

SOMMAIRE

Introduction	12
I. Anatomie la rétine au niveau de la région maculaire :	15
Rappels	14
1. Anatomie topographique de la rétine centrale :	15
2. Anatomie microscopique de rétine :.....	17
a. L'épithélium pigmentaire rétinien :.....	17
b. Segments externes et internes des photorécepteurs :	18
c. Membrane limitante externe :	19
d. Couche nucléaire externe :.....	19
f. Couche nucléaire interne :.....	21
g. Couche plexiforme interne :.....	21
h. Couche des cellules ganglionnaires :.....	21
i. Couche des fibres nerveuses :	22
j. Membrane limitante interne	22
k. Particularités de la rétine centrale.....	22
3. Interface vitréorétinienne et corps vitré :.....	23
a. Bourse prémaculaire	23
b. Attaches vitréennes au niveau fovéal :.....	25
4. La vascularisation rétinienne.....	26
a. Vascularisation artérielle	26
b. Vascularisation veineuse	27
II. Physiologie :	28
1. Barrière hémato-rétinienne interne (BHRI) :[19]	28
2. Barrière hémato-rétinienne externe :	31
3. Concept de l'unité neurovasculaire rétinienne :	31

I. Le cadre de l'étude :	35
II. Critères d'inclusion des patients :	35
III. Critères d'exclusion :	35
IV. Examen initial :	36
V. tomographie à cohérence optique spectral Domain	36
VI. Protocole d'injections intravitréennes :	37
VII. Modalités de suivi.....	38
VIII. Recueil des données :	38
IX. Saisie et analyse des données :	39
X. Le cadre éthique.....	39
Résultats	40
I. Caractéristiques générales des patients :	41
II. Facteurs de risque généraux :	42
III. Données cliniques avant IVTS :	43
a. Acuité visuelle initiale	43
b. Statut cristallinien :	43
c. Rétinopathie diabétique :	44
IV. Données tomographiques initiales	45
1. Epaisseur maculaire centrale :	45
2. Anomalies de l'interface vitréorétinienne :	45
3. Désorganisation des couches rétiniennes internes (DRILL) :	46
5. Interruption de la membrane limitante externe :	47
6. Interruption de la ligne ellipsoïde :	48
7. La raréfaction du tissu rétinien :	48
8. Foci hyper réfléchifs :	49
9. Logettes rétrofovéolaires :	49

10. Décollement séreux rétinien :.....	50
V. Résultat anatomique post-IVT :	52
VI. Résultat de l'analyse univariée :	52
2. Paramètres tomographiques influençant la récupération anatomique :.....	53
VII. Résultat de l'analyse multi variée :.....	54
1. Paramètres tomographiques influençant la récupération fonctionnelle :.....	54
a. Anomalies de l'interface vitréomaculaire :	54
b. Désorganisation des couches rétiniennes internes :.....	55
c. Décollement séreux rétinien :.....	56
d. Interruption MLE	56
e. Raréfaction du tissu rétinien.....	57
f. Récapitulatif des paramètres tomographiques influençant la récupération fonctionnelle en analyse multivariée :.....	58
2. Paramètres tomographiques influençant la récupération anatomique en analyse multivariée :	59
Discussion.....	60
I. Physiopathologie des œdèmes maculaires diabétiques.....	61
A. Altérations métaboliques :	61
1. Conséquences de l'hyperglycémie :.....	61
2. Stress Oxydatif :	62
3. Inflammation :	62
4. Hypoxie et VEGF	63
B. Altérations morphologiques :	64
1. Anomalies des couches rétiniennes :.....	64
2. Anomalies de l'interface vitréo-rétinienne :.....	65
C. Conséquences fonctionnelles :.....	68

II. Imagerie multimodale de l'œdème maculaire diabétique	68
A. Rétinographie non mydriatique	68
B. Angiographie à la fluorescéine (AF) :	69
C. La tomographie par cohérence optique :	69
D. Clichés auto-fluo :	70
E. Micropérimétrie	71
F. L'OCT-angiographie	71
G. La tomographie à cohérence optique fonctionnelle	72
III. Apport des IVTS de Bevacizumab	72
a. Rappels :	72
b. Efficacité du Bevacizumab au cours de l'œdème maculaire diabétique sur la fonction visuelle :	74
IV. Bio marqueurs tomographiques et œdème maculaire diabétique	76
a. Epaisseur maculaire centrale : EMC	76
c. Désorganisation des couches rétinienne internes :	81
d. Foci hyper réfléchifs (HRF) :	84
e. Exsudats rétrofovéolaires :	85
f. Présence de logettes rétrofovéolaires :	86
g. Interruption de la ligne ellipsoïde :	87
h. Interruption de la membrane limitante externe (MLE) :	87
i. Décollement séreux rétinien :	88
V. Comparaison de notre série avec les données de la littérature :	90
VI. Limites de notre étude	92
Conclusion	92
Bibliographie	92

ABREVIATIONS

- OMD : œdème maculaire diabétique
- AV : acuité visuelle
- EPCM : épaisseur Centro-maculaire
- EP : Epithélium pigmentaire
- BHRI : barrière hématorétinienne interne
- BHRE : barrière hématorétinienne externe
- IVT : injections intravitréennes
- AVM : adhésion vitréomaculaire
- TVM : traction vitréomaculaire
- HRF : Foci hyper réfléchifs
- LE : ligne ellipsoïde
- MLE : membrane limitante externe
- DSR : décollement séreux rétinien
- DPV : décollement postérieur du vitré
- AF : angiographie à la fluorescéine

Résumé

Introduction :

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de baisse d'acuité visuelle chez les patients diabétiques atteints de rétinopathie diabétique. Si ces dernières décennies, il a gagné en popularité quant à sa fréquence, les explorations, les thérapeutiques et les publications qui lui sont dédiées. Sa prise en charge constitue jusqu'à présent un véritable fardeau et challenge pour le praticien. Ses résultats thérapeutiques sont souvent décevants malgré un traitement bien conduit.

Nous avons mené cette étude afin d'évaluer l'apport des injections intravitréennes de Bevacizumab et de définir les différents paramètres pronostiques tomographiques conditionnant cette réponse thérapeutique.

Matériel et études :

Il s'agit d'une étude prospective, analytique, monocentrique portant sur les yeux de patients présentant un œdème maculaire diabétique et pour qui un traitement à base d'injections intravitréennes (IVTS) de Bevacizumab a été indiqué.

L'étude a été menée de Septembre 2018 à septembre 2019. L'ensemble des données initiales incluant les antécédents (durée du diabète, HTA...), données cliniques (meilleure acuité visuelle, statut cristallinien, ...), paracliniques (HBA1C...) et tomographiques (épaisseur centro-maculaire, interface vitréo-rétiniennne...) ont été répertoriées. Un suivi mensuel avec évaluation de l'acuité visuelle et des données tomographique a été fait après les trois premières injections. Lorsqu'une stabilisation de l'acuité visuelle est obtenue un protocole PRN a été instauré.

Une analyse statistique de ces différents paramètres a été effectuée en s'aidant du logiciel IBM SPSS Statistics V20.

Résultats

120 yeux ont été inclus au sein de notre étude. L'âge moyen de nos patients est de 59,233 ans (ET +/- 8,8086) avec un sexe ratio de H/F de 1,35. La plupart des patients sont diabétiques type 2 avec une moyenne d'HBA1C de 7,8%. L'acuité visuelle initiale est de 0,948 LogMAR, l'épaisseur maculaire centrale moyenne est de 498,48 (ET +/- 198,2), Le nombre moyen d'injections par œil est de 5,3. Le gain moyen de lignes après les trois premières IVTS est de 3,88, avec une amélioration fonctionnelle notée chez 60% des yeux. L'épaisseur centrale moyenne post IVT est de 383,98 (ET +/- 167,26).

L'analyse statistique a révélé un gain fonctionnel et anatomique statistiquement significatif avec des degrés de significativité respectifs à $p=0,00$ et $p=0,042$.

Les paramètres tomographiques pouvant influencer cette réponse thérapeutique en analyse multivariée sont l'adhésion vitréomaculaire, le décollement séreux rétinien, l'interruption de la membrane limitante externe, la désorganisation des couches rétinienne internes, et la raréfaction du tissu rétinien.

Discussion :

Les injections intravitréennes de Bevacizumab ont fait preuve de leur efficacité sur le plan anatomique et fonctionnel quant à la prise en charge de l'œdème diabétique.

Le Protocol T a objectivé une efficacité égale du Bevacizumab comparé aux autres anti-VEGF (Ranibizumab et Alfibercept) chez les yeux présentant une acuité visuelle supérieure à 01/10.

Cependant les facteurs pronostiques tomographiques conditionnant cette réponse ne font pas l'unanimité des auteurs. Certains paramètres sont sujets à controverse. Cette étude intervient afin d'exposer les résultats propres à notre population.

Conclusion :

La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique a énormément avancé ces dernières décennies. Plusieurs choix thérapeutiques s'ouvrent à nous en tant que praticiens. Cependant, on est confrontés à plusieurs défis en matière de sécurité, d'efficacité et de coût. L'identification des facteurs influençant la réponse thérapeutique à chaque molécule devrait systématiquement guider nos choix thérapeutiques.

INTRODUCTION

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de baisse d'acuité visuelle chez les patients diabétiques atteints de rétinopathie diabétique.[1] Les facteurs de Croissance endothéliale vasculaire(VEGF) jouent un rôle important dans les altérations de la perméabilité vasculaire et le développement de l'OMD.[2] Actuellement, Il a été démontré que l'administration par voie intravitréenne d'anti-VEGF entraîne une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur maculaire.[3][4] Cependant, ces résultats ne sont pas permanents et plusieurs injections sont nécessaires afin de maintenir le gain obtenu. Parfois, certains yeux ne présentent pas d'amélioration fonctionnelle ou anatomique après injections. Gonzalez et al a démontré que la réponse thérapeutique à la dose d'induction (3 premières IVT d'anti-VEGF) semble déterminer l'acuité visuelle finale à 1 an et 3 ans. [5]

Il est donc important d'identifier les différents biomarqueurs initiaux de l'OMD qui peuvent prédire les différents résultats visuels observés dans différents yeux après les trois premières injections mensuelles d'anti-VEGF dans l'OMD et surtout d'identifier les facteurs pouvant prédire une mauvaise réponse thérapeutique.

Nous avons mené une étude prospective afin d'identifier les différentes caractéristiques tomographiques de l'OMD pouvant influencer la réponse anatomique et fonctionnelle aux IVT de Bevacizumab au cours de l'OMD au sein de notre population.

RAPPELS

I. Anatomie la rétine au niveau de la région maculaire :

La rétine est une membrane tapissant la surface interne du globe oculaire. Elle recouvre toute la surface de la choroïde de la papille à l'ora serrata. Elle est subdivisée en deux grandes parties : la rétine périphérique et la rétine centrale. La connaissance approfondie de cette dernière, constitue un point important dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique et donc elle fera l'objet d'une description détaillée.

1. Anatomie topographique de la 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.

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'hypercentre 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 rétinien : 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. (Tableau 1.1)[6]

Tableau 1.1 : Terminologie anatomique de la macula [1]

Terme	Synonyme	Définition histologique	Observation clinique et taille
Macula	Pôle postérieur Area centralis	Contient 2 niveaux ou plus de cellules ganglionnaires	Surface située entre les arcades vasculaires de 5,5 mm de diamètre centré à 3,0 mm en temporal et 0,8 mm en inférieur du centre de la papille
Périfovéa		Des limites externes de la parafovéa aux limites externes de la macula	Anneau de 1,5 mm de largeur entourant la parafovéa
Parafovéa		Zones de couches cellulaires où la couche de cellules ganglionnaires, la couche nucléaire interne et la couche de Henlé sont les plus épaisses (c'est-à-dire où la rétine est la plus épaisse)	Anneau de 0,5 mm de largeur entourant la fovéa
Fovéa	Fovéa centralis	Une dépression dans la rétine interne ; elle a une pente et un centre, le niveau des photorécepteurs étant uniquement composé de cônes	Dépression concave vue à la lampe à fente de diamètre 1,5 mm (environ un diamètre papillaire, ou 5°)
Fovéola		Le centre de la fovéa composé uniquement de cônes, arrangé en forme de gâteau, où la couche nucléaire interne et la couche de cellules ganglionnaires sont déplacées de façon excentrique	0,35 mm de diamètre, généralement plus petite que la zone avasculaire centrale
Umbo	Point de fixation	Petit (150–200 µm) centre du fond de la fovéola ; montre des cônes allongés formant un aspect de bouquet	Point qui correspond à la réflexion du reflet lumineux normal mais pas simplement responsable du reflet lumineux normal

2. Anatomie microscopique de rétine :

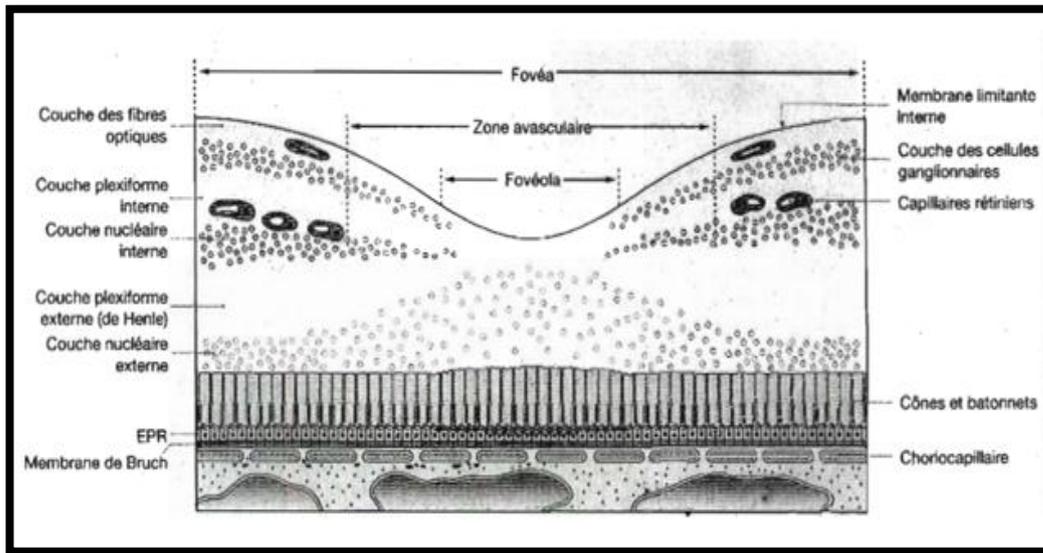


Figure 2.1 : Coupe histologique schématisée montrant la disposition des couches rétinienne[7]

Toutes les rétines de vertébrés sont composées de trois couches de corps de cellules nerveuses et de deux couches de synapses.[8] En coupe histologique, on différencie 10 couches (Figure 2.1) 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 (zonulaoccludens) 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 2.2)

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. [9]

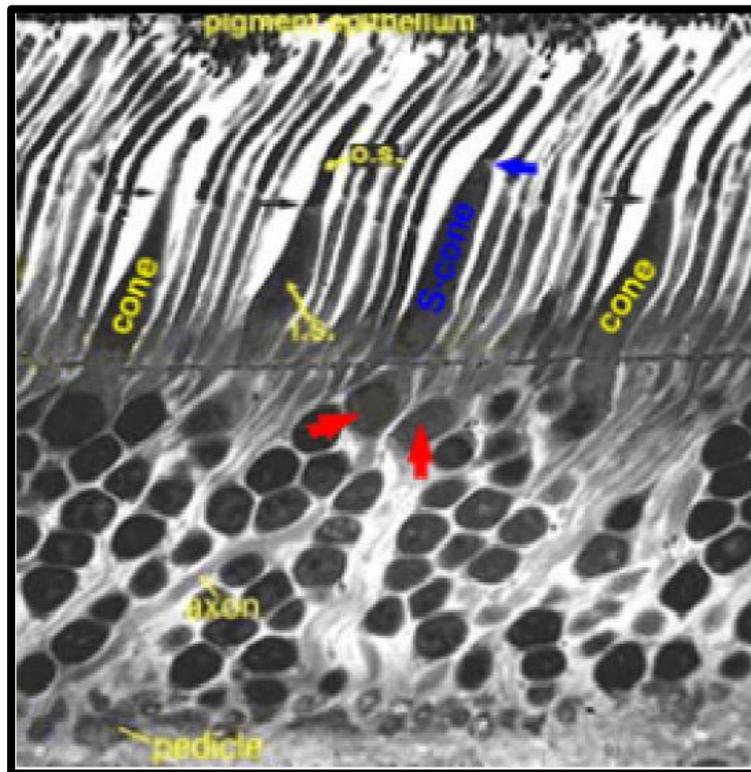


Figure 2.2 : coupe schématique en microscopie optique de la rétine externe montrant la disposition des cônes et des bâtonnets.[9]

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).[10]

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 cellulaires 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. [11]

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 2.3) 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.

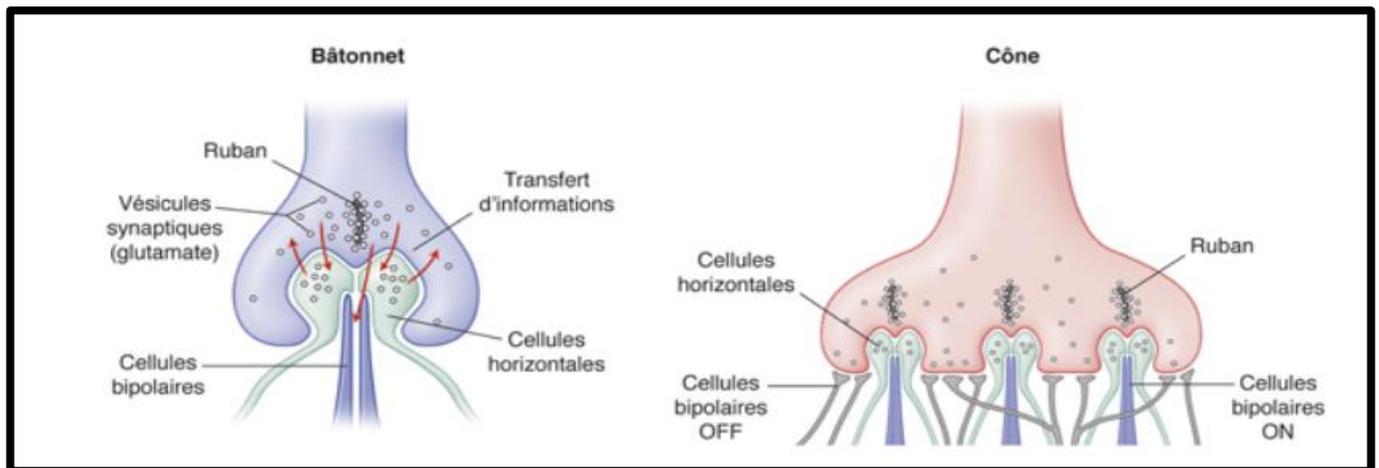


Figure 2.3 : Connexions synaptiques des cônes et des bâtonnets avec les cellules bipolaires et horizontales[10]

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.[10]

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.

k. Particularités de la rétine centrale

L'organisation histologique de la rétine centrale est similaire à la rétine périphérique à part certaines particularités :

- Elle est considérablement plus épaisse. Ceci est dû à la densité accrue des photorécepteurs.
- C'est une région dominée par les cônes, alors que la rétine périphérique est dominée par les bâtonnets.
- dans la région maculaire, les synapses entre les cônes et les cellules bipolaires sont plus denses et forment une couche plus épaisse, la « couche des fibres de Henlé», faisant 50 μm au niveau fovéolaire. Cette couche est absente au niveau de la rétine périphérique.
- Au niveau fovéal :
 - ✓ Les bâtonnets sont absents ;
 - ✓ Les cônes sont disposés sous forme d'une mosaïque.
- Au-dessus de la dépression fovéolaire centrale de 200 microns de diamètre,

les autres couches de la rétine sont déplacées concentriquement, ne laissant au niveau central, qu'une couche fine où la couche plexiforme interne et la couche des cellules ganglionnaires sont absentes. Une couche complète de la rétine apparaît alors

progressivement le long de la pente fovéale jusqu'à ce que le bord de la fovéa se compose des de cellules ganglionnaires qui sont empilées en six couches rendant ainsi cette zone, appelée le bord fovéal ou parafovea, la partie la plus épaisse de la rétine entière.[9]

3. Interface vitréorétinienne et corps vitré :

Le corps vitré occupe l'espace situé entre le cristallin et la rétine. C'est un gel transparent, formé principalement de fibrilles de collagène et d'acide hyaluronique. [12]

L'interface vitréorétinienne est définie par l'adhérence entre le cortex vitréen postérieur et la membrane limitante interne. Celle-ci est plus forte dans deux zones : la base du vitré, où les fibres collagènes du vitré s'entremêlent avec la membrane basale des cellules gliales rétinienne, et au niveau de la macula. En raison de sa nature transparente et viscoélastique, le vitré a pendant longtemps posé des problèmes quant à sa description anatomique. L'avènement de nouveaux moyens d'exploration a permis de mettre le point sur plusieurs particularités anatomiques. [13]

a. Bourse prémaculaire

En prémaculaire, le cortex vitréen apparaît sous forme de fibrilles de collagène séparées du corps vitré (Figure 3.1). Ainsi, le cortex vitréen prémaculaire semble épargné par la traction directe exercée par le gel vitréen. Ces caractéristiques anatomiques peuvent expliquer le mécanisme des pathologies de l'interface vitréorétinienne.[14]

L'avènement de l'imagerie tomographique swept source a permis la visualisation de l'intégralité de la bourse prémaculaire.[15] Dans les balayages

horizontaux, la bourse prémaculaire apparait comme un disque dont la paroi postérieure correspond à une fine couche de cortex vitréen. L'OCT swept source a permis également de mettre en évidence une connexion entre le canal de cloquet et la bourse prémaculaire, ce qui suggère un passage de l'humeur aqueuse dans l'espace prémaculaire.[16] Ainsi, certains médiateurs ou médicaments pourraient atteindre l'espace prémaculaire par cette voie, et pourrait expliquer la survenue des oedèmes maculaires secondaires à la chirurgie de cataracte ou à certains collyres.[17]

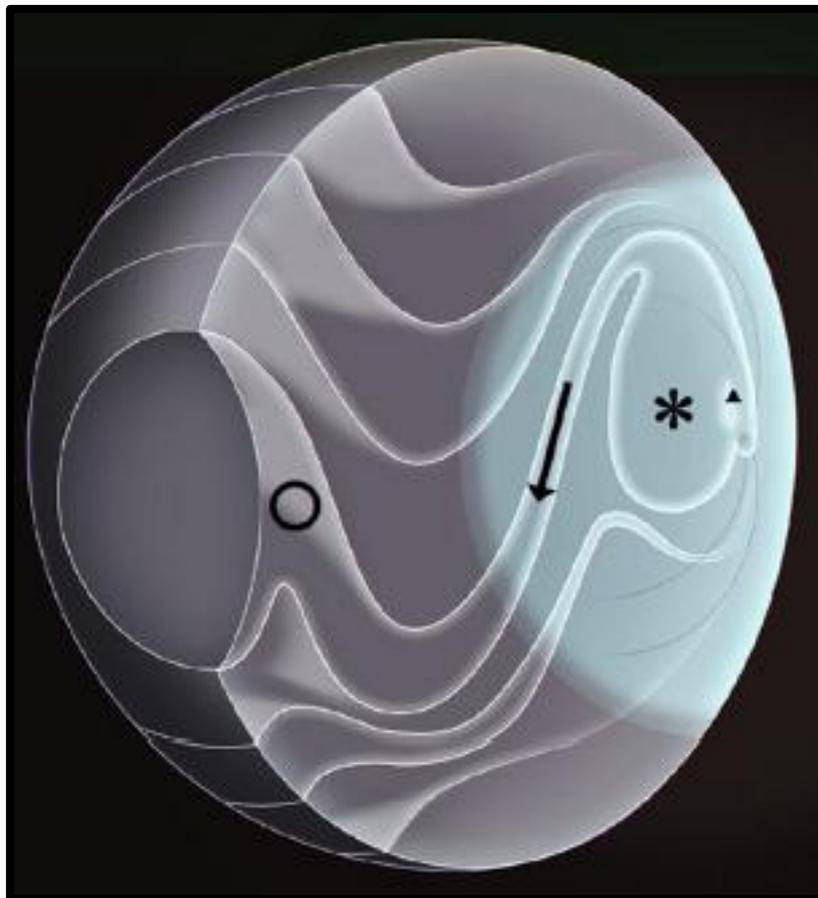


Figure 3.1 : Coupe schématique montrant la relation entre la bourse prémaculaire et les autres structures vitréennes[18]

b. Attaches vitréennes au niveau fovéal :

Les fibres collagènes du vitré s'entremêlent avec la membrane basale des cellules gliales. À ce niveau, l'adhérence forte est due aux complexes de laminine et de fibronectine, agissant comme une colle biologique entre le cortex vitréen postérieur et la membrane limitante interne.[12]

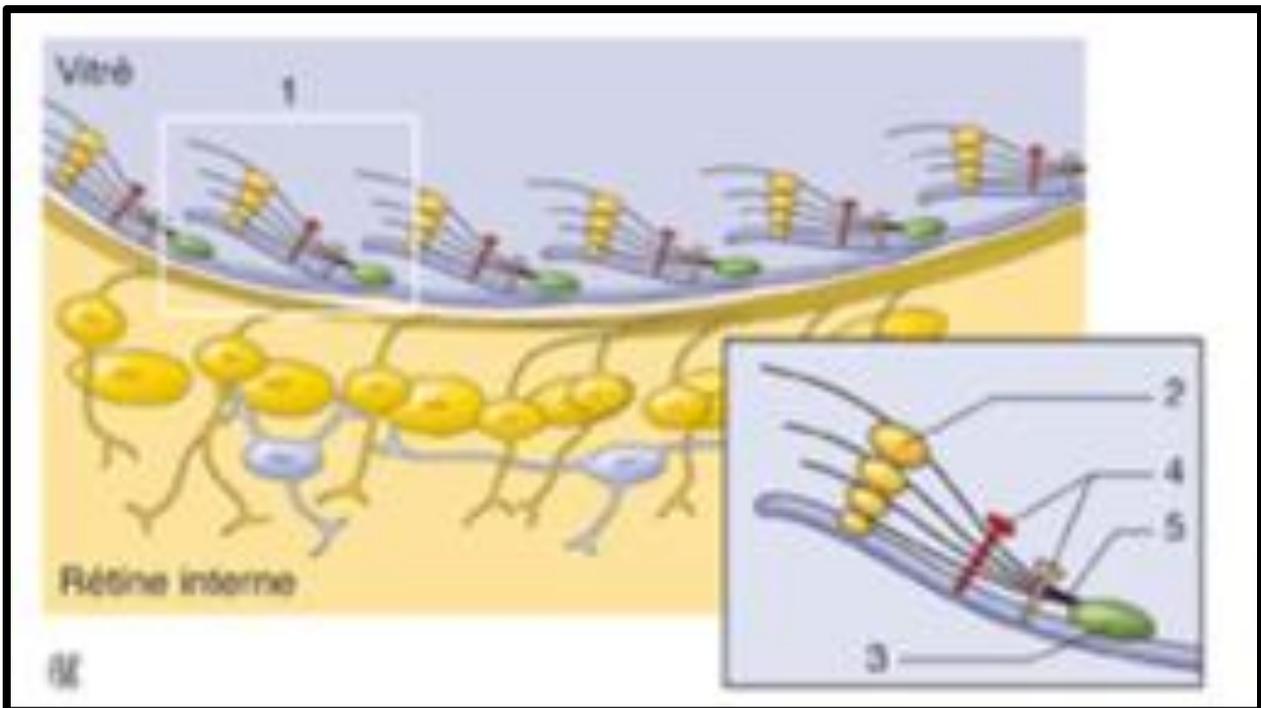


Figure 3.2 : Illustration de l'adhérence vitréo-rétinienne. Les points d'ancrage entre le vitré et la membrane limitante interne se font via des complexes de Laminine, de fibronectine, de protéoglycane, d'intégrines et de fibres de collagène, associés à une matrice extracellulaire jouant le rôle de colle biologique

4. La vascularisation rétinienne

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 artéριοles rétiniennes donnent naissance aux capillaires rétiens. 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 artérioles 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'oeil 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. Physiologie :

Une fonction cellulaire optimale nécessite un environnement adéquat et très finement régulé. Cette régulation est assurée par des barrières cellulaires qui séparent les divers compartiments fonctionnels et maintiennent leur homéostasie, tout en contrôlant le transport entre eux.

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 rétinien) 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) :[19]

Le réseau élaboré de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires rétinien 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 rétiniens, 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.

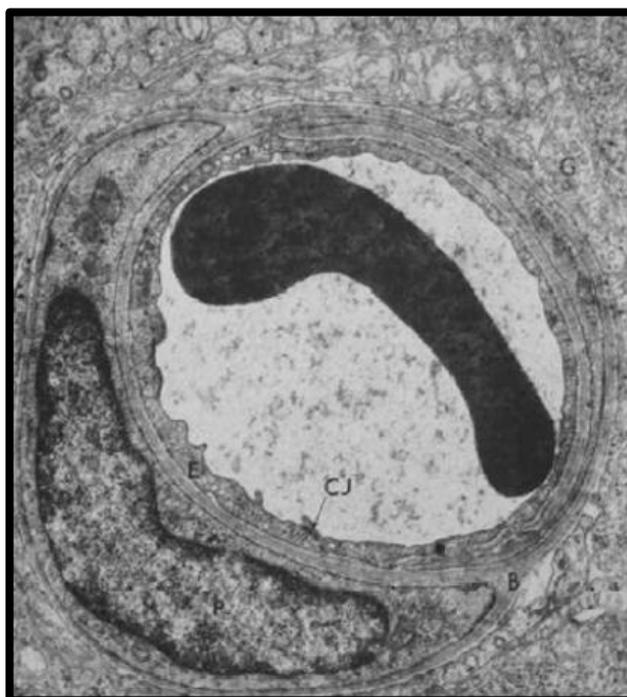


Figure 1.2 : Coupes de capillaire rétinien de rat vu en microscopie électronique représentant les différents composants de BHRI.[10]

Tableau 1.2 : Composants de la barrière hémato-rétinienne interne

Type de jonction	Molécule/cellules
Jonctions serrées	Claudines Endothelial cell-specific adhesion molecule F11 receptor Junctional adhesion molecules (2 et 3) Occludines Zonula occludens (1 et 2)
Jonctions adhérentes	B-catenin VE-cadherin N-cadherin
Membrane basale	Membrane basale
Cellules	Astrocytes Cellules endothéliales Microglie Cellules de Muller Péricytes

2. Barrière hémato-rétinienne externe :

La barrière hémato- rétinienne externe est formée par des zonulaeoccludens (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable) et des zonulaeadherens (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.[4]

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.

3. 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. (figure 3.1)
[20]

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 rétiens (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 assurés 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.[10]

En conditions physiologiques, la synergie entre les différents éléments de cette unité permet l'autorégulation locale du débit sanguin rétinien (en réponse aux concentrations métaboliques du lactate, du dioxyde de carbone et de la pression locale de l'oxygène et grâce aux cellules gliales) et le maintien de la barrière hémato-rétinienne interne. Cette homéostasie vise à maintenir une concentration ionique idéale, conférant une transmission synaptique adéquate en réponse aux différents stimuli visuels permettant donc à l'œil d'assurer son principal rôle « la vision ».

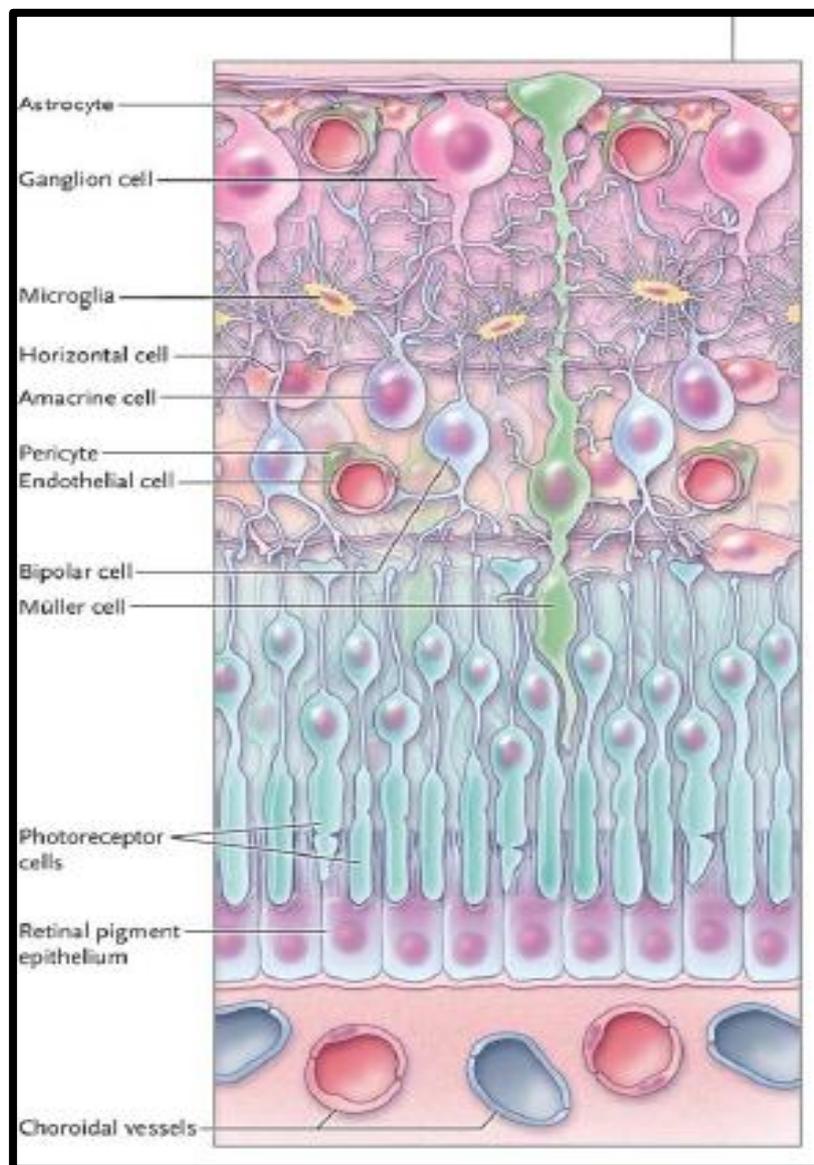


Figure 3.1 : coupe schématique montrant l'unité neurovasculaire rétinienne [21]

MATERIELS ET METHODES

I. Le cadre de l'étude :

Nous avons mené une étude prospective, analytique, mono centrique portant sur les yeux de patients présentant un œdème maculaire diabétique et pour qui un traitement identique à base d'injections intravitréennes (IVTS) de Bevacizumab a été indiqué.

L'étude a été menée de Septembre 2018 à septembre 2019 au sein du service d'ophtalmologie CHU HASSAN II FES.

II. Critères d'inclusion des patients :

Nous avons inclus dans l'étude les patients atteints d'un diabète de type I ou II, présentant un œdème maculaire sévère objectivé à l'OCT comme un épaissement centro-fovéolaire supérieur ou égal à 300 μm associé à une acuité visuelle inférieure ou égale à 07/10 avec une HbA1C $\leq 9\%$.

III. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude les patients atteints d'une pathologie pouvant être responsable d'une baisse de l'acuité visuelle :

- ✓ anomalie de la transparence cornéenne,
- ✓ maculopathie ischémique,
- ✓ neuropathie optique, décollement de la rétine. . ,
- ✓ les patients atteints d'une pathologie pourvoyeuse d'œdème maculaire autre que le diabète (occlusions veineuses rétiniennes, antécédents de chirurgie endoculaire, inflammation intraoculaire, dégénérescence maculaire liée à l'âge, chorioretinite séreuse centrale, origine toxique. . .)

✓ les patients présentant des troubles des milieux oculaires ou toute autre anomalie gênant la qualité des coupes OCT (cataracte dense, hémorragie intravitréenne obturante, myopie forte, mauvaise dilatation pupillaire. . .).

Les patients perdus de vue au cours du suivi ont également été exclus de l'étude.

IV. Examen initial :

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet incluant : une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée en LogMAR (l'acuité visuelle avec échelle ETDRS n'a pas été réalisée vu la présence d'un nombre important d'analphabètes au sein de notre série), un examen biomicroscopique du segment antérieur associé à une mesure du tonus oculaire, un examen du vitré et de la rétine.

V. tomographie à cohérence optique spectral Domain

Une tomographie à cohérence optique (Topcon 3D OCT-1 Maestro) a été réalisée chez tous les patients. Des acquisitions de cube maculaire B scan 6X6 mm ont été réalisées.

Les données suivantes ont été analysées systématiquement :

✓ **épaisseur Centro-maculaire** : définie par la distance entre la membrane limitante interne et l'épithélium pigmentaire rétinien

✓ **Interface vitréorétinienne** : a été classée en trois groupes : Absence d'anomalies de l'interface, adhésion vitréo-maculaire (hyaloïde postérieure est partiellement détachée), et membrane épi rétinienne +/- traction vitréomaculaire (présence d'une membrane hyper-réfléctive avec attache aux couches rétinienne internes et exerçant une traction sur la surface rétinienne).

✓ **Désorganisation des couches rétinienne internes** : définie comme l'absence de visualisation sur les 1mm centraux des limites horizontales entre la couche des cellules ganglionnaires, la couche plexiforme interne, la couche nucléaire interne, et la couche plexiforme externe.

✓ **Foci hyperréfectifs** : définis par la présence de petites zones focales hyper réfléchives dispersées principalement dans couches externes de la rétine mais s'étendant également dans toutes les couches rétinienne. Leur taille est entre 20 et 40 µm.

✓ **Exsudats rétrofovéolaires,**

✓ **Logettes rétrofovéolaires,**

✓ **Interruption de la ligne ellipsoïde,**

✓ **Interruption de la membrane limitante externe,**

✓ **Décollement séreux rétinien** : présence d'espace hypo réfléchif entre l'épithélium pigmentaire et la neurorétine.

✓

VI. Protocole d'injections intravitréennes :

Tous les patients inclus au sein de l'étude ont bénéficié de 3 injections intravitréennes de Bevacizumab espacées de 4 semaines d'intervalle.

Les injections intravitréennes ont été administrées au bloc opératoire sous anesthésie topique à l'oxybuprocaine, après une désinfection à la povidone–iode de la surface oculaire et de la zone périorbitaire. Une désinfection des culs de sacs conjonctivaux à la povidone–iode est ensuite faite. Une injection intravitréenne d'une dose de 1,25 mg / 0,05 cc de Bevacizumab est réalisée à 4 mm du limbe pour les patients phaqes et à 3,5mm du limbe pour les sujets pseudophaques.

VII. Modalités de suivi

Un mois après la phase d'induction, une évaluation de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale sont réalisés.

En cas d'amélioration fonctionnelle (amélioration de plus d'une ligne d'acuité visuelle) et ou réduction de l'épaisseur maculaire centrale de plus de 10%, un traitement mensuel fait d'IVTS de Bevacizumab jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire sur trois évaluations successives.

Après la stabilisation de l'acuité visuelle, un suivi mensuel et une reprise des injections intravitréennes en cas de diminution de l'acuité visuelle et ou augmentation de l'épaisseur maculaire (PRN) sont instaurés.

VIII. 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, apnée de sommeil, néphropathie diabétique...
- ✓ **Données cliniques et tomographiques initiales**
- ✓ **Données concernant l'évolution** des patients injectés : acuité visuelle, épaisseur maculaire centrale.

IX. Saisie et analyse des données :

Selon l'acuité visuelle finale les patients ont été syndés en 2 groupes :

✓ **Répondeurs** : les patients ayant augmenté leur acuité visuelle même d'une seule ligne.

✓ **Non répondeurs** : les patients n'ayant montré aucun gain de ligne d'acuité visuelle ou aggravation de l'acuité visuelle.

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, ainsi que l'épaisseur maculaire centrale avant et après IVTS.

La régression linéaire a été utilisée en analyse univariée et multivariée afin de déterminer l'association de chaque paramètre tomographique à la réponse anatomique et fonctionnelle aux IVTS de Bevacizumab. Le seuil de signification a été fixé à 5%.

X. Le cadre éthique

Nos patients ont été informés que leurs données seront le sujet d'une étude, ainsi, nous avons recueilli leur consentement éclairé.

RESULTATS

I. Caractéristiques générales des patients :

120 yeux de 74 patients ont été inclus. La moyenne d'âge des patients est de 59,233 ans (ET+/- 8,8086) avec des extrêmes allant de 25 à 82 ans. 57,5% des patients sont de sexe masculin versus 42,2% de sexe féminin.

97,5% des patients ont un diabète type II. La durée d'évolution moyenne du diabète est de 12,08 (ET+/-5,391). La valeur de l'HBA1C moyenne est de 7,86%.

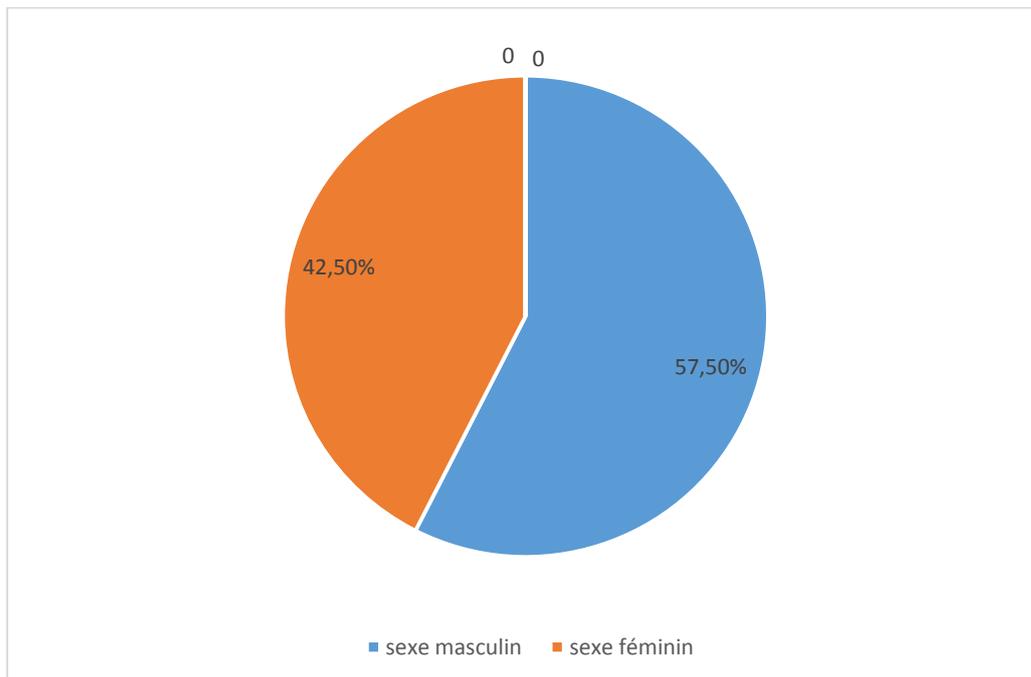


Figure 1.1 : Répartition des patients selon le sexe

II. Facteurs de risque généraux :

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

Tableau 2.1 : Fréquence des facteurs de risque généraux au sein de notre série

Facteur de risque	Fréquence
HTA	38,1%
Dyslipidémie	86,4%
Apnée de sommeil	8,5%
Anémie	3,4%
Néphropathie diabétique	2%

III. Données cliniques avant IVTS :

a. Acuité visuelle initiale

L'acuité visuelle moyenne initiale est de 0,948 LogMAR (+/- 0,5333) avec des extrêmes allant de 2 à 0,2 LogMAR.

b. Statut cristallinien :

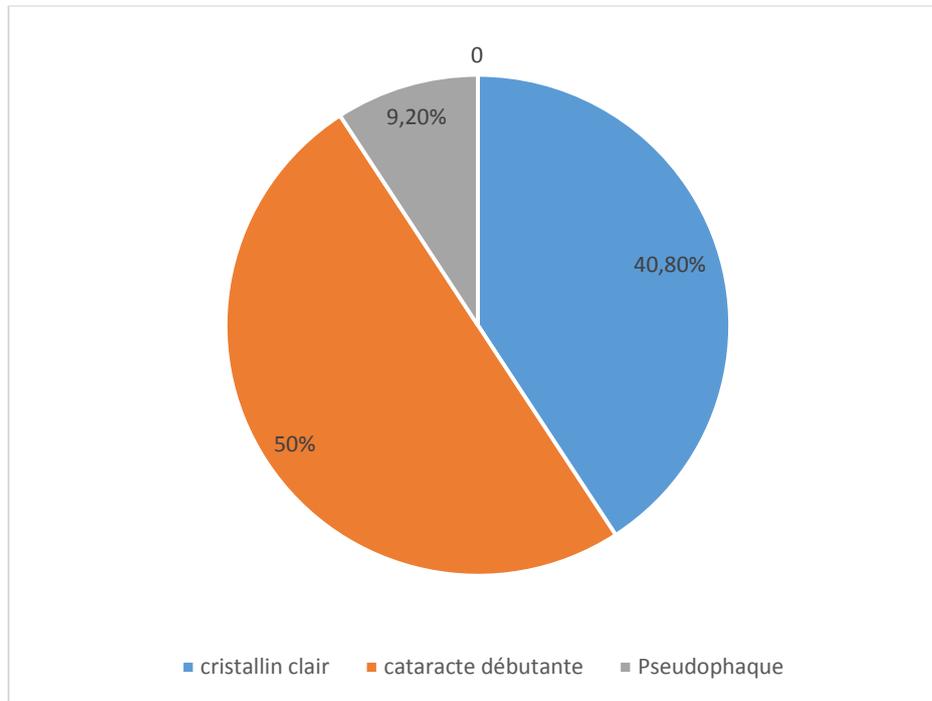


Figure 3.1 : Répartition des patients selon le statut cristallinien

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.

c. Rétinopathie diabétique :

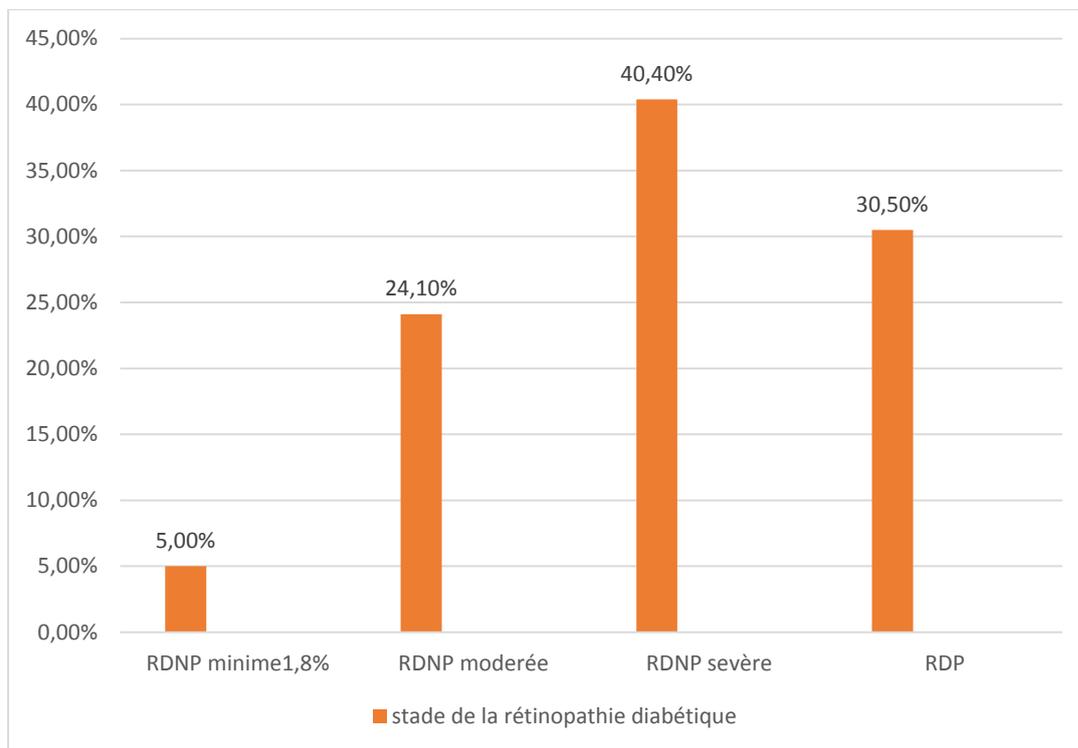


Figure 3.1 : Répartition des patients selon le statut cristallinien

IV. Données tomographiques initiales

1. Epaisseur maculaire centrale :

L'épaisseur maculaire centrale moyenne est de 498,483 μm (ET+/-198,29 μm).

2. Anomalies de l'interface vitréorétinienne :

Les anomalies de l'interface vitréomaculaire ont été classées en 3 groupes :

- ✓ sans adhésion vitréomaculaire : 40%
- ✓ avec adhésion vitréomaculaire : 35%
- ✓ avec membrane épimaculaire et/ ou traction vitréomaculaire :25% (la traction a été objectivée chez 5% des patients).

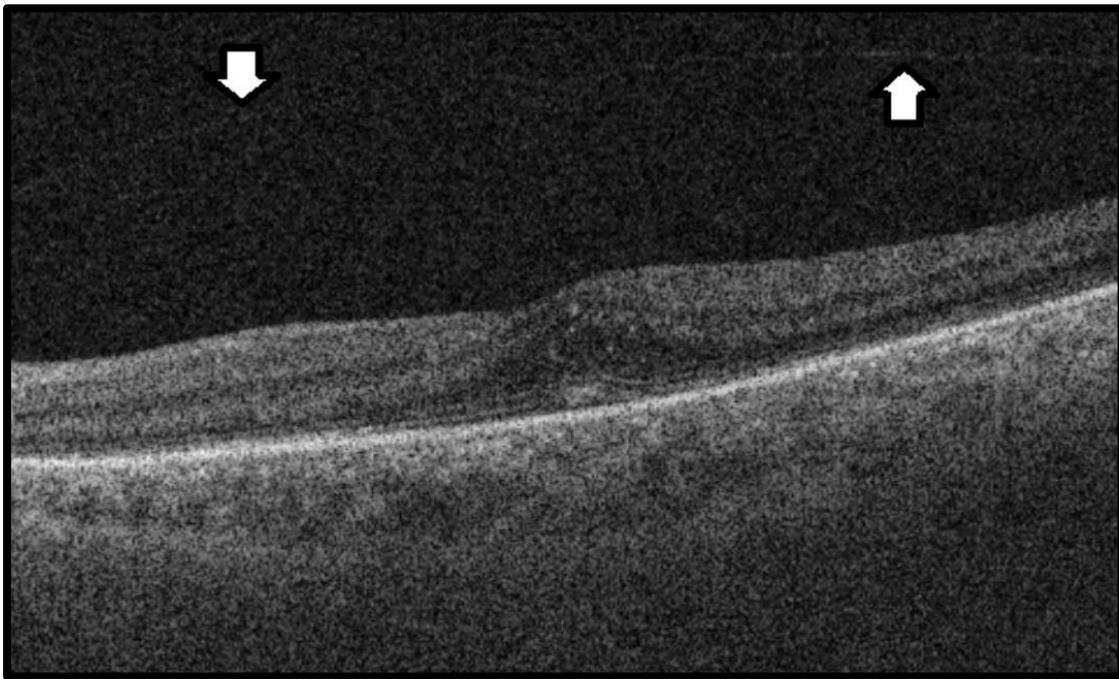


Figure 4.1 : Aspect tomographique en OCT swept source de l'absence d'une adhésion vitréomaculaire , le DPV au niveau fovéolaire est complet (flèches en blanc). Image du service

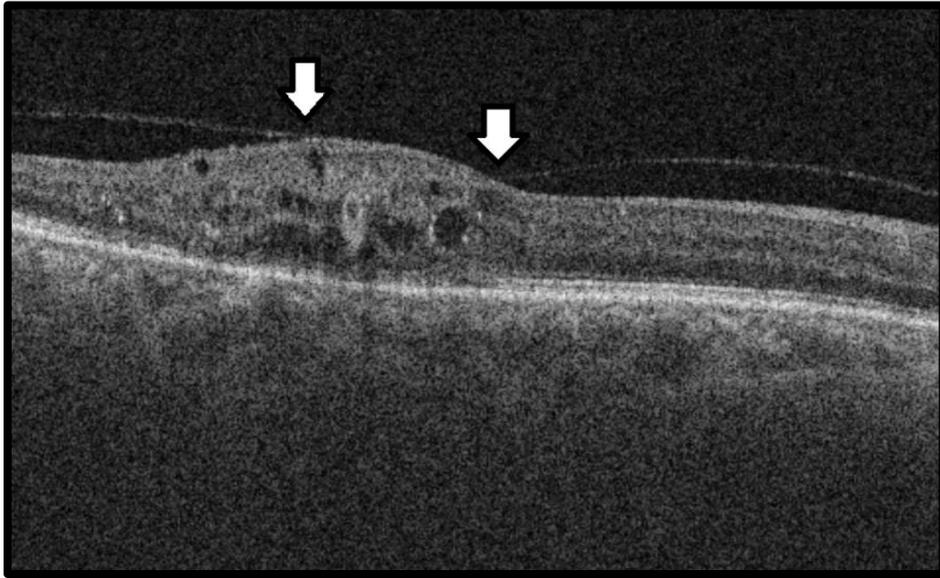


Figure 4.2 : Aspect tomographique en OCT swept source de la présence d'une adhésion vitréomaculaire(flèches en blanc). Image du service

3. Désorganisation des couches rétinienne internes (DRILL) :

La désorganisation des couches rétinienne internes est objectivée chez 47,5% des patients.

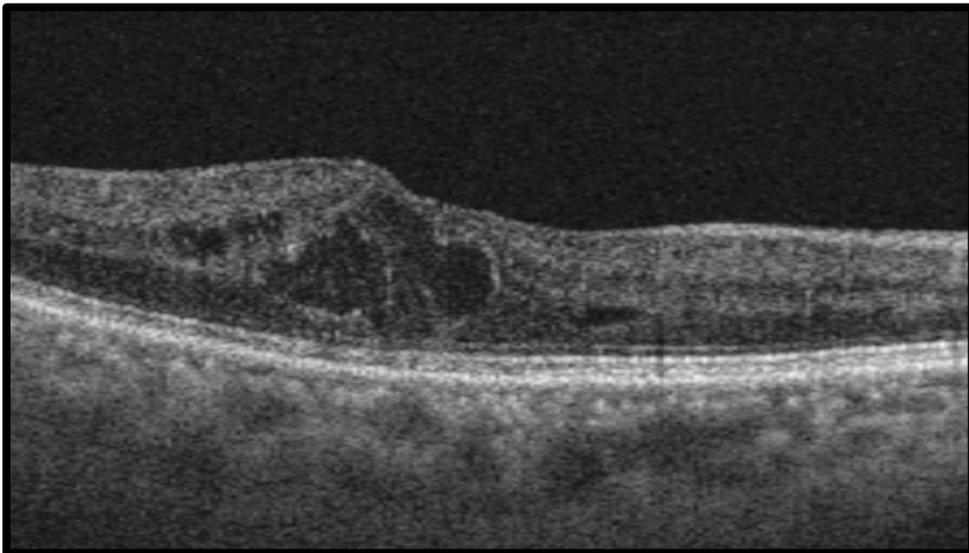


Figure 4.3 : Aspect tomographique de la présence d'une désorganisation des couches rétinienne internes (les limites des différentes couches rétinienne ne sont pas identifiables) . Image du service

4. Exsudats rétrofovéolaires :

Les exsudats rétrofovéolaires sont présents chez 46,7% des patients de notre série.

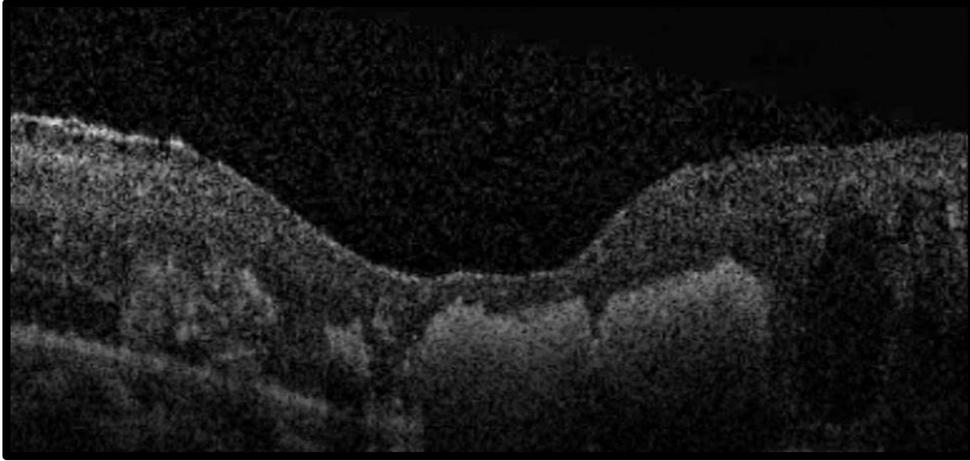


Figure 4.4 : Aspect tomographique de la présence d'exsudats rétrofovéolaires.

Image du service

5. Interruption de la membrane limitante externe :

L'interruption de la membrane limitante externe est présente chez 56,7% des patients.

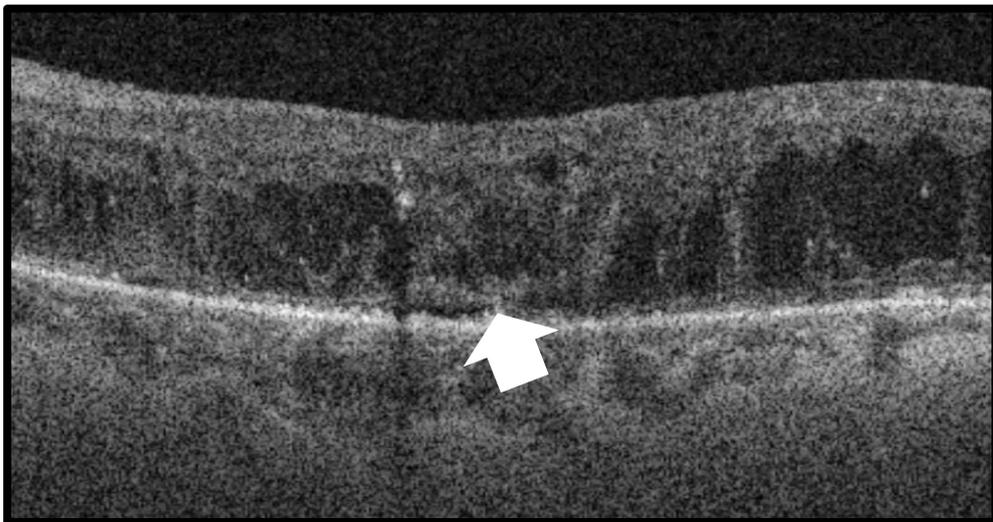


Figure 4.5 : Aspect tomographique de l'interruption de la MLE(flèche en blanc).

Image du service

6. Interruption de la ligne ellipsoïde :

L'interruption de la ligne ellipsoïde est présente chez 58,3% des patients.

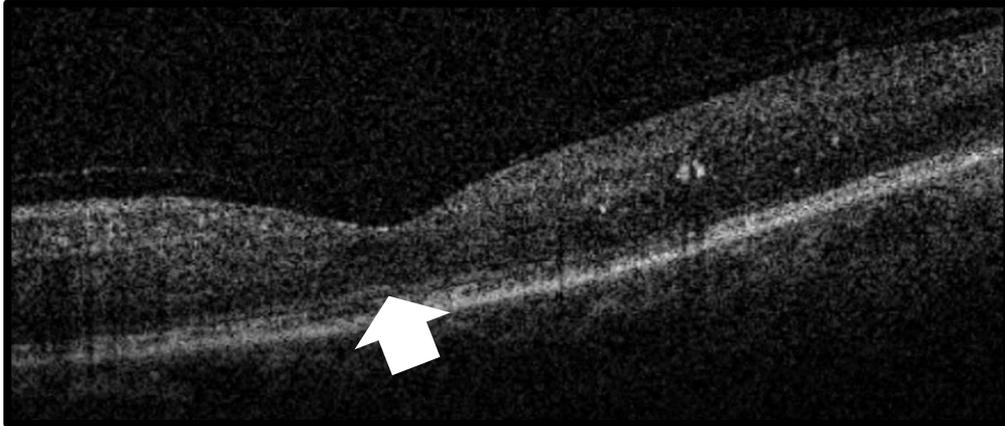


Figure 4.6 : Aspect tomographique de l'interruption de la ligne ellipsoïde (flèche en blanc). Image du service

7. La raréfaction du tissu rétinien :

La raréfaction du tissu rétinien est présente chez 30% des patients.

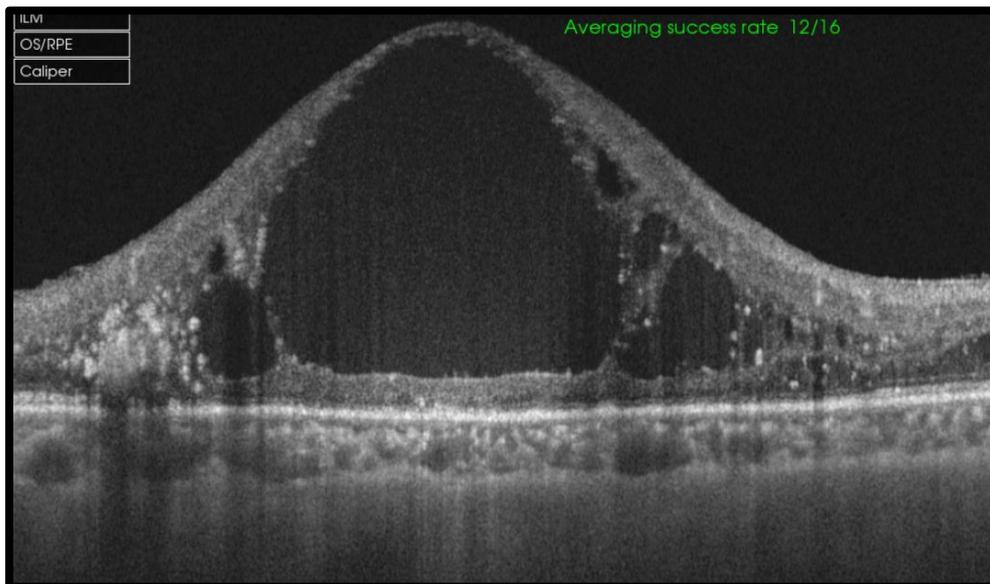


Figure 4.7 : Aspect tomographique d'une raréfaction du tissu rétinien. Image du service

8. Foci hyper réfléchifs :

Les foci hyper réfléchifs sont notés chez 45% des patients.

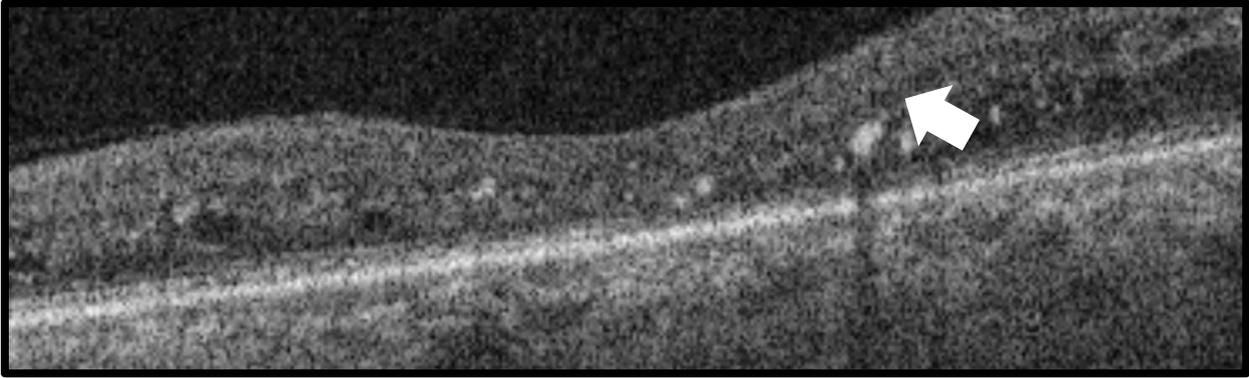


Figure 4.8 : Aspect tomographique des foci hyper réfléchifs (flèche en blanc). Image du service

9. Logettes rétrofovéolaires :

On a noté la présence des logettes rétrofovéolaires chez 36,7% des patients.

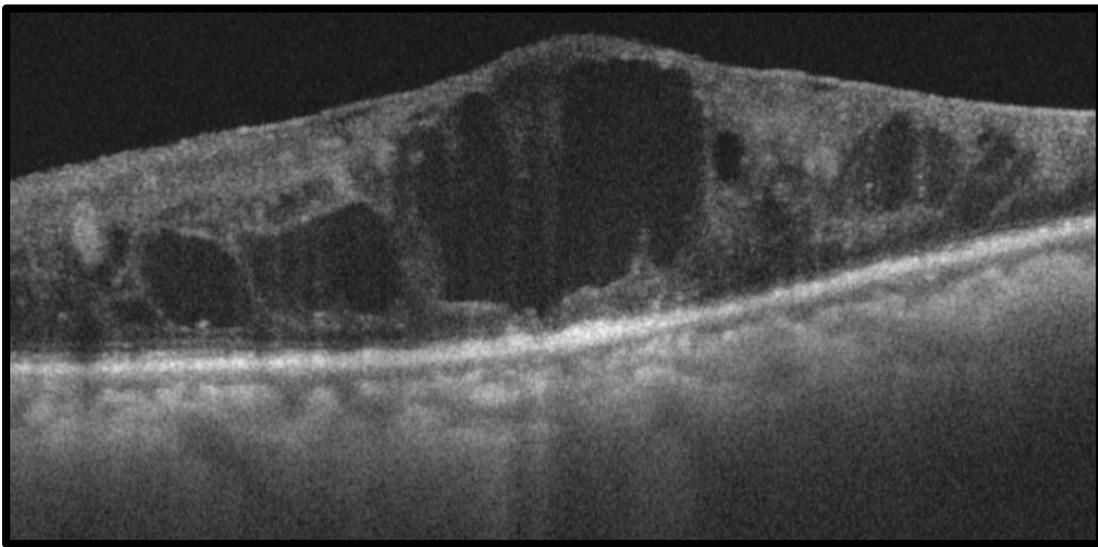


Figure 4.9: Aspect tomographique des logettes rétrofovéolaires. Image du service

10. Décollement séreux rétinien :

Le décollement séreux rétinien est objectivé chez 25,8% de nos patients.

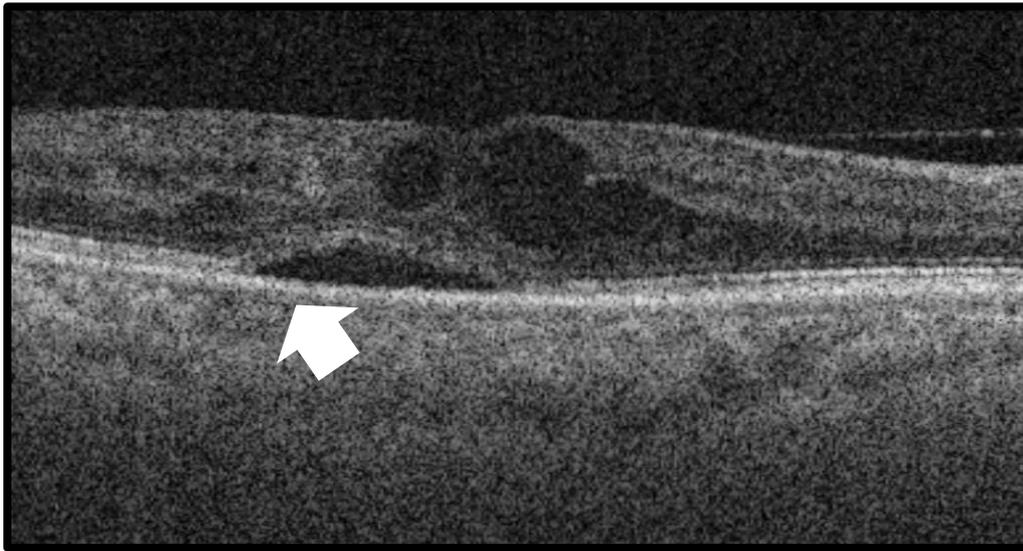


Figure 4.10 : Aspect tomographique du décollement séreux rétinien (flèche en blanc). Image du service

11. Récapitulatif des résultats des différents paramètres tomographiques retrouvés avant l'instauration des injections intravitréennes :

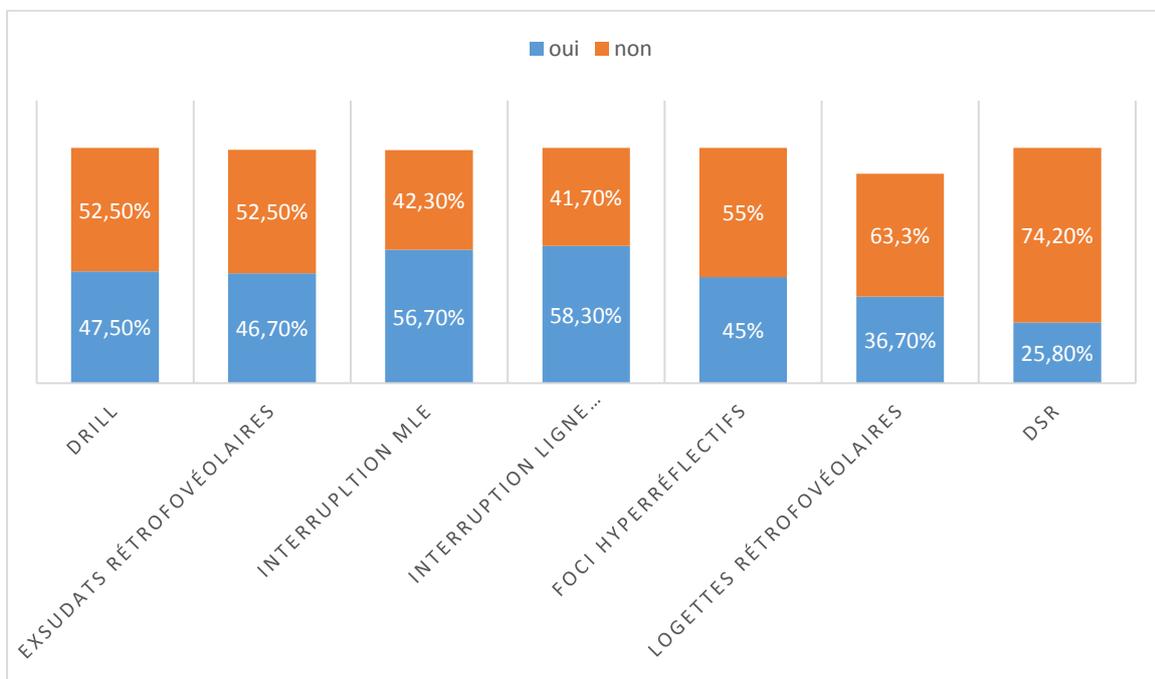


Figure 4.11 : Fréquences des paramètres tomographiques initiales au sein de notre série

L'acuité visuelle moyenne au 4^{ème} mois post-IVT est 0,7 LogMAR (ET+/- 0,442). Cette amélioration fonctionnelle est statistiquement significative ($p < 0,0001$).

60% des patients ont présenté une amélioration fonctionnelle. Un gain moyen de 3,88 lignes a été observé chez les patients classés répondeurs. 17,5% des patients ont gagné plus que 4 lignes.

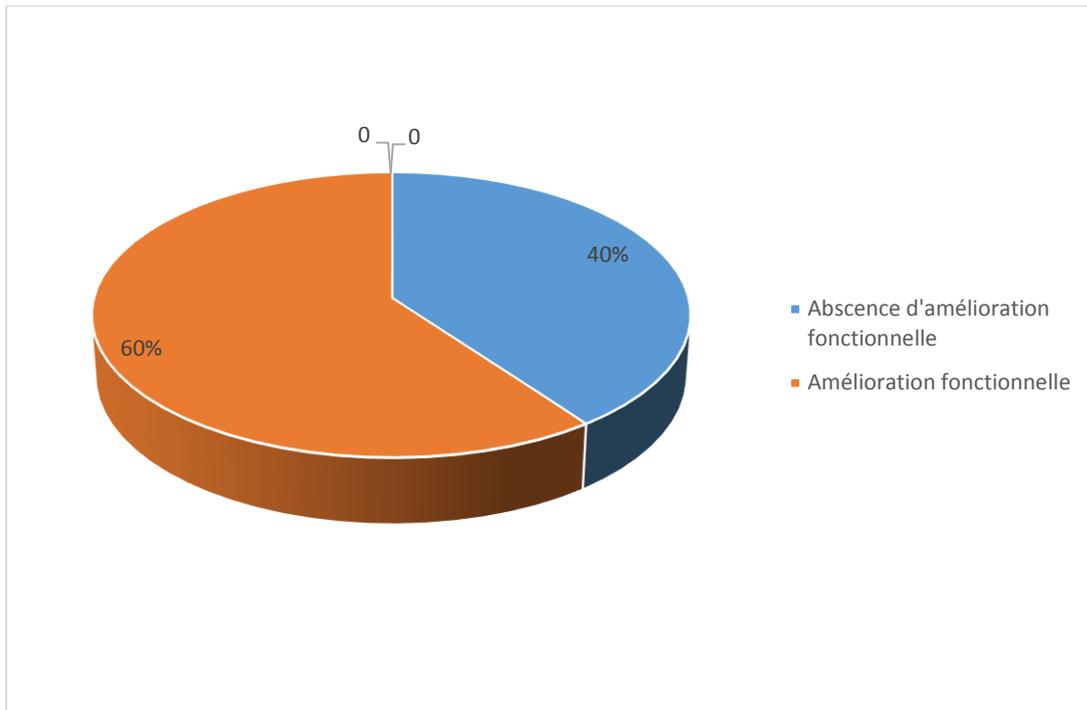


Figure 5.1 : Résultat fonctionnel post-IVT post-IVT à M4

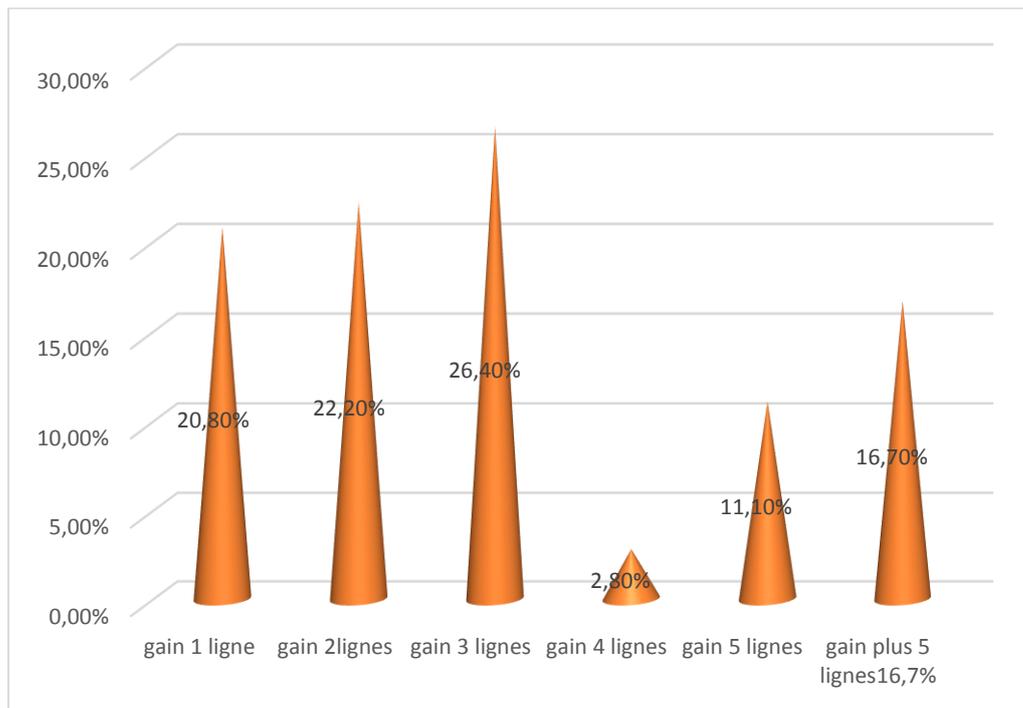


Figure 5.2 : Répartition des patients selon le gain en lignes

V. Résultat anatomique post-IVT :

L'épaisseur Centro maculaire au 4^{ème} mois post IVT est de 383,98 (ET+/- 167,26).

Une diminution de l'épaisseur Centro-maculaire a été objectivée chez 78,3%. Cette amélioration anatomique est statistiquement significative ($p < 0,0001$).

VI. Résultat de l'analyse univariée :

1. Paramètres tomographiques influençant la récupération fonctionnelle :

Le test statistique khi-deux a été utilisé afin d'établir les facteurs tomographiques influençant la récupération fonctionnelle. Les facteurs statistiquement significatifs sont présentés dans le tableau 7.1

Tableau 7.1 : résultats tomographiques influençant la récupération fonctionnelle en analyse univariée

Paramètres tomographiques	Valeur du P
DPV	0,014
DRILL	<0,00001
Exsudats rétrofovéolaires	0,004
Interruption MLE	<0,00001
Interruption ligne ellipsoïde	<0,00001
Raréfaction du tissu rétinien	<0,00001
HRF	<0,00001
Logettes rétrofovéolaires	<0,00001

2. Paramètres tomographiques influençant la récupération anatomique :

L'analyse univariée des différents facteurs tomographiques pouvant influencer la récupération anatomique des patients est présentée dans le tableau 7.2

Tableau 7.2 : résultats tomographiques influençant la récupération anatomique en analyse univariée

paramètres tomographiques	Valeur du P
Membrane épimaculaire	0,015
DRILL	0,033
DSR	0,046
Exsudats rétrofovéolaires	<0,00001
Interruption MLE	0,024
Interruption de la ligne ellipsoïde	0,015

VII. Résultat de l'analyse multi variée :

1. Paramètres tomographiques influençant la récupération fonctionnelle :

En analyse multi variée les facteurs influençant la récupération fonctionnelle des patients sont :

a. Anomalies de l'interface vitréomaculaire :

Le gain en lignes est plus important chez les patients ne présentant pas d'anomalies de l'interface vitréomaculaire par rapport aux patients présentant une adhésion vitréomaculaire ($p=0,022$) et aux patients présentant une traction vitréomaculaire ($p=0,097$).

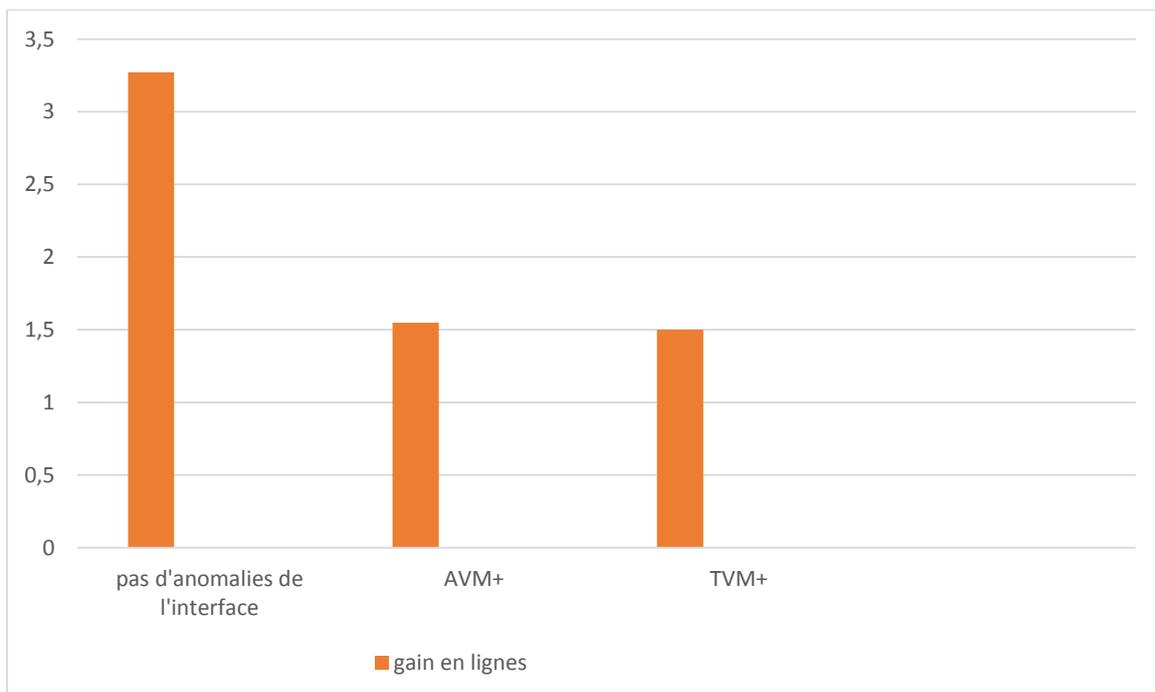


Figure : 8.1 : Gain en lignes chez les patients selon les anomalies de l'interface vitréomaculaire

b. Désorganisation des couches rétinienne internes :

73,68% des patients présentant un DRILL n'ont pas amélioré leur acuité visuelle après les IVTS de Bevacizumab.

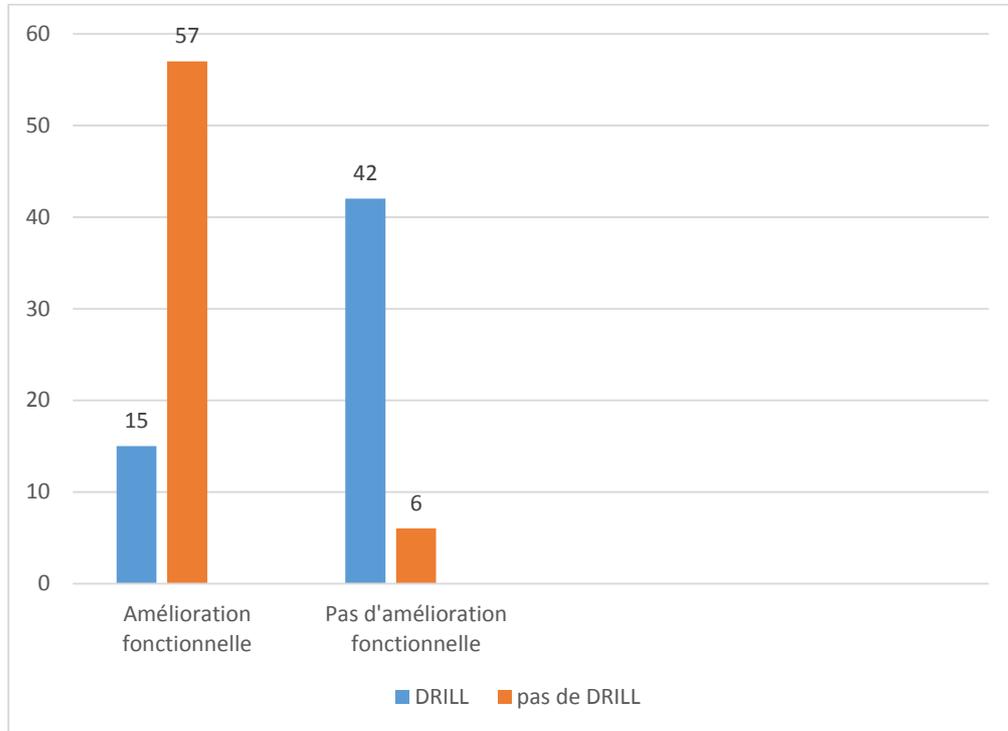


Figure : 8.2 : Répartition des patients présentant un DRIL selon la présence d'amélioration fonctionnelle ou non

c. Décollement séreux rétinien :

74% des patients ayant un DSR se sont amélioré fonctionnellement après les IVTS.

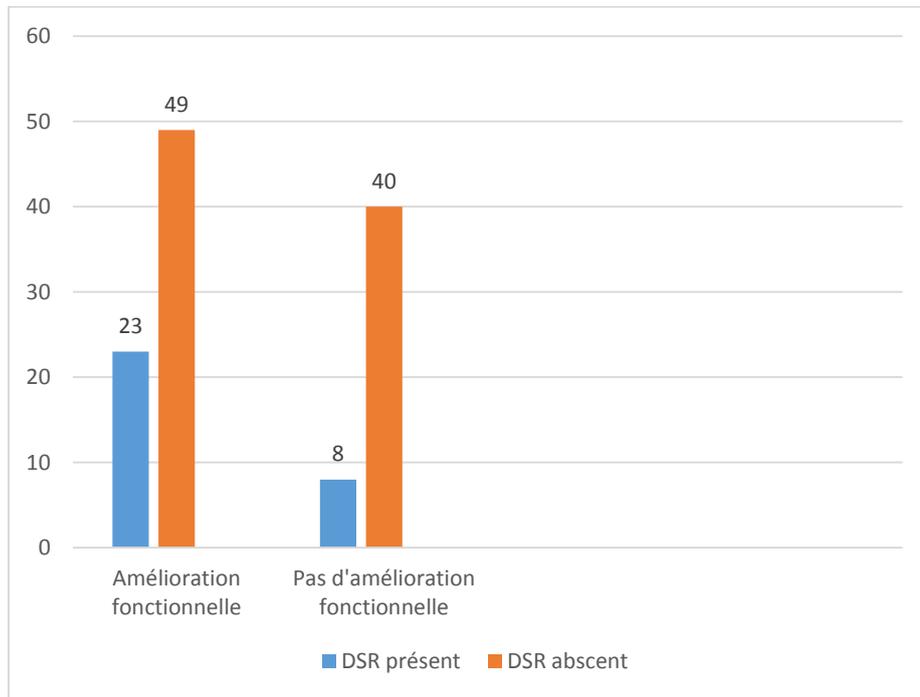


Figure : 8.3 : Répartition des patients présentant un DRIL selon la présence d'amélioration fonctionnelle ou non

d. Interruption MLE

Tous les patients qui ne se sont pas amélioré fonctionnellement après les IVTS avaient une interruption de la membrane limitante externe.

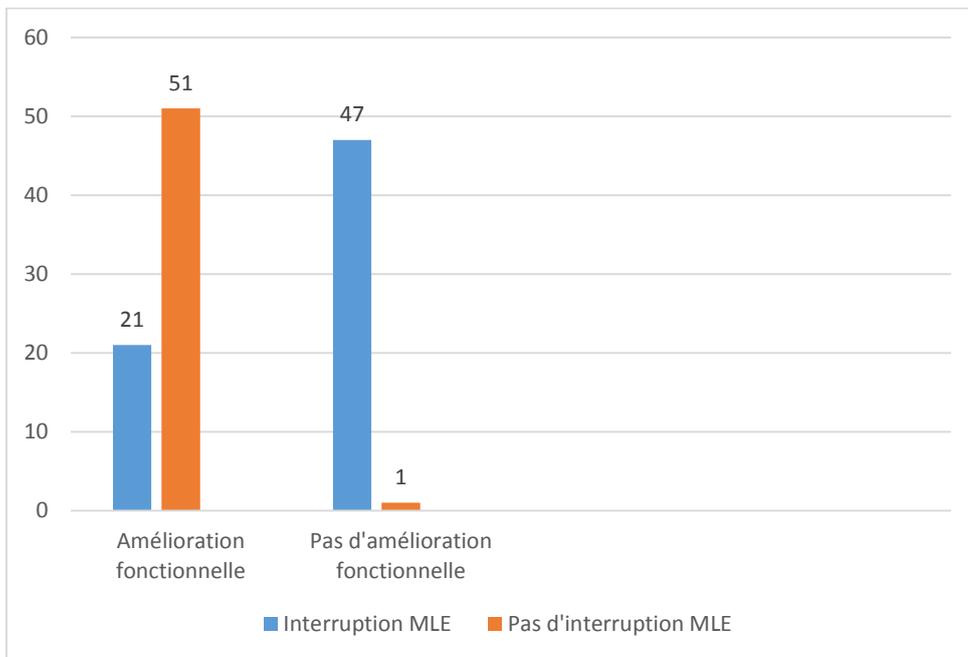


Figure : 8.4 : Répartition des patients présentant un DRIL selon la présence d'amélioration fonctionnelle ou non

e. Raréfaction du tissu rétinien

Seulement 9% des patients présentant une raréfaction du tissu rétinien ont présenté une amélioration fonctionnelle.

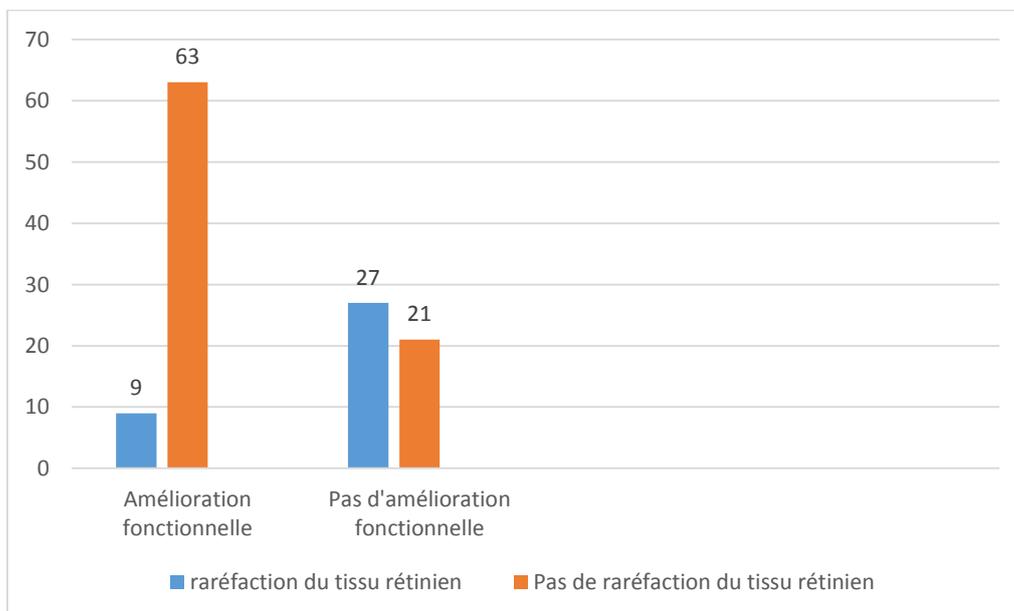


Figure : 8.5 : Répartition des patients présentant une raréfaction du tissu rétinien selon la présence d'amélioration fonctionnelle ou non

f. Récapitulatif des paramètres tomographiques influençant la récupération fonctionnelle en analyse multivariée :

Tableau 8.1 : résultats tomographiques influençant la récupération fonctionnelle en analyse multivariée

Paramètres tomographiques	Valeur du P
DPV	0,014
DRILL	<0,00001
Exsudats rétrofovéolaires	0,004
Interruption MLE	<0,00001
Interruption ligne ellipsoïde	<0,00001
Raréfaction du tissu rétinien	<0,00001
HRF	<0,00001
Logettes rétrofovéolaires	<0,00001

2. Paramètres tomographiques influençant la récupération anatomique en analyse multivariée :

Tableau 8.2 : résultats tomographiques influençant la récupération anatomique en analyse multivariée

Paramètres tomographiques	Valeur du p
Pas d'anomalie de l'interface vitréo-maculaire/ adhésion vitréo- maculaire/membrane épirétinienne.	0,018
Epaisseur centro-maculaire initiale	<0,00001
DRILL	<0,00001
Raréfaction du tissu rétinien	0,042
HRF	0,001
Logettes rétrofovéolaires	0,019

DISCUSSION

I. Physiopathologie des œdèmes maculaires diabétiques

Actuellement, il est admis que l'altération de l'unité neurovasculaire rétinienne est l'élément principal pouvant expliquer la survenue de l'œdème maculaire diabétique et permettant d'expliquer ses conséquences sur la vision.

A. Altérations métaboliques :

1. Conséquences de l'hyperglycémie :

Malgré le flou lié à la physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique jusqu'à présent. L'incrimination de l'hyperglycémie dans la genèse et l'entretien de l'OMD ne peut être révoquée.

L'hyperglycémie chronique induit l'activation de cinq voies biochimiques principales :

- **Cascade des polyols** : l'excès de glucose sanguin est métabolisé par la voie des polyols, produisant ainsi le sorbitol. Ce dernier ne peut traverser les membranes cellulaires, ce qui va amener à son accumulation en intracellulaire, entraînant donc des altérations osmotiques cellulaires. Le sorbitol est également métabolisé en produits avancés de la glycation.[22]
- **Produits avancés de la glycation** : Ces produits ont une capacité de fixation aux protéines, altérant ainsi une altération de leur structure et de leur fonction. Ils se fixent essentiellement aux membranes basales et aux récepteurs situés au niveau des cellules endothéliales. Ils entraînent ainsi un stress oxydatif et la stimulation de cascades inflammatoires.[23]
- **Protéine kinase C** : l'activation de cette protéine entraîne l'expression de deux protéines : C-June Kinases et heatShockproteins qui sont des médiateurs vasculaires incriminés dans l'expression du VEGF. [24]

- **Hexosamines** : Cette voie conduit à la transformation du fructose en Uridine-5-diphospho-N-acetylgalactosamine (UDP-GlcNAc). Ce dernier est un régulateur de nombreuses protéines nucléaires et cytoplasmiques. Il entraîne l'expression du facteur de croissance B (TGFB) et le plasminogenactivator inhibitor-1 (PAI-1). [25]
- **Activation de la Poly (ADP-Ribose) Polymerase** : Cette activation semble impliquée dans le dysfonctionnement des cellules endothéliales. [26]
- **Activation du système rénine angiotensine** : le mécanisme exact de l'implication de ce système dans la survenue de la rétinopathie diabétique est mal élucidé. Il semble affecter la perfusion capillaire et la structure vasculaire. [27]

2. Stress Oxydatif :

Les différentes réactions biochimiques secondaires à l'hyperglycémie mènent à la production d'ions superoxydes. Ces ions inhibent l'activité de la GAPDH, entraînant une inhibition de la glycolyse et une augmentation de la GA3P (glyceraldehyde-3-phosphate). L'élévation de la GA3P entretient la production des produits avancés de la glycation ainsi que la protéine kinase C, générant ainsi un cercle vicieux de cascades biochimiques. [20]

3. Inflammation :

Le mécanisme d'activation de l'inflammation au cours de la rétinopathie et de la maculopathie diabétique est jusqu'à présent mal documenté. Il semble que l'activation de cellules immunitaires rétiniennes (les cellules de la microglie) ait un rôle primordial.

Les cellules microgliales sont dérivées des monocytes. Elles sont localisées normalement au sein des deux couches plexiformes et contrôlent les espaces extracellulaires rétiens dont ils régulent l'homéostasie.

En situation de stress chronique, les cellules microgliales subissent une importante augmentation de leurs capacités inflammatoires et l'acquisition d'un nouveau phénotype qui va permettre leur déplacement des couches plexiformes à l'espace sous rétinien. Cet espace a un privilège immunitaire, la présence de cellules immunitaires sécrétant des cytokines, protéases.... Va altérer l'homéostasie de cet espace, entraînant une neuro-inflammation et une apoptose neuronale.

Les cytokines produites par les cellules microgliales sont essentiellement l'interleukine 6, Interleukine 8 et le C-C motif ligand 8. L'interleukine 2 endommage les fonctions des astrocytes entraînant donc une altération de la barrière hémato-rétinienne interne. L'interleukine 8 et le C-C motif ligand 2 attirent les leucocytes. [28]

Le rôle de l'inflammation dans la sécrétion du VEGF a été clairement établi par de nombreuses études. [29][30] La réduction de l'expression du VEGF, la diminution de la perméabilité vasculaire, l'arrêt de l'apoptose cellulaire, et l'amélioration de l'acuité visuelle après utilisation de médicaments à action anti-inflammatoire appuie le rôle de l'inflammation dans la genèse du VEGF.

4. [Hypoxie et VEGF](#)

L'hypoxie est causée par l'obstruction et la perte des capillaires rétiniens à cause de la leucostase. L'expression du VEGF serait régulée par l'hypoxia-induced factor 1 α (HIF-1 α). En condition d'hypoxie, on observe une réduction du HIF-1 α , ce qui entraîne une activation des gènes codant pour les facteurs proangiogéniques. [31] On observe alors une augmentation de la production de manière réversible du VEGF au niveau des cellules endothéliales rétiniennes, péricytes, cellules gliales, cellules de l'épithélium pigmentaire, cellules de Muller, et cellules ganglionnaires.[32]

Le VEGF correspond à une glycoprotéine mise en évidence la première fois en 1983 par Senger et al.[33] Cette famille du VEGF inclue le VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et PDGF 1 et 2.

Le VEGF-A existe sous la forme de 5 isoformes : VEGF110, VEGF121, VEGF165, VEGF189 et le VEGF 206. Il exerce ses fonctions en se fixant sur 2 récepteurs à activité tyrosine kinase membranaires : VEGF-A receptor-1 et le VEGF-A receptor-2, et deux corécepteurs : la neurilipin-1 pour le VEGF165 et la neuropilin-2 pour le VEGF 145 et 165. [34]

Plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer le rôle du VEGF dans le dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne :

- Effet direct sur les jonctions serrées ; le VEGF-A entrainerait une phosphorylation des occludines et Zonula Occludens.
- Induction d'une déplétion et dégénérescence des péricytes.
- Le VEGF-A est un médiateur de plusieurs facteurs pro-inflammatoires (cytokines, chémokines et molécules d'adhésion cellulaires).[35]

B. Altérations morphologiques :

1. Anomalies des couches rétiniennes :

En conséquence à ces différentes altérations biochimiques, différentes conséquences histologiques rétiniennes surviennent :

- L'œdème cytotoxique : correspond à l'œdème intracellulaire, il résulte de l'augmentation du sorbitol, du lactate et du phosphate au niveau des espaces intercellulaires.
- L'œdème vasogénique : correspond à l'œdème extracellulaire, il est secondaire à la production de plusieurs molécules (VEGF, Oxyde nitrique, radicaux

libres). Ces molécules entraînent une altération de la barrière hématorétinienne et donc un déséquilibre entre la pression oncotique et la pression hydrostatique. Ceci aura pour conséquence l'accumulation de fluides au niveau des espaces extracellulaires des couches nucléaires internes et externes et au niveau de la couche plexiforme externe.

L'œdème cytotoxique et l'œdème vasogénique auront pour conséquences : réduction des péricytes, des cellules de Muller et des astrocytes, avec un épaississement de la membrane basale et une diminution des cellules endothéliales. Ceci va induire une hyperperpérméabilité vasculaire. [28]

L'œdème est intracellulaire initialement, les cellules de Muller sont les premières affectées et subissent rapidement une apoptose. Les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires et les photorecepteurs subissent une élongation présynaptique. A cette étape, on observe une accumulation du liquide au niveau des espaces interstitiels entraînant la formation de cavités cystoïdes. Ces cavités apparaissent initialement au sein des couches rétinienne internes puis progressent vers les couches externes. Au niveau de la couche plexiforme externe on observe un dépôt de lipides sous forme d'exsudats.

2. Anomalies de l'interface vitréo-rétinienne :

La hyaloïde postérieure et la membrane limitante interne possèdent les plus fortes adhérences au niveau de la fovéa et à la base du vitré. Plusieurs études suggèrent le rôle important des anomalies de l'interface vitréo-rétiniennes dans la pathogénie de l'OMD.[36]

- **Décollement postérieur du vitré (DPV) :**

On a remarqué que chez les patients diabétiques âgés de plus de 60 ans avec un œdème maculaire ont un pourcentage de DPV incomplet plus important par rapport aux patients diabétiques sans œdème maculaire.[37][38] Plusieurs cas de résolution spontanée de l'OMD après induction chirurgicale du DPV ont également été rapportés. [39]

Normalement le DPV est secondaire à la perte de l'adhésion vitréorétinienne et à la liquéfaction du gel vitréen. Chez les patients diabétiques, l'accumulation de produits avancés de la glycation au niveau du cortex vitréen entraîne une réticulation des fibrilles de collagène et une altération de la hyaloïde postérieure ce qui entraîne une adhésion forte entre le cortex vitréen postérieur et la membrane limitante interne. Cette adhésion persiste malgré la liquéfaction du gel vitréen ce qui entraîne un décollement partiel du vitré précoce avec une adhérence vitréorétinienne pathologique. [40]

- **Cortex vitréen postérieur :**

L'hyperglycémie chronique entraîne une liquéfaction et déstabilisation du vitré central et un cortex vitréen postérieur adhérent de manière pathologique à la limitante interne. Ce qui va entraîner une traction sur la macula et donc contribuera à la genèse de l'œdème maculaire. [40]

- **Hyaloiïde postérieure :**

Les patients diabétiques présentent une hyaloïde postérieure plus épaisse et plus tendue par rapport à des sujets normaux. Ceci serait expliqué par l'infiltration de la hyaloïde postérieure par les cellules gliales et les cellules inflammatoires. La contraction tangentielle de cette membrane serait impliquée dans la genèse et le maintien de l'OMD. [41]

Le VEGF, le Fibroblastgrowth factor-2 (FGF-2) et la protéine Kinase C jouent un rôle dans la promotion de la prolifération des astrocytes et hyalocytes présents dans la hyaloïde postérieure. [42]

- **Rétinopathie diabétique proliférante (RDP) et traction vitréomaculaire :**

Chez les yeux présentant une RDP, des membranes fibrovasculaires se développent en avant du disque optique et au long des arcades vasculaires, ce qui entraîne des tractions tangentielles et antéropostérieures sur la macula. [40]

- **Rôle de la membrane limitante interne :**

La membrane limitante interne est en étroite relation avec les pieds des cellules de Muller qui contiennent les récepteurs aux produits avancés de la glycation. Ceci explique qu'à part la traction observée à ce niveau, des altérations biochimiques (perméabilité vasculaire, augmentation du VEGF..) vont également être observées. Ce qui réconforte la supériorité des résultats fonctionnels et anatomiques observés après vitrectomie postérieure associée à un pelage de la membrane limitante interne versus vitrectomie seule. [43]

- **Rôle du gel vitréen :**

La comparaison du gel vitréen de patients diabétiques versus des patients non diabétiques a mis en évidence un taux de réticulation trois fois supérieur à la normal et des produits avancés de la glycation 10 à 20 fois plus abondants. Ce qui explique les résultats anatomiques et fonctionnels obtenus après la vitrectomie chez les patients diabétiques, puisqu'elle permettrait l'ablation des produits avancés de la glycation et diminuerait la production du VEGF, l'hyperperméabilité vasculaire et l'ischémie. [44]

C. Conséquences fonctionnelles :

Les mécanismes physiopathologiques décrits ci-dessus entraînent une altération de l'homéostasie nécessaire au fonctionnement neuronal (altération de l'unité neurovasculaire). Une neurodégénérescence est observée, puisqu'on a mis en évidence un amincissement des couches rétiniennes internes chez les patients diabétiques sans signes de rétinopathie ou de maculopathie diabétique. [45]

Ces altérations vont perturber la cascade visuelle et entraîneront donc une baisse d'acuité visuelle progressive.

II. Imagerie multimodale de l'œdème maculaire diabétique

A. Rétinographie non mydriatique

C'est un examen rapide, non invasif, bien toléré, accessible et qui permet l'acquisition d'images du fond d'œil de bonne qualité. Il est utilisé en association à l'examen clinique pour la détection et la stadification de la rétinopathie diabétique. Le gold standard pour la classification de la rétinopathie diabétique se base sur l'échelle ETDRS (Earlytreatment of diabeticretinopathystudy).[46] Cependant vu la difficulté d'utiliser cette échelle, une nouvelle classification simplifiée de la rétinopathie et maculopathie diabétique a été établie en 2001.[47]

Les Initiatives de la télémédecine basées sur la photographie du fond d'œil se sont avérées d'une grande précision et ont permis l'élargissement du dépistage de la rétinopathie diabétique.[48] Le développement d'algorithmes automatisés a permis une détection et stadification automatisés qui se sont avérés très fiables. [49]

B. Angiographie à la fluorescéine (AF) :

L'angiographie à la fluorescéine est un outil diagnostique utilisé depuis plus d'une quarantaine d'années. Plusieurs aspects cliniques (néovascularisation, microanévrismes, ischémie,...) de la rétinopathie diabétique ont été explorés grâce à cet outil.[50]

Concernant l'œdème maculaire diabétique, l'AF est utilisée afin d'explorer la zone avasculaire centrale et les capillaires périfovéolaires. Elle permet d'objectiver les signes de diffusion et d'accumulation de la fluorescéine spécialement en pétale de rose confirmant le diagnostic d'œdème maculaire. Elle permet la distinction des 3 stades de la micro-angiopathie diabétique :[10]

- Stade infra clinique
- Micro-angiopathie débutante
- Micro-angiopathie diabétique sévère : Maculopathie diabétique qui peut être œdémateuse ou ischémique.

Malgré tous ces apports, l'AF présente plusieurs limites :

- ne permet pas la quantification de l'œdème maculaire.
- C'est un examen invasif nécessitant l'injection intraveineuse de la fluorescéine et pouvant entraîner plusieurs effets systémiques.

C. La tomographie par cohérence optique :

La tomographie par cohérence optique est une méthode d'imagerie non invasive et utilisable in vivo, fondée sur l'interférométrie à faible cohérence. Une onde électromagnétique d'une longueur d'onde située dans le proche infrarouge est envoyée dans le tissu à étudier, et la réflexion du faisceau par les différentes interfaces optiques est analysée de façon à réaliser une image en coupe du tissu. [51]

Le développement récent de cette technologie, ne permet pas qu'une analyse simple du tissu rétinien, mais aussi une analyse fine et précise de chaque couche rétinienne. Vujosevic et al a confirmé l'importance de la SD-OCT dans l'analyse de l'œdème maculaire diabétique et également ses stades précliniques (modifications au sein des couches rétiniennes internes avec altérations des cellules de Muller). [52]

Au cours de l'OMD avéré, l'OCT permet l'étude :

- Volume maculaire,
- Epaisseur maculaire centrale et sectorielle,
- Intégrité et épaisseur de chaque couche rétinienne,
- Localisation des fluides,
- Caractérisation des différentes lésions observées au cours de l'OMD.

Plusieurs études ont établi l'association entre l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale mesurée par tomographie.[53] Récemment, plusieurs études suggèrent que l'épaisseur rétinienne centrale n'est pas seul le paramètre tomographique pouvant prédire l'acuité visuelle finale. [54] Notre étude cherche à établir ces différents paramètres tomographiques.

D. Clichés auto-fluo :

C'est un examen non invasif et rapide. Il est basé sur les propriétés et la distribution de la lipofuscine qui est présente naturellement dans les cellules de l'épithélium pigmentaire. La présence de lipofuscine est un signe d'altérations oxydatives rétiniennes. [50]Pece et al a constaté une auto-fluorescence accrue chez les patients atteints d'OMD et une plus mauvaise acuité visuelle chez ceux avec une autofluorescence plus élevée. [55]

E. Micropérimétrie

En pratique courante, l'acuité visuelle est le gold standard pour l'évaluation de la vision. Cependant, elle ne permet pas l'étude de la fonction visuelle. Le champ visuel permet l'évaluation de la fonction visuelle mais ne permet pas la détection des petits scotomes.

La micropérimétrie est une technique non invasive qui permet la réalisation d'un champ visuel maculaire. Elle permet le diagnostic des petits scotomes et des fixations excentriques. [50]

F. L'OCT-angiographie

L'angiographie OCT (OCTA) est une nouvelle technologie où le balayage rapide par des dispositifs OCT à domaine spectral plus récent ou à source balayée (SS-OCT) permet l'analyse de la variation de la réflectivité et du déphasage des vaisseaux sanguins dans la rétine, permettant la construction de cartes de flux microvasculaires. Cette technologie permet aux cliniciens de visualiser la microvascularisation de la rétine et de la choroïde sans avoir besoin d'une injection intraveineuse de fluorescéine.

Plusieurs études utilisant l'OCTA chez des patients diabétiques ont objectivé des zones avec des capillaires absents ou clairsemés qui sont en corrélation avec des régions de non-perfusion observées sur l'AF. [56][57] Chez certains patients où les zones de perte capillaire ont été masquées par une fuite sur l'AF ont été plus clairement définies en utilisant OCTA. [56]

Les yeux diabétiques présentaient également une perte d'intégrité des arcades vasculaires et un élargissement de la zone avasculaire centrale(ZAC). [58] Dans un rapport, le diamètre horizontal moyen de la ZAC était significativement plus grand

dans les yeux avec RD que dans les yeux sains (753 μm contre 573 μm dans les couche superficielles ; 1009 μm contre 659 μm dans les couches profondes).

La sensibilité et la spécificité de l'OCTA pour l'identification de toutes les lésions vasculaires au cours de la rétinopathie diabétique n'ont pas encore été définies. Par exemple, les microanévrismes ou d'autres anomalies vasculaires qui présentent un débit plus lent ou plus rapide que la plage dynamique de l'OCTA peuvent ne pas être détectés.[59]

G. La tomographie à cohérence optique fonctionnelle

L'OCT fonctionnelle permet une évaluation physiologique non invasive du tissu rétinien, comme son métabolisme. Un signal optique intrinsèque transitoire (IOS) a été observé dans les photorécepteurs rétiniens. Les changements de la fonction rétinienne, qui surviennent dans diverses maladies, y compris la RD, peuvent se manifester par des différences d'IOS détectées à l'aide de l'OCT fonctionnelle.[60]

III. Apport des IVTS de Bevacizumab

a. Rappels :

Le Bevacizumab (Avastin) est un anticorps monoclonal humanisé, qui se lie et inhibe toutes les isoformes du VEGF. La molécule a été développée pour réduire la croissance tumorale en inhibant la formation de néo vaisseaux dans le cancer du côlon métastatique [61]. Le médicament a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement systémique de plusieurs formes de cancer.

En oncologie, le traitement est administré sous forme de perfusions systémiques à des doses de 5 à 15 mg / kg toutes les 2 ou 3 semaines avec des risques

accrus d'événements thromboemboliques, d'hypertension, d'hémorragies et de perforation gastro-intestinale.

Le Bevacizumab a été conçu pour une rétention prolongée dans le sérum. Le fragment Fc de l'anticorps bevacizumab se lie au FcRn, ce dernier est fortement exprimé dans les cellules de l'endothélium vasculaire. Le Bevacizumab est ainsi protégé des enzymes protéolytiques et recyclé systémiquement [62]. Basé sur une analyse pharmacocinétique de 491 patients ayant reçu 1 à 20 mg / kg de Bevacizumab toutes les 2 à 3 semaines, la demi-vie estimée du Bevacizumab dans le sérum était d'environ 20 jours (11–50 jours).

Lorsqu'il est utilisé hors AMM pour les atteintes oculaires, la dose standard du Bevacizumab intraoculaire est de 1,25 mg dans 0,05 ml. En intravitréen la demi-vie du Bevacizumab dans des échantillons vitréens humains après une seule injection allait de 3 à 6,7 jours [63]. La rétention systémique après le traitement en intravitréen a été mesurée chez les patients atteints d'OMD, et une réduction significative des taux plasmatiques systémiques de VEGF à 4 semaines après une injection unique de Bevacizumab a été observée [64][65].

Le Bevacizumab en intraoculaire est largement utilisé hors AMM pour le traitement de la néovascularisation choroïdienne liée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge et l'œdème maculaire diabétique. Les flacons de Bevacizumab peuvent être divisés en plusieurs doses et le coût est beaucoup plus bas par rapport au ranibizumab et à l'aflibercept. Le Bevacizumab n'est pas approuvé pour le traitement des pathologies oculaires, il existe donc un besoin urgent de comparatifs solides et de données quant à son efficacité et sa sécurité. [66]

b. Efficacité du Bevacizumab au cours de l'œdème maculaire diabétique sur la fonction visuelle :

Malgré l'absence d'AMM pour l'utilisation du Bevacizumab au cours de l'OMD. Son utilisation est largement répondue, et plusieurs études sont publiées dans ce sens.

En 2015, la DRCR.net a publié le résultat du Protocole T qui vise à comparer l'efficacité au cours de l'OMD des 3 anti-VEGF disponibles (Bevacizumab, Ranibizumab, et Afibercept). L'étude a objectivé un gain de lettres de 13,3 chez les patients traités par Afibercept, de 11,2 lettres pour le groupe Ranibizumab, et 9,7 lettres pour le groupe Bevacizumab. Cependant lorsque ces patients ont été subdivisés en 2 groupes selon leur acuité visuelle initiale, un gain de lettres statistiquement non significatif a été observé entre les trois anti-VEGF lorsque l'acuité visuelle initiale était entre 06/10 et 10/10. [67]

Une amélioration significative de l'acuité visuelle et une réduction de l'épaisseur maculaire centrale après traitement par injections intravitréennes de Bevacizumab sont observées dans plusieurs études [68][69][70].

Au sein de notre étude on a observé une amélioration fonctionnelle chez 60% des participants avec un gain moyen de 3,88 lignes. Ce résultat est comparable aux données de la littérature. Cependant on remarque l'acuité visuelle initiale basse au sein de notre série. (Tableau 3.1)

Tableau 3.1 : Comparaison entre l'efficacité du Bevacizumab au sein de notre série avec les données de la littérature

<i>Etude</i>	Année de publication	Nombre d'yeux	Moyenne d'Av initiale	Pourcentage d'amélioration fonctionnelle	Gain en lignes
<i>Vyas et al [68]</i>	2016	52	0,8 LogMAR	48,07%	2 lignes
<i>Sugimoto et al [71]</i>	2017	42	0,37 LogMAR	33,33%	1 ligne
<i>Itoh et al[72]</i>	2016	159	0,6 LogMAR	51%	–
<i>Notre étude</i>	2019	120	0,948LogMR	60%	3 lignes

IV. Bio marqueurs tomographiques et œdème maculaire diabétique

a. Epaisseur maculaire centrale : EMC

L'épaississement rétinien constaté au cours de l'OMD est secondaire à une accumulation de fluides dans les espaces extracellulaires en réponse à l'altération de la barrière hémato rétinienne. Si l'OCT maculaire fournit des informations sur la structure, elle est incapable jusqu'à présent de documenter la fonction.

La DRCR.net Protocole A a comparé l'acuité visuelle à l'EMC avant et après traitement par laser et a trouvé une faible corrélation ($R^2 = 0.27$ avant et $R^2 = 0.14$ après laser).[73] L'EMC a donc une faible valeur prédictive de l'acuité visuelle. Ces mêmes résultats ont été objectivés au cours de l'étude RESTORE. [74]

L'association entre l'évolution de l'acuité visuelle et l'EMC au cours du traitement par anti-VEGFS a été étudiée dans l'analyse post hoc du protocole T. Les résultats de cette étude n'appuient pas l'utilisation des modifications de l'EMC comme substitut à l'acuité visuelle durant le traitement par anti-VEGF. [75]

Au sein de notre série, on n'a pas trouvé d'association entre l'EMC et l'évolution de l'acuité visuelle après traitement par anti-VEGF. Cependant, elle semble influencer le résultat anatomique.

b. Interface vitréomaculaire et réponse thérapeutique ?

- [Classification internationale de l'interface vitréomaculaire basée sur OCT](#) :[76]
- **Adhésion vitréomaculaire (AVM)** : représente un stade spécifique du décollement postérieur du vitré (DPV). Elle correspond à un détachement incomplet du vitré en périphovéolaire, et elle est caractérisée par une élévation du cortex vitréen au-dessus de la surface rétinienne, mais une partie du vitré reste adhérente à la rétine interne dans un rayon de 3 mm de la fovéa (défini arbitrairement). L'angle entre le

vitré et la surface rétinienne interne est aigu, et la rétine interne ne présente pas de modification des contours. Cette adhésion peut être focale ($\leq 1500 \mu\text{m}$) ou diffuse ($> 1500 \mu\text{m}$).

➤ **Traction vitréomaculaire (TVM)** : la progression du DPV peut aboutir à une traction excessive sur la macula, entraînant des modifications architecturales de la surface fovéolaire. La présence des critères suivants est obligatoire sur une coupe OCT en B-Scan pour retenir une TVM :

- ✓ présence d'un décollement évident du cortex vitréen de la surface rétinienne ;
- ✓ persistance d'une partie du cortex vitréen adhérent à la surface rétinienne dans un rayon de 3 mm de la fovéa ;
- ✓ l'association de l'adhésion à la distorsion de la surface fovéale, ou à des changements structuraux intrarétiniens, ou à l'élévation de la fovéa au-dessus du Plan de l'épithélium pigmentaire rétinien, ou une combinaison de ceux-ci.
- ✓ mais Absence d'interruption des couches rétinienne en pleine épaisseur.
- ✓ peut-être focale ($\leq 1500 \mu\text{m}$) ou diffuse ($> 1500 \mu\text{m}$).
- ✓ selon la présence ou non d'une membrane épimaculaire (MEM) les TVM sont distinguées avec ou sans MEM.

➤ **Trou maculaire** : interruption de pleine épaisseur dans le centre de la macula de membrane limitante interne à l'épithélium pigmentaire.

• **Effet de l'adhésion vitréomaculaire sur la réponse thérapeutique aux anti-VEGFS :**

L'académie américaine d'ophtalmologie a publié en 2016 le résultat de l'étude READ-3 où l'effet de l'adhésion vitréomaculaire (AVM) sur la réponse thérapeutique aux anti-VEGFS a été évalué.[77] l'étude a montré que les patients ayant une adhésion vitréomaculaire ont présenté un gain en lettres supérieur aux patients sans adhésion vitréomaculaire.

Au sein de notre étude, les patients ont été syndés en 3 groupes (pas d'adhésion, adhésion vitréomaculaire, et groupe traction et membrane épi maculaire). L'analyse statistique a été élaborée en fonction des 2 groupes (AVM - et AVM +). Les caractéristiques de chaque groupe sont présentées dans le (tableau 4.1)

Tableau 4.1 : Comparaison entre l'amélioration anatomique et fonctionnelle entre les 2 groupes (AVM-) et (AVM+).

	AVM-	AVM+
Nombre d'yeux	48	42
HBA1C	7,76%	8,053%
Age	58,66	60,21
AV initiale	1,08LogMAR +/- 0,58	0,767LogMAR +/- 0,47
ECM initiale	509,31 +/- 210,05	433,714 +/- 155,38
Gain en lignes	3,271	1,548
Valeur du P	0,022	0,022
Av finale	0,756LogMAR	0,667LogMAR
Pourcentage d'amélioration fonctionnelle	76,19%	52,38%
EPCM finale	367,937 +/- 193,79	366,762 +/- 193,79
Pourcentage d'amélioration anatomique	75%	71,42%

On constate que le groupe (AVM +) a une AV initiale supérieure au groupe (AVM-), cependant le gain en lignes après traitement par anti-VEGFS est supérieur chez le groupe sans AVM par rapport au groupe avec adhésion vitréomaculaire (p=0,022).

Ce résultat est discordant avec l'étude READ-3 [77], cependant d'autres auteurs ont trouvé des résultats similaires aux nôtre.[78] Alors que l'étude menée par Mikhail et al a objectivé une acuité visuelle basse chez les patients avec AVM, mais les anomalies de l'interface vitréorétinienne ne semblent pas influencer la réponse thérapeutique. [79]

Nasrallah et al [38]a publié pour la première fois des données suggérant le rôle du vitré dans l'OMD. Il a rapporté un taux de 20% d'OMD chez les yeux avec Décollement postérieur du vitré complet, par rapport à un taux de 55% chez les yeux avec adhésion vitréomaculaire. Dans une autre étude de Hikichi et al[80] une résolution spontanée d'OMD a été constatée dans 55% des yeux dans lesquels un décollement postérieur du vitré complet était survenu contrairement à une résolution de 25% dans les yeux avec attache vitréomaculaire.

Le rôle du vitré comme réservoir aux VEGFS a été évoqué afin d'expliquer ces résultats.[81] Le détachement du vitré de la macula retirerait donc ce réservoir, et pourrait expliquer le gain de lignes supérieur observé chez le groupe (AVM -) par rapport au groupe (AVM+).

- [Traction vitréomaculaire \(TVM\) et réponse thérapeutique aux anti-VEGFS](#)

Le gain en ligne chez le groupe (VMA-) est de 3,41 qui est supérieur au gain de lignes de 1,9 observé chez le groupe (TVM).

En analyse multi variée, la présence d'une membrane épi maculaire influence la récupération anatomique des patients sous anti-VEGFS ($p=0,015$).

Les données concernant les 2 groupes sont présentées dans le (tableau4.2)

Tableau 4.2 : Comparaison entre l'amélioration anatomique et fonctionnelle entre les 2 groupes (AVM-) et (TVM+).

	AVM-	TVM
Nombre d'yeux	48	30
HBA1C	7,76%	7,79%
Age	58,66	58,76
AV initiale	1,08LogMAR +/- 0,58	0,987LogMAR +/- 0,46
ECM initiale	509,31 +/- 210,05	571,833 +/- 209,421
Av finale	0,756LogMAR	0,797 LogMAR
Gain en lignes	3,271	1,548
Valeur du P	0,097	
EPCM finale	367,937 +/- 193,79	435,483 +/- 161,76
Valeur du P	0,12	

La présence d'une membrane épimaculaire et/ou une traction vitréomaculaire est prédictif d'une mauvaise récupération fonctionnelle et anatomique comme ça a été démontré par notre étude et d'autres études similaires. [78][82][83]

La présence d'une membrane épimaculaire affecterait mécaniquement et biochimiquement la macula.[84] Puisque les tractions tangentielles ou antéropostérieures entraînent un épaissement de la hyaloïde postérieure et son déplacement en avant pouvant créer un espace où les fluides peuvent s'accumuler.[85][86] Ces résultats sont confirmés par l'apport bénéfique de la vitrectomie et pelage des membranes épi rétiniennes au cours de l'OMD. [87]L'étude histologique des membranes épi maculaires des yeux présentant un OMD a objectivé la présence de VEGF, FGF, et l'interleukine 6 qui participent à l'altération de la BHR expliquant en partie la présence et la persistance de l'OMD. [88][89][90]

- En conclusion :

Notre série démontre que la présence d'anomalies de l'interface vitréomaculaire(AVM +, membrane épirétinienne et traction) influence négativement la réponse thérapeutique aux anti-VEGFS au cours de l'OMD.

c. Désorganisation des couches rétiniennes internes :

Le DRIL est défini par l'absence de visualisation sur les 1 mm centraux des limites horizontales entre la couche des cellules ganglionnaires, la couche plexiforme interne, la couche nucléaire interne, et la couche plexiforme externe.

Plusieurs travaux [91][92][93] publiés confirment que le DRIL est un biomarqueur péjoratif d'acuité visuelle initiale et d'évolution sous traitement par anti-VEGFS, comme c'est le cas de notre étude.

Les mécanismes par lesquels le DRIL affecte l'acuité visuelle doivent encore être déterminés, et une corrélation histologique supplémentaire est nécessaire. Cependant, l'incapacité à segmenter les limites des couches rétiniennes serait probablement secondaire à une interruption anatomique de la transmission du signal visuel. On suppose que cette désorganisation survient après une cassure des axones bipolaires après que leur limite d'élasticité ait été dépassée en raison d'un œdème. [94] Cette désorganisation des couches de la rétine interne pourrait également représenter une désorganisation ou une destruction des cellules des couches rétiniennes internes, y compris bipolaire, amacrine ou les cellules horizontales, et indique éventuellement une perturbation des voies de transmission des informations visuelles des photorécepteurs aux cellules ganglionnaires. [92]

Le DRIL est également associé à une non perfusion capillaire, [95][96][97][98] puisque Nicholson et al a démontré la présence du DRIL dans des zones de non perfusion capillaire à l'angiographie avec une sensibilité à 84,4% et une spécificité à 100%. [97] Cependant, il y avait des faux négatifs puisqu'on a trouvé des cas d'OMD sans DRIL malgré la non perfusion capillaire à l'angiographie. [97]

Tableau 4.3 : Comparaison entre le résultat anatomique et fonctionnel entre les 2 groupes (DRIL-) et (DRIL+)

	DRIL+	DRIL-	Valeur du p
Nombre d'yeux	57	63	-
AV initiale	1,063 +/- 0,531	0,821 + /-0,509	0,012
EPCM initiale	515,984 +/- 198,91	479,14 +/- 197,54	0,311
AV finale	0,93	0,676	0,126
Gain en lignes	0,544	2,168	<0,001
Pourcentage d'amélioration fonctionnelle	26,31%	90%	<0,001
ECPM finale	404,82 +/-181,27	364,82 +/- 167,26	0,19
Pourcentage d'amélioration anatomique	70%	85,7%	0,033

d. Foci hyper réfléchifs (HRF) :

Décrites pour la première fois par Bolz et al [99], et sont définies par la présence de points hyper réfléchifscirconscriés de forme arrondie ou ovalaire, de taille inférieure à 100 μm , le plus souvent ils sont présents dans les couches rétiniennees externes parfois dans toutes les couches rétiniennees. [100]

Plusieurs théories ont été émises afin d'expliquer leur origine, mais leur nature exacte reste incertaine. Framme et al a suggéré que les HRF seraient des leucocytes ou des cellules de l'épithélium pigmentaire, alors que Coscas et al [101] a postulé que ces HRF seraient des cellules microgliales activées par l'inflammation. Pour d'autres auteurs [102] les HRF seraient dus à un processus neurodégénératif.

De récentes publications [103] ont montré la présence élective des HRF au sein des couches rétiniennees externes et que leur présence était corrélée à une altération de la membrane limitante externe qui normalement joue le rôle de barrière contre les macromolécules.[104] Ce qui laisse supposer que l'altération de la MLE entraîne une extravasation des lipoprotéines et des macrophages qui migrent vers les couches rétiniennees externes entraînant une altération des photorécepteurs.

En 2018, Lee et al [105] ont publié un travail où une association significative entre les HRF et le taux de CD14 dans l'humeur aqueuse a été objectivé. Ce qui suggère que les HRF seraient un biomarqueur de l'inflammation au cours de l'OMD. [106]

Au sein de notre étude, la présence des HRF est liée à une acuité visuelle initiale basse, ainsi qu'à une mauvaise réponse thérapeutique aux anti-VEGFS. Ce résultat est similaire aux données de la littérature. [100][107][108]

Une récente étude publiée en 2019 a mis en évidence la présence de focihyperéfléctifs au sein de la choroïde de patients présentant un OMD et leur présence était corrélée à une mauvaise acuité visuelle, ce qui peut donner lieu à de nouvelles perspectives. [109]

e. Exsudats rétrofovéolaires :

Au sein de notre étude la présence d'exsudats rétrofovéolaires influence négativement la réponse thérapeutique anatomique et fonctionnelle aux injections intravitréennes d'anti-VEGFS. (Tableau4.4)

Tableau 4.4 : Comparaison entre le résultat anatomique et fonctionnel (Exsudats+) et (Exsudats-)

	Exsudats +	Exsudats -	Valeur du p
Av post IVT	0,83LogMAR	0,65 Log MAR	0,024
Gain en lignes	0,8 lignes	3,687	<0,001
EPCM post IVT	420,26 µm	351,73	0,025

Ce résultat a été observé par Lee et al[110]qui a remarqué l'absence d'amélioration de 11 yeux avec exsudats rétrofovéolaires 6 mois après injections mensuelles de Bevacizumab. Au sein de notre étude le gain en lignes (< 1 ligne) chez le groupe de patients avec exsudats rétrofovéolaires est non significatif.

Par contre, plusieurs auteurs ont observé un gain en lettres significatif après IVT d'anti-VEGFS. [111][112][113][114]

Les exsudats intra-rétiniens sont secondaires à une extravasation des lipides et lipoprotéines à partir des microanévrismes et des capillaires dilatés. Ils sont associés à une dégénérescence des photorécepteurs et à une neurodégénérescence au sein de la couche plexiforme d'où l'intérêt d'un traitement précoce.[110]

Plusieurs études ont démontré la supériorité des injections intravitréennes des corticoïdes, qui entraineraient une réduction rapide des exsudats avec une

amélioration de l'acuité visuelle. [115][116]Puisque l'extravasation de ces lipoprotéines entrainerait une réponse inflammatoire intra rétinienne. Les corticoïdes, à part leur action anti-inflammatoire seraient responsables d'activation de macrophages capables de phagocyter certaines substances pro-inflammatoires comme les lipides. [117]

f. Présence de logettes rétrofovéolaires :

Tableau 4.5 : Comparaison entre le résultat anatomique et fonctionnel (logettes+) et (logettes-)

	logettes +	logettes -	Valeur du p
Av post IVT	0,81 LogMAR	0,68 Log MAR	0,118
Gain en lignes	0,864 lignes	3,197	<0,001
EPCM post IVT	434,65µm	383,98	0,011

La comparaison entre le gain en lignes entre le groupe d'yeux présentant des logettes rétrofovéolaires avec les yeux sans logettes rétrofovéolaire objective une réponse thérapeutique anatomique et fonctionnelle moindre chez le premier groupe. (Tableau 4.5)

Dans une étude menée à Lariboisière, on a démontré qu'au cours de l'OMD les logettes étaient localisées à proximité des zones de non perfusion capillaire objectivées à l'OCT-A. [118]

Murakami et al a trouvé que la présence de focihyperréfléctifs au sein des logettes rétrofovéolaires est un facteur de mauvaise réponse thérapeutique. [119]

g. Interruption de la ligne ellipsoïde :

La ligne ellipsoïde correspond à la jonction entre les segments internes et les segments externes des photorécepteurs. L'altération de son intégrité a été objectivée au cours de plusieurs pathologies rétinienne. [120]

La corrélation entre acuité visuelle basse, mauvaise réponse thérapeutique au cours de l'OMD et altération de la ligne ellipsoïde a été par certaines études. [121][54]

Au sein de notre étude en analyse univariée, on a objectivé une différence significative ($p < 0,0001$) concernant le gain de lignes post-IVT. Puisque les patients sans interruption de la ligne ellipsoïde ont gagné en moyenne 4 lignes (ET+/- 3,80) à la différence des patients présentant une interruption de la ligne ellipsoïde où un gain fonctionnel inférieur à 1 ligne a été constaté.

h. Interruption de la membrane limitante externe (MLE) :

La plupart des études soulignent la forte corrélation entre l'interruption de la MLE et l'acuité visuelle initiale basse au cours de l'OMD. [122][123][124][125] Chhablani et al [126] a évoqué l'interruption de la MLE comme un facteur prédictif de mauvaise récupération fonctionnelle après vitrectomie dans l'OMD. Concernant la réponse thérapeutique aux anti-VEGFS l'interruption de la MLE est un facteur établi par la plupart des auteurs [54][93][119]

Au sein de notre série, l'interruption de MLE est associée à une mauvaise récupération fonctionnelle en analyse univariée et multivariée.

L'intégrité de la MLE est considérée comme un marqueur de bonne santé des photorécepteurs. Elle constitue une ligne de jonction entre les cellules de Muller et les photorécepteurs ainsi qu'une barrière contre les macromolécules.[104] Son interruption entraînerait une migration des éléments du sang vers les couches cellulaires externes ce qui va altérer les photorécepteurs.

Les mécanismes pouvant entraîner une altération de MLE sont mal connus, plusieurs mécanismes semblent intriqués : Les cavités cystoïdes localisées au niveau des couches rétinienne internes et qui s'étendent vers la plexiforme externe sont souvent accompagnées par une interruption de la MLE, ce qui suggère une perturbation des cellules de Muller.[127]

i. Décollement séreux rétinien :

Jusqu'à présent, un nombre limité d'études a évalué l'influence du DSR sur la réponse fonctionnelle et anatomique aux anti-VEGFS.

Kim et al a comparé l'efficacité des IVT de Bevacizumab entre 3 groupes de patients présentant un OMD (épaississement sans logettes, Œdème maculaire cystoïde, œdème maculaire avec DSR), une amélioration fonctionnelle meilleure a été notée chez les patients avec OM cystoïde sans différence significative quant au nombre d'IVTS au cours d'une année entre les 3 groupes. Le travail mené par Seo et al a conclu à des résultats similaires à la précédente étude, puisqu'ils ont trouvé une acuité visuelle finale après traitement réduite chez les patients présentant un DSR, avec un nombre moyen d'IVTS par an plus élevé, cependant le DSR n'était pas corrélé à la réponse anatomique. En plus Seo et al [128]a démontré que les cas de DSR étaient associés à une interruption de la ligne ellipsoïde et de MLE ce qui pourrait expliquer ce résultat fonctionnel.

Plusieurs autres auteurs tels que Ercalik[129]et Shimura[130]ont rapporté une réponse anatomique satisfaisante aux anti-VEGFS, mais une mauvaise réponse fonctionnelle chez les yeux avec DSR.

Cependant Qu-Knafo et al[131] a observé sur une série de 40 yeux, un gain fonctionnel sousRanibizumab plus important chez les yeux avec DSR, cependant l'acuité visuelle finale était similaire entre les yeux avec DSR et sans DSR. Auregan et al [132] a trouvé des résultats similaires à la précédente étude.

Au sein de notre série, l'acuité visuelle initiale est plus basse au sein du groupe des patients avec DSR sans différence significative entre les 2 groupes. L'acuité visuelle finale est similaire entre les 2 groupes. Le gain en lignes est légèrement supérieur chez le groupe DSR+ par rapport au DSR- sans différence statistiquement significative.

Concernant le résultat anatomique, l'EPCM initiale est plus élevée chez le groupe DSR ($p=0,003$), cependant l'EPCM finale est non différente entre les 2 groupes ($p=0,77$). Cela explique le pourcentage de récupération anatomique plus élevé chez le groupe DSR-.

Tableau 4.6 : Comparaison entre le résultat anatomique et fonctionnel (DSR+) et (DSR-)

	DSR +	DSR-	p
Av initiale	1,003	0,929	0,5
Av finale	0,719	0,74	0,82
Gain en lignes	2,87	2,15	0,31
EPCM initiale	590	466	0,003
EPCM finale	376,58	386,98	0,77
Récupération anatomique en %	90%	74%	0,046

Notre étude montre que l'utilisation des anti-VEGFS pour le traitement de l'OMD associé au DSR est une bonne option thérapeutique puisqu'on a pu obtenir une réponse anatomique satisfaisante avec un résultat fonctionnel identique aux patients sans DSR.

Cependant, l'effet bénéfique des anti-VEGFS au cours de l'OMD associé au DSR est critiqué par certains auteurs. Zhu D[133]et a mis en évidence la présence de la Protéine SICAM-1 (marqueur de l'inflammation) au sein de l'humeur aqueuse des yeux avec OMD DSR (+) à une concentration plus élevée par rapport aux yeux avec OMD

sans DSR suggérant donc que le DSR est un biomarqueur de l'inflammation au cours de l'OMD. Yenihayat et al [134]a appuyé cette théorie puisqu'il a trouvé une concentration plus élevée en interleukine 8 au sein du vitré des patients présentant un OMD associé à un DSR. Lee et al a comparé l'efficacité des IVTS d'anti-VEGFS versus IVTS de corticoïdes au cours de l'OMD associé au DSR, au terme de son étude il a objectivé une efficacité anatomique et fonctionnelle similaire entre les 2 groupes. Cependant, la turbulence des fluides intra réiniens était moindre sous corticoïdes suggérant l'influence des mécanismes pathogéniques dépendant des stéroïdes.[135]

V. Comparaison de notre série avec les données de la littérature :

Plusieurs auteurs ont essayé d'évaluer l'apport de l'OCT dans l'évaluation et la prédiction de l'évolution de l'OMD sous anti-VEGFS. L'influence de certains paramètres fait l'objet d'un consensus par la plupart des séries, alors que l'influence neutre, positive ou négative de certains continue à susciter plusieurs questions.

Au sein de ce tableau, nous exposons les différents paramètres étudiés dans la littérature et leur valeur prédictive en comparaison à notre série.

Reponse Therapeutique Au Bevacizumab Au Cours De L'œdeme Maculaire Diabetique

Série	Nombre d'yeux	Anomalies de l'interface	DRIL	DSR	HRF	Logettes rétro-fovéolaires	Interruption MLE	Interruption ligne ellipsoïde	Exsudats rétro-fovéolaires
Santos 2017[54]	77	MEM P=0,26 TVM P=0,22	p=0,02 1	Non évalué	Non évalué	p=0,25	p=0,006	p=0,003	Non évalué
Bezzina 2019 [136]	65	Non évalué	Non évalué	p=0,41	p=0,042	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué
Itoh 2016[72]	159	Non évalué	Non évalué	p=0,045	Non évalué	p<0,001	Non évalué	p<0,001	Non évalué
Genrendas 2017 [137]	115	Non évalué	Non évalué	P=0,05 Gain fonctionnel plus élevé chez DSR+	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non évalué
Fickweiler 2017 [93]	119	p=0,38	p<0,05	p<0,001 Gain fonctionnel plus élevé chez DSR+	Non évalué	Non évalué	Non significatif	Non significatif	Non évalué
Notre série 2019	120	0,022	<0,001	0,31	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

VI. Limites de notre étude

Notre étude présente certaines limites :

- Taille de l'échantillon relativement réduite.
- Evaluation de la réponse thérapeutique à un délai relativement court, au 4^{ème} mois post-IVT.
- Nous n'avons pas évalué l'acuité visuelle mensuellement pour des raisons techniques.

CONCLUSION

En conclusion, ce travail prouve que le rôle de la tomographie par cohérence optique ne se limite pas au diagnostic ou au suivi de l'OMD, puisqu'elle nous informe sur les altérations structurelles rétinienne et peut donc avoir un rôle prédictif de la réponse thérapeutique aux anti-VEGFS voire à d'autres thérapeutiques.

Les facteurs tomographiques influençant négativement la réponse thérapeutique aux IVTS de Bevacizumab au cours de l'OMD sont :

- L'adhésion vitréomaculaire,
- La traction vitréomaculaire,
- La désorganisation des couches rétinienne internes,
- Foci hyperréfléctifs
- Les exsudats rétrofovéolaires
- L'interruption de la membrane limitante externe
- L'interruption la ligne ellipsoïde

D'autres travaux similaires peuvent être envisagés afin d'analyser les facteurs tomographiques influençant la réponse thérapeutique aux autres thérapeutiques disponibles pour le traitement de l'OMD.

Ce travail peut être le premier pas vers l'élaboration d'un arbre décisionnel voire un système prédictif pour le traitement de l'OMD basé sur les paramètres tomographiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [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. »
- [2] « Grant MB, Afzal A, Spoerri P. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1275–1293. »
- [3] « Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:15–27 ».
- [4] « Salam A, DaCosta J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:821–826. »
- [5] « Gonzalez V, Campbell J, Holekamp N, et al. Early and longterm responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol I data. *Am J Ophthalmol* 2016;172:72–79 ».
- [6] « 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].
- [7] Jack J. Kanski, Stanislas A. Milewski, *Pathologie de la macula: Approche pratique*.
- [8] « Rodieck, R. W. (1973) The vertebrate retina: principles of structure and function. W. H. Freeman and Company, San Francis ». .
- [9] 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-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54392/>.

- [10] « Rapport SFO 2016 – Œdèmes maculaires ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100027.html.
- [11] F. Behar-Cohen, L. Kowalczyk, N. Keller, M. Savoldelli, F. Azan, et J.-C. Jeanny, « Anatomie de la rétine », *EMC – Ophthalmol.*, vol. 6, n° 1, p. 1-14, janv. 2009, doi: 10.1016/S0246-0343(09)30048-9.
- [12] J. Sebag, « Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne », *Wwwem-Premiumcomdatatraitessop21-44162*, nov. 2008.
- [13] « Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1987;225:89-93 ».
- [14] S. Kishi, « Vitreous anatomy and the vitreomacular correlation », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 60, n° 4, p. 239-273, juill. 2016, doi: 10.1007/s10384-016-0447-z.
- [15] « takura H, Kishi S, Li D, Akiyama H. Observation of posterior precortical vitreous pocket using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:3102-7 ».
- [16] « Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a premacular vitreous pocket. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1095-6. »
- [17] « Miyake K, Ota I, Maekubo K, Ichihashi S, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:34-40 ».
- [18] « 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 ».
- [19] A. Glacet-Bernard, G. Coscas, C. J. Pournaras, et M. Paques, *Occlusions veineuses rétinienne*. Marseille: Sociétés d'ophtalmologie de France, 2011.

- [20] 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, n° 12, p. 1257-1270, déc. 2018, doi: 10.1080/14712598.2018.1545836.
- [21] D. A. Antonetti, R. Klein, et T. W. Gardner, « Diabetic Retinopathy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 13, p. 1227-1239, mars 2012, doi: 10.1056/NEJMra1005073.
- [22] « Steinmetz, P. R., Balko, C. & Gabbay, K. H. The Sorbitol Pathway and the Complications of Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 288, 831–836 (1973). »
- [23] « Peppia, M., Uribarri, J. & Vlassara, H. Glucose, Advanced Glycation End Products, and Diabetes Complications: What Is New and What Works. *Clin. Diabetes* 21, 186–187 (2003). »
- [24] 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, n° 12, p. 1257-1270, déc. 2018, doi: 10.1080/14712598.2018.1545836.
- [25] « Goldberg HJ, Scholey J, Fantus IG. Glucosamine activates the plasminogen activator inhibitor 1 gene promoter through Sp1 DNA binding sites in glomerular mesangial cells. *Diabetes*. 2000;49:863–871 ».
- [26] « Kiss L, Szabó C. The pathogenesis of diabetic complications: the role of DNA injury and poly(ADP-ribose) polymerase activation in peroxynitrite-mediated cytotoxicity. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(Suppl 1):29–37 ».
- [27] « Peti-Peterdi J, Kang JJ, Toma I. Activation of the renal renin-angiotensin system in diabetes—new concepts. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3047–3049 ».
- [28] P. Romero-Aroca, M. Baget-Bernaldiz, A. Pareja-Rios, M. Lopez-Galvez, R. Navarro-Gil, et R. Verges, « Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic

- versus Inflammatory », *J. Diabetes Res.*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/2156273.
- [29] « Kern, T. S. et al. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology. *Diabetes* 56, 373–379 (2007) ».
- [30] « Kuppermann, B. D. et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 125, 309–317 (2007). »
- [31] « O. Arjamaa and M. Nikinmaa, "Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors," *Experimental Eye Research*, vol. 83, no. 3, pp. 473–483, 2006 ».
- [32] « Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538–1544. »
- [33] « Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983–985. »
- [34] R. S. Ajlan, P. S. Silva, et J. K. Sun, « Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Retinal Disease », *Semin. Ophthalmol.*, vol. 31, n° 1-2, p. 40-48, mars 2016, doi: 10.3109/08820538.2015.1114833.
- [35] « Zhang X, Bao S, Hambly BD, et al. Vascular endothelial growth factor-A: A multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41: 2368–2371. »
- [36] « Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HWJ, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:405–13 ».

- [37] « Nasrallah FP, Van de Velde F, Jalkh AE, et al. Importance of the vitreous in young diabetics with macular edema. *Ophthalmology*. 1989;96(10):1511--6, discussion 1516--7. »
- [38] « Nasrallah FP, Alex JE, Francis Van Coppenolle F, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1988;95:1335--9 ».
- [39] « Hikichi T, Fujio N, Akiba J, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1997;104(3):473--8 ».
- [40] N. Bhagat, R. A. Grigorian, A. Tutela, et M. A. Zarbin, « Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment », *Surv. Ophthalmol.*, vol. 54, n° 1, p. 1-32, janv. 2009, doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001.
- [41] « Jumper JM, Embabi SN, Toth CA, et al. Electron immunocytochemical analysis of posterior hyaloid associated with diabetic macular edema. *Retina*. 2000;20(1):63--8 ».
- [42] « Sakamoto T. [Cell biology of hyalocytes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2003;107(12):866--82, discussion 883 ».
- [43] « Rosenblatt BJ, Shah GK, Sharma S, Bakal J. Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(1): 20--5 ».
- [44] « Stefansson E, Landers MBI, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following panretinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Acad Ophthalmol Soc*. 1981;79:307--34 ».
- [45] G. S. Tan, N. Cheung, R. Simó, G. C. M. Cheung, et T. Y. Wong, « Diabetic macular oedema », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, n° 2, p. 143-155, févr. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(16)30052-3.

- [46] « Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs— An Extension of the Modified Airlie House Classification: ETDRS Report Number 10 – ScienceDirect ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642013380129>. [Consulté le: 18-nov-2019].
- [47] « Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677–1682 | 10.1016/S0161-6420(03)00475-5 ». .
- [48] « Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):823–31. »
- [49] « Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *Jama*. 2016;316(22):2402–10. »
- [50] E. Midená et S. Bini, « Multimodal retinal imaging of diabetic macular edema: toward new paradigms of pathophysiology », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 254, n° 9, p. 1661-1668, sept. 2016, doi: 10.1007/s00417-016-3361-7.
- [51] Société française d'ophtalmologie, J.-F. Korobelnik, É. Agard, F. Aharchi, et F. Aptel, *OCT en ophtalmologie: rapport 2019*. 2019.
- [52] « Vujosevic S, Midená E (2013) Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res* 2013: 905058. doi:10.1155/2013/905058 ». .
- [53] « Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye (Lond)*. 2006;20: 805–809. »

- [54] A. R. Santos *et al.*, « OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY BASELINE PREDICTORS FOR INITIAL BEST-CORRECTED VISUAL ACUITY RESPONSE TO INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR TREATMENT IN EYES WITH DIABETIC MACULAR EDEMA: The CHARTRES Study », *Retina*, vol. 38, n° 6, p. 1110-1119, juin 2018, doi: 10.1097/IAE.0000000000001687.
- [55] « Pece A, Isola V, Holz F, Milani P, Brancato R (2010) Autofluorescence imaging of cystoid macular edema in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 224:230-235. doi:10.1159/ 000260229 ».
- [56] « Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35:2371-6 ».
- [57] « Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A prospective pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160:35-44. »
- [58] « Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Sep 4; Epub ahead of print. »
- [59] C. S. H. Tan, M. C. Y. Chew, L. W. Y. Lim, et S. R. Sadda, « Advances in retinal imaging for diabetic retinopathy and diabetic macular edema », *Indian J. Ophthalmol.*, vol. 64, n° 1, p. 76, janv. 2016, doi: 10.4103/0301-4738.178145.
- [60] Q. Zhang, R. Lu, B. Wang, J. D. Messinger, C. A. Curcio, et X. Yao, « Functional Optical Coherence Tomography Enables In Vivo Physiological Assessment of Retinal Rod and Cone Photoreceptors », *Sci. Rep.*, vol. 5, avr. 2015, doi: 10.1038/srep09595.
- [61] « Cilley JC, Barfi K, Benson AB 3rd, Mulcahy MF: Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 739- 749. »

- [62] « Mould DR, Sweeney KR: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies – mechanistic modeling applied to drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2007; 10: 84–96. »
- [63] « Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH: Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 508–512. »
- [64] « Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T: Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium–derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1215–1218. »
- [65] « Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF: Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 454–459. »
- [66] U. Schmidt–Erfurth *et al.*, « Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) », *Ophthalmologica*, vol. 237, n° 4, p. 185-222, 2017, doi: 10.1159/000458539.
- [67] The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, « Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 13, p. 1193-1203, mars 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1414264.
- [68] S. Vyas, R. Thapa, S. Bajimaya, E. Pradhan, et G. Paudyal, « Anatomical and visual outcome of intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with diabetic macular edema », *Nepal. J. Ophthalmol.*, vol. 8, n° 1, p. 54-61, déc. 2016, doi: 10.3126/nepjoph.v8i1.16157.
- [69] M. Kim, P. Lee, Y. Kim, S.–Y. Yu, et H.–W. Kwak, « Effect of Intravitreal Bevacizumab Based on Optical Coherence Tomography Patterns of Diabetic

- Macular Edema », *Ophthalmologica*, vol. 226, n° 3, p. 138-144, 2011, doi: 10.1159/000330045.
- [70] J. S. Heier *et al.*, « Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema: Extrapolation of Data to Clinical Practice », *JAMA Ophthalmol.*, vol. 134, n° 1, p. 95, janv. 2016, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4110.
- [71] M. Sugimoto, A. Ichio, T. Nunome, et M. Kondo, « Two year result of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema using treat and extend protocol »:, *Medicine (Baltimore)*, vol. 96, n° 16, p. e6406, avr. 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000006406.
- [72] Y. Itoh, D. Petkovsek, P. K. Kaiser, R. P. Singh, et J. P. Ehlers, « Optical Coherence Tomography Features in Diabetic Macular Edema and the Impact on Anti-VEGF Response », *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*, vol. 47, n° 10, p. 908-913, oct. 2016, doi: 10.3928/23258160-20161004-03.
- [73] « DRCR.net. The relationship between oct-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(3):525-536. doi:10.1016 /j.ophtha.2006.06.052 ».
- [74] « Gerendas BS, Prager S, Deak G, et al. Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2017. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310483 ».
- [75] N. M. Bressler *et al.*, « Association Between Change in Visual Acuity and Change in Central Subfield Thickness During Treatment of Diabetic Macular Edema in Participants Randomized to Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab: A Post Hoc Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial », *JAMA Ophthalmol.*, vol. 137, n° 9, p. 977, sept. 2019, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.1963.

- [76] J. S. Duker *et al.*, « The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole », *Ophthalmology*, vol. 120, n° 12, p. 2611-2619, déc. 2013, doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042.
- [77] M. A. Sadiq *et al.*, « Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study », *Ophthalmology*, vol. 123, n° 2, p. 324-329, févr. 2016, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.032.
- [78] A. Kulikov, S. Sosnovskii, R. Berezin, D. Maltsev, D. Oskanov, et N. Griбанov, « Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study », *Clin. Ophthalmol.*, vol. Volume 11, p. 1995-2002, nov. 2017, doi: 10.2147/OPHTH.S146019.
- [79] M. Mikhail, S. Stewart, F. Seow, R. Hogg, et N. Lois, « Vitreomacular interface abnormalities in patients with diabetic macular oedema and their implications on the response to anti-VEGF therapy », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 256, n° 8, p. 1411-1418, août 2018, doi: 10.1007/s00417-018-4009-6.
- [80] « Hikichi T, Fujio N, Akiba J, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104:473-8. »
- [81] « Stolba U, Binder S, Gruber D, et al. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 295-301. »
- [82] P.-C. Wu, C.-H. Lai, C.-L. Chen, et C.-N. Kuo, « Optical Coherence Tomographic Patterns in Diabetic Macula Edema Can Predict the Effects of Intravitreal Bevacizumab Injection as Primary Treatment », *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, n° 1, p. 59-64, févr. 2012, doi: 10.1089/jop.2011.0070.

- [83] D. Yoon, I. Rusu, et I. Barbazetto, « Reduced effect of anti-vascular endothelial growth factor agents on diabetics with vitreomacular interface abnormalities », *Int. Ophthalmol.*, vol. 34, n° 4, p. 817-823, août 2014, doi: 10.1007/s10792-013-9884-6.
- [84] « Lewis H, Abrams GW, Blamenkranz MS, Campo RV (1992) Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99:753-759 ».
- [85] « Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H (2001) Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 131:44-49 ».
- [86] « Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AH (2005) Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina* 25:883-888 ».
- [87] « Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A (2003) Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 135:169-177 ».
- [88] « Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S (2001) Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 132:369-377 ».
- [89] « Chen Y, Hackett S, Schoenfeld C, Viores M, Viores S, Campochiaro P (1997) Localisation of vascular endothelial growth factor and its receptors to cells of vascular and avascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 81: 919-926 ».
- [90] « Schneeberger SA, Hjelmeland LM, Tucker RP, Morse LS (1997) Vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 5 are colocalized in vascular and avascular epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol* 124:447-454 ».

- [91] R. Das, G. Spence, R. E. Hogg, M. Stevenson, et U. Chakravarthy, « Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema », *JAMA Ophthalmol.*, vol. 136, n° 2, p. 202, févr. 2018, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6256.
- [92] J. K. Sun *et al.*, « Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Center–Involved Diabetic Macular Edema », *JAMA Ophthalmol.*, vol. 132, n° 11, p. 1309, nov. 2014, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2350.
- [93] W. Fickweiler, A.–S. M. E. Schauwvlieghe, R. O. Schlingemann, J. M. Maria Hooymans, L. I. Los, et F. D. Verbraak, « PREDICTIVE VALUE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC FEATURES IN THE BEVACIZUMAB AND RANIBIZUMAB IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA (BRDME) STUDY »:, *Retina*, vol. 38, n° 4, p. 812-819, avr. 2018, doi: 10.1097/IAE.0000000000001626.
- [94] L. Pelosini, C. C. Hull, J. F. Boyce, D. McHugh, M. R. Stanford, et J. Marshall, « Optical Coherence Tomography May Be Used to Predict Visual Acuity in Patients with Macular Edema », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 52, n° 5, p. 2741, avr. 2011, doi: 10.1167/iovs.09-4493.
- [95] R. F. Spaide, « Volume–Rendered Optical Coherence Tomography of Diabetic Retinopathy Pilot Study », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 160, n° 6, p. 1200-1210, déc. 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.010.
- [96] « Dodo Y, Murakami T, Uji A, Yoshitake S, Yoshimura N. Disorganized retinal lamellar structures in nonperfused areas of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(3):2012–2020 ».
- [97] « Nicholson L, Ramu J, Triantafyllopoulou I, et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non–perfusion in diabetic retinopathy. Clin Experiment Ophthalmol. 2015;43(8):735–741. »

- [98] « Simmons AB, Merrill MM, Reed JC, Deans MR, Edwards MM, Fuerst PG. Defective angiogenesis and intraretinal bleeding in mouse models with disrupted inner retinal lamination. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):1563–1577. »
- [99] M. Bolz, U. Schmidt–Erfurth, G. Deak, G. Mylonas, K. Kriechbaum, et C. Scholda, « Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci », *Ophthalmology*, vol. 116, n° 5, p. 914-920, mai 2009, doi: 10.1016/j.ophtha.2008.12.039.
- [100] V. Schreur *et al.*, « Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti–VEGF in patients with diabetic macular edema », *PLOS ONE*, vol. 13, n° 10, p. e0206482, oct. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0206482.
- [101] G. Coscas *et al.*, « Hyperreflective Dots: A New Spectral–Domain Optical Coherence Tomography Entity for Follow–Up and Prognosis in Exudative Age–Related Macular Degeneration », *Ophthalmologica*, vol. 229, n° 1, p. 32-37, 2013, doi: 10.1159/000342159.
- [102] « Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013; 2013:920713. »
- [103] K. Nishijima *et al.*, « HYPERREFLECTIVE FOCI IN OUTER RETINA PREDICTIVE OF PHOTORECEPTOR DAMAGE AND POOR VISION AFTER VITRECTOMY FOR DIABETIC MACULAR EDEMA »:, *Retina*, vol. 34, n° 4, p. 732-740, avr. 2014, doi: 10.1097/IAE.0000000000000005.
- [104] « Bunt–Milam AH, Saari JC, Klock IB, Garwin GG. Zonulae adherentes pore size in the external limiting membrane of the rabbit retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26: 1377–1380. »
- [105] H. Lee, H. Jang, Y. A. Choi, H. C. Kim, et H. Chung, « Association Between Soluble CD14 in the Aqueous Humor and Hyperreflective Foci on Optical Coherence Tomography in Patients With Diabetic Macular Edema », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 59, n° 2, p. 715, févr. 2018, doi: 10.1167/iovs.17–23042.

- [106] E. Midena, E. Pilotto, et S. Bini, « Hyperreflective Intraretinal Foci as an OCT Biomarker of Retinal Inflammation in Diabetic Macular Edema », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 59, n° 13, p. 5366, nov. 2018, doi: 10.1167/iovs.18-25611.
- [107] I. P. Chatziralli, T. N. Sergentanis, et S. Sivaprasad, « HYPERREFLECTIVE FOCI AS AN INDEPENDENT VISUAL OUTCOME PREDICTOR IN MACULAR EDEMA DUE TO RETINAL VASCULAR DISEASES TREATED WITH INTRAVITREAL DEXAMETHASONE OR RANIBIZUMAB »:, *Retina*, vol. 36, n° 12, p. 2319-2328, déc. 2016, doi: 10.1097/IAE.0000000000001070.
- [108] A. Uji *et al.*, « Association Between Hyperreflective Foci in the Outer Retina, Status of Photoreceptor Layer, and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema », *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 153, n° 4, p. 710-717.e1, avr. 2012, doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.041.
- [109] R. Roy, K. Saurabh, D. Shah, M. Chowdhury, et S. Goel, « Choroidal Hyperreflective Foci: A Novel Spectral Domain Optical Coherence Tomography Biomarker in Eyes With Diabetic Macular Edema », *Asia-Pac. J. Ophthalmol. Phila. Pa*, vol. 8, n° 4, p. 314-318, août 2019, doi: 10.1097/APO.0000000000000249.
- [110] W. K. Lee et S. Jeon, « Effect of intravitreal bevacizumab on diabetic macular edema with hard exudates », *Clin. Ophthalmol.*, p. 1479, août 2014, doi: 10.2147/OPHTH.S66405.
- [111] « Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e35. »

- [112] « Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al; READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-2181.e1. »
- [113] « Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405. »
- [114] « Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012; 119(4):789-801. »
- [115] H. Mehta *et al.*, « Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 100, n° 7, p. 1000-1004, juill. 2016, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307797.
- [116] Y. U. Shin, E. H. Hong, H. W. Lim, M. H. Kang, M. Seong, et H. Cho, « Quantitative evaluation of hard exudates in diabetic macular edema after short-term intravitreal triamcinolone, dexamethasone implant or bevacizumab injections », *BMC Ophthalmol.*, vol. 17, n° 1, p. 182, déc. 2017, doi: 10.1186/s12886-017-0578-0.
- [117] « Ehrchen J, Steinmüller L, Barczyk K, et al. Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. *Blood*. 2007;109(3):1265-1274. »
- [118] V. Mané *et al.*, « CORRELATION BETWEEN CYSTOID SPACES IN CHRONIC DIABETIC MACULAR EDEMA AND CAPILLARY NONPERFUSION DETECTED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY »:, *Retina*, vol. 36, p. S102-S110, déc. 2016, doi: 10.1097/IAE.0000000000001289.

- [119] T. Murakami *et al.*, « Association between characteristics of foveal cystoid spaces and short-term responsiveness to ranibizumab for diabetic macular edema », *Jpn. J. Ophthalmol.*, vol. 62, n° 3, p. 292-301, mai 2018, doi: 10.1007/s10384-018-0575-8.
- [120] I. Y. Wong, L. P. Lu, H. Koizumi, et W. W. Lai, « The inner segment/outer segment junction: what have we learnt so far? », *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 23, n° 3, p. 210-218, mai 2012, doi: 10.1097/ICU.0b013e3283524162.
- [121] Y. Shen, K. Liu, et X. Xu, « Correlation Between Visual Function and Photoreceptor Integrity in Diabetic Macular Edema: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography », *Curr. Eye Res.*, p. 1-9, avr. 2015, doi: 10.3109/02713683.2015.1019003.
- [122] S. Ito, N. Miyamoto, K. Ishida, et Y. Kurimoto, « Association between external limiting membrane status and visual acuity in diabetic macular oedema », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 97, n° 2, p. 228-232, févr. 2013, doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301418.
- [123] X. Chen *et al.*, « Quantification of External Limiting Membrane Disruption Caused by Diabetic Macular Edema from SD-OCT », *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.*, vol. 53, n° 13, p. 8042, déc. 2012, doi: 10.1167/iovs.12-10083.
- [124] « F. Forooghian, P. F. Stetson, S. A. Meyer et al., "Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema," *Retina*, vol. 30, no. 1, pp. 63-70, 2010 ».
- [125] « H. J. Shin, S. H. Lee, H. Chung, and H. C. Kim, "Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema," *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, vol. 250, no. 1, pp. 61-70, 2012 ».

- [126] J. K. Chhablani, J. S. Kim, L. Cheng, I. Kozak, et W. Freeman, « External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy », *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 250, n° 10, p. 1415-1420, oct. 2012, doi: 10.1007/s00417-012-1968-x.
- [127] « T. Murakami, K. Nishijima, T. Akagi et al., “Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema,” *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, vol. 53, no. 3, pp. 1506-1511, 2012. »
- [128] « Seo KH, Yu SY, Kim M, Kwak HW. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns. *Retina* 2016;36:588-595. »
- [129] N. Y. Ercalik, S. Imamoglu, E. Turkseven Kumral, N. M. Yenerel, H. Bardak, et Y. Bardak, « Influence of serous retinal detachment on the outcome of ranibizumab treatment in diabetic macular oedema », *Cutan. Ocul. Toxicol.*, vol. 37, n° 4, p. 324-327, oct. 2018, doi: 10.1080/15569527.2018.1459667.
- [130] M. Shimura, K. Yasuda, M. Yasuda, et T. Nakazawa, « VISUAL OUTCOME AFTER INTRAVITREAL BEVACIZUMAB DEPENDS ON THE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHIC PATTERNS OF PATIENTS WITH DIFFUSE DIABETIC MACULAR EDEMA »:, *Retina*, vol. 33, n° 4, p. 740-747, avr. 2013, doi: 10.1097/IAE.0b013e31826b6763.
- [131] L. M. Qu-Knafo *et al.*, « Impact of serous retinal detachment on the efficacy of ranibizumab in diabetic macular oedema », *Acta Ophthalmol. (Copenh.)*, vol. 95, n° 5, p. e434-e435, août 2017, doi: 10.1111/aos.12973.
- [132] « Giocanti-Auregan A, Hrarat L, Qu LM, et al. Functional and anatomical outcomes in patients with serous retinal detachment in diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:797-800. »

- [133] « Intraocular soluble intracellular adhesion molecule-1 correlates with subretinal fluid height of diabetic macular edema. – PubMed – NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23619489>. [Consulté le: 16-déc-2019].
- [134] « Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid. – PubMed – NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29524030>. [Consulté le: 16-déc-2019].
- [135] « Efficacy of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor or steroid injection in diabetic macular edema according to fluid turbidity in opt... – PubMed – NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120338>. [Consulté le: 16-déc-2019].
- [136] A. D. Bezzina et F. Carbonaro, « Factors Predicting Treatment Response in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Naïve Diabetic Macular Edema Patients Treated with Intravitreal Bevacizumab », *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, p. jop.2018.0112, oct. 2019, doi: 10.1089/jop.2018.0112.
- [137] B. S. Gerendas *et al.*, « Predictive imaging biomarkers relevant for functional and anatomical outcomes during ranibizumab therapy of diabetic macular oedema », *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 102, n° 2, p. 195-203, févr. 2018, doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310483.