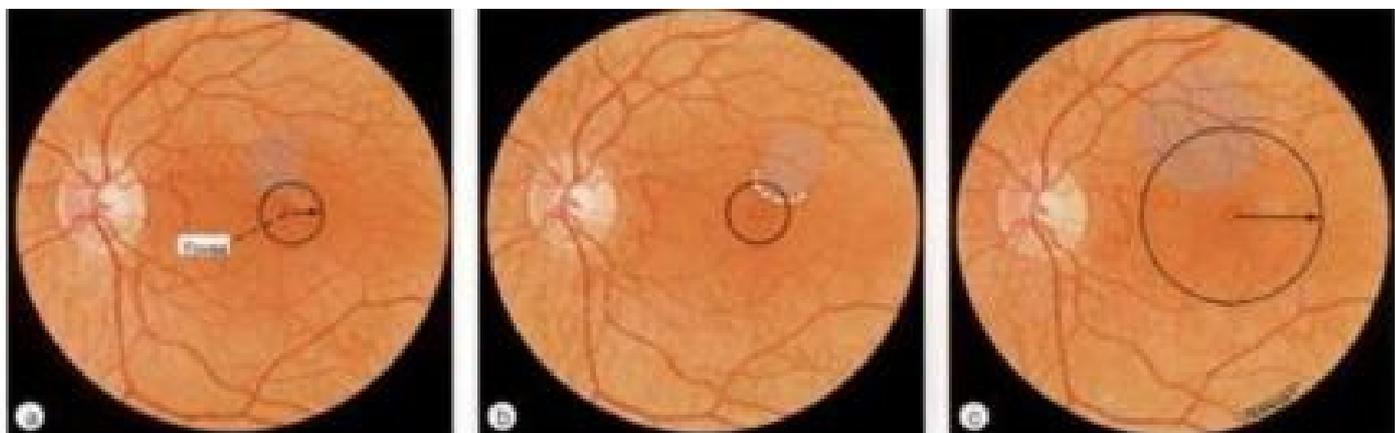


Figure 45 : œdème maculaire cliniquement significatif

Classification ETDRS de l'œdème maculaire	
Œdème maculaire	épaississement rétinien localisé à moins de 1 DP du centre de la macula. Associé ou non à des exsudats
Œdème maculaire cliniquement significatif	
épaississement rétinien et/ou exsudats atteignant le centre de la macula	
ou épaississement rétinien et/ou exsudats situés à moins de 500 $\mu\text{m}$ du centre de la macula mais ne l'atteignant pas	
ou épaississement rétinien ayant une surface de 1 DP ou plus, situé, au moins en partie, à moins de 1 DP du centre de la macula	

## B/Classification de l'AAO (American Academy of Ophthalmology) de l'œdème maculaire diabétique (2007)

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

### Classification de l'AAO de l'œdème maculaire diabétique(2007)

Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observés au FO
œdème maculaire apparemment absent	Absence d'épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur
œdème maculaire apparemment présent	Epaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur
œdème maculaire minime	Epaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur mais distants de la macula
œdème maculaire modéré	d'épaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur proches du centre sans atteindre le centre de la macula
œdème maculaire sévère	Epaississement ou d'exsudats secs au pôle postérieur atteignant le centre de la macula

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

### C/ Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM :

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

#### Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM :

Maculopathie œdémateuse : épaissement rétinien localisé à moins de 1 DP du centre de la macula. on distingue :

œdème maculaire focal (accompagné généralement d'exsudat

œdème maculaire diffus de la région centrale (rarement accompagné d'exsudat) :

œdème maculaire cystoïde

œdème maculaire non cystoïde

Maculopathie ischémique : occlusion étendue des capillaires de la région maculaire (agrandissement à plus de 2 fois le diamètre normal de la zone avasculaire centrale)

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

## 5. TRAITEMENT DE LA MACULOPATHIE DIABETIQUE:

### 1. But :

- Contrôler le cycle glycémique et les FDR associées
- Améliorer l'AV
- Traiter l'OM
- Eviter l'évolution vers l'atrophie ou l'OM chronique

### 2. Moyens thérapeutiques :

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

#### 1/ L'équilibre des facteurs systémiques :

##### 1-1 L'équilibre strict de la glycémie :

la DCCT( diabetes control and complications Trial) (25) a démontré que l'administration intensive d'insuline retarde l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 1.

##### 1-2 La pression artérielle :

Dans les études du WESDR(11), l'incidence de l'hypertension chez les patients diabétiques de type 1 est de 25,9% après 10 ans d'évolution. Dans l'étude de l'UKPDS(26), environ 40% des patients diabétiques de type 2 sont hypertendus, et cette proportion augmente à 60% à l'âge de 75ans. L'UKPDS a démontré que le contrôle de l'hypertension artérielle permet de réduire de 34% le risque d'évolution de la rétinopathie après 7ans et de 47% la baisse de l'acuité visuelle après 9ans.

### 1-3 Traitement des dyslipidémies :

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

### 1-4 : syndrome d'apnée de sommeil :

De nombreuses études descriptives ont mis en évidence que la prévalence du syndrome d'apnée de sommeil était plus élevée chez les diabétiques de type 2 que dans la population générale. Il serait 16 fois plus fréquent chez les diabétiques de type 2 avec OM que dans la population générale. Il pourrait jouer un rôle dans l'entretien de l'OM par l'hypoxémie et les modifications métaboliques qu'il engendre(27,28)

Objectifs thérapeutiques chez le diabétique selon les recommandations de l'AFSSAPS (29)

- Hémoglobine glyquée <6,5%
- Pression artérielle <130 mmHg/80mmHg
- LDL-cholestérol <1 g/l.

### 2/ La photocoagulation au laser

Le traitement par laser a été pendant de nombreuses années le seul traitement disponible pour l'OMD, et est longtemps resté le traitement de référence de l'OMD. L'étude de l'ETDRS avait montré que le laser permettait de réduire de 50% la baisse d'acuité visuelle à 3 ans des yeux présentant un OMD « cliniquement significatif », c'est à dire menaçant ou atteignant le centre de la macula. Une amélioration de l'acuité visuelle était rarement observée et environ 15% des yeux à 3 ans continuaient à perdre de la vision malgré le traitement par laser (26).

Récemment, le DRCR.Net a montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS, puisque environ 25% des yeux traités par laser ont présenté un gain de 2 lignes ou plus après 2 ans de suivi, mais l'effet bénéfique du traitement par laser est retardé et n'apparaît que plusieurs mois après le traitement (27-29). Néanmoins, d'une part la distinction entre laser focal et laser en grille maculaire n'a pas été pas faite dans ces études, d'autre part la réalisation du laser en grille n'est pas standardisée entre les études, rendant difficile toute conclusion formelle.

L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGFs n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGFs seul (33). Dans le DRCR.Net, les yeux traités par ranibizumab ont obtenu un gain d'acuité visuelle moindre que ceux traités par ranibizumab associé à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (la grande majorité de ce groupe de patients n'a pas reçu de traitement de laser) (34,35). Le seul bénéfice retrouvé dans cette étude à l'adjonction d'un traitement par laser immédiat est la diminution du nombre d'IVT avec une différence du nombre médian d'IVT de 4 IVT en moins en faveur du traitement avec laser immédiat, à 5 ans (36).

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

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

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

Les lasers argon et krypton tendant à être remplacés par de nouveaux lasers multisports à diodes YAG doublés en fréquence et semi automatisés qui, du fait de la qualité des longueurs d'ondes permettent de réaliser des impacts extrêmement courts (10 à 20 ms) avec des spots à peine visible.

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

Technique : Le traitement focal consiste à délivrer les impulsions laser au centre des couronnes d'exsudats secs situées à 500-3000 $\mu$  du centre de la macula afin de provoquer une brûlure des microanévrismes et des lésions microvasculaires. La taille des spots est de 50-100 $\mu$ , les impulsions ont une durée de 0,1 seconde et une puissance suffisante pour provoquer une atténuation douce ou l'effacement des microanévrismes. Le traitement des lésions situées jusqu'à 300 $\mu$  du centre de la fovéola peut être envisagé en cas de persistance de l'OMCS malgré le traitement précédent et si l'acuité visuelle est inférieure à 6/12. Il est alors recommandé d'utiliser un temps d'exposition plus court, de 0,05 secondes.

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

séparées les unes des autres par une distance égale à celle de chaque impact. Il est important d'effectuer une deuxième photocoagulation, dans un intervalle de 3 mois, dans les zones où l'œdème maculaire persiste. Actuellement ce traitement en grille est réservé pour les œdèmes compliquant une occlusion de branche veineuse

A la différence des lasers conventionnels émettant un faisceau laser en continu, les lasers micropulse (le plus souvent laser diode infra-rouge à 810nm) délivrent des durées de pulse courtes (de l'ordre de la milliseconde ou de la microseconde) regroupées dans une enveloppe de tir. Plusieurs études, dont une méta-analyse réalisée sur 4 études, ont suggéré que ce type de laser était aussi efficace que le laser conventionnel avec un meilleur profil de tolérance locale (37).

Enfin, des complications du traitement par laser ont été décrites : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisation choroïdienne développée à partir d'une cicatrice de photocoagulation, extension progressive des cicatrices de photocoagulation au pôle postérieur et en l'occurrence au niveau de la fovéola, entraînant une baisse d'acuité visuelle sévère.

### 3/ Les anti-VEGFs

Le développement de la rétinopathie diabétique est un processus multifactoriel. Les dommages rétiniens sont actuellement reconnus comme étant le résultat d'une fuite vasculaire induite par plusieurs facteurs de croissance. L'hypersécrétion du VEGF est alors associée à la destruction de la barrière hémato-rétinienne, l'augmentation de la perméabilité vasculaire avec formation d'œdème maculaire, la stimulation des cellules endothéliales, et la néovascularisation. Sur ce, l'inhibition pharmacologique du VEGF s'avère être un traitement prometteur des atteintes oculaires œdémateuses. Deux anti-VEGFs ont une AMM pour le traitement de l'OMD atteignant la région centrale, associé à une

baisse de l'acuité visuelle, le ranibizumab et l'aflibercept. Dans notre série, l'anti-VEGF disponible est le bévacizumab (Avastin)

-Le ranibizumab : L'efficacité du ranibizumab a été démontrée dans plusieurs études randomisées, notamment les études RESTORE, DRCR.Net, et les études RISE and RIDE (34,35, 38). Dans les études RESTORE et du DRCR.Net, le ranibizumab (0,5 mg) en monothérapie (RESTORE) ou en association à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (DRCR.Net) a été comparé à l'association de ranibizumab (0,5 mg) et de laser immédiat, versus un traitement par laser seul. Ces études ont montré une supériorité des bras avec ranibizumab par rapport au laser, avec un gain moyen de + 7,9 et 7,1 lettres à un an dans RESTORE, + 9 lettres à un an dans le DRCR.Net, versus un gain de 2,3 lettres (RESTORE) et de 4 lettres (DRCR.Net) pour les patients traités par laser seul, un résultat statistiquement significatif. Ce résultat a été obtenu avec un nombre moyen de 7,4 injections dans RESTORE et 8 à 9 injections dans le DRCR.Net pendant la première année ; il s'est maintenu au cours de la deuxième et troisième année dans les deux études avec un besoin décroissant d'injections. A 5 ans, dans l'étude du DRCR.Net, plus de 50% des patients traités par ranibizumab n'avaient plus besoin d'injections (36).

Dans toutes les études, la tolérance au ranibizumab a été bonne, notamment sans d'excès d'accidents cardio-vasculaires.

Ces études ont montré également qu'un délai à l'initiation du traitement par ranibizumab s'accompagnait d'une moindre amélioration de l'acuité visuelle : dans les études RESTORE, RISE et RIDE, l'instauration d'un traitement par ranibizumab chez les patients initialement traités par laser, respectivement une et deux années après le début des études, a permis une amélioration de l'acuité visuelle chez ces patients, mais inférieure à celle des patients traités par ranibizumab dès le début de l'étude (39,40).

Enfin, l'étude RETAIN a évalué un schéma thérapeutique « Treat and Extend », après avoir atteint la phase de stabilisation de l'acuité visuelle : les patients ont été traités par injections intravitréennes avec des intervalles progressivement croissants (17). Ce schéma thérapeutique a été comparé à un schéma PRN, avec des résultats fonctionnels comparables.

Enfin, il a été montré un ralentissement de la progression de la RD chez les patients traités par ranibizumab pour leur œdème maculaire diabétique (41).

- A la suite de l'étude RESTORE, le ranibizumab (Lucentis®), a obtenu une AMM européenne en 2012, révisée en 2014. D'après cette AMM, le Lucentis® est indiqué en cas d'OMD atteignant la région centrale, associée à une baisse de l'acuité visuelle significative. Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni de autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu.
- Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques
- Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, le Lucentis® devra être arrêté.

- L'aflibercept (Eylea®): L'efficacité de l'aflibercept pour l'OMD a été démontrée par les études VIVID et VISTA (42). Dans ces études, deux schémas thérapeutiques (injections intravitréennes mensuelles de 2 mg d'aflibercept, ou série de 5 injections mensuelles suivies d'une injection de 2 mg tous les 2 mois) ont été

comparées au traitement par laser : les deux groupes de patients traités par aflibercept ont eu une amélioration rapide de l'acuité visuelle avec un gain moyen de 10 à 11 lettres à un an, significativement supérieur au gain obtenu avec le laser. Ce résultat s'est maintenu au cours de la deuxième année. Aucune différence n'a été observée entre les 2 schémas thérapeutiques. Une moindre progression de la RD a été observée chez les patients traités par aflibercept.

L'aflibercept a obtenu en 2015 une AMM dans le traitement de l'OMD :

- Indiqué pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD
- La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept,
- A l'instauration du traitement, Eyléa® est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.
- Après les 12 premiers mois de traitement, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.
- Le DRCR.Net a comparé l'efficacité de 3 anti-VEGFs, le ranibizumab 0,3 mg, l'aflibercept 2 mg, et le bevacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique dans une étude dénommée protocole T (43). Globalement, une efficacité clinique équivalente a été obtenue pour les 3 traitements. Mais, des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 20/40, l'efficacité des trois traitements était identique. En revanche, lorsque l'acuité visuelle était inférieure à 0,5, l'aflibercept était plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou que le bevacizumab (+19, +14, et +12 lettres respectivement à un an).

- Le bevacizumab ( Avastin® ): C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie à toutes les isoformes du VEGF, et entraîne un blocage des liaisons aux récepteurs FR1 et KDR. Malgré que les données expérimentales suggèrent une mauvaise diffusion de l'anticorps, les études récentes(44) viennent de démontré sa pénétration dans toute l'épaisseur rétinienne et ce dans un délai de 24 heures. Il est utilisé hors AMM.

Chung a rapporté sur une série rétrospective l'efficacité du bevacizumab dans l'œdème maculaire diabétique, mais sur un suivi limité (45).

Dans l'étude PACORES d'Aravelo, l'efficacité du bevacizumab à deux doses (1,25 mg et 2,5 mg) a été évaluée (46). Il s'agit d'une étude rétrospective et comparative avec des résultats à 24 mois. Les IVT de bevacizumab stabilisent ou améliorent l'acuité visuelle dans 96,4 % des cas, et la dose minimale de 1,25 mg est suffisante.

Enfin, dans l'étude BOLT (47), qui est la seule étude évaluant de façon prospective randomisée l'effet du bevacizumab par rapport au laser, on constate que le bevacizumab est plus efficace à un an dans l'œdème maculaire diffus en termes d'acuité visuelle et de diminution de l'épaisseur maculaire que le laser

Dans notre série, nous avons utilisé la dose de 1,25mg de bevacizumab. Nous avons noté une diminution de l'épaisseur fovéolaire dans 75% des cas. Cependant le gain en termes d'acuité n'est noté que chez 35% des cas.

Dans notre étude, une bonne corrélation négative entre l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne a été retrouvée, comparable aux résultats de Hee et al. (48) et Sanchez et al (49). La variabilité du niveau de corrélation entre ces deux paramètres d'une série à l'autre peut être expliquée par la différence de l'acuité visuelle moyenne des patients inclus dans chaque série et la présence d'autres facteurs

intervenant sur la baisse d'acuité visuelle tels que l'ischémie maculaire, le décollement séreux rétinien et la composante tractionnelle (50).

Le délai d'évolution de l'œdème maculaire diabétique pourrait être également un facteur de moins bonne corrélation, car pour une même épaisseur rétinienne, un œdème maculaire diabétique plus ancien pourrait s'associer à une dégradation plus importante de l'acuité visuelle (51,52).

Le type cystoïde de l'œdème maculaire diabétique est généralement la cause d'un épaissement maculaire important et est donc responsable d'une dégradation fonctionnelle. Dans notre étude, la présence de logettes cystoïdes sur la coupe OCT était statistiquement liée à une mauvaise réponse. Le siège central de la logette semble être un facteur supplémentaire de mauvais pronostic ( $p < 0,0001$ ). Kang et al. (53) ont également montré que le type cystoïde constituait un facteur de mauvais pronostic fonctionnel au cours de l'œdème maculaire diabétique

L'étude de AO Zkiris a rapporté une amélioration de l'acuité visuelle chez 80% ses patients traités après un mois de l'injection mais au cours du 3ème mois du suivi un patient s'est dégradé et un autre s'est stabilisé tandis que le reste des yeux ont continué à améliorer leur acuité. Une réduction de l'OMD est notée chez 85%.

Les principaux facteurs influençant la récupération visuelle chez nos malades sont une mauvaise acuité visuelle au départ, une durée prolongée du diabète, la présence d'une logette centrale et des anomalies structurelles de la rétine externe objectivées à l'OCT ce qui explique nos résultats en termes d'acuité visuelle malgré une diminution de l'épaisseur maculaire moyenne.

La présence d'une épaisseur rétinienne dépassant les 550u est un signe de mauvais pronostic chez nos malades. Cette valeur est notée chez 35% de nos patients ce qui explique le faible gain en acuité visuelle chez nos malades. Nous

avons remarqué que certains patients, et malgré une amélioration anatomique (diminution de l'épaisseur fovéale moyenne dans 75% des cas) ont gardé une acuité visuelle basse. Ceci peut être expliqué par les anomalies structurelles objectivées à l'OCT notamment l'altération de la couche des photorécepteurs et leurs apoptoses, la disparition de la ligne ellipsoïde, la présence d'exsudats s'accumulant au centre maculaire,

Ceci est expliqué essentiellement par le retard de consultation de nos malades et l'ancienneté du diabète ainsi que le déséquilibre glycémique et l'instabilité des chiffres tensionnels. La plupart de nos malades consultent au stade d'œdème maculaire sévère avec des épaisseurs fovéolaires élevées et des anomalies structurelles des couches rétinienne. Nous insistons à travers ce travail sur l'intérêt de la prévention primaire et secondaire adéquate avant ce stade avancé de la maculopathie diabétique (Tableau 4)

Tableau 4: résultats visuels après IIV de bevacizumab dans la littérature

Séries	PACORES d'Aravelo(46).	Kook D (55)	notre série
Nombre de cas	296	126	50
Résultats visuels			
amélioration	29%		35%
stagnation	43.6%		60%
dégradation	27.4%		5%
Epaisseur maculaire			
Avant	403.5µm	463 µm	480 µm
après	313.7µm	357 µm	320 µm
recul	5 ans	12 mois	4 mois

-le pegaptanib sodium ou Macugen® : C'est un oligo-nucléotide qui se lie de façon spécifique à une seule isoforme du VEGF : le VEGF 165. Il est actuellement en cours d'essai de phase III pour le traitement de l'OM diabétique. L'étude 1013 est une étude de phase III visant à évaluer l'efficacité du pégaptanib sodium dans l'OMD. Ses résultats ont été présentés au WOC en 2010. Elle a inclus 280 patients et a comparé deux groupes : placebo versus pégaptanib sodium (toutes les 6 semaines la première année, puis PRN la deuxième année). Le laser était possible dans les deux groupes tous les 3 mois à partir de la 18e semaine. La variation d'AV est de 1 lettre dans le groupe placebo et de 6 lettres dans le groupe pégaptanib sodium à 2 ans. 9 injections ont été réalisées en moyenne au cours de la première année. 37 % des patients ont un gain supérieur à 2 lignes dans le groupe pégaptanib (56). La fréquence de réinjection pourrait diminuer au cours de la deuxième année.

#### 4/ Les corticoïdes :

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

L'Iluvien® est un implant non biodégradable de 190 µg d'acétonide de fluocinolone, injecté dans la cavité vitrée à l'aide d'une aiguille 25G. Il permet la délivrance progressive de la fluocinolone sur une durée de 36 mois. Les études randomisées FAME A et B ont démontré l'efficacité de ce traitement par rapport à un placebo pour améliorer l'acuité visuelle chez des patients atteints d'OMD réfractaire au laser (57). Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important chez les patients rapportant une durée d'OMD supérieure à 3 ans. Des effets secondaires ont été rapportés. Presque tous les patients phaqes ont développé une cataracte à 3 ans. L'incidence d'une augmentation de la PIO (37,1% et 45,5%, pour les faible et haute doses respectivement), le besoin d'un traitement hypotonisant (38,4% et

47,3%, respectivement), la nécessité d'une chirurgie filtrante (4,8% et 8,1%, respectivement), et une trabéculoplastie (1,3% et 2,5%, respectivement) ont été supérieurs dans les 2 groupes traités par fluocinolone par rapport au groupe placebo. L'Iluvien<sup>®</sup> a une AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

L'Ozurdex<sup>®</sup> est un implant biodégradable, contenant 700 µg de dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois. L'étude MEAD, comprenant deux essais multicentriques, randomisés, de phase III, et de design similaire a évalué l'efficacité et la tolérance d'un implant intravitréen comprenant deux doses de dexaméthasone pour traiter l'OMD, soit 0,7 mg de dexaméthasone (DEX 0,7), soit 0,35 mg de dexaméthasone (DEX 0,35), par rapport à un groupe placebo (58). Le pourcentage de patients présentant une augmentation de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus à 3 ans a été significativement plus important avec DEX 0,7 (22%) et DEX 0,35 (18.4%) que dans le groupe contrôle (12%,  $p \leq 0,018$ ). Le taux de cataracte a été de 67,9% et de 64,1% pour DEX 5 0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement. Une augmentation de la PIO  $\geq 10$  mmHg a été observée dans 27,7% et 24,8% des yeux traités par DEX 0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement, et un patient dans chaque groupe ayant reçu de la dexaméthasone a eu besoin d'une chirurgie filtrante pour le glaucome. L'Ozurdex<sup>®</sup> a obtenu une AMM pour l'OMD. Il est indiqué chez les patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, chez les pseudophaques, et chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

## 5/ le traitement chirurgical :

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique anatomique et fonctionnel de la vitrectomie en cas d'OMD associée à une traction vitréo-maculaire avérée, ou à une membrane épimaculaire épaisse et rétractile (59). En l'absence de traction, les résultats de la vitrectomie ne sont pas probants. Plusieurs études randomisées ont été réalisées, utilisant des protocoles de traitement variables. Mais les résultats sont discordants. Une méta analyse récente sur l'effet de la vitrectomie sur l'OMD a conclu ainsi (59): « Il y a peu de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale pour œdème maculaire diabétique en l'absence de membrane épirétinienne ou de traction vitréo-maculaire. Bien que l'effet de la vitrectomie semble supérieur à celui du laser sur la structure de la rétine à 6 mois, il n'y a plus de bénéfice prouvé à 12 mois. De plus, il n'y a aucune preuve suggérant une supériorité de la vitrectomie sur le laser en termes de résultats visuels. »

## 6/ Les autres traitements :

### 1. les antiagrégants plaquettaires :

Deux études ont montré l'effet bénéfique des (ticlopidine et aspirine à 1g/j) pour ralentir l'augmentation de nombre de microanevrysmes, l'effet de la ticlopidine n'étant observé que chez les diabétiques insulinodépendants. (60,61). Mais l'effet observé n'a pas été considéré comme suffisamment cliniquement significatif pour que ces traitements soient recommandés pour la rétinopathie diabétique. L'EDTRS n'a pas démontré d'effet bénéfique de l'aspirine (à 650mg/j) sur l'évolution de la rétinopathie diabétique évoluée ; cependant il n'existe pas d'effet délétère de l'aspirine notamment pas de risque majoré d'hémorragie en cas de rétinopathie diabétique proliférante (62)

## 2. Les inhibiteurs de la protéine kinase c- b :

On observe une augmentation de l'activité de la protéine kinase C-  $\beta$  au cours de l'hyperglycémie dans le diabète, via l'activation de la voie du diacylglycérol(63). La PKC- $\beta$  intervient dans la signalisation intracellulaire du VEGF. Il existe deux molécules anti-PKC par voie orale

- une molécule non-spécifique — PKC412: elle inhibe aussi bien toutes les isoformes de PKC que les récepteurs VEGF 1 et 2, montrant une efficacité avec réduction significative de l'épaisseur maculaire dans une étude randomisée de l'œdème maculaire diabétique, mais entraînant des effets secondaires importants (diarrhée, nausées, vomissements et cytolysse hépatique), nécessitant l'arrêt du traitement chez 22 % des patients recevant la dose de 150 mg/j) (64).
- une molécule spécifique — le ruboxistaurin: spécifique de la PKC-  $\beta$ , elle est très bien tolérée. Son efficacité a été démontrée à la dose de 32 mg/j chez patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférante sévère (64). En revanche, il n'a été noté aucun effet sur la progression de la rétinopathie diabétique. Cela est sans doute dû au fait que : (1) l'activation de la PKC-  $\beta$  intervient tôt dans le diabète, avant même l'apparition de la rétinopathie, et chez les sujets de l'étude, les modifications structurelles et biochimiques rétiniennes étaient au-delà de la possibilité d'action d'une inhibition de la PKC-  $\beta$ , et (2) l'activité antiproliférative de la RBX est moindre que son activité anti-perméabilité (66).

### 3. RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT : (67)

#### 1. Quand traiter l'OMD ?

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

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

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

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

#### 2. Comment traiter ?

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

Outre l'équilibre des facteurs systémiques, le seul traitement à envisager est le laser

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

- OM sévère (avec atteinte centrale) : si l'OMD est surtout secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes, un traitement par laser peut être réalisé, en respectant les précautions énoncées ci dessus. Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

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

- Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel : c'est à dire s'il existe une traction vitréo-maculaire évidente en OCT, ou une membrane épimaculaire épaisse
- S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes.
- En l'absence de traction, un traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.
- Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab et aflibercept) ou l'implant de dexaméthasone.
- Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle,

- D'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère, et à fortiori une rubéose irienne
- En l'absence de contre-indications aux anti-VEGFs : antécédents cardiovasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois théoriquement), grossesse
- Mais, à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année
- Ce traitement sera proposé également en cas de contre-indications à l'Ozurdex®
- Le choix entre les 2 anti-VEGFs disponibles, Lucentis® et Eyléa® sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe. Le traitement par injections intravitréenne d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM
- Chez le patient pseudophaque et chez le patient phaque, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGFs. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte.
- Ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose..).

- Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périfovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées.

En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement par une des autres molécules pourra être réalisé, en respectant les contre-indications respectives.

Enfin, le traitement par ILUVIEN® pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous Ozurdex®.

### 3/ Schéma thérapeutique et de surveillance

Traitement par Lucentis® : il sera réalisé selon le schéma suivant

- traitement d'induction par 3 à 4 injections mensuelles
- s'il existe une amélioration de l'acuité visuelle et/ou une diminution de l'épaisseur maculaire à l'issue de cette phase, le traitement sera poursuivi mensuellement jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale ainsi que la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire soient atteints, c'est à dire jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de modification de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale pendant trois évaluations mensuelles successives.
- Après cette phase, deux stratégies sont possibles : soit suivi mensuel (ProReNata, PRN), et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et /ou augmentation de l'épaisseur maculaire, soit stratégie « Treat and extend »

comprenant des injections fixes réalisées avec des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récurrence de l'OMD.

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

#### Traitement par Eyléa® :

il sera réalisé selon le schéma fixe de l'AMM. A l'instauration du traitement, Eyléa® est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. L'AMM d'Eylea® indique qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections durant la première année. Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections. Ultérieurement, il peut être utile en fonction du contexte clinique de réaliser, un bilan fonctionnel et morphologique supplémentaire entre les injections. Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par Eyléa® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris. Après les 12 premiers mois de traitement par Eyléa®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

#### Traitement par Ozurdex® :

Après la première injection, des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la 1ère injection. Ultérieurement, des contrôles plus espacés seront possibles. Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la première injection, ou si une hypertonie oculaire

sévère non contrôlable survient, le traitement par Ozurdex® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Traitement par Iluvien® :

Des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au septième jour. Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les trois mois.

Traitement par bevacizumab :

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

#### 4. Cas particuliers

- Grossesse : un OMD peut survenir au cours de la grossesse, lors de l'aggravation de la RD. Celle-ci peut survenir, en fin de deuxième trimestre de grossesse, notamment lorsque la grossesse n'a pas été programmée et qu'une équilibration rapide de la glycémie a été nécessaire. Il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui-ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGFs doivent être évités pendant la grossesse.

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

- La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD pré-existant. L'aggravation survient en général environ 6 semaines après la chirurgie. En cas d'OMD pré-existant atteignant la région centrale, un traitement par injections

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

- Oeil vitrectomisé : du fait de l'absence de gel vitréen, une clairance plus rapide des produits injectés dans le vitré peut être observée. Avec l'implant de dexaméthasone, les études ont montré des concentrations vitréennes de dexaméthasone équivalentes 9 dans les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés (23). Peu de données sont disponibles concernant les anti-VEGFs.

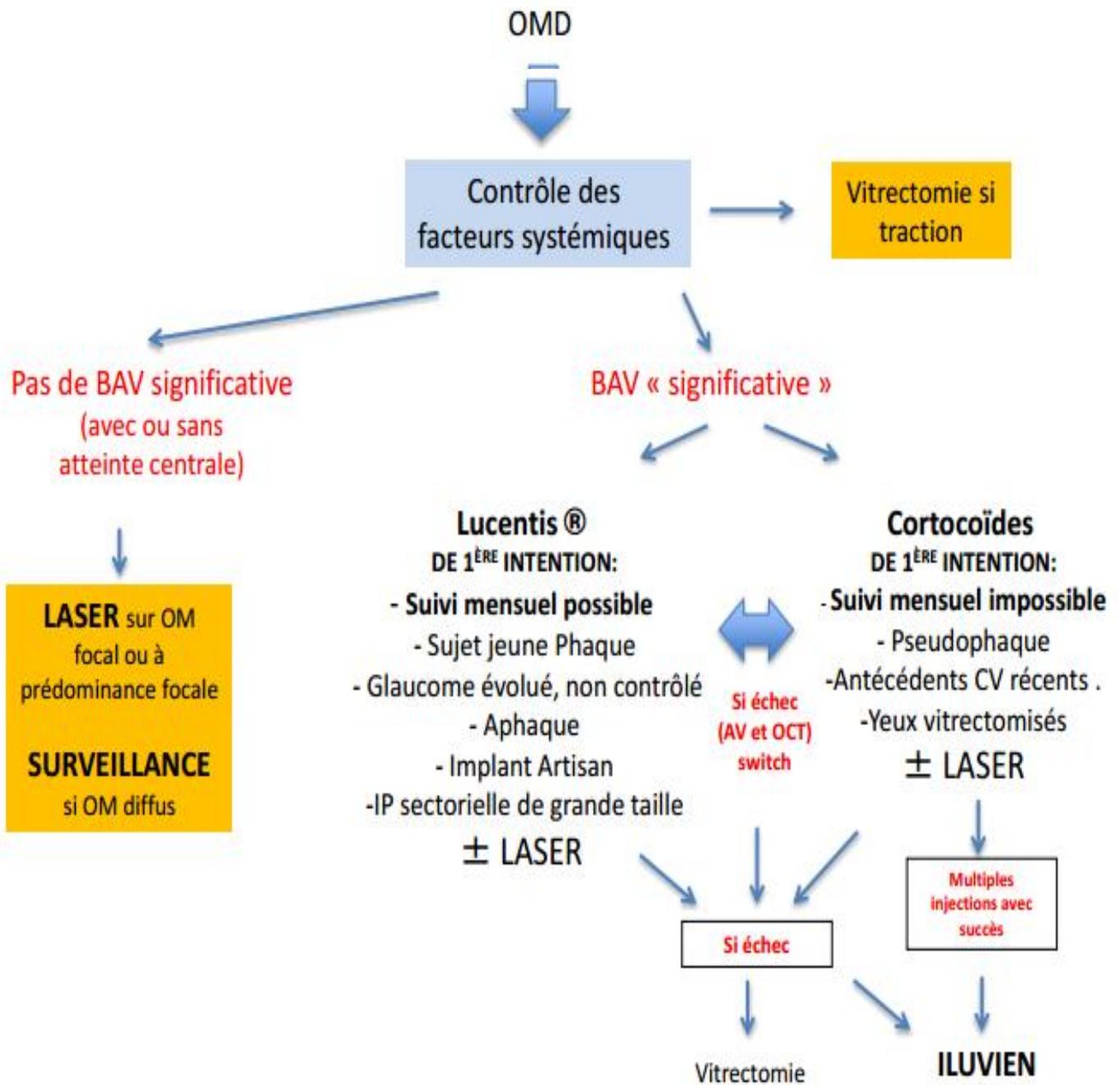
## 5 Facteurs influençant le choix des traitements :

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

- L'acuité visuelle, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment du besoin de conduire
- Type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...)
- Présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD
- Sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne
- Etat du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaque, implant à fixation irienne, aphaque
- Pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome
- Possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient
- Existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)

	SURVEILLANCE	LASER	ANTI-VEGFs	OZURDEX®
<b>Pas de baisse visuelle</b>				
OM modéré		+		
OM sévère, microanévrismes loin du centre		+		
OM sévère, microanévrismes peu nombreux ou près du centre	+			
<b>Baisse visuelle significative</b>				
Absence de cataracte			+	+/-
Pseudophaquie			+	+
Suivi mensuel non possible				+
Glaucome évolué ou non contrôlé			+	
Ischémie rétinienne sévère			+	
ATCD cardio-vasculaires récents				+
Grossesse	+			
Pré et Post chirurgie de la cataracte			+/-	+
ATCD oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)			+	
Œil vitrectomisé			+/-	+

**Principaux facteurs influençant le choix du traitement de première intention d'un OMD**



# CONCLUSION

L'œdème maculaire diabétique constitue un problème de santé publique dans notre pays. L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques. Pendant longtemps, le seul traitement de l'OMD, outre l'équilibration des facteurs systémiques, était la photocoagulation au laser. Actuellement, L'arsenal thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique comprend, l'équilibre des facteurs systémiques, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes (IVT) d'anti Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) et de corticoïdes et la vitrectomie. L'injection intra vitrénne de bevacizumab apparaît être efficace dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique diffus à court terme. En plus, la technique d'injection est facile et simple à réaliser, elle semble ainsi être une alternative de traitement pour les patients diabétiques atteint d'œdème maculaire diffus. Notre conviction est que le traitement de l'œdème maculaire fera appel à une combinaison de méthodes thérapeutiques vu l'aspect multifactoriel de cette pathologie, cette combinaison sera basée sur l'équilibre des facteurs généraux, les injections intra-vitréennes pour leur effet à court terme, et la photocoagulation au laser pour ses effets à long terme. L'injection intra vitrénne de bevacizumab tire son intérêt de la simplicité de la méthode, le peu de complications qu'elle peut générer. Plusieurs études sont nécessaires pour démontrer que l'administration de bevacizumab en intra vitrén améliore le pronostic visuel, sans effets secondaires, et ce à long terme cependant d'autres facteurs interviennent dans la récupération visuelle notamment l'ancienneté de l'installation de l'œdème maculaire diabétique, l'épaisseur fovéale importante et les anomalies structurelles rétiniennes d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'une prévention adéquate.

## ANNEXE

### FICHE D'EXPLOITATION

**IDENTITE AGE S EXE**

**DIABETE :** Type : type 1 type 2  
▪ Ancienneté du diabète :  
▪ Traitement : régime insuline ADO

**PATHOLOGIES ASSOCIEES :**

- HTA : équilibrée non équilibrée
- Dyslipidémie
- Néphropathie
- Cardiopathie
- Syndrome d'apnée de sommeil

**DONNES CLINIQUES**

Motif de consultation : BAV dépistage  
AV VL SC AV SC AV  
VP

- cataracte oui non IOL
- TIO élevé normal
- Rubéose oui non

Vitré : clair HIV

- Aire maculaire : Hgje exsudats distance : r fovéa
- RD
- Excavation papillaire :C/D nl excavée

**Angiographierétinienne :**

- ZAC : normale élargie
- OM : focal AAO  
Diffus : non cystoïde présence de logettes cystoïdes mixte
- Présence de : AMIR micro anévrysme
- Stade de la RD

OCT maculaire :

- IVR : hyaloïde post décollée attachée à la fovéa oui non  
MEM oui non
- dépression fovéale : normale réduite effacée
- OM : Focal :
  - Diffus cystoïde non cystoïde
- Présence d'exsudats : extra rétrofovéolaire
- DSR : oui non
- Analyse de l'EP : normal aminci
- Quantification de l'OM : EMC EM
  - Ligne des photorécepteurs : absente discontinue

Biologie : \_\_\_\_\_ Hg Prie des 24H FR Ip holter

LES DONNEES DE LA PEC :

Equilibre des FDR \_\_\_\_\_ oui non

- Côté : droit gauche
- Nombre d'IIV par œil :
- Suivi
- AV finale : après 3 mois  
Après 6 mois (finale)
- Suivi OCT : IVR
  - DF
  - OM : EM EMC :
  - Exsudats :
    - DSR disparition diminution persistance
    - Analyse de l'EP
    - couche des photorécepteurs
    - Complications :

# BIBLIOGRAPHIES

1. BEHAR-COHEN F, KOWALCZUK L, KELLER N, SAVOLDELLI M, AZAN F, JEANNY J-C. Anatomie de la rétine. Ed Elsevier Masson Ophtalmologie 2009 ; 21-003-C-40.
2. PULIDO JS. Rétinopathie diabétique : Anatomie fonctionnelle de la rétine, de la choroïde et du vitré. In Rétine, choroïde, vitré. 2005;pp :9-14. Ed Elsevier.
3. F.Behar-Cohen, L.Kowalczuk, N.Keller et al. Anatomie de la rétine. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Ophtalmol.2009, 21-003-C-40.
4. Dorra Sellami, anatomie et physiologie de l'œil. Cours de DCEM3. Université de Sfax, Faculté de Médecine de Sfax. 2008.
5. Serge Nataf. Histologie d'oeil. Cours de PCEM2 université de Lyon. 135
6. M.Pâques, P. Massin, A. Gaudric et al. Physiologie des vaisseaux rétinien. Encycl Med Chir (Elsevier Paris), Ophtalmol.1998. 21-024-C-20.
7. S.Esser , K. Wolburg , H. Wolburg et al. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestration in vitro. Cell Biol, 1998. 23: 947-959.
8. BARBER AJ, ANTONETTI DA, GARDNER TW: Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. Invest Ophthalmol Vis Sci 41:3561-8, 2000
9. Avery R.L, Pearlman J, Pieramici D.J. et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology, 2006, 113:16951-15
10. MASSIN P, PAQUES M. Epidémiologie et physiopathologie de la rétinopathie diabétique. Encycl Méd Chir (Elsevier), Paris. Ophtalmologie 2001, 21-240-F-10, 6p.
11. KEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, DAVIS MD, DEMETS DL. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology. 1984 ; 91:1464-1474.

12. KEIN R, KLEIN BEK, MOSS SE, CRUICKSHANKS KJ. The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998 ;105:1801-15.
13. ZANDER E, HERFURTH S, BOHL B, HEINKE P, HERRANN U, KOHNERT KD, ET AL. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 : associations with risk factors. *Br J Ophthalmol*. 2000 ; 84:871-6
14. BRESNICK GH. Œdème maculaire diabétique. In : Grange JD. La rétinopathie diabétique. *Rapport Soc Fr Ophthalmol*. Paris, Masson. 1995; 315-35.
15. LOPPE DE FARIA JM, JALH AE, TREEMPE CL, MC MEEL JW. Diabetic macular edema : risk factors and concomitant. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999 ;77:170-5.
16. JEDDI BLOUZA A, KHAYATI L, MALOUCHE N, SLIM B, AZEIZ S, ISSAOUI A, ZOUARI B. Facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique. *J Fr Ophthalmol*. 2005 ;28:1033-1038.
17. UKPDS : UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998;317:703-13.
18. DELCOURT C, VILLATE-CATHELINEAU B, VAUZELLE-KERVROEDAN F, PAPOZ L, AN THE CODIAB-INSERM-ZENECA PHARMA STUDY GROUP. Clinical correlates of advanced retinopathy in type II diabetic patients: Implications for screening. *J Clin Epidemiol*. 1996 ;49:679-85
19. CHEW EY, KLEIN ML, FERRIS III FL, REMALEY NA, MURPHY RP, CHANTRY K, ET AL. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report number 22. *Arch Ophthalmol*. 1996 ;114:1079-84

20. NONAKA A, KIRYU J, TSUJIKAWA A, YAMASHIRO K, NISHIJIMA K, KAMIZURU H, ET AL. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in non photocoagulated retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002 ;43:1204-9
21. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW et al. The role of vitreous in diabetic macular edema. Ophthalmology 1988 ; 95 : 1335-1339
22. Nasrallah FP, van de Velde F, Jalkh AE, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Importance of the vitreous in young diabetics with macular edema. Ophthalmology 1989;96: 1511-1517A
23. HEIJ EC, HENDRIKSE KESSELS AG, DERHANG PJ. Vitrectomy results in diabetic macular edema without evident vitreomacular traction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001 ;239:264-70
24. NODYE ROTH PA, GRANGE JD, HAJJI Z. Œdème maculaire cystoïde du diabétique et vitrectomie. Résultats préliminaires: à propos de 19 cas. J Fr Ophthalmol, 2003 ;26:38-46
25. DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000; 342: 381-9
26. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-13.
- 27 . WEST SD, NICOLL DJ, STRADLING JR, prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. THORAX, 2006. 61 :945-950
28. HARSCH IA, SCHAHIN SP, BRUCKNER K. the effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patient with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. Respiration. 2004, 71 ;252-259

29. Type 2 diabetes treatment : French recommendations for good practice AFSSAPS HAS 2006. *Diabetes Metab* 2006 ; 32 :643-648
30. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
31. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009 Mar;127(3):245-51.
32. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-77.e35.
33. 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 Apr;118(4):615-25
34. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-77.e35.
35. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):609-14.

36. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):375–81.
37. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices*. 2012 Mar;9(2):189–11 97.
38. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al, RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789–801.
39. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al, RIDE and RISE Research Group. Longterm outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013–22.
40. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, et al; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045–53.
41. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):367–74.
42. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247–54.

43. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015 Mar 26;372(13):1193-203.
44. Intravitreal Bevacizumab (AVASTIN) Therapy for persistent diffuse diabetic macular edema, *RETINA, the journal of retinal and vitreous diseases*, 2006, volume 26, number 9
45. Chung, Eun Jee MD\*†; Roh, Mi In MD†; Kwon, Oh Woong MD†; Koh, Hyung Jun MD. Effects of Macular Ischemia on the Outcome of Intravitreal Bevacizumab Therapy for Diabetic Macular Edema *Retina: July/August 2008 - Volume 28 - Issue 7 - pp 957-963*
46. J. Fernando Arevalo, MD, FACS, correspondence email, Jans Fromow-Guerra, MD, Hugo Quiroz-Mercado, MD, Juan G. Sanchez, MD, Lihteh Wu, MD, Mauricio Maia, MD, Maria H. Berrocal, MD, Adriana Solis-Vivanco, MD, Michel E. Farah, MD, Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-Month Follow-up. *Ophthalmology* April 2007 Volume 114, Issue 4, Pages 743-750
47. Michel Michaelides, MD, FRCOphth, \*correspondence email, Andrew Kaines, FRANZCO, \*asterisk, Robin D. Hamilton, DM, FRCOphth, Samantha Fraser-Bell, PhD, FRANZCO, Ranjan Rajendram, MD, MRCOphth, Fahd Quhill, FRCOphth, Christopher J. Boos, MRCP, MD, Wen Xing, BSc, Catherine Egan, FRANZCO, Tunde Peto, MD, PhD, Catey Bunce, DSc, R. David Leslie, MD, FRCP, Philip G. Hykin, MD, FRCOphth. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology*. June 2010 Volume 117, Issue 6, Pages 1078-1086.e2

48. Hee M.R., Puliafito C.A., Duker J.S., Reichel E., Coker J.G., Wilkins J.R., and al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography *Ophthalmology* 1998 ; 105 : 360-370
49. Sanchez-Tocino H., Alvarez-Vidal A., Maldonado M.J., Moreno-Montanes J., Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ; 43 : 1588-1594
50. Otani T., Kishi S., Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography *Am J Ophthalmol* 1999 ; 127 : 688-693
51. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Relationship between Optical Coherence Tomography-Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema *Ophthalmology* 2007 ; 14 : 525-536
52. Tabare E., Segal A., Leutengger M., Ducass A. Etude clinique et facteurs pronostiques de la rétinopathie diabétique oedémateuse *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1992 ; 4 : 427-431
53. Kang S.W., Park C.Y., Ham D.I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 313-322
54. Ozkiriş A1. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2009 Mar;23(3):616-20. doi: 10.1038/eye.2008.40. Epub 2008 Apr 25.
55. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008 Oct;28(8):1053-60.

56. A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. Study results presented in part at: Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting, May 1–5, 2005; Fort Lauderdale, Florida. October 2005 Volume 112, Issue 10, Pages 1747–1757
57. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125–213
58. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31(5):915–923.
59. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014 ;49:188-195
60. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD study group. *Arch Ophthalmol* 1990 ;108 : 1577-1583
61. Effect of aspirin treatment on diabetic retinopathy. EDTRS report number 8 Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology* 1991 ;98 :757-765
62. JOHN CONRATH, AMÉLIE LECLEIRE-COLLET, ALI ERGINAY, PASCALE MASSIN, Mini-revue, La maculopathie diabétique, , STV, vol. 17, n° 8, octobre 2005
63. De La Cruz JP, Gonzalez-Correa JA, Guerrero A, de la Cuesta FS. Pharmacological approach to diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004;20:91-113.
64. Campochiaro PA and the C99-PKC412-003 Study Group. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45:922-31.

65. The PKC-DRS Study Group. The effect of Ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2005;54:2188-97.
66. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective  $\beta$ -isoform-selective inhibitor. *Diabetes*, 1997;46:1473-80.
67. Traitement de l'œdème maculaire diabétique. Rédigé avec l'aide de Pascale MASSIN, Stéphanie BAILLIF, Catherine CREUZOT-GARCHER, Franck FAJNKUCHEN, Laurent KODJIKIAN, validé par la Fédération France Macula (FFM) et le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine(CFSR). [www.sfo.asso.fr/.../Recommandations\\_traitement\\_OMD\\_juin15](http://www.sfo.asso.fr/.../Recommandations_traitement_OMD_juin15)