



HAL
open science

Évolution de la maille capillaire rétinienne à l'OCT-Angiographie suite à une équilibration glycémique brutale chez des patients diabétiques de type 2

Maxime Lecocq

► **To cite this version:**

Maxime Lecocq. Évolution de la maille capillaire rétinienne à l'OCT-Angiographie suite à une équilibration glycémique brutale chez des patients diabétiques de type 2. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03388783

HAL Id: dumas-03388783

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03388783>

Submitted on 20 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par LECOCQ Maxime

Né le 07/11/1992 à Valenciennes

Le 24 septembre 2021

**Evolution de la maille capillaire rétinienne à l'OCT-angiographie suite à une
équilibration glycémique brutale chez des patients diabétiques de type 2**

Sous la direction du Professeur Marie-Noëlle DELYFER

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK	Président
Madame le Professeur Marie-Noëlle DELYFER	Directrice de thèse
Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU	Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur David TOUBOUL	Examineur
Madame le Docteur Sarra GATTOUSSI	Examinatrice

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS.....	4
INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
I – INTRODUCTION.....	14
II - MATERIELS ET METHODES	17
A) Recrutement.....	17
B) Déroulement de l’hospitalisation en diabétologie.....	17
C) Déroulement de la consultation ophtalmologique	18
1) Classification de la rétinopathie diabétique	18
2) Evaluation de l’épaisseur fovéolaire par OCT	18
3) Réalisation de l’OCT-A.....	19
D) Analyse statistique.....	19
III – RESULTATS.....	21
A) Effectifs.....	21
B) Description de la population	21
C) Examen ophtalmologique initial.....	22
D) Evolution de l’HbA1c et du stade de rétinopathie diabétique	23
E) Evolution de l’épaisseur fovéolaire et de l’OCT-angiographie.....	24
F) Analyse de sous-groupes	26
1) Patients avec aggravation de rétinopathie.....	26
2) Aggravation de l’OCT-A suite à une équilibration glycémique majeure.....	28
3) Amélioration transitoire de l’OCT-A suite à une équilibration glycémique modérée.....	29
IV – DISCUSSION	30
V – CONCLUSION	37
BIBLIOGRAPHIE.....	38
SERMENT D’HIPPOCRATE.....	44
RESUME DE L’ARTICLE.....	45

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury :

Au Président du jury, **Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik**, vous me faites un grand honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous suis reconnaissant pour votre apprentissage et votre encadrement dans la formation des internes. Merci pour votre bienveillance et votre pédagogie à la fois en consultation et au bloc ainsi que pour votre disponibilité et votre rigueur dans le travail.

A ma Directrice de thèse, **Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer**, c'est un honneur d'avoir travaillé avec vous pour cette thèse ainsi que pendant ces 5 années d'internat. Merci pour votre soutien, vos conseils avisés et vos encouragements pour ce travail. J'admire votre rigueur et votre efficacité dans le travail. Merci pour votre implication dans ma formation, votre suivi attentif, votre gentillesse et votre humanité. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au rapporteur de cette thèse, **Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau**, merci d'avoir consacré du temps à la lecture et à l'élaboration de ce rapport. C'est un grand honneur pour moi d'avoir travaillé à vos côtés. J'ai débuté mon internat dans votre service et j'ai énormément appris grâce à vous, aussi bien en diabétologie que dans les travaux de recherche en général.

A **Monsieur le Professeur David Touboul**, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Votre sens clinique et votre expertise lors des consultations du mardi et des différents staffs de segment antérieur m'ont permis de compléter ma formation dans le domaine de la cornée. Recevez le témoignage de mon plus grand respect.

A **Madame le Docteur Sarra Gattoussi**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'était à la fois un plaisir et un honneur pour moi d'assister à tes consultations et à quelques-unes de tes interventions chirurgicales. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, ta pertinence et tes connaissances incroyables dans le domaine de la rétine.

A mes maîtres d'internat :

A toute l'équipe de diabétologie, Laure Alexandre, Emilie Pupier, Laurence Baillet-Blanco : j'ai passé un premier semestre formidable et très formateur médicalement, toujours bien entouré et dans une super ambiance. C'était un plaisir de débiter l'internat à vos côtés.

A toute l'équipe de neurochirurgie B, Julien Engelhardt, Olivier Mollier, Dr Penchet, Dr Monteil, Pr Loiseau, Pr Cuny : je ne retiens que d'excellents souvenirs de ces 6 mois très intenses, des moments passionnants au bloc et très formateurs sur le plan chirurgical. Merci pour votre patience et votre bienveillance.

Au Professeur Cédric Schweitzer, merci de m'avoir tant appris dans le domaine du glaucome, aussi bien en consultation que pendant les staffs très formateurs et interactifs. C'est un honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos côtés.

Au Docteur Rougier, merci pour votre expertise dans de nombreux domaines de l'ophtalmologie qui nous éclaire au quotidien.

Au Docteur Williamson, merci de m'avoir accompagné lors de mon premier semestre en ophtalmologie qui s'est révélé très agréable et formateur à la fois.

A Valentine Coste, Clémence Andrèbe et Eric Longueville, merci de m'avoir accompagné durant mon semestre en pédiatrie, semestre bien trop rapide, formateur et agréable où je serais bien resté quelques mois supplémentaires.

A Cindy Puech, merci d'avoir tant contribué à ma formation chirurgicale, quel bonheur de pouvoir enfin opérer avec la main gauche ! Forcément c'est plus simple... Merci pour tous ces conseils et ce soutien.

A Valentine Saunier, tes conseils ont largement dépassé le cadre de l'ophtalmologie, merci de m'avoir livré tous les secrets de la cornée et de jeune parent à la fois, je ne voyais pas de meilleure façon de clôturer mon internat. Merci pour ta gentillesse, ton humilité et tes connaissances incroyables.

Aux chefs de clinique et assistants qui m'ont formé :

A Sarah Koudsié, d'abord à Pau, en pédiatrie puis en segment antérieur, co-interne puis chef, tu étais partout, toujours aussi dynamique et efficace. Je garde en mémoire des blocs de l'enfer, des soirées-guitare et d'innombrables bons moments à Pau. Merci pour tes conseils précieux en argenterie et désolé pour ta plante !

A Elise Coirier, c'était un honneur d'assister à tes premiers blocs (parfois bien accompagnée) et même de pouvoir y participer ! Merci pour ces fous-rires incessants, même dans les moments les plus délicats.

A Thibaut Gaboriau, merci d'avoir partagé tes connaissances incroyables dans le glaucome et pour tes conseils précieux en œnologie.

A Audrey-Elodie Mercier, c'est avec toi que j'ai passé mes premières journées d'ophtalmologie, de quoi me convaincre rapidement que j'avais choisi la bonne spécialité. Merci pour ta gentillesse et ta patience durant ces 6 mois.

A Cyril Dutheil et Hélène Chan, merci pour votre disponibilité, vos compétences et votre bonne humeur. Plein de bonheur pour la suite.

A Gabrielle Lapeyre, merci pour ta gentillesse, tes connaissances et ta patience durant mon semestre de pédiatrie. Je te souhaite plein de bonheur pour les mois à venir.

A Pierre, Rabia, Caroline Debono, Thomas Cornut, très content de vous avoir connu en tant qu'interne et de vous avoir vu évoluer ensuite, merci pour votre disponibilité et votre patience durant ces différents semestres.

A Caroline Morillon, Camille Costet et Solène Montfermé, merci de m'avoir accompagné pendant mon semestre à Libourne, très formateur au bloc et très agréable en dehors (même si ce n'est pas là que j'ai pris mes meilleurs repas).

A Marie Azar, gros merci d'avoir pris soin de mes patients pendant 6 mois et d'avoir contribué à cette thèse (et à mon voyage !). C'était un plaisir de partager ces moments avec toi.

A toute l'équipe de Dax : Caroline Buestel et Olivier Buil, Bouchra, Dhiaeddine, tous les orthoptistes, secrétaires et infirmières, j'ai passé un semestre incroyable dans ce service, et j'ai très vite compris que ça ne pouvait pas s'arrêter là. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre bonne humeur. C'est un honneur et un bonheur pour moi de pouvoir vous rejoindre pour les années à venir.

A l'équipe de statistiques : Mélanie Le-Goff, Audrey Cougnard-Grégoire et Cécile Delcourt, merci pour votre aide dans l'élaboration de ce travail et pour votre intérêt dans nos différents travaux de recherche.

A toute l'équipe du service d'ophtalmologie de Bordeaux :

Merci aux cadres, à tous les infirmiers et infirmières, ibodes, tous les orthoptistes et toutes les secrétaires de m'avoir accompagné durant ces 5 années.

Isabelle, Fanny, merci pour votre aide au quotidien et notamment dans la réalisation de cette thèse, merci de m'avoir aidé à fixer les rendez-vous de suivi à décaler encore et encore...

A mes amis d'internat :

Marine, merci pour ces incroyables photo-montages, ces fous-rires, ces petits débriefs et ce soutien moral du quotidien ! Merci d'avoir été référente durant tout ce temps et d'avoir organisé les différentes festivités annuelles. Tu es une excellente aventurière, aussi bien sur le camp que dans les épreuves, je voterais pour toi à coup sûr.

Delphine, aussi adorable la journée que pétillante en soirée, c'était un plaisir de partager ces moments avec toi.

Moerani, merci pour ta chute magistrale dans la petite chapelle qui restera gravée à jamais.

Au Swag de Pau, merci pour ces fabuleux progrès au triangle.

Boris, merci pour tes références cinématographiques sans faille, ces soirées au wake, ces billards à l'internat, ces bières improvisées et ces idées de voyage de rêve.

Gobain, merci pour tes côtes de bœuf et pour cette soirée surf à Hendaye qui, même si j'ai failli perdre la vie, restera une des meilleures de mon internat !

Guillaume, enfin quelqu'un qui aime le foot et les grosses cylindrées tout en restant sobre et élégant, un vrai bonhomme ! Merci pour ces fous rires entre 2 consults, ces débriefs de bloc en fin de journée à Libourne et ces soirées où le canard rosé effleurait la perfection.

PH et Nathalie, on se le fera ce voyage au Pérou un jour...

Elise D, merci pour tes "Hello you" au relais H.

Arnaud Sénéclauze, grand cycliste, nageur averti et roi du second degré, cet homme est parfait !

Mateusz, je n'oublierai jamais la première fois que j'ai entendu ta voiture...

Arnaud Simon, me faire revenir pour 2 conjonctivites au moment où j'écris mes remerciements, vraiment ?

Lucas, dire que je t'ai vendu ma volk au bout d'une semaine, c'était avant de savoir que tu allais perdre 3 fois ton badge...

Anaïs, Diane, Marion, cette triplète inséparable, c'est beau...

Nicolas, la force tranquille et toujours un mot sympa pour commencer la journée aux urgences...

Eugénie, à jamais la meilleure externe de diabéto !

Maud, merci pour ta bonne humeur quotidienne et pour cette inoubliable soirée de Noël.

Clémence, merci pour ta gentillesse et ton aide précieuse du lundi matin.

Emilie, bon courage pour supporter encore et toujours ce gardien des Palladines.

Thomas D, toujours le sourire et des potes qui font Pekin Express, ça promet.

Thomas H, ta sympathie et ton autodérision font déjà de toi une légende... Merci pour tous ces fous-rires et ta bonne humeur !

Thibault A, des semaines que je ne t'ai pas vu, ça l'air sympa la Polynésie...

Julia, on se retrouve à bientôt à Dax pour de nouvelles aventures !

En diabétologie : Marine, Marie, Charlotte et Damien, merci pour ces fous-rires dans le petit bureau central et pour ces soirées mémorables au Café des moines.

En neurochirurgie : Gaëtan, Petrus, ça me semble rouler cette affaire ! Les staffs, les debriefs dans le bureau, les blocs entre internes, les DVE à 4 mains, les soirées d'externe... Merci pour ce semestre incroyable.

A mes amis :

Edouard, Anne, Baptiste, Jeanne, Anthony, Amandine, Constant, Bénédicte, Kevin, Louis, Maud , Quentin, Camille, Lucas, Simon... en souvenirs de ces journées et soirées mémorables la semaine de notre rencontre, puis tant d'autres moments durant ces 10 dernières années. C'était un plaisir de passer ces années d'externat avec vous. Chacune de nos retrouvailles nous apporte son lot de souvenirs et nous remémore les bons moments passés.

Mascart, Hugo, Hamm, merci pour ce dernier weekend incroyable à Budapest, un parmi tant d'autres, on ne peut pas rester là-dessus... Une amitié de longue date qui dure malgré la distance, j'espère vous revoir bientôt dans la région.

Milan, au meilleur film que l'on n'est jamais vu au cinéma(n).

A ma famille :

A mes parents, vous m'avez transmis les valeurs du travail et l'esprit de compétition, savoir donner le meilleur de soi et dépasser ses limites. Ces valeurs ne se limitent pas au domaine du sport et, si j'en suis là aujourd'hui, c'est sûrement grâce à vous. Vous m'avez très vite laissé prendre mon autonomie en étant toujours disponible si besoin. Aujourd'hui, je suis fier de voir que vous profitez de votre nouvelle vie. La famille se mobilise et s'agrandit, de nombreux moments tous réunis nous attendent. Encore quelques jours de patience...

Thomas, le rôle de grand frère n'est pas facile mais la mission est finalement bien remplie ! Merci pour tous ces moments, ces parties de foot dans le jardin, ces mois de juillet en Vendée, ces sorties en scooter... Pour moi, tu as toujours été un modèle, j'ai juste dû louper le côté maniaque... Avec Sandra puis Valentin, tu as su te construire une jolie famille et j'espère que nous serons bientôt tous réunis.

A ma tante, j'ai passé avec toi une bonne partie de mon enfance, desquelles je retiens beaucoup de sagesse et d'empathie. Finalement, si un jour j'ai choisi de passer une partie de ma vie à prendre soin des autres, c'est peut-être grâce à toi... Merci pour tous ces bons moments passés encore récemment, chaque retrouvaille me fait chaud au cœur et me ramène à mes premières années.

A mes grands-parents, merci pour ces innombrables souvenirs d'enfance, passés dans la forêt des sapinières ou dans le camping-car, qui sont pour moi une éternelle source d'apaisement. Les constructions de cabanes, les pêches à la crevette, les nuits près des cimetières, les barbecues-tondeuse... L'école de la vie, la vraie !

A tous mes grands et petits cousins et cousines, merci pour tous ces supers moments passés et à venir !

Fabrice et Marie-Claude, merci de m'avoir accueilli si gentiment dans la famille, merci pour ces anecdotes toujours croustillantes et ces assiettes toujours aussi gourmandes.

Et enfin, à **toi** :

Ce n'est pas l'endroit le plus discret pour les déclarations et tu connais déjà la plupart des choses que je vais écrire ici... Mais voilà 10 ans que nous nous sommes rencontrés (quasiment jour pour jour) et, après de longues réflexions, je ne me souviens pas forcément t'avoir dit merci.

Pourtant en 10 ans, nous avons déjà accompli tellement de choses ensemble. Nous sommes venus à Bordeaux où l'on ne connaissait personne, nous nous sommes mariés en ramenant tous nos proches, nous avons traversé l'Amérique latine, compilant les bons souvenirs (observer la voie lactée à 5000 m d'altitude ou chercher les baleines à -30 degrés) comme des plus difficiles (dormir dans un container entre autres).

Durant tout ce temps, je t'ai regardé traverser d'innombrables épreuves (des examens, des stages difficiles, ton mémoire, ta thèse... et encore maintenant la grossesse). Ces épreuves, tu les as toujours survolées car avec toi, tout paraît toujours simple. Tout ce que nous avons réalisé n'aurait jamais été possible sans toi, et je mesure ma chance infinie de t'avoir près de moi au quotidien. Je ne connais personne d'aussi déterminé, bienveillant et cultivé que toi. Tu es sûrement la personne qui me comprend le mieux et ça, ce n'est pas toujours facile...

Une nouvelle vie nous attend, encore une fois. Nous venons de trouver notre maison, dans une région qui nous tient déjà à cœur. Le plus beau de nos rêves s'apprête à s'accomplir et nous en serons probablement très proches lorsque tu liras ces lignes... Je ne doute pas qu'encore une fois, tu te débrouilleras comme personne, et je serai à tes côtés pour ce moment unique.

D'ici là, je t'aurai encore embêté quelques soirées pour terminer ce travail. Je t'aurai demandé de m'écouter relire encore et encore, alors que tu auras sûrement d'autres priorités. Alors pour ça comme pour tout le reste, un immense merci.

INDEX DES TABLEAUX ET DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Diagramme de flux.....	21
<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques générales à M0.....	22
<u>Tableau 2</u> : Evolution du stade de rétinopathie diabétique.....	23
<u>Tableau 3</u> : Evolution des paramètres à l'OCT-A et de l'épaisseur fovéolaire.....	24
<u>Figure 2</u> : Evolution individualisée de l'hémoglobine glyquée et de l'indice de perfusion superficiel.....	27
<u>Figure 3</u> : Aggravation de la perfusion rétinienne à l'OCT-A suite à une équilibration glycémique majeure.....	28
<u>Figure 4</u> : Amélioration transitoire de la perfusion rétinienne à l'OCT-A suite à une équilibration glycémique modérée.....	29

LISTE DES ABREVIATIONS

ADO : Anti-diabétiques oraux

AF : Angiographie à la fluorescéine

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DV : Densité vasculaire

EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

ET : Ecart-type

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HIF-1 α : Hypoxia inducible factor-1 α

IMC : Indice de masse corporelle

IP : Indice de perfusion

IPS : Indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel

IQR : Interquartile

MtROS : Espèces réactives de l'oxygène d'origine mitochondriale

OCT : Tomographie en cohérence optique

OCT-A : Tomographie en cohérence optique angiographique

PCP : Plexus capillaire profond

PCS : Plexus capillaire superficiel

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

RD : Rétinopathie diabétique

RDNP : Rétinopathie diabétique non proliférante

RDP : Rétinopathie diabétique proliférante

PAS : Pression artérielle systolique

PAD : Pression artérielle diastolique

PP : Pression pulsée

VPT : Seuil de perception vibratoire

ZAC : Zone avasculaire centrale

I - INTRODUCTION

La rétinopathie diabétique (RD) est la première cause de malvoyance dans la population active (1) et sa prévention représente un enjeu majeur de santé publique. Les stratégies actuelles de dépistage ont permis une diminution de l'incidence des formes sévères de rétinopathie, dont la prise en charge précoce est essentielle pour limiter la morbidité oculaire (2). Entre 1990 et 2010, le nombre de personnes présentant un handicap visuel lié à la RD a néanmoins continué d'augmenter dans le monde, passant de 2,3 millions à 3,7 millions (3), notamment en raison de la sédentarisation et du vieillissement de la population. Les stratégies de dépistage, de surveillance et de traitement de la rétinopathie diabétique doivent donc encore être améliorées.

Les principaux facteurs de risque de progression sont bien connus (4) : durée d'évolution du diabète, déséquilibre glycémique et hypertension artérielle mal contrôlée. Certaines rétinopathies cependant continuent de progresser malgré le contrôle de ces facteurs systémiques (5), tandis que certains patients ne développeront jamais de rétinopathie (6). Cela suggère l'influence d'autres paramètres sur l'apparition et la progression des lésions de rétinopathie diabétique. L'identification de ces facteurs pourrait permettre d'optimiser la prise en charge des patients à risque grâce à une adaptation notamment de leur suivi (périodicité et type d'examen à réaliser).

Certaines périodes sont particulièrement à risque de progression (7) : la grossesse, l'adolescence et la chirurgie de cataracte. De même, la détérioration d'une rétinopathie suite à une rééquilibration glycémique rapide est décrite depuis longtemps (8-10), aussi bien dans le diabète de type 1 (11) que de type 2 (12). Elle est liée au phénomène de "réentrée normo-glycémique", qui survient dans la première année suivant l'équilibration des glycémies chez certains patients dont le diabète est initialement très déséquilibré.

Les principaux facteurs favorisant ce phénomène sont un taux initial d'hémoglobine glyquée élevé et l'ampleur de la réduction glycémique lors des 6 premiers mois (13). La sévérité initiale de la RD et la durée du diabète sont des facteurs également évoqués, mais ne sont pas toujours retrouvés (12).

Ce risque implique une intensification de la surveillance ophtalmologique durant l'année qui suit une équilibration glycémique brutale. Pourtant, il n'existe

actuellement pas de recommandation précise durant cette période particulière, comme cela peut être le cas dans la grossesse.

Par ailleurs, la physiopathologie de cette aggravation n'est pas encore bien connue même si plusieurs hypothèses ont été formulées (14). Celles-ci concernent notamment les effets d'une insulinothérapie intensive sur le globe oculaire : augmentation des taux de VEGF et des espèces réactives de l'oxygène, rupture de la barrière hémato-encéphalique, diminution de la concentration intravitréenne de glucose... Une meilleure compréhension de ce phénomène pourrait permettre d'adapter le suivi des patients les plus à risque de progression, voire même d'éviter cette aggravation en optimisant leur équilibre glycémique.

Depuis quelques années, l'OCT-angiographie (OCT-A) est devenu un examen incontournable dans l'évaluation de la rétinopathie diabétique (15, 16). Bien que l'angiographie à la fluorescéine (AF) reste l'examen de référence dans l'analyse de la vascularisation rétinienne, l'OCT-A présente plusieurs avantages.

D'abord, son caractère non invasif lui permet d'être réalisé rapidement, sans risque iatrogène et de manière répétée, même aux stades précoces de la maladie où l'angiographie est rarement réalisée. Ensuite, la segmentation transversale offre la possibilité de séparer l'analyse des plexus capillaires superficiel (PCS) et profond (PCP) de la maille capillaire rétinienne. Ce principe apporte de nombreuses informations complémentaires à l'angiographie, où les images des différents plexus sont superposées et indissociables. Ces deux éléments font de l'OCT-angiographie un outil très intéressant pour améliorer la compréhension de certaines pathologies vasculaires comme la rétinopathie diabétique.

De nombreuses études transversales ont décrit les anomalies retrouvées à l'OCT-A chez les patients diabétiques.

Les lésions cliniques de rétinopathie diabétique, visibles à l'AF et au fond d'œil, sont également visibles à l'OCT-A : micro-anévrysmes, anomalies microvasculaires intrarétiniennes, néovaisseaux pré-rétiniens, boucles vasculaires et nodules cotonneux (17). Ces anomalies sont détectées avec une excellente sensibilité et spécificité (18, 19), aussi bien au pôle postérieur qu'en périphérie, grâce à la technologie grand-champ (20).

L'OCT-angiographie permet aussi d'évaluer de façon fiable l'ischémie maculaire en mesurant la zone avasculaire centrale (ZAC) et en repérant les zones de non-perfusion capillaire (21, 22), parfois même de façon plus précise qu'à l'angiographie (23, 24).

Certains paramètres relatifs à la maille capillaire rétinienne sont étudiés spécifiquement à l'OCT-A, mesurables respectivement dans chaque plexus capillaire : surface et circularité de la ZAC, densité vasculaire (DV), indice de perfusion (IP), espacement entre petits et gros vaisseaux (25). Tous ces marqueurs sont altérés chez les patients diabétiques, de façon proportionnelle à la sévérité de la RD (26-32), montrant que la perfusion capillaire diminue au fur et à mesure que la rétinopathie s'aggrave (33).

Ces altérations de la maille capillaire semblent même apparaître avant les lésions visibles au fond d'œil (34-39). Elles seraient corrélées à l'acuité visuelle (40-43) et à la réponse aux traitements anti-VEGF (44).

Ces paramètres spécifiques à l'OCT-angiographie, marqueurs dynamiques de la perfusion capillaire rétinienne, pourraient donc être utiles à une meilleure compréhension des mécanismes en jeu dans la progression de la rétinopathie diabétique.

Actuellement, il n'existe que très peu d'études longitudinales sur l'évolution de l'OCT-A dans la rétinopathie diabétique, qui permettraient de confirmer l'intérêt de ces paramètres dans le suivi. En 2019, une étude a analysé la relation entre les mesures réalisées à l'OCT-A et la progression de la RD chez 129 patients suivis pendant plus de 2 ans (45). L'aggravation de la rétinopathie et l'apparition d'un œdème maculaire durant le suivi étaient associées à une détérioration de la ZAC, de l'indice de perfusion et de la densité vasculaire dans les différents plexus capillaires. De plus, la prise en compte de ces marqueurs au stade initial permettait de mieux prédire l'aggravation des lésions cliniques de rétinopathie.

D'autres études longitudinales ont montré l'intérêt de l'OCT-angiographie dans la prédiction d'une baisse d'acuité visuelle liée à l'ischémie maculaire (46), l'apparition d'un œdème maculaire (47), et l'aggravation de la neurodégénérescence rétinienne associée à la RD (48).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'évolution de l'OCT-A dans cette période de réentrée normo-glycémique chez des patients diabétiques antérieurement mal équilibrés. Nous avons souhaité évaluer l'évolution de l'OCT-angiographie suite à une équilibration glycémique brutale, chez des patients présentant un déséquilibre de diabète de type 2. L'objectif était de mieux comprendre les modifications de la maille capillaire rétinienne survenant durant cette période, afin d'améliorer la prise en charge et le suivi de ces patients.

II - MATERIELS ET METHODES

A) Recrutement

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, longitudinale, en bras unique et unicentrique. Les patients ont été recrutés durant leur hospitalisation dans le service de diabétologie du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, à l'Hôpital Haut-Lévêque, entre le 3 mai 2019 et le 8 novembre 2019. Le motif d'hospitalisation était un déséquilibre de diabète. Chaque patient a été examiné en consultation d'ophtalmologie pendant leur hospitalisation (M0), puis une consultation de suivi a été programmée à 3 mois (M3), 6 mois (M6) et 12 mois (M12).

Les critères d'inclusion étaient tout patient, femme ou homme, âgé de plus de 18 ans, diabétique de type 2, avec une hémoglobine glyquée supérieure à 9 % et vu en consultation d'ophtalmologie à au moins deux reprises : pendant l'hospitalisation et à 3 mois. Les critères d'exclusion comprenaient un antécédent d'injection intravitréenne, de photocoagulation rétinienne ou de chirurgie oculaire inférieur à 6 mois, l'existence d'une rétinopathie diabétique proliférante ou d'une maculopathie nécessitant un traitement ophtalmologique immédiat, la présence d'une autre pathologie rétinienne (occlusion veineuse rétinienne, dégénérescence maculaire liée à l'âge, membrane épirétinienne...), un suivi impossible en raison de la distance ou d'une mauvaise compliance et la participation à une autre étude.

Tous les patients, après avoir reçu les informations concernant les objectifs et la procédure de l'étude, ont donné leur consentement oral pour leur participation.

La participation était anonyme, gratuite et non obligatoire, sans impact sur la suite de la prise en charge médicale.

B) Déroulement de l'hospitalisation en diabétologie

Durant l'hospitalisation, les principales complications systémiques du diabète et les facteurs pouvant être associés à la rétinopathie ont été relevés : âge, indice de masse corporel (IMC), antécédents familiaux de diabète, durée d'évolution du diabète, hémoglobine glyquée (HbA1c), durée d'insulinothérapie, nombre de traitements antidiabétiques oraux (ADO), équilibre tensionnel et traitement anti-hypertenseur, bilan lipidique, débit de filtration glomérulaire (DFG, établi par la formule CKD-EPI), albuminurie journalière, présence d'une macro-angiopathie, seuil de perception vibratoire (VPT) au niveau de la main et de l'hallux, et autofluorescence cutanée.

L'existence d'une maladie rénale liée au diabète a été définie comme la présence d'un DFG inférieur à 60 mL/min et/ou une albuminurie supérieure ou égale à 30 mg/24h.

Le traitement antidiabétique de chaque patient a été adapté suivant les pratiques habituelles du service (introduction ou modification d'une insulinothérapie, adaptation des traitements anti-diabétiques oraux) afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal : glycémies à jeun entre 0,80 et 1,0 g/L et glycémies post-prandiales entre 1,2 et 1,6 g/L.

C) Déroulement de la consultation ophtalmologique

A chaque consultation ophtalmologique, les données suivantes ont été recueillies : hémoglobine glyquée, pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) et pression pulsée (PP). Un examen ophtalmologique a été réalisé pour recueillir la meilleure acuité visuelle corrigée (Échelle de Snellen), la pression intra-oculaire, la longueur axiale, la présence ou non d'une cataracte et d'une rubéose irienne en lampe à fente.

1) Classification de la rétinopathie diabétique

Tous les patients ont bénéficié d'une rétinographie couleurs après dilatation pupillaire par un rétinographe HD grand champ (Clarus 500®, Carl Zeiss Meditec, Jena, Allemagne). Chaque cliché a été interprété par un même ophtalmologiste pour déterminer le stade de rétinopathie diabétique selon la Classification Internationale de la Société Américaine d'Ophtalmologie (49), étiqueté en rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) minime, modérée, ou sévère, ou en rétinopathie diabétique proliférante (RDP).

2) Evaluation de l'épaisseur fovéolaire par OCT

Une imagerie par tomographie en cohérence optique spectral domain (Cirrus® 5000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Allemagne) a été réalisée. Un cube maculaire de 6 mm x 6 mm centré sur la fovéola a permis d'obtenir une carte d'épaisseur maculaire, via un algorithme intégré rapportant la distance entre la ligne de profil antérieur de la rétine et la réflectivité de la jonction segments externes-segments internes des photorécepteurs. Un ophtalmologiste s'est assuré de l'absence d'artefact de mesure et a relevé la valeur de l'épaisseur fovéolaire.

3) Réalisation de l'OCT-A

Tous les patients ont bénéficié d'une OCT-angiographie en utilisant une tomographie en cohérence optique swept-source (PLEX® Elite, Carl Zeiss Meditec, Jena, Allemagne), caractérisée par une longueur d'onde de 1060 nm et une vitesse d'acquisition de 200 kHz.

Des coupes de 6 mm x 6 mm centrées sur la fovéola ont été réalisées. Nous avons utilisé l'algorithme Macula Density v 0.7.3 développé par la société ZEISS, via l'Advanced Retina Imaging Network Hub - le portail Web de la société Zeiss qui fournit des fonctionnalités pour analyser les données du PLEX-Elite.

Cet algorithme a permis la segmentation des différents plexus capillaires rétiens, ainsi que la mesure automatique de différents paramètres de la maille capillaire rétinienne. La densité vasculaire (DV), indépendante de la taille sectionnelle des vaisseaux, apporte une valeur quantitative de la longueur des vaisseaux présents dans la surface d'analyse (en mm^{-1}). L'indice de perfusion (IP) prend en compte l'épaisseur des vaisseaux et rend compte du pourcentage de pixels appartenant à des vaisseaux sur une surface de 1 mm^2 (en pourcentage). Les examens présentant des artefacts n'ont pas été pris en compte dans l'analyse.

Concernant la mesure de surface de la zone avasculaire centrale (ZAC), afin d'éviter les erreurs de délimitation automatique, chaque examen a été converti en JPEG puis importé sur le logiciel ImageJ. La ZAC a ensuite été dessinée manuellement pour chaque examen, afin d'obtenir sa surface de façon précise et sans artefact.

L'ensemble des données pour chaque patient a été recueilli dans une base de données anonymisée grâce au logiciel Excel.

D) Analyse statistique

Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et écart-type (ET), ainsi qu'en médiane et interquartile (IQR). Concernant la réalisation des tests suivants, nous avons utilisé la moyenne et l'écart-type car les paramètres concernés suivaient une loi normale.

Compte-tenu de la petite taille de l'échantillon, nous avons utilisé des tests non paramétriques (sans conditions d'application, basés sur la loi exacte du test) et nous avons utilisé chaque patient comme unité de mesure statistique, sans dissocier les deux yeux.

Pour l'analyse des données oculaires quantitatives, nous avons tout d'abord effectué un test pour s'assurer de la non-différence entre les deux yeux lors de l'examen initial. Les valeurs n'étant pas éloignées entre œil droit et œil gauche, nous avons moyenné les deux yeux pour la réalisation des tests suivants.

Concernant le stade de rétinopathie diabétique, le stade le plus avancé a été choisi pour l'analyse si les deux yeux d'un même patient ne présentaient pas le même stade.

Dans un premier temps, nous avons réalisé des tests de Wilcoxon appariés afin de comparer une valeur à M0 avec la valeur à M12 chez le même individu. Nous avons créé pour chaque variable étudiée, la variable différence entre la valeur de M0 et la valeur de M12 pour chaque sujet. Cette variable différence est comparée à 0 pour savoir si les sujets ont évolué au cours du temps. Si la valeur est inférieure 0, alors M0 est inférieur à M12 ; si la valeur est supérieure à 0, alors M0 est supérieur à M12. Le test nous permet de dire si la différence observée est statistiquement différente ou non de 0.

Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Dans un deuxième temps, nous avons analysé les différences entre chaque suivi M0-M3, M3-M6 et M3-M12, afin d'identifier si les variations observées étaient constantes selon les temps. Nous avons effectué trois sous-analyses en réalisant plusieurs tests successifs. Pour cela, nous avons utilisé un seuil de significativité plus réduite selon la règle de Bonferroni pour les tests multiples, à savoir : $p = 5 / 3 = 1,7 \%$

Enfin, des analyses de corrélation entre les mesures de la pression artérielle, l'hémoglobine glyquée et les modifications des plexus vasculaires ont été effectuées en appliquant le coefficient de corrélation de Spearman (mesure de dépendance statistique non paramétrique entre deux variables).

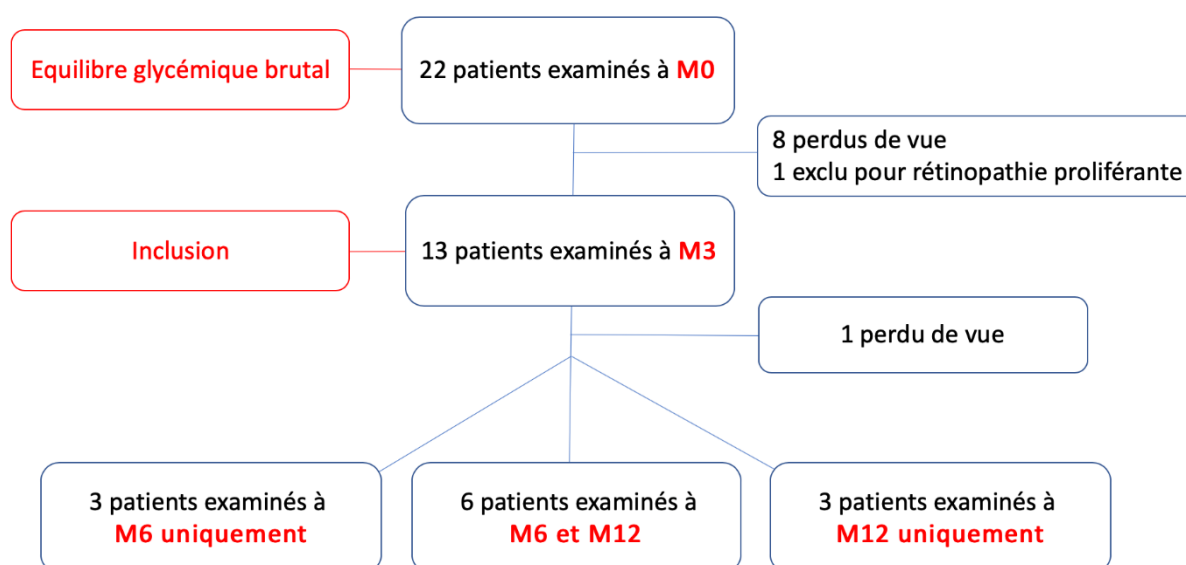
III - RESULTATS

A) Effectifs

L'ensemble des effectifs à chaque temps est résumé dans la figure 1.

Vingt-deux patients, examinés durant leur hospitalisation en diabétologie, étaient éligibles. Un patient a été exclu pour rétinopathie diabétique proliférante, et 8 patients ont été perdus de vue après l'hospitalisation. Durant le suivi, 13 patients ont bénéficié de leur consultation à 3 mois et ont été inclus dans l'analyse statistique. Six patients ont bénéficié de toutes les consultations de suivi (M0, M3, M6 et M12). Trois patients examinés à M6 n'ont pas eu d'examen à M12. A l'inverse, trois patients examinés à M12 n'ont pas eu d'examen à M6. Au total, 9 patients ont donc été examinés à 6 mois et à 12 mois.

Figure 1 : Diagramme de flux



B) Description de la population

Chez les 13 patients inclus, il y avait 8 hommes et 5 femmes, tous étant diabétiques de type 2. Leurs caractéristiques générales relevées durant l'hospitalisation à M0 sont résumées dans le tableau 1.

Ils étaient âgés en moyenne de 57,5 ans (ET : 13,1), avec un âge pouvant aller de 28 à 74 ans. Onze patients, soit 85%, présentaient des antécédents familiaux de diabète. La moyenne d'hémoglobine glyquée initiale était de 11,1 % (ET : 1,2). Six patients étaient déjà traités par insulinothérapie ; celle-ci a été introduite chez les 7 autres patients durant l'hospitalisation. Dix patients étaient traités pour une hypertension artérielle dont 3 avec coronaropathie connue. Cinq patients (38%) avaient une maladie rénale liée au diabète. La médiane de débit de filtration glomérulaire était de 93 mL/min (IQR : 24), avec une albuminurie de 10 mg/24h (IQR : 19).

Tableau 1 : Caractéristiques générales à M0 (n=13)

	Moyenne (ET)	Médiane (IQR)
Âge (années)	57,5 (13,1)	58 (11)
IMC (kg/m²)	30,1 (6,0)	28 (4)
HbA1c (%)	11,1 (1,2)	11 (0,9)
Durée de diabète (années)	12,1 (13,7)	7 (19)
Durée d'insulinothérapie (années)	2,6 (4,5)	0 (2)
Nombre d'ADO	1,1 (1,1)	1 (2)
PAS (mmHg)	129,6 (11,8)	127 (22)
PAD (mmHg)	69,2 (8,7)	70 (12)
Nombre d'anti-hypertenseurs	1,3 (1,1)	1 (1)
Triglycérides (g/L)	1,5 (0,6)	1,4 (0,8)
LDL (g/L)	1,1 (0,5)	1,1 (0,6)
HDL (g/L)	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)
Créatininémie (µmol/L)	78,1 (24,7)	72 (28)
DFG (mL/min)	87,2 (22,1)	93 (24)
Albuminurie (mg/24h)	23,5 (34,7)	10 (19)
VPT Main (V)	4,2 (1,7)	4 (2)
VPT Hallux (V)	15,6 (11,9)	15 (11,5)
Autofluorescence cutanée (UI)	2,9 (0,6)	3,1 (1)

IMC : Indice de Masse Corporel. HbA1c : Hémoglobine glyquée. ADO : Anti-Diabétiques Oraux. PAS : Pression Artérielle Systolique. PAD : Pression Artérielle Diastolique. DFG : Débit de Filtration Glomérulaire. VPT : Seuil de Perception Vibratoire. ET : Ecart-Type. IQR : Interquartile

C) Examen ophtalmologique initial

Vingt-cinq yeux ont été examinés chez les 13 patients inclus, un des patients étant monophthalme. La pression intra-oculaire moyenne était de 16 mmHg (ET : 1,8). Seul un patient était pseudophaque aux deux yeux, et aucune rubéose irienne n'a été détectée.

Lors de cet examen initial, une rétinopathie diabétique a été retrouvée chez 7 patients (54%) : 4 rétinopathies non proliférantes minimales et 3 rétinopathies non proliférantes modérées.

L'épaisseur fovéolaire moyenne était de 278 µm (ET : 44).

D) Evolution de l'HbA1c et du stade de rétinopathie diabétique

Entre l'examen initial et le contrôle à 3 mois, la moyenne d'hémoglobine glyquée a chuté de façon significative de 11,1 % (ET : 1,2) à 7,6 % (ET : 1,2), $p = 0,0002$.

Durant le reste du suivi, l'HbA1c moyenne s'est stabilisée à 7,6 % (ET : 1,2) à 6 mois ($p = 0,47$ entre M3 et M6) puis 7,4 % (ET : 1,0) à 12 mois ($p = 0,15$ entre M6 et M12).

En parallèle, la proportion de rétinopathie diabétique a augmenté de 54 % à 62 % entre 0 et 3 mois, avant de se stabiliser à 55 % à 6 mois et à 12 mois (Tableau 2).

A 3 mois, il existait une majoration de la sévérité des rétinopathies par rapport à l'examen initial : on retrouvait 4 patients avec une rétinopathie non proliférante modérée (versus 3 à M0), et 1 patient avec une rétinopathie non proliférante sévère (versus aucun à M0).

Une RDNP modérée bilatérale est apparue chez un patient qui était indemne de toute lésion lors de l'examen initial (patient n°14).

A 6 mois, on observait une diminution de la proportion de RDNP modérées par rapport à M3 et une ré-augmentation des RDNP minimales.

Un patient (patient n°15), initialement en rétinopathie non proliférante modérée bilatérale, a développé une RDNP sévère aux deux yeux à 6 mois, puis a évolué vers une forme proliférante à 12 mois.

Au total, durant le suivi, 4 patients (31 %) ont présenté une apparition ou une aggravation de rétinopathie diabétique.

Tableau 2 : Evolution du stade de rétinopathie diabétique

n (%)	RDNP minime	RDNP modérée	RDNP sévère	RDP	Total
M0 (n=13)	4 (31)	3 (23)	0 (0)	0 (0)	7 (54)
M3 (n=13)	3 (23)	4 (31)	1 (8)	0 (0)	8 (62)
M6 (n=9)	3 (33)	1 (11)	1 (11)	0 (0)	5 (55)
M12 (n=9)	3 (33)	1 (11)	0 (0)	1 (11)	5 (55)

RDNP : Rétinopathie Diabétique Non Proliférante. RDP : Rétinopathie Diabétique Proliférante

E) Evolution de l'épaisseur fovéolaire et de l'OCT-Angiographie

Le tableau 3 résume l'évolution des différents paramètres à l'OCT-A et de l'épaisseur fovéolaire mesurés à chaque temps, ainsi que les résultats des tests de Wilcoxon effectués. Chez les 9 patients examinés à M6, un patient n'a pas été pris en compte dans l'analyse car ses examens OCT-angiographiques présentaient des artefacts. Un autre patient n'a pas été pris en compte à M12 pour les mêmes raisons.

Tableau 3 : Evolution des paramètres à l'OCT-A et de l'épaisseur fovéolaire

	M0 Moyenne (ET)	M3 Moyenne (ET)	M6 Moyenne (ET)	M12 Moyenne (ET)	M0 - M3 Moyenne (ET)		M3 - M12 Moyenne (ET)		M0 - M12 Moyenne (ET)	
n	13	13	8	8	13	p	8	p	8	p
DVS (mm⁻¹)	17.2 (1.4)	18.5 (1.1)	17.2 (1.1)	14.9 (1.3)	-1.3 (1.3)	0.01	3.8 (1.8)	0.008	2.1 (2.0)	0.04
DVP (mm⁻¹)	9.6 (2.6)	10.8 (2.1)	8.6 (3.4)	5.8 (2.8)	-1.2 (2.3)	0.19	4.9 (3.5)	0.02	3.2 (2.8)	0.01
IPS	0.39 (0.03)	0.42 (0.02)	0.39 (0.03)	0.34 (0.03)	-0.02 (0.03)	0.02	0.08 (0.04)	0.008	0.05 (0.05)	0.01
IPP	0.20 (0.05)	0.22 (0.05)	0.19 (0.07)	0.15 (0.04)	-0.02 (0.06)	0.34	0.07 (0.06)	0.02	0.03 (0.04)	0.08
ZAC (mm²)	0.25 (0.12)	0.25 (0.12)	0.25 (0.13)	0.27 (0.13)	-0.003 (0.011)	0.48	0.004 (0.021)	0.48	0.003 (0.015)	0.67
EF (µm)	281.3 (46.6)	279.2 (39.3)	288.7 (48.0)	270.5 (29.0)	2.1 (19.8)	0.22	-0.9 (4.9)	0.37	-5.1 (5.5)	0.10

ET : Ecart-type. DVS : Densité Vasculaire dans le plexus capillaire Superficiel. DVP : Densité Vasculaire dans le plexus capillaire Profond. IPS : Indice de Perfusion dans le plexus capillaire Superficiel. IPP : Indice de Perfusion dans le plexus capillaire Profond. ZAC : Zone Avasculaire Centrale. EF : Epaisseur Fovéolaire.

Concernant l'évolution de la densité vasculaire entre M0 et M12, on retrouvait une perte moyenne de $2,1 \text{ mm}^{-1}$ dans le plexus capillaire superficiel et de $3,2 \text{ mm}^{-1}$ dans le plexus capillaire profond, de façon significative (respectivement $p = 0,04$ et $p = 0,01$).

Entre 0 et 3 mois, les analyses intermédiaires montraient plutôt une augmentation de la densité vasculaire, de façon significative dans le PCS de $1,3 \text{ mm}^{-1}$ ($p = 0,01$), et non significative dans le PCP ($p = 0,19$).

A partir de 6 mois, la densité vasculaire moyenne a diminué ($17,2 \text{ mm}^{-1}$ à M6 puis $14,9 \text{ mm}^{-1}$ à M12 dans le plexus capillaire superficiel). Les tests de Wilcoxon étaient significatifs entre M3 et M12 avec une perte de $3,8 \text{ mm}^{-1}$ dans le PCS ($p = 0,008$) et de $4,9 \text{ mm}^{-1}$ dans le PCP ($p = 0,02$).

En parallèle, il existait une diminution moyenne de 5 % de l'indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel à 12 mois par rapport à l'examen initial, de façon significative ($p = 0,01$). L'indice de perfusion dans le plexus profond a également diminué mais de façon non significative de 3 % ($p = 0,08$).

Les analyses intermédiaires retrouvaient également une élévation à 3 mois des indices de perfusion superficiel (en moyenne 42 % à M3 versus 39 % à M0) et profond (en moyenne 22 % versus 20 %), puis une diminution à partir de 6 mois (respectivement 39 % pour le plexus superficiel et 19 % pour le plexus profond). Les tests de Wilcoxon montraient une baisse significative entre M3 et M12 de 8 % dans le PCS ($p=0,008$) et de 7 % dans le PCP ($p=0,02$).

La surface moyenne de la zone avasculaire centrale a légèrement augmenté entre 0 et 12 mois ($0,25 \text{ mm}^2$ à M0 versus $0,27 \text{ mm}^2$ à M12) mais les tests de Wilcoxon ne retrouvaient pas de modification significative tout au long du suivi. Lors de l'analyse des images et de la segmentation manuelle de la ZAC sur chaque examen, il a été noté des modifications sous forme d'occlusions de capillaires fovéolaires chez plusieurs patients (*cf figure 3*) bien qu'elles ne soient pas systématiquement associées à des modifications de surface.

Concernant l'épaisseur fovéolaire, on observait une augmentation d'en moyenne $5,1 \mu\text{m}$ entre 0 et 12 mois mais de façon non significative ($p = 0,1$). Les analyses intermédiaires n'ont pas retrouvé de variation significative entre chaque temps.

Les analyses de Spearman n'ont pas retrouvé de corrélation entre les variations d'hémoglobine glyquée et de pression pulsée entre 0 et 3 mois et les mesures à l'OCT-A.

F) Analyse de sous-groupes

1) Patients avec aggravation de rétinopathie

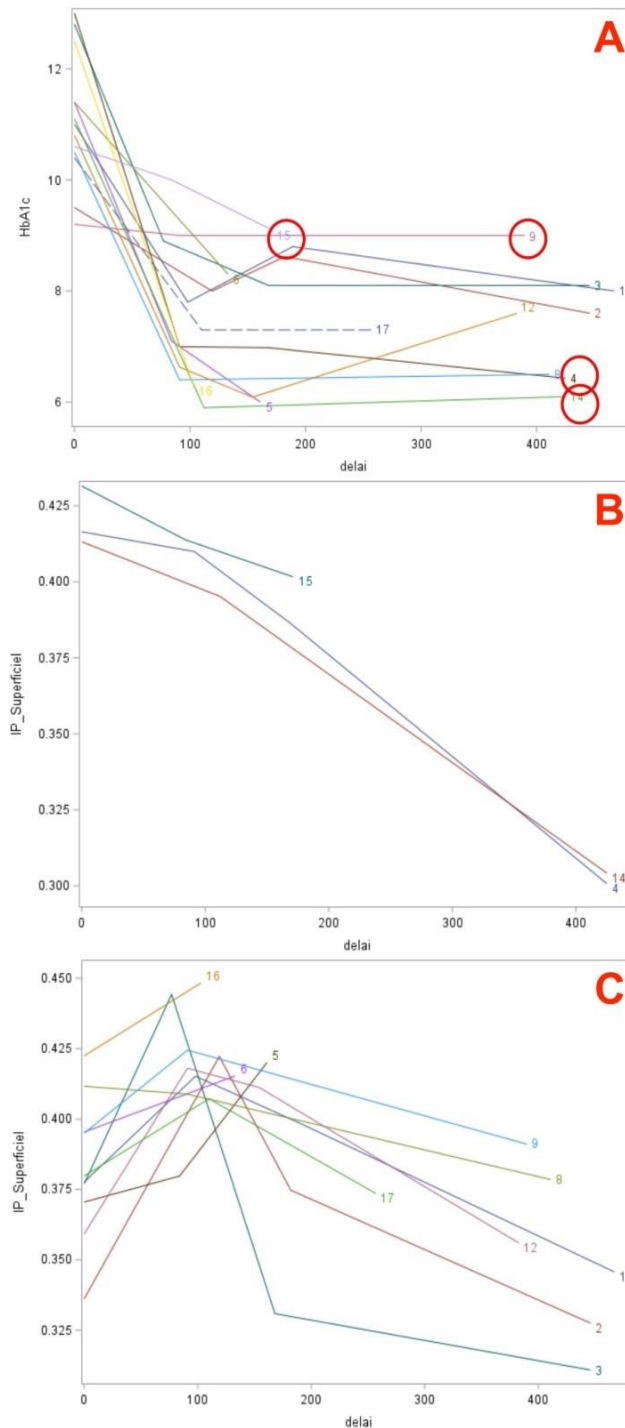
La figure 2 représente l'évolution de l'hémoglobine glyquée et de l'indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel (IPS) de chaque patient. Les patients n°4, 9, 14 et 15 ont présenté une aggravation de leur RD durant le suivi.

Chez les patients n°4 et n°14, la variation d'hémoglobine glyquée (ΔHbA1c) entre M0 et M3 était respectivement de 6 % et de 5,2 %, alors qu'elle était en moyenne de 3,5 % dans l'échantillon (ET : 1,9). En parallèle, la variation de l'indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel (ΔIPS) entre M0 et M12 était de 11,6 % chez le patient 4 et de 10,9 % chez le patient 14, alors que la moyenne était de 4,6 % (ET : 4,5) chez les 8 patients analysés à M12.

Chez le patient 9, la variation d'hémoglobine glyquée était minime entre M0 et M3 ($\Delta\text{HbA1c} = 0,2$ %), de même que la variation de l'indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel ($\Delta\text{IPS} = 0,4$ %).

Le patient 15 présentait également une faible variation d'hémoglobine glyquée entre M0 et M3 ($\Delta\text{HbA1c} = 0,6$ %) mais son examen OCT-angiographique à M12 présentait des artefacts et n'a pas été retenu dans l'analyse.

Figure 2 : Evolution individualisée de l'hémoglobine glyquée et de l'indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel



HbA1c : Hémoglobine glyquée. IP : Indice de Perfusion. Délai (en jours) à partir de l'hospitalisation (M0).

2A : L'évolution de l'HbA1c montre une chute initiale puis un aspect en plateau pour la majorité des patients. Le patient n°9 présente une courbe plate. Les 4 patients avec aggravation de rétinopathie (patients n°4, 9, 14, 15) sont entourés en rouge.

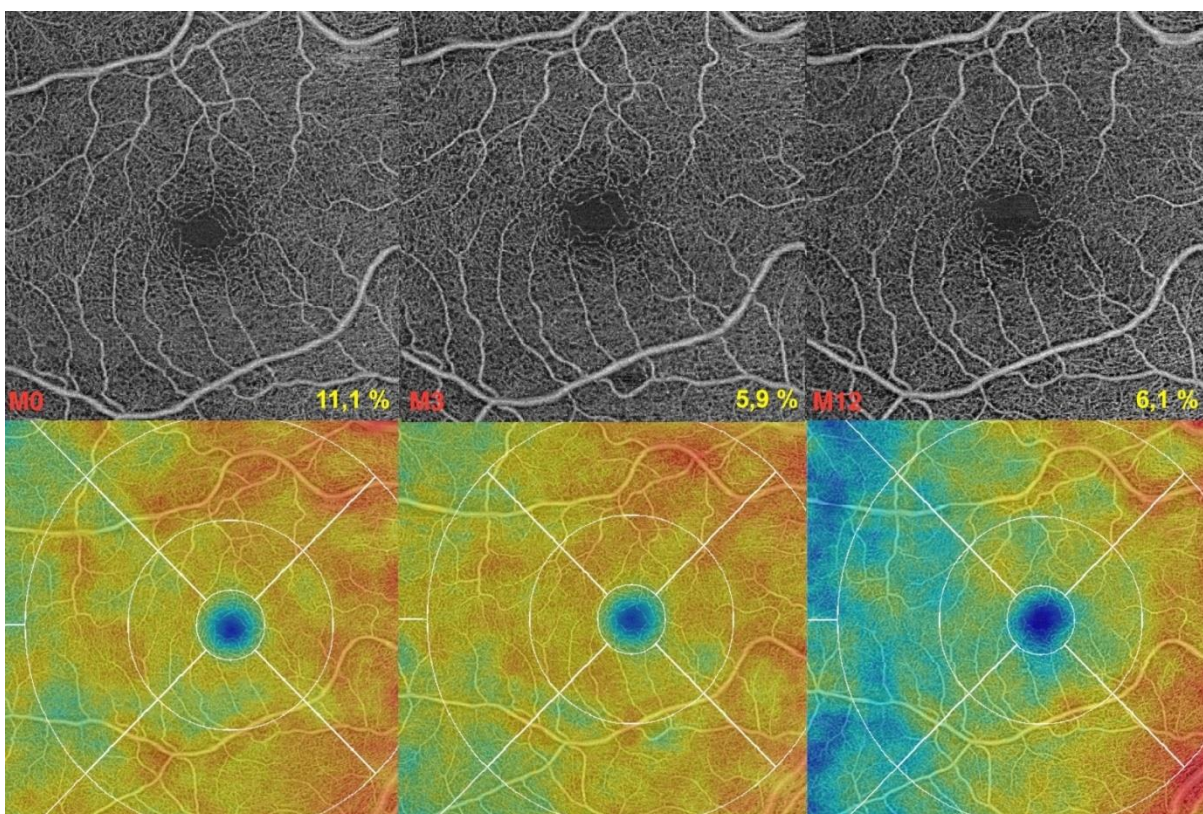
2B : Les patients n°4, 14 et 15 présentent une chute de l'indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel dès les premiers mois suivant l'équilibration de leur hémoglobine glyquée.

2C : L'évolution de l'indice de perfusion dans le plexus capillaire superficiel montre un aspect en cloche avec une élévation à 3 mois puis une diminution les mois suivants pour la plupart des patients.

2) Cas n°1 : Aggravation de l'OCT-A suite à une équilibration glycémique majeure

Les modifications de l'OCT-angiographie au cours du suivi chez le patient n°14 sont présentées dans la figure 3. Il s'agit d'un patient de 70 ans présentant un diabète de type 2 depuis 2 ans et déséquilibré sous traitement anti-diabétique oral. Suite à l'introduction d'une insulinothérapie et l'équilibration brutale de ses glycémies ($\Delta\text{HbA1c} = 6,2\%$), il a présenté l'apparition d'une rétinopathie diabétique non proliférante modérée aux deux yeux à 3 mois, ainsi qu'une aggravation progressive de ses paramètres à l'OCT-angiographie. Cette aggravation persistait à 12 mois malgré la stabilisation de son hémoglobine glyquée. Sa pression artérielle était équilibrée à chaque consultation.

Figure 3 : Aggravation de la perfusion rétinienne à l'OCT-A suite à une équilibration glycémique majeure

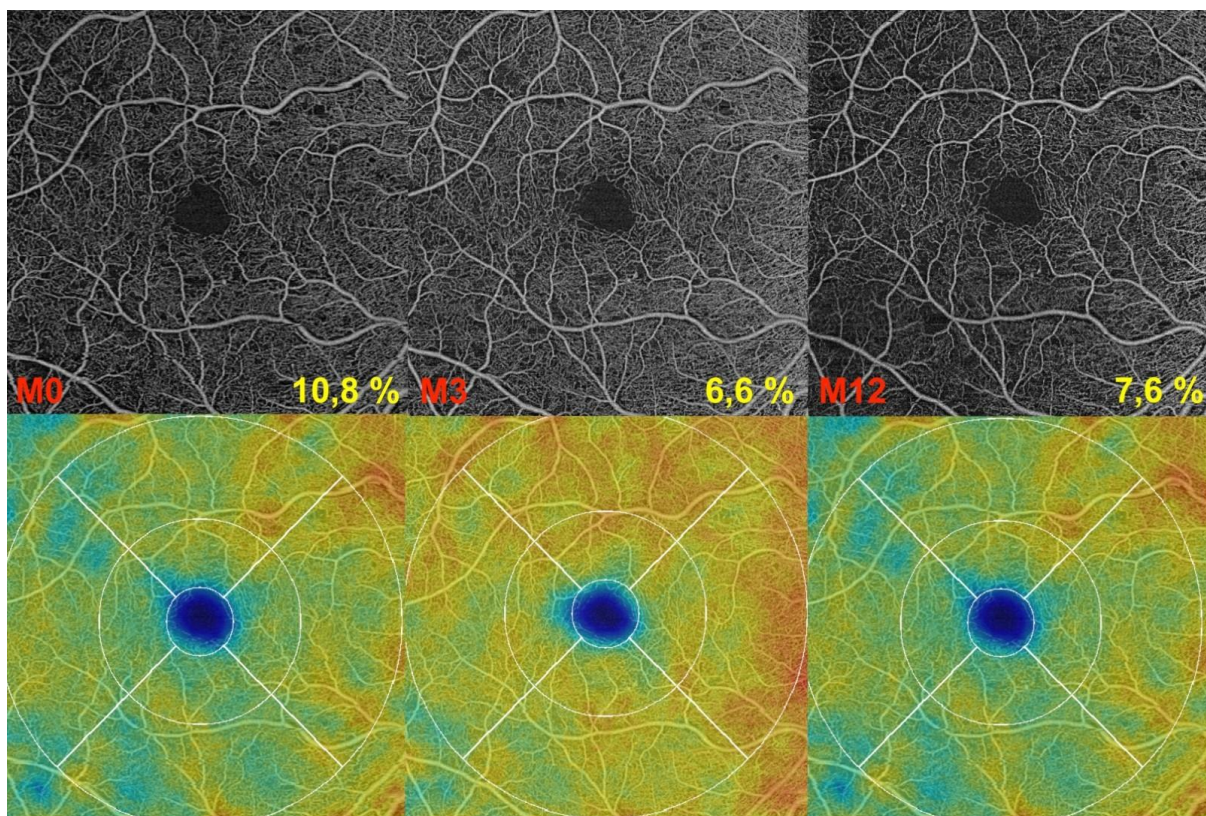


En haut : Evolution de la maille capillaire rétinienne montrant un élargissement progressif de la zone avasculaire centrale et l'apparition d'irrégularités du calibre vasculaire entre M0 et M12, suite à un abaissement brutal de l'hémoglobine glyquée (en jaune). **En bas** : cartes colorimétriques de l'indice de perfusion montrant une diminution des couleurs chaudes entre M0 et M12 correspondant à une diminution de la perfusion rétinienne, prédominant dans les secteurs temporo-maculaires et dans la région fovéolaire.

3) Cas n°2 : Amélioration transitoire de l'OCT-A suite à une équilibration glycémique modérée

Les modifications visibles à l'OCT-A du patient n°12 sont présentées dans la figure 4. Il s'agit d'un patient de 59 ans avec découverte récente de diabète de type 2. L'HbA1c initiale était à 10,8 %. Suite à l'introduction d'une insulinothérapie, son hémoglobine glyquée était à 6,6 % après 3 mois. En parallèle, il a présenté une augmentation de son indice de perfusion et de sa densité vasculaire à 3 mois, avant un retour aux valeurs initiales à 12 mois. Il présentait une rétinopathie diabétique non proliférante minime aux deux yeux qui n'a pas évolué durant le suivi.

Figure 4 : Amélioration transitoire de la perfusion rétinienne à l'OCT-A suite à une équilibration glycémique modérée



Evolution de la maille capillaire rétinienne et des cartes colorimétriques de l'indice de perfusion montrant une augmentation transitoire de la perfusion rétinienne 3 mois après une équilibration glycémique modérée, avant un retour proche de l'examen initial.

IV - DISCUSSION

L'aggravation d'une rétinopathie diabétique suite à une équilibration glycémique brutale est un phénomène déjà décrit, mais actuellement mal expliqué. Nous avons analysé les modifications survenant à l'OCT-angiographie dans ce contexte. Dans notre étude concernant des patients diabétiques de type 2 avec une HbA1c initiale supérieure à 9 %, la baisse moyenne d'HbA1c à 3 mois était de 3,6 % (ET : 1,9). 31 % des patients ont présenté une aggravation de leur stade de rétinopathie diabétique durant le suivi. A l'OCT-angiographie réalisée après 12 mois, on retrouvait une baisse de l'indice de perfusion de 5 % dans le plexus capillaire superficiel ($p = 0,01$) ainsi qu'une baisse de la densité vasculaire de $2,1 \text{ mm}^{-1}$ dans le plexus capillaire superficiel ($p = 0,04$) et de $3,2 \text{ mm}^{-1}$ dans le plexus capillaire profond ($p = 0,01$). Cette diminution de la densité vasculaire était précédée d'une augmentation transitoire à 3 mois, de façon significative dans le plexus capillaire superficiel ($+1,3 \text{ mm}^{-1}$, $p = 0,01$).

Le phénomène de réentrée normoglycémique provoquant la progression d'une rétinopathie diabétique est bien connu et a été particulièrement décrit dans l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Il s'agit d'un essai randomisé comparant l'effet d'une insulinothérapie intensive (avec des objectifs glycémiques proches de la population générale) avec un traitement conventionnel, chez 1441 patients diabétiques de type 1 suivis pendant plus de 6 ans (11). Dans cette étude, l'aggravation d'une rétinopathie diabétique a été observée dans la première année de suivi chez 13 % des 711 patients avec insulinothérapie intensive, contre 7,6 % des 728 patients avec insulinothérapie conventionnelle. Cette aggravation survenait principalement dans la première année de suivi. Durant les années suivantes (13), l'insulinothérapie intensive présentait finalement des effets bénéfiques et aboutissait à long terme à une réduction de 76 % du risque de développement et de progression de rétinopathie par rapport à l'insulinothérapie conventionnelle. Après 18 ans de suivi rapporté dans l'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, 50), l'incidence de rétinopathie était toujours inférieure dans le groupe avec insulinothérapie intensive, malgré des niveaux d'hémoglobine glyquée équivalents au groupe avec traitement conventionnel. Cet effet bénéfique persistant était rapporté au phénomène de mémoire métabolique. Ainsi, malgré la détérioration initiale de la RD, un contrôle strict des glycémies semblait présenter des effets bénéfiques à long terme sur la vascularisation rétinienne.

Cependant, la plupart des études analysant ce phénomène sont basées sur la réalisation de rétinophotographies (8-12), qui ne reflètent qu'une partie des modifications susceptibles de survenir durant cette période. A notre connaissance, aucune étude longitudinale basée sur des examens angiographiques ou OCT-angiographiques n'avait été réalisée dans ce contexte.

A ce titre, l'OCT-angiographie semble être un outil idéal. Il s'agit d'un examen rapide et non invasif, contrairement à l'angiographie à la fluorescéine (51). Cela nous a permis de réaliser un suivi de la vascularisation rétinienne en consultation, sans risque pour nos patients. De nombreuses études transversales relatives à l'OCT-A ont montré que la perfusion de la maille capillaire était altérée chez les patients diabétiques (17-25). Par ailleurs, les altérations visibles à l'OCT-A sont directement liées à la sévérité de la rétinopathie diabétique (26-33). Il a été établi que plus le stade de rétinopathie diabétique était avancé, plus la densité vasculaire et l'indice de perfusion mesurés à l'OCT-A étaient faibles. Ces différentes mesures semblent donc être des marqueurs fiables pour étudier l'évolution de la maille capillaire rétinienne. Sur le plan longitudinal, d'autres études ont montré qu'il était pertinent d'utiliser l'OCT-A pour suivre l'évolution de la vascularisation rétinienne chez les patients diabétiques (45-48).

Dans notre étude, l'OCT-A a permis de mettre en évidence une diminution de l'indice de perfusion et de la densité vasculaire à 12 mois par rapport à l'examen initial, bien que seulement 4 patients aient présenté une aggravation du stade de rétinopathie diabétique. Ces résultats suggèrent une dégradation de la perfusion rétinienne et une détérioration de la maille capillaire rétinienne 12 mois après la variation brutale de l'équilibre glycémique, même lorsque le stade de rétinopathie diabétique n'est pas modifié. Cependant, cette dégradation de la perfusion rétinienne pourrait être transitoire et s'améliorer après les premiers mois, comme c'est le cas pour les lésions cliniques de rétinopathie (13, 50).

Par ailleurs, cette dégradation des paramètres à l'OCT-A ne semble concerner que certains patients de notre étude, tandis que d'autres patients présentaient une phase transitoire d'amélioration avant un retour de la perfusion rétinienne à l'état initial (Figure 2). En effet, les analyses intermédiaires de la densité vasculaire et de perfusion rétinienne montrent un aspect en cloche avec une amélioration transitoire à 3 mois pour la majorité des patients (Figure 2 et Tableau 3).

Cela pourrait s'expliquer par les mécanismes impliqués dans ce phénomène de réentrée normo-glycémique. Bien que la physiopathologie exacte soit mal connue,

plusieurs hypothèses ont été évoquées et récemment résumées par Stephen C. Bain et al. (14).

La principale hypothèse suggère une augmentation de la production de VEGF déclenchée par la normalisation brutale des glycémies.

En 2011, une étude réalisée *in vitro* sur des cellules rétiniennes a permis d'analyser l'effet de l'apport en oxygène et en glucose sur la production de VEGF (52). Dans cette étude, la production de VEGF augmentait en cas d'apport insuffisant à la fois en oxygène et en glucose, alors qu'elle diminuait si l'apport en glucose était important. Les patients diabétiques ayant une circulation vasculaire rétinienne altérée, leurs cellules fonctionnent dans des conditions d'hypoxie. Tant qu'il existe une hyperglycémie, elles reçoivent tout de même suffisamment de glucose et donc d'énergie pour fonctionner. Une fois les glycémies équilibrées, l'apport énergétique devient insuffisant ce qui déclenche la production de VEGF comme mécanisme compensatoire.

En 2010, une autre étude a été réalisée chez 26 patients avec découverte récente de diabète de type 1 ou 2 (53). Chez les patients qui avaient présenté un flou visuel après instauration d'une insulinothérapie, il existait une élévation transitoire de l'épaisseur rétinienne associée à une diminution sanguine du récepteur soluble du VEGF, le sFlt-1.

Enfin, Abcouwer *et al.* ont montré en 2010 une élévation de la production de VEGF suite à une période d'ischémie-reperfusion rétinienne transitoire chez le rat (54).

Ces résultats suggèrent une augmentation de la production de VEGF en réponse à une baisse brutale des glycémies. Or, il est établi que la production de VEGF par les cellules rétiniennes, via le facteur HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α), est responsable de la prolifération, la survie et la perméabilité des cellules endothéliales rétiniennes (55).

Dans notre étude, l'augmentation transitoire de la densité vasculaire et de la perfusion rétinienne à 3 mois pourrait donc s'expliquer par une élévation transitoire du VEGF, en réponse à l'apport insuffisant en glucose. Cependant, il est difficile d'établir la durée cette production de VEGF et l'évolution de la réponse des cellules rétiniennes à ce changement, en raison du manque d'études longitudinales sur le sujet. Par ailleurs, d'autres mécanismes sont probablement impliqués pour expliquer la dégradation de la perfusion rétinienne chez certains patients.

En 2011, Wu H *et al.* (56) ont montré sur des cellules rétiniennes endothéliales bovines que de fortes doses d'insuline augmentaient l'expression de VEGF en présence de glycémies élevées, mais également la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). De même, en 2002, Poulaki V *et al.* (57) suggéraient qu'une insulinothérapie

intensive chez le rat induisait une élévation des ROS au niveau rétinien, qui s'associait à une rupture de la barrière hémato-rétinienne via le complexe HF1-1/VEGF.

Cette augmentation des espèces réactives de l'oxygène en réponse à la variation glycémique brutale pourrait participer à la dégradation de la perfusion rétinienne et de la progression de la rétinopathie chez certains de nos patients.

Par ailleurs, cette augmentation d'espèces réactives de l'oxygène pourrait être favorisée par la survenue d'hypoglycémies dans certains cas. En 2016, une étude avait démontré chez le rat une augmentation de la production des ROS mitochondriales (mtROS) en condition d'hypoglycémie, liée à l'oxydation des acides gras (58). Cette augmentation entraînait une dégénérescence rétinienne et favorisait la progression de la rétinopathie diabétique. Il a été également démontré chez le rat que des hypoglycémies répétées exacerbent l'ischémie rétinienne, notamment via une diminution de la concentration intravitréenne de glucose (59).

Dans notre étude, les patients n°4 et 14, qui ont aggravé leur stade de rétinopathie, sont ceux qui avaient la plus basse hémoglobine glyquée finale. La survenue d'hypoglycémies répétées pourrait expliquer la dégradation de la perfusion rétinienne chez certains patients et notamment chez ces 2 patients qui présentaient une aggravation cliniquement décelable.

Au total, on peut suggérer que la baisse brutale des glycémies entraîne avant tout une augmentation de la production de VEGF qui peut améliorer transitoirement la perfusion de la maille capillaire rétinienne (Figure 4). Cependant, si cette baisse est trop brutale ou trop importante, elle pourrait aboutir à la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui dégradent finalement la perfusion rétinienne et notamment lorsqu'il existe des hypoglycémies (Figure 3). D'autres études longitudinales in vivo sont nécessaires pour affirmer cette hypothèse.

Cette explication serait compatible avec les principaux facteurs de risque connus pour favoriser l'aggravation de rétinopathie diabétique suivant la rééquilibration glycémique. Dans les principales études sur le sujet, le premier facteur de risque était l'importance de la réduction de l'HbA1c lors des six premiers mois (11-13). Dans notre étude, la baisse moyenne d'HbA1c à 3 mois était de 3,6 % (ET : 1,9). Chez les patients n°4 et n°14 qui ont aggravé leur RD durant le suivi, cette variation était majeure (respectivement de 6 % et de 5,2 %) et représentait la plus grande variation des patients de notre étude. Chez ces patients, l'indice de perfusion et la densité vasculaire se sont effondrés et s'aggravaient progressivement jusqu'à M12.

Dans une étude cas-témoin réalisée sur 68 patients (12), un groupe "traitement intensif" avec une diminution d'HbA1c supérieure à 1,5 % était comparé à 34 patients avec des changements minimes d'HbA1c. Les patients dans le groupe "intensif" présentaient une aggravation de leur rétinopathie dans 22,6 % contre des changements minimes dans le groupe contrôle ($p = 0,015$), avec plus de rétinopathies sévères dans le groupe "intensif" ($p = 0,003$).

De même, dans une autre étude cas-témoin (60), le risque relatif de progression de rétinopathie 6 mois après une réduction de l'hémoglobine glyquée de 1 %, 2 % ou 3 % était respectivement de 1,7, 2,8 et 4,7.

D'autres études ont montré que le risque de progression de la rétinopathie était d'autant plus élevé que la variation d'HbA1c était importante (61, 62). Chez 94 patients passés d'un traitement antidiabétique oral à une insulinothérapie et suivis pendant 2 ans (62), le risque relatif de progression de rétinopathie supérieure à 3 stades était de 3,2 dans le groupe où la variation d'HbA1c était supérieure à 3 % par rapport aux autres patients.

Par ailleurs, deux autres patients de notre étude présentaient une aggravation de RD. Chez le patient n° 9 et le patient n° 15, la variation d'hémoglobine glyquée a été très faible (respectivement 0,2 % et 0,6 %), mais la persistance d'une hémoglobine supérieure à 9 % pourrait expliquer l'aggravation de leur rétinopathie. Chez ces deux patients, la variation de densité vasculaire et de perfusion rétinienne a été faible, et il n'y a pas eu d'amélioration transitoire.

Un autre facteur de risque connu d'aggravation est la durée de diabète avant l'équilibration glycémique mais c'est un facteur difficilement analysable dans le cadre du diabète de type 2. En effet, le diabète de type 2 est une pathologie asymptomatique à début insidieux, qui évolue en général depuis plusieurs années au moment du diagnostic (63). La date de découverte du diabète ne coïncidant que rarement avec sa date de début, la durée d'évolution est parfois sous-estimée ce qui rend ce facteur difficile à analyser dans notre étude.

En dehors de l'importance de la variation glycémique les premiers mois, certains paramètres à l'OCT-angiographie pourraient représenter des marqueurs de suivi intéressants dans cette période. En particulier, le suivi de la densité vasculaire et de l'indice de perfusion a permis de mettre en évidence des modifications significatives, avec des évolutions différentes chez certains patients : chez les patients présentant une variation majeure de leur HbA1c, la survenue d'une baisse de l'indice de perfusion

et de la densité vasculaire était associée à une aggravation du stade de RD. Une diminution de ces deux paramètres lors des premiers mois suivant une équilibration glycémique pourrait donc nous alerter et nous inciter à une intensification du suivi chez les patients concernés.

Concernant l'adaptation des objectifs glycémiques, les résultats de notre étude doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur. En effet, notre étude suggère que la mise en place d'objectifs glycémiques stricts peut aboutir à une dégradation de la perfusion rétinienne lors de la première année de suivi. Cela pourrait inciter à privilégier des objectifs glycémiques plus larges. Cependant, il est possible que cette dégradation ne soit que transitoire et que, à long terme, ce changement métabolique soit bénéfique, comme cela a été montré pour l'évolution du stade de rétinopathie diabétique.

Forces et limites de notre étude :

La principale force de notre étude réside dans l'utilisation de l'OCT-angiographie haute définition, qui n'avait jamais été utilisée dans l'analyse des modifications vasculaires rétiniennes suite à une équilibration glycémique brutale. En effet, les rétinoographies ont montré plusieurs cas d'aggravation de rétinopathie, mais l'OCT-A apporte des informations complémentaires sur l'évolution de la maille capillaire rétinienne. Il s'agit de plus d'un examen fiable, rapide et sans danger pour l'étude de la vascularisation rétinienne, qui peut être facilement répété tout au long du suivi.

A l'heure actuelle, il n'existe que très peu d'études de suivi utilisant l'OCT-angiographie (45-48). L'approche longitudinale semble cependant indispensable pour l'analyse dynamique des modifications suivant un changement métabolique majeur comme l'équilibration glycémique brutale. Un suivi de 12 mois nous a permis de mettre en évidence des changements importants dans la dynamique de vascularisation rétinienne. De plus, la prise en compte des données métaboliques dans notre étude a permis de faire des liens directs entre les modifications de l'équilibre glycémique et les modifications de la maille capillaire rétinienne.

Notre étude présente également plusieurs limites. La principale faiblesse est la taille réduite de l'effectif, qui a limité les possibilités d'analyse statistique à des tests non paramétriques et donc à l'absence de possibilité d'ajustement.

La limitation de cet effectif peut s'expliquer par la difficulté du suivi des patients et le nombre de perdus de vue. La difficulté de suivi des patients diabétiques est bien connue, notamment dans le cadre du diabète de type 2, et liée à de nombreux facteurs (64). Cela montre l'intérêt de mieux comprendre les mécanismes d'aggravation de la rétinopathie afin de mieux cibler les patients les plus à risque de progression pour mieux assurer le suivi.

Par ailleurs, la comparaison de nos patients à un groupe de patients témoins aurait pu être intéressante dans ce contexte. Cela aurait permis de confirmer que les modifications rétinienues visibles sur les différents examens sont bien liées aux variations de l'équilibre glycémique. Cependant, constituer un groupe de patients diabétiques déséquilibrés sans leur proposer d'équilibre glycémique nous semblait impossible sur le plan éthique.

Malgré tous ces avantages, l'OCT-A présente également plusieurs limites que nous avons essayé de prendre compte dans cette étude. Il s'agit principalement de la survenue d'artefacts durant l'acquisition. Ces artefacts sont retrouvés de façon régulière et sont plus fréquents dans les yeux pathologiques que dans les yeux sains, notamment chez les patients diabétiques (65). Une bonne visibilité des petits vaisseaux et l'absence de mouvement durant l'acquisition sont nécessaires à la validation de la qualité des examens (66). Dans notre étude, la qualité de l'acquisition a été vérifiée pour chaque examen par un même ophtalmologiste et les examens présentant des artefacts n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. De plus, la segmentation manuelle de la zone avasculaire centrale pour chaque examen a permis de limiter les erreurs de délimitation automatique de la zone avasculaire centrale.

V - CONCLUSION

L'aggravation d'une rétinopathie diabétique suite à une équilibration glycémique brutale est un phénomène bien connu, dont la physiopathologie demeure incertaine et qui peut aboutir à la survenue d'un handicap visuel. Certains facteurs de risque, notamment l'ampleur de la réduction glycémique les premiers mois, ont été mis en évidence dans des études de grande ampleur. Cependant, aucune étude n'avait évalué dans ce contexte l'évolution de la maille capillaire rétinienne en OCT-angiographie afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu durant cette période.

Dans notre étude, un suivi de 12 mois chez 13 patients diabétiques de type 2 a mis en évidence par analyse multimodale des modifications de la maille capillaire rétinienne à la suite d'une équilibration glycémique brutale. L'OCT-angiographie a montré une diminution de la densité vasculaire et de l'indice de perfusion rétinienne à 12 mois par rapport à l'examen initial. Cette dégradation de la perfusion rétinienne prédominait chez les patients ayant présenté la plus forte variation d'hémoglobine glyquée et une aggravation de leur stade de rétinopathie diabétique. Chez les patients avec une variation glycémique plus modérée, on retrouvait plutôt une amélioration transitoire de la perfusion rétinienne.

Ces modifications de la maille capillaire rétinienne relevées dans notre étude peuvent s'expliquer par plusieurs hypothèses déjà avancées pour expliquer ce phénomène. L'élévation de la production de VEGF pourrait améliorer de façon transitoire la perfusion rétinienne, mais la production associée d'espèces réactives de l'oxygène et la survenue associée d'hypoglycémies serait délétère en cas d'équilibration glycémique majeure.

D'autres études utilisant l'OCT-A sont nécessaires pour confirmer nos résultats. Une étude sur de plus grandes séries permettrait de réaliser des tests statistiques avec ajustement pour confirmer le rôle de la variation glycémique dans les modifications de la maille capillaire rétinienne. De même, une étude avec un suivi plus prolongé permettrait d'analyser ces modifications au long cours. Dans un contexte d'équilibration glycémique brutale, il est possible que ces modifications soient transitoires et que des effets bénéfiques soient retrouvés à long terme, comme c'est le cas dans l'évolution du stade de rétinopathie.

Dans ce contexte, l'OCT-A semble en tout cas être un outil de suivi intéressant. En particulier, l'analyse de l'évolution de la densité vasculaire et de l'indice de perfusion pourrait permettre de détecter les patients à risque d'aggravation de leur stade de rétinopathie diabétique et d'adapter spécifiquement leur suivi. Une dégradation de la perfusion rétinienne à 3 mois pourrait être de mauvais pronostic pour l'évolution de la rétinopathie et devrait inciter à une intensification du suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ning Cheung, et al. "Diabetic Retinopathy". *Lancet* 2010 Jul 10; 376 (9735): 124-36
2. David A. Antonetti, et al. "Diabetic Retinopathy". *The New England Journal of Medicine* 2012; 366: 1227-39
3. Janet L. Leasher, et al. "Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis from 1990 to 2010". *Diabetes Care* 2016; 39: 1643-9
4. Ryan Lee, et al. "Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss". *Eye Vis (Lond)* 2015 Sept 30; 2: 17
5. L. Zhang, et al. "Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control". *Diabetes Care* 2001 Jul 24; 7: 1275-9
6. Hillary A. Keenan, et al. "Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study". *Diabetes Care* 2007 Aug 30; 8: 1995-7
7. Tien Y. Wong, et al. "Diabetic retinopathy". *Nature Reviews Disease Primers* 2016 Mar 17; 2: 16012
8. E. Van Ballegooie, et al. "Rapid deterioration of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion." *Diabetes Care* 1984; 7 (3): 236-42
9. K. Dahl-Jorgensen, et al. "Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study." *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290 (6471): 811-5
10. M. Henricsson, et al. "The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus". *Diabet Med* 1997; 14 (2): 123-31
11. "Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial". *Arch Ophthalmol* 1998 Jul; 116 (7): 874-86

12. A. Shurter, et al. "Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities". *Diabetes Res Clin Pract* 2013 Jun; 100 (3): 362-7
13. Lloyd P. Aiello, et al. "Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study". *Diabetes Care* 2014; 37 (1): 17-23
14. Stephen C. Bain, et al. "Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review". *Diabetes Obes Metab* 2019 Mar; 21 (3): 454-66
15. Marco Battista, et al. "Optical coherence tomography angiography in diabetes: A review". *Eur J Ophthalmol* 2020 May; 30 (3): 411-6
16. Kai Y. Tey, et al. "Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a review of current applications". *Eye Vis (Lond)* 2019 Nov 18; 6: 37
17. Douglas R. Matsunaga, et al. "Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy in Human Subjects". *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015 Sep; 46 (8): 796-805
18. David A Salz, et al. "Select Features of Diabetic Retinopathy on Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography Compared With Fluorescein Angiography and Normal Eyes". *JAMA Ophthalmol* 2016 Jun 1; 134 (6): 644-50
19. Akihiro Ishibazawa, et al. "Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study". *Am J Ophthalmol* 2015 Jul; 160 (1): 35-44
20. Takao Hirano, et al. "Wide-field en face swept-source optical coherence tomography angiography using extended field imaging in diabetic retinopathy". *Br J Ophthalmol* 2018 Sep; 102 (9): 1199-203
21. Patrick D. Bradley, et al. "The Evaluation of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016 Feb; 57 (2): 626-31
22. Jose M. Garcia, et al. "Diabetic Macular Ischemia Diagnosis: Comparison between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography". *J Ophthalmol* 2016; 2016: 3989310

23. Aude Couturier, et al. "Capillary Plexus Anomalies in Diabetic Retinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography". *Retina* 2015 Nov; 35 (11): 2384-91
24. Thomas S. Hwang, et al. "Optical Coherence Tomography Angiography Features of Diabetic Retinopathy". *Retina* 2015 Nov; 35 (11): 2371-6
25. WooJhon Choi, et al. "Ultrahigh Speed Swept Source Optical Coherence Tomography of Retinal and Choriocapillaris Alterations in Diabetic Patients With and Without Retinopathy". *Retina* 2017 Jan; 37 (1): 11-21
26. Alice Y Kim, et al. "Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016 Jul 1; 57 (9): OCT 362-70
27. Gong Di, et al. "A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016 May; 254 (5): 873-9
28. Devanshi Bhanushali, et al. "Linking Retinal Microvasculature Features With Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016 Jul 1; 57 (9): OCT 519-25
29. Steven A. Agemy, et al. "Retinal Vascular Perfusion Density Mapping Using Optical Coherence Tomography Angiography in Normals and Diabetic Retinopathy Patients". *Retina* 2015 Nov; 35 (11): 2353-63
30. Julia Schottenhamml, et al. "An automatic, intercapillary area-based algorithm for quantifying diabetes-related capillary dropout using Optical Coherence Tomography Angiography". *2016 Retina* 2016 Dec; 36 (Suppl 1): S93-S101
31. J. Conrath, et al. "Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment". *Eye (Lond)* 2005 Mar; 19 (3): 322-6
32. Alex C. Onishi, et al. "Importance of Considering the Middle Capillary Plexus on OCT Angiography in Diabetic Retinopathy". *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Apr; 59 (5): 2167-76
33. A. Yasin Alibhai, et al. "Quantification of retinal capillary nonperfusion in diabetics using wide-field optical coherence tomography angiography". *Retina* 2020 Mar; 40 (3): 412-20

34. Galina Dimitrova, et al. "Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017 Jan 1; 58 (1): 190-6
35. Stela Vujosevic, et al. "Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy". *Retina* 2019 Mar; 39 (3): 435-45
36. Talisa E. de Carlo, et al. "Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography". *Retina* 2015 Nov; 35 (11): 2364-70
37. Noriaki Takase, et al. "Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face Optical Coherence Tomography Angiography". *Retina* 2015 Nov; 35 (11): 2377-83
38. Joseph M. Simonett, et al. "Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus". *Acta Ophthalmol* 2017 Dec; 95 (8): 751-5
39. Richard B. Rosen, et al. "Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density". *Am J Ophthalmol* 2019 Jul; 203: 103-15
40. Florentina J. Freiberg, et al. "Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016 Jun; 254 (6): 1051-8
41. Wasim A. Samara, et al. "Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity". *Ophthalmology* 2017 Feb; 124 (2): 235-44
42. Bénédicte Dupas, et al. "Association Between Vessel Density and Visual Acuity in Patients With Diabetic Retinopathy and Poorly Controlled Type 1 Diabetes". *JAMA Ophthalmol* 2018 Jul 1; 136 (7): 721-8
43. Mary K Durbin, et al. "Quantification of Retinal Microvascular Density in Optical Coherence Tomographic Angiography Images in Diabetic Retinopathy". *JAMA Ophthalmol* 2017 Apr 1; 135 (4): 370-6
44. Junyeop Lee, et al. "Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response". *Ophthalmology* 2016 Nov; 123 (11): 2368-75

45. Zihan Sun, et al. "OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study". *Ophthalmology* 2019 Dec; 126 (12): 1675-84
46. Andrew S H Tsai, et al. "Diabetic Macular Ischemia: Influence of Optical Coherence Tomography Angiography Parameters on Changes in Functional Outcomes Over One Year". *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021 Jan; 62 (1): 9
47. Mariacristina Parravano, et al. "Progression of Diabetic Microaneurysms According to the Internal Reflectivity on Structural Optical Coherence Tomography and Visibility on Optical Coherence Tomography Angiography". *Am J Ophthalmol* 2019 Feb; 198: 8-16
48. Kiyong Kim, et al. "Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography". *Acta Diabetol* 2019 Dec; 56 (12): 1275-82
49. Wilkinson CP, et al. "Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales". *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-82
50. J. M. Lachin, et al. "Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC". *Diabetes* 2015 Feb; 64 (2): 631-42
51. J. Lee, et al. "Optical coherence tomography angiography in diabetes". *Curr Diab Rep* 2016; 16: 123
52. Kennedy A, Frank RN. "The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells". *Curr Eye Res.* 2011; 36: 168-77
53. Hernandez C, et al. "Effect of intensive insulin therapy on macular biometrics, plasma VEGF and its soluble receptor in newly diagnosed diabetic patients". *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26: 386-92
54. Abcouwer SF, et al. "Effects of ischemic preconditioning and bevacizumab on apoptosis and vascular permeability following retinal ischemia-reperfusion injury". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 5920-33
55. A Rattner, et al. "Roles of HIFs and VEGF in angiogenesis in the retina and brain". *J Clin Invest.* 2019; 129 (9): 3807-20

56. Wu H, et al. "Different effects of low- and high-dose insulin on ROS production and VEGF expression in bovine retinal microvascular endothelial cells in the presence of high glucose". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249: 1303-10
57. Poulaki V, et al. "Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF". *J Clin Invest*. 2002; 109: 805-15
58. Kajihara N, et al. "Hypoglycaemia-induced retinal neurodegeneration is associated with mitochondrial ROS production caused by fatty acid oxidation". European Association for the Study of Diabetes, 52nd Annual Meeting; 2016
59. Casson RJ, Wood JP, Osborne NN. "Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats". *Br J Ophthalmol*. 2004; 88: 816-20
60. H Funatsu et al. Effect of rapid glycemic control on progression of diabetic retinopathy". *Jpn J Ophthalmol* 1992; 36 (3): 356-67
61. L Varadhan, et al. "GLP-1 agonist treatment: implications for diabetic retinopathy screening". *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Dec; 94 (3): e68-71
62. Henricsson M, et al. "Progression of retinopathy after change of treatment from oral antihyperglycemic agents to insulin in patients with NIDDM". *Diabetes Care* 1995; 18: 1571-6
63. Selph S, et al. "Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force". *Annals of internal medicine*. 2015; 162 (11): 765-76
64. Soohyun Nam, et al. "Barriers to Diabetes management : Patient and providers factors". *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Jul; 93 (1): 1-9
65. Ghasemi Falavarjani K, et al. "Image artefacts in swept source optical coherence tomography angiography". *Br J Ophthalmol* 2017; 101 (5): 564-8
66. Beau J Fenner, et al. "Identification of imaging features that determine quality and repeatability of retinal capillary plexus density measurements in OCT angiography." *Br J Ophthalmol* 2018 Apr; 102 (4): 509-14

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Title: Analyzing early worsening of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography in type 2 diabetes

Abstract: 221 words

Introduction: Early worsening of diabetic retinopathy (DR) remains partially unexplained. We analyzed the evolution of the retinal capillary network in patients with type 2 diabetes after brutal glyceemic equilibration.

Materials and methods: Observational, longitudinal study. In patients hospitalized for type 2 diabetes with glycated hemoglobin (HbA1c) superior to 9%, we realized fundus photography and OCT-Angiography PLEX® Elite to determine central avascular area surface, vascular density (VD) and perfusion index (PI) in superficial (SCP) and deep capillary plexus (DCP). Patients underwent the same exams after 3, 6 and 12 months.

Results: 25 eyes from 13 patients were included. Mean HbA1c decreased at 3 months from 11.1% to 7.6%, $p = 0.0002$, then stabilized at 6 months and 12 months. 4 patients (31 %) presented early worsening of DR during follow-up. At 3 months, we noted an elevation of VD in the SCP of 1.3 mm^{-1} ($p = 0.01$). Between 3 and 12 months, there was a loss of DV of 3.8 mm^{-1} in the SCP ($p = 0.008$) and 4.9 mm^{-1} in the DCP ($p = 0.02$), as well as a decrease of PI of 8% in the SCP ($p = 0.008$) and 7% in the DCP ($p = 0.02$).

Conclusion: Brutal glyceemic equilibration in patients with type 2 diabetes was associated with a transient improvement then a degradation of retinal perfusion.

Keywords : retinopathy, diabetes, OCT-angiography, early worsening

Evolution de la maille capillaire rétinienne à l'OCT-Angiographie suite à une équilibration glycémique brutale chez des patients diabétiques de type 2

Résumé : 246 mots

Introduction : L'aggravation d'une rétinopathie diabétique (RD) suite à une équilibration glycémique brutale est mal comprise. Nous avons analysé l'évolution de la maille capillaire rétinienne chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) après équilibration glycémique brutale.

Matériels et méthodes : Etude observationnelle, longitudinale. Chez des patients hospitalisés pour DT2 avec hémoglobine glyquée (HbA1c) supérieure à 9 %, nous avons réalisé une rétinographie et une OCT-Angiographie PLEX® Elite pour déterminer le stade de RD, la surface de la zone avasculaire centrale, la densité vasculaire (DV) et l'indice de perfusion (IP) des plexus capillaires superficiel (PCS) et profond (PCP). Les examens ont été répétés en consultation après 3, 6 et 12 mois.

Résultats : 25 yeux de 13 patients ont été inclus. L'HbA1c moyenne a chuté entre 0 et 3 mois de 11,1% à 7,6 %, $p = 0,0002$, puis s'est stabilisée à 6 mois et 12 mois. 4 patients (31%) ont aggravé leur RD durant le suivi. A 3 mois, il existait une élévation de DV dans le PCS de $1,3 \text{ mm}^{-1}$ ($p=0,01$). Entre 3 et 12 mois, on retrouvait une perte de DV, de $3,8 \text{ mm}^{-1}$ dans le PCS ($p=0,008$) et de $4,9 \text{ mm}^{-1}$ dans le PCP ($p=0,02$), ainsi qu'une baisse de l'IP de 8% dans le PCS ($p=0,008$) et de 7% dans le PCP ($p=0,02$).

Conclusion : Une équilibration glycémique brutale s'est associée à une amélioration transitoire puis une dégradation de la perfusion rétinienne mesurée à l'OCT-angiographie chez des patients diabétiques de type 2.

Mots clés : rétinopathie, diabète, OCT-angiographie

DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES