



HAL
open science

La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique : physiopathologie, thérapies et conseils

Fadi Mimari

► **To cite this version:**

Fadi Mimari. La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique: physiopathologie, thérapies et conseils. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04003963

HAL Id: dumas-04003963

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04003963v1>

Submitted on 24 Feb 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 15 décembre 2022

PAR

Mr Fadi MIMARI

Né le 01/01/1997 à Damas

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique :
Physiopathologie, thérapies et conseils**

JURY :

Monsieur le Professeur PICCERELLE Philippe	Président
Monsieur le Docteur Maître de Conférences LAMY Edouard	Directeur
Monsieur le Docteur GONNET Sylvain	co-Directeur
Madame la Docteur LANZA Catherine	Assesseur
Madame la Docteur EL HARAKE Sophie	Assesseur

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M.Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandre WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAU
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire Mme
Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché Mme
TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Il faut toujours viser la lune, car même en cas d'échec, on atterrit dans les étoiles

Oscar Wilde

Sommaire

Table des matières

1- Introduction :	14
2- Définitions :	16
A- Le diabète :	16
B- Anatomie de l'œil :	17
1- La cornée :	18
2- L'iris :	18
3- Le corps ciliaire.....	19
4- Le cristallin	19
5- La sclère	19
6- La conjonctive	19
7- La choroïde	20
8- Le vitré.....	20
9- La rétine.....	21
A - Il existe trois zones particulières :	21
B- La rétine est constituée de deux tissus :	21
C- Macroscopie de la rétine	22
Rétine périphérique : La partie périphérique est classiquement divisée en quatre zones :	23
D- Microscopie de la rétine	23
E- Épithélium pigmentaire de la rétine :	24
F- Neurorétine	25
1. Photorécepteurs.....	25
2. Membrane limitante externe.....	25
3. Couche nucléaire externe	25
4. Couche plexiforme externe.....	25
5. Couche nucléaire interne.....	25
6. Couche plexiforme interne	26
7. Couche des cellules ganglionnaires.....	26
8. Couche des fibres nerveuses	26
9. Membrane limitante interne	26
G- Cellules de soutien :	27

A- Les cellules gliales.....	27
B- Cellules de Müller.....	27
C- Astrocytes.....	27
D- Microglie	27
H- Vascularisation rétinienne	28
1- Système extra rétinien.....	28
2- Système intra rétinien	28
I- Barrière hémato- rétinienne interne :.....	29
1- Composition :	30
2- Claudines.....	30
3- Occludines	30
4- Molécules d'adhésion jonctionnelle (JAM)	30
5- Zonula occludens.....	31
J- La Barrière Hémato- rétinienne externe	31
K- Membrane limitante externe	31
10- Définition de l'œdème maculaire :.....	32
11- Mécanismes d'homéostasie et de cohésion de la rétine :.....	35
12- Conséquences cliniques de L'œdème sur la rétine.....	36
13- Vascular endothelial growth factor (VEGF) et Autres cytokines : rôles dans l'œdème Maculaire.....	36
14- Microglie et notion de para- inflammation dans l'œdème maculaire	37
15- Rôle du vitré dans l'œdème maculaire	39
16- Flux sanguin et oxygénation rétinienne : Liens avec l'œdème maculaire.....	40
17- Les grandes étiologies des œdèmes maculaires :.....	41
I. Définition de l'œdème maculaire diabétique	42
II. Signes cliniques de l'œdème maculaire diabétique :	43
III. Facteurs de risque de l'œdème maculaire du diabétique.....	45
IV. Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique	47
V. La rupture de la barrière hémato- rétinienne (BHR) interne	47
VI. Dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne interne	48
VII. Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples :.....	48
1. Augmentation du flux paracellulaire	48
2. Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF	50
3. Altération des mécanismes de réabsorption.....	51
4. Altération du complexe neurovasculaire.....	52
VIII. Diagnostic clinique de l'œdème maculaire diabétique :.....	52
1- Examen biomicroscopique	52
A- Épaississement rétinien	52

B-	Exsudats lipidiques.....	53
C-	Autres lésions de la rétinopathie diabétique associées à l'œdème maculaire	54
2-	Examen du vitré.....	56
3-	Photographies du fond d'œil.....	57
4-	Angiographie à la fluorescéine :.....	58
A-	Stade infraclinique de la micro- angiopathie.....	59
B-	Micro- angiopathie débutante.....	60
C-	Maculopathie diabétique (microangiopathie diabétique sévère).....	60
5-	Tomographie en cohérence optique (Optical coherence tomography) (OCT).....	60
6-	Angio-oct et oedème maculaire :.....	61
IX.	Traitements de l'œdème maculaire diabétique	62
1-	Prise en charge globale de l'œdème maculaire diabétique :	62
A-1-	Équilibre glycémique	62
	Prise en charge de l'hyperglycémie.....	64
A-2-	Équilibre tensionnel	64
	Prise en charge de l'hypertension artérielle	65
A-3-	Équilibre lipidique	66
B-	Bilan pré thérapeutique.....	68
A-	Quand débiter le traitement ?.....	69
B-	Quel traitement ?.....	70
A-	Laser.....	70
B-	Injections intravitréennes	70
❖	Schéma thérapeutique du traitement par ranibizumab :.....	72
❖	Schéma thérapeutique du traitement par aflibercept :.....	72
❖	Schéma thérapeutique du traitement par implant de dexaméthasone :	73
❖	Schéma thérapeutique du traitement par implant de fluocinolone :.....	73
❖	Vitrectomie.....	75
C-	TRAITEMENTS DE L'OMD :.....	76
1.	Laser et oedème maculaire diabétique :	76
A.	Laser et œdème maculaire diabétique extra central.....	78
B.	Laser et œdème maculaire diabétique central	79
2.	Anti VEGF et Œdème maculaire diabétique :.....	80
A-	LUCENTIS (ranibizumab) :.....	81
1-	Indications remboursables :.....	81
3.	Stratégie thérapeutique :.....	82
4.	SMR/ASMR :	82
5.	Composition qualitative et quantitative :.....	82

6. Forme pharmaceutique :.....	82
7. Informations cliniques :.....	83
8- Situations particulières :.....	84
9- Mode d'administration :	84
10- Contre-indications.....	85
11- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.....	86
12- Effets indésirables :.....	86
13- PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	87
A- Classe pharmacothérapeutique :	87
B- Mécanisme d'action :	87
14- Précautions particulières de conservation :.....	87
15- Précautions particulières d'élimination et manipulation :	88
2- EYLEA (AFLIBERCEPT) :.....	89
1- Dénomination du médicament :.....	89
2- Composition qualitative et quantitative :.....	89
3- Forme pharmaceutique :.....	89
4- Informations cliniques :	89
a- Indications thérapeutiques :.....	89
b- Posologie et mode d'administration :	89
5- Contre-indications :.....	91
6- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :	91
7- Immunogénicité :	92
8- Effets systémiques :.....	92
Effets indésirables locaux :	94
9- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.....	95
10- Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer.....	95
11- Situations particulières :	95
12- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :	95
14- Durée de conservation.....	96
15- Précautions particulières de conservation	96
16- Nature et contenu de l'emballage extérieur.....	97
17- Précautions particulières d'élimination et manipulation	97
18- Mode d'emploi de la seringue préremplie :.....	97
3- Œdème maculaire diabétique et corticostéroïdes :	99
1- Triamcinolone	100
2- Dexaméthasone	101
A- Qu'est-ce qu'Ozurdex et dans quel cas est-il utilisé ?	101

B-	Comment Ozurdex est-il utilisé ?	101
C-	Comment Ozurdex agit-il ?.....	101
D-	Quels sont les risques associés à l'utilisation de Ozurdex?.....	102
E-	Disponibilité du patient	103
F-	Patient vitrectomisé:.....	103
G-	Comorbidités cardiovasculaires	103
H-	Comment prendre en charge les hypertonies cortico-induites en 2022 ?.....	104
A-	Dépistage et facteurs de risque.....	104
B-	Prise en charge	105
	CAS PARTICULIERS.....	105
1-	Rechercher une composante microvasculaire focale ou une ischémie périphérique accessibles au laser 106	
2-	Rechercher une composante tractionnelle accessible à une vitrectomie ou vitréolyse enzymatique	107
3-	Optimiser les traitements par injections intravitréennes	107
4-	Recherche de facteurs prédictifs.....	108
5-	Utiliser l'arsenal thérapeutique	108
6-	Améliorer la prise en charge globale du patient.....	108
7-	Au total, que retenir des thérapeutiques actuelles ?.....	109
E.	Nouvelles molécules	110
1-	Anti-VEGF et anti-Ang-2 dans l'œdème maculaire.....	110
2-	Le RTH258, aussi connu sous le nom de ESBA 1008 ou de brolocizumab, est un agent anti-VEGF de longue durée d'action.	112
3-	Les DARPins (designed ankyrin repeat proteins).....	112
4-	Inhibiteur de tyrosine kinase :	113
5-	Inhibition d'autres facteurs de croissance :	114
7-	Futures thérapeutiques anti-inflammatoires :	116
8-	Thérapies cellulaires et géniques	117
A-	Thérapie cellulaire :	117
B-	Thérapie génique	117
9-	Systèmes améliorant la délivrance des molécules.....	118
F.	Micronutrition et œdème maculaire diabétique	120
1.	Supplémentation orale avec de l'acide Docosahexaenoïque.....	120
2.	Supplémentation orale avec de la vitamine E :.....	121
3.	Supplémentation orale avec de la vitamine D :.....	122
4.	Supplémentation orale avec de la vitamine C :.....	123
5.	Supplémentation orale avec du resvératrol :	123
1-	Définition de la téléophtalmologie :	125
2-	Téléophtalmologie : quel usage ?	125

3- Mode de fonctionnement de la Téléophtalmologie :	127
4- Téléophtalmologie : les avantages pour les professionnels de santé :	128
5- Téléophtalmologie : perspectives :	128
Conclusion :	131
Bibliographie :	132

1- Introduction :

Chaque année, le diabète continue de progresser et touche plusieurs millions de personnes, la rétinopathie diabétique (RD) est une complication du diabète, résultant de l'atteinte des vaisseaux de la rétine, mettant en jeu le pronostic visuel.

Il y a 200 millions de personnes dans le monde atteints de diabète sucré et l'incidence semble augmenter partout dans le monde, au moins en partie à cause de l'augmentation de la fréquence de l'obésité et de la sédentarité.

Le diabète est reconnu comme la première cause de cécité acquise dans les pays occidentaux chez l'adulte entre l'âge de 25 et 74 ans et il est à l'origine de 12 % de l'ensemble des cas de cécité. Chaque année, deux individus sur 100 000 dans la population générale deviennent aveugles suite à une RD. Le risque semble être le même chez les hommes et les femmes, même si une fréquence un peu plus élevée a été décrite chez les patients de sexe masculin. Environ 50 % des patients atteints de diabète présentent une RD à différents stades.

La quasi-totalité des patients atteints de diabète de type 1 et plus de 60 % des patients atteints de diabète de type 2 vont développer une rétinopathie pendant les 20 premières années de la maladie.

Il existe déjà une rétinopathie lors du diagnostic chez 20% des patients atteints de diabète de type 2.

Dans le groupe présentant un diabète d'apparition précoce, environ 90 % des cas de cécité sont en rapport avec une RD. Dans celui présentant un diabète d'apparition plus tardive, où les patients peuvent présenter d'autres affections oculaires, un tiers des cas de cécité sont secondaires à une RD.

La RD correspond généralement à une atteinte oculaire bilatérale, et ne donne lieu qu'à des symptômes visuels minimes tant qu'elle n'entraîne pas une perte de vision.

Ainsi, au stade de rétinopathie non proliférante, les patients peuvent rester asymptomatiques et ne pas se rendre compte d'une baisse de la vision. Les principaux symptômes sont surtout associés à la forme proliférante de RD et peuvent se traduire par une perte de la vision nocturne,

Une vision floue, des corps flottants, des tâches noires ou des flashes lumineux dans le champ de vision, ainsi qu'une perte de vision brutale, indolore et importante.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une complication souvent associée à la RD et plus fréquente dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1. (1)

L'œdème maculaire diabétique (OMD), défini comme un épaissement rétinien atteignant ou s'approchant du centre de la macula, est la cause de baisse de vision la plus fréquente chez les patients atteints de diabète. (2)

Au cours des dernières années, de nombreux moyens de diagnostic se sont révélés utiles pour la détection de cet œdème et pour sa surveillance.

Pendant longtemps, le seul traitement de l'OMD, outre l'équilibration des facteurs systémiques, était la photocoagulation au laser. En 2012, le ranibizumab, a obtenu une AMM pour le traitement de l'OMD associé à une baisse de la vue significative, et est, depuis cette date, devenu le traitement de première intention dans cette indication. En 2013 et 2015, trois autres traitements ont obtenu une AMM pour le traitement de l'OMD, l'implant d'Acétonide de Fluocinolone, l'Aflibercept, et l'implant de Dexamétasone.

Plusieurs approches thérapeutiques peuvent aujourd'hui être proposées aux patients sur la base des caractéristiques spécifiques de l'OMD. Le but de cette thèse est de décrire avec précision les caractéristiques cliniques et morphologiques de l'OMD et ses perspectives thérapeutiques.

La pathogénie et l'évolution de l'OMD nécessitent une approche complexe avec une intervention multidisciplinaire à la fois sur le plan local et sur le plan général.

2- Définitions :

A- Le diabète :

C'est une maladie métabolique caractérisée par une **élévation chronique** de la glycémie, due à une carence de sécrétion en insuline et/ou d'une résistance tissulaire à l'action de l'insuline. Cette hyperglycémie chronique expose les patients à des risques de complications micro et macro vasculaires et de neuropathies périphériques et autonomes.

On distingue plusieurs types de diabètes selon leurs étiologies : diabète de type 1, diabète de type 2, diabète gestationnel, diabètes monogéniques (un groupe d'affections de transmission autosomique dominante, caractérisés par la survenue précoce d'un diabète le plus souvent cliniquement non insulino-dépendant à sa découverte. Selon leur présentation clinique, on peut classer les diabètes monogéniques en trois groupes : dans le premier, le diabète est au premier plan, il s'agit des MODYs (*Maturity onset diabetes of the young*). Dans le second, le diabète est associé à des extra-pancréatiques développées, en particulier une atteinte rénale dans le syndrome RCAD (*Renal cysts and diabetes*, également appelé MODY5) ou une surdité et une dystrophie maculaire dans le MIDD (*Maternally heredied diabetes and deafness*), dû à une mutation de l'ADN mitochondrial. Dans le troisième groupe, le diabète est survenu très précocement, idéalement de révélation néonatale. Les diabètes monogéniques pourraient représenter 1 à 2 % des diabètes, les MODY2 et 3 étant de loin les plus fréquents(3)) et diabètes secondaires. **90 %** des patients diabétiques ont un diabète de type 2 et **5-10 %** ont un diabète de type 1. (4)

Le diabète de type 1 est le plus souvent causé par une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas sécrétant l'insuline, à l'origine d'une déficience en insuline.

Le diabète de type 2 est causé par une résistance à l'insuline des muscles squelettiques, du tissu adipeux et du foie, combinée à un défaut relatif de sécrétion en insuline.

Glycémie à jeun : $\geq 1,26$ g/L (≥ 7 mmol/L) ou Glycémie postprandiale ou à HGPO ≥ 2 g/L ($\geq 11,10$ mmol/L) ou Hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 6,5$ % ou Symptomatique (polyurie, polydipsie, amaigrissement) avec glycémie occasionnelle ≥ 2 g/L (11,10 mmol/L)

B- Anatomie de l'œil :

L'œil est un organe sphérique situé dans l'orbite et responsable de la vision.

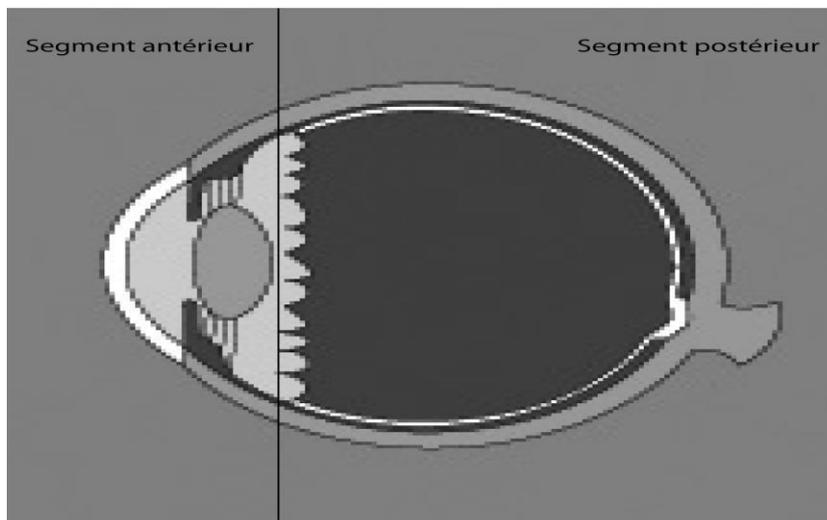
Sa longueur moyenne est de 24 mm, son poids de 7 g et son volume de 6,5 cm².

Il est composé de trois parties : la sclère (partie externe, se compose de la sclérotique opaque en arrière et de la cornée transparente en avant), l'uvée (partie médiane, se compose de trois éléments : l'iris en avant, le corps ciliaire et la choroïde en arrière) et la rétine (partie interne).

Il contient trois milieux transparents : l'humeur aqueuse, le cristallin et l'humeur vitrée.

Il est divisé en deux segments :

Antérieur (de la cornée au cristallin, d'avant en arrière, on distingue la cornée, la chambre antérieure avec l'humeur aqueuse, l'iris et le cristallin.) et le segment postérieur (en arrière du cristallin, d'avant en arrière, on retrouve la cavité vitrénne avec l'humeur vitrée, la rétine, la choroïde et la sclère).



Séparation du globe oculaire en « segment antérieur » et « segment postérieur ».(70)

Le segment antérieur est divisé en deux compartiments : la chambre antérieure (devant l'iris) et la chambre postérieure (derrière l'iris). Les muscles oculomoteurs assurent Les mouvements oculaires. Les annexes sont constituées par Les paupières et les voies lacrymales.

1- La cornée :

La cornée est la partie antérieure transparente du globe oculaire. Elle mesure environ 530 microns d'épaisseur.

Elle est composée de cinq couches :

- L'épithélium cornéen de surface, La membrane de Bowman, Le stroma, La membrane de Descemet et L'endothélium.

La principale caractéristique de la cornée est l'absence de vascularisation. Elle se nourrit à partir du limbe, du film lacrymal et de l'humeur aqueuse.

2- L'iris :

L'iris est la partie la plus antérieure de l'uvée faisant suite au corps ciliaire. C'est une membrane pigmentée, circulaire et contractile, bombant vers l'avant et perforée en son centre d'un orifice : la pupille.

L'iris présente deux bords :

- Bord externe périphérique qui s'insère sur le corps ciliaire
- Bord interne délimitant la pupille

La contraction et la dilatation de la pupille sont assurées par deux muscles antagonistes :

- Le muscle sphincter pupillaire
- Le muscle dilatateur pupillaire

L'iris délimite la chambre antérieure de la chambre postérieure.

3- Le corps ciliaire

Le corps ciliaire est le segment intermédiaire de l'uvée circulaire et situé en arrière de l'iris, il est constitué de deux structures :

- Le muscle ciliaire qui a un rôle dans l'accommodation et qui correspond à la zone d'insertion de la racine de l'iris et de la zonule.
- Les procès ciliaires sont richement vascularisés et constitués d'un épithélium ciliaire. Ils ont un rôle majeur dans la sécrétion d'humeur aqueuse.

4- Le cristallin

Le cristallin est une lentille biconvexe constituant le deuxième élément réfractif de l'œil après la cornée. Le cristallin est situé en arrière de l'iris et rattaché aux enveloppes de l'œil par les fibres de la zonule aux corps ciliaires. Il est composé d'un noyau, d'un cortex et d'une capsule antérieure et postérieure. Il est transparent sans vascularisation ni innervation.

5- La sclère

La sclère, ou sclérotique, est le blanc de l'œil. Elle est faite de tissu conjonctif résistant et elle recouvre presque tout le globe oculaire. La sclère est l'enveloppe protectrice du globe oculaire. Les muscles qui contrôlent le mouvement de l'œil sont fixés à la sclère.

6- La conjonctive

La conjonctive est la membrane muqueuse transparente tapissant la surface antérieure de la sclère (conjonctive bulbaire) et la surface interne des paupières (conjonctive tarsale). La partie bulbaire et tarsale se réfléchissent l'une sur l'autre au niveau des culs de sac conjonctivaux.

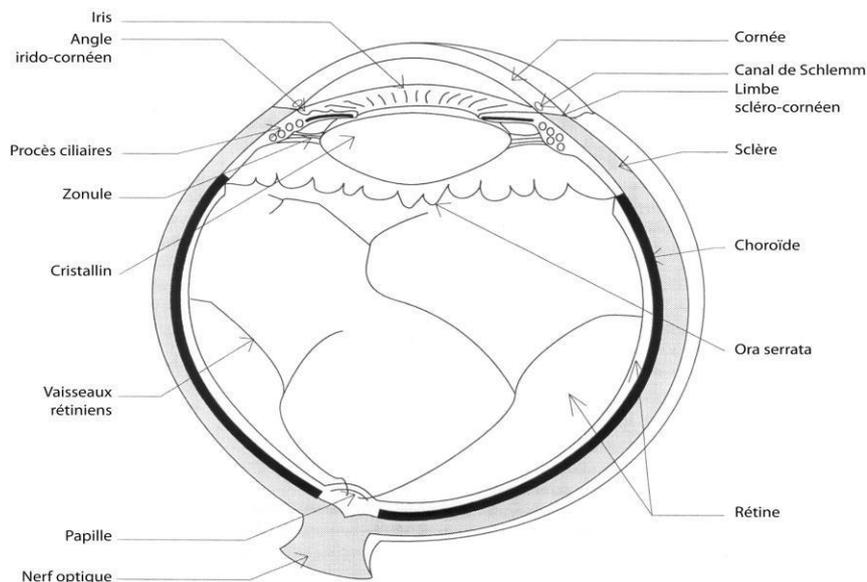
Histologiquement, on retrouve un épithélium présentant des cellules caliciformes responsables de la sécrétion de mucus.

7- La choroïde

La choroïde est la membrane nourricière de l'œil. Elle constitue une véritable éponge vasculaire située entre la rétine et la sclère. Elle est composée de nombreuses cellules pigmentées et d'éléments vasculo-nerveux. Elle s'étend de la papille optique jusqu'aux corps ciliaires. A son niveau vont se cheminer les artères ciliaires postérieures longues et courtes, les veines vortiqueuses et les nerfs ciliaires.

8- Le vitré

De structure gélifiée au centre et fibreux en périphérique. Il a un rôle de tamponnement de la rétine et de sites d'échanges avec les différentes structures avoisinantes. Il est entouré d'une fine membrane appelée la hyaloïde, tapissant la face interne de la rétine. Toute traction des fibres vitréennes de la base du vitré peut déchirer la rétine et la décoller.



Représentation schématique du globe oculaire. (71)

9- La rétine

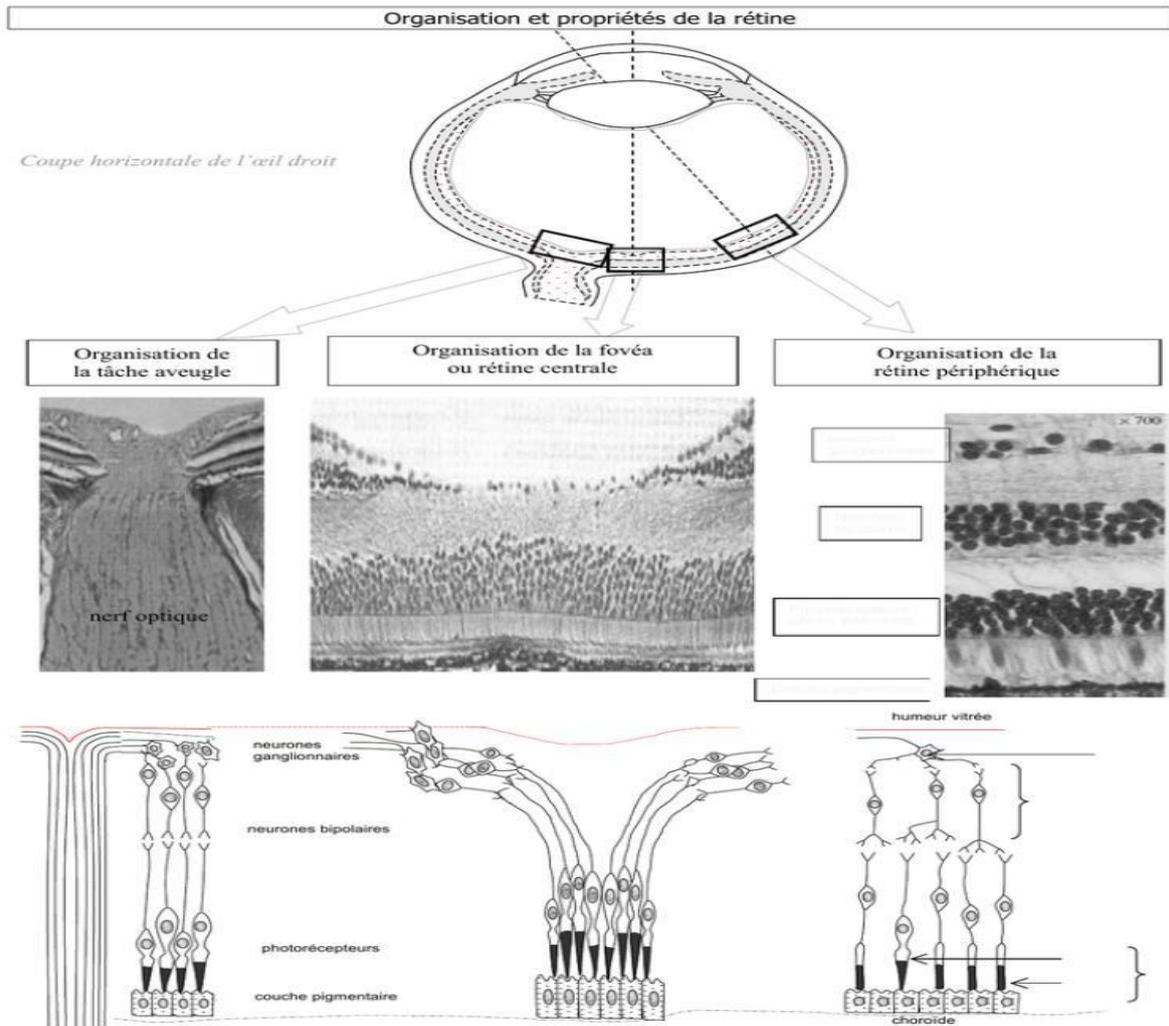
La rétine, organe sensible de la vision, s'étend et recouvre toute la face interne de la choroïde jusqu'à l'ora serrata. Sa principale fonction est la phototransduction. En avant, la rétine est en contact avec l'humeur vitrée et en arrière avec la choroïde.

A - Il existe trois zones particulières :

- 1- La macula : zone centrale de la rétine
- 2- La fovéa : dépression centrale de la macula caractérisée par une densité importante de cônes où l'acuité visuelle est à son maximum
- 3- La papille optique : zone d'émergence du nerf optique dépourvue de photorécepteurs

B- La rétine est constituée de deux tissus :

- 1- La couche neurosensorielle : couche composée de cônes et bâtonnets : photorécepteurs qui captent les signaux lumineux et les transforment en signaux électrochimiques.
- 2- L'épithélium pigmentaire qui a quatre grands rôles : un rôle d'écran, un rôle d'échanges, un rôle dans le métabolisme de la vitamine A et un rôle dans la phagocytose des articles externes des photorécepteurs.



Constitution de la rétine (72)

C- Macroscopie de la rétine

Elle s'étend de la **papille** à l'**ora serrata** et adhère fortement à ces deux zones. La rétine est une fine membrane en relation sur son versant externe avec la **choroïde** par l'intermédiaire de l'**épithélium pigmentaire** (EP) et sur son versant interne avec le **vitré** par l'intermédiaire de la membrane limitante interne de la rétine.

l'**ora serrata** est une zone de transition entre la rétine et les corps ciliaires. À la base du vitré, près de l'ora serrata, rétine et vitré contractent d'importantes adhérences.

En postérieur, toutes les couches rétiniennes s'interrompent à l'exception de la couche des fibres nerveuses pour former la tête du **nerf optique**. La rétine peut être subdivisée en deux grandes parties : la **rétine centrale** et la **rétine périphérique**.

1- Rétine centrale : La partie centrale mesure 5 à 6 mm et renferme la **macula**, la **fovéa** et la **fovéola**.

Rétine périphérique : La partie périphérique est classiquement divisée en quatre zones :

A. la périphérie proche, au contact du pôle postérieur, qui s'étend sur 1,5 mm ;

B. la périphérie moyenne qui mesure 3 mm ;

C. la périphérie éloignée qui s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal ;

D. l'ora serrata ou extrême périphérie qui mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

D- Microscopie de la rétine

D'un point de vue histologique, on distingue 10 couches, qui sont de l'extérieur vers l'intérieur :

- a. L'épithélium pigmentaire
- b. La couche des photorécepteurs comprenant les cônes qui sont responsables de la vision centrale et des couleurs et les bâtonnets qui sont plutôt responsables de la vision périphérique et nocturne
- c. La membrane limitante externe
- d. La couche nucléaire externe
- e. La couche plexiforme externe
- f. La couche nucléaire interne
- g. La couche plexiforme interne
- h. La couche des cellules ganglionnaires
- i. La couche des fibres optiques
- j. La membrane limitante interne

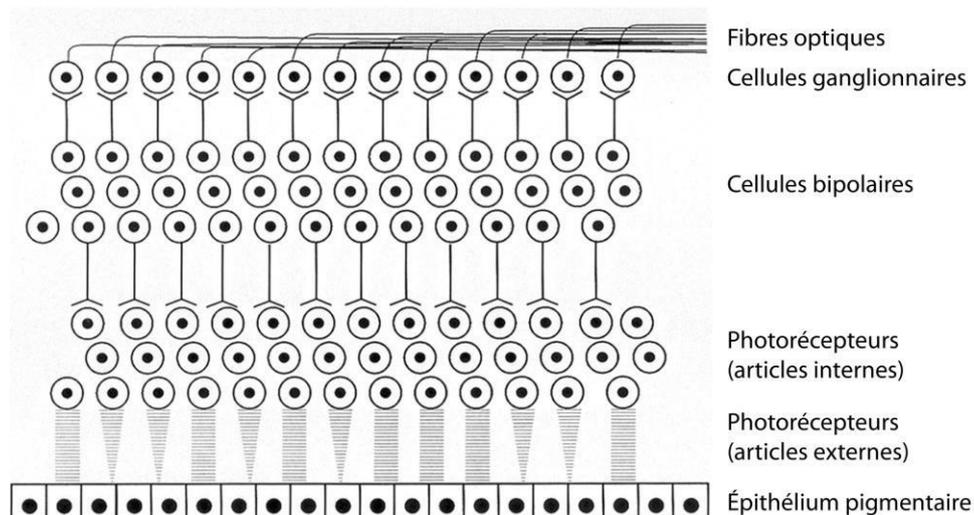


Fig. 1.2 : Représentation schématique d'une coupe histologique de rétine. (73)

E- Épithélium pigmentaire de la rétine :

L'épithélium pigmentaire de la rétine est une couche monocellulaire de cellules hexagonales s'étendant de l'ora serrata au nerf optique. Il est continu avec l'épithélium du corps ciliaire. Il est séparé de la choriocapillaire par la membrane de Bruch. La choriocapillaire est formée de fins capillaires fenêtrés qui nourrissent la couche des photorécepteurs. La membrane de Bruch elle comprend : la membrane basale des capillaires de la choriocapillaire, une couche de collagène externe, une couche irrégulière de fibres élastiques, une couche de collagène interne et la membrane basale de l'épithélium pigmentaire. Les cellules hexagonales de l'EP sont réparties sur une seule couche et possèdent un noyau arrondi situé dans la partie basale de la cellule.

Des desmosomes sont parfois observés le long de la membrane latérale.

Près du pôle apical, la présence de zonulae occludens, ou jonctions occlusives, entraîne une « soudure » membranaire avec disparition de l'espace intercellulaire, assurant l'imperméabilité, support morphologique de la barrière hémato--rétinienne externe.

Les rôles de l'EP sont multiples : phagocytose des articles externes des photorécepteurs, rôle d'écran avec sécrétion de la mélanine responsable de la réflexion de la lumière, métabolisme

de la vitamine A, sécrétion de la matrice extracellulaire entourant les photorécepteurs, transport actif entre la choriocapillaire et l'espace sous-rétinien.

F- Neurorétine

La neurorétine est organisée en neuf couches :

1. Photorécepteurs

Deux types de photorécepteurs sont distingués : les bâtonnets et les cônes.

2. Membrane limitante externe

On identifie à la base du segment externe des photorécepteurs une fine membrane qui correspond en microscopie électronique à des desmosomes entre les articles internes des photorécepteurs et les cellules de Müller qui sont des cellules de soutien. La membrane limitante externe limite l'espace sous-rétinien et constitue une barrière à la diffusion des grosses molécules (barrière hémato-rétinienne).

3. Couche nucléaire externe

Elle contient les corps cellulaires des photorécepteurs avec leur cytoplasme et leur noyau. L'axone des photorécepteurs se poursuit jusqu'à la couche plexiforme externe pour former les synapses.

4. Couche plexiforme externe

La couche plexiforme externe (CPE) correspond à la première synapse, zone de transmission entre les photorécepteurs et le premier neurone. Elle se présente comme un réseau dense d'expansions cellulaires des cellules bipolaires, des cellules horizontales et des cellules de Müller.

5. Couche nucléaire interne

Les corps cellulaires de cinq cellules différentes sont situés dans cette zone : cellules bipolaires, cellules horizontales, cellules amacrines, cellules interplexiformes et cellules de Müller

6. Couche plexiforme interne

Cette couche est le site des synapses entre les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires

7. Couche des cellules ganglionnaires

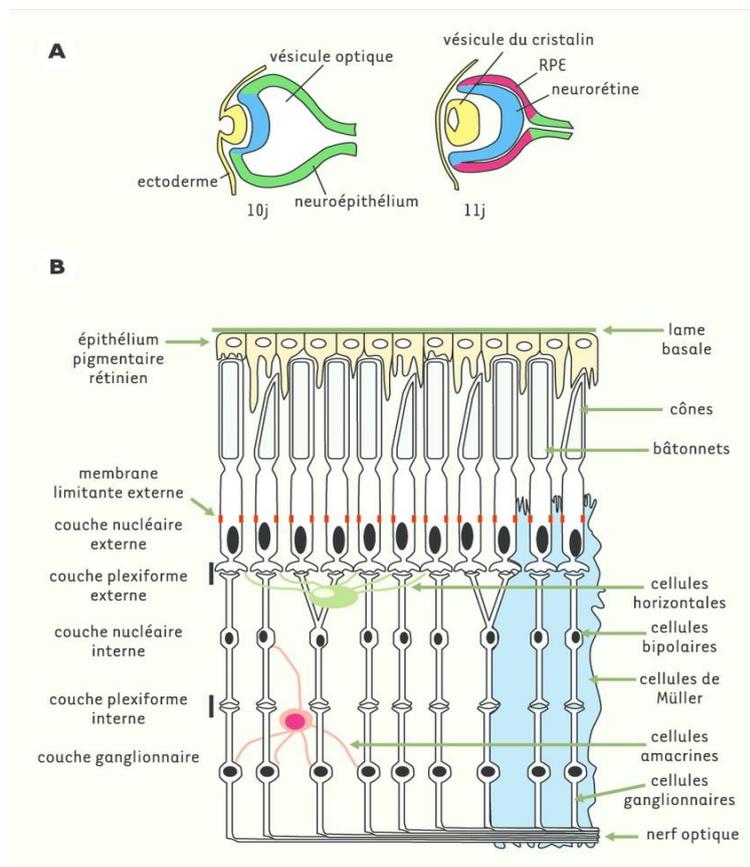
Couche des cellules ganglionnaires Cette couche contient les corps cellulaires des cellules ganglionnaires

8. 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.

9. 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



Coupe schématique de la rétine (74)

G- Cellules de soutien :

A- Les cellules gliales

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

B- Cellules de Müller

Les cellules de Müller ont un rôle métabolique et de maintien de l'architecture rétinienne.

C- Astrocytes

Il s'agit de cellules stellaires à noyau ovale. Ils sont surtout abondants dans la couche des fibres nerveuses et autour des vaisseaux

D- Microglie

Il s'agit de macrophages tissulaires.

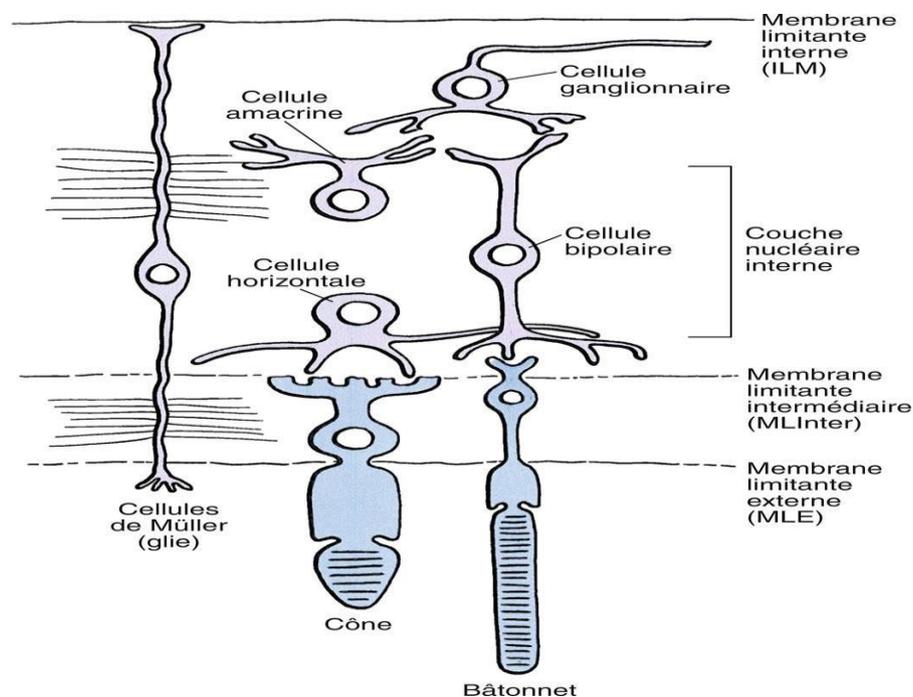


Schéma des connexions nerveuses dans la rétine et cellules impliquées. (75)

H- Vascularisation rétinienne

Il existe un double système vasculaire dans la rétine : un système extra rétinien et un système intra rétinien.

1- Système extra rétinien

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

2- Système intra rétinien

Les branches de l'artère centrale de la rétine prennent en charge l'apport artériel aux couches internes de la rétine. La couche nucléaire interne de la rétine et des cellules ganglionnaires est irriguée par un réseau capillaire constitué de capillaires étanches (jonctions serrées entre les cellules endothéliales réalisant la barrière hémato-rétinienne interne).

Le réseau veineux correspond aux veines cheminant parallèlement aux artères et se drainant dans la veine centrale de la rétine.

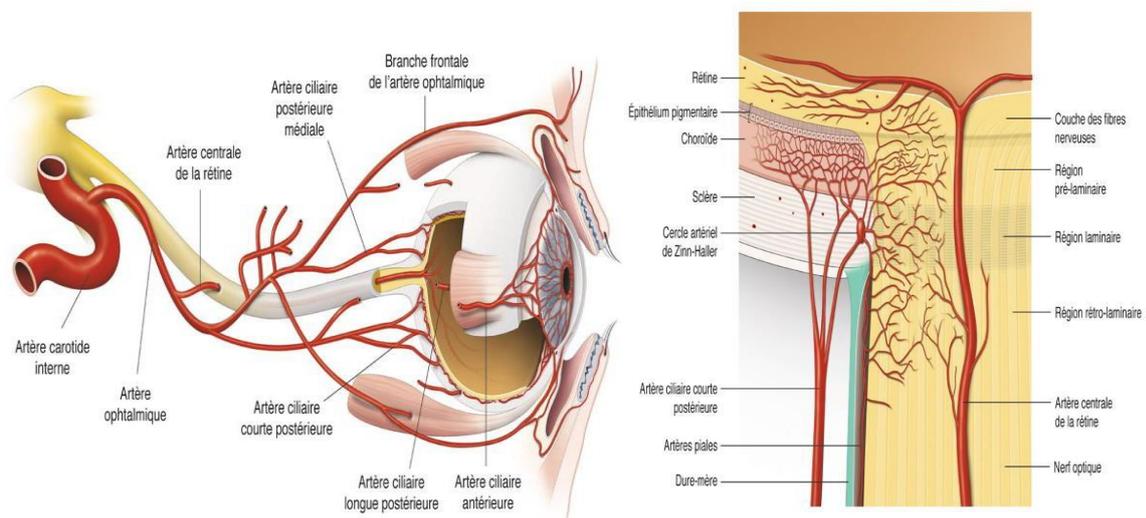


Schéma de la vascularisation de l'orbite et de l'œil

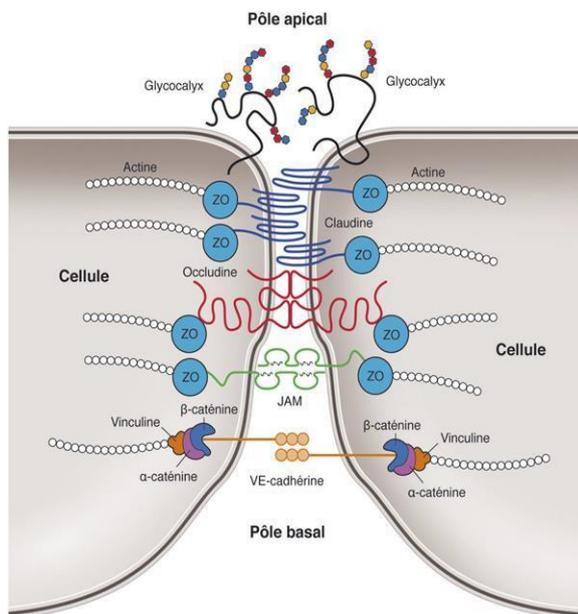
Schéma de la vascularisation artérielle de la tête du nerf optique.(76)

I- Barrière hémato- rétinienne interne :

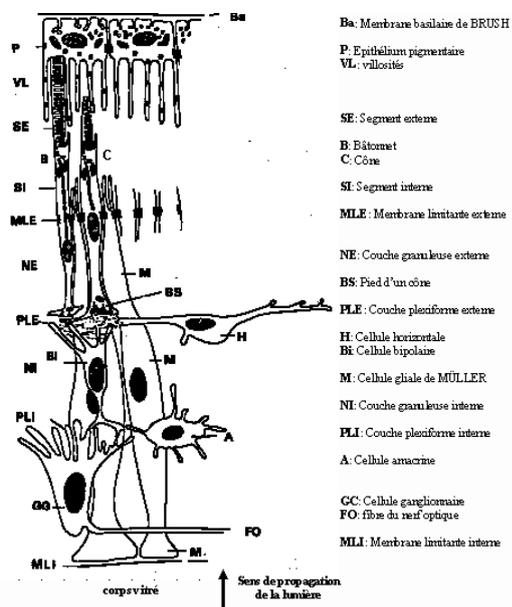
Les barrières hémato- rétiniennes interne (BHRi) et externe (BHRe) assurent le maintien de l'absence de fluide intrarétinien contribuant ainsi à la conservation d'une bonne vision.

La BHRi est constituée des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens non fenêtrés, des péricytes et des pieds des cellules macrogliales de la rétine (astrocytes et cellules gliales de Müller). Ces différents composants assurent l'étanchéité de la BHR.

La rupture de la BHRi peut survenir lorsque ces mécanismes de maintien de l'étanchéité sont dépassés. Le **VEGF- A** est particulièrement impliqué dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire, cette rupture est la principale cause de l'œdème maculaire diabétique. La restauration de cette BHR passe par la récupération de son étanchéité soit par diminution du taux de VEGF- A.



Modèle de BHRi composée de jonctions serrées et de jonctions adhésives.



Organisation générale de la rétine (77)

1- Composition :

La BHRi est composée de complexes de jonctions serrées et adhérentes.

Les jonctions serrées comportent deux fonctions : celle de filtre qui contrôle le passage de fluide, et celle de barrière qui empêche les mouvements des protéines et des lipides entre le pôle apical et basolatéral des cellules endothéliales. Les jonctions serrées sont composées de plus de 40 protéines, à la fois transmembranaires et intracellulaires. Les protéines transmembranaires comprennent les **occludines**, la **tricelluline**, la famille des **claudines** et les molécules d'adhésion jonctionnelle (junctional adhesion molecules ou **JAM**). Les protéines transmembranaires sont reliées au cytosquelette par la famille des **zonulae occludens (ZO)**.(5)

2- Claudines

La famille des claudines comprend 24 types protéiques, Les claudines 1, 5 et 15 sont présentes au niveau des cellules endothéliales.

3- Occludines

L'occludine est une protéine qui contribue au contrôle des propriétés de barrière étanche et au contrôle du trafic des protéines de jonction dans les cellules endothéliales rétiniennes

4- Molécules d'adhésion jonctionnelle (JAM)

Molécules d'adhésion ou organisateurs de jonctions intercellulaires, est un large groupe de glycoprotéines membranaires ou solubles, impliquées dans les phénomènes de reconnaissance, de liaison et d'adhésion des cellules. Ces molécules jouent un rôle crucial dans les interactions cellulaires essentielles dans les processus de morphogenèse et d'homéostasie tissulaire. Des dysfonctionnements de ces mécanismes adhésifs sont en effet responsables de nombreuses pathologies qui peuvent affecter tous les systèmes biologiques.

5- Zonula occludens

Les zonulae occludens (ZO) connectent les protéines transmembranaires des jonctions serrées au cytosquelette. En se liant à d'autres protéines ZO, elles contribuent à la création d'un réseau de jonctions. Les protéines ZO sont essentielles pour l'organisation des jonctions serrées.

J- La Barrière Hémato- rétinienne externe

La barrière hémato- rétinienne externe (BHRe) est formée principalement par l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), couche monocellulaire à jonctions intercellulaires serrées. La BHRe 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'œil et en limitant le passage de substances toxiques.

K- Membrane limitante externe

En effet, celle-ci n'est pas une « membrane » au sens histologique du terme : il s'agit d'une zone de jonction entre les procès apicaux des cellules de Müller et les segments internes des photorécepteurs, contrôle les mouvements passifs de fluide dans les couches externes de la rétine et possède également une fonction de barrière à la diffusion de protéines. Elle pourrait donc être considérée comme une troisième BHR ou comme partie intégrante de la BHRe. Au-delà de leur rôle dans l'établissement de la MLE, les cellules gliales de Müller jouent aussi un rôle important dans le drainage d'électrolytes et d'eau depuis la rétine interne vers les vaisseaux rétiniens. En conditions physiologiques, le transport d'ions K^+ est en effet associé au drainage des molécules d'eau via les canaux de la famille **Kir** (K^+ -inwardly rectifying channels) et les **aquaporines** (AQP), exprimés par les cellules de Müller.

D'autres transporteurs de types **glyceroporine** jouent un rôle important dans le contrôle des flux hydriques, agissant de façon synchrone pour réguler l'état d'hydratation, l'épaisseur et la transparence de la rétine. En outre, la densité des cellules de Müller est plus élevée dans la macula que dans toute autre région de la rétine. Leur morphologie y diffère également, avec une portion périfovéale orientée de façon radiaire et quasi parallèle au plan frontal, ce qui suggère que les propriétés des cellules de Müller diffèrent entre la macula et la périphérie, et pourrait expliquer la susceptibilité accrue de la région maculaire à l'œdème.

10- Définition de l'œdème maculaire :

L'œdème maculaire est classiquement diagnostiqué et même défini par un épaissement maculaire dont la cause est une rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) et la conséquence une baisse d'acuité visuelle.

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

Ce système complexe inclut le contrôle précis des échanges avec le sang des vaisseaux rétiniens (barrière hémato-rétinienne interne ou BHRi) et de la choriocapillaire (barrière hémato-rétinienne externe ou BHRe).

À ces deux mécanismes puissants et relativement lents de contrôle, s'ajoute un système rapide et précis de transfert et d'échange d'ions, d'eau ou de toxines assuré par les cellules gliales.

Ces cellules gliales, surtout macrogliales (astrocytes et plus particulièrement les cellules de Müller), sont aussi responsables de la cohésion rétinienne, quand les cellules microgliales en assurent la défense avec une variété de réponses inflammatoires possibles au niveau de la rétine.

La barrière hémato-rétinienne interne commence à être mieux connue, ainsi que ses mécanismes de régulation, Sa rupture, ou autrement dit son dysfonctionnement traduit par des transferts anormalement élevés vers la rétine, est la cause la plus reconnue de l'œdème maculaire.

Cette rupture peut être due à diverses maladies allant du diabète aux occlusions veineuses.

Cette barrière, afin d'être restaurée, est la cible directe de plusieurs médicaments utilisés pour le traitement des œdèmes maculaires indépendamment de la maladie causale.

La rupture de ces barrières devient surtout un problème lorsque les autres mécanismes de régulation fine de l'homéostasie rétinienne sont débordés.

Les cellules gliales sont les principaux acteurs de contrôle et de maintien de cette homéostasie. Une fois épuisées, ces cellules dysfonctionnent à leur tour ; elles ne peuvent plus assurer les conditions du milieu intercellulaire adéquates au fonctionnement neuronal ou à la détoxification indispensable à la survie cellulaire. Cette perte du contrôle du milieu intercellulaire et ses conséquences sur les cellules rétinienne vont alors provoquer les symptômes fonctionnels de l'œdème maculaire, mais aussi contribuer à des altérations définitives du tissu rétinien.

Si les cellules ne peuvent plus fonctionner, l'acuité va baisser d'avantage, et si ces cellules continuent à être dans un milieu hostile, elles peuvent disparaître et induire des altérations supplémentaires, compromettant ainsi les chances d'une restauration complète de la vision, même après une guérison éventuelle de la maladie ou le contrôle de la cause.

Les cytokines, en particulier le **vascular endothelial growth factor (VEGF)** et les **cytokines inflammatoires** peuvent jouer un rôle en amont de la rupture de la barrière hémato-rétinienne, mais aussi en aval une fois l'œdème installé, sous forme de réaction inflammatoire à la souffrance rétinienne. Cette réaction à laquelle s'associe aussi une réaction cellulaire, en particulier avec les cellules microgliales, peut ainsi instaurer un cercle vicieux entretenant l'œdème et ses réactions néfastes.

Ces cytokines sont aussi la cible des traitements actuels, de manière spécifique avec les anti-VEGF ou moins spécifiques avec les corticoïdes.

D'autres éléments aggravants peuvent dans certaines circonstances s'associer aux éléments causals pour aggraver un œdème maculaire ou même en être l'élément déclenchant. Le plus connu de ces facteurs est le **vitré**, dont une **attache anormale** peut influencer l'œdème maculaire, et qui sert de **réservoir** pour les cytokines.

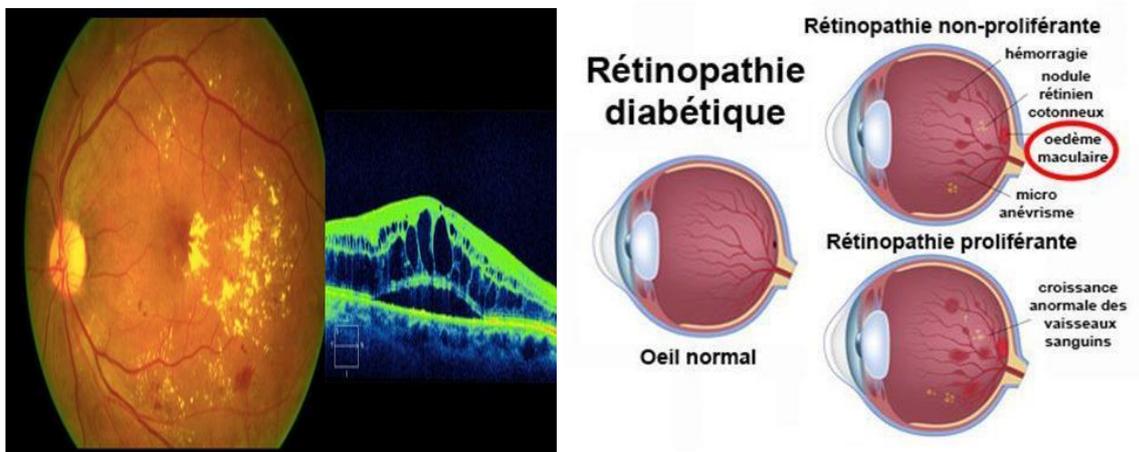
D'autres facteurs peuvent aussi intervenir comme, en absence de régulation vasculaire appropriée, la **pression artérielle**.

La rupture de la barrière avec l'épaississement et la perte de transparence de la rétine, le dysfonctionnement et la mort cellulaire progressive vont tous aboutir à une altération des fonctions visuelles.

L'altération de la vision est donc **multifactorielle** dans les œdèmes maculaires. Elle est aussi multiforme et la mesure de l'acuité visuelle peut être enrichie par d'autres mesures permettant de mieux comprendre le handicap causé par l'œdème maculaire.

La complexité des mécanismes permet de comprendre facilement pourquoi l'œdème maculaire, malgré sa définition, ne peut être réduit à un simple épaissement de la rétine et à une baisse d'acuité visuelle consécutive.

Ces connaissances ouvrent des perspectives pour une meilleure utilisation des thérapeutiques existantes mais aussi vers la possibilité de nouvelles cibles.



Rétinopathie diabétique (78)

Nous pouvons conclure que :

Les œdèmes maculaires résultent de mécanismes intriqués impliquant des altérations des BHR interne et externe. La BHRe formée par les jonctions serrées et adhérentes entre les cellules de l'EPR joue un rôle critique dans l'équilibre hydro-ionique du tissu rétinien. Des données récentes indiquent que la membrane limitante externe participerait également à cette fonction de barrière. Diverses situations pathologiques associées à une altération de ces structures conduisent à un œdème maculaire. La compréhension précise des mécanismes impliqués permettra de mieux cibler les traitements disponibles et d'identifier de nouveaux agents pharmacologiques pour le traitement des œdèmes maculaires.

11- Mécanismes d'homéostasie et de cohésion de la rétine :

Les cellules gliales de Müller sont responsables du maintien de l'homéostasie rétinienne indispensable au bon fonctionnement des neurones rétiniens et de l'élimination des neurotransmetteurs en excès.

Pour cela, elles possèdent des canaux aqueux (AQP4) et potassiques (Kir4.1), permettant d'absorber et d'éliminer du fluide et du potassium et de maintenir ainsi l'équilibre osmotique de la rétine. Elles possèdent également des transporteurs permettant la recapture de neurotransmetteurs et leur recyclage. (6)

En conditions pathologiques (œdème maculaire), ces capacités sont dépassées. Ni l'homéostasie, ni l'élimination des neurotransmetteurs ne sont assurées. Ces phénomènes sont potentiellement toxiques pour les neurones.

A- **Canaux potassiques Kir4.1** : canaux transmembranaires, localisés sur la membrane plasmique des cellules gliales de Müller, responsables de la réabsorption et de l'élimination vers le vitré et les vaisseaux sanguins de potassium, permettant l'équilibre ionique du milieu extracellulaire.

B- **Canaux aqueux AQP4** : canaux transmembranaires, localisés sur la membrane plasmique des cellules gliales de Müller, responsables de la réabsorption et de l'élimination vers le vitré et les vaisseaux sanguins de fluide, permettant la réabsorption rapide des fluides intra rétiens.

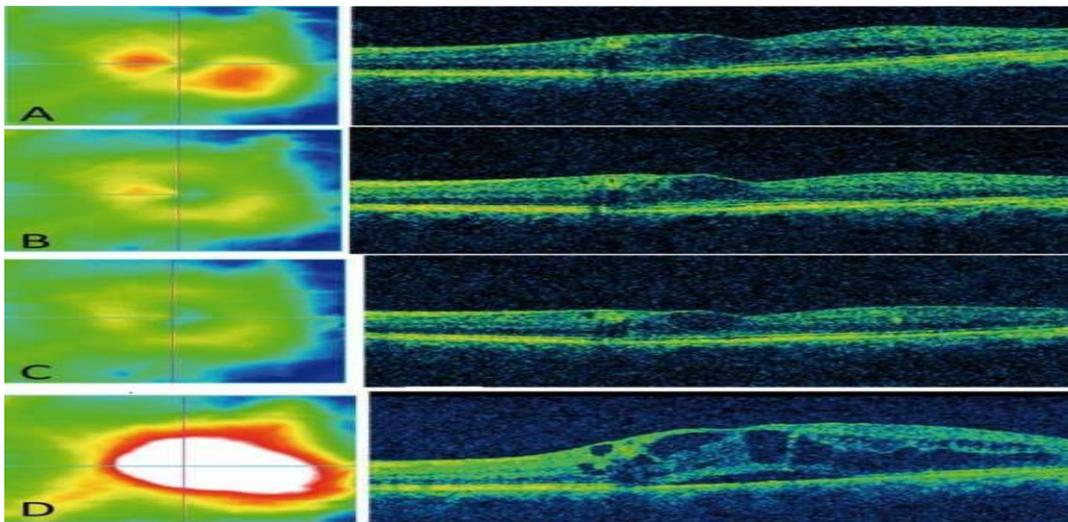
Dans des conditions pathologiques et sous l'influence de **facteurs inflammatoires**, les canaux potassiques et aqueux transmembranaires des CGM sont altérés, ce qui diminue l'élimination de fluide et de potassium vers la circulation générale et contribue à une ballonnisation des CGM (part intracellulaire de l'œdème rétinien).(6)

12- Conséquences cliniques de L'œdème sur la rétine

Dans l'œdème maculaire, l'accumulation de liquide est à la fois intra- et extracellulaire.

La baisse visuelle est liée à la diffraction des rayons lumineux à travers la rétine œdémateuse et également à l'altération neuronale et gliale induite par les modifications de l'homéostasie rétinienne secondaires à l'œdème.

La récupération visuelle dépend du degré de perte neurogliale induite par l'œdème maculaire, souvent lié à la durée d'évolution de la maladie causale.



Œdème maculaire associé à une rétinopathie diabétique non proliférante (79)

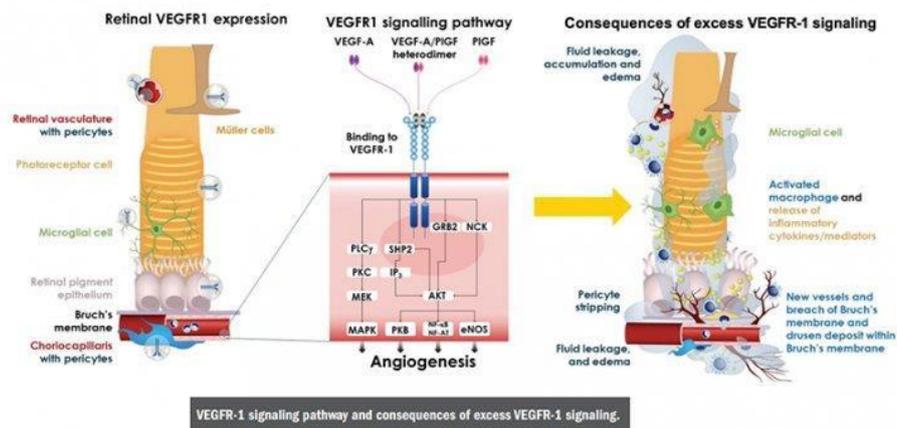
13- Vascular endothelial growth factor (VEGF) et Autres cytokines : rôles dans l'œdème Maculaire

Les cytokines sont des molécules de signalisation intercellulaire impliquées dans la rupture des barrières hémato-rétiniennes (BHR) et l'inflammation.

Les principales cytokines impliquées dans la pathogénie des OM sont le vascular endothelial growth factor (VEGF), les interleukines (IL) 6 et 8, et le chemokine ligand 2 (CCL2) aussi connu comme monocyte chemotactic protein- 1 (MPC- 1). (6)

L'expression du VEGF est régulée par les conditions d'oxygénation du tissu et un grand nombre de médiateurs inflammatoires. C'est un puissant facteur d'hyperperméabilité et il a une action pro- inflammatoire.

CCL- 2 pourrait induire un recrutement de monocytes dans la rétine, eux- mêmes source importante de cytokines inflammatoires.



Voie de signalisation et conséquences de l'excès de signalisation des récepteurs VEGFR (80)

14- Microglie et notion de para- inflammation dans l'œdème maculaire

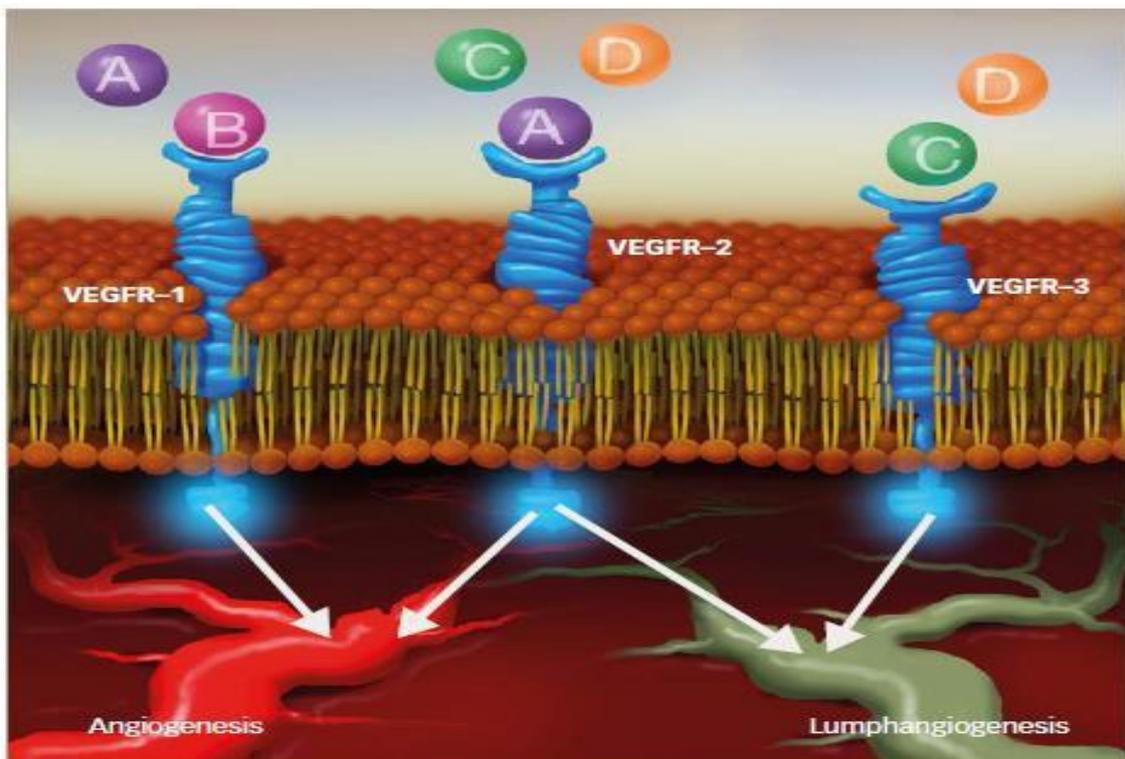
Les cellules microgliales de la rétine sont des cellules appartenant au système immunitaire ayant un rôle d'immunomodulation. En cas de stress rétinien, elles vont s'activer et migrer au niveau de l'interface épithélium pigmentaire de la rétine (EPR)–choroïde par une voie transcellulaire au niveau de l'EPR, afin de réguler la réaction immunitaire et en particulier les manifestations inflammatoires.

En cas de stress chronique ou d'aggravation, cette voie transcellulaire dysfonctionne et provoque l'accumulation de cellules microgliales dans l'espace sous-rétinien. Cette accumulation de cellules activées contribue à l'entretien et à l'aggravation de l'inflammation par la sécrétion de cytokines pro- inflammatoires et cytotoxiques participant à la rupture des BHR (interne/externe) et à la dérégulation du milieu intracellulaire des cellules gliales de Müller dans l'OM.

De manière générale, la notion de « para- inflammation » est l'ensemble des mécanismes immunologiques d'adaptation à un stress tissulaire modéré dont le but est de maintenir le fonctionnement tissulaire. Si ce stress persiste ou augmente, ceux- ci ne sont plus adéquats et entraînent un dysfonctionnement tissulaire.

Dans le cadre d'un processus inflammatoire débutant retrouvé dans les pathologies de l'OM, l'activation et la migration transépithéliale microgliale de l'EPR font partie de ces mécanismes d'adaptation et leur altération contribue à l'inflammation et à l'apparition ou la persistance de l'OM.

Figure 1: Schematic of vascular endothelial growth factor signaling



Vascular endothelial growth factor (VEGF) has multiple subtypes (A-D) and three receptors (VEGFR1-3) facilitating angiogenesis and/or lymphangiogenesis.

(81)

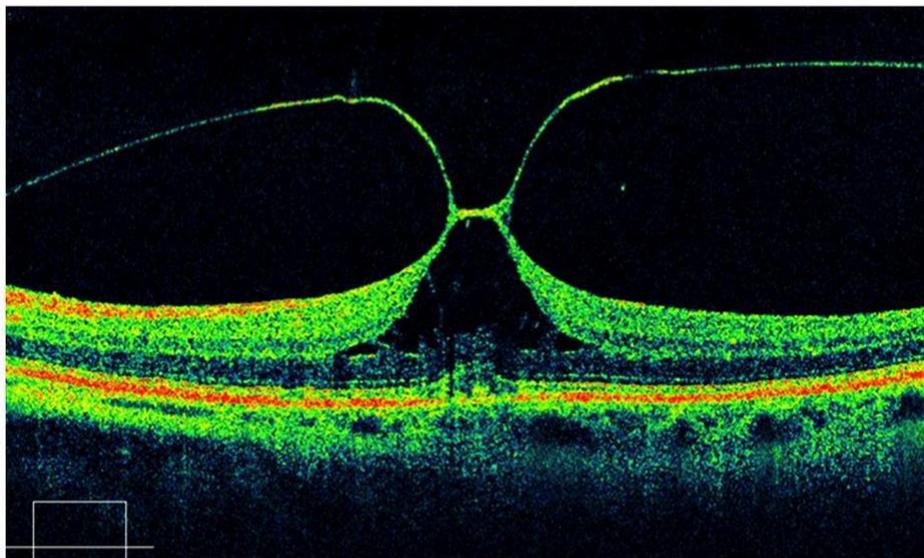
15- Rôle du vitré dans l'œdème maculaire

La liquéfaction du vitré est un processus physiologique favorisé par l'âge, dont la conséquence est le décollement progressif du cortex vitréen postérieur. (7)

Certaines conditions pathologiques comme le diabète ou l'inflammation chronique sont à l'origine d'une liquéfaction précoce du vitré, associée à des adhérences vitréorétiniennes renforcées, conduisant fréquemment à un vitréoschisis, sans décollement de la hyaloïde postérieure.

Ce décollement postérieur du vitré pathologique est à l'origine de **tractions chroniques** pouvant induire ou entretenir un OM.

Le cortex vitréen postérieur constitue un **réservoir** de cytokines, notamment des cytokines pro-inflammatoires au contact de la rétine, favorisant l'OM.



Traction du vitré sur la macula

Le vitré est à ce titre une cible thérapeutique importante dans le traitement de certains OM.(82)

16- Flux sanguin et oxygénation rétinienne : Liens avec l'œdème maculaire

Le débit sanguin rétinien dépend de la pression de perfusion (différence entre la pression dans l'artère centrale de la rétine et la pression intra-oculaire), de la résistance propre des vaisseaux rétiniens et de la viscosité sanguine.

L'apport en oxygène de la rétine dépend de deux sources : les réseaux vasculaires rétinien et choroïdien. La pression partielle en oxygène dans la rétine varie avec la proximité vasculaire et est minimale au niveau des segments internes des photorécepteurs.

L'autorégulation du flux sanguin rétinien maintient constant l'approvisionnement de la rétine en substrats métaboliques et en oxygène. Elle amortit les variations de pression artérielle, de pression intra-oculaire et des besoins métaboliques. (6)

Le seul mécanisme par lequel les vaisseaux rétiniens peuvent exercer cette autorégulation est une variation de diamètre. Différents facteurs sont impliqués dans l'autorégulation, tels que l'oxyde nitrique qui induit une vasodilatation et l'endothéline 1 qui induit une vasoconstriction artériolaire.

Lors des microangiopathies ischémiques, la diminution du débit sanguin de la rétine entraîne une hypoxie tissulaire au niveau de la rétine interne et des altérations de la BHR interne, à l'origine d'un œdème rétinien.

Les altérations hypoxiques des cellules neuronales et gliales de la rétine interne et l'œdème extracellulaire lié à la perméabilité pathologique de la BHR interne aboutissent à la formation de l'œdème maculaire.

(La photocoagulation, les inhibiteurs des facteurs vasoprolifératifs et le contrôle des facteurs systémiques, en réduisant l'hypoxie et rétablissant la régulation du débit, peuvent réduire l'œdème rétinien).

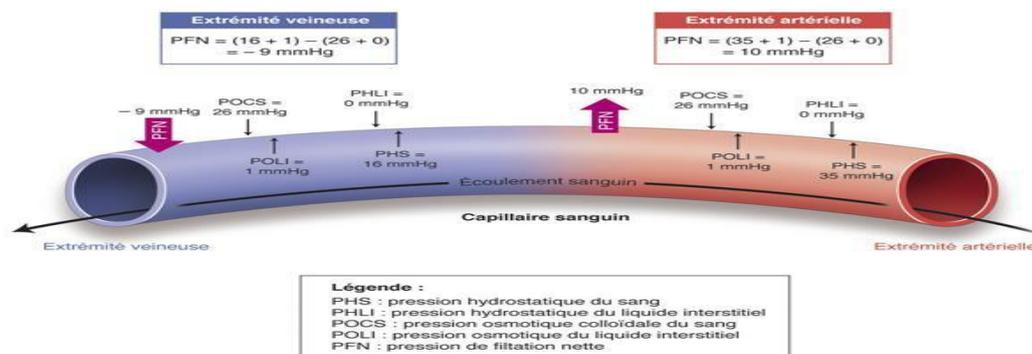


Schéma figurant la dynamique des échanges capillaires selon la loi de Starling.

(84)



17- Les grandes étiologies des œdèmes maculaires :

Les causes d'œdème maculaire sont multiples :

- A- Œdèmes maculaires diabétiques
- B- Œdèmes maculaires lors des occlusions veineuses rétiniennes
- C- Œdèmes maculaires post chirurgicaux : syndrome d'Irvine--Gass (c'est un œdème maculaire se développant après chirurgie ophtalmique, Il est la principale cause de baisse d'acuité visuelle après chirurgie)
- D- Œdèmes maculaires lors de la dégénérescence maculaire liée à l'âge
- E- Œdèmes maculaires survenant lors des anomalies de l'interface vitréorétinien
- F- Œdèmes maculaires liés à des causes vasculaires
- G- Œdèmes maculaires liés à des tumeurs
- H- Œdèmes maculaires liés à des prises médicamenteuses
- I- Œdèmes maculaires liés aux hérédo-dégénérescences et télangiectasies maculaires
- J- Œdèmes maculaires liés aux chorioretinites séreuses centrales, aux épithéliopathies rétiniennes diffuses et à la maladie de Coats(6)

Dans cette thèse nous allons se focaliser sur l'œdème maculaire diabétique :

I. Définition de l'œdème maculaire diabétique

En 2021, la prévalence mondiale du diabète était estimée à 10.5% chez les adultes âgés de 18 ans et plus, soit plus de 536.6 millions de personnes dans le monde. (8)

L'OMD représente ainsi **la principale** cause d'OM dans la pratique ophtalmologique.(9) Cette complication oculaire sévère est le principal responsable de la **baisse d'acuité visuelle** chez le patient **diabétique** avec la rétinopathie diabétique proliférante.

L'OMD représente, à lui seul, la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans. Son incidence est directement liée à **la durée** du diabète et au **degré** de rétinopathie diabétique (RD) : ainsi un patient diabétique de type 1 diagnostiqué avant 30 ans voit le risque d'OM passer de 0 % avant 5 ans à 29 % au bout de 20 ans ou plus. (6)

La particularité de l'OMD est d'être très **dépendant des facteurs systémiques** (équilibre du diabète et tension artérielle essentiellement).

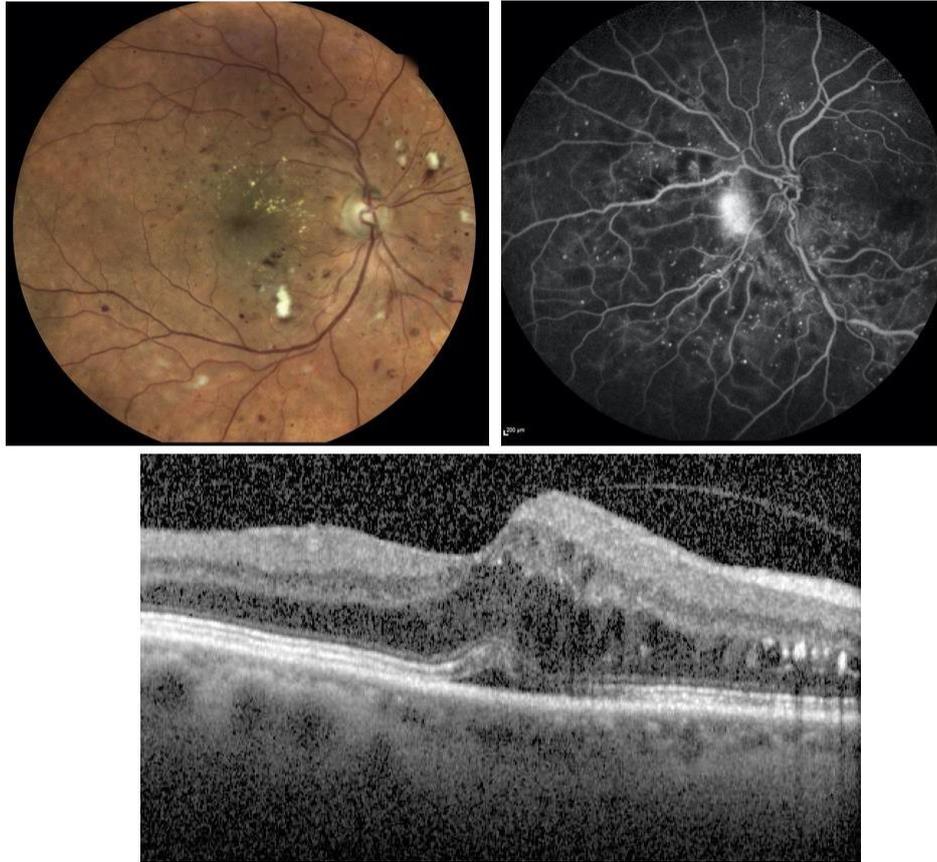
Dans les pays industrialisés, la prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif est de l'ordre de 3 %.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique est plus élevée dans les populations d'origine africaine, vivant dans les pays industrialisés, et latino- américaine. (10)

La situation apparaît beaucoup plus préoccupante, notamment chez les minorités d'origine africaine et latino--américaine des pays développés.(10)

Les diabétiques asiatiques pourraient également avoir un risque d'OMD légèrement supérieur à celui des diabétiques d'origine européenne.

Au total, le nombre de cas d'OMD est certainement amené à augmenter dans les prochaines années, en raison de l'augmentation de la prévalence du diabète.



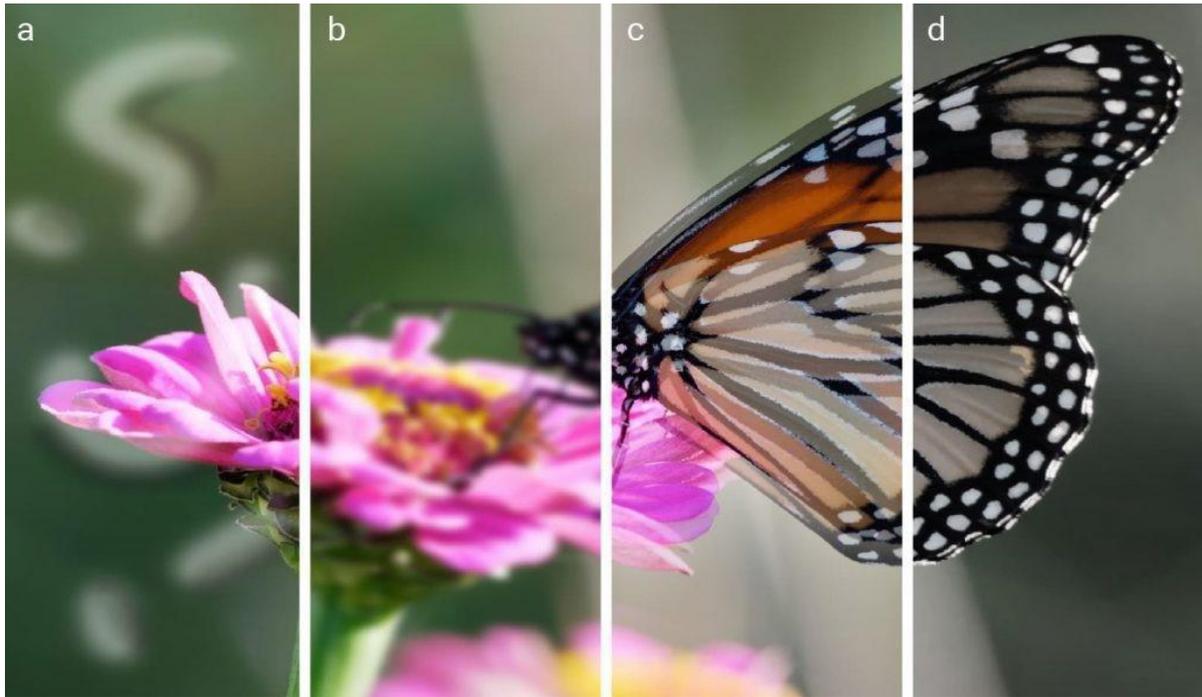
Rétinopathie diabétique avec œdème maculaire (85)

II. Signes cliniques de l'œdème maculaire diabétique :

Les symptômes d'un OMD apparaissent la plupart du temps lentement et de manière insidieuse et ne sont souvent pas du tout perçus par les personnes concernées dans la phase initiale.(11)

Ce n'est qu'aux stades avancés que l'OMD entraîne des problèmes notables tels que :

- Dégradation de l'acuité visuelle
- Trouble de la vision des couleurs
- Taches dans le champ de vision
- Vision déformée et floue
- Difficultés à lire
- « Pluie de suie » devant l'œil, lorsque se produisent des saignements à l'intérieur du globe oculaire, dans ce que l'on appelle le corps vitré

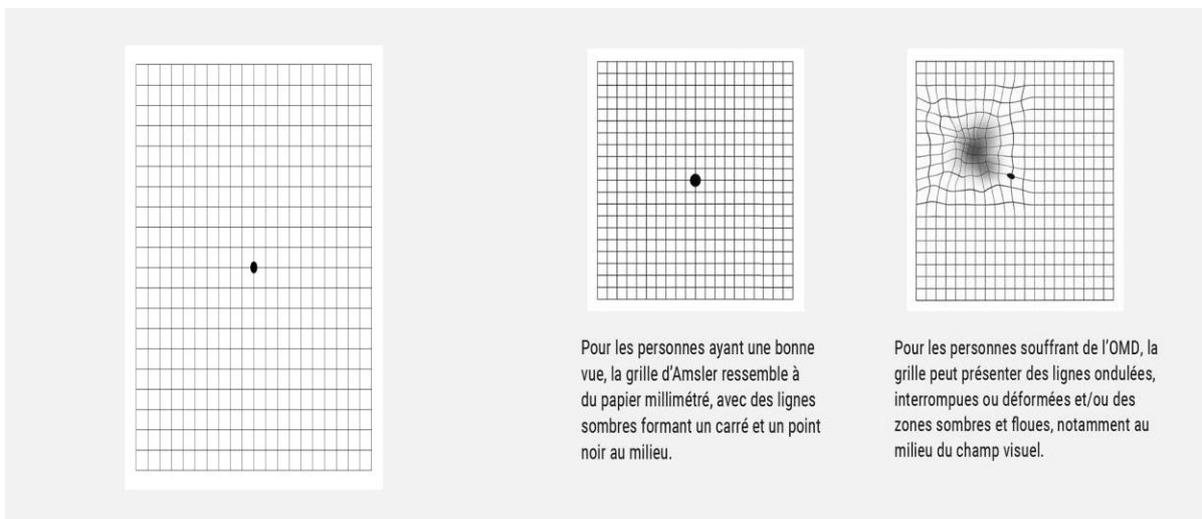


Manifestation de l'oedème maculaire diabétique(86)

- A : opacités du corps vitré (corps flottants)
- B : vue floue
- C : vue double
- D : les couleurs paraissent moins intenses

Au début, l'OMD ne génère aucune douleur ni signes particuliers. Les personnes diabétiques peuvent ainsi en être atteintes, sans ressentir le moindre trouble visuel et donc sans le savoir.

Puis, avec le temps, certains symptômes apparaissent : baisse de l'acuité visuelle et notamment gêne à la lecture ; perte de sensibilité aux contrastes ; difficulté à percevoir correctement les couleurs ; perte de la vision des détails ; difficulté à reconnaître les visages ; et enfin, vision trouble.

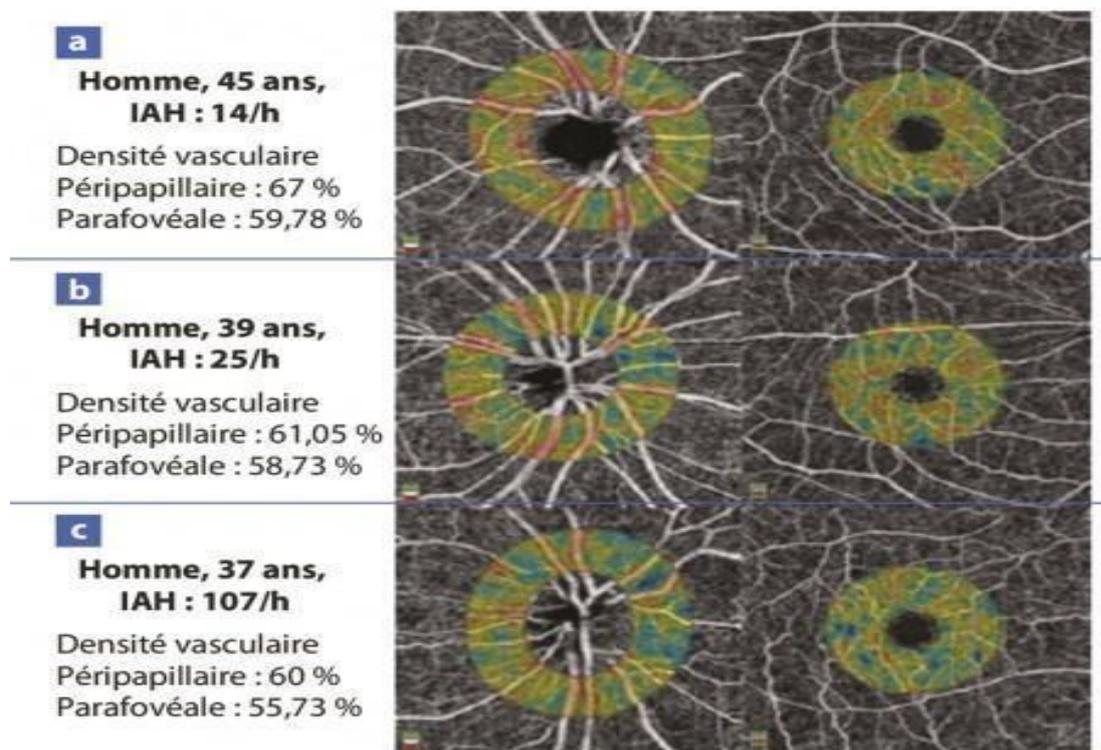


*Le test de la grille d'Amsler
(86)*

III. Facteurs de risque de l'œdème maculaire du diabétique

Les facteurs de risque majeurs de l'OMD sont le **type** et la **durée** d'évolution du diabète, la qualité du **contrôle glycémique** et l'**hypertension artérielle** et la **sévérité** de la rétinopathie diabétique.

- Ainsi, la prévalence et l'incidence de l'OMD sont plus élevées chez les diabétiques de **type 1** et chez les diabétiques **insulinotraités**.
- Le risque d'OMD est multiplié par plus de 4 après 20 ans de diabète, ainsi que pour des valeurs d'HbA1c supérieures à 9 % par rapport aux valeurs inférieures ou égales à 7 %.(6)
- Ce risque est multiplié par 2 chez les diabétiques **hypertendus**.(6)
- Ces facteurs étant également prédominants pour la rétinopathie diabétique, il existe un lien fort entre la survenue d'un OM et la sévérité de la rétinopathie.
- La dyslipidémie (notamment une élévation du cholestérol plasmatique) est également associée à une augmentation du risque d'OMD, dans des proportions plus modestes (multiplication par 1,5 environ).(6)
- Ces facteurs systémiques font l'objet d'une prise en charge intensive (contrôle régulier, adaptation des traitements antidiabétiques, antihypertensifs et hypolipémiants) afin de normaliser le mieux possible ces paramètres.
- De nombreux autres facteurs de risque généraux ont été étudiés, tels que la **néphropathie**, l'**anémie**, les **apnées du sommeil** et la **grossesse**.
 - La **néphropathie diabétique** est une complication microvasculaire bien connue chez les diabétiques. Elle se caractérise par une diminution de la filtration glomérulaire et une micro-albuminurie. L'**hypoprotidémie** induite est responsable d'une diminution de la pression oncotique qui favorise les œdèmes tissulaires. Plusieurs études ont ainsi montré une association positive entre micro-albuminurie et OMD, indépendamment des facteurs de risque communs à ces complications. Le traitement par **hémodialyse** a également été avancé comme pouvant influencer l'épaisseur rétinienne en OCT.(6)
 - Les **apnées du sommeil** semblent très fréquemment associées à l'OMD. En effet, le syndrome d'apnée de sommeil est un facteur indépendant d'apparition et d'aggravation de la rétinopathie diabétique. Ceci soulève l'intérêt de son dépistage systématique et de sa prise en charge rapide. Elles pourraient aggraver l'OMD en causant une **hypoxie**, une **hypercapnie** (augmentation du dioxyde de carbone dans le sang), ainsi qu'une **hypertension**. (6,12,13)



Syndrome d'apnées du sommeil et diabète – Figure (87)

Figure. Cartographie de la densité vasculaire obtenue en OCT--angio-graphie des régions parapapillaire et périfovéale selon la sévérité du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). On constate une dégradation des paramètres de densité vasculaire selon la sévérité du SAOS. Stade minime (a), modéré (b) et sévère (c).

- La **progression** de la rétinopathie diabétique au cours de la **grossesse** a été bien démontrée. (14)

- Un facteur de risque d'OMD non systémique reste essentiel à considérer : il s'agit de la survenue ou de l'aggravation d'un OMD dans les suites d'une **chirurgie oculaire**, notamment de la **cataracte**, les yeux diabétiques ont une incidence élevée d'augmentation de l'épaisseur du point central sur l'OCT après chirurgie de la cataracte, associée à une perte de vision à 1 mois, avec une récupération visuelle limitée à 3 mois.(15) Un traitement pour prévenir cela pourrait améliorer les résultats chez des individus similaires après la chirurgie. Cette situation semble d'autant plus marquée que la durée d'évolution du diabète est importante (> 10 ans) et qu'il existe une insulino dépendance.

Enfin, d'autres facteurs de risque généraux ont également été avancés tels que la consommation d'alcool, l'obésité, l'hypothyroïdie, l'inflammation, la dysfonction endothéliale ou, plus récemment, la déficience en vitamine D.

IV. Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes intriqués.

L'hyperglycémie chronique est le principal facteur à l'origine de l'OMD.

En situation d'hyperglycémie chronique, quatre voies biochimiques principales sont activées :

- **La cascade des polyols**
- **La voie des produits avancés de la glycation**
- **La voie de la protéine kinase C**
- **La voie des hexosamines**

Ces voies augmentent le **stress oxydatif**, l'**inflammation**, l'**hypoxie** et la **dysfonction vasculaire**.⁽¹⁶⁾ Il en résulte l'activation de différents facteurs de croissance et cytokines, tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF), les angiopoïétines, le tumor necrosis factor (TNF), les interleukines (IL), les métalloprotéinases matricielles (MMP) qui contribuent à la rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne et à l'OMD.

V. La rupture de la barrière hémato- rétinienne (BHR) interne

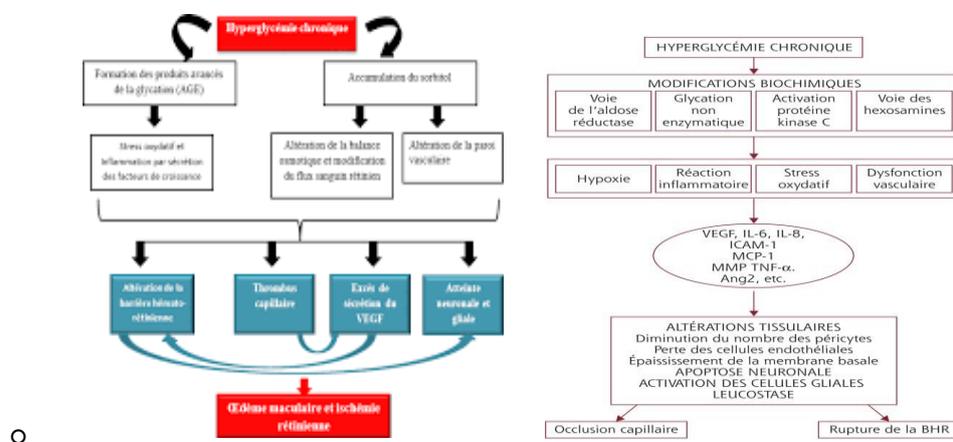
La rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) interne est le principal mécanisme à l'origine de l'OMD. (6) Elle est due à la fois à une altération des systèmes de jonction situés entre les cellules endothéliales rétiniennes, sous l'effet du vascular endothelial growth factor (VEGF) et de diverses cytokines inflammatoires, et à une augmentation du transport transcellulaire à travers les cellules endothéliales rétiniennes sous l'effet du VEGF.

VI. Dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne interne

L'altération de la BHR interne survient précocement au cours du diabète, avant même l'apparition de signes cliniques de rétinopathie diabétique (RD). Elle est caractérisée par une perte de péricytes, un épaissement de la membrane basale des capillaires rétinien et une diminution du nombre des cellules endothéliales.

Ces lésions tissulaires sont la conséquence des différentes modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique.

Il en résulte une hyperperméabilité diffuse qui contribue à l'aggravation de la RD.



Physiopathologie de l'OMD

Physiopathologie de l'œdème maculaire du diabétique (88)

VII. Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples :

1. Augmentation du flux paracellulaire

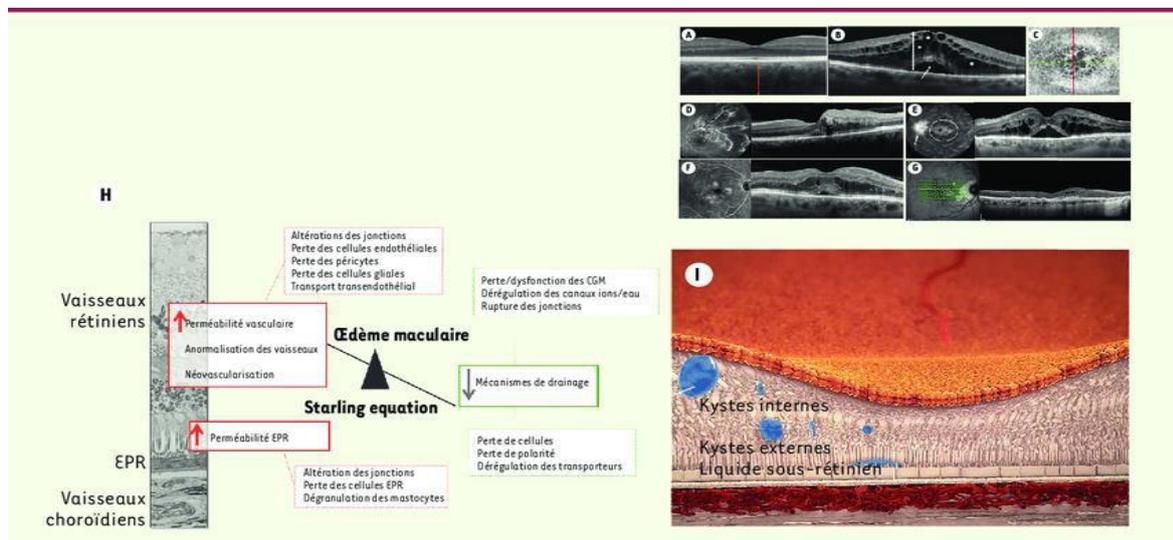
Au cours du diabète, le passage de flux des capillaires rétinien vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire à travers les systèmes de jonctions altérés.

- On peut observer **une désorganisation des complexes protéiques** au niveau des systèmes de jonction des cellules endothéliales rétinien avec une diminution du taux d'**occludines** et de **cadhérines** ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité rétinienne.

Cette hyperperméabilité rétinienne résulte majoritairement de l'action du VEGF sur les protéines des jonctions serrées des cellules endothéliales rétiniennes.

- Des taux élevés de VEGF ont été retrouvés dans le vitré de patients atteints d'OMD.
- L'augmentation du VEGF entraîne une **phosphorylation rapide** de l'**occludine** et de la **protéine ZO-1**. Il existe une corrélation entre l'augmentation du VEGF-A et l'augmentation de la perméabilité rétinienne, ainsi que de la diminution de la concentration en protéine ZO-1 dans le vitré de patients diabétiques.
- Des taux élevés de cytokines inflammatoires ont été retrouvés dans le vitré ou l'humeur aqueuse de patients atteints d'OMD, notamment d'**IL-6, IL-8 et de chemokine ligand 2 (CCL2)**.(17)
- Une **leucostase** accrue (adhésion de leucocytes à la paroi endothéliale des capillaires rétiniens) est observée dès les stades très précoces de la RD. Elle jouerait un rôle majeur dans la rupture de la BHR interne. L'adhésion des leucocytes à la paroi des capillaires rétiniens est secondaire à l'expression **accrue** de molécules inflammatoires d'adhésion, notamment d'intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) à la surface des cellules endothéliales. Il s'ensuit un recrutement important de monocytes dans la rétine, induit par l'augmentation de CCL2.
- Dans la rétine, les **monocytes activés** se différencient en **macrophages**, qui secrètent VEGF et cytokines inflammatoires : angiopoïétine 2 (Ang2), TNF- α , IL, MMP-2 et MMP-9. Celles-ci, à leur tour, agissent sur la BHR interne et créent ainsi un **cercle vicieux** aggravant l'OM.
- L'**hypoxie** joue également un rôle dans la rupture de la BHR par l'intermédiaire de l'**hypoxiainductible factor 1 (HIF-1)**, principal régulateur de l'homéostasie en oxygène ; ce facteur joue également un rôle dans la stimulation de l'**angiogenèse**, pour améliorer l'oxygénation tissulaire, et aussi dans la survie neuronale.
- La perte des **péricytes**, observée très tôt au cours de la RD, participe à la rupture de la BHR interne. En effet, les péricytes jouent un rôle important dans la stabilisation des capillaires rétiniens, ils secrètent le transforming growth factor β (TGF- β), qui **inhibe la prolifération** des cellules endothéliales. La perte des péricytes résulterait de la diminution des taux de **plateletderived growth factor β (PDGF- β)** , mais aussi de la migration des péricytes sous l'effet de l'**Ang2**, dont des taux élevés ont été retrouvés dans le vitré de patients **diabétiques**.

- Enfin, la **diminution d'épaisseur du glycocalyx** (un manteau membranaire constitué de glucides fixés à la surface de la membrane cellulaire) des cellules endothéliales au cours du diabète, ainsi que **l'épaississement de la membrane basale des cellules endothéliales** favoriseraient également l'augmentation de la perméabilité vasculaire.(6)



Images de formes cliniques d'œdèmes maculaires (OM) en tomographie à cohérence optique (OCT) et en angiographie à la fluorescéine.(89)

2. Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF

L'augmentation de la perméabilité rétinienne résulterait également de l'augmentation du transport transcellulaire à travers la cellule endothéliale, par **transcytose** de vésicules de cavéoline, sous l'effet du VEGF.

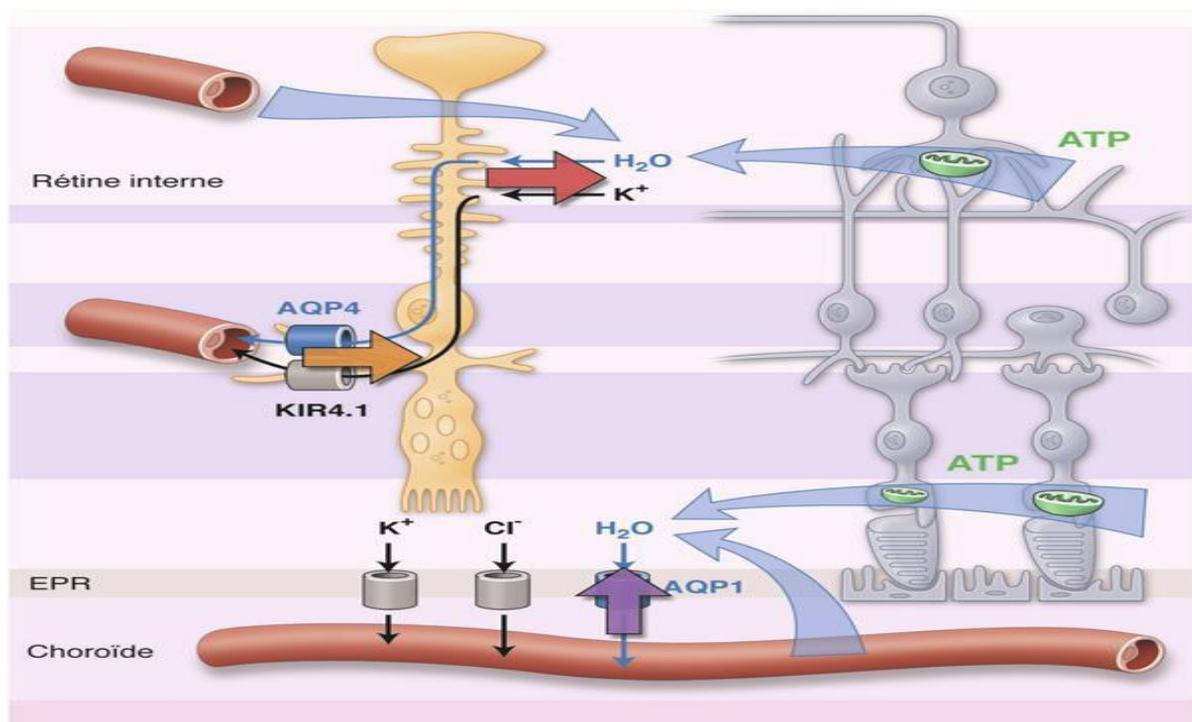
Celle--ci permet de transporter des **protéines de grande taille**, avec un haut pouvoir **osmotique**, du pôle apical de la cellule vers son pôle basal. Une protéine a été identifiée comme favorisant le passage transcellulaire : la protéine **plasmalemma vesicle associated protein (PLVAP)** qui n'est exprimée, au niveau de la cellule endothéliale rétinienne, qu'en cas de **rupture de la BHR interne**. (18)

Son activité est associée à l'expression du VEGF : il semble que PLVAP joue un rôle clé dans la régulation de la perméabilité transcellulaire induite par le VEGF.

- Il existe également une altération des mécanismes de déshydratation de la rétine par les cellules gliales de Müller et par l'épithélium pigmentaire

3. Altération des mécanismes de réabsorption

- Les mécanismes de résorption sont altérés au cours du diabète avec une délocalisation des canaux aqueux et potassiques des CGM, ce qui empêche l'élimination d'eau et de potassium intracellulaire vers les vaisseaux rétinien et le vitré, et entraîne leur ballonnisation.
 - La BHR externe est également altérée.
 - On observe également une diminution de l'occludine dans les cellules de l'EPR et dans la membrane limitante externe (MLE).
 - Lors de l'ouverture de la BHR, les lois de Starling influencent le mouvement net de l'eau et des solutés en dehors des capillaires menant à la formation de l'OM .
-
- Ces altérations pourraient favoriser la liquéfaction et la déstabilisation du vitré. De plus, l'adhésion vitréorétinienne demeure souvent forte malgré la liquéfaction du gel.(7)La déstabilisation du cortex central, associée à l'attachement persistant du cortex vitréen à la rétine, peut causer une **traction** sur la macula et contribuer au développement de l'OM. Un tel mécanisme est évident dans le cas d'OMD avec hyaloïde postérieure tendue et épaisse, pour laquelle la vitrectomie a démontré son efficacité.
 - La traction mécanique par une membrane épitréinienne peut également aggraver l'œdème et être relâchée par une exérèse chirurgicale.
 - Enfin, le cortex vitréen postérieur constitue un réservoir dans lequel peuvent s'accumuler facteurs de croissance et cytokines inflammatoires au contact de la rétine, exacerbant l'OMD.



Composante cytotoxique de l'œdème.(90)

4. Altération du complexe neurovasculaire

L'intégrité anatomique et fonctionnelle du complexe neurovasculaire est indispensable au bon fonctionnement de la BHR interne, le complexe neurovasculaire qui est constitué des neurones, des cellules gliales (Incluant astrocytes, cellules gliales de Müller (CGM) et microglie), des cellules endothéliales et des péricytes est caractérisée par un contact physique intime et des interactions fonctionnelles entre ses différents composants.

Ainsi, astrocytes, CGM, et péricytes coopèrent pour constituer les différents composants de la BHR interne permettant le maintien de son étanchéité.

L'intégrité anatomique et fonctionnelle de ce complexe est donc indispensable au bon fonctionnement de cette barrière. Or, si la RD a été longtemps considérée comme une pathologie primitivement microvasculaire, il est maintenant admis qu'il existe une atteinte neuronale (apoptose des cellules ganglionnaires) et une activation précoce des cellules gliales de la rétine, notamment des cellules de Müller, qui affectent le bon fonctionnement de la BHR interne au cours de la RD. (19)

La chronologie des événements n'est néanmoins pas claire, et il existe deux hypothèses : rupture initiale de la BHR interne entraînant une modification de la composition des liquides extracellulaires source d'atteinte neuronale ou, a contrario, apoptose neuronale initiale induite par l'hyperglycémie chronique, à l'origine de la rupture de la BHR interne.

VIII. Diagnostic clinique de l'œdème maculaire diabétique :

1- Examen biomicroscopique

L'OMD est défini par un épaissement de la rétine maculaire, lié à une accumulation de liquide dans la rétine. Son diagnostic clinique repose sur la constatation de cet épaissement rétinien en biomicroscopie et/ou sur la présence d'exsudats lipidiques dans la région maculaire.

A- Épaississement rétinien

L'épaississement rétinien est plus ou moins visible à l'examen clinique, selon l'importance de l'œdème.

Il peut être localisé à une partie de la macula, souvent associé dans ce cas à des exsudats circinés ou plus diffus. Il est parfois possible de visualiser des logettes intra rétiniennes maculaires, on parle alors d'œdème maculaire cystoïde (OMC). Lorsqu'il est modéré, l'épaississement peut être difficile à diagnostiquer, l'estimation biomicroscopique de l'épaisseur rétinienne est

subjective et l'examen clinique permet seulement de diagnostiquer des épaissements supérieurs à 1,6 fois la normale. (20)

B- Exsudats lipidiques

Les exsudats lipidiques sont fréquemment rencontrés dans le cadre de l'OMD. Les exsudats correspondent à une accumulation de dépôts lipidiques dans la rétine témoignant d'une diffusion anormale de constituants plasmatiques par rupture de la BHR interne, au niveau des micro-anévrismes et des AMIR.

En effet, leur paroi laisse diffuser non seulement du sérum, mais aussi des substances de gros poids moléculaire telles que les lipoprotéines qui seront à l'origine des exsudats.

Toutefois, si les composants de faible poids moléculaire peuvent être réabsorbés par les capillaires sains et/ou l'épithélium pigmentaire, les lipoprotéines sont trop volumineuses et s'accumulent à la jonction de la rétine œdématisée et de la rétine saine. Elles précipitent dans les couches plexiformes externe et interne de la rétine formant les exsudats « durs » ou « lipidiques ».

Ils sont visibles sous forme de dépôts jaunâtres, intra-ou sous-rétiniens, autour ou au sein même de la macula.

Ils prennent fréquemment une disposition en « couronne » (exsudats circinés) autour des anomalies microvasculaires dont ils sont issus (micro-anévrismes et anomalies microvasculaires intrarétiniennes [AMIR]) : dans ce cas, ils sont localisés en bordure de la zone d'épaississement rétinien (œdème souvent appelé « focal ». Ils peuvent également prendre une disposition radiaire stellaire, caractéristique de la région centrale, du fait de l'anatomie des fibres de Henlé. Les exsudats intra rétiniens, situés dans la région maculaire, n'entraînent probablement pas, à eux seuls, de baisse visuelle, c'est l'œdème rétinien qui les accompagne qui en est responsable. (6)

Lorsqu'il existe une exsudation massive et chronique, les exsudats s'organisent et réalisent une plaque d'exsudation sous-maculaire et sont alors souvent associés à une destruction des photorécepteurs et une baisse de la vue irréversible.

C- Autres lésions de la rétinopathie diabétique associées à l'œdème maculaire

L'examen du fond d'œil va permettre de mettre en évidence un certain nombre d'éléments sémiologiques caractéristiques de la rétinopathie diabétique (RD), faisant partie de l'OM ou associés à celui-ci :

- Les **micro-anévrysmes** sont les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD et sont toujours présents en cas d'OMD. Ils correspondent à de petites lésions arrondies rouges. Ils sont à l'origine d'un œdème localisé que l'on qualifie alors de focal.
- Des **microhémorragies** sont également souvent présentes dans la région maculaire chez les patients porteurs d'OMD.

On distingue plusieurs types d'hémorragies :

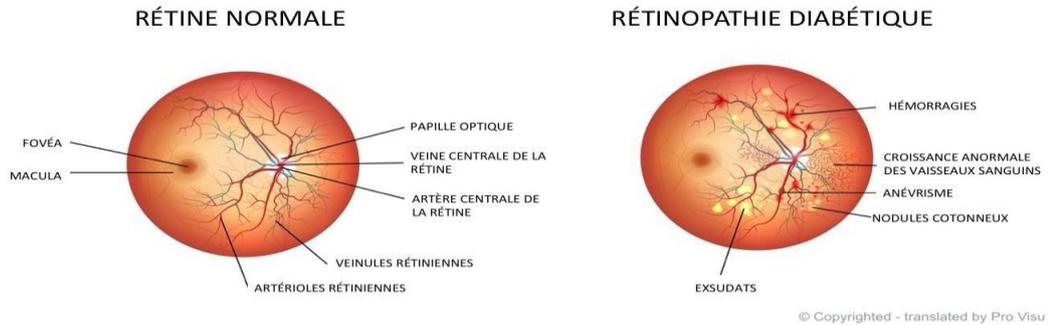
Des **hémorragies punctiformes**, lésions arrondies rouges, de petite taille, bien limitées, parfois difficiles à différencier des micro-anévrysmes.

Des **hémorragies en taches**, de plus grand diamètre, volontiers irrégulières, situées plus profondément dans la rétine.

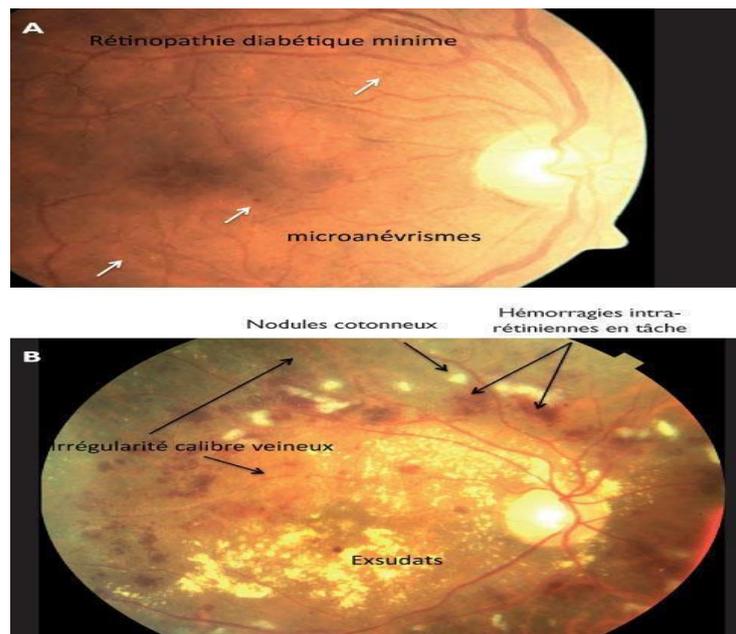
Des **hémorragies en flammèches** superficielles situées au niveau des fibres optiques, souvent en rapport avec l'existence d'une hypertension artérielle associée au diabète.

- Des **nodules cotonneux** peuvent être présents chez certains patients au niveau du pôle postérieur.

RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE



Différents stades : de la RDNP minime à la maculopathie ischémique(91)

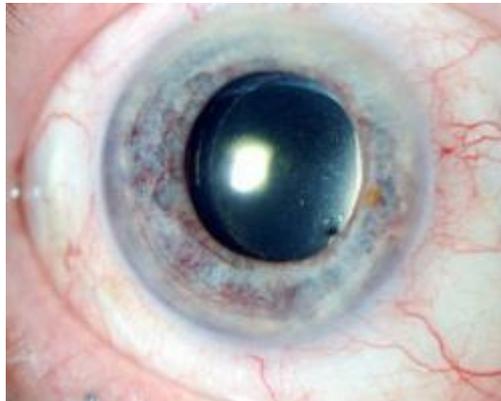


A. *Rétinopathie diabétique minime* B. *Rétinopathie diabétique sévère associée à une maculopathie cliniquement significative.*(92)

Rubéose irienne

Un examen attentif du segment antérieur est toujours réalisé avant dilatation pupillaire à la recherche d'une rubéose irienne (c'est la prolifération dans l'angle iridocornéen de

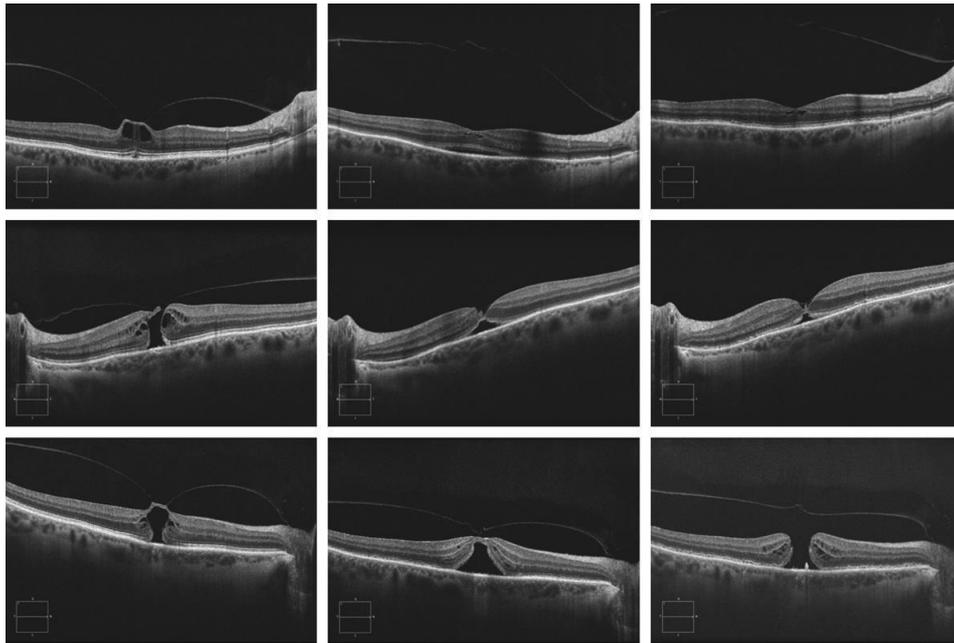
néovaisseaux en réponse à une ischémie rétinienne étendue. L'apparition et le développement des néovaisseaux iriens conduisent à des modifications de l'angle iridocornéen entraînant une élévation de la pression intraoculaire aboutissant spontanément à la cécité dans un contexte hyperalgique).(21)



Photographies de l'œil droit à la lampe à fente : rubéose irienne avec glaucome néovasculaire sur pathologie ischémique rétinienne périphérique(93)

2- Examen du vitré

L'examen biomicroscopique apprécie enfin l'état du vitré. Il recherche : un décollement complet du vitré attesté par la présence d'un anneau de Weiss (c'est un type de corps flottants de forme circulaire, allongé ou ovale, il survient vers 55 ans de manière assez brutale. Il fait généralement suite au décollement postérieur du vitré au niveau du nerf optique et se présente sous la forme d'un anneau)(22) ; la présence d'adhérences vitréomaculaires, d'une hyaloïde postérieure épaissie ou d'une membrane épimaculaire qui seront analysées plus finement par l'OCT.(6)



a
b
c

a. Patient présentant une menace de trou maculaire (stade IA). L'attache vitréomaculaire est rompue au 8^e jour et le profil fovéolaire tend vers la normalisation à 1 mois. L'attache papillaire persiste cependant. b. Patient présentant un petit trou maculaire de pleine épaisseur de stade II. La hyaloïde postérieure est complètement détachée au 8^e jour et la continuité du tissu rétinien maculaire restaurée. Il persiste des altérations architecturales avec un kyste rétrofovéolaire qui tend à diminuer entre le 8^e jour et le 1^{er} mois. c. Patient présentant une menace de trou maculaire (stade IB). L'attache vitréomaculaire persiste au 8^e jour et un trou maculaire de pleine épaisseur de stade 3 est observé au contrôle à 1 mois. Le patient a ensuite été traité avec succès par vitrectomie.(94)

3- Photographies du fond d'œil

La photographie du fond d'œil est le complément indispensable à l'examen biomicroscopique du fond d'œil. Elle est plus sensible que l'examen biomicroscopique du fond d'œil pour détecter et quantifier les signes de RD.

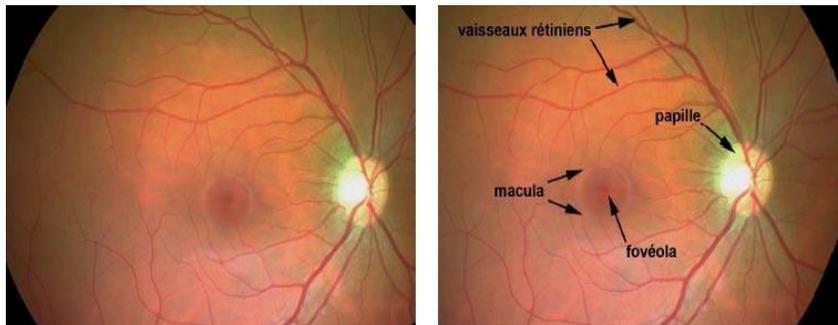
Un OM peut être suspecté devant la présence d'exsudats au pôle postérieur ou de logettes cystoïdes. Lors des premières études cliniques, la présence et la sévérité de l'OM étaient appréciées sur des photographies stéréoscopiques du pôle postérieur. Elles sont avantageusement remplacées actuellement par l'examen par OCT.

Un panoramique photographique complet du fond d'œil est indispensable, comprenant une photographie du pôle postérieur et huit clichés de la périphérie rétinienne, réalisés après dilatation pupillaire.(6)

La photographie du fond d'œil permet de visualiser les différents signes de la RD et de quantifier l'ischémie rétinienne périphérique. La gravité de cette dernière est estimée par le nombre et la sévérité de signes cliniques aisément reconnaissables sur les photographies du fond d'œil tels que :

- les hémorragies intrarétiniennes « en taches ».
- les anomalies veineuses à type de dilatation veineuse irrégulière « en chapelet » ou de boucles veineuses.
- les AMIR.
- les néovaisseaux pré-rétiniens ou prépapillaires.

L'examen par photographies du fond d'œil permet ainsi de quantifier la sévérité de la RD.



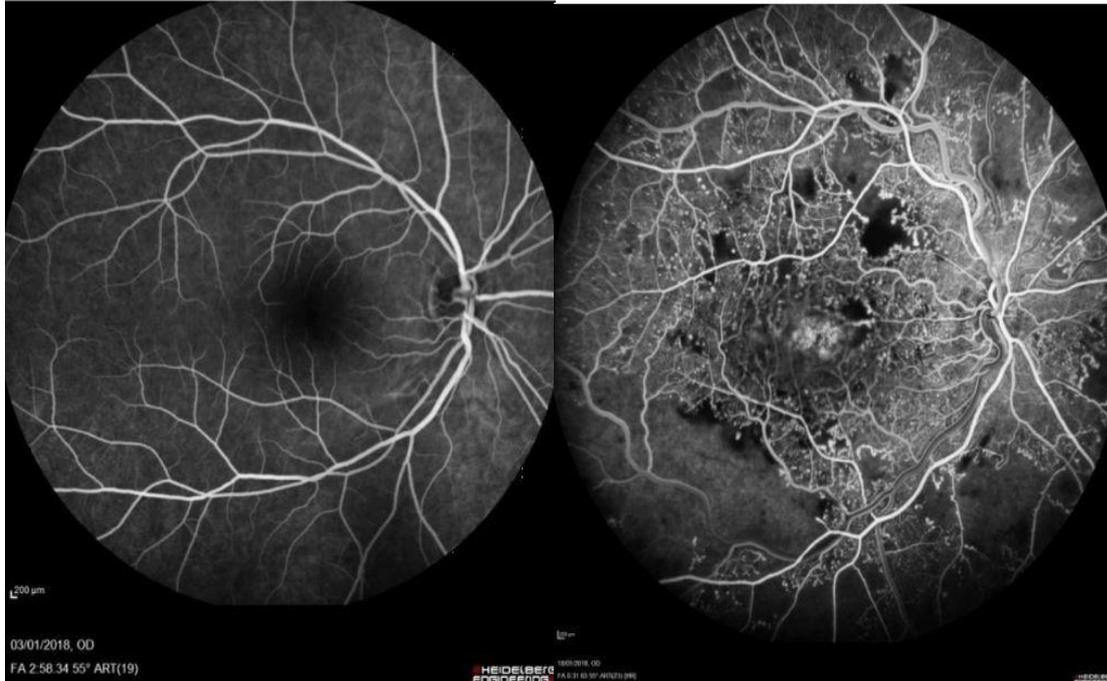
Fond d'œil normal(95)

4- Angiographie à la fluorescéine :

L'angiographie à la fluorescéine (AF) a été pendant longtemps le seul examen de diagnostic et d'évaluation de la sévérité de la RD.

Elle a été remplacée en partie par les photographies du fond d'œil, moins invasives, pour l'évaluation de l'ischémie rétinienne périphérique, mais elle garde encore toute sa place dans l'évaluation de la perfusion maculaire.

L'angiographie permet de suivre avec précision l'histoire naturelle de la microangiopathie diabétique. On peut distinguer schématiquement trois stades : un stade infraclinique, un stade de micro- angiopathie débutante et la maculopathie diabétique (ou micro- angiopathie sévère).(6)



Œil normal

œil pathologique (96)

A- Stade infraclinique de la micro- angiopathie

Les premiers signes de la micro- angiopathie diabétique surviennent au niveau du pôle postérieur, principalement de la maille capillaire périfovéolaire. L'angiographie à la fluorescéine permet de mettre en évidence ces anomalies des capillaires rétiniens liées au diabète, avant que n'apparaissent les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD.

Ces diffusions sont habituellement transitoires et peuvent se manifester lors de la rééquilibration glycémique de début de diabète.

B- Micro- angiopathie débutante

Lorsqu'elle s'aggrave, la micro-angiopathie diabétique se manifeste par l'association de plusieurs lésions : occlusions capillaires, micro- anévrysmes, hémorragies ponctuées superficielles et diffusions.

Initialement peu nombreuses, elles vont augmenter progressivement avec l'aggravation de la micro- angiopathie. Des nodules cotonneux peuvent être également présents.

C- Maculopathie diabétique (microangiopathie diabétique sévère)

On parle de maculopathie diabétique lorsque les occlusions capillaires et diffusions sont sévères et à l'origine d'une ischémie rétinienne maculaire ou d'un OM menaçant la vision.

5- Tomographie en cohérence optique (Optical coherence tomography) (OCT)

L'OCT joue un rôle central dans la prise en charge de l'OMD. Il en permet le diagnostic et le suivi. (16)Grâce à l'analyse des structures intrarétiniennes et de la jonction vitréomaculaire, il peut mettre en évidence des éléments pathogéniques et donne des indications sur le pronostic fonctionnel de l'OMD.

L'OCT permet de mettre en évidence plusieurs lésions qui seraient des indicateurs de mauvais pronostic fonctionnel : exsudats rétrofovéolaires, points hyper- réfléchifs, amincissement de la rétine interne, ruptures de la couche ellipsoïde et/ou de la membrane limitante externe



ZEISS CIRRUS 6000 (97)

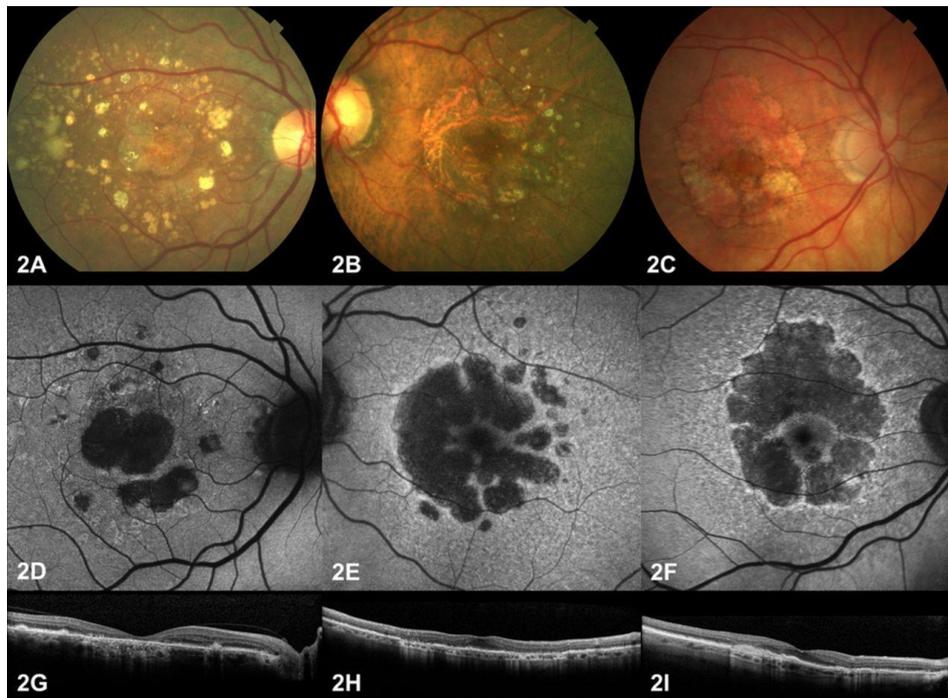
6- Angio-oct et oedème maculaire :

L'OCT- angiographie (OCTA) est une nouvelle technique d'imagerie permettant une visualisation en face de la vascularisation rétinienne sans injection de colorant. L'OCTA permet une analyse précise des deux plexus capillaires rétiens, tandis que ceux-ci apparaissent superposés sur une angiographie à la fluorescéine. Ainsi, chez le sujet normal, l'OCTA a permis de préciser l'architecture des plexus capillaires superficiel et profond.(23)

En cas d'OM, l'OCTA permet de rechercher des anomalies capillaires spécifiques et d'analyser précisément les rapports entre les logettes et les plexus capillaires.

La rétinopathie diabétique (RD) est principalement caractérisée au niveau maculaire par l'apparition de zones de non-perfusion capillaire, la formation de micro-anévrismes et la rupture de la BHR.

L'OCTA permet une analyse tridimensionnelle non invasive de la microcirculation rétinienne au niveau maculaire.



IX. Traitements de l'œdème maculaire diabétique

1- Prise en charge globale de l'œdème maculaire diabétique :

A- Facteurs systémiques et traitements médicamenteux

- Une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % est préconisée chez les patients diabétiques afin de réduire l'apparition de l'OMD. (24)
- La tension artérielle systolique cible conseillée est inférieure à 140 mmHg.
- Les mesures hygiéno-diététiques sont à associer à une alimentation équilibrée, une activité sportive adaptée et l'arrêt du tabac.
- Les dyslipidémies sont à équilibrer préférentiellement avec la prescription d'un fibrate.

Le traitement des facteurs généraux est primordial dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique.

A-1- Équilibre glycémique

Hyperglycémie et œdème maculaire diabétique

L'équilibre glycémique conditionne les complications rétiniennes chez le patient diabétique.

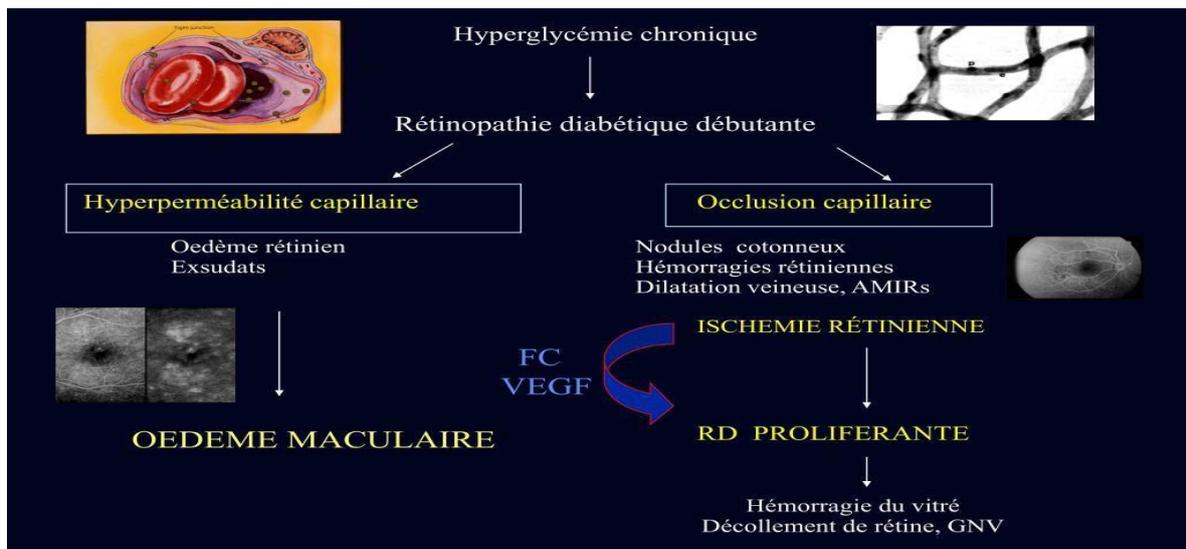
La sévérité et la durée de l'hyperglycémie sont des facteurs majeurs de progression des complications microvasculaires rétiniennes mais aussi rénales et neurologiques chez les patients diabétiques insulino-dépendants.

Plus l'hémoglobine glyquée est élevée, et ce de façon durable, plus le risque de complications est élevé.

La valeur de l'hyperglycémie est considérée comme le facteur de risque de développement et de progression de l'OM le plus robuste.

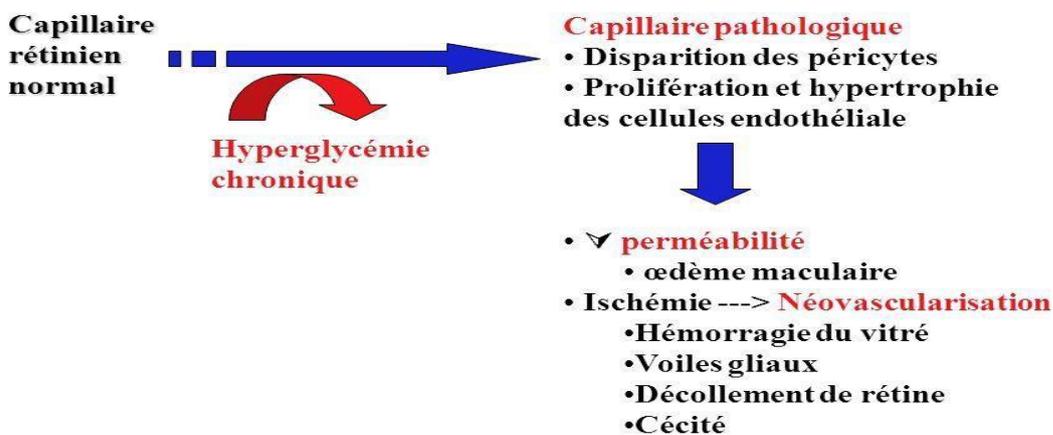
Une augmentation de 1 % du taux de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 22 % de l'incidence de l'OM chez les diabétiques de type 1. (6)

L'équilibre glycémique a un retentissement direct sur l'acuité visuelle des patients diabétiques. Une augmentation de 1 % du taux de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 28 % de la survenue d'une mauvaise acuité visuelle (définie comme inférieure à 5/10).



Lien entre hyperglycémie chronique et œdème maculaire diabétique

ÉTIOLOGIE



Prise en charge de l'hyperglycémie

L'équilibre glycémique doit donc être une priorité dans le traitement des patients diabétiques. Il semble qu'un contrôle intensif de la glycémie soit à favoriser.(24) La transplantation d'îlots pancréatiques permettrait aussi de limiter la progression de la rétinopathie diabétique. Il faut intensifier le traitement, contrôler la glycémie et éviter les hypoglycémies.

Une hémoglobine glyquée inférieure à 7 % est recherchée. Le traitement initial repose, chez les diabétiques de type 2, sur la modification des comportements (alimentation, activité sportive, arrêt du tabac) associé à de la metformine. En cas de résultat insuffisant, des antidiabétiques oraux sont associés ou un traitement par insuline est instauré (24)

A-2- Équilibre tensionnel

Hypertension artérielle et œdème maculaire diabétique

L'hypertension artérielle (HTA) est très souvent associée au diabète. L'incidence de l'HTA est trois fois plus élevée chez les sujets diabétiques de type 2 que chez les sujets non diabétiques. (24)

Du fait du retentissement de l'HTA sur la microcirculation, une aggravation de la rétinopathie diabétique est attendue en cas de mauvais contrôle pressionnel concomitant.

Il a en effet été démontré que la tension artérielle augmente la pression de perfusion ainsi que la production de monoxyde d'azote dans les vaisseaux rétiniens des sujets diabétiques, conduisant à une dysfonction de l'endothélium vasculaire et à une disparition des péricytes.

L'UKPDS a étudié la relation entre la pression artérielle et la survenue d'une baisse d'acuité visuelle.

Ainsi, au bout de 9 ans de suivi, les patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle strict de leur tension artérielle (défini par une tension artérielle inférieure à 150–85 mmHg) ont présenté **une réduction de 47 %** du risque de perte d'acuité visuelle de plus de 3 lignes ETDRS par rapport aux patients ayant un contrôle pressionnel moins strict (défini par une tension artérielle inférieure à 180–105 mmHg). (25)

Prise en charge de l'hypertension artérielle

Le contrôle de la tension artérielle doit être permanent. En effet, l'effet positif d'un contrôle strict de la tension artérielle sur la progression des altérations microvasculaires, aboutissant à la maculopathie diabétiques, s'estompe rapidement après arrêt du traitement anti-hypertenseur.

Actuellement, aucun traitement hypotenseur n'a pu démontrer définitivement sa supériorité dans la prévention ou la limitation de la progression de la rétinopathie diabétique. Cependant, il semble que les hypotenseurs bloquant le système **rénine-angiotensine** tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (lisinopril, Enalapril) ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (candésartan, losartan), présentent une efficacité supérieure aux autres hypotenseurs dans le cadre de la rétinopathie diabétique.(26)

En effet, l'intérêt de cette classe thérapeutique a été évoqué avec la découverte d'un système rénine-angiotensine dans l'œil dont l'activité est augmentée en cas de rétinopathie diabétique.

Ainsi, le Lisinopril, dans l'étude Euro-diab (27), n'a pas démontré d'effet sur « l'incidence » de la rétinopathie diabétique mais a entraîné une réduction significative de la « progression » de la rétinopathie diabétique.

Le Candésartan, étudié chez des patients diabétiques de type 1 et 2, a permis une réduction de l'incidence de la rétinopathie diabétique de 18 % ($p = 0,0508$) mais pas d'action sur la progression de la rétinopathie. (28)

Dans l'étude RASS, la progression de la rétinopathie diabétique a été observée dans 38 % des cas dans le groupe placebo versus 25 % dans le groupe traité par Enalapril ($p = 0,02$) et 21 % dans le groupe traité par losartan ($p = 0,008$). (29)

En pratique

La tension artérielle doit être contrôlée chez tout patient diabétique. D'après la haute autorité de santé il est recommandé d'obtenir une PA systolique comprise entre 130 et 139 mmHg et une PA diastolique < 90 mmHg à 6 mois au cabinet médical, confirmées par des mesures au domicile (PA diurne en AMT ou en MAPA < 135/85 mmHg). (30)

Chez le sujet âgé de 80 ans ou plus, il est recommandé d'obtenir une PA systolique < 150 mmHg, sans hypotension orthostatique (PAS diurne en AMT ou en MAPA < 145 mmHg).

A-3- Équilibre lipidique

Dyslipidémie et œdème maculaire diabétique

Le rôle des lipides dans la survenue et la progression de la rétinopathie ou maculopathie diabétiques est moins évident que ne le sont ceux de l'hyperglycémie ou de l'hypertension artérielle.

Le DCCT retrouve une association statistiquement significative entre l'incidence de l'OM et les taux sériques de low density lipids (LDL) ou du rapport cholestérol total/high density lipoprotein (HDL) chez des sujets diabétiques de type 1. (31)

Cependant les auteurs concluent que, du fait du retentissement rénal et cardiovasculaire majeur des dyslipidémies chez le patient diabétique, un traitement hypolipémiant est nécessaire.

Prise en charge des dyslipidémies

Les statines permettent de réduire les taux sériques de cholestérol LDL.

Leur efficacité dans la réduction des accidents macrovasculaires chez le patient diabétique a été démontrée. Au niveau ophtalmologique, l'atorvastatine a permis une réduction de l'OM chez des patients diabétiques de type 2 avec une réduction significative de l'incidence des exsudats durs.(32)

Les récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes (peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR]) sont des récepteurs régulant des gènes impliqués dans le métabolisme glycémique et lipidique. Ils interviennent dans la sensibilité cellulaire à l'insuline et l'homéostasie lipidique.

Les **fibrates** sont aussi des agonistes de la PPAR- γ mais leur action principale est le contrôle lipidique.(33)

L'étude Fenofibrate Intervention And Event Lowering In Diabetes (FIELD) a démontré un effet bénéfique des fénofibrates, chez les sujets diabétiques de type 2, dans la réduction des complications microvasculaires rétinienne. (34)

Une diminution de l'incidence de l'OM ainsi que de la nécessité d'un traitement maculaire par laser a été observée dans cette population.

L'étude ACCORD confirme l'effet bénéfique des fénofibrates chez les diabétiques de type 2 avec 6,5 % de progression de la rétinopathie diabétique chez les patients traités versus 10,2 % chez ceux recevant un placebo. (29)

En pratique :

Le contrôle du métabolisme lipidique chez le sujet diabétique est nécessaire, surtout en vue de réduire les complications macro vasculaires. Le premier traitement prescrit est en général une statine.

Les complications microvasculaires rétinienne sont limitées surtout grâce à l'utilisation des fénofibrates.

Le Royaume--Uni préconise un taux de cholestérol total inférieur à 4 mmol/L et un taux de LDL inférieur à 2 mmol/L. L'American Diabetes Association préconise un taux de LDL inférieur à 100 mg/dL, une triglycéridémie inférieure à 150 mg/dL et un taux de HDL supérieur à 40 mg/dL chez l'homme et 50 mg/dL chez la femme.

B- Bilan pré thérapeutique

L'OMD n'est pas une entité unique. Il résulte de plusieurs mécanismes pathogéniques qui peuvent être associés (rupture de la BHR, altération des mécanismes de déshydratation de la rétine. Il peut être aussi aggravé par des facteurs systémiques (HTA) ou oculaires (traction vitréomaculaire).

Il existe donc plusieurs formes cliniques de l'OMD et il est important avant d'entreprendre son traitement de connaître sa nature. Cette démarche aidera à faire le choix thérapeutique le mieux adapté.

Le bilan préthérapeutique a pour but de phénotyper l'OMD mais également le patient. En effet, l'OMD s'inscrit dans une pathologie systémique dont il est l'une des complications et il est donc essentiel de recueillir l'ensemble des données concernant le diabète et les facteurs de risque associés (HTA, dyslipidémie, etc.). Une collaboration interdisciplinaire avec le diabétologue, le médecin généraliste, le cardiologue, le pharmacien etc... est donc un préalable indispensable à la bonne prise en charge d'un OMD.

L'interrogatoire doit recueillir les données cliniques concernant le patient diabétique et l'OMD . L'examen clinique comprend une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée pour évaluer le retentissement fonctionnel, un examen biomicroscopique complet du segment antérieur sans oublier de rechercher une éventuelle rubéose irienne, une mesure de la pression intra-oculaire et un examen biomicroscopique du segment postérieur, qui doit préciser l'état du vitré et la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) associée.

Les examens complémentaires comprennent :

- L'OCT : elle permet d'affirmer le diagnostic d'œdème, d'objectiver l'épaississement maculaire, de le localiser et de le quantifier ; elle permet en outre l'analyse des modifications des structures intrarétiniennes associées à l'OMD et de l'interface vitréomaculaire. Elle objective ainsi la présence de facteurs prédictifs péjoratifs pour l'acuité visuelle.
- Les photographies en couleurs du fond d'œil du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne : elles permettent de voir les lésions rétiniennes avec une plus grande

sensibilité que l'examen du fond d'œil et permettent de quantifier la sévérité de la RD associée à l'OMD ;

- L'angiographie à la fluorescéine : elle précise les sources des diffusions à l'origine de l'OMD, ainsi que la sévérité des occlusions capillaires maculaires associées à l'OMD, facteur pronostic important.

Au terme de ces examens, il sera possible de préciser le type de l'OMD et sa sévérité selon la classification de l'OMD exposée à son retentissement fonctionnel et parfois de se prononcer sur l'avenir visuel du patient en fonction des facteurs pronostiques recueillis pendant le bilan. Celui-ci pourra, dans certains cas, identifier un facteur aggravant majeur dont le seul traitement peut suffire à faire régresser l'OMD (HTA très déséquilibrée, traction vitréomaculaire, etc.).

Il sera ensuite nécessaire de faire la synthèse des facteurs influençant la décision thérapeutique

2- Traitement de l'œdème maculaire diabétique

A- Quand débiter le traitement ?

L'heure du début du traitement dépend essentiellement de l'acuité visuelle.

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

- L'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable ;
- Le seul traitement à envisager est celui d'éventuelles fuites focales accessibles au traitement par laser. Il sera débuté sans tarder lorsqu'il existe une menace visuelle, notamment en cas d'OM modéré ou sévère ;
- Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative due à un œdème maculaire sévère :

- Lorsqu'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par IVT, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD ;
- Sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise en route du traitement par injections étant délétère. Il paraît légitime de débiter le traitement par injections dès que l'acuité visuelle chute à 7/10 ou moins. Le traitement de première intention consiste dans la majorité des cas à réaliser des IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes.

B- Quel traitement ?

1. Traitement de première intention :

A- Laser

Le traitement par laser est indiqué de première intention :

- En cas d'OM modéré, n'atteignant pas la région centrale ;
- Et éventuellement en cas d'OM sévère atteignant la région centrale, lorsqu'il existe des diffusions à partir de micro-anévrismes accessibles au traitement par laser et que l'acuité visuelle est normale.

Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée et à distance prudente du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les micro-anévrismes) situées à plus de 750 à 1000 μ du centre de la macula seront traitées. L'application d'impacts de laser plus proches du centre de la macula n'est pas recommandée.

En dehors de ces circonstances, le traitement par laser n'est indiqué qu'en deuxième intention, comme éventuel complément du traitement par IVT sur des zones d'épaississement périfovéales résiduelles.(35)

B- Injections intravitréennes

Les IVT sont proposées comme traitement de première intention dans la grande majorité des cas d'OMD sévère responsable d'une baisse d'acuité visuelle.

Trois traitements peuvent être proposés en première intention : le ranibizumab, l'aflibercept ou l'implant de dexaméthasone.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGF (ranibizumab ou aflibercept) sera proposé de première intention :

- D'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère et, a fortiori, une rubéose irienne.
- En l'absence de contre-indications aux anti-VEGF : antécédents cardiovasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois), grossesse.
- A condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année.
- En cas de contre-indications à l'implant de dexaméthasone.

Le choix entre les deux anti-VEGF disponibles, ranibizumab ou aflibercept, sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les deux traitements aux doses commercialisées en Europe.

❖ **Le traitement par IVT de l'implant de dexaméthasone pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM :**

- Chez le patient pseudophaque.
- Chez le patient phaqué, pour lequel un traitement non-corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEG. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte lié à l'utilisation des corticoïdes.
- Ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré. Il est habituel de ne pas l'utiliser chez des glaucomateux traités par bithérapie, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille et en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose, etc.).

❖ Schéma thérapeutique du traitement par ranibizumab :

Indication dans l'OMD sévère associé à une baisse visuelle.

Traitement en 3 PHASES, conduit à la fois en fonction de l'acuité visuelle et de l'OCT :

- **phase I, induction** : 3 IVT mensuelles : bilan AV + OCT dans les 15 jours suivant la troisième injection, permet de juger si le patient est répondeur au traitement, patient repondeur : gain AV ≥ 5 lettres ou réduction de l'EMC $\geq 10\%$;
- **phase II, traitement intensif** : si le patient est répondeur, poursuivre les injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire,

Stabilisation : $\Delta AV < 5$ lettres et $\Delta EMC < 10\%$ au cours de 3 évaluations successives.

- **phase III, éviter la récurrence** : soit suivi mensuel (PRN) et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et/ou augmentation de l'épaisseur maculaire, soit stratégie « **treat and extend** » comprenant des injections réalisées avec des intervalles croissants mais un délai raccourci en cas de récurrence de l'OMD.

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

ΔAV : variation d'acuité visuelle ; ΔEMC : variation épaisseur maculaire centrale.

❖ Schéma thérapeutique du traitement par aflibercept :

Indication dans l'OMD sévère associé à une baisse visuelle.

- Traitement réalisé selon le schéma fixe de l'AMM : injection 1 fois/mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois.
- Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par aflibercept sera interrompu et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

- Après les 12 premiers mois de traitement par aflibercept, l'intervalle entre 2 injections peut être élargi en fonction des résultats visuels et anatomiques.
- À la suite de la publication du protocole T, il paraît légitime d'utiliser aussi un protocole PRN basé sur l'acuité visuelle et l'OCT, comprenant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle et de l'EMC (stabilité : $\Delta AV < 5$ lettres et $\Delta EMC < 10\%$ au cours de 3 évaluations successives).

❖ Schéma thérapeutique du traitement par implant de dexaméthasone :

Indication dans l'OMD sévère associé à une baisse visuelle.

- Après la première injection, visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois comprenant mesure de la pression intra-oculaire, de l'acuité visuelle et OCT.
- En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la première injection.
- Lors de la deuxième injection, en l'absence d'hypertonie constatée lors de la première injection, un seul contrôle pressionnel entre 1 et 2 mois post-injection est recommandé.
- Lors des injections ultérieures, la visite de 4 mois post-injection permet d'évaluer la pérennité de l'action de la molécule afin de définir la nécessité de réinjection.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la première injection, ou si une hypertonie oculaire sévère non contrôlable survient, le traitement par dexaméthasone sera interrompu et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

❖ Schéma thérapeutique du traitement par implant de fluocinolone :

- Visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois comprenant mesure de la pression intra-oculaire, de l'acuité visuelle et OCT.
- En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au 7^e jour.

- Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les 3 mois, car l'apparition de l'hypertonie peut être retardée.

Tel qu'indiqué ci-dessus, un traitement pas laser pourra être proposé, comme éventuel complément du traitement par IVT sur des zones d'épaississement périfovéales résiduelles, en respectant les précautions déjà énoncées.

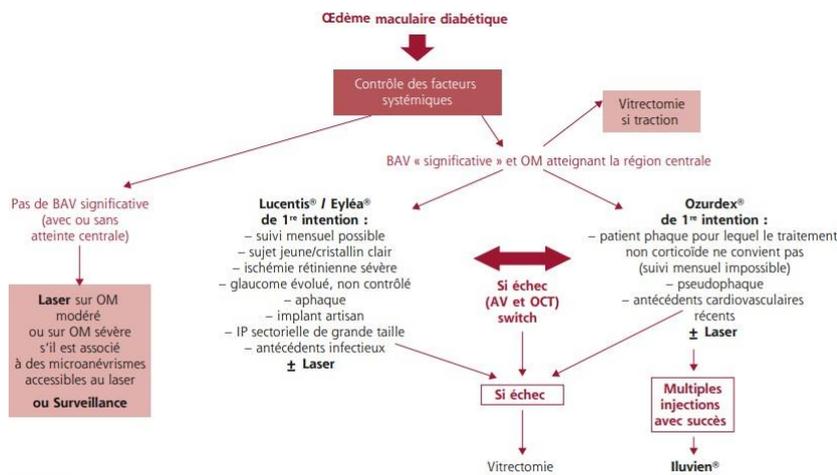
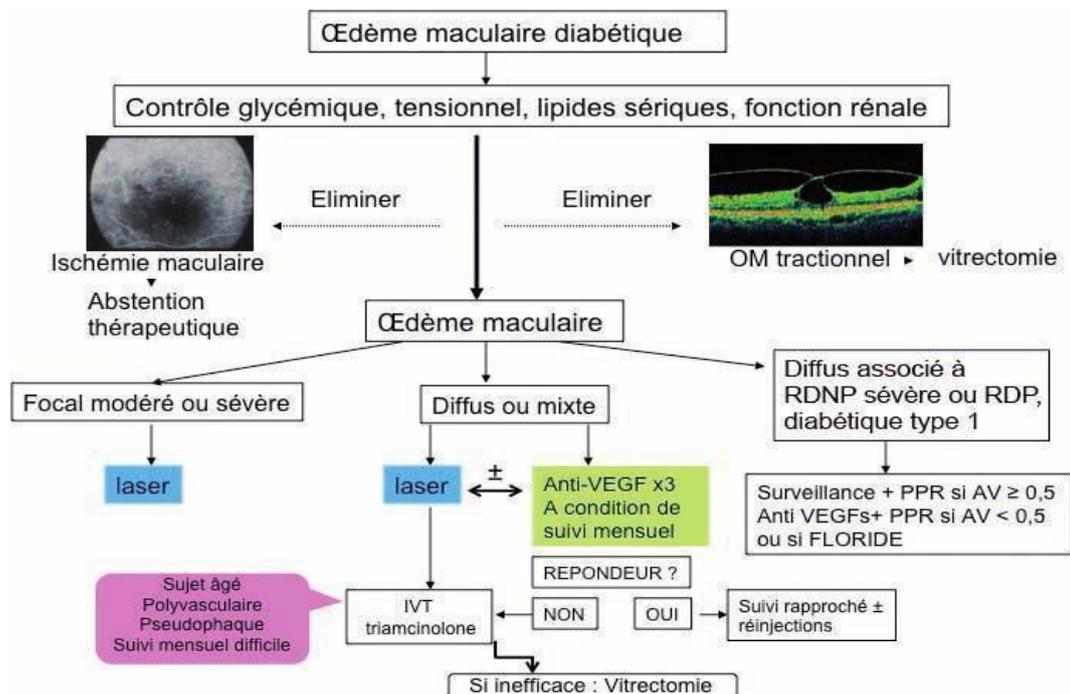


Fig. 8-95 Algorithme thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique.
 AV : acuité visuelle ; BAV : baisse d'acuité visuelle ; IP : iridectomie périphérique ; OM : œdème maculaire diabétique.

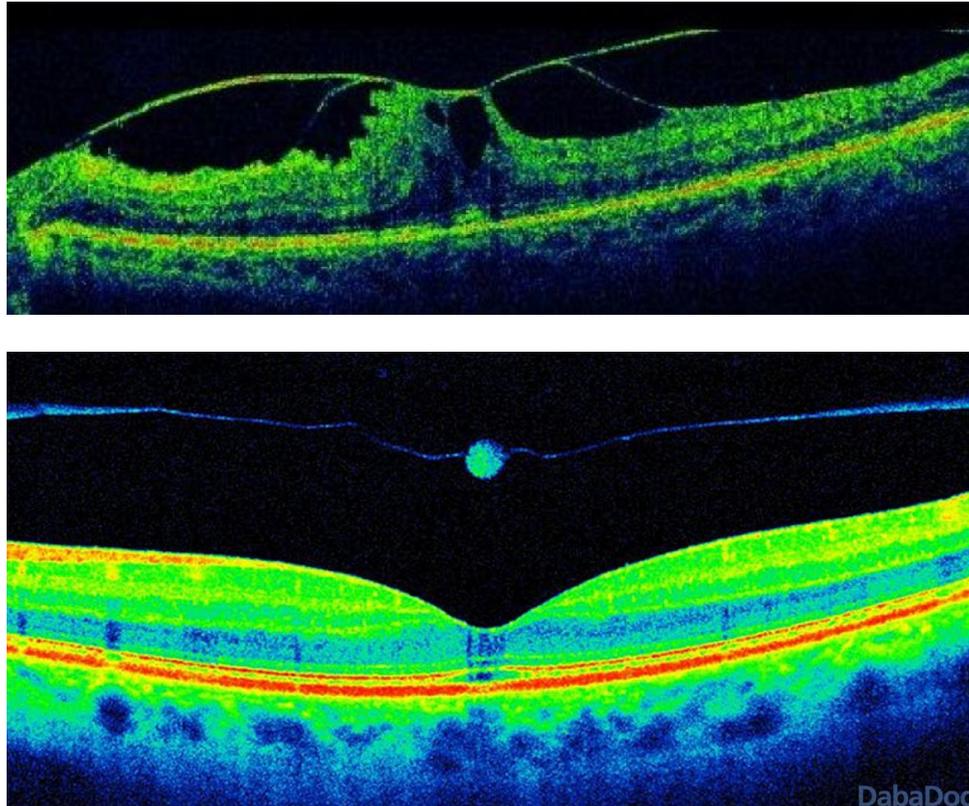
Synthèse : schéma thérapeutique de l'œdème maculaire diabétique P. Massin



Prise en charge de l'œdème maculaire diabétique
 (101)

❖ Vitrectomie

Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel, c'est-à-dire s'il existe une traction vitréomaculaire évidente en OCT ou une membrane épimaculaire épaisse en cas d'OM sévère responsable d'une baisse visuelle. (36)



(102)

2- Traitement de deuxième intention :

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

Enfin, le traitement par implant d'acétonide de fluocinolone (Iluvien®) pourra être proposé aux patients insuffisamment répondeurs aux traitements par anti-VEGF. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de plus courte durée a déjà été démontrée et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. Son absence de remboursement actuelle limite son utilisation.

Maintenant nous allons détailler les trois grandes thérapies utilisées aujourd'hui, le Laser, Les IVT anti VEGF et les IVT corticoïdes.

C- TRAITEMENTS DE L'OMD :

1. Laser et œdème maculaire diabétique :

Les indications de laser ont considérablement évolué au cours de ces dernières années.

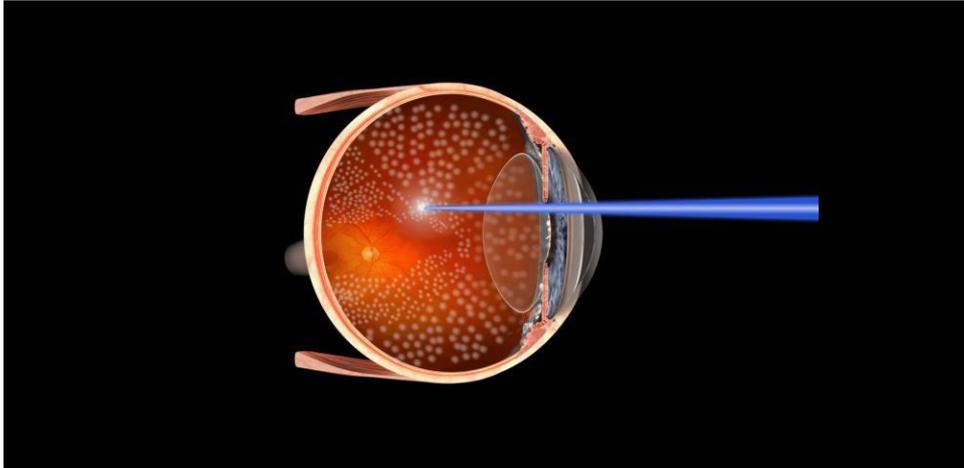
Le laser reste le traitement de première intention des œdèmes focaux extra centraux, cliniquement significatifs, c'est à dire constituant une menace pour la fonction visuelle.

Le laser n'est plus le traitement de première intention des OM touchant le centre.

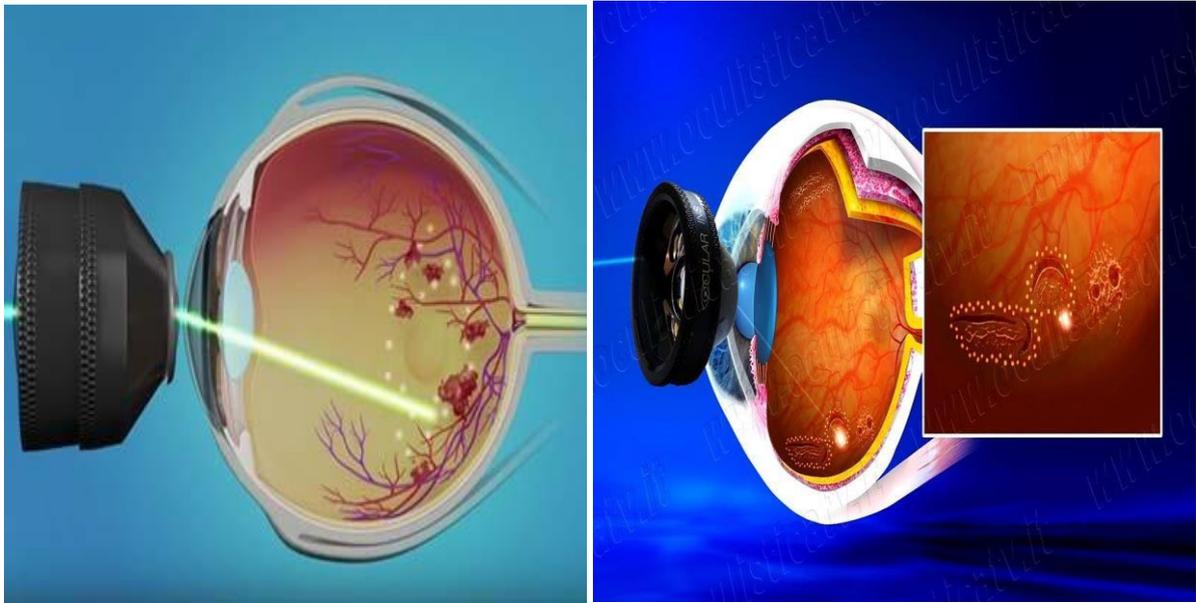
En cas d'OMD central, le laser est un traitement qui doit être différé et mis en œuvre pour traiter l'œdème résiduel persistant après un traitement par injections intravitréennes.

À chaque fois qu'un traitement par laser est instauré, il convient toujours de se prémunir des effets secondaires de ce type de traitement (au premier rang desquels vient l'élargissement des cicatrices) en utilisant des paramètres de traitement peu agressifs et en veillant à ne pas appliquer d'impacts au sein d'une zone dite « sanctuaire » de 1 diamètre papillaire centrée sur la fovéa.(6)

La photocoagulation au laser a été pendant plusieurs décennies le traitement de référence des patients présentant un OM cliniquement significatif. Toutefois, avec l'avènement des nouveaux traitements pharmacologiques (anti- VEGF et corticoïdes), la prise en charge des patients ayant un OMD a considérablement évolué. Les traitements pharmacologiques sont devenus le traitement de première intention des OM centraux. Il n'en reste pas moins que la photocoagulation laser reste le traitement de référence des OM extra centraux, et qu'elle pourrait présenter, dans certaines situations, un intérêt en association avec les traitements pharmacologiques dans les OM centraux.



La photocoagulation au laser (103)



Laser Argon

A. Laser et œdème maculaire diabétique extra central

Le laser reste le traitement de première intention de tout OM focal extra central, menaçant la fonction visuelle, c'est-à-dire répondant à la définition d'un OM cliniquement significatif tel que caractérisé par le groupe de l'ETDRS, et ce quel que soit le niveau d'acuité visuelle.

Cet œdème focal, extra central, se présente de façon stéréotypée sous la forme d'une zone d'épaississement rétinien entourée d'une couronne d'exsudats, centrée par des micro-anévrismes à l'origine des phénomènes de diffusion.

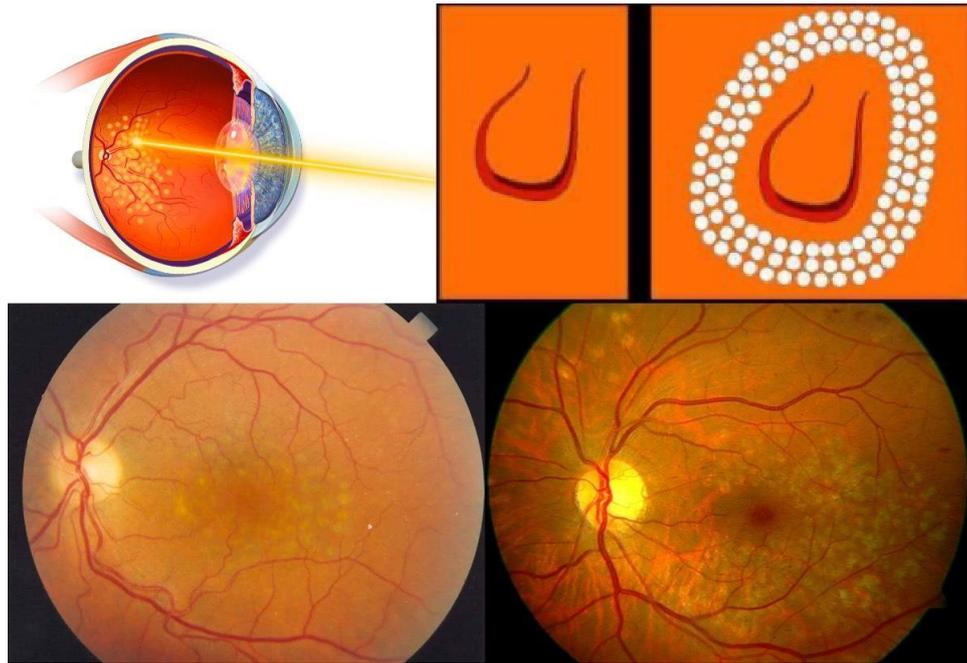
Le traitement de l'OM extra central associe un traitement focal à un traitement en grid. Les impacts sont placés de façon focale sur les anomalies microvasculaires (AMIR et micro-anévrismes).

On applique en général un à trois impacts sur chacune de ces anomalies avec une puissance juste au-dessus du seuil de visibilité, entraînant un aspect gris autour du micro-anévrisme.

À ce traitement focal est associé un traitement en grid, avec impacts disposés en quinconce sur l'ensemble de la zone épaissie. Compte tenu du risque sur la fonction visuelle de réaliser des impacts trop proches du centre et de la disponibilité récente d'agents pharmacologiques pour traiter les OM centraux, il convient de ne pas réaliser d'impact au sein d'une zone dite « sanctuaire », correspondant à un territoire d'un diamètre papillaire centré sur la fovéa. (5)

L'efficacité du traitement est jugée 4 mois après le laser ; l'OCT permet alors de vérifier la réussite du traitement et les clichés en auto fluorescence permettent de vérifier que les impacts de laser ont été bien positionnés.

En cas de traitement incomplet, il est légitime de renouveler le traitement. Une à deux séances espacées de 4 mois suffisent dans la très grande majorité des cas à traiter l'œdème.



B. Laser et œdème maculaire diabétique central

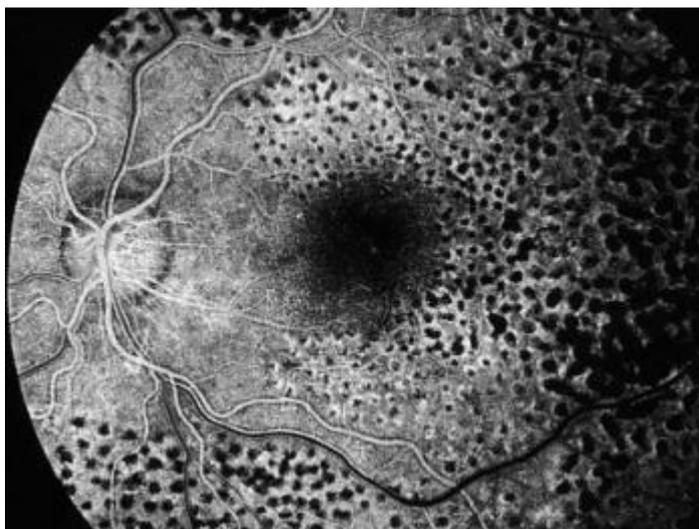
Indications :

L'arrivée des traitements pharmacologiques a totalement modifié nos indications en matière de traitement de l'OM central.

- Sur le plan anatomique et fonctionnel, en cas d'OMD central, les résultats obtenus avec le laser étaient inférieurs à ceux observés après IVT
- Il n'y a pas de bénéfice sur le plan visuel à associer, en première intention, laser conventionnel et IVT, et les résultats obtenus étaient même inférieurs à ceux observés avec des IVT en monothérapie.

En cas d'OMD central, il convient de réaliser en première intention des IVT en monothérapie. Le laser ne doit être réalisé que secondairement et uniquement en cas de persistance, après 6 mois de traitement par IVT, de zones résiduelles d'œdème.

Le laser peut être alors réalisé sur ces zones d'épaississement rétinien persistant.



Rétinopathie diabétique traitée au laser (105)

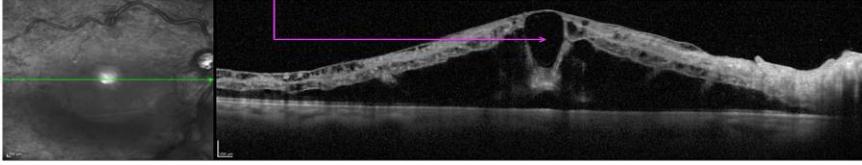
2. Anti VEGF et Œdème maculaire diabétique :

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est un mitogène hautement spécifique pour les cellules endothéliales vasculaires. Cinq isoformes de VEGF sont générées à la suite d'un épissage alternatif à partir d'un seul gène de VEGF. Ces isoformes diffèrent par leur masse moléculaire et leurs propriétés biologiques telles que leur capacité à se lier aux protéoglycanes héparane-sulfate de surface cellulaire. L'expression du VEGF est potentialisée en réponse à l'hypoxie.(5)

Le VEGF est un facteur pro-angiogénique, qui a par ailleurs une activité vasoperméable et pro-inflammatoire. L'expression du VEGF augmente sous l'effet de l'hypoxie. Des taux élevés de VEGF sont constatés dans le vitré et au niveau de la rétine dans la rétinopathie diabétique. Le VEGF est responsable de multiples altérations endothéliales affectant l'intégrité structurelle des microvaisseaux réiniens, entraînant une extravasation des protéines plasmatiques vers le compartiment extracellulaire. De ce fait, l'inhibition du VEGF peut constituer une option thérapeutique dans la prise en charge de l'OMD. Dans la pratique courante, 3 anti-VEGF sont utilisés : le bevacizumab, le ranibizumab et le pégaptanib sodium (il ne sera pas détaillé dans cette thèse car il n'a pas actuellement l'AMM dans la prise en charge de l'OMD).

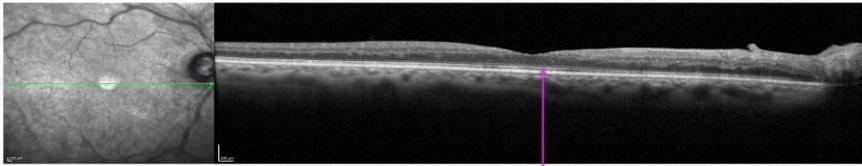
PHASE INITIALE :

-Présence d'un important œdème intra rétinien responsable d'un épaissement kystique de la macula visible sur l'image OCT



TRAITEMENT :

-Injection intra vitréenne d'anti VEGF



EVOLUTION A 7 JOURS APRES INJECTION :

-Disparition l'œdème intra rétinien
la rétine a retrouvé son épaisseur normale

(106)

A- LUCENTIS (ranibizumab) :

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises.

(37) Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'AMM.

1- Indications remboursables :

- Traitement de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique (OMD) chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffus ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisé.
- Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire.
- Traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

2. Conditions de prescription et de délivrance :

Liste I Médicament à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie.

3. Stratégie thérapeutique :

Le ranibizumab est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par ranibizumab doit être instauré lorsque l'acuité visuelle devient inférieure ou égale à 5/10, tel que cela est pratiqué pour la photocoagulation au laser, et uniquement si la prise en charge du diabète a été optimisée. En l'absence de données spécifiques, LUCENTIS n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales et diffuses sa place reste à préciser dans ce cas d'œdème maculaire diabétique. (37)

4. SMR/ASMR :

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 21 novembre 2012. Elle s'est prononcée de la façon suivante : Service médical rendu :

OMD : Le service médical rendu par LUCENTIS 10 mg/ml reste important chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffus ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. Il reste insuffisant dans les autres cas.

5. Composition qualitative et quantitative :

Un ml contient 10 mg de ranibizumab. Chaque flacon contient 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 ml de solution. Cette quantité est suffisante pour permettre de délivrer une dose unique de 0,05 ml contenant 0,5 mg de ranibizumab aux patients adultes et une dose unique de 0,02 ml contenant 0,2 mg de ranibizumab pour les prématurés.

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

6. Forme pharmaceutique :

Solution injectable Solution aqueuse, limpide, incolore à jaune pâle.

7. Informations cliniques :

Indications thérapeutiques

Il est indiqué régulièrement dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD).

Lucentis doit être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes. La dose recommandée de Lucentis chez les adultes est de 0,5 mg, administrée en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Le traitement chez les adultes sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu.

A l'initiation, chez les patients atteints de DMLA, d'OMD, RDP et d'OBVR ou d'OVCR, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, Lucentis devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine. Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend », une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle.

L'intervalle de traitement pourra être prolongé d'un mois à la fois dans les cas d'OMD.

Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence. Le traitement de la baisse visuelle due à une NVC doit être déterminé de façon individualisée pour chaque patient en se basant sur l'activité de la maladie. Certains patients pourront ne nécessiter qu'une injection au cours des 12 premiers mois, d'autres pourront

nécessiter un traitement plus fréquent, y compris des injections mensuelles. Dans les NVC secondaires à une myopie forte (MF), seulement une ou deux injections pourront être nécessaires pour de nombreux patients au cours de la première année.

8- Situations particulières :

- *Des données concernant l'administration concomitante de Lucentis et d'une photocoagulation au laser sont disponibles. Si les deux traitements sont réalisés le même jour, Lucentis doit être administré au moins 30 minutes après la photocoagulation au laser. Lucentis peut être administré aux patients ayant été traités précédemment par photocoagulation au laser.*
- *Lucentis ne doit pas être administré simultanément à d'autres traitements anti-VEGF systémiques ou oculaires.*

9- Mode d'administration :

Flacon à usage unique réservé à la voie intravitréenne. Le volume contenu dans le flacon (0,23 ml) étant plus important que la dose recommandée (0,05 ml chez les adultes et 0,02 ml chez les prématurés), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

Lucentis doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (si nécessaire).

Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne.

Une anesthésie appropriée et un antibactérien local à large spectre pour désinfecter la peau autour de l'œil, la paupière et la surface oculaire doivent être administrés avant l'injection, conformément à la pratique locale.

Chez les adultes Chez les adultes l'aiguille pour injection doit être introduite 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le milieu du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

10- Contre-indications

- **Hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients. Patients présentant une **infection oculaire** ou périoculaire active ou suspectée. Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.
- **Réactions liées aux injections intravitréennes** : Les injections intravitréennes, y compris celles de Lucentis, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements rhéomatogènes de la rétine, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes.

Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration de Lucentis. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

- **Elévations de la pression intraoculaire** : Chez les adultes des élévations transitoires de la pression intraoculaire (PIO) ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection de Lucentis. Des élévations prolongées de la PIO ont également été observées. La pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision

trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière

11- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Les patients qui présentent de tels signes ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à la disparition de ces troubles visuels temporaires.

12- Effets indésirables :

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de Lucentis sont liés à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de Lucentis sont : des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétiniennes, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations oculaires, des sensations de corps étranger dans l'œil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétiniennes et des cataractes traumatiques iatrogènes.

13- PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

A- Classe pharmacothérapeutique :

Médicaments ophtalmologiques, médicament contre la néovascularisation,

B- Mécanisme d'action :

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A (p.ex. VEGF110, VEGF121 et VEGF165), empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2.

La liaison du VEGF-A à ses récepteurs induit une prolifération des cellules endothéliales et une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la baisse de vision due soit à un œdème maculaire diabétique chez les adultes et chez les prématurés dans la rétinopathie du prématuré.(37)

14- Précautions particulières de conservation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Avant l'utilisation, le flacon non ouvert pourra être conservé à température ambiante (25°C) pendant une durée maximale de 24 heures.

15- Précautions particulières d'élimination et manipulation :

Boîte contenant un flacon seul Le flacon est seulement à usage unique. Après l'injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Tout flacon présentant des signes de dommage ou d'altération ne doit pas être utilisé. La stérilité ne peut être garantie que si le système de fermeture de l'emballage reste intact. Pour la préparation et l'administration intravitréenne, les dispositifs médicaux à usage unique suivants sont nécessaires :

- une aiguille-filtre de 5 µm (18G) - une seringue stérile de 1 ml (ayant une graduation à 0,05 ml) et une aiguille pour injection (30G x ½"),

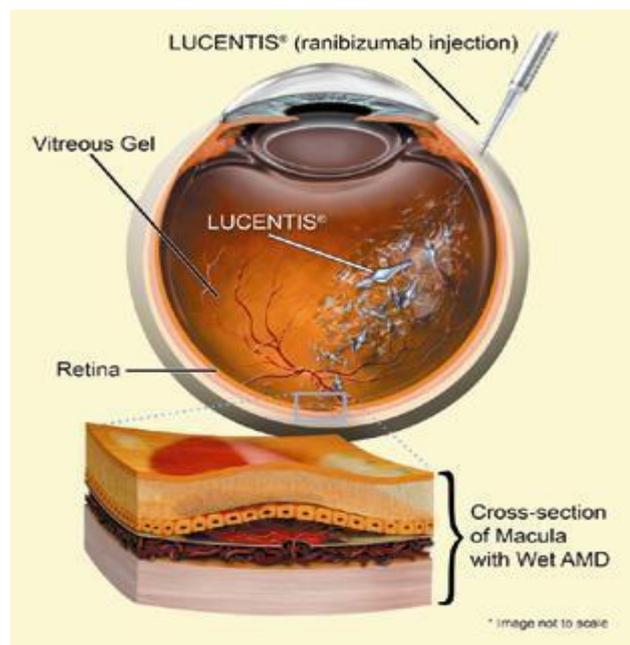
Pour les patients adultes

- une seringue stérile de haute précision à faible volume, fournie avec une aiguille pour injection (30G x ½") dans le kit VISISURE, pour les prématurés.

Ces dispositifs médicaux ne sont pas inclus dans la boîte de Lucentis.

Boîte contenant un flacon + une aiguille filtre Le flacon et l'aiguille-filtre sont seulement à usage unique. Une réutilisation peut conduire à une infection ou à une autre maladie/blessure.

(107)



2- EYLEA (AFLIBERCEPT) :

1- Dénomination du médicament :

Eylea 40 mg/ML, solution injectable en seringue préremplie

2- Composition qualitative et quantitative :

1 ML de solution injectable contient 40 mg de aflibercept (Protéine de fusion composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine, produite dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant). (38)

Une seringue préremplie contient un volume extractible d'au moins 0,09 ML, équivalant à au moins 3,6 mg d'aflibercept. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 0,05 mL contenant 2 mg d'aflibercept.

3- Forme pharmaceutique :

Solution injectable, La solution est limpide, incolore à jaune pâle et iso-osmotique.

4- Informations cliniques :

a- Indications thérapeutiques :

Eylea est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- ❖ La baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)
- ❖ La forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- ❖ La baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- ❖ la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique.

b- Posologie et mode d'administration :

Eylea doit uniquement être administré par injection intravitréenne, doit être administré uniquement par des ophtalmologues qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.

A- Posologie :

La dose recommandée d'Eylea dans l'OMD est de 2 mg d'Aflibercept, correspondant à 0,05 ml. A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. En fonction du jugement du médecin sur les résultats visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections peut être maintenu à 2 mois ou individualisé, par exemple avec un protocole « Treat and Extend » au cours duquel les intervalles entre les injections augmentent généralement par ajustement de 2 semaines afin de maintenir la réponse visuelle et/ou anatomique. Les données sont limitées pour les traitements avec des intervalles supérieurs à 4 mois. 4 En cas de détérioration des paramètres visuels et/ou anatomiques, l'intervalle entre deux injections doit être réduit en conséquence.

Le calendrier de suivi doit être déterminé par l'ophtalmologue administrant le traitement. Si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la poursuite du traitement n'apporte pas de bénéfice au patient, le traitement par Eylea doit être arrêté.

B- Mode d'administration :

Il est nécessaire d'assurer une anesthésie et des conditions d'asepsie adéquates, y compris par l'application d'un antibactérien local à large spectre (par ex. povidone iodée sur la zone périoculaire, la paupière et la surface oculaire). La désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) sont recommandés. L'aiguille pour injection doit être insérée 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitréenne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume de 0,05 ML peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures. Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être surveillés pour détecter une éventuelle augmentation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée peut comporter par exemple, une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible. Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'endophtalmie (par ex. douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Chaque seringue préremplie doit uniquement être utilisée pour le traitement d'un seul œil. L'extraction de doses multiples à partir d'une seringue préremplie peut augmenter le risque de contamination et d'infection consécutive. La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept (correspondant à 0,05 ML de solution injectable).

Le volume extractible de la seringue est la quantité qui peut être expulsée de la seringue et ne doit pas être utilisé en totalité.

Le volume extractible de la seringue préremplie Eylea est d'au moins 0,09 ML. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection de la dose recommandée.

L'injection de la totalité du volume de la seringue préremplie pourrait entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air avec le produit excédentaire, appuyer lentement sur le piston pour aligner la base de l'extrémité en dôme du piston (pas la pointe du dôme) avec la ligne de dosage sur la seringue (équivalent à 0,05 ML, c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept). Après injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

5- Contre-indications :

Hypersensibilité à la substance active (aflibercept) ou à l'un des excipients, Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée. Inflammation intraoculaire sévère active.

6- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Réactions liées aux injections intravitréennes Les injections intravitréennes, y compris celles d'Eylea, ont été associées à des endophtalmies, des inflammations intraoculaires, des décollements de la rétine rhégmotogènes, des déchirures de la rétine et des cataractes traumatiques iatrogènes. Des techniques d'injection aseptiques appropriées doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'Eylea. De plus, les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie ou de l'un des événements mentionnés ci-dessus doit être signalé sans délai.

Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Eylea tant que la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg).

Dans tous les cas, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent donc être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

7- Immunogénicité :

Eylea étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité. Les patients doivent être informés que tout signe ou symptôme d'inflammation intraoculaire doit être signalé, en particulier une douleur, une photophobie, ou une rougeur, qui peuvent être des signes cliniques liés à une hypersensibilité.

8- Effets systémiques :

Des effets indésirables systémiques incluant des événements hémorragiques non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Il existe un risque théorique que ces événements soient liés à l'inhibition du VEGF. Les données concernant la sécurité du traitement sont limitées chez les patients présentant une OVCR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire ou d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients. (38)

Autre Comme avec les autres traitements anti-VEGF intravitréens indiqués dans le traitement de la DMLA, de l'OVCR, de l'OBVR, de l'OMD et de la NVC myopique, il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- a. La tolérance et l'efficacité du traitement par Eylea administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées de manière systématique. La mise en œuvre d'un traitement bilatéral de façon simultanée peut conduire à une exposition systémique accrue, susceptible d'augmenter le risque d'événements indésirables systémiques.
- b. Utilisation en association avec d'autres anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Il n'y a pas de données disponibles concernant l'utilisation d'Eylea en association avec d'autres médicaments anti-VEGF (administrés par voie systémique ou oculaire). (38)
- c. Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la forme humide de la DMLA par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est nécessaire lors de l'instauration du traitement par Eylea chez les patients présentant ces facteurs de risque de

déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.

- d. Le traitement ne doit pas être administré aux patients présentant un décollement de la rétine rhégmotogène ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.
- e. Le traitement doit être interrompu en cas de déchirure rétinienne et ne doit pas être repris avant la cicatrisation adéquate de la déchirure.
- f. Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue dans les cas suivants : diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ; hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est ≥ 50 % de la surface totale de la lésion.(38)
- g. Le traitement doit être interrompu pendant les 28 jours précédant ou suivant une chirurgie intraoculaire prévue ou réalisée.
- h. Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque possible pour le fœtus.
- i. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept.(38)

Effets indésirables locaux :

La cécité, l'endophtalmie, le décollement de la rétine, la cataracte traumatique, la cataracte, l'hémorragie vitréenne, le décollement du vitré, et l'augmentation de la pression intraoculaire.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez au moins 5 % des patients traités par Eylea) étaient l'hémorragie conjonctivale (25 %), hémorragie rétinienne (11 %), la baisse de l'acuité visuelle (11 %), la douleur oculaire (10 %), la cataracte (8 %), l'augmentation de la pression intraoculaire (8 %), le décollement du vitré (7 %) et les corps flottants vitréens (7 %).
(38)

9- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'utilisation concomitante de la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine et d'Eylea n'a pas été étudiée. Par conséquent, un profil de tolérance n'est pas établi.

10- Fertilité, grossesse et allaitement Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept.(38)

11- Situations particulières :

Grossesse :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale. Même si l'exposition systémique après administration dans l'œil est très faible, Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si l'aflibercept est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Eylea n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise en faveur soit de l'interruption de l'allaitement, soit de l'abstention thérapeutique en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Eylea pour la mère.

Fertilité :

Les résultats des études menées chez l'animal avec une exposition systémique élevée indiquent que l'aflibercept peut altérer la fertilité chez le mâle et la femelle. De tels effets ne sont pas attendus suite à une administration intraoculaire avec une exposition systémique très faible.

12- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Le traitement par Eylea a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines du fait de possibles troubles visuels temporaires associés soit à l'injection

soit à l'examen de l'œil. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

13- Propriétés pharmacodynamiques

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. L'aflibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. L'aflibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.

11 Mécanisme d'action Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales. Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est aussi présent sur la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive. Le PlGF peut agir en synergie avec le VEGF-A dans ces processus et est aussi connu pour favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire. (38)

14- Durée de conservation

2 ans

15- Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de la lumière. Le blister non ouvert peut être conservé à l'extérieur du réfrigérateur en dessous de 25°C pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du blister, respecter des conditions d'asepsie.

16- Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution en seringue préremplie (en verre de type I) marquée par une ligne de dosage, munie d'un bouchon-piston (élastomère) et d'un adaptateur Luer Lock avec un capuchon à son extrémité (élastomère). Chaque seringue préremplie contient un volume extractible d'au moins 0,09 mL. Boîte de 1 seringue préremplie.

17- Précautions particulières d'élimination et manipulation

La seringue préremplie est à usage unique exclusivement pour le traitement d'un seul œil. Ne pas ouvrir le blister stérile contenant la seringue préremplie en dehors de la salle d'administration prévue à cet effet.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G x 13 mm doit être utilisée.

18- Mode d'emploi de la seringue préremplie :

1. Dès que tout est prêt pour l'administration d'Eylea, ouvrir l'emballage extérieur et en retirer le blister stérilisé. Ouvrir délicatement le blister en garantissant la stérilité de son contenu. Conserver la seringue sur un plateau stérile jusqu'au moment de l'assemblage.

2. Retirer de manière aseptique la seringue du blister stérilisé.

3. Pour retirer le capuchon de la seringue, maintenir la seringue d'une main tout en utilisant l'autre main pour saisir le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index. Remarque : vous devez dévisser (et non tirer) le capuchon de la seringue.

4. Pour éviter de compromettre la stérilité du produit, ne pas tirer le piston vers l'arrière.

5. Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille d'injection sur l'extrémité Luer Lock de la seringue par un mouvement de rotation.

6. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.

7. Eliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament, en appuyant lentement sur le piston pour aligner la base de l'extrémité en dôme du piston (pas la pointe du dôme) avec la ligne de dosage sur la seringue (équivalant à 0,05 mL, c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept). ce positionnement précis du piston est très important, car un positionnement incorrect du piston peut amener à administrer une dose plus ou moins importante que la dose recommandée.

8. Injecter en appuyant sur le piston avec précaution et en exerçant une pression constante. N'appliquez pas de pression supplémentaire une fois que le piston a atteint la butée de la seringue. N'administrez aucune solution résiduelle observée dans la seringue.

9. La seringue préremplie est à usage unique exclusivement. L'extraction de doses multiples à partir d'une seringue préremplie peut augmenter le risque de contamination et d'infection consécutive. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. (38)

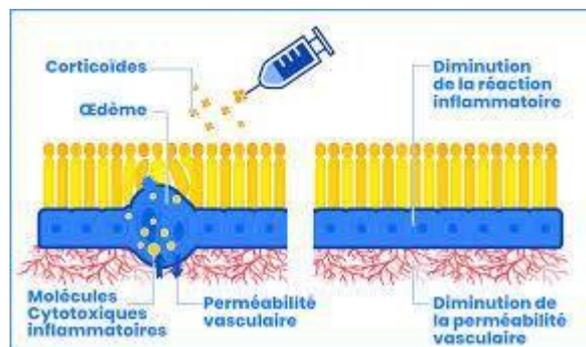
Nous allons maintenant passer à la troisième grande branche dans le traitement de l'OMD, elle s'agit des **corticostéroïdes** :

3- Œdème maculaire diabétique et corticostéroïdes :

Le mécanisme d'action des corticoïdes dans l'OMD est multifactoriel :

- Les corticoïdes permettent de stabiliser la BHR interne grâce à leurs propriétés anti-inflammatoire, anti- apoptotique, anti- œdémateuse et anti- angiogénique.
- Les corticoïdes administrés par voie intravitréenne possèdent des propriétés neuroprotectrices anti- apoptotiques et protègent la rétine de l'agression de la lumière.(39)

La voie intravitréenne présente des avantages théoriques très intéressants par rapport à l'administration systémique de corticostéroïdes, permettant la délivrance d'une dose faible mais efficace de traitement directement en regard du site de l'œdème, sans risque de décompensation du diabète en raison d'un passage systémique très faible.

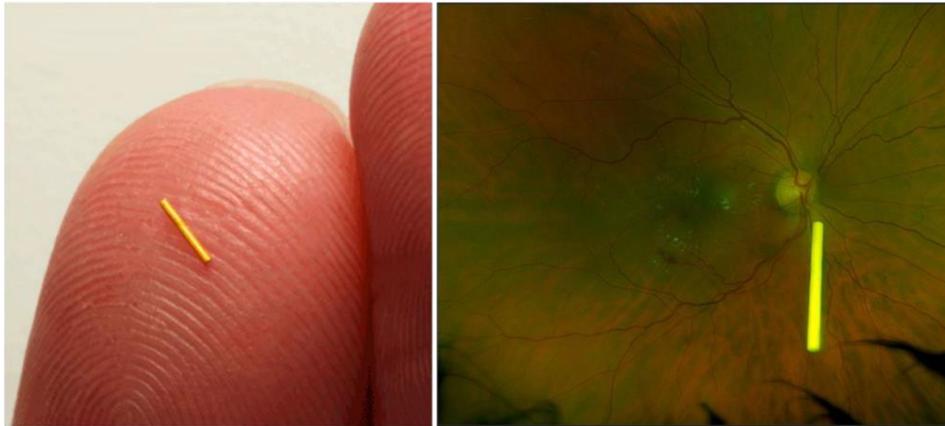


Les traitements corticoïdes agissent en ciblant deux des mécanismes à l'origine de l'OMD(108)

Trois molécules sont actuellement utilisées en IVT. Leur activité anti- inflammatoire diffère. Il a cependant fallu s'affranchir de leur demi-vie courte, de l'ordre de 2 à 3 heures pour la triamcinolone, la dexaméthasone et le fluocinolone.(40)

Cela a été obtenu soit à partir de la dissolution lente du principe actif qui est cristallisé (cas de la triamcinolone), soit par le relargage progressif du principe actif qui est libéré à partir d'une matrice biodégradable (cas de la dexaméthasone), soit depuis un petit tube en polyimide,

matériau non biodégradable, utilisé pour fabriquer les haptiques de certains implants cristalliniens (cas de la fluocinolone)



Un implant Iluvien mesurant 3.5 mm x 0.37 mm à la surface du bout du doigt (à gauche) et suspendu dans le corps vitré postérieur(109)

1- Triamcinolone

Celle-ci a une demi-vie estimée à 15,4 jours et une durée maximale d'effet de 140 jours. (41)
Les effets secondaires de l'IVT de triamcinolone comprennent l'apparition d'une **cataracte** et d'hypertonie oculaire.

Le risque d'endophtalmie reste anecdotique et le taux ne semble pas supérieur à celui observé lors d'IVT d'autres molécules.

En outre, le passage de cristaux de triamcinolone en chambre antérieure chez le pseudophaque ou l'aphaque peut simuler une endophtalmie. (6)

En France, la triamcinolone n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation intravitréenne et, de ce fait, est de moins en moins utilisée puisque d'autres médicaments, avec moins d'effets secondaires, ont obtenu l'AMM et le remboursement pour le traitement intravitréen de l'OMD.

2- Dexaméthasone

A- Qu'est-ce qu'Ozurdex et dans quel cas est-il utilisé ?

Ozurdex est un implant qui est injecté dans l'œil, à relargage progressif, il est composé d'un mélange de polymères d'acide polylactique et polyglycolique dont l'érosion spontanée libère progressivement la dexaméthasone. (42)

Il a obtenu l'AMM pour le traitement des OM secondaires aux uvéites postérieures non infectieuses, aux occlusions veineuses rétinienne et au diabète. Il est composé d'un bâtonnet qui mesure 6 mm de long et est injecté dans le vitré grâce à un dispositif « applicateur » doté d'une aiguille creuse 22 G. Il est utilisé pour traiter les adultes dont la vision est altérée en raison d'un œdème maculaire associé à une dégradation des vaisseaux sanguins causée par le diabète chez des patients ayant un cristallin artificiel dans l'œil ou chez lesquels un autre traitement n'a pas fonctionné ou n'était pas approprié.

B- Comment Ozurdex est-il utilisé ?

Ozurdex n'est délivré que sur ordonnance et doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes.

Chaque implant se trouve dans un applicateur et contient 700 microgrammes de substance active, à savoir la dexaméthasone. Les patients reçoivent un implant Ozurdex à la fois, injecté directement dans l'humeur vitrée.(42)

D'autres traitements peuvent être administrés si l'état du patient s'améliore mais se dégrade ensuite et si le médecin estime qu'un autre traitement sera bénéfique au patient.

Les patients dont la vision s'améliore et se stabilise ne doivent pas recevoir d'autres implants. Les patients dont la vision se détériore et ne s'améliore pas grâce à Ozurdex ne doivent pas non plus recevoir d'autres implants.

C- Comment Ozurdex agit-il ?

La substance active contenue dans Ozurdex, la dexaméthasone, appartient aux corticostéroïdes. Son mécanisme d'action consiste à s'introduire dans les cellules, puis à inhiber

l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et empêcher la sécrétion des prostaglandines.

Les implants Ozurdex sont injectés directement dans l'humeur vitrée de l'œil. (42)

De cette manière, des quantités adéquates de dexaméthasone parviennent dans la zone située à l'intérieur de l'œil, où l'inflammation de l'œdème maculaire se produit.

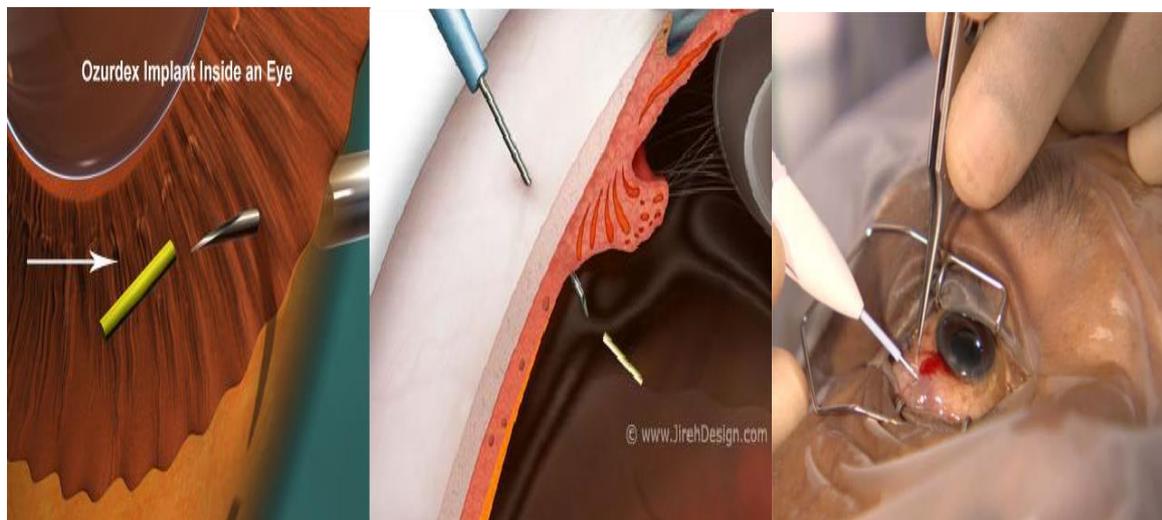
L'implant est composé d'un matériau qui se dissout en plusieurs mois tout en libérant progressivement la dexaméthasone.

D- Quels sont les risques associés à l'utilisation de Ozurdex?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Ozurdex (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10) sont les suivants : augmentation de la pression intraoculaire, hémorragie conjonctivale (saignement de la membrane au niveau du blanc de l'œil causé par la procédure d'injection) et cataracte.

Ozurdex ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent ou dont on suspecte qu'ils présentent des infections oculaires ou périoculaires et chez les patients atteints d'un **glaucome avancé** qui n'est pas contrôlé de manière satisfaisante par des médicaments seuls.

Il ne doit pas non plus être utilisé lorsque la partie postérieure de la membrane qui entoure le cristallin (la capsule du cristallin) est déchirée.(42) (110)



E- Disponibilité du patient

Les études de vraie vie ont mis en évidence un sous-traitement des patients diabétiques, avec un nombre d'injections intravitréennes plus faible que dans les essais cliniques : cela a un retentissement sur l'acuité visuelle finale qui est corrélée au nombre d'injections pratiquées. En effet, les patients diabétiques souffrent de pathologies multiples induisant un nombre élevé de rendez-vous médicaux et rendant difficiles l'observance et l'adhésion au traitement. L'implant de **dexaméthasone**, par sa durée d'action supérieure, permet de réaliser moins d'injections tout en conservant une bonne efficacité fonctionnelle et anatomique.

F- Patient vitrectomisé:

L'implant de dexaméthasone a montré son efficacité dans les yeux vitrectomisés. (43)

Il a été démontré une efficacité supérieure de l'implant de dexaméthasone comparé aux anti-VEGF chez les patients diabétiques vitrectomisés en termes d'acuité visuelle et d'amélioration de l'épaisseur maculaire centrale. (44)

Cela s'expliquerait par une meilleure pharmacocinétique vitréenne de l'implant de dexaméthasone par comparaison avec les anti-VEGF.

G- Comorbidités cardiovasculaires

L'OM survient fréquemment chez des diabétiques souffrant de comorbidités cardiovasculaires. Chez les patients traités par anti-VEGF, il existe une surmortalité cardiovasculaire dans l'année suivant un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde. Les experts s'accordent à proscrire les injections d'anti-VEGF dans les 3 mois faisant suite à ces 2 événements : il faudra dans ces cas privilégier l'implant de dexaméthasone. (45)

H- Comment prendre en charge les hypertonies cortico-induites en 2022 ?

L'implant de dexaméthasone induit une hypertension oculaire chez 30% des patients, toutes indications confondues, mais seulement chez 11 % de ceux traités pour un OMD.(46)

A- Dépistage et facteurs de risque

Les facteurs de risque d'hypertension sont l'âge jeune (moins de 60 ans), le sexe masculin, l'occlusion veineuse rétinienne, un antécédent d'uvéïte, un glaucome sous bi- ou trithérapie et une longueur axiale supérieure à 25 mm.

Le glaucome bien contrôlé sous monothérapie n'est pas une contre-indication à l'implant de dexaméthasone car il n'existe pas de surrisque de chirurgie filtrante en postinjection.

Le pic pressionnel a été constaté au deuxième mois, le contrôle de la pression oculaire à une semaine de l'injection ne semble utile que chez les patients glaucomateux.

Un contrôle 1 à 2 mois après l'injection est suffisant pour les autres patients.

Chez les patients corticoïdes-répondeurs, l'hypertension survient au décours des 2 premières injections dans 80% des cas et à l'issue de la quatrième injection dans 97% des cas. Il est donc possible d'alléger la surveillance pressionnelle si la pression intraoculaire est restée stable lors des 2 premières injections.

D'après les recommandations conjointes de la Société française d'ophtalmologie et de la Société française du glaucome en 2017, il est possible de réinjecter un patient ayant présenté une hypertension oculaire après un implant de dexaméthasone intravitréen si l'augmentation de pression n'excède pas 15 mmHg et si celle-ci a pu être contrôlée médicalement.

Dans ce cas, il est recommandé de prescrire un traitement prophylactique antihypertenseur local de façon concomitante à la réinjection, et ce pendant 3 mois.

Dans le cas d'un antécédent de chirurgie filtrante, on pourra également utiliser l'implant de dexaméthasone si la pression oculaire est bien contrôlée (41)

B- Prise en charge

Le traitement médical est suffisant pour contrôler l'hypertonie dans 97% des cas. Les recommandations récentes de la Haute Autorité de santé concernant la prise en charge de l'hypertonie et du glaucome positionnent désormais le SLT (Selective Laser Trabeculoplasty) en première ligne, au même titre que les analogues des prostaglandines ou les bêtabloquants. Plusieurs études ont évalué le SLT dans l'hypertonie cortico-induite : les résultats montrent une diminution de la pression oculaire de 30 à 50% après le laser pratiqué en 1 ou 2 séances. Il s'agit donc d'une option intéressante si une hypertonie survient après l'injection intravitréenne d'un implant de dexaméthasone.(47)

CAS PARTICULIERS

- **Grossesse** : il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui-ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGF doivent être évités pendant la grossesse et les corticoïdes sont peu recommandés.(36)
- **La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD préexistant**, en cas d'OMD préexistant atteignant la région centrale, un traitement par IVT d'anti-VEGF ou par implant de dexaméthasone sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en postopératoire. En cas d'apparition d'un OMD après la chirurgie, le traitement de choix est l'implant de dexaméthasone en l'absence de contre-indications, du fait de la composante inflammatoire.(36)

Les moyens thérapeutiques disponibles aujourd'hui ont montré leur efficacité mais leur durée d'action, leurs effets secondaires et les coûts de fabrication ont poussé les scientifiques à chercher à des techniques pour les améliorer, des nouvelles molécules ou des nouvelles cibles moléculaires.

C- Dans cette partie nous allons aborder d'abord comment nous pourrions améliorer les moyens existants :

1- Rechercher une composante microvasculaire focale ou une ischémie périphérique accessibles au laser

Depuis la publication de l'ETDRS en 1985, les indications de laser focal dans l'OMD ont évolué et se sont associées aux thérapeutiques intravitréennes : l'indication de laser focal est maintenant limitée aux patients présentant une composante focale lorsque les anomalies microvasculaires responsables de cette exsudation se situent à distance du centre de la macula. Si cette indication est limitée, elle ne doit pas être oubliée et il convient de la rechercher à tout moment. Même si les injections intravitréennes d'anti- VEGF seules sont parfois efficaces, elles doivent être répétées tant que la cause n'est pas traitée.

Un traitement associé adapté de la composante focale peut permettre d'améliorer la prise en charge de l'œdème maculaire. Une étude récente du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network montrait que l'association des anti- VEGF au laser avait permis de réduire le nombre des injections par rapport aux anti- VEGF seuls.

La crainte d'une atteinte de la fovéa lors du traitement ciblé des micro- anévrismes sera peut-être réduite par l'avènement de nouveaux lasers, comme le laser Navilas® semi- automatique, guidé par l'imagerie ou le laser micropulsé.

La place des angiographies à large champ pour détecter des zones d'ischémie reste à définir :

Il semble que l'identification et le traitement de zones d'ischémie en extrême périphérie, en complément d'un traitement antiangiogénique, ne permettent pas d'améliorations fonctionnelle et anatomique dans le traitement de l'OM associé à une rétinopathie diabétique proliférante (étude DAVE) .

Il reste à confirmer le rôle joué par des zones mal identifiées jusqu'alors par les angiographes classiques tant dans le diabète que dans les occlusions veineuses.

Enfin, des injections intravitréennes mensuelles d'anti- VEGF sont proposées pour traiter la rétinopathie ischémique lorsqu'elle est associée à un OM afin d'éviter la photocoagulation panrétinienne.

Le problème de traitements itératifs par anti-angiogéniques sans pouvoir arrêter le traitement ou du moins la surveillance de la rétinopathie diabétique (RD) va se poser.

L'analyse médico-économique, et particulièrement des QALY (quality--adjusted life year), sera nécessaire pour faire le choix entre un traitement définitif, parfois délétère, et un traitement à administration régulière qu'on n'est pas certain de pouvoir arrêter.

2- Rechercher une composante tractionnelle accessible à une vitrectomie ou vitréolyse enzymatique

Toujours controversée, la chirurgie dans l'OM garde une place en cas de composante tractionnelle et parfois en dernière intention en cas d'échec des autres traitements.

Toutefois, de récentes publications ne semblent pas mettre en avant cette option comme traitement du futur de l'OM. En revanche, la vitréolyse enzymatique, par microplasmine ou d'autres agents, pourrait ouvrir de nouveaux champs thérapeutiques.

3- Optimiser les traitements par injections intravitréennes

Plusieurs molécules anti-VEGF ont été développées et sont actuellement utilisées en première intention de façon courante (ranibizumab, bévacizumab, aflibercept). Cependant, certains patients ne répondent pas de façon optimale à ces traitements : la résolution du fluide est parfois incomplète et/ou transitoire, s'accompagnant de l'absence d'amélioration visuelle.

De plus, même en présence d'une réponse anatomique complète, on peut observer des lésions neuronales comme la perte des cellules ganglionnaires, irréversibles et responsables de la perte d'acuité visuelle.

L'OM s'accompagne aussi d'ischémie maculaire et/ou d'exsudats qui altèrent la récupération visuelle. Le défi pour l'ophtalmologiste sera de sélectionner au mieux le traitement, le moment optimal pour traiter son patient, la finalité étant que le patient ait la meilleure acuité visuelle finale possible. Traiter systématiquement et plus tôt ?

Les études publiées montrent un gain maximal d'acuité visuelle quand les injections sont répétées de façon systématique et mensuelle, mais aussi quand les patients ont une bonne acuité visuelle initiale (supérieure à 5/10).

Ces études interrogent donc sur la nécessité de traiter plus précocement, avant que l'œdème n'entraîne des lésions neuronales et gliales irréversibles.

La durée de l'œdème influence évidemment la récupération de l'acuité visuelle dans l'OMD. Cela est d'autant plus vrai que les altérations rétinienne semblent survenir avant l'œdème, notamment en cas de rétinopathie diabétique.

4- Recherche de facteurs prédictifs

La recherche de facteurs prédictifs de bonne réponse aux traitements oriente vers une meilleure compréhension des patients « bons ou mauvais » répondeurs : ainsi l'épaisseur de la rétine interne a été montrée comme un bon facteur pronostique.

Ces facteurs de bon pronostic pourraient encourager à traiter de façon plus systématique, avant que la rétine ne soit encore endommagée.

5- Utiliser l'arsenal thérapeutique

En cas d'absence de réponse à une première ligne de traitement bien conduite, une deuxième molécule doit être proposée. Ainsi, les patients non répondeurs à un premier anti-VEGF ou à un corticoïde intravitréen pourront être traités par un autre anti-VEGF ou par un traitement corticoïde. L'OM étant souvent lié à un taux élevé de VEGF mais aussi de cytokines inflammatoires, des lignes thérapeutiques combinant stéroïdes et anti-VEGF pourraient être proposées. Si aucun traitement pharmacologique disponible n'est efficace, il faudrait sans aucun doute ne pas retarder un autre traitement chirurgical ou physique.

6- Améliorer la prise en charge globale du patient

S'il est facile d'envisager théoriquement de traiter les patients plus tôt et/ou plus souvent, la pratique rend la mise en œuvre de telles considérations parfois utopiques. Améliorer le

traitement de l'OM consiste aussi à réduire le temps passé en consultation pour le patient sans altérer la qualité des soins.

Rappelons qu'un patient présentant un OMD, présente aussi très souvent une néphropathie, des facteurs de risque cardiovasculaires. Il est donc souvent suivi en parallèle par un néphrologue, un cardiologue, un nutritionniste et, bien sûr, un diabétologue.

Les patients âgés rencontrent parfois des difficultés à se déplacer. De même un patient uvéitique est parfois pris en charge par un médecin interniste. Il est donc souhaitable de rapprocher au mieux la consultation de contrôle et l'injection intravitréenne : les patients sont examinés par l'ophtalmologiste (acuité visuelle, OCT) et l'injection intravitréenne est réalisée au besoin juste après.

De la même façon, on pourrait imaginer des formes de consultations multidisciplinaires associant nutritionniste et/ou infirmière et/ou pharmacien spécialisée le jour de l'injection intravitréenne afin d'optimiser l'équilibre glycémique. De même, l'amélioration du parcours de soins des patients uvéitiques pourrait optimiser leur temps passé à l'hôpital en combinant suivi ophtalmologiste et interniste afin d'assurer le suivi des traitements généraux.

7- Au total, que retenir des thérapeutiques actuelles ?

Les injections intravitréennes restent à ce jour le traitement de référence de l'OM mais ne doivent pas faire oublier les fondamentaux tels que l'équilibre des facteurs de risque, le laser en cas de composante microvasculaire focale accessible, ou la vitrectomie en cas de composante tractionnelle, les traitements anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs systémiques en cas d'uvéite. Les études nous encouragent à traiter l'OM plus tôt et sans doute, bientôt, de façon plus ou moins préventive, avant que des dommages irréversibles de la rétine ne surviennent, et cela de façon plus systématique.

Nous allons par la suite décrire les vraies nouveautés :

E. Nouvelles molécules

De multiples molécules sont actuellement étudiées afin d'enrichir l'arsenal thérapeutique de l'OM. Dans la continuité des traitements actuels, d'autres molécules anti-VEGF ou ayant pour cibles d'autres facteurs de croissance, d'autres stéroïdes, d'autres bio thérapies ciblant différentes cytokines, des stratégies de tolérance immunitaire sont étudiées. Les recherches visent aussi à améliorer la durée d'action des molécules.

Outre des dispositifs de relargage prolongé, de nouvelles formulations et des stratégies par thérapie génique font entrevoir des avancées spectaculaires dans le traitement de nombreuses maladies rétinienne compliquées d'OM.

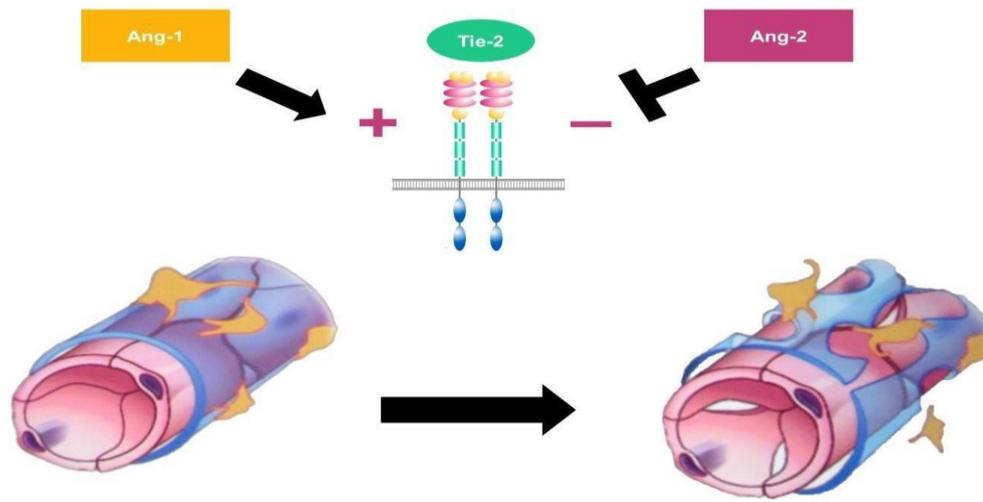
Futurs traitements anti-VEGF Conformément au succès des anti-VEGF déjà utilisés de façon courante, d'autres molécules inhibant le VEGF et réduisant ainsi la perméabilité vasculaire sont en cours de développement. Les études pilotes sont souvent réalisées chez des patients présentant une DMLA mais les résultats bénéfiques profiteront de la même façon aux patients traités pour un OM sur occlusion veineuse rétinienne ou un OMD.

1- Anti-VEGF et anti-Ang-2 dans l'œdème maculaire

F. Fajnkuchen a présenté une nouvelle cible dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique : **l'angiopoïétine 2 (Ang-2)**. Il s'agit d'une protéine agissant sur un récepteur particulier, **TIE2**, localisé au niveau des cellules endothéliales. Lorsqu'il est **activé**, il favorise la **stabilité** de la structure vasculaire et contribue à l'intégrité de la barrière **hématorétinienne** (BHR). L'angiopoïétine 1 (Ang-1) est un activateur de ce type de récepteur. À l'opposé, l'Ang-2 va empêcher la fixation d'Ang-1 sur son récepteur et provoquer une déstabilisation vasculaire avec rupture de la BHR, responsable de l'apparition d'un œdème. De plus, l'effet délétère de l'Ang-2 se majore en situation **d'hyperglycémie**. (48)



Action opposée de l'angiopoïétine 1 et de l'angiopoïétine 2 sur la stabilité de la barrière hématorétinienne interne



Images en Ophtalmologie

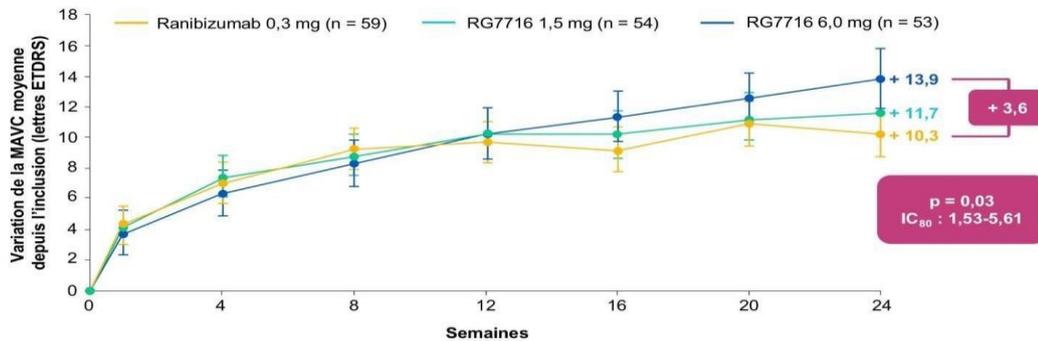
DMLA 2018 - D'après la communication orale de Franck Fajnkuchen, actualisée

L'angiopoïétine 1 (Ang-1) est un activateur de ce type de récepteur. À l'opposé, l'Ang-2 va empêcher la fixation d'Ang-1 sur son récepteur et provoquer une déstabilisation vasculaire avec rupture de la BHR, responsable de l'apparition d'un œdème(111)

Deux laboratoires, Roche et Bayer, ont développé des molécules ciblant cette voie en les associant à un anti-VEGF. **Bayer** a mis au point une coformulation (**Nesvacumab** + **Aflibercept**) et **Roche** a développé un anticorps bispécifique avec 1 bras ayant une activité **anti-VEGF** et l'autre, une activité **anti-Ang-2 (Faricimab)**. L'étude de phase II de Bayer n'a pas permis un gain de l'acuité visuelle (AV), qui est le critère principal, par rapport à l'aflibercept seul. Pour la molécule de Roche, le critère principal de l'étude de phase II BOULEVARD a été atteint à la 24^e semaine avec une amélioration de l'AV de 3,6 lettres par rapport au ranibizumab 0,3 mg . Concernant les critères secondaires, cette molécule montre une régression de la rétinopathie diabétique de 2 stades à partir du stade de rétinopathie diabétique non proliférante sévère, avec une durée d'action supérieure à celle de la monothérapie par Ranibizumab. (48)

Étude BOULEVARD : amélioration significative de l'AV avec le RG7716 par rapport au ranibizumab 0,3 mg dans l'œdème maculaire diabétique

AV évaluée à la 24^e semaine



Images en Ophtalmologie

DMLA 2018 - D'après la communication orale de Franck Fajnkuchen, actualisée

(111)

2– Le RTH258, aussi connu sous le nom de ESBA 1008 ou de brolocizumab, est un agent anti-VEGF de longue durée d'action.

Cet anticorps, se liant avec une forte affinité à toutes les isoformes du VEGF-A, a un poids moléculaire plus petit que les molécules anti-VEGF actuellement disponibles. Cette particularité lui donne une meilleure pénétration dans les tissus d'où une meilleure concentration dans la rétine, avec une moindre exposition systémique. (5)

Une étude pilote a montré une meilleure et plus longue efficacité du RTH258 par rapport au ranibizumab chez des patients présentant une DMLA.

3– Les DARPins (designed ankyrin repeat proteins)

Ils sont des protéines développées à partir de protéines ankyrin naturelles, ayant une forte spécificité et une forte affinité pour leur cible protéique.

MP0112, le premier candidat thérapeutique des DARPins, est un inhibiteur du VEGF. Les nouvelles protéines DARPins anti-VEGF (intravitréennes et topiques) ont montré, sur des modèles animaux, une bonne efficacité par rapport aux molécules anti-VEGF couramment utilisées. La demi-vie des DARPins est plus longue, prolongeant la suppression du VEGF avec probablement moins d'injections nécessaires. Une étude de phase 2 a montré que ce

médicament fournit l'équivalent ou un meilleur gain de vision avec moins d'injections que les anti-VEGF classiques dans l'OMD.(49)

En termes d'effets indésirables oculaires, la molécule semble bien tolérée, avec néanmoins quelques cas rapportés d'inflammation oculaire. Deux études de phase 3 randomisées, en double insu, comparant les DARPins au ranibizumab dans le traitement de néovaisseaux choroïdiens secondaires à une DMLA (REACH Study et CEDAR Study) ont montré des résultats préliminaires encourageants.

4- **Inhibiteur de tyrosine kinase :**

A- **I'X82**, inhibiteur des tyrosines kinases du VEGF et PDGF, administré par voie orale, a fait l'objet d'une étude de phase 1 avec escalade de doses chez des patients réfractaires aux IVT d'anti-VEGF. (5,50)

B- **le régofarénib (Bayer)**, autre inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF et anti-PDGF, administré lui par collyre est en cours d'évaluation.(5)

C- **le DE-120 (Santen)** évalue également un inhibiteur double de tyrosine kinase anti-VEGF et anti-PDGF dans une étude de phase 1. (5)

D- Un collyre anti-VEGF, LHA510 (Novartis), est en cours d'évaluation dans une étude de phase 1. Ce collyre, administré après un traitement d'induction par IVT de ranibizumab, vise à réduire le nombre d'IVT nécessaires au cours de la phase d'entretien.

E- **Le long acting anti-VEGF anticorps (LAVA)** est une fusion d'un fragment Fab anti-VEGF à un peptide de liaison hyaluronane augmentant la demi-vie de l'anti-VEGF dans la cavité vitréenne. Une étude LMG324 dans la DMLA humide a démarré pour confirmer la preuve de concept.

F- **Un nouvel anti-VEGF à durée d'action prolongée LMG-324 (Novartis) fait l'objet d'un** essai de phase 1 dans la DMLA humide.

5- Inhibition d'autres facteurs de croissance :

Le PDGF régule le fonctionnement des péricytes en augmentant leur couverture à la surface du néovaisseau. Les péricytes sécrètent du VEGF et d'autres facteurs, et protègent le néovaisseau en induisant une « résistance » aux anti-VEGF. (51)

En présence d'un anti-PDGF, les néovaisseaux deviennent plus sensibles aux antiVEGF. Plusieurs produits anti-PDGF sont actuellement développés et notamment le Pegpleranib

G-Fovista® (E10030) développé par les laboratoires Ophtotech. Il s'agit d'un aptamer pégylé permettant le décollement des péricytes du néovaisseau et, en combinaison avec l'anti-VEGF, une régression des néovaisseaux choroïdiens. L'inhibition simultanée du PDGF et du VEGF dans les études de phase 2 sur la DMLA humide a permis à la fois d'améliorer l'acuité visuelle par rapport aux anti-VEGF seuls, mais également de diminuer efficacement la taille des lésions néovasculaires et de réduire les cicatrices et la fibrose liées à la lésion néovasculaire.

Une triple étude de phase 3 associant le pegpleranib au ranibizumab versus monothérapie par ranibizumab (études OPH1002 et OPH1003) est sur le point de livrer ses données en termes d'efficacité et de tolérance et devrait conduire en cas de succès à une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Un anti-PDGF développé par Regeneron associé à l'aflibercept dans une même seringue de 50 mL (REGN 2176-3) est en cours d'évaluation dans une étude de phase 2.

6- **Les anti-intégrines** constituent une classe de protéines qui servent de récepteurs à la surface cellulaire, à la matrice extracellulaire et aux immunoglobulines. Elles interagissent avec les récepteurs des facteurs de croissance et régulent leurs fonctions, jouant un rôle clé dans la signalisation cellulaire et la régulation de l'adhérence et de la migration cellulaires. La leucostase, augmentée dans la rétinopathie diabétique, dépend d'intégrines spécifiques contenant la chaîne $\beta 2$.

A- L'ALG 1001 est un antagoniste des intégrines qui a été évalué chez des patients présentant une DMLA exsudative et un OMD. Dans l'étude de phase 1 de patients présentant un OMD, une amélioration significative de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur maculaire ont été retrouvées après trois injections intravitréennes mensuelles d'ALG 1001 (2 mg).

Tout en ciblant les récepteurs des intégrines impliqués dans la signalisation cellulaire, cette molécule semble induire un détachement postérieur du vitré et une vitréolyse.

L'étude de phase 2 avec Luminate® (ALG 1001) chez des patients présentant un OMD compare l'ALG 1001 et le bévacizumab associé au laser focal.

Dans l'étude de phase 1/2 sur la DMLA humide, la dose de 3,2 mg injecté en intravitréen à trois reprises a permis une amélioration de l'acuité visuelle de 8 lettres en moyenne, 2 mois après ces IVT.

B- La squalamine est une petite molécule anti-angiogénique inhibant de multiples facteurs de croissance : le VEGF, le PDGF et le basic fibroblast growth factor (bFGF).

Des études précliniques ont montré une bonne tolérance des gouttes de squalamine. Une étude de phase 2 randomisée multicentrique contre placebo évalue actuellement l'effet des gouttes de squalamine chez des patients présentant un OMD.

Dans une autre étude de phase 2, l'association du ranibizumab à la squalamine en collyre 2 fois/jour permettait de doubler le nombre de patients présentant un gain de plus de 3 lignes d'acuité visuelle par rapport à un traitement simple par ranibizumab dans la DMLA [21].

Compte tenu des bons résultats de cette phase 2 dans la DMLA humide, une phase 3 est prévue. L'activation de Tie2 est une autre piste pour réduire l'OMD.

C- Tie2 est un récepteur tyrosine kinase, spécifique des cellules endothéliales dont il contribue à assurer la stabilité. Il est inhibé par l'angiopoïétine 2, libérée en cas d'hypoxie rétinienne.

Le vascular endothelial--protein tyrosine phosphatase (VE-PTP) est un régulateur négatif de Tie2 ; AKB-9778 inhibe VE-PTP qui permet d'activer Tie2.

Une étude de phase 1/2 d'activation de Tie2 par des injections sous-cutanées d'AKB-9778 a été réalisée avec des résultats intéressants, justifiant ainsi la poursuite des investigations.

D- L'érythropoïétine (Novartis) fait l'objet d'études de phase 1/2 dans l'OMD en monothérapie ou en combinaison d'un traitement par ranibizumab.

7- Futures thérapeutiques anti-inflammatoires :

A- Les anti-TNF- α sont des molécules qui viennent inhiber le TNF- α qui est l'un des médiateurs les plus importants de la réponse inflammatoire et de la leucostase rétinienne, participant à la rupture de la barrière hémato-rétinienne.

B- L'infliximab (anti-TNF- α) est toxique par voie intravitréenne mais des injections intraveineuses permettent de diminuer l'épaisseur maculaire et d'améliorer la vision.(52)

Des études cliniques plus larges pourraient confirmer l'efficacité des anti-TNF systémiques dans le traitement de l'OMD.

C- Le sirolimus (ou rapamycine) est un agent immunosuppresseur et antiprolifératif qui inhibe le VEGF et des gènes associés à l'inflammation (IL-8, cyclo-oxygénase 1 et 2).

Une étude de phase 1 examinant une injection sous-conjonctivale ou intravitréenne de sirolimus, chez des patients présentant un OMD, a montré une amélioration modérée de la vision et de l'épaisseur maculaire. (53)

Cette molécule a démontré en injection intravitréenne, dans l'étude de phase 3 SAKURA, son intérêt dans la réduction de l'inflammation du vitré au cours des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès de l'Agence européenne du médicament.

Des inhibiteurs C3 ou C5 de la cascade du complément sont également évalués :

D- Le LFG316 (Novartis), un anticorps antifacteur C5 du complément, a été évalué dans une étude de phase 3 en IVT dans la DMLA humide. (54,55)

8-Thérapies cellulaires et géniques

A- Thérapie cellulaire :

Les progéniteurs des cellules endothéliales (endothelial progenitor cell [EPC]) sont des cellules circulantes qui jouent un rôle dans la promotion de la réparation des vaisseaux sanguins et dans la reperfusion des zones ischémiques. (5)

Ces cellules ont pour origine les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et des cellules souches vasculaires, spécialisées dans les parois vasculaires ou à l'intérieur de l'endothélium.

Des résultats variables utilisant les EPC ont été rapportés dans des études cliniques et précliniques. (56)

De nombreux défis restent à résoudre avant l'application clinique. La sélection de cellules souches bien définies et efficaces, la dose correcte (le nombre de cellules), la voie d'administration ainsi que le moment du traitement doivent être déterminés pour un effet optimal de ce traitement potentiel. Il faudra sans doute aussi imaginer, pour être efficace, des thérapies cellulaires de plusieurs couches cellulaires (par exemple : photorécepteurs + épithélium pigmentaire de la rétine).

B- Thérapie génique

Une autre stratégie potentielle pour améliorer la délivrance des anti-VEGF est l'injection de virus recombinants. La transfection d'un tel virus modifié permet la synthèse par le noyau de la cellule d'une protéine ayant une action pharmacologique, en l'occurrence ici, une inhibition du VEGF. Cette thérapie génique a l'avantage théorique de permettre une expression prolongée

pour ne pas dire définitive de la protéine d'intérêt, ce qui permet immédiatement de comprendre sa supériorité par rapport aux multiples IVT du traitement actuel. Un virus particulièrement adapté à cette stratégie est l'adeno-associated virus (AAV). Il fait l'objet des premiers essais cliniques de phase 1 par les laboratoires Genzyme/Sanofi et Avalanche (études AVA-101 et AVA-102).

Le gène apporté par l'AAV code pour sFLT01, un inhibiteur puissant des tyrosines kinases, qui inhibe la cascade du VEGF (57).

Des injections intravitréennes de ce virus, réalisées dans des modèles animaux, résultent en l'expression du gène dans l'humeur aqueuse et la diminution des lésions néovasculaires (sur un modèle de néovascularisation choroïdienne).

Une autre approche consiste à injecter le virus sous la rétine, permettant une meilleure transfection. Les études chez l'animal ont montré que la transfection virale était efficace jusqu'à 1 an et demi après l'injection, avec une bonne tolérance.

Dans une étude chez quelques patients, la transfection virale a permis d'observer une diminution de l'épaisseur maculaire par rapport aux anti-VEGF classiques avec un faible recours à des IVT d'antiVEGF complémentaires, et ce pendant plus de 1 an. Une étude de phase 2 devrait commencer prochainement. (5)

Le laboratoire Oxford Biomedica a également réalisé une étude de phase 1 dans la DMLA humide avec un vecteur lentiviral injecté en sous-rétinien RetinoStat® montrant l'absence d'effet indésirable, une diminution de la fuite du néovaisseau choroïdien et une stabilisation de l'acuité visuelle sur 1 an. Ces données préliminaires sont intéressantes mais doivent être confirmées par des études de phase 2b pour préciser l'efficacité, la tolérance et la voie d'administration la plus adaptée (intravitréenne ou sous-rétinienne). (5)

9- Systèmes améliorant la délivrance des molécules

Les injections mensuelles sont une charge pour le patient et alourdissent les consultations au quotidien. Tout système permettant d'allonger le temps de délivrance des molécules est donc intéressant.

Différents implants délivrant des anti-VEGF ont été étudiés :

- a. Un implant rechargeable non biodégradable, délivrant des anti-VEGF (port delivery system [PDS]) a été étudié chez 20 patients traités pour une DMLA (lors d'un essai de phase 1). L'implant est placé sous la conjonctive au niveau de la pars plana grâce à une incision sclérale de 3,2 mm sans suture. Il est ensuite rempli au besoin grâce à une procédure peu invasive. Les résultats d'une étude de phase 1 ont montré une bonne tolérance et une amélioration d'environ 10 lettres de l'acuité visuelle maintenue à 1 an. Une étude de phase 2 ayant prévu d'inclure 220 patients est planifiée.(6)

- b. De nouveaux systèmes de délivrance de corticoïdes (en dehors de l'Ozurdex®, du Retisert® et de l'Iluvien®) sont en cours de développement et notamment un nouvel insert intravitréen délivrant de l'acétonide de fluocinolone, avec une étude de phase 3 en cours dans les uvéites postérieures non infectieuses (pSivida).

- c. Un dispositif de cellules encapsulées pouvant synthétiser des protéines thérapeutiques sur une période de 2 ans, implanté chirurgicalement à travers une incision sclérale de 3 mm est également en développement. Les cellules encapsulées pourront synthétiser au choix différentes protéines : anticorps anti-VEGF, autres anticorps, DARPins, cytokines, facteurs de croissance, Tie2. Une étude de phase 1/2 a déjà démarré dans la DMLA humide avec des cellules sécrétant des anticorps anti-VEGF et anti-PDGF.(5)

L'œil est un organe soumis en permanence à la lumière et aux radicaux libres, du coup à une oxydation. Il est donc essentiel de le protéger au mieux et ce dès le plus jeune âge est impérative.

Les yeux sont le reflet de notre alimentation : notre équilibre nutritionnel, joue un rôle essentiel sur la santé de nos yeux et la rétinopathie diabétique est un exemple frappant.

Par conséquent la consommation d'antioxydants adaptés pourrait être une approche préventive efficace. Dans cette partie nous allons chercher la place de la micronutrition dans la prévention et l'aide au traitement de l'œdème maculaire diabétique.

F. Micronutrition et œdème maculaire diabétique

1. Supplémentation orale avec de l'acide Docosahexaénoïque

Un essai contrôlé randomisé en simple aveugle de ranibizumab intravitréal et de supplémentation orale avec de l'acide docosahexaénoïque et des antioxydants pour l'œdème maculaire diabétique a été réalisé.

L'Objectif été de rapporter les résultats sur 3 ans d'un essai contrôlé randomisé en simple aveugle évaluant le ranibizumab intravitréen associé à une supplémentation orale en acide docosahexaénoïque (DHA) par rapport au ranibizumab seul chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique.

Il y avait 26 patients (31 yeux) dans le groupe DHA et 29 (38 yeux) dans le groupe témoin. Le ranibizumab (0,5 mg) a été administré mensuellement pendant les 4 premiers mois, suivi d'un schéma pro re nata (PRN). Dans le groupe expérimental, les patients ont reçu une supplémentation orale en DHA (1 050 mg/jour).

À 36 mois, la diminution moyenne de l'épaisseur maculaire du sous-champ central était plus élevée dans le groupe de supplémentation en DHA que chez les témoins ($275 \pm 50 \mu\text{m}$ contre $310 \pm 97 \mu\text{m}$) avec des différences significatives aux mois 25, 30, 33 et 34. Aucune différence entre les groupes dans la meilleure acuité visuelle corrigée n'a été trouvée, mais les pourcentages de gains ETRDS > 5 et > 10 lettres étaient plus élevées dans le groupe de supplémentation en DHA. Les différences d'HbA1c sérique, les valeurs de la capacité antioxydante totale plasmatique, la teneur en DHA des érythrocytes et les taux sériques d'IL-6 étaient toutes significatives en faveur du groupe de supplémentation en DHA.

D'après cette étude nous pourrions conclure que l'ajout d'un complément alimentaire riche en DHA au ranibizumab intravitréen s'est avéré efficace pour obtenir une meilleure amélioration

durable des résultats de l'épaisseur maculaire du sous-champ central après 3 ans de suivi par rapport au ranibizumab intravitréen seul.(58,59)

2. Supplémentation orale avec de la vitamine E :

L'hyperglycémie prolongée non contrôlée provoque un stress oxydatif, une inflammation, une thrombose et une régulation à la hausse de l'angiogenèse chez les diabétiques, ce qui contribue au développement et à la progression de la rétinopathie diabétique. La vitamine E possède des propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, anti-thrombogènes et anti-angiogenèse qui pourraient jouer un rôle important dans le traitement précoce de la rétinopathie diabétique. Une étude qui vise à étudier l'effet de la vitamine E riche en tocotriénol sur la progression des microhémorragies rétiniennes et de l'œdème maculaire diabétique chez les patients atteints de rétinopathie diabétique a été réalisée.

Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé, à double insu et contrôlé par placebo qui a impliqué 55 participants éligibles. Les participants du groupe de traitement (n = 22) recevaient 200 mg de vitamine E deux fois par jour tandis que ceux du groupe placebo (n = 23) recevaient un placebo deux fois par jour. Les deux groupes suivront le traitement pour une durée totale de 12 mois. Les deux signes rétiniens seront évalués au départ, 2 mois, 6 mois et 12 mois de traitement pour déterminer la progression de la rétinopathie diabétique. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire sérique qui se reflète sur le processus d'angiogenèse dans l'œil a également été analysé à des moments similaires aux résultats rétiniens.

Après 12 mois de traitement, le groupe placebo a eu une augmentation significative de 23,42% des microhémorragies rétiniennes ($p < 0,05$), mais le groupe traité n'a pas eu de changements significatifs. De plus, le groupe traité a montré une diminution significative de 48,38 % de la surface de l'œdème maculaire diabétique sur la période de 12 mois ($p < 0,05$), mais le groupe placebo n'a présenté aucun changement significatif. Pendant ce temps, il n'y avait pas de

différence significative dans le taux de facteur de croissance endothélial vasculaire sérique lors de la comparaison entre les deux groupes.

Ces résultats pourraient indiquer que la vitamine E pourrait jouer un rôle important dans la prévention de la progression précoce de la rétinopathie diabétique.(60)

3. Supplémentation orale avec de la vitamine D :

Une étude a été réalisée afin d'évaluer les effets de la supplémentation orale en vitamine D sur les résultats cliniques des injections intravitréennes de bevacizumab (IVB) chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD).

71 patients atteints d'OMD impliquant le centre ont reçu des injections d'IVB trois fois par mois. Cas avec taux sériques de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) < à 30 ng/ml ont été divisés en groupes de traitement et de contrôle. Le groupe de traitement a reçu 50 000 UI de vitamine D par voie orale une fois par semaine pendant huit semaines. Un mois après la troisième injection d'IVB, les changements de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) et de l'épaisseur maculaire centrale (CMT) ont été analysés pour chaque groupe.

37 patients avaient des niveaux suffisants de 25 (OH) D, tandis que 34 patients avaient des niveaux insuffisants. Dix-neuf cas présentant des niveaux déficients de 25(OH)D ont été traités avec de la vitamine D par voie orale, tandis que 15 patients ont été affectés au groupe témoin.

La moyenne de 25(OH)D sérique chez les patients était de 27,9 ng/ml [moyenne 20,3±5.4 et 17.3±5,4 ng/ml dans les groupes de contrôle et de traitement, respectivement (P = 0,231)].

Après trois injections d'IVB, la MAVC s'est améliorée de manière significative dans chaque groupe, mais la différence entre les groupes d'étude n'était pas statistiquement significative.

Le CMT a diminué significativement dans tous les groupes. La réduction moyenne de la CMT était plus importante dans le groupe traité à la vitamine D, mais la différence entre les groupes n'a pas atteint la signification statistique (P = 0,29).

Ainsi, chez les patients atteints d'OMD présentant une carence en vitamine D, la supplémentation en vitamine D pourrait avoir des effets bénéfiques sur la réduction de la CMT après trois injections d'IVB. (61,62)

4. Supplémentation orale avec de la vitamine C :

L'augmentation du stress oxydatif est une caractéristique clé des dommages causés aux deux types de cellules, médiée par un excès de superoxyde provenant d'augmentations induites par le glucose dans métabolisme mitochondrial, ainsi que par l'activation du récepteur aux produits terminaux de glycation avancée (RAGE).

Ce dernier active à son tour plusieurs voies, dont certaines conduisent à une augmentation du stress oxydatif, telles que celles impliquant NF-KB, la NADPH oxydase et le monoxyde d'azote synthase endothéliale.

Un tel stress oxydatif cellulaire est associé à de faibles taux cellulaires et plasmatiques d'acide ascorbique chez de nombreux sujets diabétiques dont la glycémie est mal maîtrisée.

On ne sait pas si la réplétion d'un faible taux d'ascorbate dans l'endothélium rétinien et les péricytes pourrait aider à prévenir l'œdème maculaire diabétique. Cependant, des études de culture cellulaire montrent que la vitamine prévient les taux élevés de glucose et induits par RAGE l'apoptose dans les deux types de cellules, qu'il préserve l'oxyde nitrique généré par les cellules endothéliales et qu'il resserre la barrière de perméabilité endothéliale qui fuit.

Bien que ces résultats doivent être confirmés dans des études précliniques sur des animaux, il convient d'envisager des essais cliniques pour déterminer si une réplétion adéquate d'ascorbate est possible et si cela pourrait aider à retarder ou même à inverser l'œdème maculaire diabétique précoce.(63)

5. Supplémentation orale avec du resvératrol :

Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité complémentaires des suppléments vitaminiques, y compris le resvératrol, chez les patients atteints d'œdème

maculaire diabétique (OMD) traités avec des agents anti-facteur endothélial vasculaire (anti-VEGF) intravitréens.

Les participants à cette étude prospective étaient 45 patients atteints d'OMD, qui ont été traités soit par des injections intravitréennes d'anti-VEGF (n = 23, groupe I), soit par une combinaison d'injections intravitréennes d'anti-VEGF et de suppléments vitaminiques, y compris le resvératrol (n = 22, groupe II). Tous les patients ont subi une mesure de l'acuité visuelle, un examen à la lampe à fente et une tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral (SD-OCT) au départ et mensuellement après la phase de charge des injections anti-VEGF trimestrielles, suivant un protocole PRN.

Il y avait une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle dans les deux groupes un an après par rapport au départ, bien que la variation moyenne de l'acuité visuelle ne diffère pas entre les deux groupes ($p = 0,183$).

En conséquence, il y avait une diminution statistiquement significative de l'épaisseur centrale de la rétine dans les deux groupes un an après par rapport à la valeur initiale, tandis que la différence moyenne d'épaisseur centrale de la rétine était significativement plus élevée dans le groupe « combinaison ».

Le nombre moyen d'injections intravitréennes d'anti-VEGF était inférieur dans le groupe II ($6,45 \pm 1,12$ dans le groupe II contre $7,39 \pm 1,31$ dans le groupe I, $p = 0,018$).

Les suppléments de vitamines contenant du resvératrol se sont révélés être un complément efficace aux injections intravitréennes d'anti-VEGF chez les patients atteints d'OMD, offrant une meilleure restauration anatomique avec moins d'injections lors du suivi de 12 mois.(64)

Il faut patienter en moyenne 65 jours pour consulter un ophtalmologiste. Ce délai peut exploser dans les déserts médicaux et aller jusqu'à 6 mois. Pour lutter contre ce phénomène une nouvelle pratique a été développée dernièrement dans plusieurs pays du monde, c'est la Téléophtalmologie.

G. Dans cette partie nous allons définir **la téléophtalmologie** et ses intérêts :

1- Définition de la téléophtalmologie :

La téléophtalmologie est une branche de la télé médecine qui fournit des soins oculaires grâce à des équipements médicaux numériques et à la technologie des télécommunications.

Aujourd'hui, les applications de la téléophtalmologie comprennent l'accès à des spécialistes des yeux pour les patients des régions éloignées, le dépistage, le diagnostic et le suivi des maladies ophtalmiques, ainsi que l'enseignement à distance.

La téléophtalmologie permet aux professionnels de la santé de prendre des images oculaires et de s'occuper des patients qui ont un accès limité aux soins oculaires. L'équipement nécessaire comprend une caméra qui peut prendre des images oculaires et un terminal informatique avec des capacités de réseau, qui peut transférer les images.

La recherche en téléophtalmologie a connu une augmentation significative au cours de la dernière décennie. Cependant, les différences dans les normes d'échanges d'informations sur la santé, la sécurité des données, les questions de responsabilité et le coût des équipements sont d'autres défis majeurs de la téléophtalmologie.

2- Téléophtalmologie : quel usage ?

Bien que la photographie oculaire soit présente depuis le début des années 1980, le transfert d'images numériques d'un endroit à un autre pour évaluation est un phénomène relativement récent. L'essor de l'imagerie numérique au début des années 1990 a permis aux ophtalmologistes et aux optométristes de capturer des images et de les stocker sur des ordinateurs en vue d'une évaluation future. L'avènement d'Internet a permis le transfert numérique de ces images oculaires d'un endroit à un autre.

Les solutions téléophtalmologiques actuelles sont généralement axées sur un problème oculaire particulier, tel que la rétinopathie diabétique, la rétinopathie de la prématurité, la dégénérescence maculaire, le strabisme et les maladies oculaires annexielles.

Les conditions moins courantes qui peuvent être révélées à l'aide d'images de la rétine sont les occlusions artérielles et veineuses, la chorioretinite, les anomalies congénitales et l'atrophie tapéto rétinienne. Plusieurs études de population ont utilisé l'imagerie rétinienne pour relier les anomalies ophtalmiques aux conditions générales, notamment l'hypertension, le dysfonctionnement rénal, la mortalité cardiovasculaire, les accidents vasculaires cérébraux sub cliniques et cliniques et les troubles cognitifs.

Les applications mobiles sont largement disponibles en ophtalmologie et en optométrie comme outils pour les tests oculaires (acuité visuelle, test des couleurs et visualisation d'images oculaires) et à des fins éducatives.

Les progrès technologiques des appareils d'imagerie oculaire numérique sont perçus par beaucoup comme des facteurs clés de la téléophtalmologie.

Récemment, les nouvelles modalités d'imagerie rétinienne telles que la tomographie par cohérence optique sont capables de produire des images numériques de la rétine avec une résolution de l'ordre du micromètre, qui peuvent être transmises à des fins de recherche ou de diagnostic. Outre les systèmes conçus pour les professionnels de santé, des systèmes centrés sur le patient, tels que Eye-File, destinés au grand public, sont en train d'émerger. Comme le cas des ophtalmologues en ligne, qui pratique la téléconsultation avec l'assistance de l'opticien sur place et dans une pièce isolée et sécurisée, examinera par visio-consultation la santé visuelle à l'aide d'un rétinoscope et d'un tonomètre automatisés et connectés. La mesure de pression intra-oculaire et l'examen du fond d'œil sont ainsi rendu possibles sur par exemple comment mettre des lentilles. L'ophtalmologue s'engage par ailleurs dans le dépistage de la rétinopathie diabétique.

3- Mode de fonctionnement de la Téléophtalmologie :

La photographie du fond d'œil est réalisée par un appareil photo du fond d'œil, qui consiste essentiellement en un microscope spécialisé de faible puissance avec un appareil photo attaché.

Les services de téléophtalmologie peuvent être fournis principalement de deux manières :

De manière synchrone ou asynchrone :

La téléophtalmologie synchrone permet une interaction en temps réel entre les participants (en utilisant les technologies de télémédecine standard, par exemple la vidéoconférence), synchrone pour superviser l'ablation des corps étrangers de la cornée et pour les consultations.

La téléophtalmologie asynchrone dans une méthode de stockage et de transmission, où les données sont saisies et transmises pour être examinées ultérieurement.

Les images de l'œil peuvent être capturées de manière non invasive par diverses méthodes, généralement par un technicien ou un professionnel de santé non-médecin.

Œil externe : appareil photo ou caméra vidéo numérique standard

Segment antérieur : lampe à fente reliée à une caméra

Segment postérieur ou rétine : caméra du fond d'oeil Une mydriase (dilatation de la pupille, par exemple à l'aide de tropicamide) peut être nécessaire pour obtenir une image de qualité suffisante.

La stéréoscopie peut être utilisée pour détecter un épaississement de la rétine. L'image peut ensuite être transférée, par Internet ou un réseau dédié, à un médecin pour un examen immédiat ou pour être stockée et examinée ultérieurement.

Idéalement, l'image est cryptée ou anonymisée pour la transmission, afin de protéger la confidentialité du patient. Entre la capture et la visualisation de l'image, un traitement de l'image peut être effectué, comprenant la compression, le rehaussement et la détection des bords.

L'évaluation de l'image, pour détecter diverses pathologies dans le cas d'une évaluation asynchrone, est souvent effectuée par un ophtalmologiste, un optométriste ou un médecin de premier recours, bien qu'elle soit également réalisée par un personnel spécialement formé.

L'évaluation de l'image peut également être automatisée pour permettre la détection ou le classement de la pathologie.

4- Téléophtalmologie : les avantages pour les professionnels de santé :

- Amélioration des soins aux patients
- Renforcement des modèles d'orientation
- Extension des soins aux patients et de l'expertise aux régions éloignées
- Formation du personnel hospitalier, des cliniciens et de la communauté
- Rentabilité

5- Téléophtalmologie : perspectives :

- Parmi les techniques émergentes de capture d'images figurent les ophtalmoscopes qui peuvent être combinés avec des appareils mobiles, ce qui augmente la portabilité et l'accessibilité au grand public. L'introduction de caméras rétinienne à mise au point automatique intégrale pourrait réduire le besoin d'opérateurs.
- Les réseaux de télésanté sont de plus en plus nombreux et des progrès sont réalisés dans les méthodes de détection automatisée de maladies telles que la rétinopathie diabétique.
- La téléophtalmologie a le potentiel d'améliorer l'accès au dépistage et au traitement précoce d'un nombre important de maladies oculaires. Elle permet d'identifier les patients qui sont à risque de différents types de rétinopathie et permet une évaluation plus poussée et une prise en charge précoce, ce qui se traduit par un avantage économique considérable.(65)
- **En France**, le dépistage de la rétinopathie diabétique (RD) est insuffisant. Un nouveau moyen de dépistage qui utilise la télémédecine s'est développé depuis les années 2000. Il s'agit de la photographie du fond de l'œil, réalisé grâce à un rétinographe, par un personnel formé et non nécessairement un médecin. L'ophtalmologiste interprète immédiatement ou à distance et dans un second temps les photographies.

Une thèse de médecine générale a été réalisée dernièrement dont l'objectif était de recueillir l'opinion des médecins généralistes libéraux des Alpes-de-Haute-Provence et des Hautes-Alpes sur ce nouveau moyen de dépistage et sur la télé médecine. Une enquête descriptive transversale par envoi d'un questionnaire électronique a été réalisée.

Le délai des rendez-vous est le principal facteur limitant l'accès à une consultation ophtalmologique selon 58% des médecins. 77% des médecins ne connaissent pas le rétinographe. 88% seraient prêts à adresser leurs patients dans une structure munie d'un rétinographe. 81% pensent que la téléophtalmologie peut constituer une solution à la problématique d'accès aux soins en particulier pour le dépistage de la RD.

- Le dépistage de la RD par lecture différée de photographie de fond d'oeil permet une réduction des délais de prise en charge, une diminution des déplacements géographiques et une bonne coopération entre les différents professionnels de santé.
- La téléophtalmologie peut améliorer le dépistage de la rétinopathie diabétique il faudrait donc créer un modèle médico-économique favorisant son déploiement.
- La téléophtalmologie jouera probablement un rôle crucial dans l'avenir des soins oculaires. Le COVID-19 a offert une occasion unique d'observer l'utilisation des services de téléophtalmologie dans le monde. Les services de téléophtalmologie prédictifs et, de plus en plus, en direct ont démontré leur faisabilité et leur rentabilité .(66)
- Une étude a été réalisée au Népal pour déterminer si l'utilisation d'une caméra ophtalmique basée sur un appareil mobile par des techniciens en ophtalmologie (OT) dans des camps de dépistage villageois au Népal, suivie d'une interprétation d'images à distance par un ophtalmologiste, peut améliorer la détection de la pathologie oculaire et la prise de décision médicale.

La téléophtalmologie est largement reconnue comme un moyen d'étendre les soins aux individus sur une plus grande région en tirant parti de la disponibilité et des ressources limitées des médecins. Ce potentiel est particulièrement important dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où le déséquilibre entre la prévalence de la cécité et le nombre d'ophtalmologistes en exercice est le plus grand.

L'Institut d'ophtalmologie a mis en place un réseau satellite de 16 centres ophtalmologiques communautaires (CEC) qui desservent les petites et moyennes villes du pays.

Pour atteindre les patients dans les régions les plus reculées et les plus isolées, les techniciens en ophtalmologie (OT) de ces CEC organisent et mènent régulièrement des camps de dépistage dans les petits villages voisins. Ils voient souvent des centaines de patients en une journée, dépistant principalement les cataractes opérables.

Grâce à ces efforts, la prévalence de la cécité due à la cataracte au Népal a diminué au cours des dernières décennies.(67,68)

- Les progrès dans les capacités d'imagerie et l'évolution de la téléophtalmologie en temps réel ont le potentiel de fournir une couverture accrue aux zones où les services ophtalmologiques sont limités. Cependant, il existe peu de recherches évaluant l'exactitude diagnostique de la consultation de téléophtalmologie en face à face. Une revue systématique a été réalisée et vise à déterminer si la téléophtalmologie en temps réel offre une précision comparable à la consultation en face à face pour le diagnostic des problèmes de santé oculaire courants.

En termes de précision diagnostique, la téléophtalmologie en temps réel a été considérée comme supérieure à la consultation en face à face dans une étude et comparable dans six études. La transmission d'images en différé couplée à la vidéoconférence en temps réel est une alternative appropriée pour surmonter les faibles vitesses de transmission Internet.(69)

Conclusion :

La rétinopathie diabétique, y compris l'œdème maculaire diabétique (OMD), est un problème de santé publique important et croissant, tant dans le monde qu'en France. Le nombre de diabétiques de type 2 est en constante augmentation et les patients sont de plus en plus jeunes. Les thérapies existantes sont efficaces mais peuvent être améliorées afin de réduire les effets secondaires, les coûts, le nombre d'interventions et améliorer ainsi l'observance et la qualité de vie du patient.

Le rôle du pharmacien en tant que professionnel de santé de proximité est capital à tous les niveaux, dans la prévention, le diagnostic précoce, l'accompagnement, le signalement des effets secondaires et le développement des nouvelles thérapies.

Le pharmacien doit rappeler régulièrement aux patients diabétiques les règles hygiéno-diététiques, les conseiller les bons compléments alimentaires (antioxydants, oméga 3...) Afin de prévenir la rétinopathie diabétique.

Le pharmacien doit être vigilant si patient hypertendu avec glycémie mal équilibrée et une dyslipidémie, diriger les patients vers leur ophtalmologue ou pratiquer la téléophtalmologie si elle est disponible.

Le pharmacien pourra réaliser des ateliers d'éducation thérapeutique en ciblant les patients diabétiques, dans le but de les former au mieux afin de maîtriser leur maladie, en corrigeant leur comportement au quotidien et en renforçant leur adhérence au traitement.

Le pharmacien doit être attentif à chaque effet secondaire, il faudrait avoir un suivi régulier avec l'ophtalmologue, par exemple signaler l'arrêt de commande d'un anti VGEF pendant les vacances et les conséquences que cela peut avoir sur le plan thérapeutique.

Le pharmacien sera sans doute présent à chaque étape de la fabrication des nouvelles molécules, dans le but de trouver la meilleure thérapie, qui aura les meilleurs résultats, qui agira plus longtemps avec moins d'effets secondaires.

La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique doit être collégiale, interprofessionnelle, et centrée sur le patient et sa qualité de vie sans cesse.

Bibliographie :

1. Rétinopathie diabétique . Hôpital - 15-20. Disponible sur: <https://www.15-20.fr/offre-de-soins/maladies-de-loeil/retinopathie-diabetique/>
2. Rétinopathie diabétique et œdème maculaire diabétique | Soins du diabète | Association américaine du diabète Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/26/9/2653/22508/Diabetic-Retinopathy-and-Diabetic-Macular>
3. Timsit J, Carette C, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Quand et pourquoi rechercher un diabète monogénique ? : Searching for monogenic diabetes: When and for what purpose? Médecine Mal Métaboliques. 1 sept 2009;3(4):448-53.
4. Prescription d'activité physique et sportive Diabète de type 2 Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201810/ref_aps_dt2_vf.pdf
5. Massin P, Creuzot-Garcher C. Oedèmes maculaires: Rapport SFO 2016. Elsevier Health Sciences; 2016. 677 p.
6. Massin Pascale, Garcher Catherine, Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100021.html
7. J. Sebag . Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne . Disponible sur: <https://www.vmrinstitute.com/wp-content/uploads/2013/09/Le-Vitre-EMC-2008.pdf>
8. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. Atlas du diabète de la FID | Dixième édition. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
9. tilak healthcare. projet d'experimentation d'innovation en sante : cahier des charges article 51 Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/20220119_cdc_odysight.pdf
10. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy | Diabetes Care | American Diabetes Association. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/35/3/556/28568/Global-Prevalence-and-Major-Risk-Factors-of>
11. L'œdème maculaire diabétique – Comprendre - Fokus Mensch . 2022 . Disponible sur: <https://roche-focus-la-personne.ch/dme/oedeme-maculaire-diabetique/comprendre/>
12. Baba A, Zbiba W, Bouayed E, Korbi M, Ghairi H. Le syndrome d'apnée de sommeil. Est-il un facteur de risque de rétinopathie diabétique ? J Fr Ophthalmol. 1 févr 2016;39(2):139-42.
13. Syndrome d'apnées du sommeil et diabète. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/images-ophtalmologie/syndrome-apnees-sommeil-diabete>
14. Masson E. Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse . EM- Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/252283/progression-de-la-retinopathie-diabetique-durant-l>
15. referentiel_sfd_sfo_complications_oculaires_du_diabete_argumentaire.pdf. Disponible sur:

https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/referentiel_sfd_sfo_complications_oculaires_du_diabete_argumentaire.pdf

16. Œdème maculaire diabétique - Comment optimiser sa prise en charge ? . Diabétologie Pratique. 2017. Disponible sur: <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0034212-oedeme-maculaire-diabetique-comment-optimiser-sa-prise-en-charge>
17. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1 sept 2003;110(9):1690-6.
18. Wisniewska-Kruk J, Klaassen I, Vogels IMC, Magno AL, Lai CM, Van Noorden CJF, et al. Molecular analysis of blood–retinal barrier loss in the Akimba mouse, a model of advanced diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 1 mai 2014;122:123-31.
19. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema | Diabetes Care | American Diabetes Association . Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/26/9/2653/22508/Diabetic-Retinopathy-and-Diabetic-Macular>
20. Analyse de l'épaisseur rétinienne pour l'évaluation quantitative de l'œdème maculaire diabétique | JAMA Ophtalmologie | Réseau JAMA . Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/639220>
21. Masson E. Glaucome néovasculaire [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/188832/glaucome-neovasculaire>
22. Corps flottants : guide complet sur ce trouble visuel [Internet]. Optimum Visio. Disponible sur: <https://www.optimum-visio.fr/operation-corps-flottants/guide-corps-flottants/>
23. Sylvia Nghiêm-Buffet, Laboratoires Théa . L'OCT-angiographie en pratique. 2016;6.
24. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the

European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2009;32(1):193-203.

25. Group UPDS. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-13.
26. Wilkinson-Berka JL. Angiotensin and diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol*. 1 mai 2006;38(5):752-65.
27. Chaturvedi N, Sjølie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *The Lancet*. 3 janv 1998;351(9095):28-31.
28. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, et al. Effect of Candesartan on Microalbuminuria and Albumin Excretion Rate in Diabetes. *Ann Intern Med*. 7 juill 2009;151(1):11-20.

29. effets rénaux et rétinéens de l'énalapril et du losartan dans le diabète de type 1 | NEJM . Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0808400>
30. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte . Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte
31. Une étude prospective des lipides sériques et du risque d'œdème maculaire diabétique dans le diabète de type 1 | Diabète | Association américaine du diabète . Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/53/11/2883/11910/A-Prospective-Study-of-Serum-Lipids-and-Risk-of>
32. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1 avr 2004;137(4):675-82.
33. Lingam G, Wong TY. Systemic Medical Management of Diabetic Retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013;20(4):301-8.
34. Cheung N, Wong TY. Fenofibrate and diabetic retinopathy. *The Lancet.* 1 mars 2008;371(9614):721-2.
35. Massin P, Baillif S, Creuzot C, Fajnkuchen F, Kodjikian L, Société française d'ophtalmologie. [Physician information sheet: Treatment of diabetic macular edema]. *J Fr Ophtalmol.* nov 2015;38(9):e191-197.
36. Qu-Knafo L, Fajnkuchen F, Sarda V, Nghiem-Buffer S, Chainé G, Giocanti-Auregan A. Étude des pratiques françaises dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique. *J Fr Ophtalmol.* juin 2016;39(6):521-6.
37. lucentis_fit_21112012.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/lucentis_fit_21112012.pdf
38. eylea-epar-product-information_fr.pdf. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_fr.pdf

39. Les stéroïdes et la prise en charge de l'œdème maculaire - Résumé - Ophthalmologica 2010, Vol. 224, suppl. 1 - Éditeurs Karger. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Abstract/315159>
40. Edelman JL. Differentiating Intraocular Glucocorticoids. Ophthalmologica. 2010;224 (Suppl. 1):25-30.
41. Audren F, Tod M, Massin P, Benosman R, Haouchine B, Erginay A, et al. Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling of the Effect of Triamcinolone Acetonide on Central Macular Thickness in Patients with Diabetic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 oct 2004;45(10):3435-41.
42. EMA. Ozurdex. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozurdex>

43. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al. DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT FOR TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN VITRECTOMIZED PATIENTS. *RETINA*. mai 2011;31(5):915-23.
44. Wang JK, Huang TL, Chang PY, Ho WT, Hsu YR, Chen FT, et al. Comparison of Intravitreal Dexamethasone Implant and Ranibizumab in Vitrectomized Eyes with Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*. 10 sept 2021;2021:e8882539.
45. Expert recommendations for the management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implant: A Turkish Delphi study - Figen Batioğlu, Özge Yanık, Ali Osman Saatçi, Bora Eldem, Cezmi Akkin, Filiz Afrashi, Hakan Özdemir, Jale Menteş, Kıvanç Güngör, Levent Karabaş, Murat Karaçorlu, Nihal Demircan, Nilüfer Koçak, Nur Kır, Nurten Ünlü, Remzi Avcı, Sema Arvas, Sema Oruç DüNDAR, Sibel Kadayıfçılar, Süleyman Kaynak, Şengül Özdek, Tunç Ovalı, 2022 .
Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/11206721221117695>
46. SÉCURITÉ DE L'IMPLANT INTRAVITRÉAL DE DEXAMETHASONE (OZURDEX), Disponible sur: https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2017/07000/SAFETY_OF_INTRAVITREAL_DEXAMETHASONE_IMPLANT.19.aspx
47. Paul Goupillou . CHU de Rouen, Comment l'imagerie nous renseigne-t-elle sur l'inflammation ? juin, juillet 2022
48. Anti-VEGF et anti-Ang-2 dans l'œdème maculaire. Disponible sur: <https://www.edimark.fr//dmla/2018/fi/anti-vegf-anti-ang-2-oedeme-maculaire>
49. Campochiaro PA, Channa R, Berger BB, Heier JS, Brown DM, Fiedler U, et al. Treatment of Diabetic Macular Edema With a Designed Ankyrin Repeat Protein That Binds Vascular Endothelial Growth Factor: A Phase I/II Study. *Am J Ophthalmol*. 1 avr 2013;155(4):697-704.e2.
50. Dan H, Lei X, Huang X, Ma N, Xing Y, Shen Y. CM082, a novel VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, can inhibit angiogenesis in vitro and in vivo. *Microvasc Res*. 1 juill 2021;136:104146.
51. Normalisation de la vascularisation tumorale : un concept émergent en thérapie anti-angiogénique *La science*. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1104819>

52. Slakter JS, Ciulla TA, Elman MJ, Singerman LJ, Stoller G, Kaiser PK, et al. Final Results from a Phase 2 Study of Squalamine Lactate Ophthalmic Solution 0.2% (OHR-102) in the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 11 juin 2015;56(7):4805.
53. Dugel PU, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Solley WA, Kleinman DM, et al. A Randomized, Dose-Escalation Study of Subconjunctival and Intravitreal Injections of Sirolimus in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 1 janv 2012;119(1):124-31.
54. Qin S, Dong N, Yang M, Wang J, Feng X, Wang Y. Complement Inhibitors in Age-Related Macular Degeneration: A Potential Therapeutic Option. *J Immunol Res.* 30 juill 2021;2021:e9945725.
55. Xu H, Chen M. Targeting the complement system for the management of retinal inflammatory and degenerative diseases. *Eur J Pharmacol.* 15 sept 2016;787:94-104.

56. Lois N, McCarter RV, O'Neill C, Medina RJ, Stitt AW. Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Retinopathy. *Front Endocrinol.* 2014 ; Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00044>
57. Pechan P, Rubin H, Lukason M, Ardinger J, DuFresne E, Hauswirth WW, et al. Novel anti-VEGF chimeric molecules delivered by AAV vectors for inhibition of retinal neovascularization. *Gene Ther.* janv 2009;16(1):10-6.
58. Lafuente M, Ortín L, Argente M, Guindo JL, López-Bernal MD, López-Román FJ, et al. THREE-YEAR OUTCOMES IN A RANDOMIZED SINGLE-BLIND CONTROLLED TRIAL OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB AND ORAL SUPPLEMENTATION WITH DOCOSAHEXAENOIC ACID AND ANTIOXIDANTS FOR DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina Phila Pa.* juin 2019;39(6):1083-90.
59. Lafuente M, Ortín L, Argente M, Guindo JL, López-Bernal MD, López-Román FJ, et al. COMBINED INTRAVITREAL RANIBIZUMAB AND ORAL SUPPLEMENTATION WITH DOCOSAHEXAENOIC ACID AND ANTIOXIDANTS FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: Two-Year Randomized Single-Blind Controlled Trial Results. *RETINA.* juill 2017;37(7):1277-86.
60. Ho JI, Ng EY, Chiew Y, Koay YY, Chuar PF, Phang SCW, et al. The effects of vitamin E on non-proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: Are they sustainable with 12 months of therapy. *SAGE Open Med.* 1 janv 2022;10:20503121221095324.
61. Karimi S, Movafaghi V, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Effects of Oral Vitamin D Supplement Therapy on Clinical Outcomes of Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmic Vis Res.* 20 janv 2021;16(1):34-41.
62. Fekri S, Soheilian M, Roozdar S, Abtahi SH, Nouri H. The effect of vitamin D supplementation on the outcome of treatment with bevacizumab in diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Int Ophthalmol.* 1 nov 2022;42(11):3345-56.
63. May JM. Ascorbic acid repletion: A possible therapy for diabetic macular edema? *Free Radic Biol Med.* 1 mai 2016;94:47-54.
64. Chatziralli I, Dimitriou E, Chatzirallis A, Aissopou E, Kazantzis D, Theodossiadis G, et al. Efficacy and safety of vitamin supplements with resveratrol in diabetic macular edema: Long-term results

of a comparative study. Eur J Ophthalmol. 1 sept 2022;32(5):2735-9.

65. La téléophtalmologie . Le blog de la téléconsultation. 2021. Disponible sur: <https://www.leah.care/blog/teleophtalmologie-solution-de-diagnostic-a-distance/>
66. Walsh L, Hong SC, Chalakkal RJ, Ogbuehi KC. A Systematic Review of Current Teleophthalmology Services in New Zealand Compared to the Four Comparable Countries of the United Kingdom, Australia, United States of America (USA) and Canada. Clin Ophthalmol Auckl NZ. 4 oct 2021;15:4015-27.
67. Collon S, Chang D, Tabin G, Hong K, Myung D, Thapa S. Utility and Feasibility of Teleophthalmology Using a Smartphone-Based Ophthalmic Camera in Screening Camps in Nepal. Asia-Pac J Ophthalmol. févr 2020;9(1):54-8.
68. Hong K, Collon S, Chang D, Thakalli S, Welling J, Oliva M, et al. Teleophthalmology Through Handheld Mobile Devices: A Pilot Study in Rural Nepal. J Mob Technol Med. 26 juin 2019;8(1):1-10.

69. Tan IJ, Dobson LP, Bartnik S, Muir J, Turner AW. Real-time teleophthalmology versus face-to-face consultation: A systematic review. *J Telemed Telecare*. 1 août 2017;23(7):629-38.
70. Pr A . SAUER . In : SÉMILOGIE OCULAIRE . CHAPITRE 1. Strasbourg : Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF), 2021, p 5.
71. Pr A . SAUER . In : SÉMILOGIE OCULAIRE . CHAPITRE 1. Strasbourg : Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF), 2021, p 3.
72. Pr A . SAUER . In : SÉMILOGIE OCULAIRE . CHAPITRE 1. Strasbourg : Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF), 2021, p 5.
73. Pr A . SAUER . In : SÉMILOGIE OCULAIRE . CHAPITRE 1. Strasbourg : Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF), 2021, p 4.
74. C. Lemmers, E. Medina, L Lane. In : *The Crumbs protein and the control of epithelial cell and photoreceptor morphogenesis* . Paris : medsci, 2004, Figure 1.
75. Federman JL, Gouras P, Schubert H, et al. Retina and vitreous. In : Podos SM, Yanoff M, eds. *Textbook of Ophthalmology*. Vol 9. London : Mosby ; 1988.
76. Nawel Mohammed-Brahim. L'IRM de paroi en haute résolution des artères ophtalmiques à 3Tesla permet la distinction entre NOIAA artéritique et non artéritique. *Médecine humaine et pathologie*. 2018. dumas-02293144, P : 8,9 .
77. Runkle EA, Antonetti DA. The blood-brain and other neural barriers. *Methods in Molecular Biology* 2011 ; 686 : 133-48
78. Journées Macula. « La Maculopathie œdémateuse ou œdème maculaire diabétique ». Consulté le 24 octobre 2022. <https://www.journees-macula.fr/maladies-de-la-macula/la-maculopathie-diabetique/la-maculopathie-oedemateuse-ou-oedeme-maculaire-diabetique>.
79. Œdème maculaire associé à une rétinopathie diabétique non proliférante. *les cahiers de l'ophtalmologie*. N° 248 - Octobre 2021 — 2021.10.26
80. Ophthalmology Breaking News. « Ophthalmology News | OphtalmicNews | The Focus Point With Anti-VEGF Treatment ». <http://ophthalmologybreakingnews.com/the-focus-point-with-anti-vegf-treatment>.
81. « The Role of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Management of Retinopathy of Prematurity ». *US Ophthalmic Review*, février 2017. <https://www.touchophthalmology.com/retina-vitreous/journal-articles/the-role-of-anti-vascular-endothelial-growth-factor-agents-in-the-management-of-retinopathy-of-prematurity/>.
82. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». <https://www.em->

- consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
83. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
84. « Pathologies oculaires - Les Occlusions de la Veine Centrale de la Rétine (OVR, OVCR, OBVCR) - Pôle Vision Val d'Ouest - Centre spécialiste de l'ophtalmologie à Lyon ». https://www.polevision.fr/Pathologies_oculaires_les_occlusions_de_la_veine_centrale_de_la_retine_ophtalmo-logie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php.
85. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
86. « Syndrome d'apnées du sommeil et diabète ». <https://www.edimark.fr/images-ophtalmologie/syndrome-apnees-sommeil-diabete>.
87. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
88. « La rétinopathie, causes et traitements | Eyes-Road - Une autre vision de l'EDI ». <https://www.eyes-road.com/la-retinopathie-causes-et-traitements-11221/>.
89. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
90. Revue Medicale Suisse. « Ophtalmologie: Rétinopathie diabétique : nouvelles possibilités thérapeutiques ». <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-456-57/ophtalmologie-retinopathie-diabetique-nouvelles-possibilites-therapeutiques>.
91. GeReMI. « Rubéose irienne avec glaucome néovasculaire de l'œil droit », 12 janvier 2019. <https://geremi.fr/index.php/2019/01/12/rubeose-irienne-avec-glaucome-neovasculaire-de-loeil-droit/>.
92. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
93. Laskar, Rachel. « Sémiologie oculaire », 2017.
94. Gourret, Julia. « Les neuropathies optiques ischémiques antérieures », 2015. <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-neuropathies-optiques-isch%C3%A9miques-ant%C3%A9rieures-Gourret/e2858f8949f08931777b7a36cbc0e283613c2275>.
95. UGAP.FR. « Tomographe à cohérence optique OCT Cirrus 6000 avec clavier trackpad sans fil, impression ». http://www.ugap.fr/achat-public/tomographe-a-coherence-optique-oct-cirrus-6000-avec-clavier-trackpad-sans-filimpression_2897704.html.
96. Institut de la Macula. « Geographic atrophy phenotype identification by cluster analysis ». <http://www.institutmacula.com/fr/investigacion/geographic-atrophy-phenotype-identification-cluster-analysis-2/>.
97. Dupas, Bénédicte. « La maculopathie diabétique et ses traitements ». *Rétinopathie diabétique*, 2011.

98. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
99. « Trou maculaire en OCT ». <https://www.oct-optovue.com/oct-retina/oct-trou/oct-trou.html>.
100. Dr. Ignasi Jürgens , centre ophtalmologique Barcelone, 2017 « Photocoagulation au laser | Qu'est-ce que c'est et à quoi elle sert ? » .
101. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». . https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
102. « Diabète oeil yeux. Laser rétine complications oculaires diabète » <https://www.ophtalmologie.fr/diabete-oeil-yeux-laser.html>.
103. « Pathologies oculaires - Les Occlusions de la Veine Centrale de la Rétine (OVR, OVCR, OBVCR) - Pôle Vision Val d'Ouest - Centre spécialiste de l'ophtalmologie à Lyon ». https://www.polevision.fr/Pathologies_oculaires_les_occlusions_de_la_veine_centrale_de_la_retine_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php.
104. Ophtalmo Lignereux. « Ophtalmo Lignereux Vidéo Chirurgie Cataracte Rétine ». <https://ophtalmo-lignereux.fr/specialites/>.
105. marc timsit « Diabète oeil yeux. Laser rétine complications oculaires diabète ». <https://www.ophtalmologie.fr/diabete-oeil-yeux-laser.html>.
106. Cornut, pierre. « Pathologies oculaires - Les Occlusions de la Veine Centrale de la Rétine (OVR, OVCR, OBVCR) - Pôle Vision Val d'Ouest - Centre spécialiste de l'ophtalmologie à Lyon ». https://www.polevision.fr/Pathologies_oculaires_les_occlusions_de_la_veine_centrale_de_la_retine_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php.
107. weber, pamel. « Lucentis Therapy | Premier Eye Care Treatment | Island Retina », 2018. <https://www.island-retina.com/treatments/lucentis-therapy>.
108. Massin Pascale, Garcher Catherine, « Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires ». . https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html.
109. paderni. « Iluvien: nuovo farmaco per l'edema maculare diabetico ». MEDICITALIA.it, 6 octobre 2014. <https://www.medicitalia.it/blog/oculistica/5070-iluvien-nuovo-farmaco-per-l-edema-maculare-diabetico.html>.
110. Retina vitreous associates florida. « Ozurdex - Implant de dexaméthasone à libération prolongée », s. d. <https://retinavitreous.com/treatments/ozurdex.php>.
111. « Anti-VEGF et anti-Ang-2 dans l'œdème maculaire ». <https://www.edimark.fr/dmla/2018/fi/anti-vegf-anti-ang-2-oedeme-maculaire>.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**

- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

