



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Valeur pronostique à court terme des biomarqueurs OCT initiaux
observés chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à
une occlusion veineuse rétinienne**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2020 à 16h
Au pôle recherche de la faculté de médecine H. Warembourg

Par Yann Classe

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Asseseurs : Monsieur le Professeur Xavier DEMONDION
Madame le Docteur Julia PROENCA - PINA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Avertissement:

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres aux auteurs.

Liste des abréviations

IVT	Injection Intra Vitréenne
OVR	Occlusion Veineuse Rétinienne
OVCR	Occlusion de la Veine Centrale de la Rétine
OBVCR	Occlusion de Branche de la Veine Centrale de la Rétine
OCT	Optical Coherence Tomography
DSR	Décollement Séreux Rétinien
DRIL	Disorganization of the Retinal Inner Layer
CRT/CMT	Central Retinal Thickness / Central Macular Thickness
EMC	Epaisseur Maculaire Centrale
HRF	Hyper Reflective Focci
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
MAVC	Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
OM-OVR	Œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétiniennes
OMC	Œdème maculaire cystoïde
EZ	Ellipsoid Zone
MLE	Membrane Limitante Externe
GNV	Glaucome néo vasculaire
EPO	Erythropoïétine
RR	Risque relatif
IC95%	Intervalle de confiance à 95%

Table des matières

I.	INTRODUCTION	1
1)	Les occlusions veineuses rétiniennes	1
a)	Classification	1
b)	Clinique	2
c)	Epidémiologie.....	4
d)	Facteurs de risque.....	5
e)	Complications.....	6
f)	Bilan.....	8
g)	Physiopathologie.....	10
2)	Œdème maculaire et OVR.....	15
a)	Physiopathologie.....	15
b)	Rôle de l'inflammation	16
c)	Traitements pharmacologiques de l'œdème maculaire.....	16
3)	OCT maculaire et OVR.....	20
a)	Généralités.....	20
b)	Description des caractéristiques analysables sur l'OCT maculaire	24
c)	Critères influençant la qualité des OCT.....	31
4)	Rationnel de l'étude.....	33
II.	MATERIEL ET METHODE.....	34
1)	Type d'étude.....	34

a)	Population étudiée	34
b)	Données recueillies	35
c)	Protocole d'imagerie et mesure des paramètres OCT	36
2)	Objectifs de l'étude et critère de jugement principal	40
3)	Objectifs et critères de jugement secondaires	41
4)	Analyses statistiques	41
5)	Ethique	42
III.	RESULTATS	44
1)	Description de la population	44
a)	Flow chart.....	44
b)	Population générale	45
c)	Comparaison des groupes OVCR et OBVCR	45
2)	Caractéristiques descriptives des OCT initiaux et post traitement.....	46
a)	OCT initial	46
b)	OCT post traitement d'induction	47
3)	Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)	48
4)	Etude de l'influence de l'ensemble des paramètres initiaux sur la réponse anatomique au traitement d'induction	49
a)	Influence des biomarqueurs OCT	49
b)	Influence des paramètres descriptifs de population	50
5)	Relation entre biomarqueurs OCT initiaux et EMC à M0 et M3.....	51
6)	Relation entre biomarqueurs OCT initiaux et acuité visuelle à M0 et M3	52

IV. DISCUSSION	54
1) Comparaison avec la littérature existante.....	55
a) Description de la population générale	55
b) Valeur pronostique des biomarqueurs OCT (75,76).....	55
c) Valeur pronostique des données démographiques	56
2) Forces et faiblesses de l'étude	57
a) Analyse des OCT	57
b) Choix du critère de jugement principal	63
c) Limites méthodologiques.....	64
V. CONCLUSION	65
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	66
VII. ANNEXE.....	73

RESUME

Objectif : Déterminer chez des patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne compliquée d'œdème maculaire les facteurs OCT initiaux ayant une valeur pronostique sur la réponse anatomique et fonctionnelle au traitement d'induction.

Méthode : Nous avons inclus 37 yeux au sein d'une étude rétrospective monocentrique menée dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille. L'acuité visuelle et les OCT initiaux et post traitement ont été recueillis. Sur chaque OCT, les paramètres suivants étaient analysés : décollement séreux rétinien (DSR), kystes intra rétiens, désorganisation des couches rétinienne internes (DRIL), foci hyper réfléchifs (FHR), interruption de la membrane limitante externe (MLE) et de la ligne ellipsoïde (EZ). Des analyses univariées étaient réalisées pour déterminer l'influence de ces paramètres sur l'épaisseur maculaire centrale (EMC) et l'acuité visuelle à 0 et 3 mois.

Résultats : La présence et la hauteur du DSR, la taille du plus grand kyste et la présence d'un DRIL étaient associés à une EMC initiale plus élevée (tous $p < 0,05$). La présence d'un DSR, la taille de l'interruption de la MLE et la présence de nombreux FHR étaient associés à une acuité visuelle initiale plus basse (tous $p < 0,05$). Aucun des facteurs étudiés n'avaient d'influence sur l'amélioration de l'EMC post traitement. L'âge des patients et le type d'occlusion veineuse avaient une influence significative sur l'évolution de l'EMC après traitement ($p < 0,05$), mais pas le sexe.

Conclusion : Certains paramètres OCT sont significativement associés à une acuité visuelle initiale plus basse ou à une EMC plus élevée. En revanche, aucun des paramètres étudiés ne semble jouer de rôle sur l'évolution favorable de l'EMC après traitement d'induction.

I. INTRODUCTION

1) Les occlusions veineuses réiniennes

a) Classification

Les occlusions veineuses réiniennes sont classiquement classées en occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR), occlusion de branche de la veine centrale de la rétine (OBVCR) qui correspond à l'occlusion d'une branche veineuse périphérique et occlusion de l'hémi veine centrale de la rétine qui correspond à l'atteinte de l'hémisphère supérieur ou inférieur de la rétine (1). Ces dernières sont considérées comme des occlusions de branche veineuse réinienne bien qu'elles soient en réalité plus proches des OVCR en termes de physiopathologie et de pronostic. Dans ce travail comme en pratique courante, les OBVCR regrouperont les occlusions d'hémi veine centrale de la rétine et les occlusions de branche veineuse.

Une fois le territoire atteint spécifié, les OVR sont décrites comme étant ischémiques ou non ischémiques / œdémateuses. D'après la Central Retinal Vein Occlusion Study, une OVCR est considérée comme ischémique si l'angiographie à la fluorescéine 7 champs retrouve une zone de non perfusion capillaire de plus de 10 surfaces papillaires (2,3). Par ailleurs, certaines caractéristiques cliniques ont été historiquement décrites comme étant des signes d'OVCR ischémique : acuité visuelle effondrée inférieure à 1/10^e, déficit pupillaire afférent relatif, hémorragies profondes intra réiniennes multiples, nombreux nodules cotonneux, tortuosité et dilatation marquée des veines réiniennes (2,3).

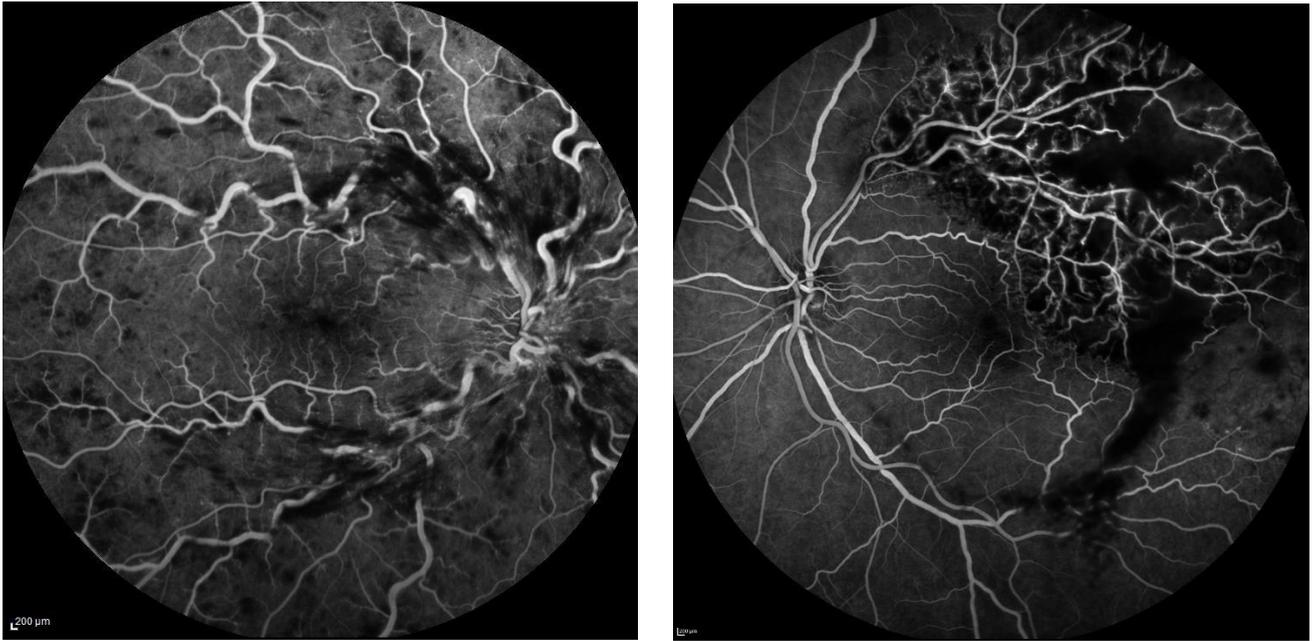


Figure 1 – Angiographies à la fluorescéine au temps artério veineux. A gauche, OVCR droite de forme dite œdémateuse. A droite, OBVCR temporale supérieure gauche de forme ischemique. CHU Lille.

b) Clinique

Signes fonctionnels

Le principal motif de consultation consistera en une baisse d'acuité visuelle plus ou moins profonde remarquée par le patient. Il pourra également se plaindre de métamorphopsies ou d'un simple flou visuel.

Signes physiques

L'examen du fond d'œil dilaté mettra classiquement en évidence :

- Une tortuosité vasculaire marquée au fond d'œil, en particulier veineuse
- Des hémorragies profondes et superficielles dans la zone atteinte
- Des nodules cotonneux par interruption du flux axoplasmique des fibres optiques
- Un œdème rétinien secondaire à une rupture de la barrière hémato rétinienne interne

A ce tableau peuvent également s'ajouter un œdème papillaire ou encore le développement d'une circulation collatérale sous forme de boucles vasculaires pré papillaires et de vaisseaux de shunt.



Figure 2 – Rétinophotographie 7 champs d'une OVCR gauche. CHU Lille.

Dans les OVCR, on retrouvera ce tableau clinique de manière diffuse au fond d'œil, tandis que pour les OBVCR ce tableau sera localisé uniquement dans la zone occluse, hémirétine supérieure ou inférieure ou territoire vascularisé par une branche veineuse plus périphérique. Un peu plus de 50% des OBVCR sont situées dans le cadran temporal supérieur de la rétine (4,5).



Figure 3 – Rétinophotographie d'une OBVCR temporale supérieure gauche. CHU Lille.

c) Epidémiologie

Les occlusions veineuses rétiniennes regroupent les occlusions de la veine centrale de la rétine et les occlusions de branche de la veine centrale de la rétine. Elles représentent une cause importante de baisse de vue (6) et sont la deuxième pathologie vasculaire rétinienne la plus fréquente derrière la rétinopathie diabétique (7,8).

L'étude épidémiologique la plus récente et la plus complète à propos des occlusions veineuses rétiniennes est celle de Song et al (9). Ils ont mené en 2019 une revue systématique des études déjà menées sur le sujet. Ils retrouvaient une prévalence des occlusions veineuses rétiniennes tout âge confondu de 0,74% (IC 95% 0,53 – 1,03) chez les hommes et de 0,81% (IC 95% 0,58 – 1,12) chez les femmes. La tranche d'âge avec la plus forte prévalence d'OBVCR était la tranche des 60 – 69 ans et celle des 70 – 79 ans pour les OVCR. Il y avait en effet une grande disparité de la prévalence en fonction des classes d'âge, les chiffres allant de 0,26% (95% CI = 0,18 – 0,38) pour la tranche des 30 – 39 ans à 3,39% (95% CI = 2,42 – 4,74) pour la tranche des 80 – 89 ans (9).

Ils ont confirmé que la prévalence et l'incidence des OVR augmentaient avec l'âge. Cugati et al avaient déjà retrouvé en Australie une incidence des OVR de 1% à 5 ans et 1,6% à 10 ans (10), chiffres semblables à la méta analyse de Song et al qui retrouvait une incidence cumulée de 0,86% (95% CI = 0,70 – 1,07) à 5 ans et 1,63% (95% CI = 1,38 – 1,92) à 10 ans. Enfin, parmi l'ensemble des occlusions veineuses rétinienne, les occlusions de branche avaient une prévalence 4 fois plus importante que les occlusions centrales (9).

d) Facteurs de risque

Les facteurs de risque d'OVR sont les mêmes dans les occlusions de branche que dans les occlusions centrales. Parmi les principaux facteurs de risque, on retrouve l'âge – en particulier à partir de 65 ans, l'hypertension artérielle (9,11,12), le glaucome (11,13,14) (bien que cela soit discuté aujourd'hui), le diabète (11), la dyslipidémie (discuté également).

L'âge a été montré comme étant un facteur de risque déterminant des occlusions veineuses rétinienne. L'équipe de Song et al a déterminé que l'odds ratio était de 1,60 IC95%(1,38 – 1,84) $p < 0,001$, par décennie (9) ce qui est très similaire aux résultats de la Beaver Dam Eye Study dans laquelle l'odds ratio était de 1,70 IC95%(1,36 – 2,12), $p < 0,01$.

Aucune différence significative de prévalence ou d'incidence des OVR n'était retrouvée en fonction du sexe des patients aussi bien dans les études « historiques » telle que la « Blue Montains Eye Study » de Mitchell et al (15) que dans la méta analyse de l'équipe de Song ($p = 0,661$) (9).

Cette même équipe a étudié les relations entre OVR et 7 autres facteurs de risques présumés – le diabète, l'excavation papillaire (et donc indirectement le glaucome), l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, la créatininémie (et donc l'insuffisance rénale), les antécédents d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde – et parmi ceux-ci,

seule l'hypertension artérielle était un facteur de risque statistiquement significatif ($p < 0,001$) (9).

Dans la Beaver Dam Eye Study, une autre large étude épidémiologique menée par Klein et al, les facteurs de risque statistiquement significatifs étaient plus nombreux. On retrouvait le tabagisme [RR = 1,88 (1,05 – 3,36)], les antécédents de migraine, l'utilisation de barbituriques, l'insuffisance rénale, le glaucome [RR = 3,17 (1,50 – 6,69)], le rapport cup/disc et la présence de rétrécissements artériolaires rétiniens focaux [RR = 2,45 (1,29 – 4,66)] (tous les $p < 0,05$) (11). Le tabac, les migraines et le rapport cup disc n'étaient cependant plus des facteurs de risque significatifs après analyse multivariée.

Chez les sujets jeunes atteints d'occlusion veineuse rétinienne, nous avons également pour habitude d'effectuer un bilan de thrombophilie. Une méta analyse de 2005 a en effet mis en évidence une association entre facteurs de risque de thrombophilie et OVR. Les risques relatifs retrouvés étaient de 8,9 (IC95% 5,7 – 13,7) pour l'hyperhomocystéinémie, 3,9 (IC95 2,3 – 6,7) pour les anticorps anti-cardiolipine, 1,2 (IC95 0,9 – 1,6) en cas de variant C677T de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR), 1,5 (IC95 1,0 – 2,2) pour la mutation du facteur V de Leiden et 1,6 (IC95 0,8 – 3,2) pour la mutation du gène de la prothrombine (il s'agit d'une tendance, résultat non significatif) (16).

e) Complications

Acuité visuelle

Les OVR engendrent une baisse d'acuité visuelle au moment de leur survenue. Même non traitées, on constate dans 37 à 74% des cas d'OBVR une amélioration de l'acuité visuelle dans le temps d'au moins 2 lignes par rapport à l'acuité visuelle initiale (17). Ceci n'est pas vrai pour les OVCR qui au contraire montrent une tendance à la dégradation de l'acuité visuelle dans le temps de 10 lettres à 6 mois dans les OVCR non ischémique à 15 lettres

dans les formes ischémiques (18). Les causes d'altération de la fonction visuelle sont multiples : chronicisation de l'œdème maculaire responsable de l'altération des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire rétinien, ischémie maculaire et rétinienne responsable de la mort cellulaire des photorécepteurs, complications d'ordre néovasculaires (glaucome néo vasculaire, hémorragie intra vitréenne), membrane épi maculaire secondaire à l'œdème maculaire et au processus inflammatoire accompagnant l'occlusion veineuse.

Œdème maculaire

L'œdème maculaire fait partie des caractéristiques cliniques des OVR. On peut considérer qu'il entre dans le cadre des complications lorsqu'il se chronicise. Concernant l'évolution naturelle de cet œdème sans traitement, les données disponibles indiquent une résolution de l'œdème maculaire dans environ 30% des cas d'OVCR non ischémique et 0 à 76% des cas d'OVCR ischémique (18). Cette étude datant de 2010, elle a été menée avant que la dexaméthasone, le ranibizumab et l'aflibercept n'obtiennent l'AMM dans le traitement de l'OM-OVR (obtenus respectivement en 2010, 2012 et 2014).

Hémorragie intra vitréenne

Elle peut être présente au diagnostic ou survenir au cours du suivi. L'étude de McIntosh et al a estimé qu'elle survenait chez 10% des patients atteints d'OVCR à 9 mois (18). Ce taux atteint 41% des patients atteints d'OBVCR au cours du suivi dans l'étude de la Branch Vein Occlusion Study Group (19).

Conversion d'une forme non ischémique vers une forme ischémique

Un tel tableau peut concerner jusqu'à 34% des patients atteints d'OVCR sur 3 ans, toujours d'après l'étude de McIntosh et al (18). C'est ce qui justifie le suivi prolongé des patients

atteints d'OVR et la réalisation régulière d'angiographie à la fluorescéine à la recherche d'une ischémie marquée qui justifierait la réalisation d'une panphotocoagulation rétinienne.

Néovascularisation rétinienne et glaucome néovasculaire

Les phénomènes néovasculaires surviennent sur rétine ischémique. L'estimation de l'incidence des néovascularisations rétiniennes est difficile et peu de données fiables sont présentes dans la littérature (18). Heyreh et al ont retrouvé dans leur série de 720 yeux une probabilité plus grande de développer une néovascularisation du disque ou rétinienne dans les héli occlusions de veine centrale de la rétine (29 et 41,9% respectivement) et dans les occlusions de branche sévères (11,5 et 24,1%) que dans les OVCR (5,1 et 7,7%) (20).

En ce qui concerne le glaucome néovasculaire, il est l'apanage des occlusions de veine centrale de la rétine de forme ischémique. Il survient dans 23 à 60% des cas d'OVCR ischémique à 15 mois (18). Hayreh et al ont estimé à 40% le risque de développer un GNV à 1 an (20). Le pic d'incidence du GNV semble être situé entre 3 et 5 mois, ce qui lui a valu le surnom de « glaucome des 100 jours ».

Atteinte de l'œil controlatéral

Dans les OVCR, l'atteinte de l'œil controlatéral au cours de 3 ans de suivi a été estimé à 1,4 à 5% (18). Parmi les OBVCR, ce taux pouvait atteindre 10% lors du suivi (durée indéterminée) (17).

f) Bilan

Les patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne présentent un risque cardiovasculaire global augmenté. Ainsi, ils sont plus à risque d'être atteints d'infarctus du myocarde ou encore d'accident vasculaire cérébral et semblent présenter un risque de décès par cause cardio

vasculaire plus élevé que la population générale. Laouti et al ont mené une étude compilant les données issues de la Beaver Dam Eye Study et de la Blue Mountain Eye Study afin de déterminer si les occlusions veineuses rétinienne représentaient un facteur de risque indépendant de mortalité cardio vasculaire. Après ajustement sur les principaux facteurs de risques cardiovasculaires, ils n'ont pas retrouvé de lien significatif entre OVR et mortalité cardio vasculaire [RR = 1,2 IC95 (0,8 – 1,8)] ou mortalité cérébro vasculaire [(RR = 0,9 (0,4 – 2,1)]. Ils ont cependant établi un lien entre OVR et mortalité cardio vasculaire chez les patients de moins de 70 ans [RR = 2,5 (1,2 – 5,2)] (6,21).

Si les OVR ne sont donc pas un facteur de risque indépendant de mortalité cardio vasculaire, elles partagent en revanche un même « terrain » qui justifie de réaliser un bilan cardio vasculaire systématique, en particulier devant des patients jeunes.

En pratique courante, le bilan réalisé comprend :

- La recherche d'une hypertension artérielle
- Une consultation chez un cardiologue avec réalisation d'un électrocardiogramme
- Une prise de sang comprenant une numération de la formule sanguine, un ionogramme, une glycémie à jeun et un bilan lipidique
- Une échographie des troncs supra aortiques

A ce bilan est généralement ajouté un bilan de thrombophilie en cas de sujet jeune, comprenant la recherche d'une hyperhomocystéinémie, un bilan d'hémostase (protéine C, protéine S, recherche d'une résistance à la protéine C activée, TP/TCA) et une recherche d'anticorps anti-phospholipides (anticoagulant circulant, anti-cardiolipines et anti-béata 2 GP1).

g) Physiopathologie

1. Rappel anatomique : la vascularisation rétinienne

- *Vascularisation artérielle*

La rétine est vascularisée par un double réseau artériel. La rétine externe et notamment les photorécepteurs sont vascularisés par la choroïde, et plus précisément par la choriocapillaire qui est constituée de capillaires fenestrés. Cette vascularisation est issue des artères ciliaires courtes postérieures, elles-mêmes branches de l'artère ophtalmique. Les couches rétinienne internes sont quant à elles alimentées par les artères rétinienne, issues de l'artère centrale de la rétine, elle-même branche de l'artère ophtalmique. Ces artères sont habituellement divisées en deux branches supérieure et inférieure elles même divisées en deux branches chacune, temporale et nasale. Il s'agit d'une vascularisation terminale.

A cette vascularisation typique peuvent s'ajouter des artères surnuméraires telle que l'artère cilio-rétinienne, présente chez 10 à 20% des individus et issue de la vascularisation choroïdienne. Lorsqu'elle est présente, cette artère vascularise la zone inter-papillomaculaire.

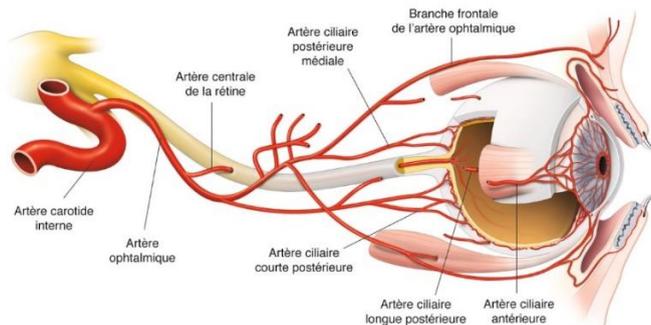


Figure 4 – Schéma de la vascularisation artérielle de l'œil et de ses annexes, rapport SFO 2014

- *Vascularisation veineuse*

Elle est assurée par la veine centrale de la rétine selon la même configuration que l'artère centrale de la rétine : quatre branches temporales et nasales supérieures et inférieures

formées par la réunion centripète de veinules puis de veines de calibre croissant. Les deux troncs veineux supérieur et inférieur se réunissent au niveau de la papille optique pour former la veine centrale de la rétine. Cette dernière chemine ensuite le long de l'artère centrale de la rétine jusque dans le sinus caverneux, parfois après s'être jetée dans la veine ophtalmique supérieure.



Figure 5 – Fond d'oeil droit mettant en évidence la disposition en 4 branches de la vascularisation rétinienne artérielle et veineuse. CHU Lille.

- *Réseau capillaire*

La vascularisation rétinienne interne est assurée par un réseau de capillaires rétiens irriguant la couche nucléaire interne et la couche des cellules ganglionnaires. Il s'agit de capillaires continus non fenestrés et donc étanches contrairement à ceux de la choriocapillaire. Ils forment grâce à leurs jonctions endothéliales serrées la barrière hémato-rétinienne interne.

La rétine externe est vascularisée par la choriocapillaire, par diffusion à travers la membrane de Bruch. Elle est organisée en une couche unique de capillaires fenestrés et elle joue un rôle particulièrement important dans la vascularisation maculaire.

- *Anatomie veineuse*

Les veines sont entourées d'une paroi extensible et contiennent très peu de cellules musculaires lisses contrairement aux artères. Elles sont constituées de trois couches. On trouve de l'intérieur vers l'extérieur l'intima, tapissée par l'endothélium, la média contenant entre autres des cellules musculaires lisses disposées de façon concentrique, puis l'adventice constituée de tissu conjonctif. Contrairement aux veines de calibre plus important, les veines rétiniennes ne sont pas pourvues de système valvulaire « anti-reflux ».

- *Particularité anatomique*

Il convient de rappeler ici l'existence d'une zone particulière de la rétine, au centre de la macula, appelée la zone avasculaire centrale. Il s'agit, comme son nom l'indique, d'une zone totalement dépourvue de vascularisation d'origine rétinienne. Sa vascularisation dépend donc totalement de la choriocapillaire.

- *Barrières hémato rétiniennes*

Ces barrières ont pour rôle d'empêcher l'accumulation de fluide intra-rétinien. Comme indiqué précédemment, la barrière hémato rétinienne interne est formée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens. La barrière hémato rétinienne externe est formée par les jonctions serrées et adhérentes (zonulae occludens et zonulae adherens) entre les cellules de l'épithélium pigmenté rétinien.

2. Les occlusions veineuses

La physiopathologie des occlusions veineuses rétiniennes est mal connue. Si des facteurs de risque ont été bien identifiés, les formes survenant chez des individus sains sont quant à

elles mal comprises. Il y a également une vaste hétérogénéité pronostique des occlusions veineuses en termes de récupération visuelle.

Les occlusions de la veine centrale de la rétine

Les OVCR correspondent à une thrombose de la veine centrale de la rétine au niveau de son passage dans la lame criblée (22). Contrairement aux OBVCR pour lesquelles nos connaissances actuelles sont plus avancées, la physiopathologie des OVCR est encore très mal connue à ce jour. Le rôle de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose est reconnu bien qu'imparfaitement compris. Nous pensons actuellement qu'il s'agirait d'un conflit entre artère et veine centrales de la rétine lié à la rigidification de la paroi artérielle. Ce conflit surviendrait au niveau de la lame criblée en raison d'une adventice commune artérioveineuse. Il s'agit d'un mécanisme similaire à celui des occlusions de branches veineuses, mieux développé dans le paragraphe suivant. Des équipes de recherche s'intéressent également au rôle exact joué par d'autres facteurs parmi lesquels on trouve l'endothéline 1, un vasoconstricteur qui pourrait être impliqué dans le vasospasme de la veine centrale de la rétine et donc dans la physiopathologie de l'occlusion (23).

Les occlusions de branche de la veine centrale de la rétine

Les OBVCR correspondent à la thrombose d'une branche veineuse rétinienne au niveau d'un croisement artérioveineux (24,25). Nous retrouvons plusieurs facteurs expliquant la survenue d'un tel événement. Tout d'abord, au niveau des croisements artérioveineux, artères et veines partagent la même adventice. Les veines sont alors prises en tenaille entre les artères, plus rigides, et le tissu rétinien ce qui a pour conséquence de réduire la taille de la lumière vasculaire (26,27). Ce phénomène est probablement accentué en cas d'artériosclérose rétinienne, qui a aussi pour conséquence de perturber le flux sanguin intra

vasculaire (28) et d'altérer l'endothélium (26,29). Deuxièmement, on retrouve des changements de nature dégénérative au niveau de la paroi veineuse. Des études histologiques ont mis en évidence des altérations de l'endothélium et une hypertrophie de l'intima et de la média dans les OVR (30), amenant les auteurs à penser que ces altérations sont à l'origine des thromboses qui surviendraient dans un second temps. Troisièmement, une association a été décrite entre OVCR et troubles d'ordre hématologique tels que l'hyperviscosité sanguine liée à une hématicrite trop élevée (31,32) ou l'altération de la balance hémostatique (16).

Dans les deux types d'occlusion, il se produit une augmentation de la pression veineuse rétinienne et une diminution du flux sanguin intra rétinien liée à la stase veineuse, menant à l'hypoxie rétinienne (33).

3. Conséquences de l'hypoxie rétinienne

Néovaisseaux rétiniens et du disque

La néovascularisation rétinienne est liée à la mise en route de processus d'angiogénèse par les cellules ischémiques situées dans la zone occluse. Les principaux facteurs de croissance vasculaire impliqués sont le VEGF et l'erythropoïétine (EPO). Boyd et al ont montré en 2002 une association directe entre le degré d'ischémie rétinienne exprimé en nombre de surfaces papillaires sur l'angiographie à la fluorescéine et concentration en VEGF dans le vitré (34). Ils ont également mis en évidence une corrélation temporelle entre augmentation du taux de VEGF et apparition de phénomènes néovasculaires, de même que leur disparition en cas de diminution du taux de VEGF après injection intra vitréenne d'anti-VEGF ou réalisation d'une photocoagulation rétinienne. Watanabe et al se sont intéressés au rôle de l'EPO sur la rétinopathie diabétique proliférante. Ils ont retrouvé une concentration intra vitréenne significativement plus élevée chez les patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante

que chez les patients non proliférants (35). L'EPO tout comme le VEGF voit sa concentration intra vitréenne augmenter en cas d'ischémie rétinienne, laissant supposer qu'il joue également un rôle dans la néovascularisation liée aux occlusions veineuses rétinienne.

Glaucome néovasculaire

Le glaucome néovasculaire est secondaire à la non-perfusion étendue de la rétine, et se rencontre donc exclusivement lors des OVCR de forme ischémique. L'ischémie étendue est objectivée lors de l'angiographie à la fluorescéine. Là encore, les facteurs pro-angiogéniques sont incriminés. Ils sont à l'origine d'une reperfusion de la collerette irienne (36) suivie d'une néovascularisation irienne. Ces néovaisseaux envahissent ensuite l'angle irido-cornéen et sont à l'origine d'un glaucome néovasculaire par blocage pré trabéculaire.

2) Œdème maculaire et OVR

a) Physiopathologie

Le développement de l'œdème maculaire est lié à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne (37) à l'origine d'une fuite liquidienne depuis les capillaires rétiens vers l'espace intra rétinien (38,39). Cela est potentialisé par la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques par la rétine ischémique tels que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et l'interleukine 6 (IL-6) (40,41). Ces facteurs sont à l'origine d'une prolifération des cellules endothéliales menant à la création de néovaisseaux rétiens ainsi que d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. Noma et al ont montré non seulement que les concentrations de VEGF et d'IL-6 étaient élevées chez les patients atteints d'œdème maculaire secondaire aux OVR, mais ils ont aussi mis en évidence que leur concentration était proportionnelle au degré d'ischémie rétinienne et à la sévérité de l'œdème maculaire

(41). D'autres facteurs tels que l'EPO sont probablement impliqués dans les phénomènes d'augmentation de la perméabilité capillaire rétinienne.

b) Rôle de l'inflammation

Des niveaux élevés d'anti VEGF mais aussi d'autres molécules pro inflammatoires telles que l'IL-6, le « soluble VEGF receptor 2 » et le « soluble inter cellular adhesion molecule 1 » (sICAM-1) ont été retrouvés dans les yeux atteints d'OBVCR et – dans le cas des deux premiers cités – corrélés à la gravité de l'œdème maculaire (41,42). Noma et al. ont également mis en évidence l'existence d'une corrélation entre les concentrations intra vitréennes de VEGF, IL-6, Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) et sICAM-1 et l'épaisseur fovéolaire chez des patients atteints d'OBVCR compliquée d'œdème maculaire, indiquant un rôle probable de ces molécules dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la rupture de la barrière hémato rétinienne interne (43).

c) Traitements pharmacologiques de l'œdème maculaire

1. Les anti-VEGF

- *Le ranibizumab (Lucentis®, Novartis)*

Il correspond au fragment Fab (fragment antigen binding) d'une immunoglobuline monoclonale recombinante de type IgG1 kappa. C'est un anticorps anti VEGF, dirigé spécifiquement contre le VEGF-A, avec une activité inhibitrice sur toutes les isoformes de ce facteur de croissance. La liaison du ranibizumab avec le VEGF-A empêche ce dernier de se lier à ses récepteurs naturels (44). Les études CRUISE (45,46) et BRAVO (47,48) ont démontré l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses (OVCR et OBVCR respectivement). L'amélioration de l'acuité visuelle

corrigée selon l'échelle ETDRS après 6 injections mensuelles était dans ces études respectivement de 14,9 (12,6–17,2) et 18,3 (16,0–20,6) lettres à 6 mois, alors qu'elle était de 0,8 (-2,0–3,6) et 7,3 (5,1–9,5) dans les groupes placebo (tous $p < 0,0001$). A un an, respectivement 50,8% et 60,3% des patients avaient un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS (46,47) versus 33,1% et 43,9% dans les groupes traités par placebo pendant 6 mois puis par ranibizumab pendant les 6 mois suivants, soulignant l'intérêt de débiter tôt le traitement.

- *L'aflibercept (Eylea®, Bayer)*

C'est une protéine de fusion recombinante ayant une forte affinité avec le VEGF-A et le PlGF (facteur de croissance placentaire). Elle agit donc comme un leurre, empêchant ces facteurs de croissance de se lier avec leur récepteur naturel (49). Les études ayant démontré l'efficacité de l'aflibercept dans le traitement de l'œdème maculaire lié aux OVR sont les études GALILEO (50,51) pour les occlusions de branche et COPERNICUS (52) pour les occlusions centrales. Dans ces études, à 1 an respectivement 60,2% et 55,3% des patients gagnaient 15 lettres ou plus d'acuité visuelle versus 32,4% et 30,1% dans les groupes placebo (étude GALILEO) ou placebo puis aflibercept (étude COPERNICUS) ($p = 0,0004$ et $p < 0,001$ respectivement).

2. Les corticoïdes

L'Ozurdex® (Allergan) est un implant intra vitréen de Dexaméthasone – un corticoïde puissant – de 700 microgrammes à délivrance progressive. Les corticoïdes sont capables d'inhiber le VEGF, mais aussi d'autres voies de l'inflammation telles que celles médiées par les prostaglandines (53). C'est l'étude GENEVA (7) qui a permis de démontrer l'efficacité de l'implant intra vitréen de dexaméthasone dans le traitement des œdèmes maculaires

secondaires aux occlusions veineuses rétiniennes. Elle retrouvait une amélioration de la MAVC de plus de 15 lettres à 3 mois statistiquement meilleure dans le groupe dexaméthasone versus placebo (22% VS 13%, $P < 0,001$). L'Ozurdex® était également significativement supérieur au placebo en ce qui concerne la perte de moins de 15 lettres de MAVC à 1, 3 et 6 mois ($P \leq 0,036$).

3. Schémas d'injection et choix de la molécule

- *Le ranibizumab*

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de cette molécule a été prévue avec le schéma suivant : une injection intra vitrénne mensuelle jusqu'à ce que le gain maximum d'acuité visuelle soit atteint (défini par une acuité visuelle stable au cours de trois contrôles mensuels consécutifs), puis ré-injection à la demande selon le principe du pro re nata (PRN) qui consiste à n'injecter que lorsqu'une nouvelle baisse de vision est constatée (54). Ce texte datant de 2012 a été ensuite réactualisé afin d'autoriser le retraitement selon un schéma de type treat and extend qui correspond à l'élargissement progressif des intervalles d'injection sans attendre la récurrence. Ce schéma engendre généralement un nombre d'injections plus important que le PRN.

- *L'aflibercept*

L'autorisation de mise sur le marché de l'aflibercept est similaire à celle du ranibizumab (55).

- *La dexaméthasone*

L'AMM de l'Ozurdex® prévoit une première injection intra vitrénne dans l'œil atteint, suivie d'une éventuelle deuxième injection 6 mois plus tard (56). Le rythme de surveillance n'est pas précisé, de même que le nombre limite d'injections dans un même œil. Bien qu'un délai

de 6 mois soit préconisé entre deux injections, un délai plus court de réinjection à l'appréciation de l'ophtalmologiste n'est pas exclu.

- *Choix de la molécule de première intention*

Le ranibizumab et l'aflibercept sont considérés comme étant d'efficacité équivalente dans le traitement des œdèmes maculaires. Le choix de l'une ou l'autre de ces molécules se fait donc à l'appréciation de l'ophtalmologiste prescripteur.

En revanche, choisir entre un anti inflammatoire stéroïdien et un anti VEGF n'est pas anodin et va dépendre des caractéristiques du patient. En effet, la dexaméthasone présente des effets indésirables bien connus sur le plan oculaire. En premier lieu, l'injection intra vitrénne de dexaméthasone est responsable du développement accéléré d'une cataracte et ce dès la première injection, l'effet étant cumulable au fil des injections. L'étude GENEVA retrouvait par exemple une cataracte chez 7,3% des patients injectés après seulement une injection intra vitrénne (7). Dans l'étude BEVORDEX, à 1 an de l'initiation du traitement par implant de dexaméthasone, 6,5% des patients avaient été opérés de cataracte et 13% présentaient une augmentation d'au moins 2 stades de la densité de leur cataracte (versus 2,4% et 4,8% dans le groupe bevacizumab, respectivement) (57). En second lieu, l'Ozurdex® est responsable d'une hypertension intra oculaire chez de nombreux patients, avec un pic à 2 mois. Cela a notamment été décrit par l'étude GENEVA qui retrouvait une différence significative entre le tonus oculaire du groupe Ozurdex® et du groupe placebo ($p \leq 0,002$). De façon marquante, dans le groupe dexaméthasone, le nombre de patients traités par collyres hypotonisants passait de 6% au début de l'étude à 24% à 6 mois alors qu'il restait parfaitement stable dans le groupe placebo (7). L'étude BEVORDEX retrouvait une augmentation de la PIO d'au moins 5 mmHg chez 46% des patients de groupe dexaméthasone versus 19% des patients traités par bevacizumab. Et si on étudiait

l'augmentation d'au moins 10mmHg de la PIO, ces proportions passaient alors à 19,6% versus 0% respectivement (57).

Au vu de ces éléments, le choix entre anti VEGF et implant de dexaméthasone doit donc tenir compte :

- Du statut phaqué ou pseudophaqué
- Du degré de sclérose cristallinienne avant instauration du traitement
- De l'âge
- Des antécédents de glaucome et d'hypertonie intra oculaire
- Des traitements déjà injectés auparavant, de leur efficacité et des éventuels effets indésirables associés

A cette liste il convient d'ajouter la recherche de contre-indications relatives ou absolues à l'utilisation de corticoïdes intra-vitréens telles que les infections intra oculaires (toxoplasmose, herpes, ...), une chorioretinite séreuse centrale active ou passée, une aphakie, etc.

3) OCT maculaire et OVR

a) Généralités

1. Principe

La tomographie en cohérence optique – optical coherence tomography (OCT) en anglais – est une technique d'imagerie non invasive fondée sur le principe de l'interférométrie permettant d'étudier les structures de l'œil, en particulier la rétine. L'image est constituée à partir de « l'étude des interférences entre une onde réfléchiée par les interfaces des tissus et une onde de référence qui permet de connaître la position des interfaces le long du chemin optique parcouru dans les tissus » (58). Parmi les OCT récents, le plus courant est le Spectral

Domain – Optical Cohérence Tomography (SD-OCT). Cette technologie repose sur l'analyse du spectre de la lumière infra-rouge grâce à la transformée de Fourier et présente l'avantage d'avoir une vitesse d'acquisition très rapide. Ainsi, une coupe OCT est obtenue grâce à la juxtaposition de plusieurs milliers de mesures (jusqu'à 4000 selon les machines). La vitesse d'acquisition quant à elle est de 18000 à 60000 A-Scan par seconde (59) ce qui permet non seulement de réduire les temps d'acquisition mais aussi d'améliorer le rapport signal/bruit en moyennant les informations issues de plusieurs coupes réalisées au même endroit. Il en résulte une résolution d'image très élevée, de l'ordre de 5 à 7 μm .

2. Couches rétiniennes

L'OCT permet de visualiser les 10 couches rétiniennes décrites sur le plan histologique (Figure 7).

La rétine normale est composée des couches suivantes :

- Couches des fibres nerveuses (axones des cellules ganglionnaires)
- Couche des cellules ganglionnaires
- Couche plexiforme interne
- Couche nucléaire interne
- Couche plexiforme externe
- Couche des fibres de Henlé
- Couche nucléaire externe (contenant les noyaux des photorécepteurs)
- Couche des photorécepteurs (segments internes et externes)
- Complexe épithélium pigmentaire / membrane de Bruch

La ligne IS/OS ou ligne ellipsoïde correspond à la ligne de jonction entre les articles internes et externes des photorécepteurs. Comme on peut le constater en comparant les Figures 6 et

7 ci-après, il existe une grande correspondance entre les couches rétinienne histologiques et les couches rétinienne observées en imagerie OCT.

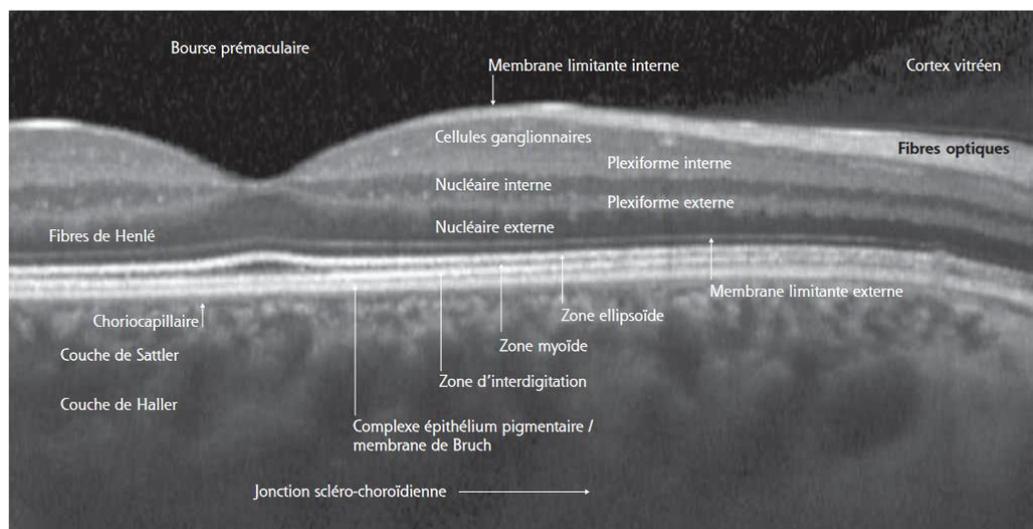


Figure 6 – Rapport SFO 2019. SD-OCT maculaire normale avec indication des différentes couches et structures rétinienne identifiables

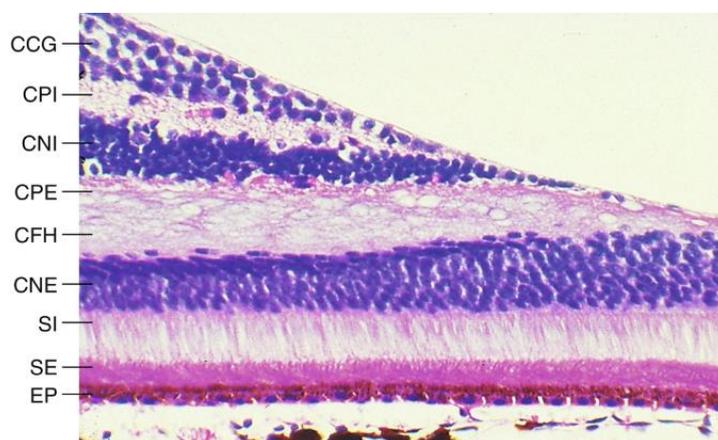


Figure 7 – Rapport SFO 2018 – Dr J. Wilson. Coupe histologique de la rétine au niveau de la fovéa. CCG : couche des cellules ganglionnaires ; CPI : couche plexiforme interne ; CNI : couche nucléaire interne ; CPE : couche plexiforme externe ; CFH : couche des fibres de Henlé ; CNE : couche nucléaire externe ; SI/SE : segments internes et externes des photorécepteurs ; EP : épithélium pigmentaire

3. Mesure automatisée : l'épaisseur maculaire

La mesure de l'épaisseur maculaire est basée sur la mesure de la distance séparant la membrane limitante interne de la ligne de l'épithélium pigmentaire (au niveau de sa limite interne, externe ou au centre selon la machine utilisée). Il est généralement proposé une mesure par quadrants péricentraux définis selon les critères de l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) ainsi qu'une cartographie en mode couleur basée sur la différence entre l'épaisseur mesurée et l'épaisseur maculaire « normale » (Figure 8). L'épaisseur maculaire centrale moyenne est de $265 \mu\text{m} \pm 15 \mu\text{m}$. Cette norme peut varier de quelques dizaines de micromètres en fonction de la machine utilisée.

Contrairement à une idée répandue, l'épaisseur maculaire centrale ou CMT (Central Macular Thickness) n'est que très partiellement corrélée à l'acuité visuelle (60).

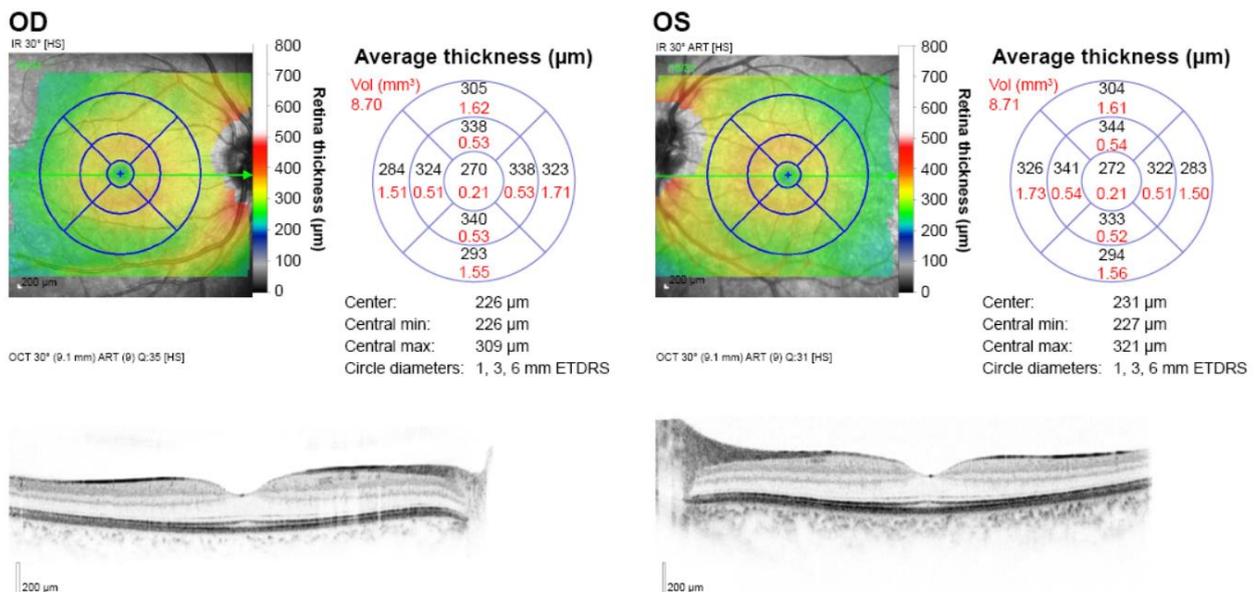


Figure 8 – OCT maculaire sur HD-OCT Heidelberg Spectralis® présentant une cartographie couleur, un mapping par quadrants ETDRS et une coupe fovéolaire horizontale des deux yeux.
CHU Lille

b) Description des caractéristiques analysables sur l'OCT maculaire

1. Epaisseur maculaire

Comme indiqué précédemment, l'épaisseur maculaire est représentée sous forme de carte colorimétrique et sous forme de schéma contenant les valeurs d'épaisseur rétinienne par quadrants ETDRS. Cette information permet en un coup d'œil de visualiser une anomalie de l'épaisseur maculaire, qui sera augmentée en cas d'œdème ou diminuée en cas d'atrophie. En cas de réalisation en mode « follow-up », les logiciels d'exploitation calculent et présentent sous forme de quadrants ETDRS les changements de valeurs d'épaisseur maculaire survenus entre deux examens successifs (Figure 9, en bas à droite). C'est un marqueur primordial pour le suivi de nos patients puisqu'il nous permet de suivre l'évolution de l'épaisseur maculaire dans le temps, nous permettant ainsi d'évaluer rapidement la réponse aux traitements mis en œuvre. C'est d'ailleurs le seul biomarqueur « quantifié » utilisé en pratique courante. Au centre de la cible ETDRS, nous trouvons l'épaisseur maculaire centrale. Celle-ci est mesurée dans les 1000 microns centraux.

Dans les OVR, la cartographie maculaire nous permet de suivre facilement l'évolution de l'œdème maculaire, et un OCT maculaire est réalisé à chaque consultation de suivi. La récurrence d'un œdème maculaire constaté à l'OCT peut à la fois mener à la décision thérapeutique de « retraiter » mais aussi impliquer la réalisation de nouveaux examens diagnostiques tels qu'une angiographie à la fluorescéine afin de rechercher la conversion d'une forme non ischémique (ou œdémateuse) d'occlusion veineuse vers une forme ischémique.

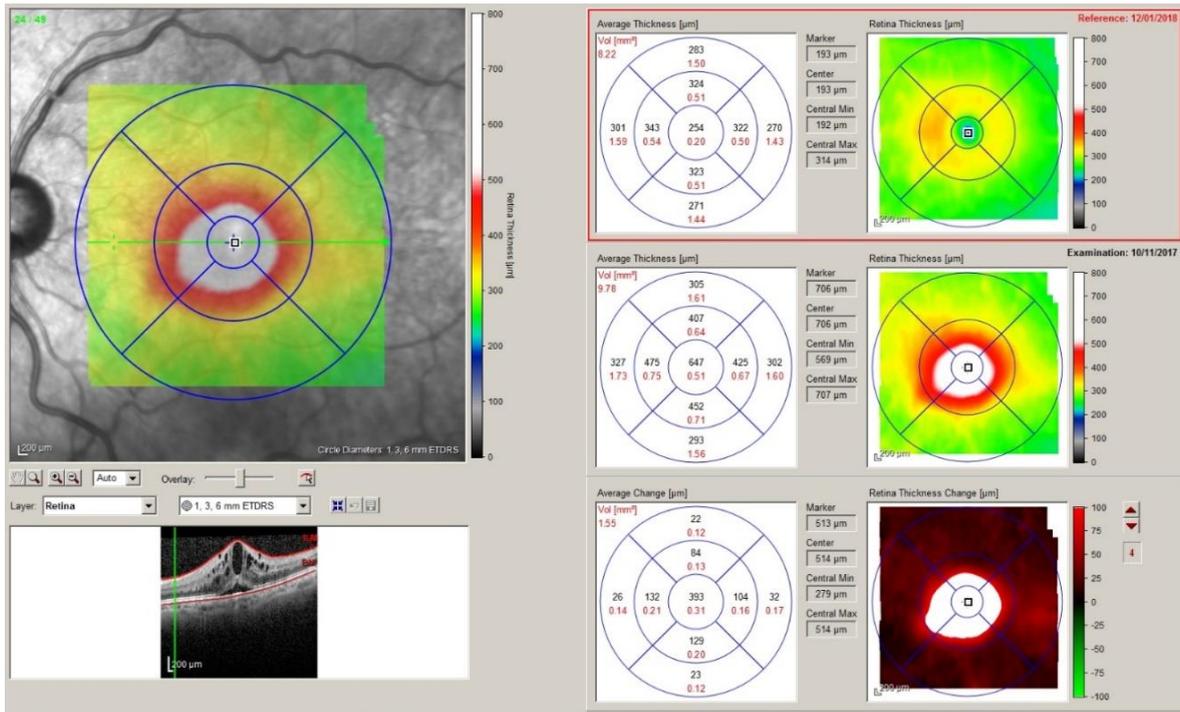


Figure 9 – OCT maculaire en mode mapping représentant un œdème maculaire cystoïde avec une épaisseur maculaire centrale de 647 µm – OCT Spectralis® (Heidelberg Engineering), CHU Lille

2. Décollement séreux rétinien

Le décollement séreux rétinien correspond à une accumulation de liquide dans l'espace sous rétinien, situé entre l'épithélium pigmentaire et la rétine. Dans les OVR, les DSR sont suspectés par certains auteurs d'être des marqueurs de mauvais pronostic visuel (61).

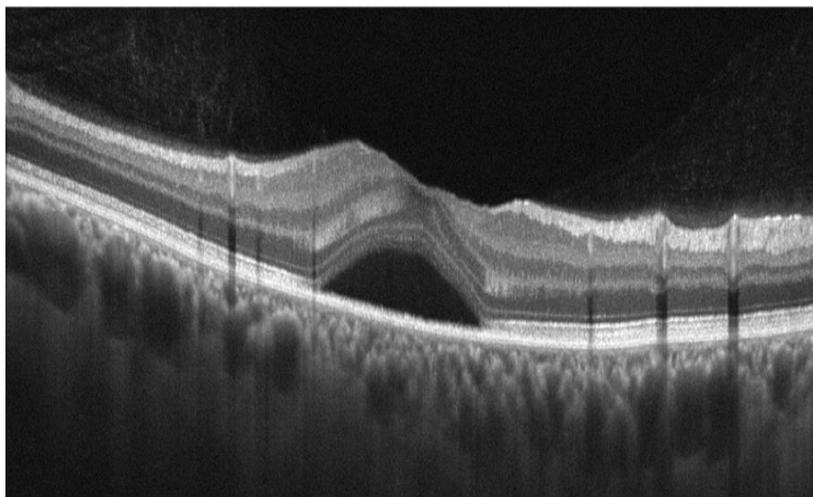


Figure 10 – Coupe OCT fovéolaire, visualisation d'un décollement séreux rétinien sous fovéolaire – CHU Lille

3. Kystes intra-rétiens

Les kystes intra rétiens sont des formations intra rétiennes ovalaires, liquidiennes, généralement situées dans les couches plexiforme externe et nucléaire interne, et avec des limites arrondies souvent hyper réfléchives. Ils correspondent à des cavités et possèdent un signal optiquement vide à l'OCT. Tout comme les DSR, ils sont suspectés d'être des facteurs de mauvais pronostic visuel dans les OVR (61). Ils sont également d'après certains auteurs un signe précurseur de récurrence de l'œdème maculaire lié aux OVR (62).

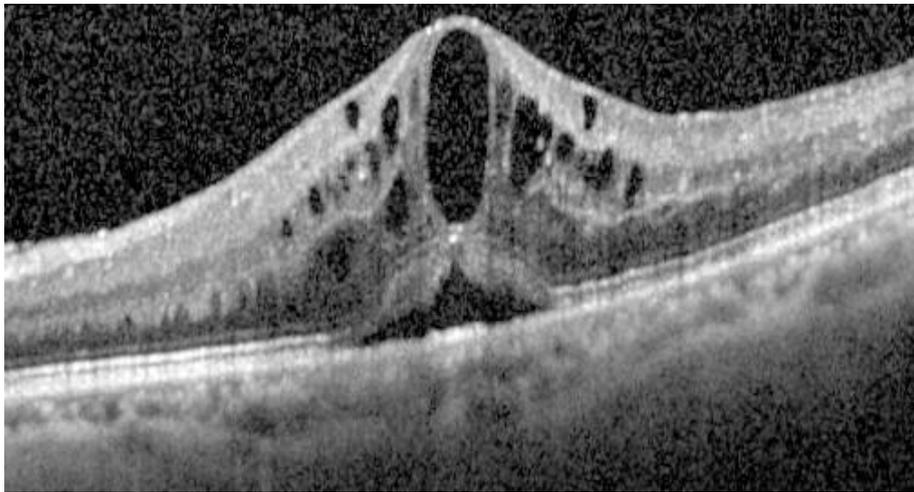


Figure 11 – Coupe OCT fovéolaire mettant en évidence un œdème maculaire avec multiples kystes intra rétiens et DSR associé – CHU Lille

4. DRIL (Disorganization of the Retinal Inner Layers)

Le DRIL correspond à une zone de l'OCT au niveau de laquelle il est impossible de définir les interfaces entre différentes couches cellulaires composant la rétine interne sur plus de 50% des 1000 microns centraux (63).

Ces interfaces sont :

- Celle située entre l'ensemble formé par la couche des cellules ganglionnaires et la plexiforme interne d'une part et la couche nucléaire interne d'autre part
- Celle située entre la couche nucléaire interne et la couche plexiforme externe
- Celle située entre la couche plexiforme externe et la couche nucléaire externe

L'illustration du DRIL est présentée figure 12.

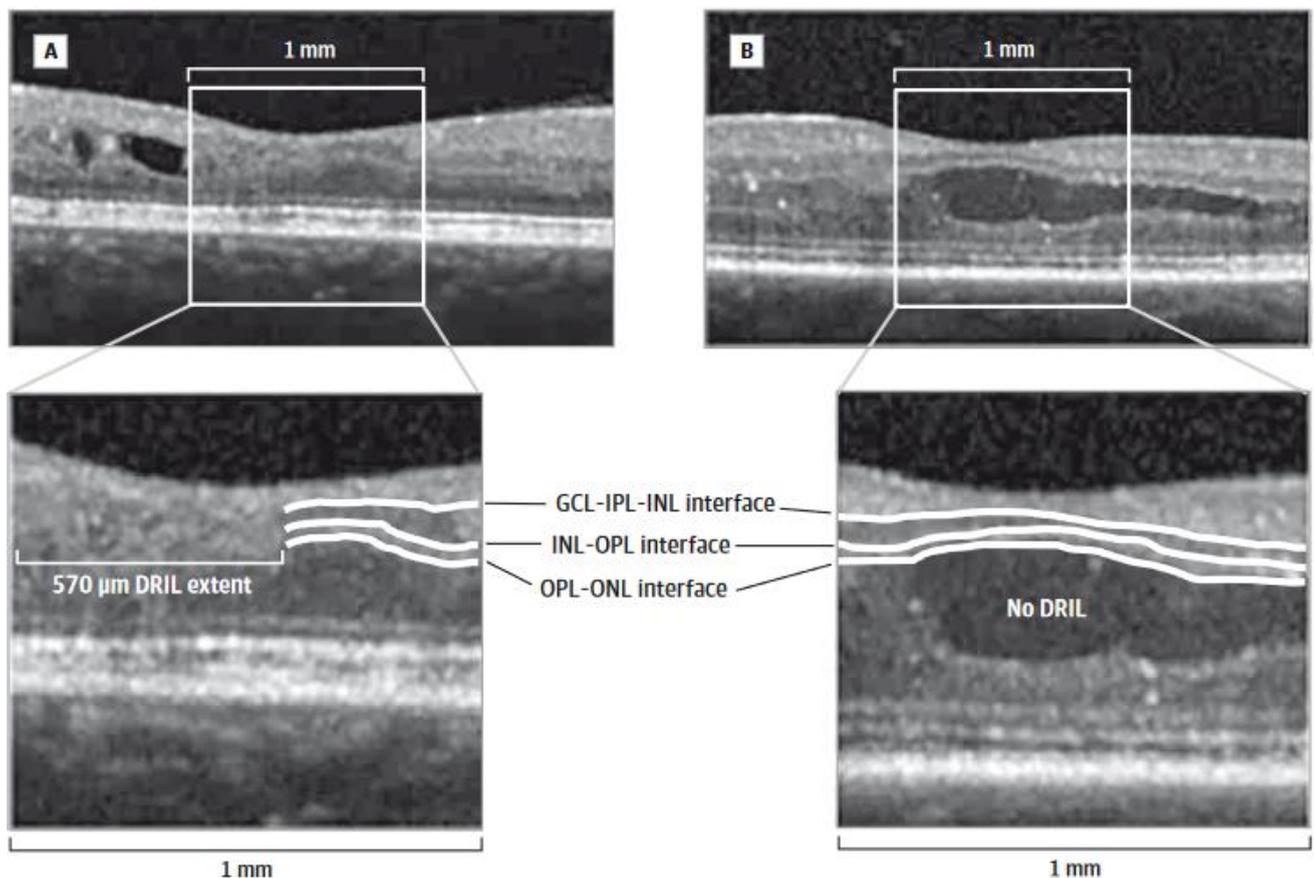


Figure 12 – Visualisation par OCT des interfaces rétiniennes à observer pour définir la présence ou l'absence d'un DRIL – Issue de l'article « Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Center – Involved Diabetic Macular Edema » de J. Sun et al, JAMA 2014.

La présence d'un DRIL au niveau fovéolaire est un facteur influençant l'acuité visuelle dans l'œdème maculaire lié aux OVR (64). En effet, Babiuch et al ont montré que l'absence de

DRIL visible sur l'OCT initial de patients atteints d'OVR compliquée d'œdème maculaire était corrélée à un meilleur gain d'acuité visuelle à 6 mois. A l'inverse, la présence initiale d'un DRIL dans le groupe OBVCR était associée à une acuité visuelle plus basse que dans le groupe sans DRIL. Mimouni et al. (65) ont montré quant à eux que la diminution du DRIL à l'OCT au cours du traitement de l'OM-OVR était un marqueur prédictif d'amélioration de l'acuité visuelle.

Des études récentes utilisant l'OCT angiographie ont montré que le DRIL était associé à une diminution de la perfusion capillaire (66).

5. Foci Hyper Réflectifs (FHR)

Les foci hyper réflectifs correspondent à des lésions intra rétiniennes visibles sur l'OCT ayant les caractéristiques suivantes : petites, arrondies ou ovalaires, bien limitées et présentant une hyper réflectivité franche par rapport au tissu environnant. Plusieurs articles suggèrent que les FHR constituent également un marqueur pronostique d'acuité visuelle dans l'OM-OVR (67,68).

Plusieurs hypothèses existent sur leur nature. Ils pourraient être de petits exsudats lipidiques (69) ; correspondre à de la microglie activée et donc être un signe OCT d'inflammation intra rétinienne (70) ; n'être que de simples cellules de l'épithélium pigmenté rétinien ayant migré dans l'espace intra rétinien (71) ; ou encore correspondre à des résidus de cellules photoréceptrices détruites suite à une rupture de la ligne ellipsoïde (72).

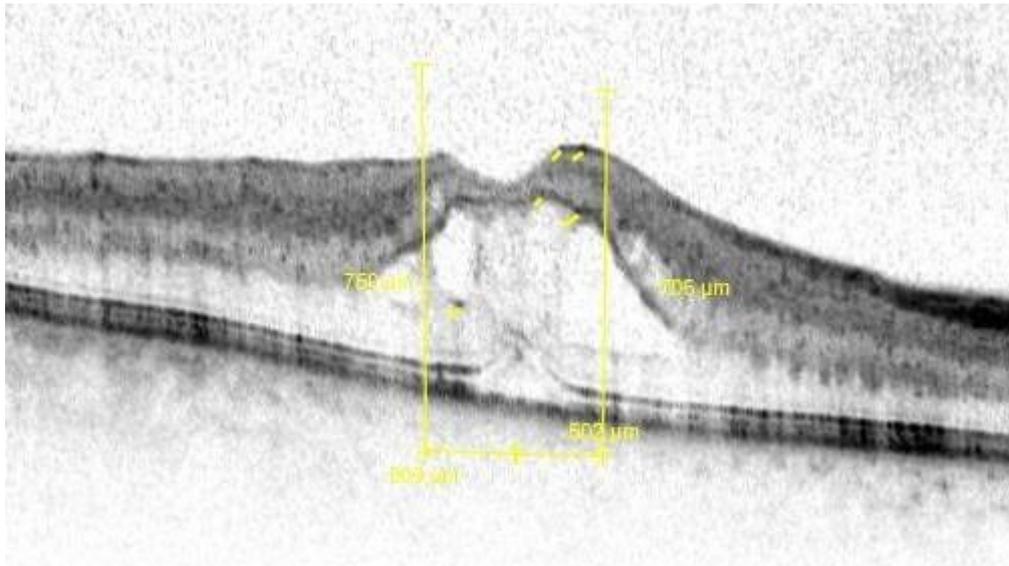


Figure 13 – Coupe OCT fovéolaire mettant en évidence 5 FHR dans les 1000 microns centraux, échelle de gris inversée. CHU Lille

6. Interruption de la ligne ellipsoïde

La ligne ellipsoïde (elipsoid zone – EZ) correspond à la ligne de jonction entre les articles internes et externes des photorécepteurs. On considère que son intégrité est synonyme d'intégrité des cellules photoréceptrices de la fovéa et elle est donc supposée être étroitement liée à l'acuité visuelle. L'interruption de la ligne ellipsoïde est définie comme une disparition ou une diminution franche de l'hyper réflectivité de celle-ci. Des auteurs ont déjà mis en évidence une corrélation significative entre l'intégrité de la ligne ellipsoïde et l'acuité visuelle chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (73), l'interruption de l'EZ étant un facteur de mauvais pronostic visuel.

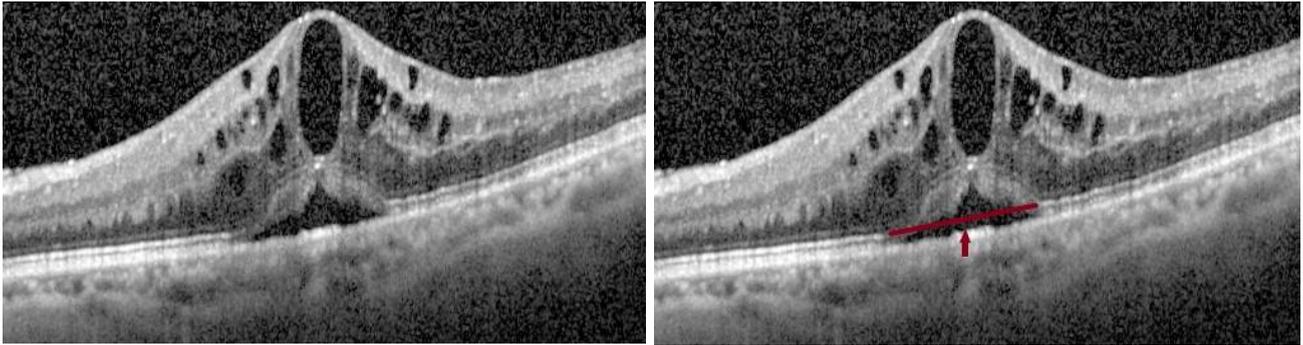


Figure 14 – Interruption de la ligne ellipsoïde (zone rouge fléchée) – CHU Lille

7. Interruption de la membrane limitante externe (MLE)

La membrane limitante externe correspond à la ligne hyper réfléchive située juste au-dessus de la ligne ellipsoïde. Elle correspond à la zonula adherens formée entre les cellules de Muller et les photorécepteurs. Comme pour la ligne ellipsoïde, son interruption est définie par une disparition ou une diminution franche de son hyper réfléchivité. L'interruption de la MLE est régulièrement étudiée pour son rôle pronostique en tant que biomarqueur OCT. Ainsi, Moon et al ont montré que les patients atteints d'œdème maculaire réfractaire post OBVCR avaient sur l'OCT maculaire une plus grande interruption de la MLE que les patients bons répondeurs (74).

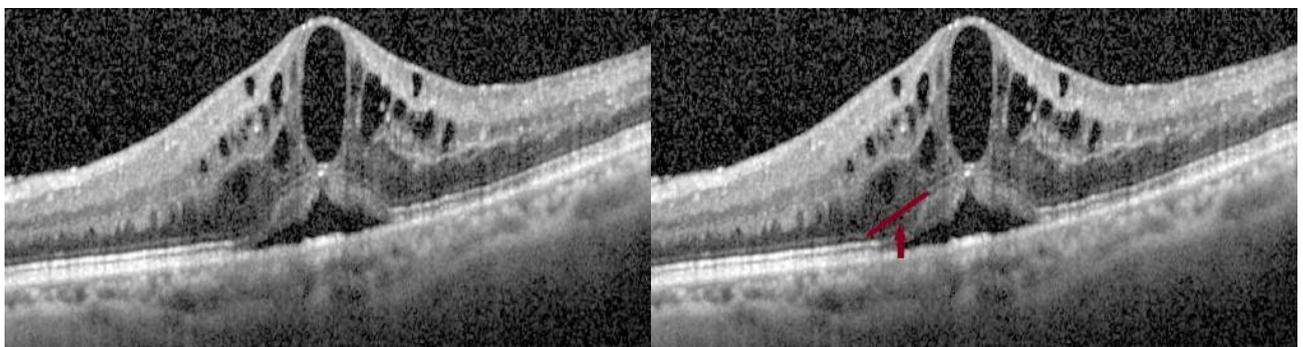


Figure 15 – Interruption de la membrane limitante externe (zone rouge fléchée). CHU Lille

c) Critères influençant la qualité des OCT

Transparence des milieux

La qualité des OCT est bien sûr dépendante de la transparence des milieux traversés pour atteindre la rétine. La population atteinte d'occlusion veineuse rétinienne étant plutôt âgée, plusieurs facteurs indépendants de l'occlusion veineuse peuvent être responsables d'une mauvaise qualité d'acquisition. On trouve en particulier les troubles de surface oculaire (kératite ponctuée superficielle, syndrome sec, taies cornéennes), la présence d'une cataracte ou l'opacification capsulaire postérieure. Les occlusions veineuses s'accompagnent fréquemment d'une hémorragie intra vitrénne plus ou moins abondante qui est responsable d'une perte de transparence vitrénne gênant l'acquisition des images. La présence de larges hémorragies intra ou pré-réiniennes peut également être à l'origine d'une perte de signal diminuant la qualité de l'examen.

Perte de fixation

Malgré la grande vitesse d'acquisition des OCT récents, il est nécessaire que le patient puisse rester immobile afin d'obtenir une image de bonne qualité. Or les occlusions veineuses altèrent l'acuité visuelle et donc la capacité de fixation des patients, rendant parfois l'acquisition difficile et de mauvaise qualité.

Résolution des OCT

Les OCT récents en dehors de OCT Swept Source ont une résolution en profondeur limitée. Elle est amplement suffisante pour les examens de rétines normales ou atrophiées mais peut être mise en défaut en cas de rétines fortement œdématisées. Il est ainsi fréquent dans les occlusions veineuses (en particulier centrales) de ne pas distinguer les couches

rétiniennes externes alors même que l'OCT a été bien réalisé et qu'il n'y a pas de trouble des milieux.

Indice de qualité

L'OCT Spectralis® (Heidelberg) indique pour chaque examen la puissance du signal enregistré exprimé en décibels. D'après les normes du fabricant, un examen est de qualité suffisante au-delà de 15dB, raison pour laquelle nous avons retenu ce seuil minimal dans notre étude. Ce seuil étant assez bas, cela implique un certain nombre de données manquantes liées aux difficultés d'interprétation de certains OCT, en particulier concernant les mesures de taille d'interruption de la ligne ellipsoïde et de la MLE. Pour éviter cet écueil, certains auteurs choisissent de ne retenir que les OCT ayant des indices de qualité supérieurs à 25 dB.

Mode « follow up »

L'OCT Spectralis® (Heidelberg) propose un mode de suivi des patients intitulé « follow up » qui permet de réaliser chez un même patient des OCT reproductibles après avoir déterminé un OCT de référence. Ainsi, le mapping rétinien est toujours réalisé au même endroit, selon la même inclinaison et permet d'acquérir des coupes rétiniennes toujours précisément au même endroit que lors de la consultation précédente. Un suivi avec ce mode d'acquisition permet donc de visualiser précisément les zones de récurrence d'œdème maculaire, ou au contraire les zones d'atrophie débutantes.

4) Rationnel de l'étude

Dans l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétiniennes, que l'on utilise un schéma en pro re nata ou en treat and extend, les patients subissent pour la plupart un grand nombre d'injections intra vitréennes. Au-delà du caractère potentiellement désagréable de ces injections, cela condamne surtout nos patients à devoir se rendre à de nombreux rendez-vous de consultation et d'injections, avec un retentissement non négligeable sur leur vie personnelle et professionnelle. A l'heure de la personnalisation de la médecine, il paraît intéressant de se pencher sur la valeur pronostique que peuvent jouer certains marqueurs analysables sur nos OCT. Que ce soit pour nous permettre d'annoncer un pronostic visuel, de prédire un taux de récurrence, ou encore d'estimer un intervalle de retraitement optimal en fonction des caractéristiques de l'OCT, les applications thérapeutiques pourraient être intéressantes.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la valeur pronostique des biomarqueurs observés sur l'OCT initial de nos patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne en termes de réponse anatomique et fonctionnelle après traitement d'induction.

II. MATERIEL ET METHODE

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique observationnelle et analytique. Nous avons inclus des patients ayant présenté une occlusion veineuse rétinienne (occlusion de veine centrale ou occlusion de branche) compliquée d'œdème maculaire et ayant nécessité une prise en charge par injections intra vitréennes d'agents pharmacologiques dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille.

a) Population étudiée

Nous avons inclus des patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) ou d'occlusion de branche de la veine centrale de la rétine (OBVCR) compliquées d'un œdème maculaire nécessitant d'être traité. Les patients devaient être naïfs de tout traitement par IVT. Les inclusions ont été réalisées au sein du service d'ophtalmologie du CHU de Lille. Nous avons inclus de manière consécutive de novembre 2019 à février 2020 tous les patients bénéficiant d'une injection intra-vitréenne pour cette pathologie, et ce quelle que soit l'ancienneté du diagnostic initial. Les agents pharmacologiques injectés étaient des anti-VEGF (Ranibizumab 0,5mg - LUCENTIS® ; Aflibercept - EYLEA®) ou des corticoïdes (Dexaméthasone 0,7mg - OZURDEX®). Pour être inclus, les patients devaient avoir bénéficié après le diagnostic d'œdème maculaire d'un cycle initial de 3 injections mensuelles d'anti-VEGF ou d'une injection d'OZURDEX®. Tous les patients devaient avoir dans leur dossier médical un OCT initial réalisé lors de la consultation ayant amené à la décision de traiter, suivi d'un OCT comparatif réalisé un mois après la

troisième injection pour les anti-VEGF ou 2 à 3 mois après l'injection pour l'implant de dexaméthasone.

Les critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans, la présence d'un syndrome de traction vitréo-maculaire, d'une infection intra oculaire, d'une inflammation chronique ou de toute cause d'œdème maculaire d'origine secondaire, d'un décollement de rétine, d'une comorbidité oculaire majeure associée (glaucome agonique, occlusion de l'artère centrale de la rétine, ...). Par ailleurs, les patients étaient également exclus en cas de mauvaise qualité de l'OCT ne rendant interprétable aucun des critères étudiés. Pour cela, seuls les OCT présentant un indice de qualité supérieur à 15dB étaient retenus tel que préconisé par le constructeur de l'OCT Spectralis® (Heidelberg Engineering) utilisé dans le service. En cas de qualité intermédiaire ne permettant d'analyser que certains paramètres, les patients étaient tout de même inclus dans l'étude avec des données manquantes. En cas d'imagerie manquantes (absence d'OCT initial ou post traitement), les patients étaient exclus.

b) Données recueillies

A l'aide du dossier médical, les données suivantes étaient recueillies dans un cahier d'observation :

- Les données anthropométriques (âge, sexe)
- Le type d'occlusion veineuse (OVCR ou OBVCR) et la latéralité de l'œil touché
- La date de la consultation initiale ayant mené au diagnostic d'OVR et celle ayant mené à la décision de traitement de l'œdème maculaire
- Les dates des IVT réalisées pendant la première année de suivi ainsi que la nature des agents pharmacologiques injectés
- L'acuité visuelle exprimée en LogMAR à chacune des dates d'intérêt :

- Consultation ayant motivé la prescription d'IVT
 - Consultation de contrôle post traitement (2 ou 3 mois après la consultation précédente selon l'agent injecté)
 - Consultations à distance (6-8 mois puis 1 an)
- Les OCT de la consultation ayant motivé le traitement par IVT et de la consultation post traitement d'induction. Ils devaient avoir été réalisés sur l'OCT Spectralis® (Heidelberg Engineering) du service, et présenter un indice de qualité $Q > 15\text{dB}$ pour la coupe fovéolaire.
 - Si disponibles, les OCT à 6-8 mois et 1 an de suivi

c) Protocole d'imagerie et mesure des paramètres OCT

L'OCT utilisé était celui du service d'ophtalmologie du CHU de Lille. Il s'agit d'un SD-OCT Spectralis® de la société Heidelberg Engineering. L'acquisition était faite en mode « mapping maculaire » ce qui correspond à une acquisition de 49 coupes horizontales espacées de $120\ \mu\text{m}$. La zone d'acquisition correspond à un carré de 20° de côté (soit $5,8\ \text{mm}$).

La zone d'étude était définie comme étant les $1000\ \mu\text{m}$ centraux de la coupe OCT horizontale passant par le centre de la fovéa. Cette zone était délimitée à l'aide des outils de mesure intégrés au logiciel d'acquisition des OCT.

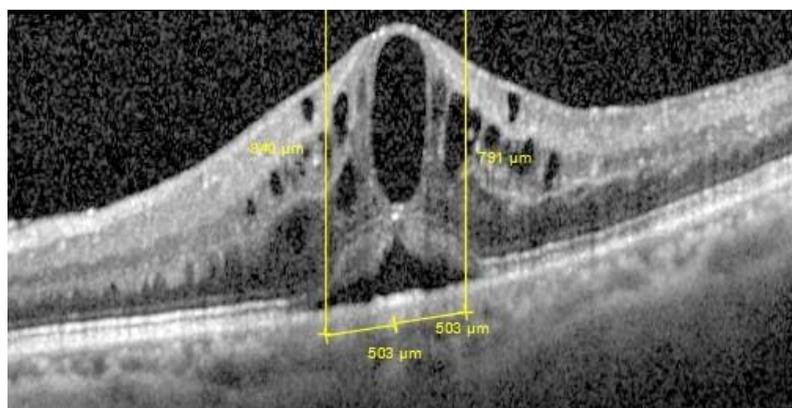


Figure 16 – OCT maculaire montrant la délimitation de la zone d'étude – CHU Lille

L'ensemble des paramètres étaient évalués et mesurés sur des OCT présentés en échelle de gris standard sauf les FHR qui étaient comptés en utilisant une présentation en échelle de gris inversée qui permet une bien meilleure visualisation de ces derniers.

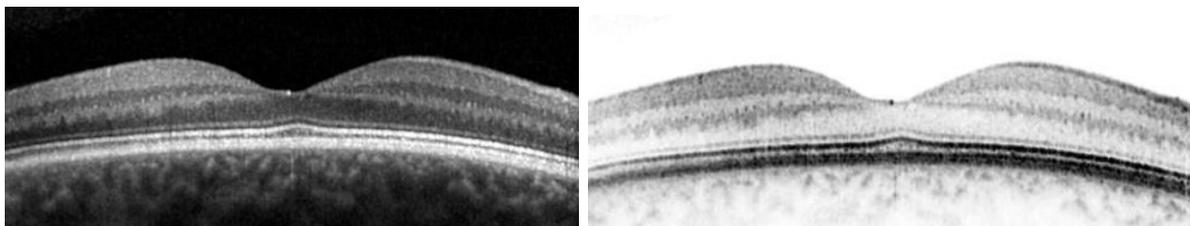


Figure 17 – Coupes OCT maculaires présentées en échelle de gris standard (à gauche) et en échelle de gris inversée (à droite) – CHU Lille

Les paramètres suivants ont été recueillis sur les OCT des consultations pré et post traitement d'induction :

- Epaisseur maculaire centrale, correspondant à la mesure affichée au centre du mapping OCT (Figure 18)

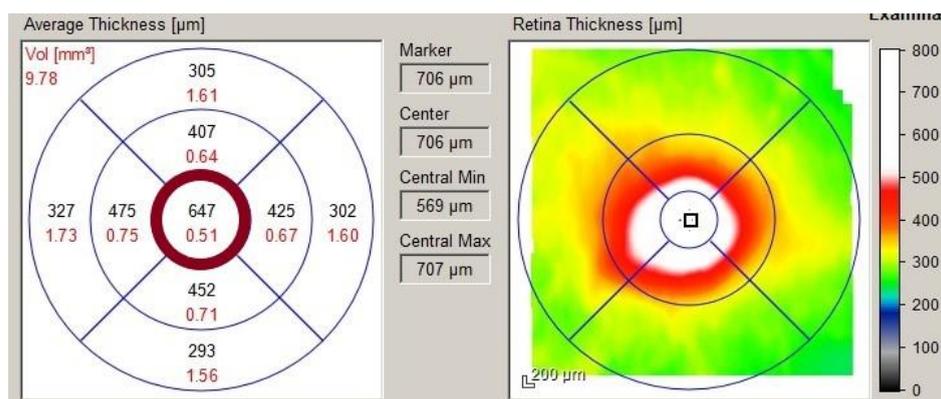


Figure 18 – Epaisseur maculaire centrale de 647 µm – CHU Lille

- Présence ou non d'un DSR (détachement séreux rétinien) dans la zone d'intérêt étudiée et mesure de son épaisseur maximale. Mesure également de sa largeur

maximale au-delà de la zone d'intérêt en cas de décollement de plus de 1000 µm de diamètre (Figure 19).

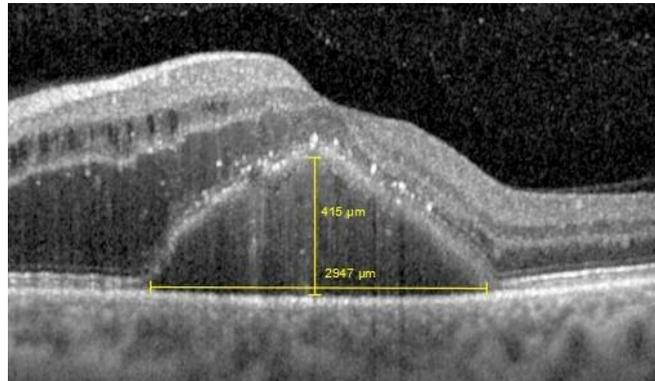


Figure 19 – Mesure d'un DSR de grande taille à l'aide des outils de mesure intégrés – CHU Lille

- Présence ou non d'un DRIL (Disorganization of the Retinal Inner Layers) (Figure 12).
- Présence ou non de kystes intra réiniens, comptage de leur nombre au sein des 1000 micromètres centraux de la coupe fovéolaire et mesure du grand axe du plus grand kyste observé sur cette même coupe (Figure 20).

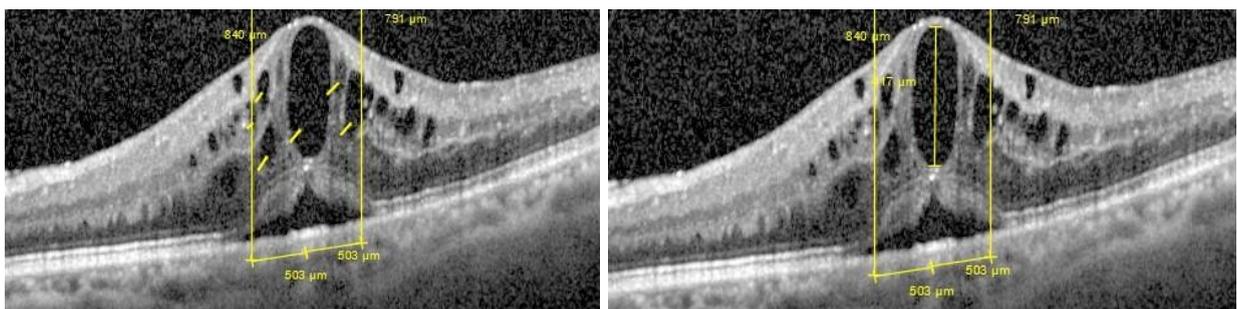


Figure 20 – A gauche, comptage du nombre de kystes visualisés au sein de la zone d'intérêt (flèches jaunes). A droite mesure du grand axe du plus grand kyste. CHU Lille

- Interruption de la ligne ellipsoïde et mesure de celle-ci au sein de la zone étudiée (Figure 21).

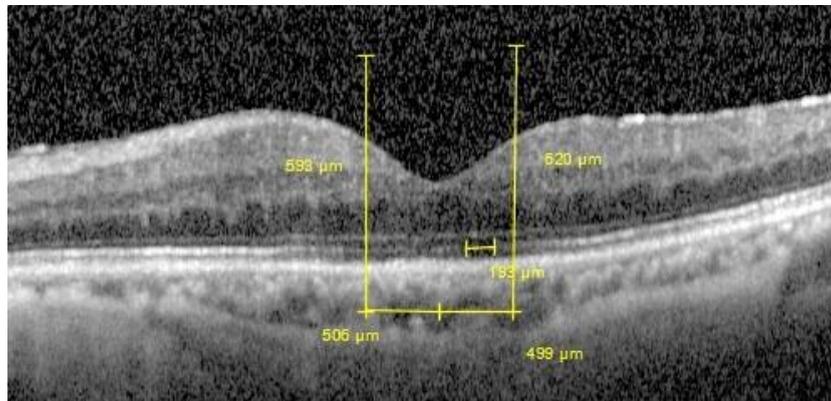


Figure 21 – interruption de la ligne ellipsoïde mesurée à 193 μm un an après une OVR – CHU Lille

- Interruption de la membrane limitante externe et mesure de celle-ci au sein de la zone étudiée (Figure 22).

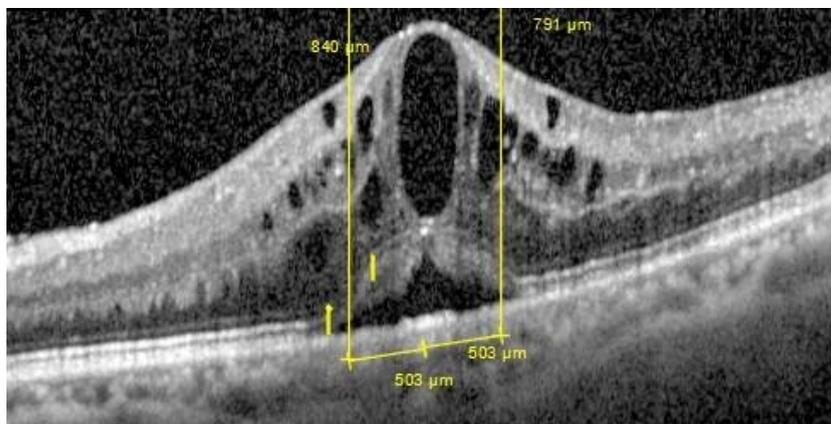


Figure 22 – interruption de la MLE délimitée par les 2 flèches jaunes. La mesure retenue ne tient compte que de la distance mesurée au sein de la zone d'intérêt – CHU Lille

- Comptage du nombre de foci hyper réfléchifs présents dans la zone d'intérêt (Figure 23). Les FHR situés au sein de la ligne ellipsoïde n'étaient pas comptabilisés en raison du caractère naturellement hyper réfléchif de cette dernière rendant difficile la

distinction des FHR en son sein. Après comptage, les OCT étaient classés selon 2 groupes : peu de FHR (<20), et nombreux FHR (≥ 20).

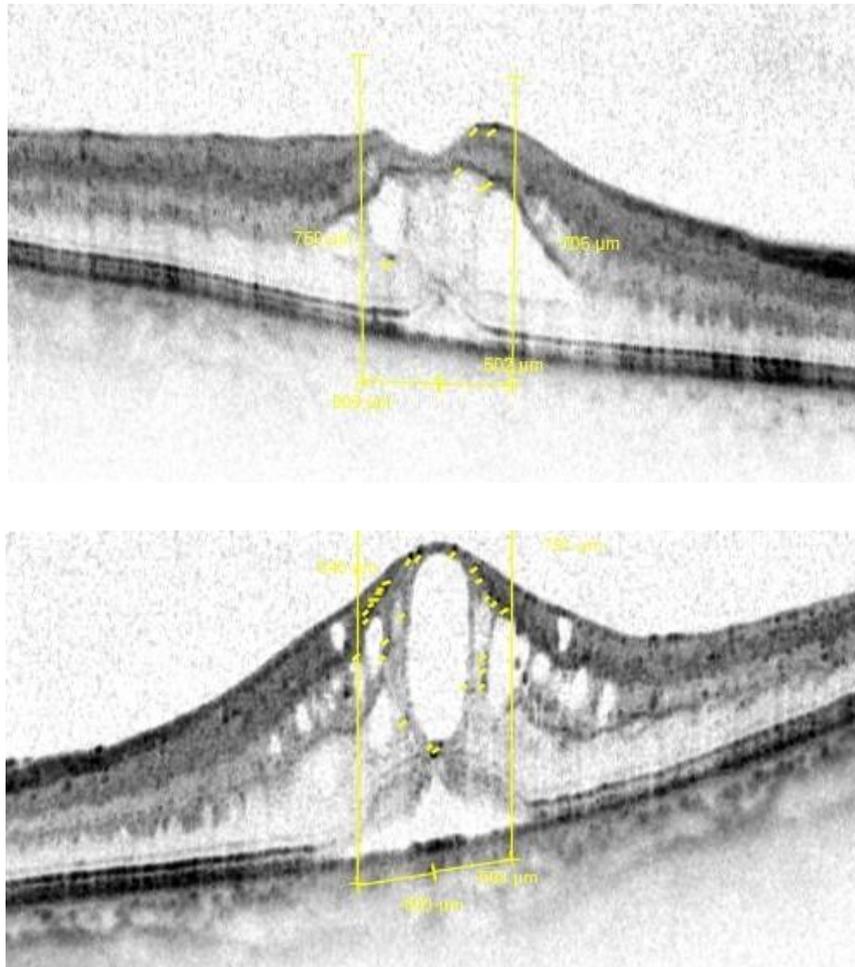


Figure 23 – Comptage du nombre de FHR (flèches jaunes). En haut : peu de FHR (<20). En bas : nombreux FHR. CHU Lille

2) Objectifs de l'étude et critère de jugement principal

Cette étude a pour objectif principal de déterminer si les différents paramètres analysables sur l'OCT initial de patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne compliquée d'œdème maculaire et naïfs de tout traitement représentent un facteur pronostique à court terme de

réponse anatomique au traitement d'induction (correspondant à 3 IVT mensuelles d'anti VEGF ou une IVT de dexaméthasone).

Pour cela, nous avons étudié l'association entre les biomarqueurs OCT initiaux et l'amélioration de l'épaisseur maculaire centrale (CMT) entre la consultation initiale et la consultation post traitement. Nous avons également étudié l'influence des paramètres de population sur l'évolution de la CMT. L'amélioration de la CMT constituait donc le critère de jugement principal.

3) Objectifs et critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient les suivants :

- Description de l'évolution des biomarqueurs pré et post traitement
- Recherche d'une association entre les caractéristiques de l'OCT initial et la MAVC initiale et post traitement d'induction.
- Etude de l'influence des biomarqueurs initiaux sur la CMT initiale

4) Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyennes et de déviations standards et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médianes et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche des facteurs associés à l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale à 3 mois de traitement a été réalisée en ajustant sur la valeur initiale de l'épaisseur maculaire centrale en utilisant une analyse de la variance non-paramétrique.

L'association de l'épaisseur maculaire centrale initiale avec les paramètres d'OCT initiaux a été étudiée à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres binaires et à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman pour les paramètres continus.

L'association de l'acuité visuelle (à M0 et M3) avec les paramètres d'OCT initiaux a été étudiée à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres binaires et à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman pour les paramètres continus.

La comparaison des deux types d'occlusion a été réalisée à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens et à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

5) Ethique

Une déclaration a été réalisée auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Les données étaient anonymisées après l'inclusion. Par ailleurs, les patients suivis de façon habituelle au CHU de Lille sont informés via leurs courriers médicaux que leurs données peuvent être utilisées à des fins de recherche et sont libres

de s'y opposer par courrier. Etant donné le caractère rétrospectif de l'étude, aucun consentement n'était spécifiquement recueilli auprès des patients inclus dans l'étude.

III. RESULTATS

1) Description de la population

a) Flow chart

Sur les 74 yeux éligibles, 37 ont été inclus. Les causes d'exclusions sont présentées dans le flow chart ci-dessous.

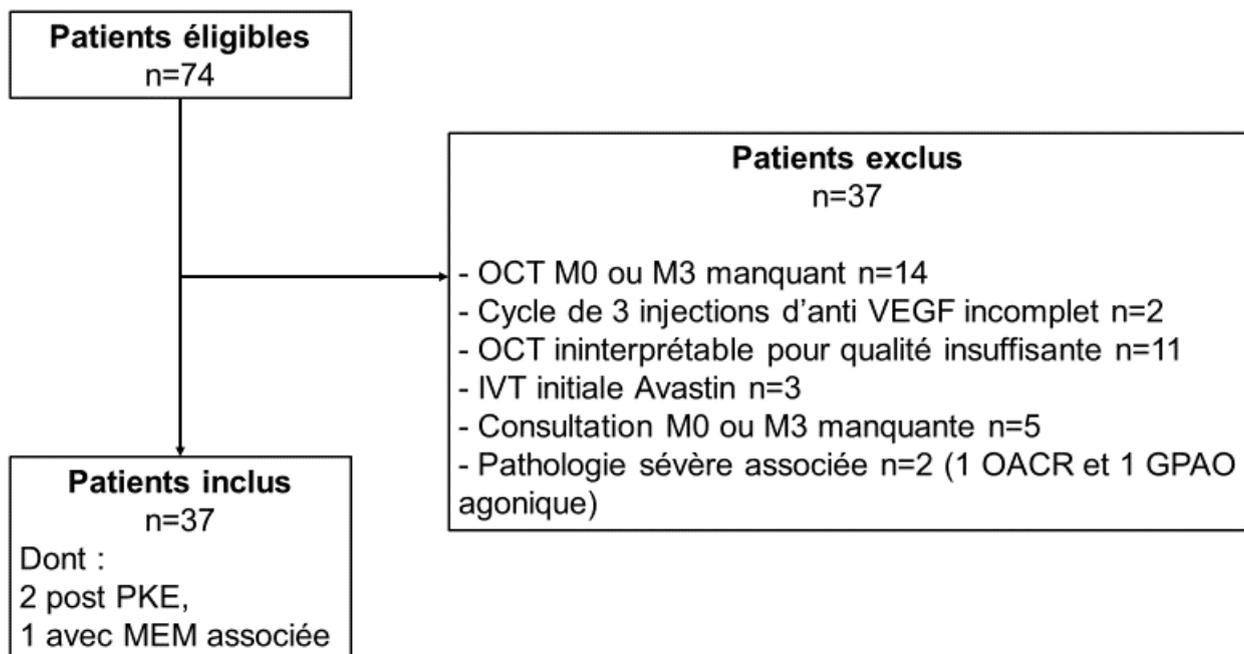


Figure 24 – Flow chart

b) Population générale

Nous avons inclus 37 yeux issus de 36 patients de novembre 2019 à février 2020 au sein du service d'ophtalmologie du CHU de Lille. La population était composée de 22 hommes (59,5%) et 15 femmes (40,5%). L'âge moyen était de $62,9 \pm 12,3$ ans. L'acuité visuelle médiane à l'inclusion était de 0,5 (0,3 – 0,7) LogMAR soit $3,2/10^e$. Le traitement choisi était un anti VEGF dans 86,5 % des cas. Dans le groupe anti VEGF, le nombre médian d'injections la première année était de 8,0 (4,0 ; 9,0). Une panphotocoagulation rétinienne était réalisée au cours de la première année de suivi chez 15 patients soit 55,6% des patients pour lesquels les données de suivi à 1 an étaient disponibles. Les caractéristiques de la population générale sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 – Données démographiques

	OVR
Age , moyenne \pm DS, années	62,9 \pm 12,3
Sexe , masculin, n (%)	22 (59,5)
Latéralité , œil droit, n (%)	22 (59,5)
AV initiale , médiane (Q1;Q3), LogMAR	0,5 (0,3 ; 0,7)
CMT , médiane (Q1;Q3), μ m	637,0 (501,0 ; 877,0)
Molécule utilisée , n (%)	
Dexaméthasone	5 (13,5)
Aflibercept	5 (13,5)
Ranibizumab	27 (73,0)
Nombre d'IVT (anti-VEGF), médiane (Q1;Q3)	8,0 (4,0 ; 9,0)
Changement de molécule 1^{ère} année , n (%)	13 (35,1)
PPC 1^{ère} année , n (%)	15 (55,6)

c) Comparaison des groupes OVCR et OBVCR

Parmi les 37 patients, 19 présentaient une occlusion de la veine centrale de la rétine et 18 une occlusion de branche de la veine centrale de la rétine. Les patients étaient

significativement plus jeunes dans le groupe OVCR que dans le groupe OBVCR ($57,5 \pm 11,0$ ans VS $68,6 \pm 11,3$ ans ; $p < 0,05$). L'acuité visuelle était significativement plus basse dans le groupe OBVCR que dans le groupe OVCR (0,6 (0,3 ; 0,7) versus 0,5 (0,3 ; 1,0) LogMAR, $p < 0,05$) de même que l'épaisseur maculaire centrale ($569,5$ (461,0 ; 654,0) versus $672,0$ (536,0 ; 947,0) μm , $p < 0,05$). Le nombre médian d'IVT d'anti VEGF la première année était de 8,5 (6,5 ; 9,5) dans le groupe OVCR versus 5,0 (3,0 ; 7,0) dans le groupe OBVCR ($p < 0,001$). L'ensemble des comparaisons des deux groupes est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 – Comparaison des groupes OVCR et OBVCR

	OVCR (n=19)	OBVCR (n=18)	P value
Age , moyenne \pm DS, années	57,5 \pm 11,0	68,6 \pm 11,3	0,005*
Sexe , masculin, n (%)	12 (63,2)	10 (55,6)	0,64
Latéralité , œil droit, n (%)	13 (68,4)	9 (50,0)	0,25
AV initiale , médiane (Q1 ; Q3), LogMAR	0,5 (0,3 ; 1,0)	0,6 (0,3 ; 0,7)	<0,001*
CMT , médiane (Q1 ; Q3), μm	672,0 (536,0 ; 947,0)	569,5 (461,0 ; 654,0)	<0,001*
Molécule utilisée , n (%)			
Dexaméthasone	2 (10,5)	3 (16,7)	
Aflibercept	3 (15,8)	2 (11,1)	
Ranibizumab	14 (73,7)	13 (72,2)	
Nombre d'IVT (si anti-VEGF), médiane (Q1 ; Q3)	8,5 (6,5 ; 9,5)	5,0 (3,0 ; 7,0)	<0,001*
Changement de molécule 1^{ère} année , n (%)	8 (42,1)	5 (27,8)	0,36
PPC 1^{ère} année , n (%)	9 (52,9)	6 (60,0)	1,00

*Statistiquement significatif, $p < 0,05$

2) Caractéristiques descriptives des OCT initiaux et post traitement

a) OCT initial

L'épaisseur maculaire moyenne était de $663,3 \pm 212,9$ μm . 60,6% des patients présentaient initialement un DSR d'une épaisseur moyenne de $264,9 \pm 155,5$ μm . 89,2% des patients avaient des kystes intra rétiens et 73,9% avaient une désorganisation des couches rétiniennes internes (DRIL). La membrane limitante externe (MLE) et la ligne ellipsoïde (EZ)

étaient interrompues sur l'OCT dans respectivement 95,0% et 95,5% des cas. La taille moyenne de cette interruption dans les 1000 microns centraux était de 664,1 ± 283,7 µm pour la MLE et 767,8 ± 267,1 µm pour l'EZ. 64,9% des patients présentaient peu de foci hyper réfléchifs (FHR) définis par la présence de moins de 20 FHR dans les 1000 microns centraux, tandis que 35,1% des patients présentaient au contraire de nombreux FHR sur la coupe fovéolaire. Toutes les caractéristiques OCT initiales sont reprises dans le tableau 3. Les effectifs analysés sont présentés pour chaque critère afin de rappeler l'existence de données manquantes, tous les OCT n'ayant pas pu être analysés sur la totalité des critères étudiés.

Tableau 3 – Biomarqueurs OCT initiaux

	OVR (n=37)		OVCR (n=19)		OBVCR (n=18)	
		Effectif		Effectif		Effectif
CMT , moyenne ± DS, µm	663,3 ± 212,9	37	719,3 ± 212,9	19	604,2 ± 202,0	18
DSR , n (%)	20 (60,6)	33	11 (61,1)	18	9 (60)	15
Épaisseur, moyenne ± DS, µm	264,9 ± 155,5	19	236,1 ± 152,1	10	296,9 ± 161,9	9
Diamètre, moyenne ± DS, µm	1191 ± 668,3	16	1021 ± 566,6	8	1361 ± 755,1	8
Kystes , n (%)	33 (89,2)	37	18 (94,7)	19	15 (83,3)	18
Taille kyste, moyenne ± DS, µm	336,1 ± 127,0	31	384,4 ± 111,1	17	277,4 ± 123,4	14
Nombre kystes, moyenne ± DS	4,0 ± 1,8	31	4,6 ± 1,4	17	3,3 ± 2,1	14
DRIL , n (%)	17 (73,9)	23	9 (90)	10	8 (61,5)	13
Interruption MLE , n (%)	19 (95,0)	20	9 (90,0)	10	10 (100,0)	10
Taille, moyenne ± DS, µm	664,1 ± 283,7	19	669,8 ± 306,8	9	659,0 ± 277,8	10
Interruption EZ , n (%)	21 (95,5)	22	10 (90,9)	11	11 (100,0)	11
Taille, moyenne ± DS, µm	767,8 ± 267,1	21	743,8 ± 264,8	10	789,5 ± 280,1	11
HRF , n		37		19		18
< 20, n (%)	24 (64,9)		12 (63,2)		12 (66,7)	
≥ 20, n (%)	13 (35,1)		7 (36,8)		6 (33,3)	

b) OCT post traitement d'induction

L'épaisseur maculaire moyenne était de 334,6 ± 131,9 µm. Seulement 10,8% des patients présentaient encore un DSR. Des kystes intra réiniens étaient encore présents chez 24,3%

des patients et 32,4% avaient encore une désorganisation des couches rétinienne internes. La membrane limitante externe (MLE) et la ligne ellipsoïde (EZ) étaient interrompues à l'OCT dans respectivement 35,1% et 37,8% des cas. La taille moyenne de cette interruption dans les 1000 microns centraux était de $616,4 \pm 369,8 \mu\text{m}$ pour la MLE et $681,3 \pm 305,5 \mu\text{m}$ pour l'EZ. 86,5% des patients présentaient peu de foci hyper réfléchifs tandis que 13,5% présentaient encore de nombreux FHR sur la coupe fovéolaire. L'ensemble des données est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 – Biomarqueurs OCT post traitement d'induction

	OVR		OVCR		OBVCR	
		Effectif		Effectif		Effectif
CRT , moyenne \pm DS, μm	$334,6 \pm 131,9$	37	$394,7 \pm 156,9$	19	$271,3 \pm 50,0$	18
DSR , n (%)	4 (10,8)	37	3 (15,8)	19	1 (5,6)	18
Epaisseur, moyenne \pm DS, μm	$145 \pm 88,1$	4	$110,0 \pm 65,6$	3	250,0	1
Diamètre, moyenne \pm DS, μm	$1333 \pm 664,9$	4	$1297 \pm 809,7$	3	1440,0	1
Kystes , n (%)	9 (24,3)	37	8 (42,1)	19	1 (5,6)	18
Taille kyste, moyenne \pm DS, μm	$276,7 \pm 165,9$	9	$300,6 \pm 159,9$	8	85,0	1
Nombre kystes, moyenne \pm DS	$3,2 \pm 1,8$	9	$3,5 \pm 1,7$	8	1,0	1
DRIL , n (%)	11 (32,4)	34	8 (47,1)	17	3 (17,6)	17
Interruption MLE , n (%)	13 (35,1)	37	10 (52,6)	19	3 (16,7)	18
Taille, moyenne \pm DS, μm	$616,4 \pm 369,8$	13	$637,5 \pm 369,5$	10	$546,0 \pm 443,4$	3
Interruption EZ , n (%)	14 (37,8)	37	9 (47,4)	19	5 (27,8)	18
Taille, moyenne \pm DS, μm	$681,3 \pm 305,5$	14	$730,4 \pm 250,1$	9	$592,8 \pm 403,7$	5
HRF , n		37		19		18
< 20, n (%)	32 (86,5)		15 (78,9)		17 (94,4)	
\geq 20, n (%)	5 (13,5)		4 (21,1)		1 (5,6)	

3) Evolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC)

En considérant l'ensemble des occlusions veineuses, l'acuité visuelle initiale exprimée en médiane et intervalle interquartile était de 0,5 (0,3 ; 0,7) LogMAR soit l'équivalent de $3,2/10^e$. Celle-ci s'améliore après le traitement d'induction à 0,1 (0,1 ; 0,5) LogMAR soit $8/10^e$ en échelle décimale. L'acuité visuelle médiane à 6 et 12 mois est de 0,2 LogMAR soit $6,3/10^e$.

Dans le groupe OVCR, l'acuité visuelle était significativement plus basse à 3, 6 et 12 mois que dans le groupe OBVCR alors qu'elle était au contraire significativement meilleure initialement. Ces données sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 – Evolution de l'acuité visuelle dans le temps

	OVR		OVCR		OBVCR		P value
		Effectif		Effectif		Effectif	
AV M0	0,5 (0,3 ; 0,7)	37	0,5 (0,3 ; 1,0)	19	0,6 (0,3 ; 0,7)	18	<0,001
AV M3	0,1 (0,1 ; 0,5)	36	0,3 (0,0 ; 0,5)	18	0,1 (0,1 ; 0,2)	18	<0,001
AV M6	0,2 (0,0 ; 0,4)	34	0,2 (0,0 ; 0,4)	17	0,1 (0,0 ; 0,3)	17	<0,001
AV M12	0,2 (0,1 ; 0,4)	24	0,3 (0,1 ; 0,4)	15	0,1 (0,0 ; 0,2)	9	<0,001

AV : LogMAR, médiane (Q1 ; Q3)

4) Etude de l'influence de l'ensemble des paramètres initiaux sur la réponse anatomique au traitement d'induction

a) Influence des biomarqueurs OCT

Les biomarqueurs OCT initiaux ont été étudiés en analyse univariée afin de déterminer s'ils jouaient un rôle pronostique sur la réponse anatomique au traitement d'induction. Cette réponse était définie comme une amélioration de l'épaisseur maculaire centrale entre l'OCT initial et l'OCT réalisé 1 mois après la dernière IVT. Ces analyses n'ont retrouvé aucune association statistiquement significative entre les biomarqueurs initiaux et l'amélioration de l'épaisseur maculaire centrale. Certains paramètres n'étaient pas analysables en raison d'effectifs insuffisants. Ces résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 – Etude de l'influence des paramètres OCT initiaux sur la réponse anatomique

Biomarqueur étudié	Delta CMT si présence (µm)		Delta CMT si absence (µm)		P value
		Effectif		Effectif	
DSR	-357 (-611 ; -220)	20	-199 (-279 ; -62)	13	0,20
Hauteur max (n=19)					0,48
Diamètre max (n=16)					0,86
DRIL	-264 (-588 ; -199)	17	-156 (-272 ; -62)	6	NA
Kystes	-307 (-588 ; -206)	33	-64 (-156 ; -40)	4	NA
Taille max (n=31)					0,86
Nombre (n=31)					0,56
EZ	-245 (-307 ; -79)	21	-32 (-32 ; -32)	1	NA
Taille (n=21)					0,35
MLE	-251 (-368 ; -78)	19	-32 (-32 ; -32)	1	NA
Taille (n=19)					0,35
FHR*	-341 (-604 ; -240)	13	-261 (-492 ; -117)	24	0,44

*présence : FHR≥20 ; absence : FHR<20

NA : Non Analysable (effectif insuffisant)

Delta CMT exprimé en médiane et intervalle interquartile

b) Influence des paramètres descriptifs de population

Les paramètres descriptifs de population ont été étudiés en analyse univariée afin de déterminer leur rôle pronostique dans l'amélioration de la CMT après traitement d'induction. L'âge jeune était un facteur de bon pronostic statistiquement significatif (p=0,005) de même que le fait d'être atteint d'une occlusion de branche plutôt que d'une occlusion de la veine centrale de la rétine (p=0,006). Le sexe n'était pas associé à la réponse anatomique au traitement. Ces résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 – Relation entre paramètres de population et CMT

	Delta CMT M0-M3 (μm)***	P value
Age	-0,290**	0,005*
Sexe		1,00
Homme (n=22)	-275 (-580 ; -199)	
Femme (n=15)	-341 (-588 ; -130)	
OVR		0,006*
OVCR (n=19)	-287 (-588 ; -130)	
OBVCR (n=18)	-275 (-404 ; -199)	
IVT		NA Eff<8
OZX (n=5)	-393 (-404 ; -279)	
Anti VEGF (n=32)	-268 (-589 ; -143)	

*Significatif $p < 0,05$ **Risque β ***Valeurs exprimées en médiane (Q1 ; Q3)

5) Relation entre biomarqueurs OCT initiaux et EMC à M0 et M3

La présence d'un DSR, sa hauteur, la présence d'un DRIL et la taille du plus grand kyste intra-rétinien observé au sein des 1000 μm centraux de la coupe fovéolaire étaient significativement associés à une épaisseur maculaire centrale (EMC) plus élevée de manière significative (tous $p < 0,05$). On constatait de manière non significative une tendance à l'augmentation de l'EMC avec l'augmentation du nombre de kystes intra-rétiens présents dans les 1000 μm centraux ($p=0,75$) ainsi que lorsque qu'il y avait de nombreux FHR visibles ($p=0,06$). En revanche, la taille de l'interruption de la membrane limitante externe et de la ligne ellipsoïde n'avait pas de lien statistique avec l'EMC.

L'influence des biomarqueurs OCT initiaux sur l'épaisseur maculaire post traitement a également été étudiée mais aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence. L'ensemble de ces résultats est présenté dans le tableau 8.

Tableau 8 – Influence des biomarqueurs OCT initiaux sur l'EMC initiale et à M3

	EMC M0			EMC M3	
	Effectif	Coef de corrélation	P value	Coef de corrélation	P value
DSR					
Présence d'un DSR	20/13		0,01*		0,78
Hauteur du DSR	19	0,563	0,01*	0,110	0,65
Diamètre du DSR	16	0,353	0,18	0,056	0,84
Kystes					
Présence de kystes	33/4		NA		
Taille du plus grand kyste	31	0,508	0,004*	-0,100	0,59
Nombre de kystes visibles	31	0,325	0,08**	0,242	0,19
DRIL					
	17/6		0,04*		0,67
EZ					
Présence d'une interruption	21/1		NA		
Taille de l'interruption	21	0,355	0,12	-0,045	0,83
MLE					
Présence d'une interruption	19/1		NA		
Taille de l'interruption	19	0,258	0,29	-0,075	0,76
FHR***					
	13/24		0,06**		0,15

*Significatif (p<0,05) **Tendance ***Effectif ≥20 / <20 / NA

Effectif : présent/absent ou n analysé NA : Non analysé (effectif insuffisant)

6) Relation entre biomarqueurs OCT initiaux et acuité visuelle à M0 et M3

En analyse univariée, plusieurs biomarqueurs initiaux étaient significativement associés à l'acuité visuelle initiale. Ces paramètres étaient l'épaisseur maculaire centrale (p<0,001), la présence d'un DSR (p=0,01), la taille de l'interruption de la MLE (p=0,02) et la présence d'un grand nombre de FHR (p=0,02). L'observation de ces paramètres sur l'OCT à M0 était associée à une acuité visuelle initiale plus basse (figures 25 et 26).

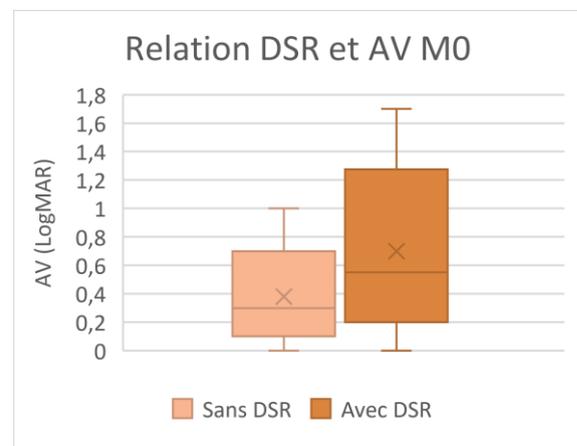
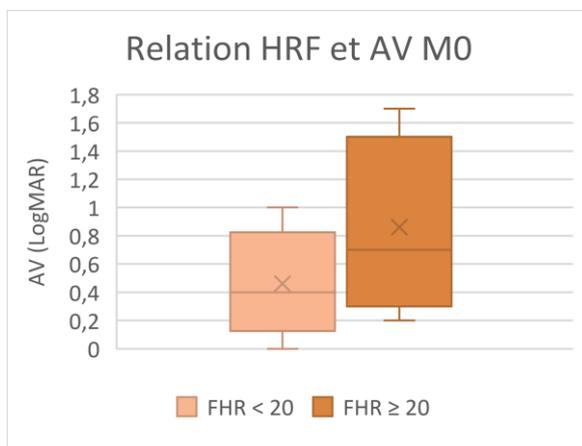


Figure 25 – Influence des FHR et du DSR initiaux sur l'acuité visuelle initiale – diagrammes en boîte

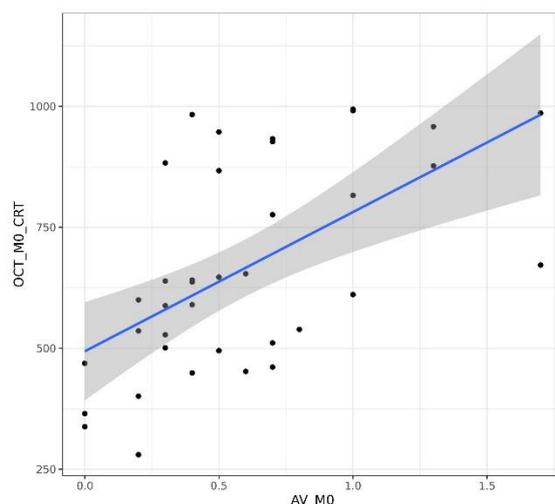


Figure 26 – Représentation de la relation entre AV initiale et EMC initiale sous forme de nuage de points. AV en LogMAR.

On constatait également une tendance à la baisse de l'acuité visuelle en cas de présence d'un DRIL ($p=0,07$; non significatif). Aucune de ces associations n'était retrouvée avec l'acuité visuelle à 3 mois. Tous les résultats sont présentés dans le tableau 9 ci-après.

Tableau 9 – Etude de l'influence des biomarqueurs sur l'AV pré et post traitement

	AV M0			AV M3	
	Effectif	Coefficient de corrélation	P Value	Coefficient de corrélation	P Value
CRT	37	0,622	<0,001*	0,190	0,27
DSR					
Présence d'un DSR	33		0,01*		0,57
Hauteur du DSR	19	0,278	0,25	0,235	0,35
Diamètre du DSR	16	0,013	0,96	-0,018	0,95
Kystes					
Taille du plus grand kyste	31	0,167	0,37	0,236	0,21
Nombre de kystes	31	0,045	0,81	-0,090	0,64
DRIL	23		0,07**		0,16
EZ					
Taille de l'interruption	21	0,301	0,19	-0,016	0,95
MLE					
Taille de l'interruption	19	0,528	0,02*	-0,079	0,75
FHR	37		0,02*		0,43

*Significatif ($p<0,05$) **Tendance statistique

IV. DISCUSSION

Nous avons étudié l'influence des paramètres initiaux de l'OCT maculaire de patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne compliquée d'œdème maculaire sur la réponse anatomique au traitement d'induction par anti VEGF ou corticoïdes. Les facteurs étudiés étaient la présence ou non d'un décollement séreux rétinien ainsi que sa taille en hauteur et diamètre, la présence d'une désorganisation des couches rétinienne internes, la présence de kystes intra rétiens, leur nombre, la taille du plus grand kyste visible sur une coupe fovéolaire, la présence et la taille d'une interruption de la ligne ellipsoïde ou de la membrane limitante externe et le nombre de foci hyper réfléchifs visibles sur les 1000 micromètres centraux de la coupe OCT. Lors du diagnostic, la présence et la hauteur d'un DSR, ainsi que la taille du plus grand kyste mesuré étaient significativement associés à l'EMC initiale. Il y avait également une tendance à ce que le nombre de FHR visibles soit aussi en relation avec l'EMC initiale. En considérant l'association de ces biomarqueurs avec l'acuité visuelle initiale plutôt qu'avec l'EMC, on retrouvait une association significative avec la présence d'un DSR, la taille de l'interruption de la MLE et le nombre de FHR visibles. En revanche, aucun de ces paramètres ne semblait d'après nos résultats jouer un rôle pronostique dans la réponse anatomique ou fonctionnelle au traitement d'induction. Le seul facteur pronostique retrouvé était l'âge : les patients plus jeunes semblaient avoir un meilleur pronostic en termes de réponse anatomique au traitement.

1) Comparaison avec la littérature existante

a) Description de la population générale

L'âge moyen de notre population était de $57,5 \pm 11,0$ ans dans le groupe OVCR et $68,6 \pm 11,3$ ans dans le groupe OBVCR soit un âge moyen de $62,9 \pm 12,3$ ans tout type d'occlusion confondu. Cette répartition met en évidence une population significativement plus jeune dans le groupe OVCR. Ceci est surprenant puisque d'après une large méta-analyse menée par Song et al, la tranche d'âge la plus représentée pour les OBVCR était de 60 – 69 ans et 70 – 79 ans pour les OVCR qui ont donc tendance à atteindre des patients plus âgés (9). Cependant, l'âge moyen constaté était similaire aux études menées sur un thème semblable au notre à savoir $57,7 \pm 12,9$ ans pour Tang et al. et $66,3 \pm 12,4$ ans pour Yiu et al. (75,76). Le sexe n'était pas dans notre étude un facteur prédisposant à l'apparition d'une occlusion veineuse ($p=0,64$) ce qui est concordant avec les résultats de Cugati et al. qui en 2006 ne retrouvaient pas d'influence du sexe sur l'incidence des occlusions veineuses rétiniennes (10).

b) Valeur pronostique des biomarqueurs OCT (75,76)

1. Association entre biomarqueurs et AV initiale

Notre étude mettait en évidence une association significative entre l'acuité visuelle au diagnostic et la présence d'un DSR, la présence de nombreux FHR et la taille de l'interruption de la MLE. En analyse univariée, Yiu et al. retrouvaient quant à eux une association significative entre l'acuité visuelle initiale et plusieurs biomarqueurs OCT : la présence d'un DRIL, d'une interruption de la ligne ellipsoïde ou de la MLE, l'épaisseur du DSR et la taille des kystes intra rétiniens. Cependant, en analyse multivariée le seul facteur qui semblait toujours associé à l'acuité visuelle initiale était la taille de l'interruption de la MLE. Tang et al.

retrouvaient une association de l'acuité visuelle initiale avec l'interruption de la MLE et de la ligne ellipsoïde, le DRIL et la présence de nombreux FHR ce qui est proche de nos résultats.

2. Recherche d'un facteur pronostique

Afin de rechercher une valeur pronostique des biomarqueurs OCT, Yiu et al. ont évalué l'influence de ceux-ci sur l'acuité visuelle à 7 mois. L'épaisseur du DSR, la présence de FHR et de DRIL étaient associés à l'acuité visuelle à 7 mois en analyse univariée. Après analyse multivariée, seuls l'âge et l'acuité visuelle au diagnostic étaient considérés comme des facteurs pronostiques pertinents. Dans notre étude qui étudiait l'influence des biomarqueurs OCT sur l'acuité visuelle à 3 mois, aucune association significative n'était retrouvée. Il en était de même pour l'association entre les biomarqueurs OCT et l'épaisseur maculaire centrale à 3 mois.

Tang et al. ont étudié la valeur pronostique des biomarqueurs OCT en recherchant une association avec l'acuité visuelle à 3 mois. Les facteurs associés étaient l'interruption de la MLE et de la ligne ellipsoïde, le DRIL et la présence de nombreux FHR.

c) Valeur pronostique des données démographiques

Notre étude retrouvait une association significative entre l'âge de survenue des OVR et l'amélioration de l'EMC entre M0 et M3, l'âge jeune étant un facteur de bon pronostic ($p=0,005$). Des résultats similaires étaient retrouvés par Yiu et al. concernant l'acuité visuelle à 7 mois. De manière surprenante, on retrouvait aussi une influence du type d'occlusion sur la réponse anatomique au traitement qui semblait être meilleure dans le groupe OVCR. Cela est vraisemblablement lié à un « effet plafond » dans le groupe OBVCR. En effet, l'EMC initiale était significativement plus élevée dans le groupe OVCR que dans le groupe OBVCR

[(672,0 (536,0 ; 947,0) versus 569,5 (461,0 ; 654,0), $p < 0,001$], ce qui permet une plus grande marge de progression au groupe OVCR après traitement.

2) Forces et faiblesses de l'étude

a) Analyse des OCT

La seule mesure automatisée de notre étude était l'épaisseur maculaire centrale. Certains des critères étudiés avaient une bonne reproductibilité inter opérateur : la présence d'un décollement séreux rétinien et sa mesure ou encore la présence de kystes intra rétiens, leur dénombrement et leur mesure. D'autres critères en revanche laissaient plus de place à la subjectivité de l'opérateur, à savoir la mesure de la taille de l'interruption de la membrane limitante externe et de la ligne ellipsoïde, l'évaluation de la présence d'un DRIL et le dénombrement du nombre de foci hyper réfléchifs.

Choix de la zone d'intérêt

Nous avons analysé manuellement un ensemble de biomarqueurs OCT à M0 et M3, en nous basant sur la littérature existante pour choisir le mode opératoire. Nous avons choisi d'analyser uniquement les 1000 micromètres centraux. La plupart des équipes menant des études similaires à la nôtre choisissent en effet de limiter la zone d'intérêt étudiée généralement entre 500 et 3000 micromètres (63,75,77–79).

Choix du nombre de coupes analysées

Nous avons fait le choix d'étudier une seule coupe fovéolaire ce qui peut paraître peu étant donné le nombre de coupes disponibles sur un mapping OCT. Cependant, cela est bien plus proche de la pratique clinique où nous analysons principalement cette coupe associée à

l'épaisseur maculaire centrale et au mapping couleur. C'est un choix qui s'inscrit dans la volonté de mettre en évidence des éléments d'appréciation pronostique applicables à la pratique courante. Ce choix est par ailleurs concordant avec la littérature concernant l'étude simultanée de plusieurs biomarqueurs OCT.

Désorganisation des couches rétinienne internes

Nous avons recueilli la présence ou non d'un DRIL, sans le mesurer. Bien que le DRIL soit bien défini, en distinguer les limites en pratique n'est ni facile ni reproductible a fortiori chez des patients atteints d'OVR et dont la rétine est généralement très déstructurée au moment du diagnostic. Le rapport SFO 2019 définit d'ailleurs le DRIL comme « l'incapacité à définir les interfaces entre les couches internes de la rétine (complexe cellules ganglionnaires/plexiforme interne et nucléaire interne d'une part, nucléaire interne et plexiforme externe d'autre part) sur plus de 50 % de la région centro-fovéolaire (1 mm central) » (58), excluant donc l'intérêt de le mesurer. Par ailleurs, ce même rapport présente le DRIL comme étant « le facteur pronostic fonctionnel OCT le plus robuste comparé aux autres facteurs anatomiques ».

Le DRIL est probablement le critère souffrant le plus de l'analyse d'une seule et unique coupe fovéolaire. Sun et al. qui se sont intéressés à la présence d'un DRIL dans les 1000 micromètres centraux de 7 coupes OCT maculaires adjacentes avaient retrouvé une association intéressante entre « quantité » de DRIL et acuité visuelle chez des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (63). Pour notre part, nous avons retrouvé une association entre présence d'un DRIL et EMC initiale ainsi qu'une tendance statistique à influencer l'acuité visuelle initiale. Babiuch et al. avaient retrouvé une association entre DRIL et AV initiale uniquement dans le groupe OBVCR. Ils avaient également déterminé que l'absence de DRIL initial était un facteur de meilleur pronostic visuel à 6 mois (64). D'après

Mimouni et al., l'acuité visuelle initiale était plus basse en présence d'un DRIL et l'amélioration de celui-ci après traitement d'induction était un facteur de bon pronostic (65). De nombreuses études semblent donc confirmer un rôle pronostique de la désorganisation des couches rétiniennes internes dans les pathologies maculo-œdémateuses.

Foci hyper réfléchifs

Nous avons mis en évidence une association significative entre la quantité de FHR initiale et l'acuité visuelle initiale. Le nombre de FHR semblait être corrélé à l'EMC initiale, mais de manière non significative. Malheureusement, aucun de ces deux résultats n'était maintenu à M3 et aucune relation significative n'a été mise en évidence concernant l'amélioration de l'EMC entre M0 et M3. Seule l'étude de Tang et al. retrouvait un résultat similaire au notre, avec même un maintien de la relation entre FHR et acuité visuelle dans le temps (75). L'hypothèse avancée par leur équipe était que la présence de nombreux FHR pouvait être le signe d'une inflammation rétinienne importante à l'origine de dommages rétiens irréversibles, expliquant donc leur relation avec une acuité visuelle plus basse.

Dans notre étude, un seul opérateur a dénombré les foci hyper réfléchifs. Pour ce faire, nous avons utilisé l'inversion de niveaux de gris proposé par le logiciel d'exploitation de l'OCT Spectralis®, méthode qui a été utilisée par d'autres équipes (67,72,80). Nous avons décidé de ne pas dénombrer les FHR au niveau de la ligne ellipsoïde car celle-ci est spontanément hyper réfléchive et pouvait gêner leur dénombrement. Le comptage exact des FHR a l'inconvénient d'être subjectif avec une reproductibilité inter-opérateur imparfaite. Il est en revanche plutôt facile de classer les OCT selon des catégories « FHR nombreux / FHR peu nombreux » ou FHR « présents / absents ». Dans ces configurations, la reproductibilité inter opérateur est bien meilleure (72,75). C'est pour cette raison que nous avons décidé de classer nos images en deux groupes selon que le nombre de foci hyper réfléchifs était

supérieur ou égal ou inférieur à 20. Ce seuil de 20 FHR est également un nombre qui revient dans d'autres études (70,75).

Il existe dans la littérature une grande hétérogénéité dans la manière d'aborder ces foci hyper réfléchifs : certains auteurs les classent en fonction de la zone rétinienne où ils sont en plus grand nombre (rétine interne / rétine externe / absence de FHR) (67), d'autres s'intéressent à leur position fovéolaire ou extra fovéolaire (68), ils sont parfois simplement classés selon une dichotomie « présence versus absence », etc. Cette hétérogénéité rend difficile la comparaison entre nos résultats et les études traitant du même sujet.

Bien que la méthode d'interprétation des FHR soit encore mal définie, ils semblent former un biomarqueur prometteur pour plusieurs raisons :

- Ils sont dans notre série significativement associés à l'acuité visuelle initiale
- Plusieurs équipes ont mis en évidence une association entre FHR et acuité visuelle dans les OVR et dans les pathologies rétiniennes vasculaires de façon générale (67,68). Dans l'étude de Tang et confrères par exemple, la présence de plus de 20 FHR sur l'OCT initial était significativement associé à une moins bonne acuité visuelle initiale, mais aussi à 1 et 3 mois (75).
- C'est un biomarqueur facile à classer en « nombreux / peu nombreux » et dont la reproductibilité inter opérateur dans cette optique est bonne
- Surtout, c'est un biomarqueur analysable sur quasiment tous les OCT quelle que soit leur qualité, ce qui en fait une grande force pour la pratique courante. En effet, même en cas de rétine très altérée, ils sont très bien visibles en échelle inversée de gris, à fortiori lorsque l'on choisit de ne pas dénombrer les FHR présents au niveau de la ligne ellipsoïde.

Ligne ellipsoïde et membrane limitante externe

Dans notre étude, l'analyse de la MLE et de l'EZ a été souvent rendue difficile par la qualité médiocre des OCT. Les OVR entraînent un épaissement rétinien à l'origine d'une perte de signal importante. Ceci a engendré de nombreuses données manquantes expliquant peut-être nos résultats non significatifs sur ces critères, que ce soit en termes d'épaisseur maculaire centrale ou d'acuité visuelle. Nous avons tout de même retrouvé une association significative entre la taille de l'interruption de la MLE et l'acuité visuelle initiale, ce qui est concordant avec les résultats de Yiu et al (76). Pourtant, la membrane limitante externe, qui représente la zone d'adhérence entre les cellules de Müller et les photorécepteurs est considérée comme ayant un rôle très important dans la fonction visuelle, étant garante selon certains auteurs de l'intégrité des cellules photoréceptrices (81).

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'interruption de la ligne ellipsoïde et l'acuité visuelle alors que celle-ci est décrite dans la littérature (76). Par exemple, la restauration de l'EZ après chirurgie de trou maculaire est un facteur de bon pronostic (82). Il en va de même concernant la récupération visuelle après chorioretinite séreuse centrale (83). Il semble donc surprenant que nos résultats soient négatifs sur ce point et cela peut être lié à un trop grand nombre de données manquantes liées à la mauvaise visualisation de la MLE et de la ligne ellipsoïde.

Dans notre série, l'interruption de la MLE était visualisée chez 95% des patients à M0 et 35,1% à M1 post traitement. Pour la ligne ellipsoïde, ces chiffres sont de 95,5% et 37,8% respectivement. Ceci nous porte à croire que l'interruption mesurée initialement correspond en réalité plus souvent à un équivalent d'effet masque qu'à une véritable disparition. Hashimoto et al. avaient observé une séquence similaire d'évolution de la ligne ellipsoïde au cours du syndrome des taches blanches évanescences et avaient avancé l'hypothèse d'un

changement de structure au niveau des photorécepteurs qui serait à l'origine d'une altération de leur réflectivité rendant initialement la ligne ellipsoïde invisible à l'OCT (84).

Au vu de ces données, nous pensons que mesurer la taille de l'interruption des différentes couches hyper réfléchives rétiniennes aurait une valeur pronostique plus intéressante dans les OVR après le traitement d'induction lorsque la rétine retrouve une structure proche de la normale. On mesurerait alors uniquement les « véritables » interruptions et non plus des artéfacts d'imagerie liés à la phase aigüe de la maladie.

Mode d'acquisition des images

Nos OCT M0 et M3 n'ont pas été réalisés en mode follow-up. Ceci implique que les coupes fovéolaires analysées à M0 et M3 ne sont pas réalisées précisément au même endroit ni selon la même inclinaison et nous a donc amené à comparer des coupes qui ne sont pas parfaitement comparables. Bien que le mode follow up soit plébiscité pour le suivi des patients, il est difficile à réaliser dans le cadre des OVR en raison de la qualité souvent médiocre de l'OCT lors du diagnostic. Il peut également arriver qu'il ne soit pas fait par manque de temps au cours du suivi. Ceci est une limite liée au caractère rétrospectif de notre étude et elle pourrait être facilement corrigée par la réalisation d'une étude prospective.

Par ailleurs nous avons choisi un seuil minimal de qualité relativement bas de 15 dB. Bien que ce seuil corresponde au seuil minimum recommandé par le fabricant, d'autres auteurs privilégient des OCT de bien meilleure qualité, un indice de qualité supérieur à 25 dB étant nécessaire pour inclure leurs patients (75). Ce niveau de qualité d'image est exigeant et n'est parfois pas atteint même lors de l'examen de rétines saines. Ceci a pour conséquence de diminuer le nombre de données manquantes mais aussi d'induire un biais de sélection puisque les cas les plus sévères d'occlusions veineuses sont ainsi éliminés. En effet, dès lors que l'épaisseur maculaire centrale est très élevée, un tel indice de qualité est impossible

à atteindre en raison du problème de résolution en profondeur des OCT. Cela limite aussi les possibilités d'application des résultats à la pratique courante.

b) Choix du critère de jugement principal

Nous savons en tant que cliniciens que nos décisions de traitement se fondent depuis l'avènement de l'OCT sur des critères à la fois anatomiques et fonctionnels. Le choix de notre critère de jugement principal privilégie l'anatomie sur la fonction, ce qui constitue une démarche différente mais complémentaire de celle effectuée habituellement.

En effet, nous avons choisi d'utiliser pour critère de jugement principal l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale après traitement initial plutôt que l'acuité visuelle. Ce choix est discutable car notre objectif final est bien d'améliorer la fonction visuelle plutôt que l'anatomie rétinienne. Cependant, comme l'a bien souligné le rapport SFO sur les œdèmes maculaires (85), l'acuité visuelle n'est pas un critère de jugement parfait. Sa reproductibilité est médiocre et elle n'est pas suffisante pour avoir une idée globale de la vue du patient puisqu'elle ne reflète en réalité que sa capacité de discrimination spatiale sans prendre en compte les autres facteurs que sont la sensibilité au contraste, le champ visuel, la vision des couleurs, etc. Dans une structure telle que la clinique d'ophtalmologie du CHU de Lille, qui comprend de très nombreux bureaux d'examen et de nombreux examinateurs, la reproductibilité de l'acuité visuelle est un problème non négligeable. C'est pour cette raison que nous avons choisi l'épaisseur maculaire centrale qui a le mérite d'être reproductible et dont la mesure est automatisée, en faisant ainsi un critère plus objectif que l'acuité visuelle.

En contrepartie, il y a des inconvénients évidents à ce choix. D'une part, la corrélation entre l'anatomie rétinienne et la fonction visuelle est très imparfaite ce qui nous a amené à tout de même prendre l'acuité visuelle comme critère de jugement secondaire. D'autre part, toutes les études choisissent l'acuité visuelle comme critère de jugement principal ce qui permet

une meilleure comparabilité avec la littérature. Enfin, notre effectif n'ayant pas permis la réalisation d'analyses multivariées, certains de nos résultats descriptifs initiaux sont probablement liés au fait que certaines variables OCT constituent des variables dépendantes vis-à-vis du critère de jugement principal (exemple : corrélation significative entre la hauteur du DSR à M0 et la CMT à M0).

c) Limites méthodologiques

Notre étude présente un faible niveau de preuve scientifique d'après les critères de la haute autorité de santé. Ceci est lié à plusieurs raisons :

- Il s'agit d'une étude rétrospective
- Le nombre d'yeux inclus est relativement faible, rendant certaines analyses statistiques impossibles du fait d'un nombre de patients insuffisants pour certains critères
- Il y a un grand nombre de données manquantes pour certains critères en raison de la difficulté à pouvoir interpréter et mesurer tous les paramètres sur l'ensemble des OCT
- La méthode de recrutement peut avoir induit un biais de sélection en incluant les patients ayant le plus besoin d'injections intra vitréennes. Il peut s'agir de patients plus sévères ou récidivant plus que la moyenne.

V. CONCLUSION

L'utilisation de l'OCT, devenue courante dans les années 2000, a révolutionné le monde de l'ophtalmologie. L'augmentation de leur résolution nous a permis de bénéficier aujourd'hui d'une qualité d'image rétinienne proche de la coupe histologique. Ceci met à notre disposition une grande quantité de données brutes et il reste encore de grands progrès à faire sur la manière de traiter et d'interpréter cette information. Les recherches en ce sens n'en sont qu'à leurs débuts et nous manquons encore de cadre et de définitions pour pouvoir en tirer des informations cliniquement pertinentes.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'amélioration anatomique survenant après traitement des œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses rétiniennes. Nous n'avons retrouvé aucun paramètre OCT permettant de prédire une évolution favorable de l'épaisseur maculaire centrale après traitement initial. En revanche, l'âge jeune était un facteur de bon pronostic. Nous avons mis en évidence l'existence de relations entre certains paramètres OCT et l'acuité visuelle initiale, mais ces associations n'étaient pas retrouvées après traitement. Malgré les limites déjà décrites applicables à notre étude, nous pouvons en retenir un message clé : le facteur jouant le rôle pronostique le plus important dans les occlusions veineuses avec œdème maculaire est leur âge de survenue, et les éventuels autres facteurs jouent un rôle secondaire. Cependant, chercher la meilleure manière d'interpréter et de classer les différents biomarqueurs OCT permettra probablement un jour d'avancer vers la médecine personnalisée, tant sur le plan du choix des traitements que sur le pronostic que nous annoncerons à nos patients.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary. *Eye*. déc 2015;29(12):1633-8.
2. Natural History and Clinical Management of Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1 avr 1997;115(4):486-91.
3. A Randomized Clinical Trial of Early Panretinal Photocoagulation for Ischemic Central Vein Occlusion: The Central Vein Occlusion Study Group N Report. *Ophthalmology*. 1 oct 1995;102(10):1434-44.
4. Lang GE, Freissler K. [Clinical and fluorescein angiography findings in patients with retinal vein occlusion. A unicenter study of 211 patients]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. oct 1992;201(4):234-9.
5. Shroff D, Mehta DK, Arora R, Narula R, Chauhan D. Natural history of macular status in recent-onset branch retinal vein occlusion: an optical coherence tomography study. *Int Ophthalmol*. août 2008;28(4):261-8.
6. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye Lond Engl*. août 2011;25(8):981-8.
7. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. juin 2010;117(6):1134-1146.e3.
8. Rehak J, Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*. févr 2008;33(2):111-31.
9. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health [Internet]*. [cité 1 déc 2019];9(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513508/>
10. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. mai 2006;124(5):726-32.
11. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. avr 2008;126(4):513-8.
12. Wong TY, Larsen EKM, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BEK, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. avr 2005;112(4):540-7.
13. Klein BEK, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. mai 2006;141(5):859-62.

14. David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 1988;197(2):69-74.
15. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. oct 1996;114(10):1243-7.
16. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost.* juin 2005;93(6):1021-6.
17. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L, Mitchell P, Cheung N, Kowalski JW, et al. Natural History of Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology.* juin 2010;117(6):1094-1101.e5.
18. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology.* juin 2010;117(6):1113-1123.e15.
19. Argon Laser Scatter Photocoagulation for Prevention of Neovascularization and Vitreous Hemorrhage in Branch Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol.* 1 janv 1986;104(1):34.
20. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular Neovascularization with Retinal Vascular Occlusion-III: Incidence of Ocular Neovascularization with Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 1 mai 1983;90(5):488-506.
21. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD, Rochtchina E, Klein R, Klein BEK, et al. Retinal Vein Occlusion and Vascular Mortality. *Ophthalmology.* mars 2007;114(3):520-4.
22. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:371-422.
23. Kida T, Flammer J, Oku H, Konieczka K, Morishita S, Horie T, et al. Vasoactivity of retinal veins: A potential involvement of endothelin-1 (ET-1) in the pathogenesis of retinal vein occlusion (RVO). *Exp Eye Res.* nov 2018;176:207-9.
24. Orth DH, Patz A. Retinal branch vein occlusion. *Surv Ophthalmol.* juin 1978;22(6):357-76.
25. Hockley DJ, Tripathi RC, Ashton N. Experimental retinal branch vein occlusion in the monkey. Histopathological and ultrastructural studies. *Trans Ophthalmol Soc U K.* juill 1976;96(2):202-9.
26. Zhao J, Sastry SM, Sperduto RD, Chew EY, Remaley NA. Arteriovenous crossing patterns in branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology.* mars 1993;100(3):423-8.
27. Duker JS, Brown GC. Anterior location of the crossing artery in branch retinal vein obstruction. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 1989;107(7):998-1000.

28. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. nov 1999;106(11):2054-62.
29. Jefferies P, Clemett R, Day T. An anatomical study of retinal arteriovenous crossings and their role in the pathogenesis of retinal branch vein occlusions. *Aust N Z J Ophthalmol*. nov 1993;21(4):213-7.
30. Frangieh GT, Green WR, Barraquer-Somers E, Finkelstein D. Histopathologic study of nine branch retinal vein occlusions. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 1982;100(7):1132-40.
31. McGrath MA, Wechsler F, Hunyor AB, Penny R. Systemic factors contributory to retinal vein occlusion. *Arch Intern Med*. févr 1978;138(2):216-20.
32. Trope GE, Lowe GD, McArdle BM, Douglas JT, Forbes CD, Prentice CM, et al. Abnormal blood viscosity and haemostasis in long-standing retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. mars 1983;67(3):137-42.
33. Rapport SFO 2018 - Rétine et vitré [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000061.html>
34. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. déc 2002;120(12):1644-50.
35. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 25 août 2005;353(8):782-92.
36. Paques M, Girmens J-F, Rivière E, Sahel J. Dilatation of the minor arterial circle of the iris preceding rubeosis iridis during retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. déc 2004;138(6):1083-6.
37. Silva RM, Faria de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Blood-retina barrier in acute retinal branch vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. nov 1995;233(11):721-6.
38. Stefánsson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. oct 2001;79(5):435-40.
39. Arnarsson A, Stefánsson E. Laser treatment and the mechanism of edema reduction in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. mars 2000;41(3):877-9.
40. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1 déc 1994;331(22):1480-7.
41. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated

with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. mars 2006;244(3):309-15.

42. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 and inflammatory factors in macular edema with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. oct 2011;152(4):669-677.e1.
43. Noma H, Mimura T, Shimada K. Role of inflammation in previously untreated macular edema with branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol*. déc 2014;14(1):67.
44. VIDAL - Ranibizumab [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22876/ranibizumab/>
45. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. juin 2010;117(6):1124-1133.e1.
46. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. oct 2011;118(10):2041-9.
47. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. août 2011;118(8):1594-602.
48. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. juin 2010;117(6):1102-1112.e1.
49. VIDAL - Aflibercept [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23593/aflibercept/>
50. Korobelnik J-F, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. janv 2014;121(1):202-8.
51. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. mars 2013;97(3):278-84.
52. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol*. mars 2013;155(3):429-437.e7.
53. VIDAL - Dexaméthasone [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1201/dexamethasone/>

54. lucentis_18012012_avis_ct10898.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/lucentis_18012012_avis_ct10898.pdf
55. CT-13543_EYLEA_OVCR_avis2_CT13543.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13543_EYLEA_OVCR_avis2_CT13543.pdf
56. ozurdex_-_ct_8620.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-11/ozurdex_-_ct_8620.pdf
57. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. déc 2014;121(12):2473-81.
58. Société française d'ophtalmologie, Korobelnik J-F, Agard É, Aharchi F, Aptel F. OCT en ophtalmologie: rapport 2019. 2019.
59. Strehlo M, Matonti F. Techniques et principes des tomographies en cohérence optique. Wwem-Premiumcomdatatraitessop21-64331 [Internet]. 27 sept 2018 [cité 5 déc 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1247437/resultatrecherche/1>
60. Relationship between Optical Coherence Tomography–Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. mars 2007;114(3):525-36.
61. Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A, Parikakis E, Mitropoulos P, Theodossiadis P. Ranibizumab for Retinal Vein Occlusion: Predictive Factors and Long-Term Outcomes in Real-Life Data. *Retina Phila Pa*. mars 2018;38(3):559-68.
62. Tilgner E, Dalcegio Favretto M, Tuisl M, Wiedemann P, Rehak M. Macular cystic changes as predictive factor for the recurrence of macular oedema in branch retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. nov 2017;95(7):e592-6.
63. Sun JK, Lin MM, Lammer J, Prager S, Sarangi R, Silva PS, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. nov 2014;132(11):1309-16.
64. Babiuch AS, Han M, Conti FF, Wai K, Silva FQ, Singh RP. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Visual Acuity Response to Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *JAMA Ophthalmol*. 1 janv 2019;137(1):38.
65. Mimouni M, Segev O, Dori D, Geffen N, Flores V, Segal O. Disorganization of the Retinal Inner Layers as a Predictor of Visual Acuity in Eyes With Macular Edema Secondary to Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. oct 2017;182:160-7.
66. Onishi AC, Ashraf M, Soetikno BT, Fawzi AA. Multilevel Ischemia in Disorganization of the Retinal Inner Layers on Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. août 2019;39(8):1588-94.

67. Kang J-W, Lee H, Chung H, Kim HC. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after intravitreal bevacizumab for macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* sept 2014;252(9):1413-21.
68. Chatziralli IP, Sergentanis TN, Sivaprasad S. Hyperreflective Foci as an Independent Visual Outcome Predictor in Macular Edema Due to Retinal Vascular Diseases Treated with Intravitreal Dexamethasone or Ranibizumab. *Retina Phila Pa.* déc 2016;36(12):2319-28.
69. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. *Ophthalmology.* mai 2009;116(5):914-20.
70. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Thoraval F, et al. Hyperreflective Dots: A New Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Entity for Follow-Up and Prognosis in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica.* 2013;229(1):32-7.
71. Framme C, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Small dense particles in the retina observable by spectral-domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* nov 2010;51(11):5965-9.
72. Uji A, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Horii T, Arakawa N, et al. Association Between Hyperreflective Foci in the Outer Retina, Status of Photoreceptor Layer, and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* avr 2012;153(4):710-717.e1.
73. Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RMS, Cheng L, Mojana F, Freeman WR. The Association Between Percent Disruption of the Photoreceptor Inner Segment–Outer Segment Junction and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* juill 2010;150(1):63-67.e1.
74. Moon BG, Cho AR, Kim YN, Kim J-G. Predictors of Refractory Macular Edema After Branch Retinal Vein Occlusion Following Intravitreal Bevacizumab. *Retina.* juin 2018;38(6):1166-74.
75. Tang F, Qin X, Lu J, Song P, Li M, Ma X. Optical Coherence Tomography Predictors of Short-Term Visual Acuity in Eyes with Macular Edema Secondary to Retinal Vein Occlusion Treated with Intravitreal Conbercept. *Retina Phila Pa.* 10 janv 2019;
76. Yiu G, Welch RJ, Wang Y, Wang Z, Wang P-W, Haskova Z. Spectral-Domain OCT Predictors of Visual Outcomes after Ranibizumab Treatment for Macular Edema Resulting from Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Retina.* 28 août 2019;
77. Vujosevic S, Torresin T, Bini S, Convento E, Pilotto E, Parrozzani R, et al. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol (Copenh).* août 2017;95(5):464-71.
78. Vujosevic S, Berton M, Bini S, Casciano M, Cavarzeran F, Midena E. Hyperreflective Retinal Spots and Visual Function After Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Center-Involving Diabetic Macular Edema. *Retina.* juill 2016;36(7):1298-308.

79. Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual outcome in retinal vein occlusion: ACTA OPHTHALMOLOGICA 2010. Acta Ophthalmol (Copenh). févr 2011;89(1):e35-40.
80. Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT–Detected Hyperreflective Foci in the Retina of Anti-VEGF–Treated Patients with Diabetic Macular Edema. Investig Ophthalmology Vis Sci. 24 août 2012;53(9):5814.
81. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. Ophthalmology. sept 2010;117(9):1815-24.
82. Baba T, Yamamoto S, Arai M, Arai E, Sugawara T, Mitamura Y, et al. Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair. Retina Phila Pa. mars 2008;28(3):453-8.
83. Ojima Y, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Yoshimura N. Restoration of outer segments of foveal photoreceptors after resolution of central serous chorioretinopathy. Jpn J Ophthalmol. janv 2010;54(1):55-60.
84. Hashimoto H, Kishi S. Ultra-wide-field fundus autofluorescence in multiple evanescent white dot syndrome. Am J Ophthalmol. avr 2015;159(4):698-706.
85. Creuzot-Garcher C, Société française d'ophtalmologie. Oedèmes maculaires: rapport SFO 2016. 2016.

VII. ANNEXE

Tables de correspondance des échelles d'acuité visuelle.

Équivalent Snellen (pieds) USA	Notation décimale 1/MAR (Monoyer)	Angle visuel MAR en minutes d'angle	Équivalent logMAR
20/10	2,00	0,50	-0,30
20/16	1,25	0,80	-0,10
20/20	1,00 ou 10/10	1,00	0,00
20/25	0,80 ou 8/10	1,25	+0,10
20/32	0,63	1,60	+0,20
20/40	0,50	2,00	+0,30
20/200	0,10 ou 1/10	10,00	+1,00
20/2 000(a)	0,01	100,00	+2,00
20/20 000(b)	0,001	1 000,00	+3,00

AUTEUR : Nom : CLASSE Prénom : Yann

Date de Soutenance : 26 juin 2020 à 16h

Titre de la Thèse : Valeur pronostique à court terme des biomarqueurs OCT initiaux observés chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + spécialité : Ophtalmologie

Mots-clés : Tomographie en cohérence optique – œdème maculaire – occlusion veineuse rétinienne – facteurs pronostiques

Résumé

Objectif : Déterminer chez des patients atteints d'occlusion veineuse rétinienne compliquée d'œdème maculaire les facteurs OCT initiaux ayant une valeur pronostique sur la réponse anatomique et fonctionnelle au traitement d'induction.

Méthode : Nous avons inclus 37 yeux au sein d'une étude rétrospective monocentrique menée dans le service d'ophtalmologie du CHU de Lille. L'acuité visuelle et les OCT initiaux et post traitement ont été recueillis. Sur chaque OCT, les paramètres suivants étaient analysés : décollement séreux rétinien (DSR), kystes intra rétiens, désorganisation des couches rétiniennes internes (DRIL), foci hyper réfléchifs (FHR), interruption de la membrane limitante externe (MLE) et de la ligne ellipsoïde (EZ). Des analyses univariées étaient réalisées pour déterminer l'influence de ces paramètres sur l'épaisseur maculaire centrale (EMC) et l'acuité visuelle à 0 et 3 mois.

Résultats : La présence et la hauteur du DSR, la taille du plus grand kyste et la présence d'un DRIL étaient associés à une EMC initiale plus élevée (tous $p < 0,05$). La présence d'un DSR, la taille de l'interruption de la MLE et la présence de nombreux FHR étaient associés à une acuité visuelle initiale plus basse (tous $p < 0,05$). Aucun des facteurs étudiés n'avaient d'influence sur l'amélioration de l'EMC post traitement. L'âge des patients et le type d'occlusion veineuse avaient une influence significative sur l'évolution de l'EMC après traitement ($p < 0,05$), mais pas le sexe.

Conclusion : Certains paramètres OCT sont significativement associés à une acuité visuelle initiale plus basse ou à une EMC plus élevée. En revanche, aucun des paramètres étudiés ne semble jouer de rôle sur l'évolution favorable de l'EMC après traitement d'induction.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Xavier DEMONDION
Madame le Docteur Julia PROENCA-PINA

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE