

Remerciements

A mon maître

Monsieur le Professeur Benatiya Andaloussi Idriss

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Mon Maître

Madame le Professeur Abdellaoui Meriem

Permettez-moi de vous remercier quant à vos efforts et le temps que vous nous avez consacré tant bien humainement parlant que professionnellement, Votre compétence et votre disponibilité envers l'ensemble des résidents font de vous un modèle sans nulle autre pareil. De ce fait, je vous dédie ces quelques mots pour témoigner de mon profond respect.

A Tous Nos Maîtres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir.

Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

A ma très chère famille

Nul mot ne pourrait exprimer mon profond attachement et reconnaissance pour l'amour, la tendresse, le soutien et la présence dans mes moments les plus difficiles,

Puisse Dieux, tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

SOMMAIRE

Introduction	8
Rappels	11
I. Anatomie de la rétine:	12
II. Anatomie du vitré :	24
III. Physiologie	26
Matériel et méthodes	31
I. Critères d'inclusion :	33
II. Critères d'exclusion :	33
III. Cadre d'étude :	34
IV. Le suivi :	35
V. L'injection intra vitréenne de Bévacicumab (Avastin) :	36
VI. Recueil des données :	36
VII. Saisie et analyse des données :	36
VIII. Le consentement :	37
Résultats	38
I. Caractéristiques générales des patients :	39
II. Facteurs de risque généraux :	41
III. Données cliniques avant IVT :	42
1. Acuité visuelle initiale	42
2. Statut cristallinien :	42
3. La sévérité de l'hémorragie intravitréenne :	42
4. Données de l'échographie :	43
IV. Résultats à 12 mois :	45
1. La réponse anatomique :	45
2. La réponse fonctionnelle :	46
3. La vitrectomie :	46
4. Les injections intravitréennes (IVT) :	46

5. La résorption :	47
6. La photocoagulation pan rétinienne (PPR) :	47
7. Resaignement :	48
8. Le décollement de rétine tractionnel DRT :	49
9. L'OCT maculaire :	49
10. Complications :	50
Discussion	51
I. Physiopathologie :	52
1. Physiopathologie de la rétinopathie diabétique proliférante RDP : update	52
2. Histoire de la hiv dans la RDP :	61
II. Traitement	65
1. La photocoagulation pan rétinienne (PPR):	65
2. Le traitement par anti VEGF dans la RDP :	66
3. La chirurgie par vitrectomie :	69
III. Discussion résultats à 12 mois :	69
1. La réponse fonctionnelle :	69
2. La réponse anatomique :	70
3. La résorption :	70
4. Le décollement de rétine tractionnel DRT :	71
5. Complications :	72
Conclusion	73
Résumé	75
Références	79

Abréviation

OMD	: œdème maculaire diabétique
OD	: œil droit
OG	: œil gauche
VEGF	: vascular endothelial growth factor
SPSS	: Statistical package for the social sciences
AV	: acuité visuelle
RD	: rétinopathie diabétique
RDP	: rétinopathie diabétique sévère
HV	: hémorragie du vitré
HIV	: hémorragie intra vitréenne
HRH	: hémorragie rétro hyaloidienne
EP	: Epithélium pigmentaire
BHRI	: barrière hématorétinienne interne
BHRE	: barrière hématorétinienne externe
IVT	: injections intravitréennes
LE	: ligne ellipsoïde
MLE	: membrane limitante externe
DPV	: décollement postérieur du vitré

INTRODUCTION

La rétinopathie diabétique est la principale cause de perte de vision sévère chez les adultes en âge de travailler dans le monde [1]. La rétinopathie diabétique proliférante (RDP) est due à une ischémie rétinienne et se caractérise par le développement d'une néovascularisation rétinienne. Ces vaisseaux sanguins anormaux et non fonctionnels peuvent se développer le long de la surface du vitré et peuvent entraîner un saignement dans la cavité vitréenne ou une prolifération fibrovasculaire pouvant se compliquer de décollement de la rétine tractionnel (DRT).

Pendant des années, la photocoagulation panrétinienne (PPR) a été la norme pour le traitement de la RDP à haut risque [1]. En présence d'une hémorragie intra vitréenne, la rétine est cachée par cette hémorragie et le traitement par PPR devient impossible. Dans ces cas, si l'HV ne disparaît pas, la vitrectomie par la pars plana (PPV) devient nécessaire, exposant le patient à un ensemble de complications potentielles [4]. De plus, la chirurgie seule ne suffit pas à exclure la possibilité d'un nouveau resaignement, qui a été signalée dans 20 à 40% des yeux après une vitrectomie pour une hémorragie du vitré sur RDP [5].

Le tissu rétinien hypoxique induit une augmentation de la production du facteur de croissance VEGF, un agent angiogénique, qui joue un rôle majeur dans le développement de la néovascularisation [3]. Le Bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé actif contre toutes les isoformes du VEGF-A3. Il a été démontré que le traitement anti-VEGF provoque une régression de la néovascularisation et peut potentiellement empêcher de nouvelles hémorragies [6]. La combinaison du Bévacizumab et du PRP pour la PDR s'est déjà avérée efficace pour la régression de la néovascularisation [1,3]. Par ailleurs de nombreuses études ont démontré l'intérêt des anti VEGF dans le traitement de la RDP [7].

À ce jour, il existe peu de littérature sur l'effet de l'utilisation des injections intravitréennes anti-VEGF seules comme traitement de première intention pour l'HV chez les patients atteints de RDP [7].

Le but de ce travail est d'évaluer l'efficacité du Bévacizumab dans le traitement de l'hémorragie du vitrée compliquant une rétinopathie diabétique proliférante.

RAPPELS

I. Anatomie de la rétine:

La rétine est la membrane la plus interne du globe oculaire, elle recouvre toute la surface de la choroïde de la papille à l'ora serrata. Il s'agit d'une fine membrane, rosée transparente et très vascularisée. Elle s'étend à la partie interne à la face postérieure du corps ciliaire et l'iris par une rétine atrophique.

1. Anatomie topographique :

a. Rétine centrale :

La rétine centrale ou Macula correspond à la surface située entre les arcades vasculaires, elle est de 5,5 mm de diamètre centrée à 3,0 mm en temporal et 0,8 mm en inférieur du centre de la papille. (Figure 1)

Le centre de la macula (1,5 mm) est appelé fovéa (ou fovea centralis) ; La fovéa a une dépression centrale connue comme étant la fovéola, zone dont le diamètre est de 0,35 mm. L'hyper centre de la fovéola est une petite dépression de 150 à 200 μm de diamètre, appelé l'umbo.

Au centre de la fovéa, il existe une région dépourvue de vaisseaux rétiniens : c'est la zone avasculaire centrale (ZAC). Un anneau de 0,5 mm de largeur entourant la fovéa est appelé parafovéa. Entourant cette zone, la périfovéa est un anneau d'environ 1,5 mm de large.

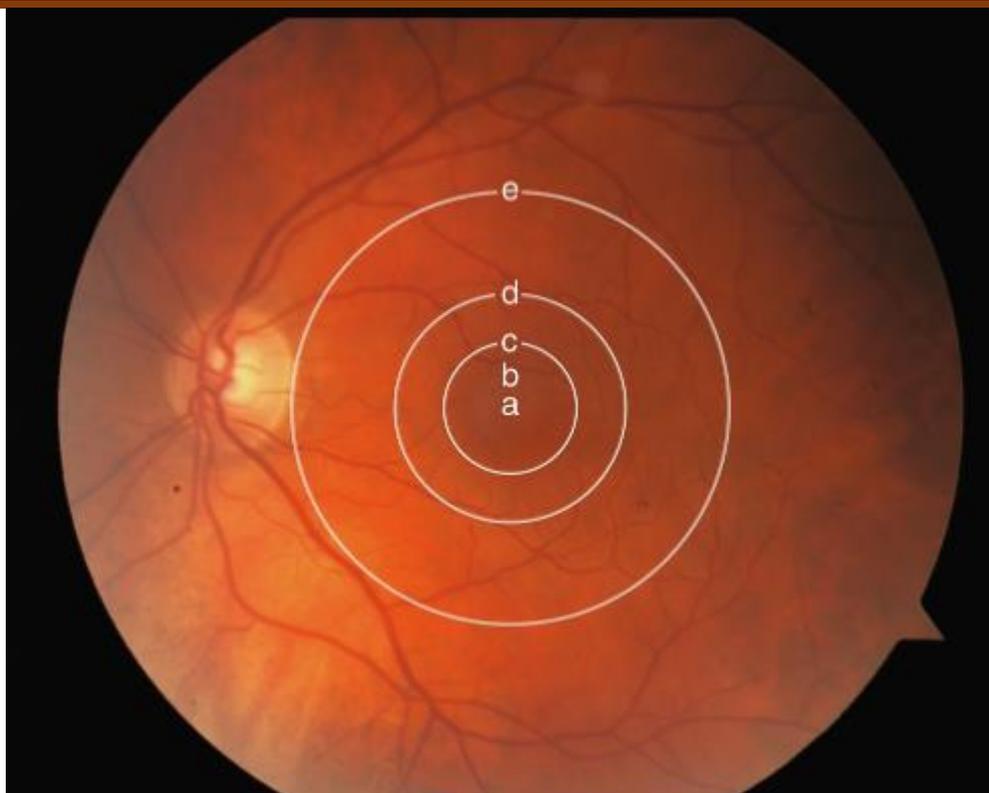


Figure 1 : image du fond d'œil. a = umbo ; b = fovéola ; c = fovéa ; c à d = macula parafovéolaire ; d à e = macula périfovéolaire ; e = macula. [9]

b. Rétine périphérique :

La rétine périphérique est classiquement subdivisée en quatre zones par Duke-Elder :

- la périphérie proche, qui prolonge la rétine centrale sur 1,5 mm
- la périphérie moyenne, mesurant 3 mm ;
- la périphérie éloignée, étendue sur 9 mm à 10 mm en temporal et 16 mm en nasal ;
- l'ora serrata (figure 2 et 3), ou extrême périphérie, mesurant 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

Cliniquement, il est habituel de séparer :

- une rétine centrale en arrière de la ligne d'émergence sclérale des veines vorticineuses
- une rétine périphérique entre l'ora serrata et les veines vorticineuses.

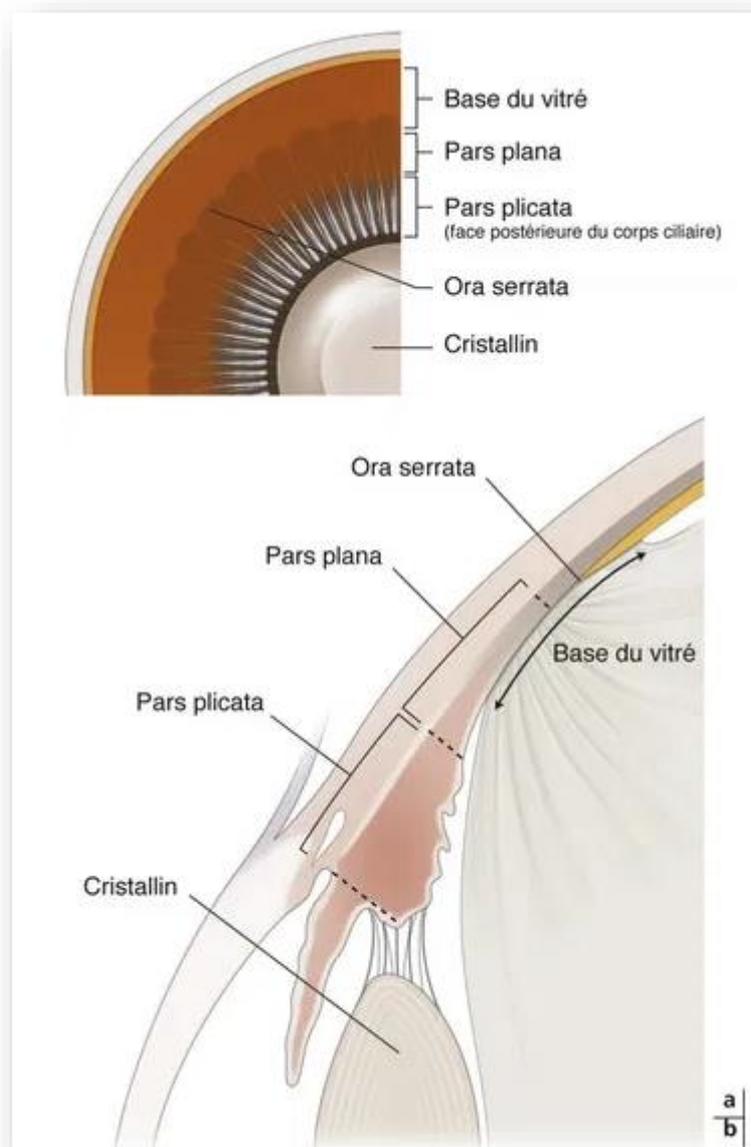


Figure 2 : Ora Serrata. a. vue postérieure. b. coupe sagittale [8]

2. Anatomie microscopique de rétine :

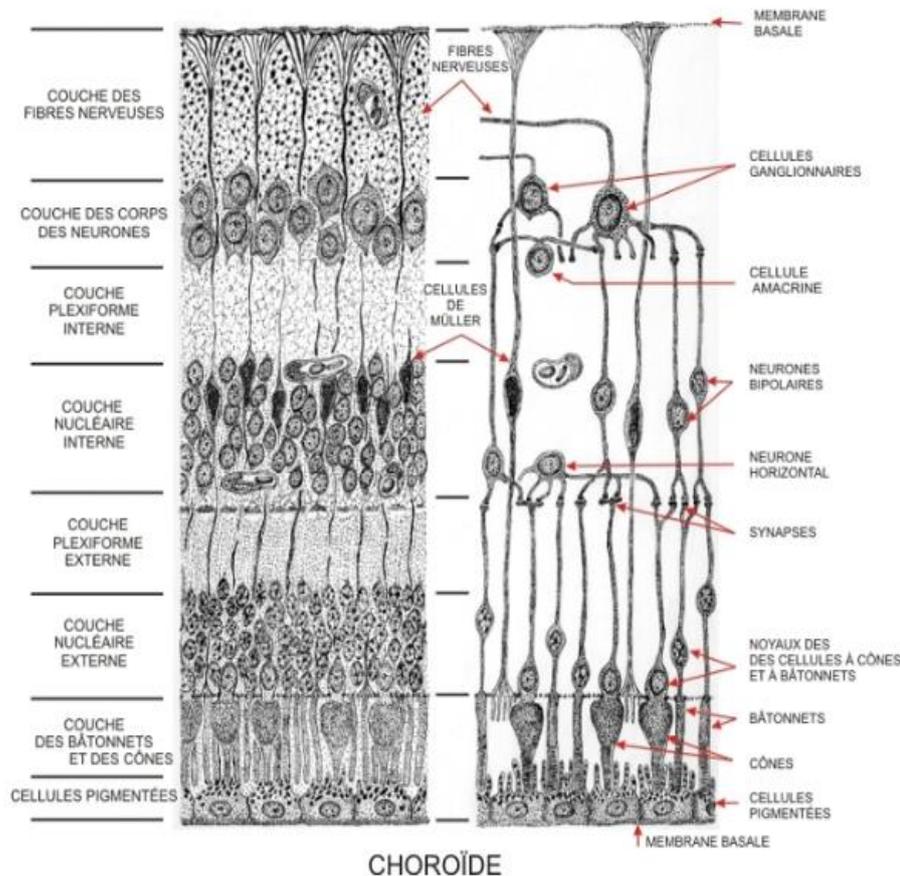


Figure 3 : Coupe histologique schématique montrant la disposition des couches rétinienne[10]

En coupe histologique, on différencie 10 couches (Figure 3) qui sont de dehors en dedans :

a. L'épithélium pigmentaire rétinien :

L'épithélium pigmentaire (EP) de la rétine est une couche monocellulaire de cellules hexagonales s'étendant de l'ora serrata au nerf optique. Il est en continuité avec l'épithélium du corps ciliaire. Il est séparé de la choriocapillaire par la membrane de Bruch. Les cellules de l'EP sont hexagonales, cubiques d'environ 16 µm de diamètre.

Dans la macula, cependant, les cellules sont plus grandes et plus denses qu'au niveau de la périphérie. Chaque cellule possède :

- une partie apicale qui enveloppe les segments externes des photorécepteurs via des microvillosités.
- deux surfaces latérales par le biais desquelles les cellules adjacentes sont étroitement apposées et reliées par des jonctions serrées (Zonula Occludens) près de l'apex, formant des liaisons apicales et la barrière hématorétinienne externe.
- une base qui présente une invagination de la membrane plasmique.

b. Segments externes et internes des photorécepteurs :

On distingue deux types de photorécepteurs : les cônes et les bâtonnets. Ils sont formés de deux articles. Dans les sections verticales de la rétine préparée pour la microscopie optique, les bâtonnets et les cônes peuvent être distingués assez facilement. (Figure 3)

Les cônes sont des structures robustes de forme conique dont les corps cellulaires sont situés dans une seule rangée juste en dessous de la membrane limitante externe (OLM) et de leurs segments interne et externe font saillie dans l'espace sous-rétinien en direction de l'épithélium pigmentaire.

Les bâtonnets, en revanche, sont en forme d'une tige mince. Leurs segments interne et externe remplissent la zone entre les plus grands cônes et semblent s'étirer jusqu'aux cellules de l'épithélium pigmentaire.

La microscopie électronique permet une meilleure visualisation des structures :

- Le segment externe est rempli de piles de membranes (sous forme de disques), qui contiennent les molécules de pigment visuelles telles que les rhodopsines.

- Le segment interne contient des mitochondries, des ribosomes et des membranes où les molécules d'opsine sont assemblées afin de faire partie des disques des segments externes. [12]

c. Membrane limitante externe :

Elle n'est pas une véritable membrane mais plutôt une zone de densification. Elle est située à la base du segment externe des photorécepteurs, et correspond à des desmosomes entre les articles internes des photorécepteurs et les cellules de Müller. Elle limite l'espace sous-rétinien et constitue une barrière à la diffusion des grosses molécules (barrière hémato-rétinienne). [13]

d. Couche nucléaire externe :

Elle contient les corps cellulaires où est situé le noyau des photorécepteurs. Les noyaux des cônes sont légèrement plus gros que ceux des bâtonnets et contiennent moins d'hétérochromatine. Les corps cellulaire se poursuivent par le pédicule synaptique qui contient des faisceaux de microfilaments, des microtubules et des rubans synaptiques entourés de nombreuses vésicules. Ce pédicule, appelé aussi pôle neurotransmetteur, libère des neurotransmetteurs et principalement le glutamate. [14]

e. Couche plexiforme externe :

Un certain degré d'intégration du message visuel se poursuit à la première synapse de la rétine, dans la couche plexiforme externe. Les pédicules des cônes et des bâtonnets forment des synapses avec les cellules bipolaires et les cellules horizontales.

La synapse (figure 4) avec les photorécepteurs est caractérisée par la présence, dans une invagination des pieds des bâtonnets et des cônes, d'un ruban synaptique entouré de nombreuses vésicules synaptiques. Elle a un arrangement en triade avec un ruban synaptique et trois éléments post-synaptiques : deux dendrites des cellules horizontales constituant les éléments latéraux et une ou deux dendrites des cellules bipolaires correspondant l'élément central.

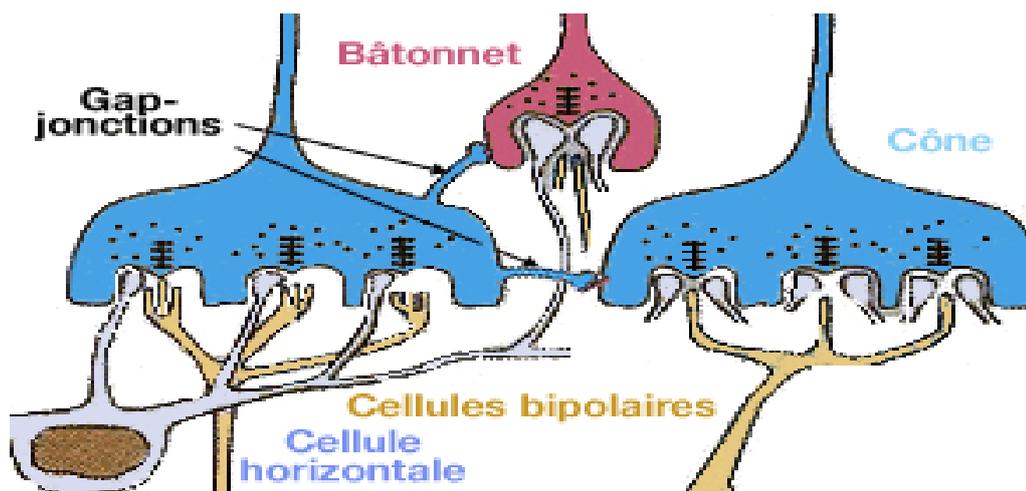


Figure 4 : Connexions synaptiques des cônes et des bâtonnets avec les cellules bipolaires et horizontales [13]

f. Couche nucléaire interne :

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

Les cellules bipolaires sont les premiers neurones. Elles reçoivent les informations des cônes et des bâtonnets et transmettent les signaux vers les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires.

Il existe un seul type de cellules bipolaires pour les bâtonnets, c'est une cellule «ON » dont la partie terminale de l'axone est située dans la partie la plus interne de la couche plexiforme interne.

Pour les cônes, on distingue :

- Des cellules bipolaires « ON » qui forment une synapse invaginante avec un pédicule du cône et dont l'axone se termine dans la partie la plus interne de la couche plexiforme interne ;

- Des cellules bipolaires « OFF » caractérisées par une synapse non invaginante et dont l'axone se termine dans la partie la plus externe de la couche plexiforme interne [13].

g. Couche plexiforme interne :

Elle est le siège des synapses entre les cellules bipolaires et amacrines et les cellules ganglionnaires. Son épaisseur varie de 18 à 36 µm.

h. Couche des cellules ganglionnaires :

Cette couche contient les corps cellulaires des cellules ganglionnaires qui correspondent aux deuxièmes neurones. Leurs dendrites sont situées dans la couche plexiforme interne et leurs axones forment les fibres nerveuses et le nerf optique. D'un point de vue fonctionnel, les cellules ganglionnaires qui font synapse avec les cellules bipolaires « ON » sont dites cellules ganglionnaires de type « ON » et celles qui font synapse avec les cellules bipolaires « OFF » sont dites « OFF ».

i. Couche des fibres nerveuses :

Cette couche contient les axones non myélinisés des cellules ganglionnaires qui se prolongent pour former le nerf optique. Les axones sont entourés par les cellules de Müller et les cellules gliales.

j. Membrane limitante interne

La membrane limitante interne recouvre la surface rétinienne et correspond à une membrane basale, elle est associée aux pieds des cellules de Müller et aux fibrilles de collagène du vitré. Elle est colorée par le PAS.

3. Rapports : [14–16]

a. Rapports externes de la rétine

L'épithélium pigmentaire recouvre la choroïde et adhère fortement à la membrane de bruch qui limite en dedans cette couche vasculaire. La choroïde contient principalement des vaisseaux : artères, veines, capillaires formant la choriocapillaire qui assure, par ses capillaires fenestrés recevant un flux sanguin important, les apports métaboliques des couches les plus externes de la rétine (y compris de la fovéola qui ne comporte pas de couche interne)

b. Les rapports internes de la rétine

La membrane limitante interne, épaisse de 0,2 μm à 1 μm , constituée des membranes basales ou pieds des cellules de Müller, est au contact du vitré : la base du vitré en avant et la membrane hyaloïde postérieure en arrière. Certaines fibrilles vitréennes de la hyaloïde postérieure traverseraient la membrane limitante interne pour venir au contact des cellules de Müller, constituant ainsi des adhérences vitréorétiniennes, dont les plus importantes sont au niveau de la base du vitré, autour de la papille, au niveau maculaire et au niveau de certains vaisseaux.

c. Limites de la rétine

En arrière, la rétine s'arrête au niveau du canal choroïdoscléral limitant la papille. À ce niveau, il n'y a aucune cellule photoréceptrice. Les axones des cellules ganglionnaires constituant les fibres optiques remplissent ce canal pour former le nerf optique. Au niveau de la papille, émerge l'artère centrale de la rétine et se forme le tronc de la veine centrale de la rétine.

En avant, l'extrême périphérie rétinienne au niveau de l'ora serrata se présente comme une ligne festonnée composée de « dents » et de « baies ». Elle est située à 6,5 mm du limbe en temporal et 5,7 mm en nasal.

En avant de l'ora serrata, la pars plana du corps ciliaire est recouverte dans sa partie postérieure par la base du vitré. L'ora peut être située plus en arrière chez le myope fort.

La base du vitré s'étend entre une limite antérieure fixe située au milieu de la pars plana du corps ciliaire, et une limite postérieure variable reculant avec l'âge, toujours située en arrière de l'ora serrata. Cette zone est une zone d'adhérence majeure entre vitré, rétine et corps ciliaire, et il est impossible de séparer rétine et vitré à ce niveau.

4. La vascularisation rétinienne [15]

a. Vascularisation artérielle

La rétine reçoit son apport sanguin par un double système :

✓ **La choriocapillaire**

Elle vascularise les couches externes et notamment les photorécepteurs. Ce réseau capillaire joue un rôle fondamental dans la vascularisation fovéolaire.

✓ **Un système d'artères intrarétiniennes**

Ce sont des branches de l'artère centrale de la rétine. Ce système prend en charge l'apport artériel aux couches internes de la rétine. A ce réseau, peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères ciliorétiniennes.

• **La vascularisation des couches externes diffère des couches internes :**

✓ **Vascularisation des couches externes**

Elle se fait par diffusion à partir de la choriocapillaire, à travers la membrane de Bruch. La choriocapillaire forme une couche unique de capillaires d'un diamètre allant de 12 μ (au niveau maculaire) à 200 μ (au niveau de l'ora serrata). Elle provient des ramifications en arrière des artères ciliaires courtes postérieures et en avant des artères récurrentes du grand cercle artériel de l'iris.

✓ **Vascularisation des couches internes**

Elle est assurée principalement par les branches de l'artère centrale de la rétine et accessoirement par des artères ciliorétiniennes inconstantes. Classiquement-, juste après son émergence de la papille, elle se divise en 2 branches supérieure et inférieure qui se redivisent très vite pour donner 4 branches : 2 artères temporales, supérieure et inférieure, et 2 artères nasales, supérieure et inférieure. Artères et artéioles rétiniennes donnent naissance aux capillaires rétiniens. Leur principale caractéristique est d'être des capillaires continus, non fenêtrés, ce qui les oppose à ceux de la choriocapillaire.

Ce réseau vasculaire se divise en 2 systèmes :

- Un système superficiel : situé au niveau de la couche des cellules ganglionnaires.
- Un système profond : situé au niveau de la couche nucléaire interne.
- **Région avasculaire centrale** :

Dans la macula, la vascularisation se densifie dans la région du clivus, puis se raréfie à mesure que la rétine s'amincit à l'approche de la fovéa. Autour de la fovéa, les artéioles précapillaires et les veinules précapillaires ont une disposition radiaire. Autour de celle-ci, les capillaires forment un anneau continu de taille variable, délimitant une zone avasculaire centrale. La taille de cette zone peut varier d'une absence complète à plusieurs centaines de microns de diamètre. En général, les patients ayant un fond d'œil clair ont une zone avasculaire centrale plus petite.

b. Vascularisation veineuse

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine. Les veinules de petit calibre (1 à 2 μ), se réunissent de façon centripète, de l'ora vers la papille pour fournir des veines de plus en plus importantes qui se drainent habituellement dans 4 troncs : les veines temporales supérieure et inférieure, les veines nasales supérieure et inférieure. La jonction des 2 branches-supérieures forme la veine

supérieure; celle des 2 branches inférieures, la veine inférieure. Ces 2 troncs vont se réunir pour former la veine de la rétine au niveau de la papille. Ainsi formé, le tronc veineux central se place sur le flanc temporal du tronc de l'artère centrale et chemine avec elle dans le nerf optique. Elle le quitte en même temps que l'artère, parfois plus en arrière, et va gagner le sinus caverneux, soit isolément, soit en se jetant dans la veine ophtalmique supérieure, parfois dans la veine ophtalmique moyenne.

II. Anatomie du vitré :

Le vitré, ou corps vitré, remplit toute la partie postérieure du globe oculaire, tapissant la rétine en arrière, la face postérieure du cristallin et de la zonule en avant.

1. Mensurations

Sur un œil emmétrope, le vitré mesure 16,5 mm dans le sens antéropostérieur. Son volume est de 4 ml.

2. Composition

Le vitré est un gel formant une matrice extracellulaire transparente, fortement hydratée (contenant 98 % à 99 % d'eau), des fibres très longues constituées de collagène de types II, V, IX et XI, des glycoaminoglycanes et de l'acide hyaluronique. Quelques cellules dénommées hyalocytes et des fibroblastes sont présents en son sein. Le vitré est limité par la membrane hyaloïde qui, en arrière de l'ora serrata, est en contact étroit avec la lame basale des cellules de Müller, encore dénommée membrane limitante interne de la rétine.

3. Rapports antérieurs du vitré

La membrane hyaloïde antérieure adhère fortement à la face postérieure du cristallin au niveau de l'area de Vogt (ou fossette patellaire) de 5 mm de diamètre. L'adhérence est dénommée ligament de Wieger. Au niveau de la zonule, la membrane hyaloïde est à distance, limitant une zone rétrozonulaire prévitreuse, le canal de Hannover

4. Rapports postérieurs du vitré (figure 5)

Les adhérences les plus fortes se situent au niveau de la base du vitré, de la papille optique, de la macula et des vaisseaux rétinien. Au pôle postérieur, l'adhérence se fait sous la forme d'une feuille au niveau du disque optique, de la région péripapillaire et de la macula. La membrane limitante interne est très fine à ce niveau ; la présence de cette

plaque d'attache au niveau de la région fovéale expliquerait les modifications induites par la traction vitréenne. La membrane limitante interne se poursuit à la surface de la papille en formant la membrane limitante interne d'Elschnig, plus fin, dépendant des astrocytes papillaires. Au niveau des vaisseaux rétiniens, des structures en forme d'araignée entourant les vaisseaux et connectées dans la membrane limitante interne sont décrites. La base du vitré s'étend de 1,5 mm à 2 mm en avant et de 1 mm à 3 mm en arrière de l'ora serrata. À ce niveau, l'adhérence vitréorétinienne est forte, constituée par de gros faisceaux de fibrilles vitréennes venant s'insérer dans la lame basale des cellules gliales rétiniennes.

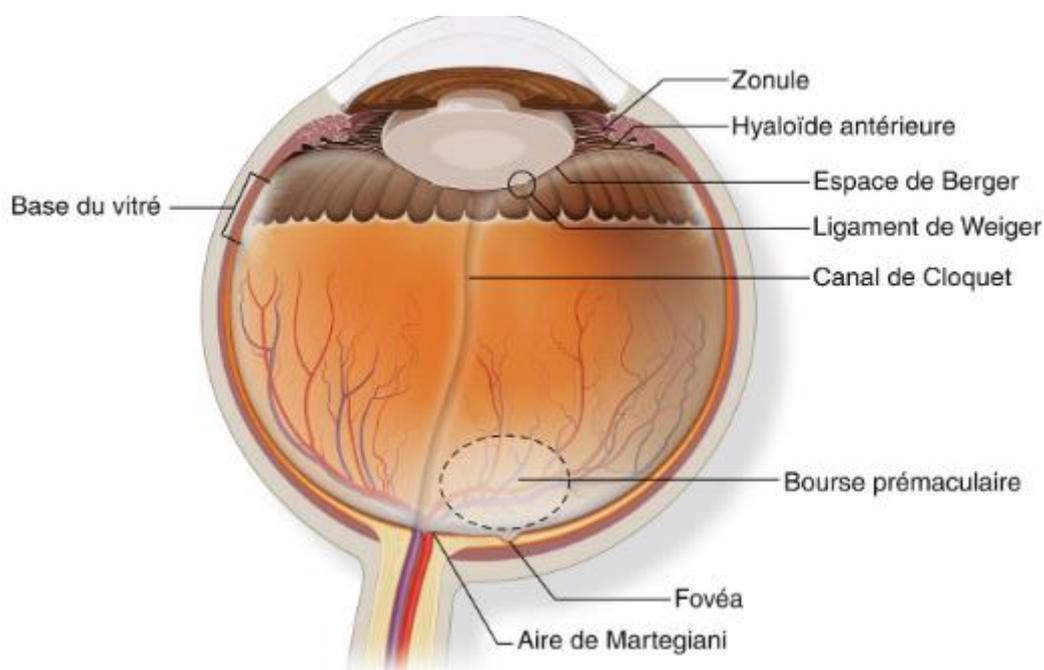


Figure 5 : Le vitré est attaché fermement plus particulièrement à la rétine et à la base du vitré, et il présente également des adhérences importantes sur le nerf optique, le long des vaisseaux, la fovéa et la capsule postérieure du cristallin. Une zone de particulière liquéfaction du vitré prémaculaire est appelée la bourse prémaculaire ou la poche vitréenne précorticale. [9]

III. Physiologie :

En conditions physiologiques, les flux entrant dans la rétine proviennent du vitré, de la circulation rétinienne (contrôlée par la BHRI, formée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens) et de la choriocapillaire, cette dernière voie étant contrôlée par la BHRE et impliquant des flux traversant l'espace sous-rétinien.

1. Barrière hémato-rétinienne interne (BHRI) : [15]

Le réseau élaboré de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires rétiniens est la composante majeure de la BHRI (Figure 1.2), qui isole le flux sanguin de l'environnement neuronal. Aussi bien au niveau rétinien que cérébral, ce sont des cellules gliales qui engainent les capillaires sanguins et qui sont à l'origine de signaux influençant le développement et le maintien de la barrière.

✓ Endothélium

La présence d'un réseau complexe de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires, l'absence de fenestrations et le nombre restreint de vésicules de transport transcellulaire participent toutes à l'étanchéité de la BHRI. Des systèmes de transport spécifiques assurent la sélectivité de la barrière.

✓ Péricytes

Les péricytes, particulièrement nombreux autour des capillaires rétiniens, confèrent un support structurel à l'endothélium et participent au maintien de la paroi capillaire. Les péricytes contiennent des protéines contractiles et des récepteurs de substances vasoactives qui permettent une contraction ou une dilatation des capillaires qu'ils entourent. La perméabilité de la BHRI serait également modulée par les péricytes, dépourvus de jonctions serrées (passage paracellulaire). Cependant, ils contiennent un nombre élevé de vésicules de transport (passage transcellulaire).

Le rôle des péricytes dans la sécrétion de la matrice extracellulaire (lame basale) a aussi été évoqué comme modulateur de la perméabilité.

✓ **Cellules gliales**

L'endothélium des capillaires rétiens, comme celui des capillaires du cerveau, n'a pas d'enveloppe conjonctive mais est au contact de prolongements de cellules gliales (perivascular end feet). Outre son rôle structural, la glie sécrète des facteurs humoraux. Ainsi, le GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor) augmente l'étanchéité de la barrière, tandis que le TGF (Transforming Growth Factor) la diminue. Le VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), le TNF (Tumor Necrosis Factor) et l'IL-6 (interleukine 6) sont aussi produits par la glie rétinienne et influenceraient l'étanchéité de la BHRi. Le VEGF inhibe la synthèse des protéines structurales des jonctions serrées, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité trans-endothéliale.

2. Barrière hémato-rétinienne externe :

La barrière hémato- rétinienne externe est formée par des zonulae occludens (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable) et des zonulae adherens (jonctions adhérentes, maintenant un espace intercellulaire) situées entre les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine. La membrane limitante externe participerait aussi à la fonction de barrière. Cette barrière a pour rôle principal de contrôler les échanges hydro- ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'oeil et en limitant le passage de substances toxiques. [11,12] (figure 6)

L'épithélium pigmentaire a trois principaux rôles :

- La régénération de tout-trans-rétinol en 11-cis-rétinal, c'est un processus fondamental pour la vision, puisqu'il permet de fournir la vitamine A et le glucose aux photorécepteurs.

- La phagocytose des disques externes des photorécepteurs qui sont dégradés au cours du cycle visuel.
- la fonction de nutrition, puisqu'il permet à l'oxygène et aux nutriments provenant de la choriocapillaire de parvenir aux segments externes de la rétine.

Concept de l'unité neurovasculaire rétinienne :

De nouvelles recherches scientifiques concernant l'œdème maculaire diabétique, ont mis l'accent sur le rôle de l'unité neurovasculaire rétinienne. On désigne par « unité neurovasculaire rétinienne » l'ensemble des relations anatomiques et fonctionnelles entre les neurones rétiniens, les cellules gliales (astrocytes, cellules gliales de Muller et microglie), les cellules endothéliales et les péricytes) [19]

En effet, en conditions normales, un système complexe permet de conserver des conditions optimales pour le fonctionnement de la rétine externe et interne malgré la présence d'un environnement liquidien (vitré), d'un haut niveau d'énergie (lumière), de forts niveaux de transfert d'oxygène (choriocapillaire) et de la nécessité d'un milieu extracellulaire parfaitement contrôlé et détoxifié pour la neurotransmission.

Ce système complexe inclut le contrôle précis des échanges avec le sang des vaisseaux rétiniens (barrière hémato-rétinienne interne ou BHRi) et de la choriocapillaire (barrière hématorétinienne externe ou BHRe). À ces deux mécanismes puissants et relativement lents de contrôle, s'ajoute un système rapide et précis de transfert et d'échange d'ions, d'eau ou de toxines assuré par les cellules gliales. Ces cellules gliales, surtout macrogliales (astrocytes et plus particulièrement les cellules de Müller), sont aussi responsables de la cohésion rétinienne, quand les cellules microgliales en assurent la défense avec une variété de réponses inflammatoires possibles au niveau de la rétine.[17]

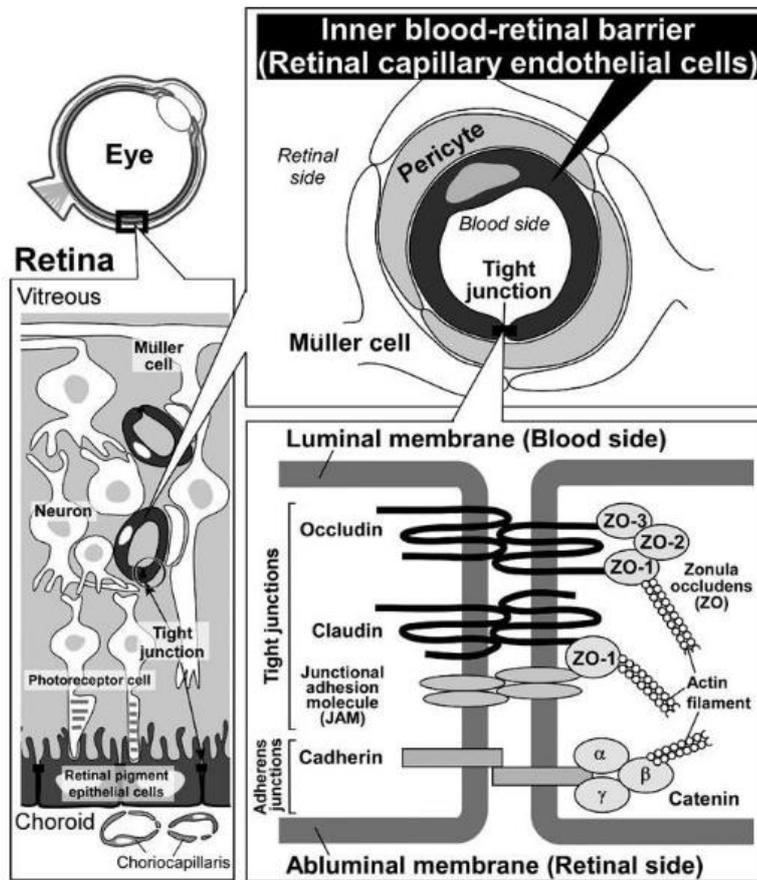


Figure 6 : la barrière hémato rétinienne interne [11]

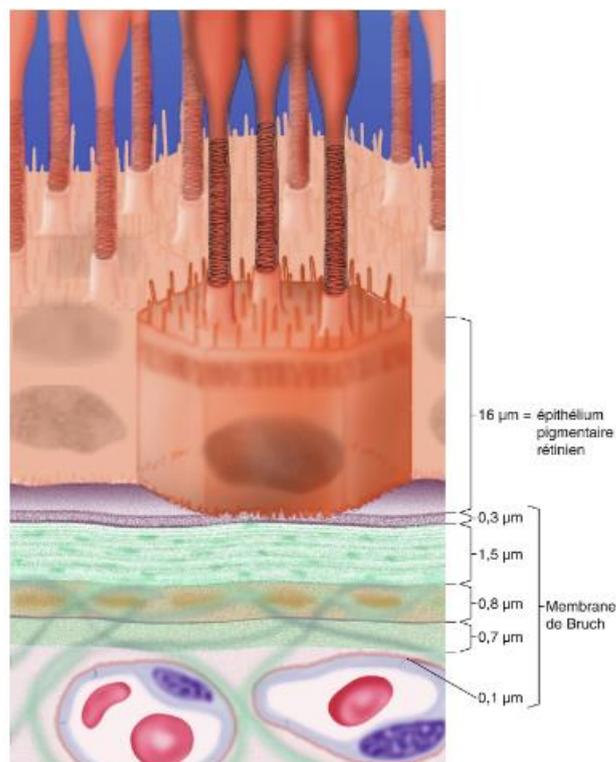


Figure 7 : Épithélium pigmentaire (EP) et membrane de Bruch. Les plis faits par le cytoplasme de l'EP reposent sur une membrane basale lisse (0,3 µm d'épaisseur) reposant sur le niveau collagène interne (1,5 µm d'épaisseur). Le niveau externe de collagène (0,7 µm d'épaisseur) est adossé au niveau élastique intermédiaire (0,8 µm d'épaisseur) et est en continuité par des ponts intercapillaires avec le tissu fibreux sous-capillaire. [8]

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, analytique, monocentrique, réalisée au sein du service d'ophtalmologie du CHU Hassan 2 de Fès, incluant les patients diagnostiqués avec une rétinopathie diabétique proliférante sévère compliquée d'une hémorragie intra vitréenne. L'étude a été menée de Mars 2018 à Septembre 2019.

On a fixé comme objectif principal de l'étude le pourcentage des patients pour lesquels le recours à une vitrectomie a été épargné, jugeant à travers ceci l'intérêt des IVTB dans la gestion de l'hémorragie intravitréenne compliquant une rétinopathie diabétique proliférante sévère.

I. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans l'étude tous les diabétique de type I et de type II âgés plus de 18 ans, ayant consulté pour une rétinopathie diabétique proliférante sévère compliquée d'une hémorragie intra vitréenne dense stade 3 et stade 4 (Tableau 1) non accessible à la phtotocoagulation pan rétiniene. Les patients ayant étaient inclus avaient bénéficiaient de 12 mois de suivi minimum.

HIV stade I	HIV stade II	HIV stade III	HIV stade IV
Présence d'hémorragie cachant 1 à 5 méridiens horaires	Présence d'hémorragie cachant 5 à 10 méridiens horaires.	Présence d'une lueur rougeâtre. Aucune structure en arrière de l'équateur n'est visible	Présence d'hémorragie dense. Absence de lueur rougeâtre

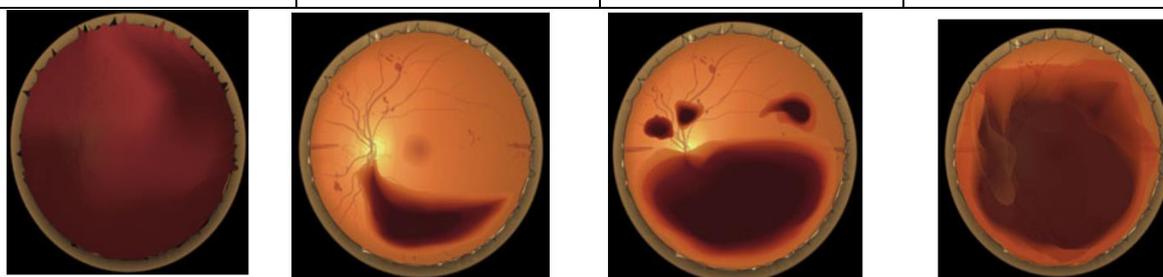


Tableau 1 : classification de sévérité de l'hémorragie intra vitréenne [20]

II. Critères d'exclusion :

- Nous avons exclus tous les patients qui présentent :
- HIV bilatérale
- Les monophtalmes
- Décollement de rétine tractionnel visible (DRT) à l'échographie mode b
- Opacités cornéennes gênant l'accès au fond d'œil
- Glaucome avancé et glaucomes néo vasculaire
- Antécédente de chirurgie vitréo rétiniennes
- Traitement antérieurs par un anti VEGF
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou cardiaque

- Hypertension artérielle non contrôlée
- Prise d'aspirine ou d'un autre anti coagulant
- Troubles d'hémostases connus

III. Cadre d'étude :

L'évaluation initiale des patients inclus : les caractères démographiques, le type du diabète, la durée d'évolution, l'ancienneté du changement de l'acuité visuelle, les antécédents du patient un examen ophtalmologique initial complet incluant l'acuité visuelle, examen biomicroscopie à la lampe à fente du segment antérieur, la tonométrie à jet d'aire, l'examen du fond d'œil, l'échographie en mode B pour caractériser l'hémorragie du vitré ; intra vitréenne ou rétro hyaloïdienne ou mixte, la recherche du décollement postérieur du vitré, la recherche d'une traction vitréo rétinienne ou d'un DRT.

Déroulement de l'étude :

- Tous les patients ont bénéficié d'une IVTB initiale qui a été répétée à 04 et à 08 du suivi en absence d'une résorption permettant la PPR.
- Tous les patients ont bénéficiés d'une IVTB au moins.
- Les hémorragies non résorbées au bout de 03 mois suivant la première injection étaient programmées pour vitrectomie postérieure par pars plana 3 voies.
- Un contrôle clinique et échographique (en absence d'accès au fond d'œil) chaque 2 semaines les 03 premiers mois et mensuel par la suite.
- La PPR a été réalisée à chaque fois que le fond d'œil le permettait au cours des contrôles.
- Une angiographie a été réalisée une fois les milieux permettaient afin de guider la PPR
- un OCT a été réalisé notamment à la recherche d'un œdème maculaire.

IV. Le suivi :

Le suivi comportait obligatoirement :

- L'AV mensuelle, ou **réponse fonctionnelle**
- La résorption de l'hémorragie ou la **réponse anatomique** qu'on a définie comme :
 - ✓ Complete : disparition complète de l'hémorragie
 - ✓ Partielle : stade 1 ou stade 2 permettant la réalisation du laser
 - ✓ Absente : persistance d'un stade 3 ou stade 4
 - ✓ Globale : complète + partielle
- Le recours à la vitrectomie
- Le délai de résorption
- La réalisation de la PPR
- Le nombre des IVTB
- Le recours à la vitrectomie
- Le resaignement : hémorragie du vitré après disparition complète de l'hémorragie.
- La survenue d'un DRT
- Recherche des complications : inflammation, infection, hypertonie...

V. L'injection intra vitréenne de Bévacizumab (Avastin) :

L'injection a été réalisée par pars plana sous aseptique conditions dans la salle d'opération. Avant l'injection, une anesthésie topique a été appliquée au moins 3 fois à l'oxybuprocaine. Après badigeonnage de l'hémiface à la Povidine iodée 10 % et l'application d'un champ stérile, un spéculum de a été inséré. Le lavage du cul du sac conjonctival avec de la Povidine Iodée 5 %. Les injections de bevacizumab étaient de 1,25 mg (0,05 ml), injectées à l'aide d'une seringue avec une aiguille 30G à une distance de 4,0 mm du limbe pour les phaqes et 3,5 mm chez les pseudophaques. L'aiguille a été soigneusement retirée à l'aide d'une fléchette pour éviter le reflux. Après l'injection, un collyre antibiotique (Azytromicine) a été appliqué 2 fois par jour pendant 3 jours.

VI. Recueil des données :

L'ensemble des données a été recueillie en s'aidant d'une fiche d'exploitation (annexe1) :

- **Données générales et antécédents** : âge, sexe, type de diabète, durée d'évolution, valeur de l'HBA1C.
- **Comorbidités** : Hypertension artérielle, dyslipidémie, néphropathie diabétique...
- **Données cliniques et échographiques**
- **Données concernant l'évolution des patients injectés** : acuité visuelle, la résorption de l'hémorragie, la PPR
-

VII. Saisie et analyse des données :

La saisie de ces données est faite sur Excel. L'analyse statistique était faite par le logiciel IBM SPSS Statistics V20. Les variables quantitatives ont été décrites en terme de

moyenne plus écart type et les variables qualitatives en pourcentage. Le test T de Student pour série appariée a été utilisé pour comparer l'acuité visuelle avant injections et l'acuité visuelle après la phase d'induction.

La régression linéaire a été utilisée en analyse univariée afin de déterminer l'association de chaque paramètre qualitatif à la réponse anatomique aux IVTB de. Le seuil de signification a été fixé à P inférieur à 5%.

VIII. Le consentement :

Nos patients ont été informés du cadre de l'étude ainsi que les modalités du suivi et que leurs données seront le sujet d'une étude, ainsi, nous avons recueilli leurs consentements éclairés.

RESULTATS

I. Caractéristiques générales des patients :

1. Age et sexe :

35 yeux de 35 patients ont été recensés dans l'étude.

L'âge moyen de nos patients était de 51,31 ans, avec des extrêmes allant de 29 ans.

On a objectivé une discrète prédominance féminine dans la population étudiée, avec un sex-ratio H/F de 1,12, avec 53 des patients sont de sexe féminin versus 47 % de sexe féminin. (Figure 1)

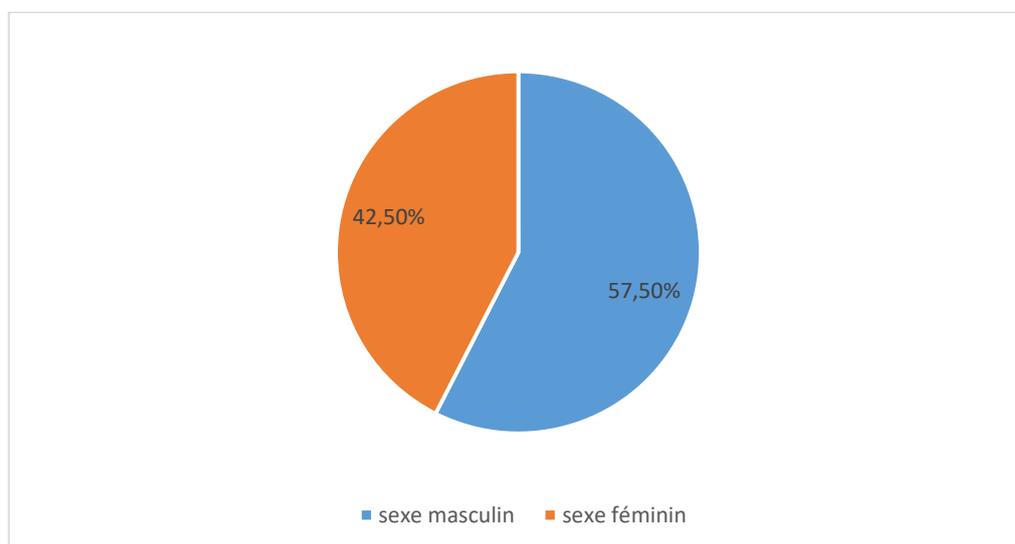


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

2. Antécédents :

Seulement 06 % (2 patients) des patients étaient de diabétiques de types I et 95 % des diabétique de types 2. (Figure 2)

La durée d'évolution moyenne du diabète est de 13,3 ans (ET+/-5,18).

La valeur de l'HBA1C est de 8,75 % (ET +/- 1,4).

L'ancienneté de l'HIV en mois est de 2,4 mois avec des extrêmes de 1 à 5 mois avec une ET de 1,03.

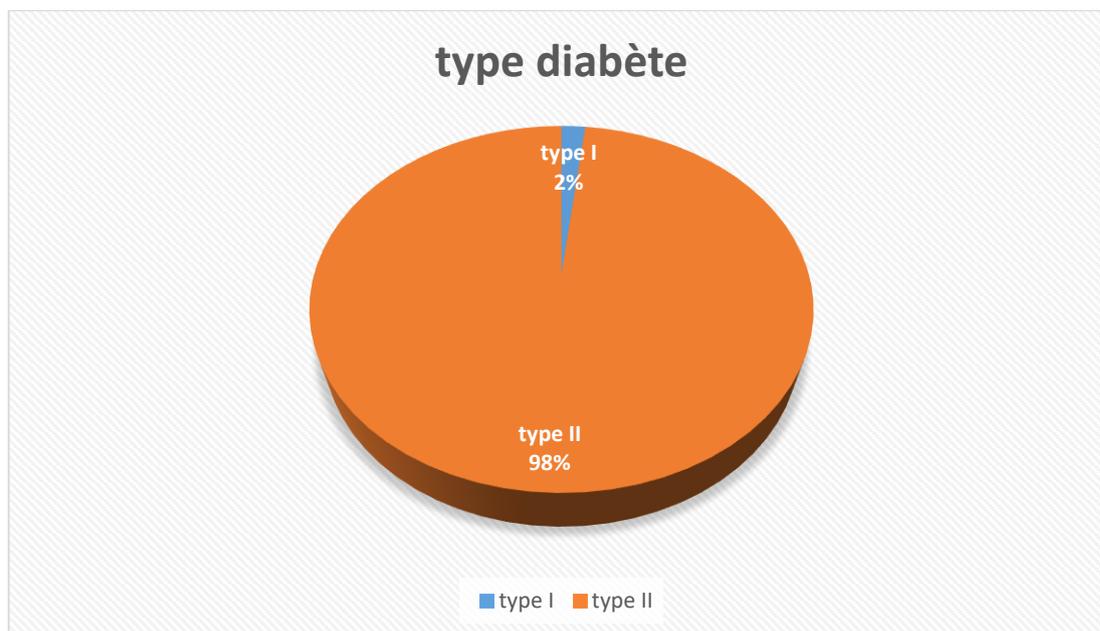


Figure 2 : Répartition des patients selon le type du diabète

II. Facteurs de risque généraux : (tableau 1)

La fréquence des différents facteurs de risque généraux au sein de notre échantillon est présentée dans le tableau suivant :

Facteur de risque	Fréquence
HTA	40%
Dyslipidémie	14,3%
tabagisme	11,5 %
Néphropathie diabétique	6 %

Tableau 1 : Fréquence des facteurs de risque généraux au sein de notre série

- 40% des patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur de PPR.
- Aucun traitement par Laser Focal ou par un Anti-VEGF n'était indiqué chez les patients

III. Données cliniques avant IVT :

1. Acuité visuelle initiale

L'acuité visuelle moyenne initiale est pratiquement limitée aux mouvements de doigts ou comptes des doigts à moins de 1 mètre avec un LogMAR 1,86 (+/- 0,3).

2. Statut cristallinien :

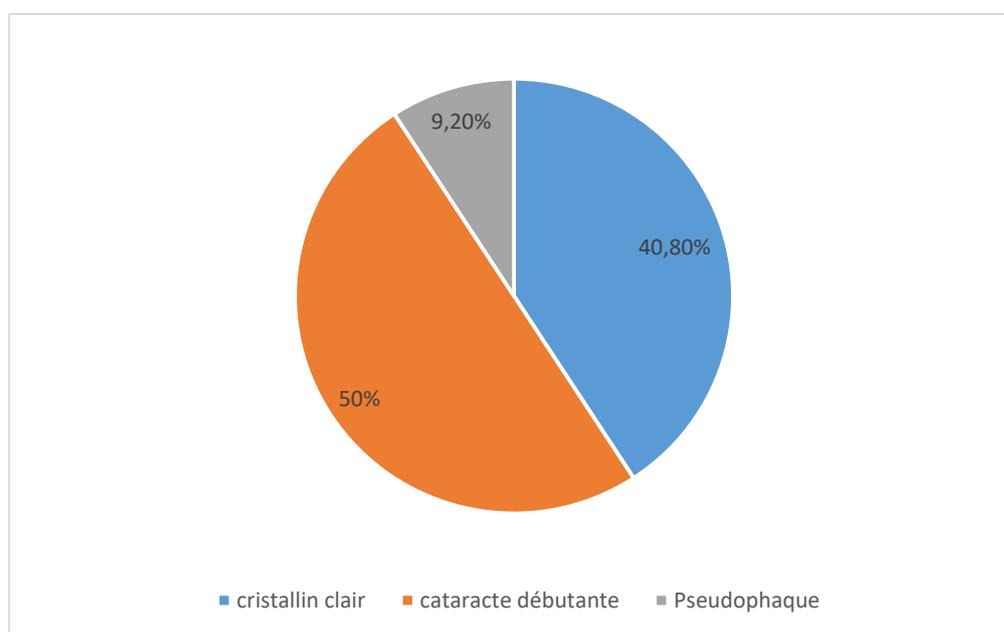


Figure 3 : Répartition des patients selon le statut cristallinien

Concernant le statut cristallinien, 40,8% de nos patients ont un cristallin clair. Alors que 50% ont une cataracte débutante, et 9,2% sont pseudophaques. (Figure 3)

3. La sévérité de l'hémorragie intravitréenne :

55 % des patients avaient une hémorragie stade III, et 45 % des patients avaient une hémorragie stade IV.

4. Données de l'échographie :

Concernant la localisation de l'hémorragie, on a noté 48 % HIV et 52 % Hémorragie rétro hyaloidienne (HRH). (Figure 4, 5, 6 et 7)

L'absence du DPV a été notée chez 37 % des cas, tandis que 67 % des cas avaient un DPV partiel.

On n'a noté par ailleurs aucun cas de DPV complet.

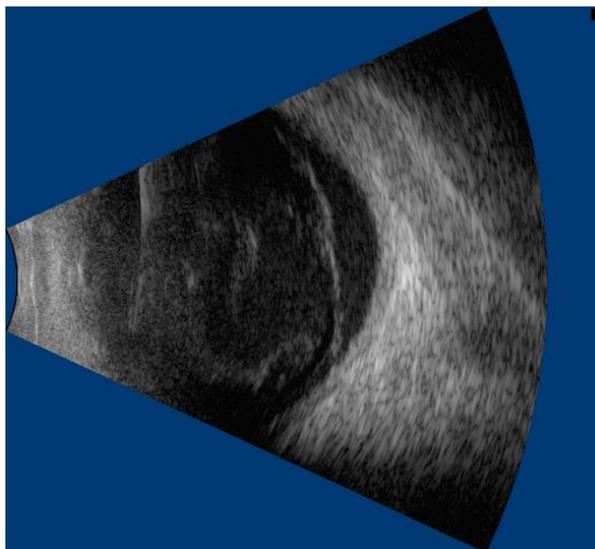


Figure 4 : HIV et HRH avec un DPV incomplet

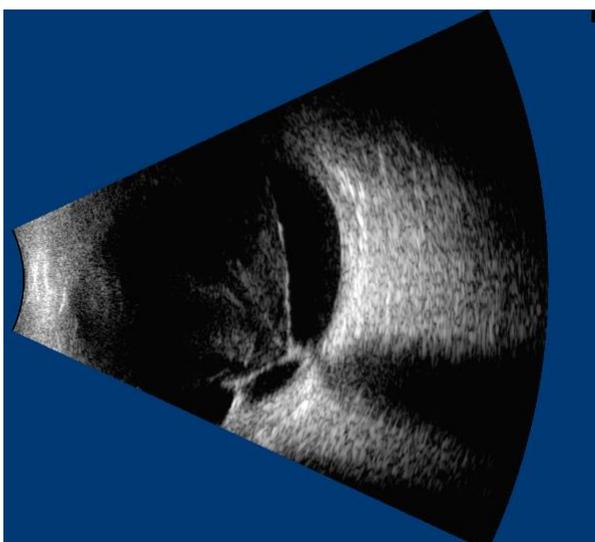


Figure 5 : développement d'une DRT 1 mois après l'injection du Bévacizumab

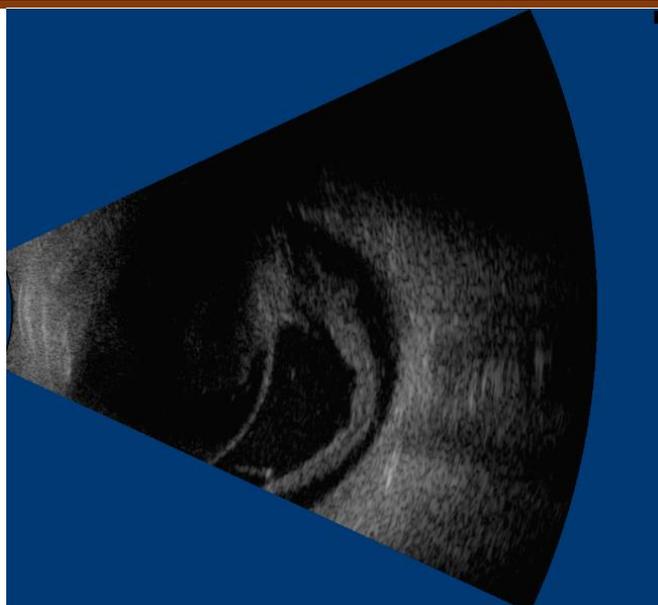


Figure 6 : image de vitreo-shisis

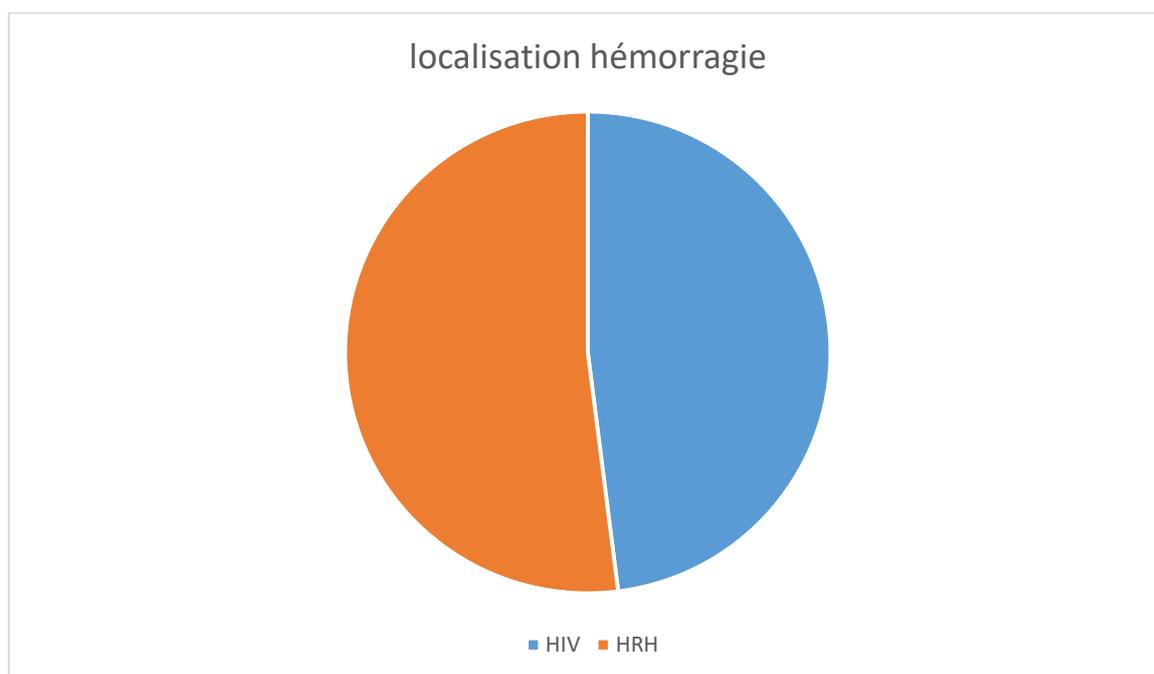


Figure 7 : Répartition des patients selon la localisation de l'hémorragie

IV. Résultats à 12 mois :

1. La réponse anatomique : (figure 8)

Pour une suivie moyen de 15 +/- 3 mois, 74,3% des cas ont marqué une réponse totale anatomique à 12 mois. Cette amélioration anatomique est statistiquement significative avec une valeur $P < 0,002$.

Un traitement antérieur par PPR, la localisation intra vitréenne ou rétro hyaloidienne de l'hémorragie dans le vitré ne sont pas des facteurs influençant la réponse anatomique.

La sévérité de l'hémorragie n'est pas un facteur statistiquement significatif modifiant la réponse anatomique avec une valeur P à 0,055.

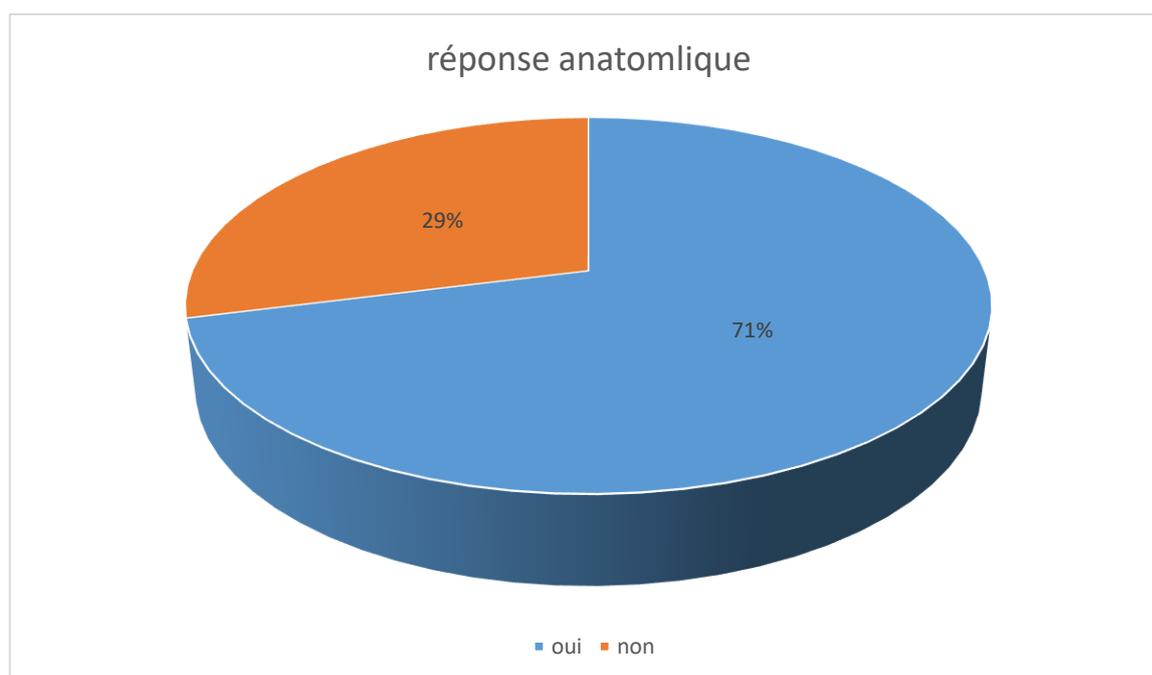


Figure 8 : Répartition des patients selon la réponse anatomique

2. La réponse fonctionnelle :

L'acuité visuelle est passée de 1,86 LogMAR à 1,04 LogMAR à 12 mois, avec une amélioration fonctionnelle statistiquement significative ($P < 0,05$).

AV initiale en LogMAR	AV initiale en LogMAR	La valeur P
1.86	1,04	$P < 0,05$

3. La vitrectomie :

La vitrectomie a été réalisée chez 25,7 % des cas. Les indications sont comme suit :

- ✓ Absence de résorption seule : 7 patients (20 % des cas)
- ✓ Absence de résorption + DRT : 2 patients (5,7 % des cas)

5,7 % des patients vitrectomisés avaient une résorption partielle, avec persistance d'une hémorragie intra vitréenne organisée en inférieur dépassant 1 quadrant.

Le traitement antérieur par PPR n'est pas un facteur statistiquement significatif concernant la vitrectomie.

11,4 % des patients avaient commencé la PPR, 8,5 % des patients à 03 mois et 2,8 % patient à 1 mois.

4. Les injections intravitréennes (IVT) :

Sur un nombre d'injection totale de 92 injections, l'obtention d'une réponse anatomique avec une seule injection a été obtenue chez 2 patients, 9 patients ont éclaircis avec seulement 2 injections, et 15 patients ont bénéficiés de 03 injections pour l'obtention d'une réponse anatomique totale ou partielle.

Le nombre d'injection n'est pas un facteur significatif concernant la réponse anatomique ou fonctionnelle avec une valeur $P > 0,05$.

5. La résorption :

Le délai de résorption moyen est de 4,8 +/- 2,9 semaines.

Le début de la PPR 1 mois ou 2 mois ne constituent pas des facteurs significatifs concernant le délai de résorption.

Le nombre d'IVT n'interfère pas avec le délai de résorption.

Aucune résorption n'a été objectivée en attente de vitrectomie et ce au moins d'un délai supérieur trois mois de l'indication de la vitrectomie.

6. La photocoagulation pan rétinienne (PPR) :

26 patients chez qui la PPR a été réalisée, 34,6 % des cas ont pu la commencer le premier mois, 23 % des cas le deuxième mois et 42,4 % des cas n'ont commencé la PPR qu'à partir du troisième mois. (Figure 8)

Le début de la PPR au premier ou au deuxième mois ne constitue pas un facteur statistiquement significatif concernant la réponse anatomique.

Au bout de 06 mois la PPR a été complétée chez 68,5 % des cas, 71,5 % des cas 1 ans.

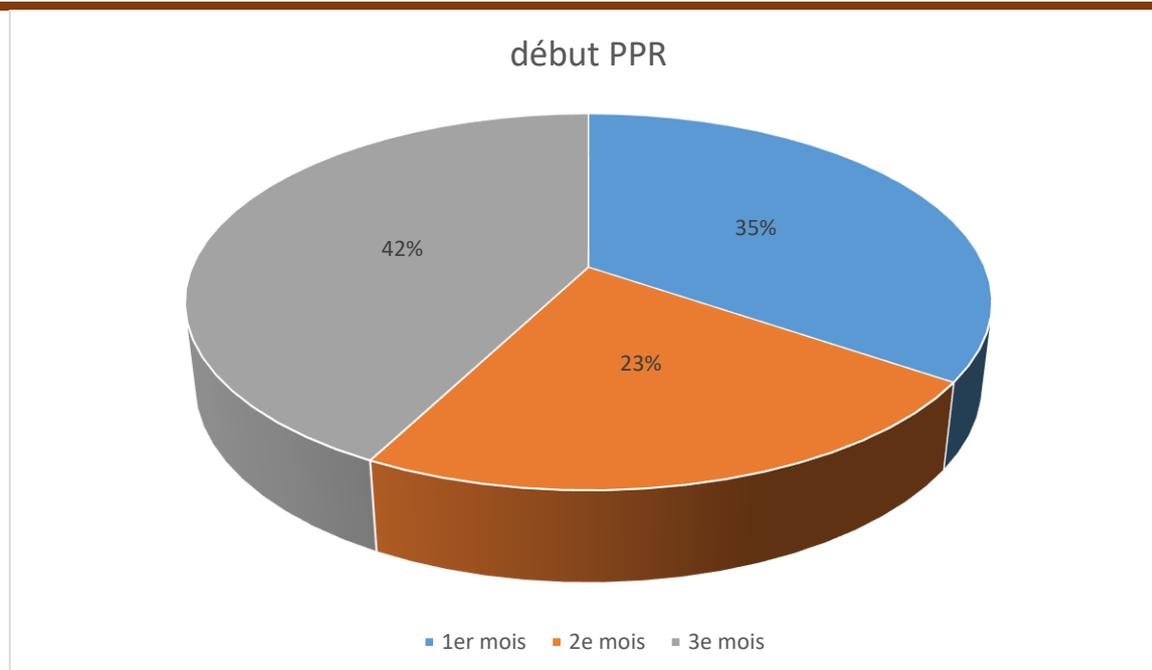


Figure 8 : Répartition des patients en fonction du début de la PPR

7. Resaignement :

Le resaignement a été remarqué chez 14,2 % des cas. Tous ces patients ont été gérés sans vitrectomie.

1 seul patient a présenté un resaignement au septième mois (insuffisant rénal chronique avec mauvais équilibre tensionnel), tous les autres resaignements sont survenus avant le sixième mois.

2 patients avait reçu un traitement par PPR dès le premier mois (résorption à 0 2 semaines et à 04 semaines), 2 autres patients n'ont commencé la PPR qu'au troisième mois (résorption à 4 semaines).

5,7 % des patients avaient reçu 2 injections avant le resaignement, et 8,5 % des patients avaient reçu 3 injections avant le resaignement.

Absence de relation entre le resaignement, le début de PPR ou le délai de résorption.

8. Le décollement de rétine tractionnel DRT :

11,4 % des cas ont présenté un DRT après les injections qui n'était pas présent avant, deux DRT arrivant au pôle postérieur (vitrectomie) et deux en nasal de la papille.

Les quatre cas ont été détectés dès le premier mois. (Figure 9)

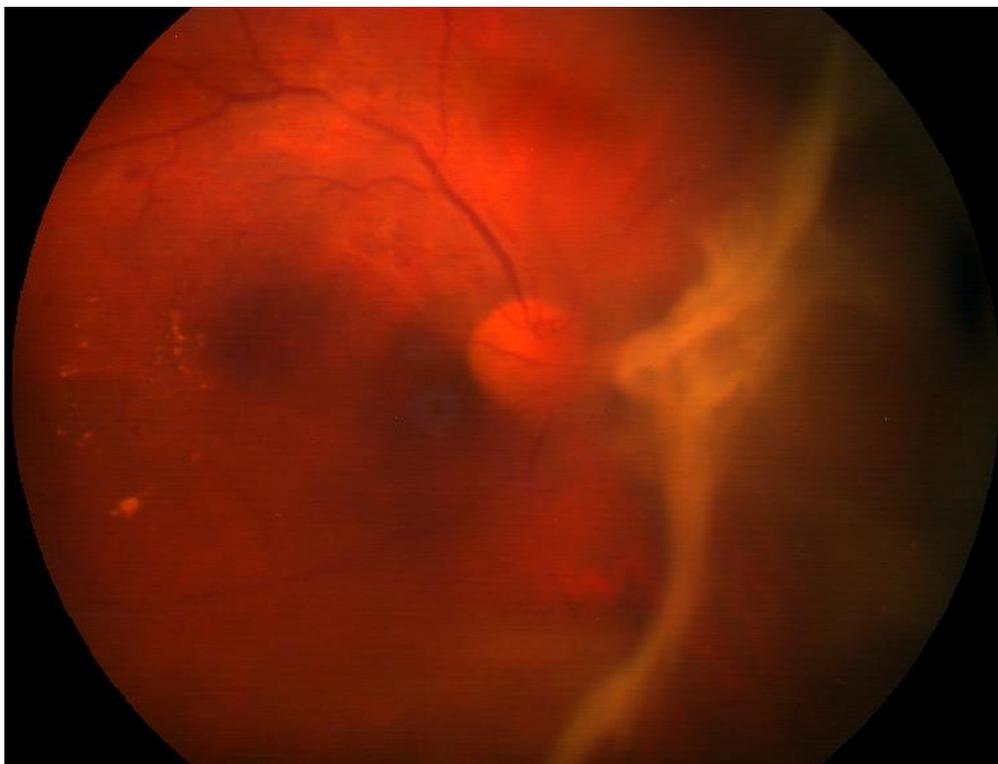


Figure 9 : DRT 1 mois après la première injection de Bévacizumab

9. L'OCT maculaire :

Des altérations de la couches des photorécepteurs et du complexe épithélium pigmentaire membrane de Bruch a été objectivé chez 57,7 % des cas ayant répondu anatomiquement.

Un œdème maculaire a été présent chez 20 % des cas, 8,5 % ont bénéficié d'un traitement par des IVTB, 8,5 % des cas aucun traitement et 2,8 % des cas d'un laser focal.

10. Complications :

On n'a noté aucun cas de rubéose irienne ou de glaucome néo vasculaire au court du suivi.

Chez les non répondeurs sur le plan anatomique et en instance de chirurgie par vitrectomie, on n'a objectivé aucune aggravation de l'acuité visuelle.

Aucune complication majeure ou mineure n'a été déclarée au cours du suivi des patients, notamment la présence d'une endophtalmie, d'inflammation ou d'hypertonie oculaire.

DISCUSSION

I. Physiopathologie :

1. Physiopathologie de la rétinopathie diabétique proliférante RDP :

update

a. Les lésions initiales

Le The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) et le Royaume-Uni Prospective Diabetes Study (UKPDS) soutiennent tous deux l'association significative entre un état hyperglycémique à long terme et l'établissement, ainsi que la progression, de la RD [21,22]. Cependant, le mécanisme qui entraîne des lésions microvasculaires attribuées à l'hyperglycémie est incertain [22]. Plusieurs voies moléculaires d'interconnexion ont été discutées comme étant peut-être impliquées dans ce mécanisme, et celles-ci incluent une activité accrue de la voie des polyols, l'activation de la voie du diacylglycérol, une expression accrue du facteur de croissance, par exemple facteur de croissance endothéliale (VEGF) et facteur de croissance analogue à l'insuline-1 (IGF-1), les altérations hémodynamiques, la production plus rapide de produits de glycation avancée (AGEs), stress oxydatif, activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), l'inflammation et la leucostase. [50] Cependant, la voie métabolique finale aboutissant à l'établissement de la RD est incertaine [23].

i. La voie des polyols ou Voie de l'aldose réductase

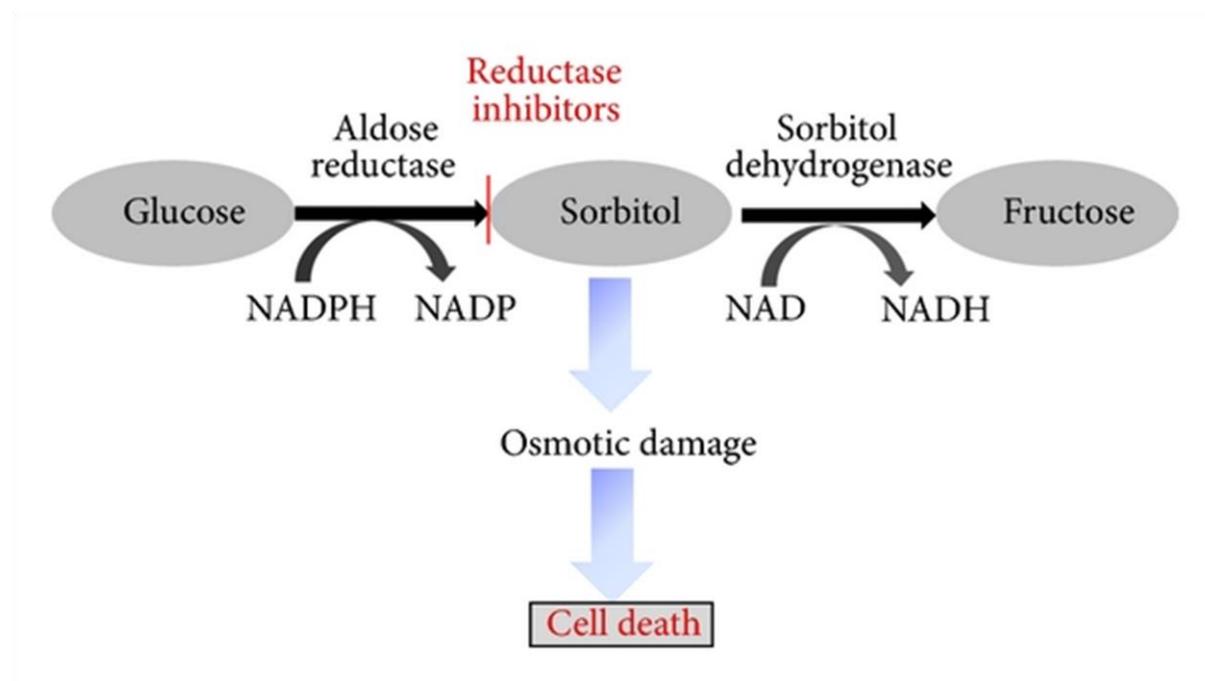


Figure 1. Voie des polyols :

L'aldose réductase (AR), qui existe dans la rétine, est impliquée dans la réduction du glucose en sorbitol, en utilisant le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) comme cofacteur [24]. Le sorbitol est ensuite converti en fructose en utilisant la déshydrogénase sorbitale (SDH). Le sorbitol est imperméable aux membranes cellulaires, et il y a donc une accumulation intracellulaire de celui-ci, qui est suivie par le métabolisme progressif du sorbitol en fructose [25]. Le NADPH est également utilisé comme cofacteur de la glutathion réductase dans la régénération du glutathion intracellulaire, limitant ainsi la capacité antioxydante des cellules. L'accumulation de sorbitol peut avoir des effets nocifs sur les cellules rétiniennes, tels que les lésions osmotiques. En outre, le fructose formé dans la voie des polyols peut subir une réaction de phosphorylation, formant du fructose-3-phosphate, avec le potentiel de dégradation supplémentaire en 3-désoxyglucosone [26]. De plus,

l'emploi de NADPH dans la voie des polyols réduit la disponibilité de NADPH pour la glutathion réductase, empêchant ainsi la production de glutathion réduit, résultant en une protection réduite contre le stress oxydatif. Plus récemment, des preuves suggèrent que la AR est localisée dans les cellules rétiniennes telles que les péricytes, les cellules endothéliales rétiniennes, [27] les cellules ganglionnaires, les cellules Muller, les cellules épithéliales et les neurones des pigments rétiniens [27].

ii. La glycation des proteines :

L'établissement et l'accumulation de (Advanced Glycosylation End [AGE] products) contribuent de façon importante à la RD [30]. Les AGE sont des molécules produites de manière non enzymatique lorsque les sucres sont réduits [31]. L'interaction de l'AGE avec certains récepteurs de surface cellulaire tels que RAGE, CD36 et le récepteur de piégeage des macrophages a été décrite dans le développement de la RD [30]. Une membrane basale capillaire épaissie et un dépôt amélioré de composants de la matrice extracellulaire contribuent au développement d'une hémodynamique rétinienne anormale. Encore une fois, le traitement avec un inhibiteur de la formation d'AGE a empêché l'abandon capillaire et réduit la formation de protéines de la membrane basale [32]. Ces études, qui sont encore à leurs balbutiements, identifient la formation d'AGE et l'activation de leurs récepteurs respectifs comme des cibles importantes pour les stratégies pharmacothérapeutiques [24].

iii. Activation de la protéine kinase C (PKC) :

La PKC est une kinase impliquée dans l'activité de transduction du signal en réponse à un stimulus qui peut être d'origine hormonale, neuronale ou de croissance [24]. L'isoforme Beta1 / 2 de PKC est associée au développement DR [33]. Une

augmentation de la glycémie augmente le flux de glucose dans la voie de glycolyse, augmentant ainsi la production de diacylglycérol (DAG). Le DAG est un activateur PKC majeur. La recherche clinique et expérimentale a identifié une augmentation de l'activation du DAG et de la PKC dans le diabète. La PKC peut également influencer d'autres voies physiologiques, ayant ainsi la capacité de modifier la perméabilité endothéliale, l'hémodynamique rétinienne et l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) dans la rétine et une leucostase accrue [33]. La voie PKC influence également d'autres activités telles que les changements inflammatoires, la néovascularisation aberrante. Cela fait progresser davantage les changements pathogènes de la RD. Expérimentalement, les inhibiteurs de PKC-beta1 / 2 réduisent considérablement la progression de la RD. Dans les essais cliniques, les inhibiteurs n'empêchent pas la RD mais réduisent considérablement la perte de vision associée [34].

iv. Les altérations hémodynamiques :

L'hypertension, qui a une incidence élevée de diabète, est susceptible de contribuer à la progression de la RD [24]. Cela peut impliquer l'étirement mécanique et les contraintes absolues associées à l'hypertension, endommageant les cellules endothéliales. Une perfusion rétinienne améliorée et une viscosité sanguine accrue peuvent également entraîner un dysfonctionnement endothélial. De plus, les mécanismes endocriniens qui ont des influences régulatrices sur la pression artérielle sont également impliqués indépendamment dans la pathogenèse DR [35].

v. L'implication du système rénine angiotensine aldostérone RAAS :

Le RAAS est fondamental dans la pression artérielle et la régulation des fluides, avec des changements aberrants identifiés dans ce système chez les diabétiques [35].

Il y a une augmentation de l'expression de certains récepteurs et molécules de signalisation dans la rétine, dans la RDP, y compris la rénine, les enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA) et les récepteurs de l'angiotensine [35]. Ceci est indépendant de la pression artérielle systémique. Dans les études expérimentales, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA empêche la néovascularisation et plusieurs études cliniques suggèrent que le ciblage du RAAS réduit l'incidence de la rétinopathie dans le diabète de type 1 et empêche la progression de la RD. Le mécanisme exact de l'implication du RAAS dans la RD est incertain, bien que des preuves in vitro identifient une association avec l'activation de la PKC et la signalisation du VEGF [36].

vi. Les variations inflammatoires et la leucostase :

L'importance de l'inflammation, en particulier l'inflammation subclinique dans le développement de la RD, est considérable, bien que complexe. L'état hyperglycémique, le stress oxydatif, la production d'AGE et l'hypertension contribuent tous à l'inflammation. De plus, l'inflammation se propage d'elle-même au dépend des cytokines, de molécules d'adhésion, d'activité du VEGF, d'une expression accrue de récepteurs des AG [24]. Il y a une augmentation considérable de l'expression systémique des cytokines pro-inflammatoires, de l'activation des molécules d'adhésion à la surface des cellules et de la chimiokine dans la rétine. L'augmentation des cytokines sériques pro-inflammatoires, des agents d'adhésion et de l'activation des cellules immunitaires dans le diabète est en corrélation avec la progression de la RD. Les anomalies endothéliales, ainsi que l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion, contribuent à la leucostase en augmentant l'interaction des leucocytes et des cellules endothéliales. L'inflammation localisée comprenant l'activation de la microglie, des macrophages et des cellules immunitaires est considérée comme importante dans la pathogenèse RD [38].

vii. Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif se produit lorsque les radicaux d'oxygène augmentent à un point tel que les défenses antioxydantes sont incapables de faire face. Le stress oxydatif établi par l'hyperglycémie est essentiel dans les complications microvasculaires [39]. La corrélation entre l'hyperglycémie, les altérations de l'homéostasie redox et le stress oxydatif est essentielle dans la pathogenèse de la RD. Il a été proposé que le stress oxydatif pourrait être un «mécanisme unificateur» reliant plusieurs voies nuisibles induites par l'état hyperglycémique en RD [40].

viii. Les facteurs de croissances :

L'importance des facteurs de croissance dans la RD est confirmée par la rare observation de DR sévère chez les nains diabétiques déficients en hormone de croissance, et cela est encore confirmé par le ralentissement de la progression de la RD chez les personnes souffrant d'ablation hypophysaire dans les années 1970 [41]. Le facteur de croissance le plus fréquemment pris en compte dans la RD est le VEGF, qui favorise l'angiogenèse, provoque une rupture de la barrière hémato-rétinienne, une stimulation de la croissance des cellules endothéliales et une néovascularisation, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire dans une rétine ischémique. Ischémie dans la rétine provoque des facteurs angiogéniques, tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) pour établir la néovascularisation, entraînant une rétinopathie diabétique proliférative (PDR). Les VEGF sont produits par l'épithélium pigmentaire rétinien, les péricytes et les cellules endothéliales rétiniennes. Les preuves animales et cliniques suggèrent que le VEGF, en particulier l'isoforme 165, est important dans le développement et la progression de la RD [42].

ix. Anhydrase carbonique (AC) :

Les diabétiques ont des concentrations d'AC considérablement plus élevées que les témoins, [43] et les inhibiteurs d'AC réduisent la progression de la RD et préviennent la perte visuelle dans la recherche animale et clinique. Les mécanismes impliqués peuvent inclure une diminution de la sécrétion d'humeur, l'induction d'une vasodilatation et une amélioration du flux sanguin oculaire, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la réduction de la perméabilité vasculaire [43].

b. Conséquences :

En conséquence de toutes ces variations physiopathologique constituent au développent de plusieurs conséquences notamment la rupture de la barrière hémato rétinienne, œdème rétinien, l'hypoxie et l'ischémie rétinienne et la néo vascularisation, aboutissant à des stades avancées, à l'installation de prolifération vasculaire pré rétinienne et pré papillaire.

i. Lésions histologiques initiales :

La RD est classiquement considérée comme une pathologie de la microvascularisation rétinienne. Cependant, de plus en plus d'observations suggèrent qu'une atteinte des cellules gliales ou neuronales de la rétine pourrait précéder l'atteinte microvasculaire [44]. Une augmentation de l'apoptose des neurones rétiniens ainsi qu'une altération morphologique des cellules gliales ont été observées après un mois de diabète chez le rat diabétique [33]. Au niveau des capillaires rétiniens, la lésion initiale de la RD est l'épaississement de la membrane basale. Cet épaississement empêche l'interaction de contact entre cellule endothéliale et péricyte, pouvant conduire à une prolifération localisée de la cellule endothéliale

habituellement inhibée par le péricyte. Il s'y associe une diminution du nombre des péricytes et une diminution du nombre des cellules endothéliales. Il en résulte une dilatation capillaire, la formation de microanévrismes, et une occlusion des capillaires rétiniens. Ces lésions ont tendance à se potentialiser les unes les autres ; en effet, la présence d'une zone d'hypoxie entraîne une vasodilatation réactionnelle des capillaires voisins et éventuellement l'apparition d'un microanévrisme. Celui-ci est une ectasie de la paroi capillaire, tapissée de nombreuses cellules endothéliales (et non un capillaire acellulaire); il est localisé le plus souvent en bordure d'un microterritoire rétinien non perfusé. Il peut être considéré comme une réponse proliférative autolimitée à l'ischémie localisée, ainsi que comme une perte de contrôle de la prolifération endothéliale secondaire à la perte des péricytes [45].

ii. Rupture de la barrière hématorétinienne (BHR) :

Le diabète entraîne une inflammation chronique de la rétine, un remodelage microvasculaire et une neurodégénérescence, trois facteurs pouvant entraîner une rupture de la barrière hématorétinienne. Le paradigme actuel fait jouer au VEGF, à l'inflammation et à la dysfonction endothéliale les rôles majeurs dans cette rupture. La rupture de la BHR est caractérisée par le passage anormal de constituants plasmatiques dans la rétine et dans le vitré. Le ou les mécanismes de cette rupture sont mal connus. Le passage des constituants plasmatiques peut se faire, soit entre les cellules endothéliales, ce qui suppose l'ouverture des jonctions serrées, soit à travers la cellule endothéliale elle-même, ce qui suppose une perméabilité accrue de la membrane plasmique, ou une augmentation du transport vésiculaire [46-48].

Le VEGF voit sa concentration augmentée précocement au cours du diabète, peut-être en raison d'occlusions capillaires précoces, ou d'une inflammation latente liée aux AGE. Le VEGF, outre sa capacité à induire une néovascularisation, possède la

propriété de rompre la BHR en ouvrant les jonctions serrées [49, 50]. D'autres médiateurs de la rupture de la BHR ont été découverts, comme la bradykinine. Cette voie métabolique a l'originalité de faire intervenir les hémorragies rétinienne comme facteur d'entretien de l'œdème rétinien.

iii. Néovascularisation :

Elle survient lorsque les micro territoires d'ischémie rétinienne occupent une surface étendue de la rétine, et ainsi libèrent une quantité suffisante de facteurs de croissance angiogéniques. En effet, il est admis que la rétine ischémique synthétise des facteurs de croissance diffusant dans le vitré, provoquant le bourgeonnement de néovaisseaux à partir de veinules adjacentes aux zones ischémiques lorsque la concentration en facteur de croissance atteint un certain seuil. Le VEGF apparaît cependant comme le principal facteur de la néovascularisation. Chez l'homme, des taux très élevés de VEGF ont été retrouvés dans le vitré et l'humeur aqueuse des patients présentant une RD proliférante. De plus, les taux de VEGF dans le vitré diminuent après la réalisation d'une photocoagulation panrétinienne [49, 50].

Une fois initié, le processus néovasculaire est fragile et doit être soutenu par un apport constant de facteurs de croissance et par un tissu de soutien, c'est-à-dire le vitré. L'absence d'un de ces éléments, spontanée ou provoquée par le traitement (photocoagulation, vitrectomie) induit le plus souvent une régression rapide des néovaisseaux. Les néovaisseaux provoquent également la croissance d'un tissu glial de soutien qui augmente son adhésion au vitré et induisent peut-être une maturation progressive des néovaisseaux. La fin du processus d'expansion vasculaire se traduit par l'apparition d'une fibrose, qui peut d'ailleurs être accélérée par l'inhibition thérapeutique du VEGF.

2. Histoire de la hiv dans la RDP :

a. Historique de l'hémorragie intra vitréenne dans la RDP :

Avant l'air de la vitrectomie, une étude réalisée en 1980 par Ziemnaski et al, ils ont suivi 85 yeux avec hémorragie intra vitréenne lors de la visite initiale jusqu'à 10 ans. Ils ont trouvé que 30% des yeux présentaient une amélioration, 28% avec VA inchangée et 42% ont empiré. Ils ont également noté que le pronostic de résorption de l'hémorragie était meilleur lorsque le réflexe du fond d'œil était plus brillant et la rétine adjacente à l'Ora Serrata était visible. La compensation s'est produite plus tôt lorsque l'hémorragie a été rétro hyaloïdienne plutôt que dans le corps vitréen. Il est également mentionné que lorsque le vitré est plus liquéfiée, l'hémorragie a une meilleure diffusion passive donc ont une absorption plus rapide [51].

Le statut de la hyaloïde postérieur dans les yeux diabétiques a également été impliqué dans la progression de la rétinopathie diabétique [52].

b. Le saignement dans le vitré :

L'ischémie rétinienne entraîne une hypoxie qui se traduit par la production de facteur induit par l'hypoxie (HIF). Le HIF améliore l'expression des facteurs angiogéniques, notamment le facteur de croissance analogue à l'insuline, le facteur de croissance des fibroblastes de base, l'érythropoïétine et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), entre autres. Tous ces facteurs angiogéniques sont présents dans le vitré, les membranes fibrovasculaires, et les rétines entières des patients atteints de rétinopathie diabétique proliférative et conduisent au développement de bourgeons néo vasculaires à partir des vaisseaux sanguins rétiniens. Ce tissu néo vasculaire prolifère et envahit l'espace entre la rétine et la face postérieure hyaloïde et plus tard les lamelles postérieures du cortex vitréen, produisant une adhérence ferme. Les vaisseaux continuent de proliférer et

développent par la suite une composante de plus en plus fibreuse. Une traction localisée à partir de la face postérieure hyaloïde ou une contraction du complexe fibreux de ce cette membrane fibrovasculaire entraîne une traction sur le tissu néo vasculaire friable et la rétine, conduisant par la suite à une hémorragie vitréenne. Cela peut stimuler davantage la fibrose et la contraction du vitré, et finalement conduire à un décollement de la rétine de traction [54].

c. La résorption de l'hémorragie du vitré :

La résorption complète de l'hémorragie intra vitréenne passe par deux principaux processus, le catabolisme sanguin et le transfert de ces produits de catabolisme en dehors de la cavité vitréenne.

i. Catabolisme du sang dans le vitré :

Lorsque l'hémorragie se produit dans notre corps, la coagulation commence instantanément après une atteinte du vaisseau sanguin endommagée l'endothélium tapissant le vaisseau. Les plaquettes immédiatement forment un bouchon sur le site de la blessure ainsi que d'autres facteurs de coagulation réagissent dans une cascade de réactions complexes pour former des bouchons de fibrine, qui renforcent le bouchon plaquettaire [55]. L'extravasation de le sang dans les tissus provoque une réaction inflammatoire, la dont la réponse est principalement des cellules polymorphes (PM) ou granulocytes. La dissolution de la fibrine est le résultat de la réponse des granulocytes. Dans la deuxième phase qui débute dans les 2 jours, les macrophages migrent dans le site de l'hémorragie et phagocytent les érythrocytes et les débris cellulaires. Plus tard, dans les 2 semaines qui suivent, le tissu de granulation résorbe l'hémorragie, qui est finalement remplacé par cicatrice [56].

À l'intérieur de l'œil, l'hémorragie vitréenne diffère de l'hémorragie qui se

produit en général comme décrit précédemment, à travers les caractéristiques suivantes: formation rapide de caillots, lyse lente de la fibrine, lyse extracellulaire des globules rouges, persistance de globules rouges intacts pendant des mois et manque de réponse précoce du PMN [56].

Le saignement dans le gel vitréen entraîne une formation rapide de caillot. Particularité car l'activité de la thromboplastine tissulaire dans le vitré est faible. C'est la même chose qui se reproduit chez l'animal où ils ont injecté du sang dépourvu de facteurs de coagulation dans l'œil, une formation rapide de caillots s'est objectivée. Le collagène vitréen facilite l'agrégation plaquettaire et une amélioration de la coagulation via le processus de coagulation intrinsèque et la formation de membranes. D'autre part, la diffusion passive des globules rouges et les débris de la fibrine, nécessaires à la réabsorption, sont bloqués par le réseau de fibres de collagène vitréen [56]. La lyse de la fibrine formée dans le vitré est très lente en raison de la faible activité fibrinolytique des tissus vitréens en plus de l'absence des granulocytes. Dans les études sur le lapin, la fibrine dans les caillots vitréen sont réticulés et plus résistant à la digestion par la plasmine [56].

Dans le processus habituel de l'hémorragie en général, les macrophages, migrent dans le site d'hémorragie et phagocytent érythrocytes et les débris cellulaires. Le processus de phagocytose et de lyse dans le macrophage, s'encadre dans un processus «intracellulaire». La lyse «Extracellulaire» des érythrocytes, en revanche, est inhabituelle, mais c'est celui qui se produit à l'intérieur de l'œil. La lyse des globules rouges dans l'hémorragie intra vitréenne peut être le résultat de la libération extracellulaire des enzymes lysosomales par les macrophages ou par auto hémolyse. Les auteurs suggèrent que l'hémolyse est plus important que la phagocytose, et que le transport des débris dans la circulation sanguin en dehors du vitré est assuré par les macrophages. Une étude sur les yeux de lapin sur le taux de résorption du sang

injecté par voie intra vitréenne a révélé que le sang hémolysé est sorti de l'œil cinq fois plus vite que le taux du sang non hémolysé [56].

Une autre caractéristique inhabituelle du catabolisme du sang dans le vitré est le fait que les cellules sanguines intactes peuvent être vues histologiquement pendant plusieurs mois. Habituellement la dégradation des globules rouges se produit se fait par voie intracellulaire qui est la phagocytose par les macrophages, cependant dans le vitré, cela ne se produit pas comme décrit précédemment. Les globules rouges s'adaptent probablement aux conditions dans le vitré. Les globules rouges frais ne sont pas facilement couverts par les opsonines qui à leurs tours ne parvient pas à provoquer une réaction macrophage et donc non ingérés [53,55].

La réponse cellulaire dans l'hémorragie vitréenne est inhabituelle par rapport à une hémorragie dans d'autres tissus en raison de l'absence d'une Réaction PMN. À son tour, cela conduit à un manque de dégradation de la fibrine produite [56].

ii. La résorption du sang dans la cavité vitréenne :

La résorption du sang dans la cavité vitréenne est un processus lent avec un temps stable de 1% par jour. Dans une hémorragie du vitré, le sang et les débris migrent du corps du vitré vers le pôle postérieur. En effet, la circulation du fluide dans le vitré se fait de la zone ciliaire au pôle postérieur. Divers des études ont indiqué que les macrophages ne jouent qu'un rôle mineur rôle dans cette migration. Lorsque le sang et les débris atteignent les vaisseaux rétiniens, les dérivés solubles sont absorbés et les particules insolubles sont phagocytées et transportés le long l'espace para vasculaire. Certains érythrocytes peuvent également se trouver dans la chambre antérieure au niveau du trabéculum ou stroma irien [56].

II. Traitement

1. La photocoagulation pan rétinienne (PPR):

La photocoagulation panrétinienne (PPR) constitue le traitement standard de la RDP, car l'étude DRS a démontré que le PRP réduisait le taux de perte de vision sévère de > 50% [57]. La destruction thermique de la rétine ischémique diminue le signal d'angiogenèse, favorise la régression de la néovascularisation et diminue le risque d'hémorragie ou de développement de membranes de traction. Il a été démontré que les niveaux de VEGF dans le vitré diminuent après le PPR, et la régression de la RDP a été confirmée à l'examen [58] Cependant, le PRP a des limites bien établies. Cela nécessite un patient coopératif et une vision claire de la rétine. La vision périphérique est définitivement perdue avec la destruction des périphériques la rétine, la nyctalopie et une baisse transitoire de l'acuité visuelle ont également été signalés [59] Un œdème maculaire peut se développer ou s'aggraver après une PRP, ce qui peut nuire à la vision ectrice [60] Dans une série de 175 yeux traités par PRP, McDonald et Schatz ont constaté que 8% des yeux ont développé un œdème maculaire chronique conduisant à deux lignes ou une perte de vision bien supérieure [61].

Plus récemment, dans le protocole S de la DRCR.net on a constaté que la probabilité cumulée sur 2 ans de développer un œdème maculaire diabétique central (OMD) visuellement significatif était de 28% dans le groupe traité par PPR. De plus, les cassures associées au laser dans la membrane de Bruch peuvent conduire au développement d'une néovascularisation choroïdienne, et des dommages aux nerfs ciliaires postérieurs peuvent conduire à une mydriase et à une perte d'accommodation [62].

D'autres effets secondaires tel que l'effusion uvéal, un décollement séreux rétinien et l'hémorragie vitréenne ont été décrits [63,64] Ces dernières années, le

développement de molécules qui ciblent le VEGF lui-même a changé l'approche de la rétinopathie diabétique. Il existe quatre thérapies qui ciblent le VEGF, dont trois anticorps contre le VEGF (anti-VEGF), Ranibizumab, Aflibercept et le Bévacizumab.

2. Le traitement par anti VEGF dans la RDP :

Dans plusieurs essais cliniques anti VEGF dans la RDP l'anti-VEGF est fréquemment utilisé en complément de la PPR dans la RDP. Dans les yeux présentant une néovascularisation persistante et active, malgré les traitements répétés par PPR, les anti VEGF réduisaient de manière significative la zone de fuite et amélioraient l'AV [65]. Dans la RDP naïve, les yeux recevant une combinaison de PPR avec un traitement anti VEGF avaient réduction plus rapide et plus importante de la zone de néovascularisation active que le PPR seul [66]. Figueira et al. ont étudié 87 patients atteints de RDP à haut risque et ont trouvé des résultats similaires [67]. Cependant, ces études n'ont pas permis de déterminer si la monothérapie anti-VEGF est suffisante pour la prise en charge de la PDR.

➤ Protocole S DRCR : les injections intravitréens du Ranibizumab comparées à la PPR dans la RDP : [68]

Le protocole DRCR S était un essai clinique randomisé conçu pour déterminer si le ranibizumab, 0,5 mg, n'était pas inférieur au PRP pour RDP [41]. Trois cent quatre-vingt-quatorze (394) yeux atteints de RDP ont été randomisés 1: 1 pour un traitement par injection intravitréen de Ranibizumab ou PPR. Le résultat principal était l'amélioration moyenne de l'AV à 2 ans. Le ranibizumab a été injecté toutes les 4 semaines semaine 12, après quoi de nouvelles injections ont été administrées sur un algorithme prédéfini. L'injection aux semaines 16 et 20 a été à moins que toute néovascularisation ait régressé. Le groupe PPR a reçu un traitement au laser complet

sur 1 à 3 séances et a été autorisé à recevoir des médicaments anti-VEGF si le DME était présent.

La variation moyenne de l'AV à 2 ans était de +2,8 lettres dans le groupe ranibizumab, contre +0,2 lettres dans le groupe PPR ($p < 0,001$ pour la non-infériorité). Il n'y avait pas de différence dans le pourcentage des yeux avec RDP (PRP: 30%, ranibizumab: 35%). Seuls 6% des yeux du groupe Ranibizumab ont eu besoin d'un traitement de sauvetage PRP. Sur 155 yeux sans OMD de base et ayant reçu du PPR, 62 ont reçu du ranibizumab sur 2 ans de suivi. La probabilité cumulée sur 2 ans de développer un OMD central significatif était de 9% dans le groupe Ranibizumab contre 28% dans le groupe PPR.

Les yeux traités par le ranibizumab avaient des meilleurs résultats VA (+2,8 contre 0,2 lettres), moins de développement de OMD (PRP: 28%, ranibizumab: 9%, $p < 0,001$), et moins de besoin de vitrectomie (PRP: 15%, Ranibizumab: 4%, $p < 0,001$). Les auteurs ont insisté sur un suivi étroit des yeux traités au PRP et au Ranibizumab, car 42% des yeux traités au PRP et 34% des yeux traités par du Ranibizumab présentaient une progression de la RDP telle que défendue par le résultat composite post hoc.

➤ **Mise à jour Protocole S DRCR.net RETINA 2019 : [7]**

Une mise à jour de cette étude s'est intéressée aux caractères pouvant guider le choix par anti VEGF ou par PPR dans le traitement de la RDP, montrant comme résultats la supériorité du Ranibizumab dans et l'absence de facteurs pouvant favoriser le traitement par PPR. Les auteurs ajoutent en conclusion que le Ranibizumab pourrait être une vraie alternative de la PPR dans le traitement de la RDP [7].

➤ **CLARITY: les injections intravitréens d'Aflibercept comparées à la PRP dans la RDP : [69]**

CLARITY est un essai clinique phase 2b, en simple aveugle, sans infériorité, comparant l'Aflibercept à la PRP dans une RDP active nouvellement diagnostiquée ou précédemment traitée au laser [13]. Les patients ont été traités par des injections trimestrielles d'Aflibercept (2 mg / 0,05 ml) et réévalués tous les 4 semaines par la suite pour des injections supplémentaires selon les besoins, ou traités avec du PPR standard et réévalués toutes les 8 semaines pour une nouvelle PPR. Le critère de jugement principal était un changement de BCVA à 52 semaines. Un total de 232 patients (123 non traités et 109 précédemment traités) ont été randomisés. l'Aflibercept s'est révélé non inférieur à la PRP, avec une différence de +3,9 lettres EDTRS (IC à 95%: 2,3-5,6) favorisant l'Aflibercept à 2 ans. Une régression de la néovascularisation rétinienne à 2 ans a été observée dans 81% des yeux traités par Aflibercept et 78% des yeux traités au PPR. Soixante-quatre (64%) des yeux traités par Aflibercept présentaient une régression totale de la néovascularisation, contre 34% dans les yeux PPR.

En conséquence, le groupe Aflibercept a eu une plus grande amélioration de la rétinopathie classée par le score de gravité de la rétinopathie ETDRS ($p = 0,016$). Les yeux recevant la PPR étaient plus susceptibles de développer une hémorragie vitréenne nouvelle ou croissante (18 contre 9%, $p = 0,034$) et plus susceptibles d'avoir besoin d'une vitrectomie, bien que cela n'ait pas été statistiquement significatif (6 contre 1%, $p = 0,066$). À 2 ans, la proportion d'œdème maculaire était de 11% dans le groupe Aflibercept et de 29% dans le groupe PPR.

3. La chirurgie par vitrectomie :

Le but de la vitrectomie est d'enlever le vitrée opacifié et les membranes fibrovasculaires et les tractions vitréennes.

La vitrectomie reste indiquée dans les hémorragies intravitréennes persistantes non résolutive après 1 mois, en cas cas d'atteinte bilatérale, un décollement de rétine tractionnel ou associé à un décollement de rétine rhégmato-gène, une hémorragie pré maculaire rétro hyaloïdienne ou un glaucome à cellule fantôme [70]. La vitrectomie n'est pas sans risque, elle expose aux risques de déchirure iatrogène, de cataracte de glaucome et aux complications liées aux tamponnements [70].

Concernant le timing pour une vitrectomie, les résultats dans la littérature restent controversés, par conséquent Janelle M. Fassbender et al ont démontré à travers une étude rétrospective de 134 patients traités par vitrectomie pour une hémorragie du vitrée sur RDP compliquée l'absence de différence significative concernant l'acuité visuelle pour les patients opérés avant et après un mois [71].

III. Discussion résultats à 12 mois :

1. La réponse fonctionnelle :

Le protocole N publié par DRCR.NET a étudié le taux de vitrectomie après un anti-VEGF intravitréen pour hémorragie vitréenne⁴⁴. Le traitement a été randomisé en injection intra vitréenne de Ranibizumab, 0,5 mg, par rapport à une solution saline intravitréenne au départ, à la semaine 4 et à la 8^{ème} semaine. Les résultats de l'AV favorisaient également le groupe ranibizumab (22 ± 23 lettres) par rapport au groupe salin (16 ± 31 lettres, $p = 0,04$), résultats publiés à 4 mois. Cependant les résultats publiés à 12 mois n'ont pas trouvé une différence significative du gain d'acuité visuelle entre les yeux traités ou non avec du Ranibizumab [72] ;

Sur une étude rétrospective réalisée par Cengiz Alagöz et al, en comparant le traitement par injection du Bévacizumab dans l'hémorragie du vitrée compliquant une RDP, l'acuité visuelle est passé de 1.83 ± 1.0 à 0.78 ± 0.7 avec une $P < 0,001$ chez les patients injectés [73].

Cependant dans notre étude la réponse fonctionnelle à 12 mois était franchement significative en comparant les acuités avant et après injections par du Bévacizumab avec une $P < 0,05$.

2. La réponse anatomique :

Concernant le recours à la vitrectomie, les résultats dans la littérature ne sont pas unanimes.

Sur une étude menée par Rupin N. Parikh et al, ils ont pu gérer 72,1 % des patients (d'un total de 111 patients) avec des hémorragies du vitrée par des injections de Bévacizumab et de la PPR [75].

Cengiz Alagöz et al ont trouvé que le traitement par Anti VEGF des RDP compliquées des hémorragies du vitrées baissaient significativement le recours à la vitrectomie, avec 24 % des patients ayant reçu un traitement par injections de Bévacizumab contre 48,8 % du groupe contrôle [73].

Et dans une étude publiée par DRCCR.NET, en randomisant l'injection du Ranibizumab et du sérum salé dans le traitement de la RDP compliquée, ils n'ont pas trouvé de différence significative par rapport au recours à la vitrectomie. Par ailleurs il y avait seulement 27 % des patients du groupe Ranibizumab qui étaient porteurs d'une hémorragie du vitrée [72].

Dans notre étude le traitement par les anti-VEGF a permis de diminuer de 74,3 % le recours à la vitrectomie avec une $P < 0,05$ %.

3. La résorption :

Cengiz Alagöz et al ont rapporté dans leur étude une durée moyenne de résorption de $2,3 \pm 2,1$ mois [73].

YU-HSUN HUANG et al ont comparé deux groupes d'hémorragie intra vitréenne compliquant une RDP, u groupe traité par des injections de Bévacizumab + PPR contre un groupe contrôle non traité , dans leur étude la durée de résorption est de $11,9 \pm 9,5$ semaine [74].

Dans une large étude publiée par Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) en 1985, 80 % des hémorragies intra vitréennes ne résorbent pas spontanément, et qu'ils ont besoin de vitrectomie [76].

Le délai de résorption est variable dans la littérature, et ceci peut être expliqué également par le profil des hémorragies intravitréennes incluses, le nombre et les modalités d'injections.

Nous avons trouvé un délai de résorption moyen est de $4,8 \pm 2,9$ semaines qui est différent par rapport aux données rapportées dans la littérature.

4. Le décollement de rétine tractionnel DRT :

Le taux de DRT est variable entre les études et il est compris entre 3,5 et 10%, sans que les anti VEGF soit incriminés dans l'augmentation de ce risque.

De nombreuses études se sont intéressées au traitement de la RDP par les anti VEGF, ainsi que le risque du DRT n'est pas majoré par les anti VEGF par rapport à la PPR [7, 68,69].

Dans la même étude publiée par la DRCR.NET comparant l'injection du Ranibizumab au sérum salé le taux de DRT était environ 8 % dans le groupe Ranibizumab [72].

Nous avons un taux de 11,4 % de DRT dans notre série, des résultats proches de ceux de la littérature.

5. Complications :

On n'a noté aucun cas de rubéose irienne ou de glaucome néo vasculaire ou court du suivi, que ça soit pour les répondeurs ou pour les non répondeurs anatomiques.

Les patients en attente de chirurgie étaient protégés contre le développement d'une rubéose irienne ou d'un glaucome néovasculaire par les injections d'anti VEGF qu'ils ont reçu.

Par ailleurs Aucune complication majeure ou mineure n'a été déclarée au cours du suivi des patients, notant par ceci la sécurité de cette procédure.

CONCLUSION

Le diabète est devenu un problème de santé publique que ça soit sur le plan national ou à l'échelle internationale. L'augmentation de la prévalence du diabète s'accompagne d'une augmentation de ces complications oculaires notamment la rétinopathie diabétique proliférante, l'œdème maculaire diabétique, l'hémorragie du vitré et le décollement de rétine tractionnel.

En absence d'une résorption de l'hémorragie du vitré compliquant une rétinopathie diabétique sévère, le traitement reste une chirurgie par vitrectomie, seulement l'accès à cette chirurgie est restreint vu le nombre de patients, les délais d'attente, le coût, la durée de réhabilitation post opératoire et aussi par ces complications.

Le traitement de la rétinopathie diabétique par les anti VEGF prend une grande ampleur au cours de ces dernières années en rapport avec son action sur la régression de la néo vascularisation, surtout en présence d'une prolifération ou en présence de rétinopathie diabétique à risque de complication.

A la lumière des résultats de notre étude et aux résultats de la littérature, les injections intra vitréenne de Bévacizumab ont permis diminuer significativement le recours à la vitrectomie, raccourcir le délais de résorption de l'hémorragie permettant la réalisation de la pan photocoagulation rétinienne et le gain en ligne d'acuité visuelle, sans majeurs complications, nous croyons que le traitement l'hémorragie du vitré compliquant une rétinopathie diabétique sévère par des injections intra vitréenne du Bévacizumab constitue un traitement effectif pour cette entité.

La réalisation des études randomisée à grand échelle pourrait reconforter nos résultats et standardiser cette conduite thérapeutique.

RESUME

Introduction

La rétinopathie diabétique proliférante (RDP) est la principale cause de cécité chez les personnes âgées de 20 à 65 ans. Dans la RDP les VEGF sont responsables de la néo-vascularisation, la prolifération fibro-vasculaire, de l'hémorragie intra-vitréenne (HIV) et du décollement de rétine tractionnel. L'HIV est une cause majeure de perte de vision dont le traitement est surtout chirurgical par vitrectomie. Nous rapportant l'efficacité et la sécurité de l'injection intra-vitréenne du Bévacizumab (anti-VEGF) avec panphotocoagulation rétinienne (PPR) dans la gestion des HIV secondaire à la RDP.

Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective entre Janvier 2018 et novembre 2019 au sein du CHU Hassan 2 de Fès incluant les patients avec des HIV obturantes empêchant la réalisation d'une PPR, présumées secondaire à une RDP sévère. Les patients inclus ont reçus une injection intra vitréennes (IVT) d'anti VEGF 1,25 mg de Bévacizumab, l'injection a été répétée 1 à 2 fois en absence de possibilité de réalisation de la PPR. Tous les patients étaient naïfs sans antécédents d'injection d'anti VEGF. Un examen ophtalmologique complet a été réalisé à 2, 4, 6, 8, 10, 12 semaines et puis chaque mois. Nous avons exclus de l'étude tous les patients dont le traitement par vitrectomie était urgent ou dont le suivi était impossible. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel statistique SPSS.

Résultats :

Nous avons inclus 35 patients. L'âge moyen est de $51 \pm 8,8$ ans avec un sexe ratio H/F 1,05. L'acuité visuelle à 6 mois est de $1,09 \pm 0,63$ par rapport à l'acuité visuelle initiale de $1,88 \pm 0,3$ LogMar avec une valeur $p < 0,05$. Le diabète est de type 2 dans 95% des cas. 54 % des patients avec une HIV stade 3 et 46 % des

patients avec une HIV stade 4. Le recul moyen est de 15 +/- 3,4 mois. Au bout de 06 mois. la PPR a été complétée chez 68,5 % des cas, 71,5 % des cas 1 ans. La résorption est obtenue par 1 seule injection chez 2 patients, 2 injections chez 9 et 3 injections chez 14 patients. La régression totale à 12 mois est possible chez 68 % des cas. La réponse anatomique définie par une résorption totale ou partielle permettant une PPR est 82 % des cas. Le délai de résorption est de 4,16 +/- 2,9 semaines. Le recours à la vitrectomie a été indiqué chez 25 % des cas dont 2 patients avec un décollement de rétine tractionnel. L'ancienneté du diabète, la durée d'évolution de l'hémorragie et le timing de début de la PPR ne sont pas des facteurs influençant la réponse anatomique. Nous n'avons noté aucune complication majeure chez nos patients en rapport avec les IVT de Bévacizumab.

Discussion :

L'ischémie rétinienne rencontrée au cours de la RDP entraîne la sécrétion de plusieurs facteurs angiogéniques notamment les VEGF. La production de ces facteurs entraîne la formation de néo vaisseaux pathologiques et des membranes fibro-vasculaires. La contraction de ses membranes peut aboutir à une HIV ou un décollement de rétine tractionnel. La PPR permet le traitement des zones d'ischémie et l'interruption de cette cascade pathologique. Actuellement les anti VEGF sont admis dans le traitement de la RDP non compliquée permettant la régression des zones d'ischémie, la régression des néo vaisseaux rétiniens et pré papillaire et la prévention de la formation des néo vaisseaux et ce de manière transitoire, contrairement à la PPR qui, à travers ces effets, constitue un anti VEGF permanent. Le traitement combinant les IVT de Bévacizumab et de la PPR chez des patients naïfs avec une HIV dense a permis d'éviter le recours à la vitrectomie dans 75 % des cas dans cette étude

prospective avec un recul supérieur à un an. La régression précoce à 1 mois constitue un facteur de bonne réponse anatomique.

Conclusion :

L'IVT du Bévacizumab s'est avéré efficace dans les cas de l'HIV secondaire à la RDP en termes de réduction du besoin de chirurgie par vitrectomie et d'augmentation du taux de sujets auxquels la PPR a pu être appliquée avec une bonne récupération visuelle.

REFERENCES

- [1]. Kempen JH, O`Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122:552–563. [PubMed: 15078674]
- [2]. Flynn HJ, Chew E, Simons B, et al. Pars plana vitrectomy in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report number 17. *Ophthalmology.* 1992; 99:1351–1357. [PubMed: 1407968]
- [3]. American Society of Retina Specialist. PAT Survey. 2008
- [4]. Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 1999; 43:491–507. [PubMed: 10416792]
- [5]. 5. Yanoff, M.; Duker, JS. *Ophthalmology.* 3rd ed.. Vitrectomy: Mosby Elsevier; 1999.
- [6]. 6. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1994; 118:445–450. [PubMed: 7943121]
- [7]. 7. Susan b. bressler, wesley t. beaulieu. photocoagulation versus ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy Should Baseline Characteristics Affect Choice of Treatment? *RETINA* 39:1646–1654, 2019
- [8]. DUCASSE, C. ARNDT. *Anatomie chirurgicale de la rétine et du vitré.* [book auth.] Florence Metge–Galatoire, Carl Arndt, John Conrath Georges Caputo. Rapport SFO Décollements de rétine. s.l. Elsevier Masson, 2011, pp. chapitre 2 p8–p14.
- [9]. « Rapport SFO 2018 – Rétine et vitré ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000012.html>. [Consulté le: 21-sept-2019].
- [10]. Jack J. Kanski, Stanislas A. Milewski, *Pathologie de la macula: Approche pratique.* .

- [11]. « Rodieck, R. W. (1973) The vertebrate retina: principles of structure and function. W. H. Freeman and Company, San Francis ». .
- [12]. O. Strauss, « The Retinal Pigment Epithelium – Webvision ». [En ligne]. Disponible sur: Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium. 2011 Jan 26. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995.
- [13]. « Rapport SFO 2016 – Œdèmes maculaires ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100027.html.
- [14]. F. Behar-Cohen, L. Kowalczyk, N. Keller, M. Savoldelli, F. Azan, et J.-C. Jeanny, « Anatomie de la rétine », EMC – Ophtalmol., vol. 6, no 1, p. 1-14, janv. 2009.
- [15]. J. Sebag, « Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne », Wwem-Premiumcomdatatraitessop21-44162, nov. 2008.
- [16]. « Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. Graefes Arch Clin Exp phthalmol. 1987;225:89-93 ».
- [17]. « Schaal KB, Pang CE, Pozzoni MC, Engelbert M. The premacular bursa's shape revealed in vivo by swept-source optical coherence tomography. Ophthalmology. 2014;121:1020-8 ».
- [18]. A. Glacet-Bernard, G. Coscas, C. J. Pournaras, et M. Paques, Occlusions veineuses rétinienne. Marseille: Sociétés d'ophtalmologie de France, 2011.
- [19]. M. Whitehead, S. Wickremasinghe, A. Osborne, P. Van Wijngaarden, et K. R. Martin, « Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies », Expert Opin. Biol. Ther., vol. 18, no 12, p. 1257-1270, déc. 2018.
- [20]. Retinal Physician – Development and Implementation of a Vitreous Hemorrhage Grading Scale. Retin Physician n.d.

<https://www.retinalphysician.com/issues/2006/may-2006/development-and-implementation-of-a-vitreous-hemor>

- [21]. Vikas Tah, Sonia Mall, James Myerscough, Kamran Saha, Elizabeth Emsley, Andrew Swampillai, aneshan Ramsamy, Daren Hanumunthadu and Mandeep Bindra. Diabetic Retinopathy – An Update on Pathophysiology, Classification, Investigation and Treatment, 2015
- [22]. WhiteN,ClearyP,DahmsW,etal.Beneficial effect sof intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The Journal of Paediatrics. 139 (6); 804–812.
- [23]. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, et al. Diabetic retinopathy: an update. Indian Journal of Ophthalmology. 2008;56(3);179–188.
- [24]. TarrJ ,KaulK, Chopra M,etal. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. ISRNO phthalmology. 2013;343560.
- [25]. Gabbay K. Hyperglycaemia, polyol metabolism and complications of diabetes mellitus. Annual Review of Medicine. 1975;26;521–536.
- [26]. Barnett P, Gonzalez R, Chylack L, et al. The effect of oxidation on sorbitol pathway kinetics. Diabetes. 1986;35(4);426–432.
- [27]. ChakrabartiS,SimaA, NakajimaT. Aldoser eductase in the BBrat :isolation ,immunological identification and localisation in the retina and peripheral nerve. Diabetolo- gia. 1987;30(4);244–251.
- [28]. GloverJ,Jacot J,Basso M,etal. Retinal capillary dilation:early diabetic-like retinopathy in the galactose-fed rate model. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 2000;16(2);167–172.
- [29]. Chung S, Chung S. Genetic analysis of aldose reductase in diabetic complications. Current Medicinal Chemistry. 2003;10(15);1375–1387.

- [30]. Hammes H, Martin S, Federlin K, et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(24):11555–11558.
- [31]. Zong H, Ward M, Stitt A. AGEs, RAGE and diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reports*. 2011;11(4):244–252.
- [32]. Stitt A, Gardiner T, Anderson N, et al. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes*. 2002;51(9):2826–2832.
- [33]. Koya D, King G. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998;47(6):859–866.
- [34]. Clarke M, Dodson P. PKC inhibition and diabetic microvascular complications. *Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism*. 2007;21(4):573–586.
- [35]. Wilkinson-Berka J. Angiotensin and diabetic retinopathy. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2006;38(5–6):757–765.
- [36]. Otani A, Takagi H, Suzuma K, et al. Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth-factor induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. *Circulation Research*. 1998;82(5):619–628.
- [37]. Chibber R, Ben-Mahmud B, Mann G, et al. Protein kinase C Beta2-dependent phosphorylation of core 2 GlcNAc-T promotes leukocyte-endothelial cell adhesion: a mechanism underlying capillary occlusion in diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2003;52(6):1519–1527.
- [38]. Sfikakis P, Grigoropoulos V, Emfietzoglou I, et al. Infliximab for diabetic macular edema refractory to laser photocoagulation: a randomized, double-blind,

- placebo- controlled, crossover, 32-week study. *Diabetes Care*. 2010;33(7);1523–1528.
- [39]. CuiY,X uX, BiH, etal. Expression modification of uncoupling proteins and Mn SOD in retinal endothelial cells and pericytes induced by high glucose: the role of reactive oxygen species in diabetic retinopathy. *Experimental Eye Research*. 2006; 83(4); 807–816.
- [40]. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6);1615–1625.
- [41]. Zimmerman B, Molnar G. Prolonged follow up in diabetic retinopathy treated by sectioning the pituitary stalk. *Mayo Clinic Proceedings*. 1977;52(4);233–237.
- [42]. WirostkoB,WongT,SimoR. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2008;27(6);608–621.
- [43]. GaoB,ClermontA ,RookS,etal .Extracellular carbonican hydrase mediates haemorrhagic retinal and cerebral vascular permeability through prekallikrein activation. 2007;13(2);181–188.
- [44]. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998;102:783–91.
- [45]. Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1971–80.
- [46]. Cunha-Vaz JG, Shakib M, Ashton N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. *Br J Ophthalmol* 1966;50:441–53.
- [47]. Viores SA, Sen H, Campochiaro PA. An adenosine agonist and prostaglandin E1 cause breakdown of the blood-retinal barrier by opening tight junctions between vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:1870–8.

- [48]. Dermietzel R, Krause D. Molecular anatomy of the blood–brain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 1991;127:57–109.
- [49]. [91] Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D’Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445–50.
- [50]. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 1999;274: 23463–7
- [51]. MC Ziemanski, JW McMeel and EP Franks. (1980). NaturalHistory of Vitreous Hemorrhage in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 87(4): 306–312.
- [52]. Jalkh A, Takahashi M, Topilow HW, Trempe CL, et al. (1982). Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 100(3): 432–434.
- [53]. D Lillicrap, N Key, M Makris and D O’Shaughnessy. (2009). *Practical Hemostasis and Thrombosis*. Wiley–Blackwell 1–5. ISBN 1–4051–8460–4.
- [54]. Ronald Y. Tiu Resolving Vitreous Hemorrhage in the Setting of Diabetic Retinopathy *MATHEWS JOURNAL OF CASE REPORTS* Vol No: 4, Issue: 1 (2019)
- [55]. Spraul CW and Grossniklaus HE. (1997). Vitreous Hemorrhage. *Surv Ophthalmol*. 42(1): 3–39.
- [56]. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000;6(4):389–395.
- [57]. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583–60

- [58]. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480–1487.
- [59]. Flynn HW, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1992;99(9):1351–1357.
- [60]. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology*. 2003;110(12):2386–2394
- [61]. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1985;92(3):388–393
- [62]. atel JI, Jenkins L, Benjamin L, Webber S. Dilated pupils and loss of accommodation following diode panretinal photocoagulation with sub-tenon local anaesthetic in four cases. *Eye Lond Engl*. 2002;16(5):628–632.
- [63]. Moriarty AP, Spalton DJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Bulsara M. Breakdown of the blood–aqueous barrier after argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996;103(5):833–838.
- [64]. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabeticretinopathy: a literature review. *Retina*. 2007;27(7):816–824.
- [65]. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006;26(9):1006–1013.

- [66]. Tonello M, Costa RA, Almeida FPP, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2008;86(4):385–389.
- [67]. Figueira J, Fletcher E, Massin P, et al. EVICR.net Study Group. Ranibizumab plus panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation alone for high-risk proliferative diabetic retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2018;25(5):691–700.
- [68]. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*.
- [69]. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10085):2193–2203
- [70]. Vikas Tah, Sonia Mall, James Myerscough, Kamran Saha, Elizabeth Emsley, Andrew Swampillai, Ganeshan Ramsamy, Daren Hanumunthadu and Mandeep Bindra Diabetic Retinopathy – An Update on Pathophysiology, Classification, Investigation and Treatment *Ophthalmology – Current Clinical and Research Updates 2014*
- [71]. Janelle M. Fassbender, Ahmet Ozkok,; Hannah Canter; Shlomit Schaal, A Comparison of Immediate and Delayed Vitrectomy for the Management of Vitreous Hemorrhage due to Proliferative Diabetic Retinopathy *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina* January 2016 · Vol. 47, No. 1

- [72]. Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:283–293.
- [73]. Cengiz Alagöz, Yusuf Yıldırım, Murat Kocamaz, Ökkeş Baz, Uğur Çiçek, Burcu Çelik, Halil İbrahim Demirkale, Ahmet Taylan Yazıcı, Muhittin Taşkapılı. The Efficacy of Intravitreal Bevacizumab in Vitreous Hemorrhage of Diabetic Subjects *Turk J Ophthalmol* 46; 5: 2016
- [74]. Huang YH, Yeh PT, Chen MS, Yang CH, Yang CM. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina*. 2009;29:1134–1140.
- [75]. Parikh RN, Traband A, Kolomeyer AM, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2017;176:194–202.
- [76]. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of randomized trial, Diabetic retinopathy vitrectomy study report 2. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103:1644–1652. [PubMed: 2865943]