



HAL
open science

Étude des pratiques françaises dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

Mo Lise Qu-Knafo

► **To cite this version:**

Mo Lise Qu-Knafo. Étude des pratiques françaises dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01302484

HAL Id: dumas-01302484

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01302484>

Submitted on 14 Apr 2016

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

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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 145

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Etude des pratiques françaises dans la prise en charge
de l'œdème maculaire diabétique

Présentée et soutenue publiquement
le 12 octobre 2015

Par

Mo Lise QU-KNAFO

Née le 16 décembre 1985 à Shen Yang (Chine)

Dirigée par Mme Le Docteur Audrey Giocanti-Auregan, CCA

Jury :

M. Le Professeur Gilles Chaine, PU-PH Président

M. Le Professeur Ramin Tadayoni, PU-PH

M. Le Professeur Emmanuel Cosson, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Gilles Chainé,

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être président de mon jury de thèse. Votre cœur ancré dans les valeurs humaines et votre enthousiasme à aider les personnes dans leur parcours méritent d'être soulignés. Je tâcherai d'être à la hauteur de la confiance que vous me portez en m'accueillant dans votre équipe d'Avicenne.

A Madame le Docteur Audrey Giocanti Aurégan,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton énergie, ta clairvoyance et ta rigueur scientifique qui ont été les moteurs de mon travail. Je tenterai de t'imiter dans quelques semaines.

A Monsieur le Professeur Ramin Tadayoni,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vos excellents cours de DES sur la rétine m'ont tant captivés. A regret de ne pas avoir eu l'occasion de passer dans votre service.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Cosson,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je tiens à vous assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Monsieur le Docteur Franck Fajnkuchen,

Je tiens à te remercier pour tes connaissances et tes conseils précieux qui n'ont d'égal que ta gentillesse et ton charisme (☺)

A mes maîtres et chefs de service,

Monsieur le Docteur Lachkar
Monsieur le Professeur Nordmann
Monsieur le Professeur Brézin
Monsieur le Professeur Chainé
Monsieur le Professeur Souied
Monsieur le Professeur Laroche
Monsieur le Professeur Lehoang
Madame la Docteur Cardine.

Soyez assurés de ma profonde gratitude

A mes chefs qui m'ont tant appris

Brivael Le Du , Clémence Virevialle (merci d'avoir partagé le Bigou et à tous ces moments passés ensemble et à venir), Jad Akesbi, Olivier Laplace, Djawed Bensmail, Olivia Abitbol, Elisa Bluwol, Sylvia Nghiem-Bufferet, Valérie Sarda, Typhaine Grenet, Romain Nicolau,

Nathalie Puche, Nacim Bouheraoua, Nicolas Lecuen, Emmanuelle Champion.

A mes co-internes

Elsa Bruyère : 5 semestres ensemble en tant que co-interne à se serrer les coudes parce qu'on est un peu des « sœurs jumelles » depuis le choix de stage de 2011(où tout a commencé !).

Laura, Raphaëlle, Benjamin, Mohamed, Clément, Damien, Nicolas, Pierre, Vael, Myriam, Ali, Charlotte, Alexandre, Cynthia, Anne, Aymeric, Omnia, Leila, Linda etc...

Pour tous ces moments partagés pendant 5 ans d'internat en tant que collègues et pour certains amis, j'espère qu'on se reverra vite et qu'on aura l'occasion de re-travailler ensemble.

A mes amis,

A Daeun, Maryline, Alexandre, Adnane, Caroline pour notre petit groupe formé à la fac et nos sorties aux restaurants asiatiques.

Aux amis de la fac de médecine : Florence, Fabrice, Anne, Camille, Virginie, Romain , Nicolas, Sibylle, etc...

A Marie : l'adversaire à battre au tennis devenue amie pour toujours.

A Caroline F : première amie « française » en primaire .

A ma famille

A mes grands-parents Laolao&LaoYe, mon oncle Kedong et ma tante WangQian, avec qui j'ai passé toute mon enfance en Chine.

A ma belle-famille, pour tous ces instants privilégiés et ces diners de famille (très très copieux)

A ma maman,

Juste te dire à quel point tu me seras toujours chère pour avoir toujours été présente pour moi.
在我的嘴上和心中，母亲 就是上帝： 妈妈我爱你。

A mon Yohann,

Pour toutes les années de douceur et de tendresse passées et à venir. Ton soutien avec ta force et ta gaité m'ont toujours apaisées et contribuées à notre bonheur.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	6
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'OEDEME MACULAIRE DABETIQUE (OMD)	8
CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE DE L'OMD	8
CHAPITRE 2 : FACTEURS DE RISQUE DE L'OMD	9
2.1 HYPERGLYCEMIE ET HBA1C	9
2.2 HYPERTENSION ARTERIELLE.....	10
2.3 DYSLIPIDEMIE.....	11
2.4 STADE DE RETINOPATHIE DIABETIQUE	11
2.5 AUTRES FACTEURS POTENTIELS MOINS COURANT	12
CHAPITRE 3 DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'OMD.....	12
3.1 LA TOMOGRAPHIE PAR COHERENCE OPTIQUE (OCT)	12
3.2 L'ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCINE	15
CHAPITRE 4 CLASSIFICATION DE L'OMD.....	17
CHAPITRE 5 TRAITEMENTS DE L'OMD.....	21
5.1 CONTROLE DES FACTEURS DE RISQUES SYSTEMIQUES	21
5.2 LA PHOTOCOAGULATION AU LASER ARGON.....	23
5.3 LES ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (ANTI-VEGF).....	25
5.4 LES CORTICOÏDES	32
5.5 CHIRURGIE VITREO-MACULAIRE.....	37
CHAPITRE 6 : LES RECOMMANDATIONS DE PROTOCOLES THERAPEUTIQUES.....	38
6.1 RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE LA FEDERATION FRANCE MACULA (FFM)	38
6.2 AUTRES RECOMMANDATIONS SUR L'OMD	46
DEUXIEME PARTIE : LES ETUDES DES PRATIQUES CLINIQUES EN SITUATION DE VIE REELLE DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA) ET L'OMD.....	49
CHAPITRE 1 : LES ETUDES DES PRATIQUES CLINIQUES EN SITUATION DE VIE REELLE DANS LA DMLA.....	49
CHAPITRE 2 : LES ETUDES DES PRATIQUES CLINIQUES EN SITUATION DE VIE REELLE DANS L'OMD.....	50
TROISIEME PARTIE : ETAT DES LIEUX SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'OMD EN FRANCE.....	54
CONCLUSIONS	72
BIBLIOGRAPHIES	74
ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE L'ETUDE.....	85

Liste des abréviations

AcF : acétonide de fluocinolone
ACCORD : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AMM : autorisation de mise sur le marché
ASMR : amélioration du service médicale rendu
AV : acuité visuelle
BCVA : best corrected visual acuity
CMT : central macular thickness
DEX : dexaméthasone
DME: diabetic macular edema
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge
DRCR.net : Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DREES : La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EMC : épaisseur maculaire centrale
ETDRS : Early Treatment Diabetic retinopathy Study
FDA: Food and Drug administration
HTA: hypertension artérielle
HTO: hypertension oculaire
IVT : injection intra-vitréenne.
MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée
NICE : National Institute of Health and care excellence
OMD: œdème maculaire diabétique
OCT: optical coherence tomography
PIO: pression intraoculaire
SD-OCT: Spectral Domain Optical Coherence Tomography
VA: visual acuity
VR : vitréo-rétinien
ZAC : zone avasculaire centrale.

Introduction

Le diabète est une maladie qui ne cesse de progresser et touche 8,3% de la population mondiale soit plus de 382 millions de personnes et ce nombre est supposé dépasser 592 millions en 2035 (1).

En France, la prévalence du diabète était de 4,6% en 2012 soit environ 3 millions de diabétiques (2).

L'œdème maculaire diabétique (OMD), une complication microangiopathique sévère, est la principale cause de baisse de vision chez le diabétique. Sa prévalence est estimée à environ 6,8% (3) selon une étude mondiale récente, soit environ 200 000 personnes en France.

Les traitements de l'OMD sont nombreux et consistent en : équilibration des facteurs systémiques, laser maculaire, injections intravitréennes (IVT) de corticoïde et d'anti-angiogénique et la chirurgie vitréo-maculaire.

Même si le contrôle strict de la glycémie (4–10) et de la tension artérielle (11–13) sont indispensables et peuvent limiter l'apparition et la progression de l'OMD, l'équilibre optimal des facteurs systémiques est rarement suffisant.

Le laser focal maculaire a été le premier traitement efficace prouvé pour limiter la baisse d'acuité visuelle dans l'OMD (14) mais il n'est pas dénué d'effets secondaires.

Les corticoïdes grâce à leurs effets anti-inflammatoires et anti-angiogéniques sont un traitement puissant de l'OMD. Les IVT d'acétonide de triamcinolone (corticoïdes utilisés hors AMM) ont prouvé leur efficacité malgré des effets secondaires importants (cataracte, hypertension oculaire et glaucome chronique, pseudo-endophtalmie)(15–19).

De nouveaux corticoïdes développés sous forme d'implants à libération prolongée ont obtenus l'AMM après des résultats prometteurs dans des études de grandes ampleurs : ce sont l'implant de dexaméthasone (Ozurdex® septembre 2014) (20–22) et l'implant de fluocinolone (Iluvien®, juin 2013) (23).

Les rôles clés du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dans la physiopathologie de l'OMD ont poussé au développement et à l'utilisation des agents anti-VEGF dans cette indication. Les anti-VEGF en IVT comme le ranibizumab (24–31), bévécizumab(32–35)

et l'aflibercept (36) ont fait l'objet de grandes études prouvant leur efficacité dans la réduction de l'épaisseur maculaire centrale et dans l'obtention d'un gain d'acuité visuelle supérieur au laser (37). L'AMM et le remboursement ont été obtenus en 2012 pour le ranibizumab et en 2015 pour l'aflibercept dans le traitement de l'OMD selon des schémas de traitement précis.

La vitrectomie seule ou associée au laser et aux IVT de corticoïdes a montré de résultats intéressants dans le traitement de l'OMD associé à une traction vitré-maculaire. (38,39)

Il existe donc un nombre considérable de modalités thérapeutiques pour l'OMD et chacune a ses avantages, ses effets secondaires, ses coûts et son propre schéma d'utilisation. L'utilisation de ces médicaments est encadrée par une autorisation de mise sur le marché (AMM) et chaque médicament s'intègre dans une stratégie thérapeutique pouvant faire l'objet de recommandation. Mais ces dernières ne sont pas contraignantes. Les stratégies thérapeutiques laissent donc la place à différentes alternatives thérapeutiques ce qui explique que dans la vie réelle les pratiques puissent être différentes d'un praticien à l'autre alors même que chacun se réfère aux mêmes recommandations. A ce jour, il n'existe pas de données concrètes évaluant la prise en charge de l'OMD en pratique courante en France par les ophtalmologistes spécialisés, d'autant plus que cette prise en charge semble extrêmement variée.

Cette thèse rappellera quelles sont les recommandations françaises sur le bilan diagnostic et les traitements disponibles dans l'OMD. Nous avons ensuite mené une enquête à l'aide d'un questionnaire adressé aux rétino-logues français afin de faire un état des lieux sur les modalités diagnostiques et thérapeutiques actuelles dans l'OMD.

Première partie : GENERALITES SUR L'OEDEME MACULAIRE DABETIQUE (OMD)

Chapitre 1 : EPIDEMIOLOGIE DE L'OMD

L'œdème maculaire diabétique est une cause importante de malvoyance chez les sujets actifs de moins de 60 ans dans l'ensemble des pays industrialisés (40,41). En 2002, l'OMS estimait que la rétinopathie diabétique (incluant l'OMD) était à l'origine de 5 % des cas de cécité dans le monde soit environ 5 millions de personnes ce qui fait d'elle la troisième cause de cécité dans les pays industrialisés et la quatrième au niveau mondiale (42).

La littérature sur les aspects épidémiologiques de L'OMD est difficile à évaluer car les méthodes d'estimation ainsi que la population diffèrent entre les études.

Les principales données épidémiologiques proviennent d'études réalisées en Europe et aux Etats-Unis dont la plus importante étant la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy ou la WESDR débuté dans les années 1980 avec un suivi de plus de 25 ans.

La prévalence de l'OMD était voisine de 10% selon l'étude WESDR publiée en 1984(43).

Dans une méta-analyse mondiale récente de Yau, la prévalance mondiale de l'OMD était estimée à 6,8%. (3). Dans la Liverpool Diabetic Eye Study (cohorte de 326 diabétiques en Angleterre), la prévalence de l'OMD était de 2,3% chez les diabétiques de type 1, 16,2% chez les diabétiques type 2 insulino-requérant, et 5,7% chez les diabétiques type 2 non insulino-requérant (44).

L'incidence de l'OMD, mesure du risque pour un diabétique de contracter l'OMD pendant une période donnée, est principalement corrélée à la durée du diabète, le type de diabète, l'insulino-requérance et quelques facteurs systémiques (voir chapitre 2). Elle a été évaluée par la WESDR à 4 ans et à 10 ans. Elle était plus élevée chez les diabétique à début précoce (8,2% et 20% respectivement à 4 ans et 10 ans) ou chez les diabétiques à début tardif traités par insuline (8,4% et 26%) que les chez diabétiques traités par hypoglycémiant oraux (2,9% et 14%) (45,46).

L'incidence de l'OMD à 25 ans chez les diabétiques de type 1 était considérable dans la

WESDR : 29% d'OMD et 17% d'OMD cliniquement significatif (épaississement rétinien ou présence d'exsudats dans les 500µm du centre de la macula)

Chez les diabétiques de type 2, l'incidence à 10 ans de l'OMD a été évaluée à 18% (47).

Le suivi à 25 ans de la cohorte WEDRS a indiqué une diminution de l'incidence annuelle d'œdème maculaire. Une étude danoise a également montré une diminution significative de l'incidence de l'OMD et de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques de type 1 diagnostiqués après 1980 (48).

Ces données suggèrent une meilleure prise en charge du diabète responsable de la survenue de l'OMD, et peuvent également refléter la survie des individus avec un diabète moins avancé.

Chapitre 2 : FACTEURS DE RISQUE DE L'OMD

Outre le type et la durée du diabète, de nombreux autres facteurs systémiques interviennent dans l'apparition et la progression de la rétinopathie diabétique et de l'OMD.

2.1 Hyperglycémie et HbA1c

La glycémie mesurée par le taux de HbA1c est un facteur prédictif d'apparition de l'OMD (46,49–53). L'analyse de la cohorte de la WESDR a montré qu'il existait une relation significative entre le taux élevé d'HbA1c et l'incidence de l'OMD à 10 ans (46). Une diminution d'1% du taux d'HbA1c sur 4 ans pourrait réduire de 25% l'incidence à 10 ans de l'OMD chez les diabétiques de type 1 (46).

L'étude épidémiologique UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a démontré l'existence d'une relation directe entre les complications microangiopathiques et une glycémie élevée : une baisse de 1% de l'HbA1c diminuait le risque de rétinopathie diabétique de presque 30 % (54). Le groupe ayant le moins de complications micro-vasculaires était celui avec une HbA1c < 6%.

L'étude The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT) pour le diabète de type 1 et l'étude UKPDS pour le diabète de type 2 ont montré qu'un contrôle

intensif de la glycémie ralentissait le développement et la progression de la rétinopathie diabétique ainsi que de l'OMD (55,56).

L'étude DCCT, qui avait inclus des patients diabétiques de type 1 avec un suivi de 6,5 ans a montré une diminution de 76% du risque de progression de la rétinopathie diabétique et une diminution de 23% de l'incidence de l'OMD dans le groupe traitement glycémique intensif par rapport aux patients traités dans le groupe conventionnel (résultat primaire et secondaire) (7,55). Le traitement intensif était d'autant plus efficace qu'il était mis en place tôt après le diagnostic du diabète. L'étude EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) qui consistait en un suivi effectué 10 années après le DCCT, a mis en évidence une réduction des complications macro-vasculaires et micro-vasculaires dans le groupe ayant eu un contrôle glycémique intensif, en comparaison de ceux ayant eu un contrôle moins strict, même si leurs taux de HbA_{1c} étaient les mêmes à la fin de la période de suivi (10,57).

L'étude UKPDS chez les diabétiques de type 2 a montré des résultats similaires à l'étude DCCT : un contrôle rigoureux de la glycémie diminuait le risque de complications microvasculaires du diabète (surtout de la rétinopathie) (54).

Dans aucune étude une valeur seuil de glycémie et d'HbA_{1c} éliminant le risque de rétinopathie diabétique et de l'OMD n'a pu être établie.

2.2 Hypertension artérielle

Une association entre l'OMD et l'HTA a été retrouvée dans plusieurs grandes études mais n'est cependant pas observée systématiquement (50,51). Une HTA diastolique a été identifiée comme facteur de risque de survenu d'OMD à 10 ans chez les diabétiques à début tardif mais pas chez les diabétiques à début précoce (45). La cohorte WESDR (diabète de type 1) avait aussi retrouvé un lien significatif entre une pression artérielle (PA) élevée et le développement et l'aggravation de la rétinopathie diabétique (RD)(58).

Dans l'étude UKPDS (diabète type 2), les sujets avec la pression artérielle systolique (PAS) la plus élevée ($PAS \geq 140$ mmHg) avaient 3 fois plus de risque de développer une rétinopathie diabétique que ceux avec une PAS plus faible (< 125 mmHg) (RR 2,8 IC 95 % [2,2-3,5])(13,59). Un équilibre strict de la tension artérielle (PA moyenne du groupe strict à

144/82 vs 154/87mmHg dans le groupe conventionnel) avait permis de réduire de 47% le taux de baisse d'acuité visuelle à 9 ans en diminuant l'incidence de l'OMD (13).

Une revue de la littérature portant sur 15 grandes études randomisées incluant des diabétiques de type 1 ou 2 (avec ou sans HTA) et comparant l'effet du contrôle strict et intensif de la tension artérielle versus un contrôle moins intensif a été publiée récemment : un bénéfice a été retrouvé pour le contrôle intensif de la PA dans l'incidence de la RD à 5 ans (RR 0,80 IC 95% 0,71-0,92). Mais ce bénéfice n'est pas démontré pour éviter une progression de la RD (RR 0,95 IC95 0,83-1,09) ou l'apparition d'un œdème maculaire diabétique cliniquement significatif (RR 1,06 IC95 0,85-1,33) (11). Il n'existe pas d'effet bénéfique sur le long terme du contrôle tensionnel initial contrairement à la glycémie (11).

2.3 Dyslipidémie

La cohorte WESDR a démontré que l'hypercholestérolémie totale était associée à une prévalence élevée de présence d'exsudats lipidiques maculaires : ces derniers pouvant s'étendre et donc favoriser l'apparition d'un OMD et d'une baisse d'acuité visuelle. (60,61). La sévérité de ces atteintes était d'autant plus importante que l'hypercholestérolémie était associée à une pression artérielle diastolique élevée (60). Une étude observationnelle allemande et autrichienne incluant plus de 64 784 diabétiques de type 2 a retrouvé un lien significatif entre dyslipidémie et incidence de l'OMD. (62)

Ce résultat n'a pas été retrouvé chez les diabétiques de type 1 dans la cohorte WESDR : l'hypercholestérolémie totale ou le taux de high-density lipoprotéine (HDL) n'influençaient pas l'incidence de l'OMD dans les analyses multivariées ajustées. (63)

2.4 Stade de rétinopathie diabétique

La sévérité de la rétinopathie diabétique est un facteur de risque d'OMD retrouvé dans de nombreuses études observationnelles mondiales dont celles de la WESDR (3,45,46,51,53). Dans une études épidémiologique en France, le risque d'œdème maculaire est de 70 à 74% dans une rétinopathie proliférante contre un risque d'OMD de 2-6% dans en cas de rétinopathie non proliférante (64).

Dans une autre étude américaine , presque 15% des patients ayant une RD proliférante ou pré-

proliférante sévère ont un OMD (cliniquement significatif ou non) détecté à l'OCT (65).

2.5 Autres facteurs potentiels moins courant

2.5.1 Syndrome d'apnée du sommeil.

Un taux élevé de patients atteints de désaturation nocturne ou de syndrome d'apnée du sommeil a été retrouvé chez les patients OMD : 54% avaient un index de désaturation supérieur à 10 par nuit et 31% avaient un index apnée-hypopnée supérieur à 15 par nuit. (66). Dans cette étude, aucune relation entre la sévérité de l'OMD et le degré d'atteinte du syndrome d'apnée du sommeil n'avait été retrouvée. Les mêmes auteurs avaient retrouvé qu'un traitement par flux de pression positive nocturne améliorait de presque une ligne ETDRS l'acuité visuelle des patients ayant un OMD associé à un syndrome d'apnée du sommeil (67).

2.5.2 Protéinurie, micro albuminurie

La protéinurie, indépendamment de la glycémie et de la tension artérielle est associée à l'OMD et à la rétinopathie dans plusieurs études dont une de la WESDR concernant les diabétiques de type 1 (51,53,68). Dans une étude allemande et autrichienne observationnelle (de 64784 diabétiques de type 2), le risque d'OMD est augmenté de 177% en cas de macro albuminurie et de 31% en cas de micro albuminurie chez les diabétiques de type 2.(62)

Chapitre 3 DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'OMD

3.1 La tomographie par cohérence optique (OCT)

La tomographie par cohérence optique (ou Optical Coherence Tomography, OCT) est une technique d'imagerie non invasive et sans contact, utilisant la réfraction de rayons lasers et permettant de visualiser des structures anatomiques en coupe, avec une précision de l'ordre de 5 à 10 μm , et une reproductibilité étonnante. Les plus anciens modèles (OCT time domain stratus ou OCT3) ont été supplantés par les OCT Spectral Domain permettant une résolution de 5 à 7mm près avec un gain considérable de la vitesse d'acquisition.

L'OCT est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de l'OMD (figure 1)

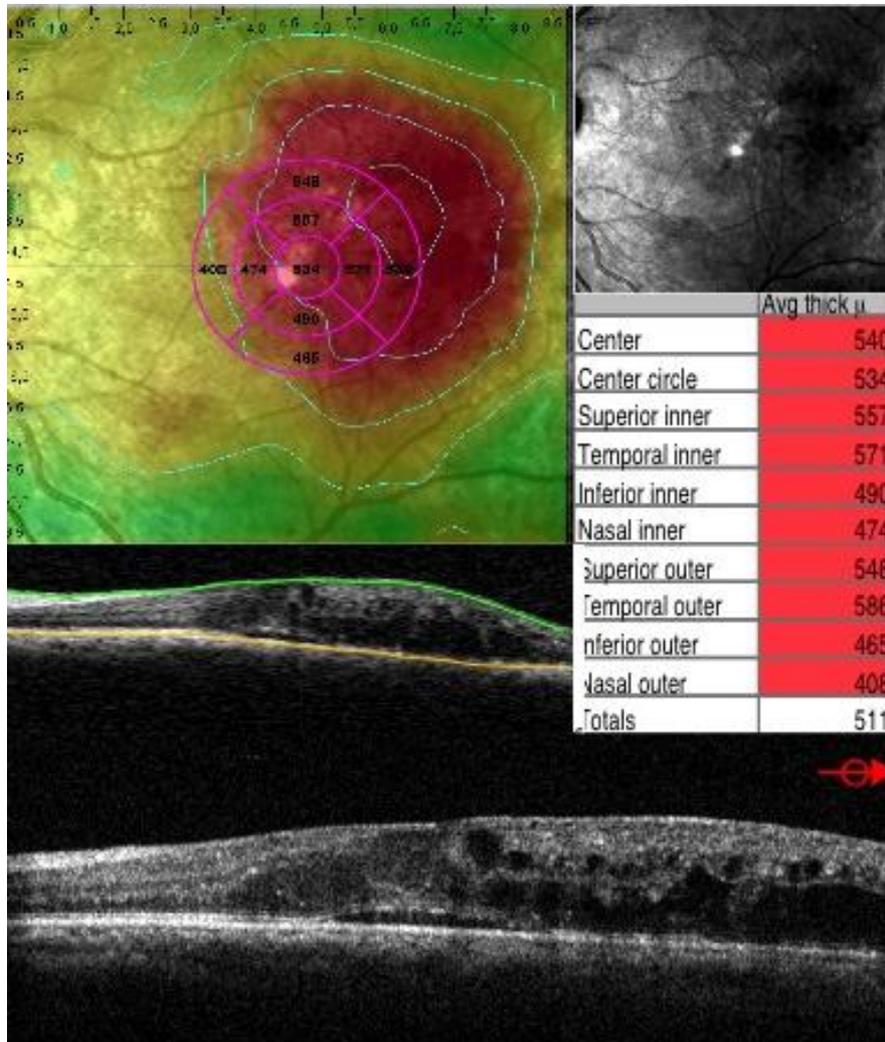


Figure 1 : exemple d'un OCT maculaire montrant un OMD central

En haut à gauche : cartographie colorée maculaire (mapping) et calcul automatique la valeur moyenne de l'épaisseur maculaire dans différents secteurs du pôle postérieur. Les cercles concentriques représentent les 1000 μ m, 3000 μ m et 6000 μ m centraux de diamètre. La macula est divisée en 9 zones. En haut à droite : Image en infrarouge de la zone analysée. Tableau au milieu à droite : valeurs moyennes des épaisseurs maculaires dans les différents secteurs des cercles. Images au milieu à gauche et en bas: coupes OCT horizontales centrées sur le point de fixation.

En 2007, un rapport de la HAS sur l'OCT a indiqué que le diagnostic et le suivi des œdèmes maculaires, quelles que soient les étiologies (RD, DMLA, occlusions vasculaires rétiniennes,

uvéites, etc.) reposent principalement sur l'OCT, souvent couplé à des photographies du fond d'oeil, et éventuellement confirmés grâce aux angiographies. (69)

L' OCT Spectral Domain permet une caractérisation précise de l'épaisseur rétinienne notamment celle de l'épaisseur maculaire centrale (EMC), d'analyser morphologiquement les couches de la rétine et de visualiser les pathologies de jonction vitréo-rétiniennes avec une bonne sensibilité et spécificité.

La sensibilité et la spécificité de l'OCT pour diagnostiquer un OMD est plus grande que la biomicroscopie à la lampe à fente (70) et il permet donc d'identifier les oedèmes maculaires débutant plus efficacement.

Une revue Cochrane récente sur l'apport de l'OCT dans le diagnostic de l'OMD cliniquement significatif rapporte une moyenne de sensibilité de 78% et une spécificité de 86% (71). Donc L'OCT ne suffit pas à lui seul de décider d'un traitement : l'examen clinique ophtalmologique avec une acuité visuelle et un fond d'œil restent primordiales (72). Il n'existe pas de classification précise de l'OMD basée sur l'OCT et la corrélation entre l'OCT et l'acuité visuelle ETDRS reste floue. Il existe notamment des épaissements maculaires sans atteinte visuelle et vice versa.

La mesure de l'épaisseur rétinienne, extrêmement reproductible et fiable, facilite aussi le suivi thérapeutique (73,74).

Cependant les valeurs de l'épaisseur maculaire centrale ne peuvent pas être comparées entre les différentes machines. (75,76).

De nombreuses études ont analysé la valeur pronostique des anomalies rétiniennes basées sur les caractéristiques morphologiques de la rétine interne et externe retrouvés en OCT (77-84), mais aucune n'a pu être clairement démontré comme étant un facteur pronostic indépendant :

- Type l'œdème maculaire : diffus, cystoïde, local
- Intégrité ligne ellipsoïde
- Présence de logettes intrarétiniennes.
- Quantité de tissu rétinien entre les kystes
- Présence d'un décollement séreux rétinien (DSR)
- Exsudats ou hyperréfléctivité localisés de la couche interne rétinienne
- Présence d'une pathologie de l'interface vitréo-rétinienne.
- Epaisseur choroïdienne

3.2 L'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine est utilisée dans le bilan de la maculopathie diabétique afin de déterminer le type d'OMD diffus, focal ou mixte (voir chapitre 4 classifications de l'OMD) en fonction de la présence des microanévrismes au pôle postérieur, et d'éliminer une maculopathie ischémique (figure 2). Une diffusion de fluorescéine au pôle postérieur sur la séquence angiographique n'est pas toujours synonyme d'œdème car les capacités de résorption liquidienne de la rétine peuvent compenser l'exsudation liée à la rupture de la barrière hémato-rétinienne interne (80,85,86). L'angiographie s'accompagne toujours d'un OCT afin de diagnostiquer les épaissements rétiens.

L'angiographie à la fluorescéine est aussi indispensable pour objectiver une ischémie maculaire en cas de discordance entre l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire ou en cas d'échec thérapeutique.

Elle garde une indication essentielle dans la prise en charge des rétinopathies diabétiques à partir du stade non proliférante modéré et sévère en détectant les microanévrismes, les anomalies microvasculaires intra rétiennes (AMIR) et les zones d'ischémies périphériques et les néovaisseaux rétiens.

Elle guide le traitement et le suivi de la rétinopathie diabétique traitée par panphotocoagulation rétinienne et est utile dans l'OMD focal pour localiser les microanévrismes et les traiter ensuite par photocoagulation.

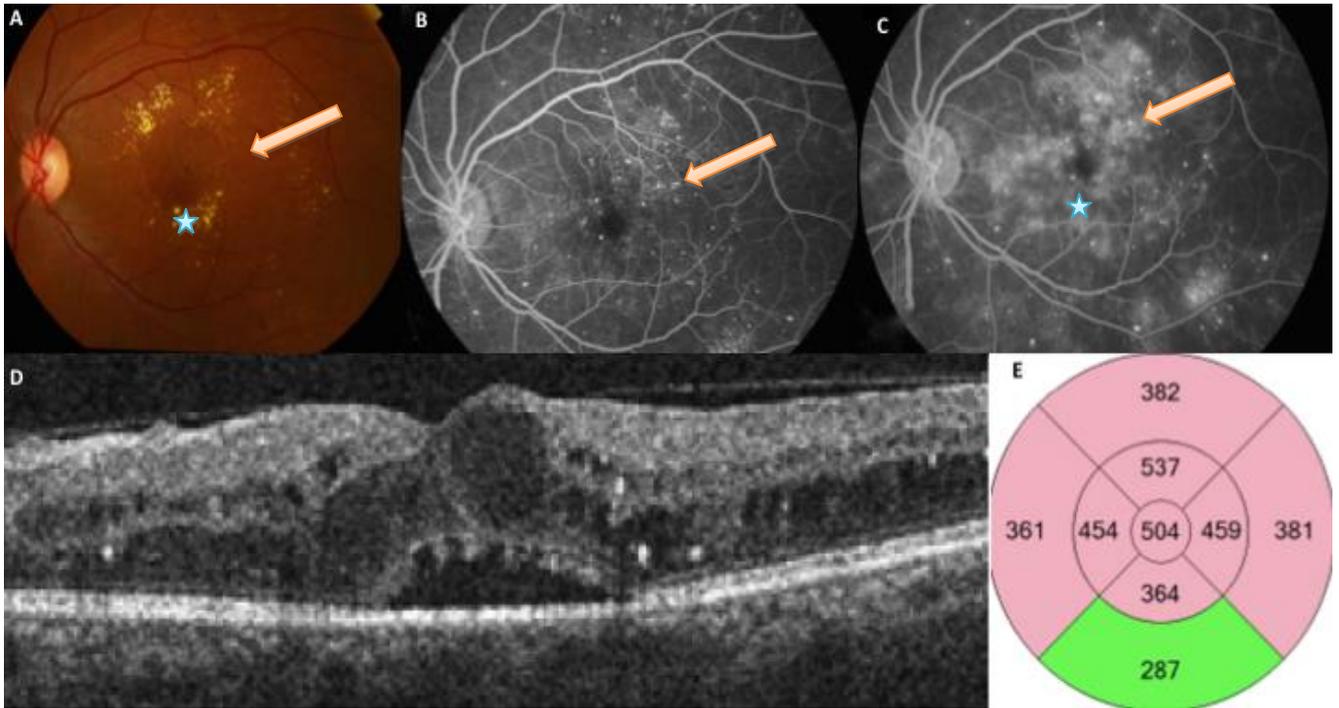


Figure 2 : OMD mixte. En haut à droite : rétino-graphie couleur. On voit une couronne d'exsudats jaunes entourant l'OMD central (étoile) et l'OMD focal (flèche). Des microanévrismes sont situés au bout de la flèche. Images en haut au milieu et à gauche : angiographie fluorescéine. Les microanévrismes disséminés au pôle postérieur diffusent au temps tardif. Il n'existe pas d'ischémie maculaire. Image en bas à droite : coupe d'OCT maculaire montrant un œdème maculaire central et extracentral. Image en bas à gauche : cartographie des épaisseurs rétinienne dans différents quadrants centrés par la macula.

Chapitre 4 CLASSIFICATION DE L'OMD

Plusieurs classifications de l'OMD ont été proposées et la classification de l'ETDRS (classification de Airlie House plusieurs fois modifiée) reste la classification de référence (14,87) pour la rétinopathie diabétique et l'OMD dans les études. Elle est basée sur la localisation de l'OMD par rapport au centre de la macula, évaluée sur des photographies couleur stéréoscopiques du fond d'œil. La classification de l'ETDRS a défini l'OMD comme tout épaissement rétinien détectable à l'examen biomicroscopique ou sur des clichés stéréoscopiques du fond d'œil et localisé à moins de 1 diamètre papillaire de la macula, associé ou non à des exsudats. L'inconvénient de la classification de l'ETDRS est qu'elle est trop complexe pour la pratique courante.

D'autres classifications séparent l'OMD en 2 principaux groupes selon la diffusion en angiographie à la fluorescéine : OMD focal caractérisé par un point de fuite au niveau d'un microanévrisme et généralement entouré d'exsudats secs, et l'OMD diffus causé par une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne et se manifestant le plus souvent par un œdème diffus cystoïde central (88–90). Cependant elle reste controversée et les études cliniques n'ont pas permis de démontrer la valeur pronostic de cette classification (92).

La classification Internationale de l'American Academy of Ophthalmology (AAO) a été proposée en 2003 afin de simplifier la classification ETDRS et de faciliter la communication entre les ophtalmologistes, endocrinologues et diabétologues. Cette classification définit l'OMD comme un épaissement rétinien, détectable à l'examen biomicroscopique avec dilatation pupillaire ou sur des clichés stéréoscopiques du fond d'œil, et évalué selon sa localisation par rapport à la macula, en 3 stades, minime, modéré et sévère (Tableau 1). Des signes reconnus comme étant associés à un pronostic fonctionnel péjoratif ont été rajoutés à cette classification.

Dans la pratique courante, en France, la classification de l'ALFEDIAM (1996) (89) et la classification internationale de l'AAO (2003) sont les plus utilisées. La classification ALFEDIAM repose sur les photographies du fond d'œil et l'angiographie rétinienne à la

fluoresceïne. Elle tient compte du type de diffusion et du degré d'ischémie maculaire (Tableau 2)

Niveau de sévérité de l'OMD	Eléments observables en ophtalmoscopie dilaté
Œdème maculaire apparemment absent	Pas d'épaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur apparents
Œdème maculaire apparemment présent	Epaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur
Si la présence de l'œdème maculaire est confirmée par un examen stéréoscopique, celui-ci peut être caractérisé comme suit	
OMD minime	Epaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa
OMD modéré	Epaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre.
OMD sévère	Epaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la fovéa
OMD tractionnel	Epaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréo maculaire ou à une membrane épirétinienne
Eléments de pronostics péjoratifs	- ischémie maculaire : occlusion étendue des capillaires maculaires, avec au minimum un doublement du diamètre normal de la ZAC - placard exsudatif rétrofovéolaire - atrophie étendue des photorécepteurs au centre de la macula : interruption étendue de la ligne de jonction entre les segments internes et externes des photorécepteurs (ligne ellipsoïde).

Tableau 1 : Classification moderne de l'OMD selon la classification internationale de la société américaine d'ophtalmologie (Source : AAO 2003)

Stade	Définitions
Maculopathie oedémateuse (ou œdème maculaire OM)	Epaississement rétinien situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula. On distingue : <ul style="list-style-type: none"> • OM focal (accompagné généralement d'exsudats circonscrits) • OM diffus de la région centrale (exsudats rares) <ul style="list-style-type: none"> ○ OM non cystoïde ○ OM cystoïde • Les formes mixtes sont fréquentes (OM focale et diffus)
Maculopathie ischémique	<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion étendue des capillaires de la région maculaire (agrandissement à plus de deux fois le diamètre normal de la zone avasculaire centrale qui est de 400µm en situation normale).

Tableau 2 : Classification de l'OMD selon l'ALFEDIAM (1996)

L'optical coherence optique (OCT) permet d'avoir des coupes optiques de la rétine in vivo et

d'évaluer avec une grande précision l'épaisseur de la rétine au niveau maculaire.

L'OCT permet de classer l'OMD selon la localisation centrale ou extra-centrale par rapport à la macula :

- OMD central : épaissement rétinien atteignant le centre de la macula (équivalent à l'OMD sévère de la classification AAO). (Figure 3)
- OMD extra-central : épaissement rétinien ou exsudats en dehors des 1000 μ m centraux (équivalent à l'OMD minime ou modéré de la classification AAO). (Figure 4)

Cette classification en OMD central ou extra-central joue un rôle important dans la décision thérapeutique de l'OMD (voir chapitre 6 : recommandations de protocoles thérapeutiques).

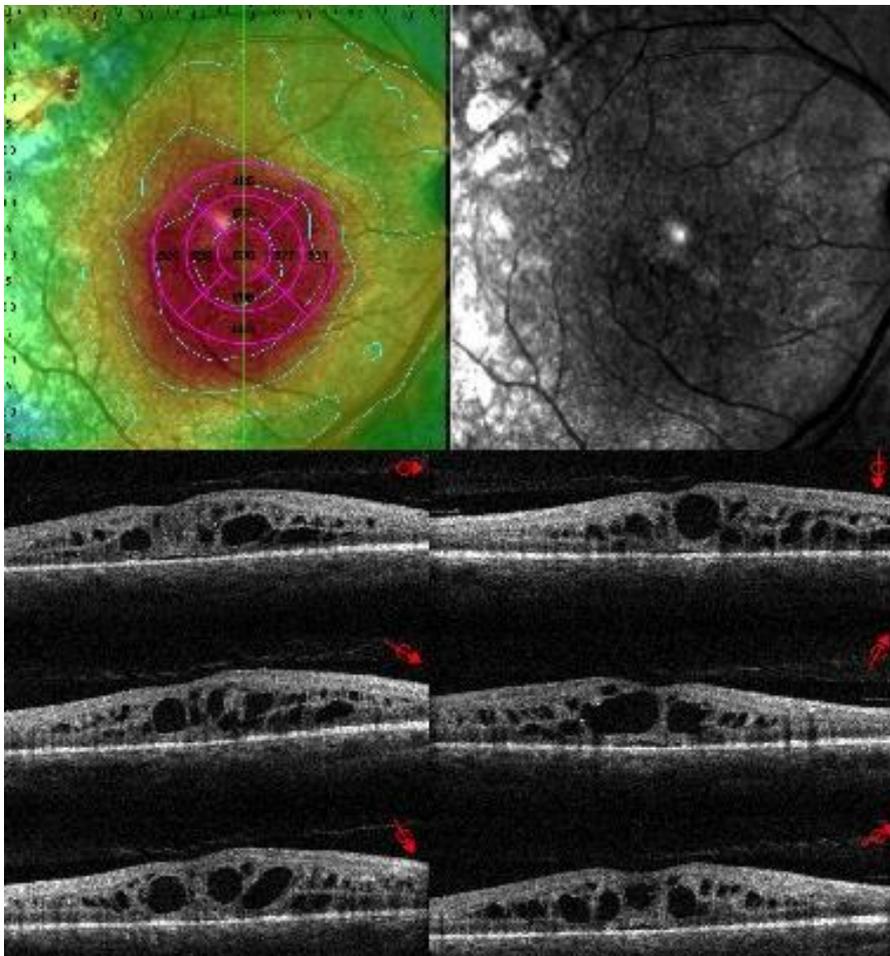


Figure 3 : OMD central en OCT d'un œil droit

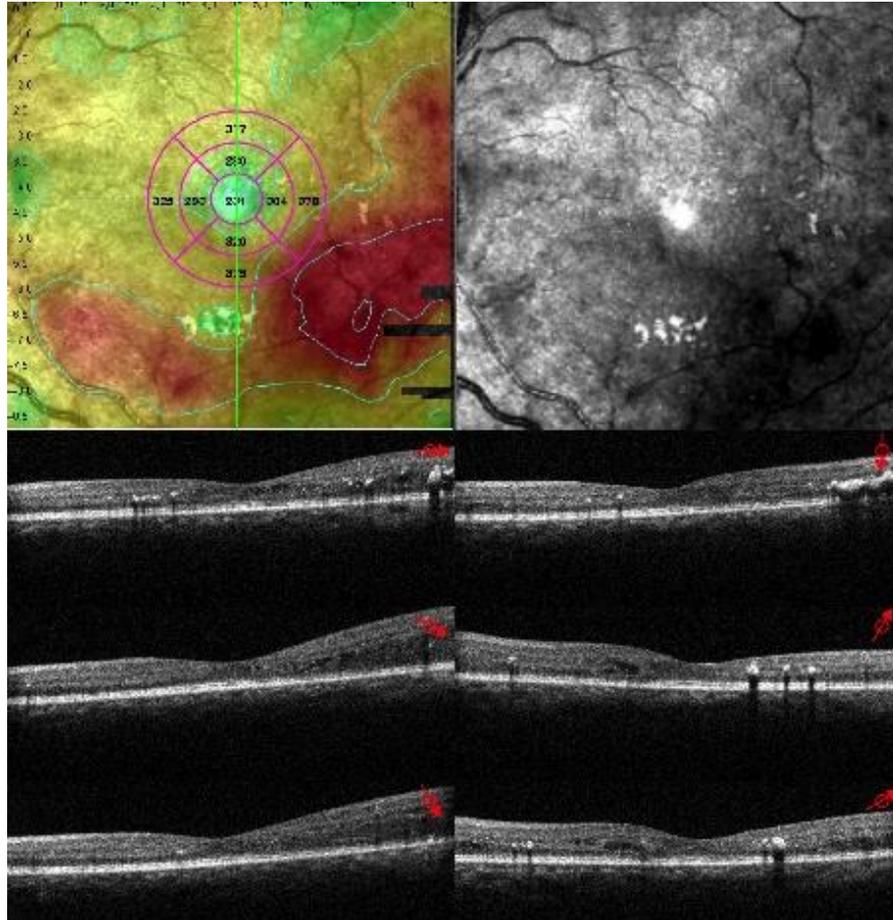


Figure 4 : OMD extra-central d'un œil gauche

Une tentative de classification OCT de l'OMD a été publiée (93) mais il n'existe à ce jour aucune classification internationale admise de l'OMD basée sur l'OCT.

Une méta-analyse Cochrane a conclu qu'il n'existait pas de relation entre un OMD objectivé en OCT et un OMD cliniquement significatif pouvant entraîner une baisse d'acuité visuelle(72). L'examen clinique des patients ayant une OMD reste essentiel. Il n'y a pas de parallélisme strict entre l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle, ce paramètre ne permet donc pas à lui seul de décrire la sévérité de l'OMD. Néanmoins, l'OCT a un rôle important dans le diagnostic de l'OMD et du suivi thérapeutique.

Chapitre 5 TRAITEMENTS DE L'OMD

5.1 Contrôle des facteurs de risques systémiques

Les facteurs de risques majeurs de l'OMD sont la durée d'évolution du diabète, la qualité du contrôle glycémique et de la tension artérielle (4).

Le rôle central du contrôle glycémique et tensionnel a été confirmé dès les années 1990 par de grandes études interventionnelles comme le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) aux Etats-Unis et la United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), qui ont montré que l'équilibre strict de ces facteurs permettait de réduire l'incidence de l'OMD et de la RD chez les diabétiques de type 1 (10,11,94,95) et de type 2 (55,60,96). Dans l'étude UKPDS, une baisse de 1% de l' HbA1c équivaut à une réduction de 31% de la RD et une baisse de 10 mmHg de pression artérielle systolique équivaut à une réduction de 11% de photocoagulation ou d'hémorragie intravitréenne (14,55,57).

Le bénéfice à long terme est en faveur du traitement de l'hyperglycémie et de l'HTA vis à vis de la prévention de la rétinopathie diabétique chez tous les diabétiques (5,11,97–99) même si une dégradation initiale de la rétinopathie diabétique peut survenir en début de traitement en cas d'équilibration rapide de ces traitements (100).

Comme détaillé dans le chapitre 2 sur les facteurs de risques d'OMD, aucune valeur seuil n'a été démontré pour l'HbA1c ni la PAS. Néanmoins il semblerait qu'une valeur de HbA1c < 7% et une PA moyenne < 130/80 sont suffisants pour limiter l'apparition et la progression d'un OMD ou RD (5,10,14).

L'étude ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) et l'étude ADVANCE (études multicentriques) ont évalué dans quelle mesure un contrôle encore plus intensif de la glycémie (HbA1c inférieur à 6 ou 6,5 %) , de la tension artérielle (PAS <120mmHg) et du taux de lipides (ajout du fénofibrate à une statite) diminue davantage le risque de complications vasculaires par rapport au traitement standard (HbA1c 7 à 7,5%) chez des patients atteints d'un diabète de type 2 de longue durée (au moins 8 à 10 ans d'évolution)(101–103). En raison d'une augmentation de la mortalité et de l'incidence des

hypoglycémies dans le groupe sous traitement plus intensif (HbA1c < 6%) par rapport au traitement visant à obtenir un taux d'HbA1c entre 7 et 7,9%, cette branche de l'étude a été interrompue prématurément 18 mois plus tôt que prévu, après un suivi de 3,5 ans. Les résultats après un suivi de 3,5 ans ne montraient pas, dans le groupe sous traitement intensif, de diminution statistiquement significative du risque d'accidents cardio-vasculaires majeurs.

Une sous-étude ACCORD-EYE a évalué la progression ou le développement d'une rétinopathie diabétique dans une cohorte de patients diabétiques de type 2 de l'étude ACCORD (104). Après un suivi de 4 ans, les taux de progression de la rétinopathie ont été significativement réduits dans le groupe intensif glucose par rapport au groupe standard glucose (7,3 % versus 10,4 %, P = 0,003) et dans le groupe intensif lipide (simvastatine plus fénofibrate) par rapport au groupe standard lipide (simvastatine plus placebo) (6,5 % versus 10,2 %; P = 0,006)(104). L'effet de protection a été surtout détecté chez les sujets avec une rétinopathie diabétique préexistante. Par contre, aucune amélioration n'a été observée dans le groupe traitement intensif pour la pression artérielle (104). Les résultats du bras pression artérielle de l'étude ACCORD-EYE sont différents des observations de l'UKPDS qui avait retrouvé une réduction significative l'apparition et la progression de la RD avec un contrôle stricte tensionnel. Ceci peut s'expliquer par un suivi moins long (4 versus 7,5 ans) et par des objectifs tensionnels différents (144/82 dans UKPDS et 119,3/64,4 dans ACCORD).

D'autres facteurs jouent un rôle probablement plus modeste, tel que la néphropathie (micro ou macro protéinurie) ou l'apnée du sommeil. Le bilan de ces facteurs, et leur équilibration reste important dans le traitement de l'OMD.

Le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) I et II.

Les traitements IEC ont prouvés leur efficacité protectrice vis à vis de l'OMD même lors de baisse non significative de la tension artérielle, ce qui suggère un mécanisme d'action bénéfique autre que par la baisse tensionnelle (105).

Une autre étude comparant l'effet du captopril per os contre placebo a révélé une proportion significativement plus importante de patient sous captopril ayant un gain d'AV > 2 lignes et une diminution de la RD (106). Dans cette étude, aucune différence n'était observée sur le

taux d'HbA1c entre les 2 groupes, ce qui éliminait l'équilibre glycémique comme facteur confondant.

Traitement par Fénofibrate

L'étude ACCORD-EYE a rapporté de manière intéressante que les patients traités par fénofibrate+simvastatine avaient une réduction significative de la nécessité de recourir à un traitement par laser pour œdème maculaire ou pour une rétinopathie proliférante par rapport au groupe simvastatine+placebo (104). Cette étude ne permettait pas de décider si l'effet positif revient au fénofibrate seul ou à l'association fénofibrate+simvastatine (104).

Une revue de 2 études sur l'effet du fénofibrate a reporté un taux de réduction de 31% en besoin de traitement par laser pour l'OMD et la RD chez les patients traités par fénofibrate, ainsi qu'une diminution du risque de progression de la RD de 5% en 5 ans (107). Le bénéfice était d'autant plus important chez les patients ayant une RD préexistante que ceux sans RD.

Cependant, une autre étude (MacuFen) comparant 135mg en dose journalière de fénofibrate au placebo n'a pas retrouvé de différence significative dans le changement d'AV à 1 an (108). D'autres études de plus grandes ampleurs randomisées sont nécessaires pour prouver l'efficacité des fénofibrates dans l'OMD.

5.2 La photocoagulation au laser argon

Pendant longtemps, le seul traitement efficace de l'OMD, outre l'équilibration des facteurs systémiques, était la photocoagulation au laser argon. L'étude de l'ETDRS a montré que le laser permettait de réduire de 50% la baisse d'acuité visuelle à 3 ans des yeux présentant un OMD « cliniquement significatif », c'est à dire menaçant ou atteignant le centre de la macula (15). Une amélioration de l'acuité visuelle était rarement observée et environ 15% des yeux à 3 ans continuaient à perdre de la vision malgré le traitement par laser (109).

Récemment, le DRCR.Net a montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS, puisque environ 25% des yeux traités par laser ont présenté un gain de 2 lignes ou plus après 2 ans de suivi, mais l'effet bénéfique du traitement par laser était retardé et n'apparaissait que plusieurs mois après le traitement (20,25).

Le traitement par laser dans l'étude ETDRS avait consisté en une photocoagulation focale des points de diffusions localisés en angiographie à la fluorescéine, associée à une photocoagulation en « quinconce » des zones de diffusion étendue et de non perfusion capillaire. Seules avaient été traitées initialement les lésions situées à 500µm ou plus du centre de la macula.

Néanmoins, d'une part la distinction entre laser focal et laser en grille maculaire n'a pas été faite dans certaines études, d'autre part la réalisation du laser en grille n'est pas standardisée entre les études, rendant difficile toute conclusion formelle.

Les paramètres utilisés en général sont : durée 0,10 secondes, taille du spot 50 à 100 µm, puissance de 150mW à 200mW et des impacts non confluent sur la zone d'œdème ou d'anomalies microvasculaires visibles. Le laser le plus utilisé est le laser argon vert (longueur d'onde à 511nm). Le laser krypton jaune (longueur d'onde à 561-577nm) n'a pas démontré une efficacité supérieure au laser argon vert (110) sauf en cas de trouble des milieux (cataracte).

L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGF n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGF seul par ranibizumab (29). Dans le DRCR.Net, le seul bénéfice retrouvé à l'adjonction d'un traitement par laser immédiat au ranibizumab était la diminution du nombre d'IVT avec une différence du nombre médian d'IVT de 4 IVT en moins en faveur du traitement avec laser immédiat, à 5 ans (111).

A la différence des lasers conventionnels émettant un faisceau laser en continu, les lasers micropulses (le plus souvent laser diode infra-rouge à 810nm) délivrent des durées de pulse courtes (de l'ordre de la milliseconde ou de la microseconde) regroupées dans une enveloppe de tir. Plusieurs études, dont une méta-analyse, ont suggéré que ce type de laser était aussi efficace que le laser conventionnel (en terme d'acuité visuelle et d'épaisseur maculaire) avec un meilleur profil de tolérance locale (112,113). Les traces de traitement par laser micropulse (810nm) sur l'épithélium pigmentaire ne sont pas visibles sur les clichés auto fluorescents rendant le contrôle difficile.

Enfin, des complications du traitement par laser ont été décrites : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisation choroïdienne développée à partir d'une

cicatrice de photocoagulation, extension progressive des cicatrices de photocoagulation au pôle postérieur et en l'occurrence au niveau de la fovéola, entraînant une baisse d'acuité visuelle sévère.

Il existe de nouveaux systèmes combinant sur un même appareil l'angiographie à la fluorescéine avec système de repérage (eye-tracking) et le laser (NAVILAS®) qui facilitent la délimitation des zones à traiter et donc amélioreraient la précision du laser (114,115).

5.3 Les anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)

Deux anti-VEGFs ont une AMM pour le traitement de l'OMD atteignant la région centrale associé à une baisse de l'acuité visuelle, le ranibizumab (Lucentis®) et l'aflibercept (Eylea®). Le bévaccizumab (Avastin ®) est utilisé hors AMM.

1 Le bévaccizumab (Avastin ®)

Le bévaccizumab (fabriqué par Genentech, Inc, Etats-Unis et délivré par Roche Pharma, Allemagne) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui agit contre toutes les isoformes du VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial extracellulaire). Il est indiqué dans le traitement de première ligne du cancer colorectal et du sein métastatique. Il est utilisé en ophtalmologie, hors AMM dans l'OMD à la dose de 1.25 mg (0,05ml par IVT).

Plusieurs études prospectives randomisées ont trouvé un effet bénéfique du bévaccizumab dans l'OMD sur l'épaisseur maculaire centrale et l'acuité visuelle (36,116).

L'étude PACORES (Pan-American Collaborative Retina Study Group) n'a pas trouvé de différence significative entre les doses de 1,25mg ou 2,5mg de bévaccizumab en terme de gain d'acuité visuelle et de diminution de l'épaisseur maculaire central (34).

BOLT (bévacizumab or laser therapy), une étude randomisée comparant l'efficacité du bévaccizumab (1,25mg) en monothérapie versus laser seul a retrouvé une supériorité du bévaccizumab à 12 et 24 mois. Les résultats à 12 mois ont montré un gain d'AV médian de + 8 lettres dans le groupe bévaccizumab contre une perte de 0,5 lettres dans le groupe laser avec 9

IVT (médiane) dans le groupe bévacizumab et 3 séances de laser dans le groupe laser (33). Les résultats sont similaires à 24 mois avec un gain d'AV moyen de 8,6 lettres dans le groupe bévacizumab contre une perte de 0,5 lettres dans le groupe laser (35). De plus, 32% des patients traités par bévacizumab ont eu un gain ≥ 15 lettres contre seulement 4% dans le groupe laser. La réduction de l'épaisseur maculaire centrale à 24 mois était plus importante dans le groupe bévacizumab (moins 146 μm) que dans le groupe laser (moins 118 μm). Le nombre médian d'IVT de bévacizumab était de 13 en 24 mois.

L'étude The Bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema (BEVORDEX) a comparé l'efficacité des IVT de bévacizumab aux implants de dexaméthasone (DEX) (117). Les résultats visuels à 1 an étaient similaires dans les 2 groupes. La différence majeure était une moindre réduction de l'épaisseur maculaire centrale dans le groupe bévacizumab par rapport au groupe implant DEX (différence significative statistiquement) avec un nombre d'IVT moins important (de 2,7 pour l'implant de DEX et de 8,6 dans le groupe bévacizumab) (117).

En France, se pose la question de la sécurité d'utilisation du bévacizumab. En effet la forme pharmacologique disponible de l'Avastin® (flacon 25 mg/ml à diluer) n'est indiquée que pour le traitement des cancers et est réservée à usage hospitalier. Les conditions de préparation, d'asepsie et de la stabilité du produit pour une administration en IVT sont incertaines. Néanmoins, de nombreuses études de non infériorité et de sécurité d'utilisation de l'Avastin® (118) ont abouti à un avis favorable pour une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans la DMLA de forme néovasculaire (ANSM mars 2015).

2 Le ranibizumab (Lucentis®)

Le ranibizumab (Genentech, Inc Etats-Unis, délivré par Novartis Pharma GmbH, Allemagne) est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF qui a une meilleure affinité pour le VEGF avec un plus faible poids moléculaire par rapport au bévacizumab. (Figure 5). Il est formé par la fraction Fab de l'anticorps anti-VEGF modifié et inhibe toutes les isoformes du VEGF.

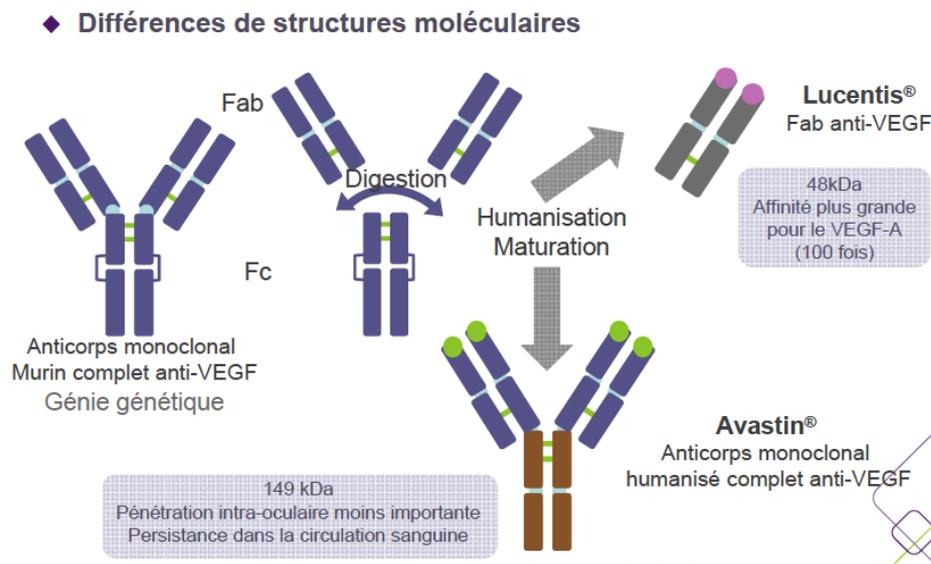


Figure 5 : différences structurales entre le ranibizumab et le bévaccizumab.

Une des premières études publiée sur l'efficacité du ranibizumab dans traitement de l'OMD était l'étude READ-1, avec un très faible effectif (10 patients atteints d'OMD), qui avait démontré que les IVT de 0,5mg de ranibizumab injecté à 1, 2, 4 et 6 mois amélioreraient en moyenne l'acuité visuelle de 12,3 lettres avec une réduction de l'épaisseur maculaire centrale à 6 mois (119). Depuis, plusieurs grandes études randomisées en double aveugle notamment READ 2 , RESTORE, DRCR.Net et RISE and RIDE ont démontré la supériorité du ranibizumab dans le traitement de l'OMD par rapport au laser (25,27–29,31).

Dans les études RESTORE et du DRCR.Net, le ranibizumab (0,5 mg) en monothérapie (RESTORE) ou en association à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (DRCR.Net) a été comparé à l'association de ranibizumab (0,5 mg) et de laser immédiat, versus un traitement par laser seul (avec IVT sham) (25,27,29). Les injections intravitréennes ont été réalisées mensuellement pendant 3 mois puis mensuellement jusqu'à la stabilisation de l'acuité visuelle (traitement selon schéma Pro Re Nata ou PRN). La photocoagulation au laser était effectuée à J1 en 1 ou 2 sessions à 4 semaines d'intervalle. Les patients pouvaient être re-traités par laser à intervalle de 3 mois si cela était jugé nécessaire par l'investigateur (RESTORE). Dans DRCRnet la photocoagulation au laser était effectuée 3 à 10 jours après la première injection intravitréenne (laser concomitant) soit au moins 6 mois après (laser

différé).

Ces études ont montré une supériorité des bras avec ranibizumab par rapport au laser avec un gain moyen de + 6,1 (ranibizumab monothérapie) et 5,9 lettres (ranibizumab+laser) à un an dans RESTORE (29), + 9 lettres à un an dans le DRCR.Net (ranibizumab + laser concomitant ou différé)(120), versus un gain de 0,8 lettres (RESTORE) et de 3 lettres (DRCR.Net) pour les patients traités par laser seul, un résultat statistiquement significatif. Ce résultat a été obtenu avec un nombre moyen de 7,4 injections dans RESTORE et 8 à 9 injections dans le DRCR.Net pendant la première année. Il s'est maintenu au cours de la deuxième et troisième année dans les deux études avec un besoin décroissant d'injections : 3,9 injections en moyenne dans le groupe ranibizumab en monothérapie dans RESTORE la 2eme année et 2 à 3 injections dans DRCRnet (27,121). A 5 ans, dans l'étude du DRCR.Net, le gain d'acuité visuelle moyen était de +7,2 lettres (ranibizumab+laser concomittant) et +9,8 lettres (ranibizumab + laser différé). 56% des patients du groupe ranibizumab+laser différé n'a pas eu besoin de laser au final. Le nombre médian d'injection était de 13 dans le groupe ranibizumab+laser concomitant et de 17 injections dans le groupe ranibizumab+laser différé. Plus de 50% des patients traités par ranibizumab n'avaient plus besoin d'injections la 5e année (111).

Les études RISE et RIDE ont comparé deux doses de ranibizumab en monothérapie (0,3 et 0,5 mg) en injections mensuelles au traitement sham. Tous les patients pouvaient bénéficier d'un traitement par laser selon les critères spécifiques du protocole. Les deux groupes de patients traités par ranibizumab ont obtenu un gain moyen de 11 lettres à 24 mois, sans différence entre les 2 doses, et significativement supérieur au gain obtenu dans le groupe sham. Dans RISE à 24 mois, un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres était obtenu chez 44,8% des patients du groupe 0,3mg ranibizumab et 39% dans le groupe 0,5mg ranibizumab contre 18,1% dans le groupe laser (28). Une amélioration de l'épaisseur maculaire centrale et une moindre progression de la rétinopathie diabétique ont été notés dans les groupes ranibizumab (28). Après le 24e mois, le groupe sham pouvait bénéficier des injections mensuelles de ranibizumab 0,5mg permettant d'évaluer l'efficacité d'une initiation tardive du ranibizumab dans l'OMD. A 36 mois l'étude RISE a montré un maintien des résultats puisque 51,2% des patients du groupe 0,3mg ranibizumab et 41,6% des patients du groupe 0,5mg ranibizumab ont obtenu un gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres contre 22% dans le groupe sham (résultats stastiquement significatif) (22).

Après « crossover » à 1 an de traitement par ranibizumab mensuel, le groupe sham/0,5mg ranibizumab avait un plus faible gain d'acuité visuelle comparé aux groupes ranibizumab 0,3 mg et 0,5mg traité initialement (à 1 an) : gain de 2,8 contre 10,6 et 11,1 lettres. Ainsi un délai à l'initiation du traitement par ranibizumab s'accompagnait d'une moindre amélioration de l'acuité visuelle (22,30).

Dans toutes les études, la tolérance au ranibizumab a été bonne, notamment sans d'excès d'accidents cardio-vasculaires. Dans l'étude RESTORE à 3 ans, aucun cas d'endophtalmies ni de décollement de rétine n'a été observé (sur 2779 IVT de ranibizumab). Les effets secondaires les plus fréquents étaient : cataracte (16,3%), douleur et gêne oculaire, hémorragie sous conjonctivale. 8 décès ont été répertoriés durant les 3 ans de suivi de RESTORE et aucun n'a été causé par le ranibizumab.

Enfin, l'étude RETAIN a évalué un schéma thérapeutique « Treat and Extend », après avoir atteint la phase de stabilisation de l'acuité visuelle : les patients ont été traités par injections intravitréennes avec des intervalles progressivement croissants (122). Ce schéma thérapeutique a été comparé à un schéma PRN, avec des résultats fonctionnels comparables.

Une étude à petit effectif a comparé le ranibuzumab au bévacizumab dans le traitement de l'OMD et a retrouvé une meilleur efficacité du ranibizumab au niveau du gain d'AV avec un moindre nombre d'injections par rapport au bévacizumab (123).

AMM ranibizumab

A la suite de l'étude RESTORE, le ranibizumab (Lucentis®), a obtenu une AMM Européenne en 2012, révisée en 2014. D'après cette AMM, le Lucentis® est indiqué à dose de 0,5mg (0,05cc) :

« chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 consécutive à un œdème maculaire diabétique en cas de forme diffuse ou de fuites proches du centre de la macula et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée. (124) Lucentis® est à réserver aux patients ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula ».

Selon l'AMM, en l'absence de données spécifiques, Lucentis® n'est pas recommandé dans l'œdème maculaire diabétique à composantes focales. Le traitement par laser reste le traitement de référence dans les OMD de formes focales (124).

3 L'aflibercept

L'aflibercept (Regeneron Pharmaceuticals, Inc distribué par Laboratoire BAYER SANTE, Allemagne) aussi connu sous le nom de VEGF-Trap est une protéine de fusion soluble composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (VEGF-R1 et VEGF- R2) associés à un fragment Fc d'IgG1 humaine. Il est un inhibiteur du VEGF capable de "piéger" avec une affinité très supérieure à celle des récepteurs naturels, les différentes iso formes du VEGF et le facteur de croissance placentaire (PIGF) . Ce rôle supplémentaire n'est actuellement pas très bien connu.

L'efficacité de l'aflibercept pour l'OMD a été démontrée par les études randomisées DA VINCI (phase II) (125), VIVID et VISTA (phase III) (37).

Dans l'étude DA VINCI, les patients étaient randomisés dans un des 5 groupes : 4 groupes aflibercept (0,5mg toutes les 4 semaines=0,5Q4/ 2mg toutes les 4 semaines= 2Q4/ 2mg toutes les 4 semaines 3 doses puis toutes les 8 semaines=2Q8/ 2mg toutes les 4 semaines 3 doses puis PRN= 2PRN) 1 groupe laser (Figure 6).

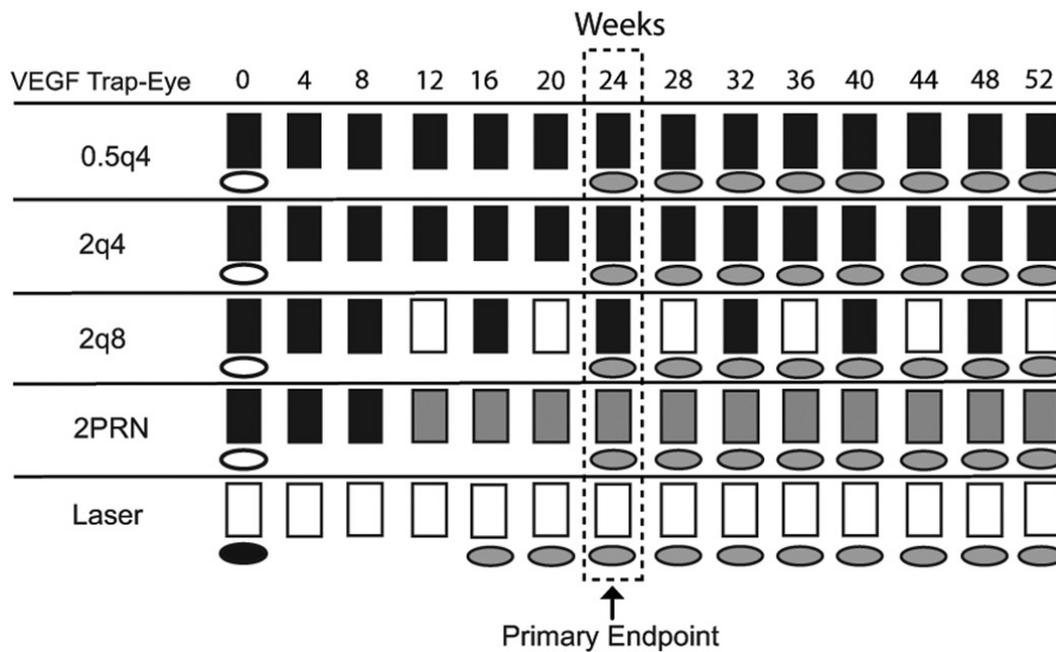


Figure 6 : Schéma thérapeutique de l'étude DA VINCI montrant les injections et les visites mensuelles pendant 12 mois. 0.5q4 = 0.5 mg toutes les 4 semaines ; 2q4 = 2 mg toutes les 4 semaines; 2q8 = 2 mg mensuel pendant 3 mois puis tous les mois; 2PRN = 2 mg mensuel pendant 3 mois puis en PRN; rectangles noirs = injections. Gris= si besoin (PRN). Rectangles blancs= injection sham Ovale= laser si besoin VEGF = vascular endothelial growth factor.

Les résultats à 1 an de l'étude DA VINCI sont significativement en faveur de l'aflibercept : les groupes aflibercept ont eu un gain d'AV moyen de 9,7 à 13,1 lettres (sans différences significatives entre les différents schémas) contre 2,5 lettres dans le groupe laser (125). Il existe aussi une diminution significative de l'épaisseur maculaire central dans les groupes aflibercept. Le nombre moyen d'injection était de 7,2 dans le groupe 2Q8 et 7,4 dans le groupe 2PRN.

Dans les études de phase III (VIVID et VISTA), deux schémas thérapeutiques (injections intravitréennes mensuelles de 2 mg d'aflibercept, ou série de 5 injections mensuelles suivies d'une injection de 2 mg tous les 2 mois) ont été comparées au traitement par laser. Les deux groupes de patients traités par aflibercept ont eu une amélioration rapide de l'AV par rapport au groupe laser :

- dans l'étude VISTA : gain de 10,7 versus 0,2 lettre, soit une différence de 10,45 lettres ($p < 0,0001$).

- dans l'étude VIVID : gain de 10,7 versus 1,2 lettre, soit une différence de 9,1 lettres ($p < 0,0001$). (37). Ce résultat s'est maintenu au cours de la deuxième année. Aucune différence n'a été observée entre les 2 schémas thérapeutiques. Une moindre progression de la RD a été observée chez les patients traités par aflibercept. La tolérance de l'aflibercept ainsi que ses effets secondaires sont comparables au ranibizumab.

AMM de l'aflibercept.

L'aflibercept (Eyléa®) a obtenu en 2015 une AMM dans le traitement de l'OMD.

Il est indiqué à la dose de 2mg (0,05cc) pour traiter la baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10e due à l'OMD de forme diffuse ou proche du centre de la macula.

La dose recommandée d'Eyléa® est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres (Eylea HAS 2015). Le remboursement de l'Eyléa® est effectif depuis le 25 août 2015.

Le DRCR.Net a comparé l'efficacité de 3 anti-VEGFs, le ranibizumab 0,3 mg (dose hors AMM en Europe), l'aflibercept 2mg, et le bécacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique c'est-à-dire : injections intravitréennes mensuelles jusqu'à l'obtention d'une acuité visuelle de 20/20 ou plus avec une épaisseur centrale de la rétine inférieure au seuil d'éligibilité pas d'amélioration ou de dégradation de la réponse aux 2 dernières injections (127). Ce schéma n'est pas celui recommandé par l'AMM de l'aflibercept. Globalement, une efficacité clinique équivalente a été obtenue pour les 3 traitements. A 52 semaines, la variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe aflibercept que dans le groupe ranibizumab (13,3 lettres versus 11,2 lettres, $p < 0,001$). Toutefois, la différence observée (2,1 lettres) n'est pas cliniquement pertinente (< 5 lettres) (127). Mais, des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 20/40, l'efficacité des trois traitements était identique. En revanche, lorsque l'acuité visuelle était inférieure à 20/50, l'aflibercept était plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou que le bécacizumab (+19, +14, et +12 lettres respectivement à un an).

5.4 Les corticoïdes

Deux corticoïdes ont une AMM pour le traitement de l'OMD : l'Ozurdex® (implant de

dexaméthasone biodégradable) et l'Iluvien® (acétonide de fluocinolone). La triamcinolone est utilisée hors AMM en France.

4 La Triamcinolone

L'acétonide de triamcinolone, un corticoïde synthétique de la famille des glucocorticoïdes, est commercialisé en France sous le nom de Kénacort retard® 40mg/ml. Il a l'AMM en rhumatologie dans le traitement de l'arthrose en poussé par voie intra articulaire et en dermatologie (cicatrice chéloïde). Il est administré hors AMM en ophtalmologie en injection intravitréenne de 4mg (0,1ml).

Des études de biodisponibilités et de pharmacocinétiques ont montré que l'effet thérapeutique d'une IVT de 4mg de triamcinolone durait environ 3 mois sur un œil non vitrectomisé et que la concentration du produit décroissait 1,5 fois plus vite dans un œil vitrectomisé (128,129).

Une revue de la littérature a montré que la triamcinolone améliorait à court terme l'acuité visuelle dans l'OMD mais l'effet à 6 mois n'était plus visible (130).

L'étude DRCCR.net de 2008 a comparé le traitement de l'OMD par laser aux injections de triamcinolone 1mg ou 4 mg. Les résultats à 4 mois montraient une amélioration de l'AV dans les groupes triamcinolone mais ces résultats n'étaient pas maintenus à 2 ans puisque l'acuité visuelle finale du groupe laser était supérieure à celle des groupes triamcinolone (19). De plus, les effets secondaires dans les groupes triamcinolone étaient nombreux : 23 à 51% de chirurgie de la cataracte et 16 à 33% des patients ont eu une augmentation de la PIO de plus de 10 mmHg. Cependant, on note un nombre relativement faible de 4 IVT sur une période de 36 mois ce qui est insuffisant compte tenu de la biodisponibilité du produit.

L'étude de DRCCR.net de 2010 a comparé les IVT de triamcinolone 4mg aux IVT de ranibizumab 2mg associés à un laser concomitant ou différé versus groupe laser seul. Les résultats à 1 an n'ont pas montré de différence entre le groupe triamcinolone et laser (25). Cependant dans le sous-groupe pseudo-phaque, l'amélioration de l'acuité visuelle était similaire dans les groupes ranibizumab et triamcinolone. La réduction de l'épaisseur maculaire centrale était similaire entre les groupes triamcinolone et ranibizumab. Les résultats à 2 ans sont similaires. La survenue d'une hypertension oculaire et d'une cataracte était notée dans plus de 50% des cas à 2 ans ce qui rend ce traitement difficilement envisageable au long court chez les phaqes.

5 L'implant de dexaméthasone (Ozurdex®)

La dexaméthasone (DEX) est un corticoïde 5 fois plus puissant que la triamcinolone avec une demi-vie d'élimination très courte (3,5 heures après IVT)(131).

L'Ozurdex® (Allergan Pharmaceuticals Ireland) est un implant biodégradable, contenant 700 µg de dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.

L'étude CHAMPLAIN de phase II a étudié l'efficacité de l'implant DEX 0,7mg sur les OMD chez des yeux vitrectomisés. L'acuité visuelle s'améliorait rapidement à 7 jours après l'injection pour atteindre un pic d'efficacité à 2-3 mois (30% des patients avaient une amélioration de l'AV ≥ 2 lignes à 2-3 mois). L'efficacité était moindre à 6 mois puisque seulement 21% des patients avaient maintenu un gain d'AV ≥ 2 lignes (21).

L'étude MEAD, comprenant deux essais multicentriques, randomisés, de phase III, et de design similaire a évalué l'efficacité et la tolérance d'un implant intravitréen comprenant deux doses de dexaméthasone pour traiter l'OMD, soit 0,7 mg de dexaméthasone (DEX 0,7), soit 0,35 mg de dexaméthasone (DEX 0,35), par rapport à un groupe placebo (22) sur un suivi de 3 ans. Le pourcentage de patients présentant une augmentation de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus à 3 ans a été significativement plus important avec DEX 0,7 (22%) et DEX 0,35 (18.4%) que dans le groupe contrôle (12%, $p \leq 0,018$).

Le gain moyen d'AV dans les groupes DEX a été meilleur comparé au groupe placebo jusqu'au 15e mois mais l'écart a diminué au cours de la 2e année principalement du à la formation d'une cataracte. L'amélioration de l'AV a été ré-observée après chirurgie de la cataracte chez le groupe phaques. Le gain moyen d'AV final chez les patients phaques a été de + 4,3 lettres (DEX 0,7) et + 4,7 lettres (DEX 0,35) contre +1,7 dans le groupe placebo. Dans le sous groupe pseudo-phaque, l'amélioration moyenne de l'AV a été constante et le gain d'AV final a été de + 6,5 lettre dans le groupe DEX 0,7 et + 5,9 dans le groupe DEX 0,35 contre +1,7 dans groupe placebo (différence statistiquement significative).

Le nombre moyen de réinjection dans les groupes DEX 0,7 et DEX 0,35 était de 4,1 et 4,4 respectivement.

Le taux de cataracte a été de 67,9% et de 64,1% pour DEX 0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement. Une augmentation de la PIO ≥ 10 mmHg a été observée dans 27,7% et 24,8% des yeux traités par DEX 0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement, et un patient dans chaque groupe ayant reçu de la dexaméthasone a eu besoin d'une chirurgie filtrante pour le glaucome.

Une étude comparant l'efficacité des injections répétées de bévacizumab et de l'implant de DEX 0,7mg n'a pas retrouvé de différence significative en terme de gain d'acuité visuelle à 1 an dans les 2 groupes (117). En revanche, la diminution moyenne de l'EMC était supérieure dans le groupe implant DEX (-187 µm versus -122µm). Le nombre d'injection était significativement moins important dans le groupe implant DEX que dans le groupe bévacizumab (2,7 versus 8,6).

Une étude a comparé l'efficacité d'un traitement combiné par implant de dexaméthasone associé à des IVT de bévacizumab aux IVT de bévacizumab en monothérapie chez les patients atteints OMD insuffisamment répondeurs aux anti-VEGF. Les résultats en terme de gain d'AV final à 1 an étaient similaires dans les 2 groupes mais il existait une plus grande diminution de l'EMC dans le groupe traitement combiné (133).

AMM implant de dexaméthasone (Ozurdex®)

L'Ozurdex® a obtenu une AMM pour l'OMD en 2014: « *l'Ozurdex® est un traitement de seconde intention dans la baisse d'acuité visuelle due à un oedème maculaire diabétique chez les patients adultes ayant une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 :*

- *pseudo-phaques en cas de d'oedème maculaire diffus ou focal atteignant le centre de la macula,*
- *insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.*
- *pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas. » (132)*

La question du remboursement de l'Ozurdex® dans le traitement de l'OMD est en cours de discussion.

L'utilisation de l'Ozurdex® dans l'OMD a été approuvée par la US Food and Drugs Administration (FDA) aux Etats-Unis depuis septembre 2014 également.

6 L'implant de fluocinolone (Iluvien®)

L'Iluvien® (Alimera sciences limitedest, UK) un implant non biodégradable de 190 µg d'acétonide de fluocinolone (AcF), injecté dans la cavité vitrénne à l'aide d'une aiguille

25G. Il permet la délivrance progressive de la fluocinolone sur une durée de 36 mois (environ 0,2 µg/jour).

L'Iluvien est actuellement disponible aux Etats-Unis (approuvé par la FDA), en Allemagne et au Royaume-Uni.

Les études randomisées FAME A et B ont démontré l'efficacité de ce traitement par rapport à un placebo pour améliorer l'acuité visuelle chez des patients atteints d'OMD réfractaire au laser (24). FAME A : Après 24 mois, le pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC \geq 15 lettres a été plus important dans le groupe AcF 0,2 µg/jour que dans le groupe injection simulée (26,8 % versus 14,7 %). La différence significative en faveur de l'AcF 0,2 µg/jour en termes de pourcentage de patients ayant eu un gain de MAVC \geq 15 lettres s'est maintenue après 30 mois mais pas à 36 mois. La variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale n'a pas été statistiquement différente entre les 2 groupes. Les résultats sont similaires dans l'étude FAME B. L'analyse en intention de traiter combinant les 2 études (FAME A et B) a montré un pourcentage plus élevé de patients ayant un gain de MAVC \geq 15 lettres après 36 mois dans le groupe AcF 0,2 µg/jour (28,7%) que dans le groupe placebo (18,9%, $p=0,018$). Le gain moyen d'AV était aussi significativement meilleur dans le groupe AcF 0,2 µg/jour versus placebo (5,3 vs 2,0 lettres). On note une proportion importante de patients (environ 30%) ayant arrêté prématurément l'étude.

Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important (avec un gain de MAVC \geq 15 lettres) chez les patients rapportant une durée d'OMD \geq 3 ans dans le groupe AcF 0,2 µg/jour que dans le groupe injection simulée :

- FAME A : 31,8 % versus 11,9 %, soit une différence de 20,0 % ($p = 0,004$)

- FAME B : 37,4 % versus 15,1 %, soit une différence de 22,3 % ($p = 0,006$)

Des résultats similaires ont été observés à 30 et 36 mois.

Plus de 80% des patients phaqes ont développé une cataracte à 3 ans et ont dû bénéficier d'une chirurgie. Le délai médian d'apparition de la cataracte rapporté a été d'environ 14 mois. L'incidence d'une augmentation de la PIO (37,1% et 45,5%, pour le groupe AcF 0,2 µg/jour et le groupe AcF 0,5 µg/jour respectivement), le besoin d'un traitement hypotonisant (38,4% et 47,3%, respectivement), la nécessité d'une chirurgie filtrante (4,8% et 8,1%, respectivement), et une trabéculoplastie (1,3% et 2,5%, respectivement) ont été supérieurs dans les 2 groupes traités par fluocinolone par rapport au groupe placebo.

AMM ILUVIEN :

L'Iluvien® a une AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante depuis juin 2013. Il est indiqué selon la HAS dans le cas suivant :

- *Traitement de dernière intention chez les patients ayant une baisse d'acuité visuelle liée à un œdème maculaire diabétique chronique insuffisamment répondeur aux autres traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.(134)*

5.5 Chirurgie Vitréo-maculaire

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique anatomique et partiellement fonctionnel de la vitrectomie en cas d'OMD associée à une traction vitréo-maculaire avérée, ou à une membrane épimaculaire épaisse et rétractile (40,135).

En l'absence de traction, les résultats de la vitrectomie ne sont pas probants. Plusieurs études randomisées ont été réalisées, utilisant des protocoles de traitement variables. La procédure de vitrectomie pouvait être associée à une IVT de triamcinolone et donc améliorer à court terme l'acuité visuelle par rapport au laser ou une IVT seule de triamcinolone (136).

Une méta analyse récente sur l'effet de la vitrectomie sur l'OMD a conclu qu'il y avait peu de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale pour œdème maculaire diabétique en l'absence de membrane épirétinienne ou de traction vitréo-maculaire (135).

Depuis 2013, l'ocriplasmine (JETREA 0,5 mg/0,2 ml) a obtenu l'AMM dans le traitement de la traction vitréomaculaire isolée ou associée à un trou maculaire de diamètre $\leq 400 \mu\text{m}$ et dont la symptomatologie ne nécessite pas d'emblée le recours à une vitrectomie. Son rôle n'a pas encore été évalué dans le traitement de l'OMD associé à une traction vitréo-maculaire (sans membrane épirétinienne) mais pourrait devenir une option thérapeutique intéressante (137).

Chapitre 6 : LES RECOMMANDATIONS DE PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

Les modalités thérapeutiques de l'OMD ont littéralement changé depuis ces dernières années avec l'apparition des anti-VEGF et des corticoïdes en injection intravitréenne. Le laser, traitement de référence encore il y a quelques années est actuellement limité aux indications d'OMD focal extra central menaçant la vision sans risque de lésion fovéolaire. En cas d'OMD central les injections intravitréennes de ranibizumab, aflibercept, bévacizumab, implant de dexaméthasone et implant de fluocinolone ont montré leur efficacité sur le gain d'acuité visuelle et la diminution de l'épaisseur maculaire centrale (1,22,127,138). En France les experts ont publié une recommandation récente sur la prise en charge thérapeutique de l'OMD s'appuyant sur les AMM des médicaments indiqués dans l'OMD (139).

6.1 Recommandations françaises de la Fédération France macula (FFM)

1 Quand traiter ?

- En l'absence de baisse de l'acuité visuelle : la prévention primaire par l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable (notamment équilibre glycémique et de la pression artérielle). Outre l'équilibration des facteurs systémiques, le seul traitement recommandé lorsque l'acuité visuelle est normale, est le traitement par laser, indiqué en cas d'OMD modéré.
- S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative :
 - S'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par injections intravitréennes, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD
 - Sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre car un trop grand retard à la mise en route du traitement par injections est délétère.

2 Comment traiter ?

En l'absence de baisse d'acuité visuelle significative (ou $AV \geq 6/10E$) : Outre l'équilibre des facteurs systémiques, le seul traitement à envisager est le laser.

- OM sans atteinte centrale : le traitement par laser est indiqué en cas d'OM modéré. Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée, et à distance prudente du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les microanévrismes) situées à plus de 750 à 1000 microns du centre de la macula seront traitées. L'application d'impacts de laser plus proches du centre de la macula, n'est pas recommandée.
- OM sévère (avec atteinte centrale) : si l'OMD est surtout secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes, un traitement par laser peut être réalisé, en respectant les précautions énoncées ci dessus. Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

En cas de baisse d'acuité visuelle significative due à un OMD sévère (c'est à dire avec atteinte centrale et $AV < 6/10e$) :

- Une vitrectomie peut être proposée en cas d'OMD tractionnel : c'est à dire s'il existe une traction vitréo-maculaire évidente en OCT, ou une membrane épimaculaire épaisse
- S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes.
- En l'absence de traction, un traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.

Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab Lucentis® et aflibercept Eyléa®) ou l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®).

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle,

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

Les anti-VEGF sont proposés également en cas de contre-indications à l'Ozurdex®.

Le choix entre les 2 anti-VEGFs disponibles, Lucentis® et Eyléa® sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le traitement par injections intravitréenne d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) pourra être proposé de première intention :

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

Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périfovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées.

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

Enfin, le traitement par ILUVIEN® pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous Ozurdex®.

3 Schéma thérapeutique et de surveillance

Traitement par Lucentis® (selon l'AMM) :

L'AMM recommande une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. .

En pratique, la stratégie recommandée par la Fédération France Macula est :

- Traitement d'induction par 3 à 4 injections mensuelles
- S'il existe une amélioration de l'acuité visuelle et/ou une diminution de l'épaisseur maculaire à l'issue de cette phase, le traitement sera poursuivi mensuellement jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale ainsi que la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire soient atteints, c'est à dire jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de modification de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale pendant trois évaluations mensuelles successives. L'OCT n'est pas le seul critère de réinjection contrairement à la DMLA exsudative.
- Après cette phase, deux stratégies sont possibles : soit suivi mensuel (ProReNata,

PRN), et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et /ou augmentation de l'épaisseur maculaire, soit stratégie « Treat and extend » comprenant des injections fixes réalisées avec des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récurrence de l'OMD.

- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire n'est observé après la phase d'induction, le traitement par Lucentis® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Traitement par Eyléa® (selon l'AMM):

A l'instauration du traitement, Eyléa® est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois.

L'AMM d'Eylea® indique qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections durant la première année. Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections.

Ultérieurement, il peut être utile en fonction du contexte clinique de réaliser, un bilan fonctionnel et morphologique supplémentaire entre les injections.

Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire n'est observé après la phase d'induction, le traitement par Eyléa® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eyléa®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Le calendrier de suivi doit être déterminé par l'ophtalmologiste.

Traitement par Ozurdex® :

La dose recommandée par la HAS est : d'un implant injecté par œil atteint et une nouvelle administration après environ 6 mois si le patient présente une BAV due à une récurrence de l'OMD.

L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. A noter qu'il n'y a pas de données concernant l'efficacité ou la tolérance suite à l'administration de doses répétées au-delà de 7 implants d'OZURDEX®.

Après la première injection, des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire.

En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la 1ère injection. Ultérieurement, des contrôles plus espacés seront possibles.

Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire n'est observé après la première injection, ou si une hypertonie oculaire sévère non contrôlable survient, le traitement par Ozurdex® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Traitement par Iluvien® :

La dose recommandée par l'AMM est d'un implant d'ILUVIEN dans l'oeil atteint. L'administration simultanée dans les deux yeux n'est pas recommandée. Un autre implant peut être administré après 12 mois si le patient présente une perte d'acuité visuelle ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne secondaire à une récurrence ou à une aggravation de l'œdème maculaire diabétique. Des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au septième jour. Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les trois mois.

4 Cas particuliers

– Grossesse : un OMD peut survenir au cours de la grossesse, lors de l'aggravation de la RD. Celle ci peut survenir, en fin de deuxième trimestre de grossesse, notamment lorsque la grossesse n'a pas été programmée et qu'une équilibration rapide de la glycémie a été nécessaire. Il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGFs doivent être évités pendant la grossesse.

– Rétinopathie diabétique floride et OMD : la RD floride est une forme rare mais grave de RD survenant chez le sujet jeune diabétique, remarquable par son évolutivité très rapide. Elle se caractérise par une ischémie rétinienne sévère, pouvant se compliquer très rapidement de néovascularisation, pouvant même atteindre le pôle postérieur. Une photocoagulation

panrétinienne (PPR) rapide est indiquée dans ces formes graves de RD floride. La présence d'un OMD est habituelle en cas d'aggravation rapide de la RD. Cet OMD est principalement lié à l'ischémie rétinienne sévère et donc probablement au taux élevé de facteurs de croissance dans la cavité vitréenne. Si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD, même si l'injection d'anti-VEGFs permet de réaliser plus lentement et donc avec moins de risque la PPR. Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement de choix est le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs. En cas de fibrose associée à la néovascularisation, on sera vigilant sur le risque de rétraction de la fibrose induite par les anti-VEGFs.

– La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD pré-existant. L'aggravation survient en général environ 6 semaines après la chirurgie. En cas d'OMD pré-existant atteignant la région centrale, un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs ou par Ozurdex® sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en post opératoire. En cas d'apparition d'un OMD atteignant la région centrale après la chirurgie, le traitement de choix est l'Ozurdex® en l'absence de contre indications, du fait de la composante inflammatoire.

– Oeil vitrectomisé : du fait de l'absence de gel vitréen, une clairance plus rapide des produits injectés dans le vitré peut être observée. Avec l'implant de dexaméthasone, les études ont montré des concentrations vitréennes de dexaméthasone équivalentes dans les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés(21). Peu de données sont disponibles concernant les anti-VEGFs.

5 Facteurs influençant le choix des traitements

Outre le contrôle des facteurs systémiques, le choix du traitement dépendra :

- de l'acuité visuelle et de la gêne fonctionnelle ressentie par le patient, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment du besoin de conduire (Tableau 3)
- du type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes)
- de la présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD
- de la sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne
- de l'état du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaquie, implant à fixation irienne, aphaquie

- de la pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome
- de la possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient
- de l'existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)

		SURVEILLANCE	LASER	ANTI-VEGFs	OZURDEX®
Pas de baisse visuelle					
	OM modéré		+		
	OM sévère, microanévrismes loin du centre		+		
	OM sévère, microanévrismes peu nombreux ou près du centre	+			
Baisse visuelle significative					
	Absence de cataracte			+	+/-
	Pseudophaquie			+	+
	Suivi mensuel non possible				+
	Glaucome évolué ou non contrôlé			+	
	Ischémie rétinienne sévère			+	
	ATCD cardio-vasculaires récents				+
	Grossesse	+			
	Pré et Post chirurgie de la cataracte			+/-	+
	ATCD oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)			+	
	Œil vitrectomisé			+/-	+

Tableau 3 : principaux facteurs influençant le choix de 1ere intention d'un OMD (Source : recommandations de la FFM –prise en charge de l'OMD- 2015)

6.2 Autres Recommandations sur l'OMD

The Royal College of Ophthalmologists (UK) a publiée en 2012 une recommandation sur la prise en charge de la maculopathie diabétique (140). Ses protocoles recommandés sont présentés dans le Tableau 4.

OMCS	Œdème maculaire central	Acuité visuel	Phaque/pseudo-phaque	OCT	Options Thérapeutiques
oui	non				laser
oui	oui	Normal ou > 78 lettres			Laser ou surveillance rapprochée si la zone de fuite est trop proche du centre
oui	oui	Oui (AV entre 78-24)	phaque	EMC > 250µm	IVT d'anti-VEGF associé ou non au laser. Si absence de réponse aux anti-VEGF : implant de fluocinolone en 2e intention.
Oui	Oui	Oui (AV entre 78-24 lettres)	Pseudo-phaque	EMC > 250µm	1ere intention : IVT d'anti-VEGF ou de triamcinolone associé ou non

					au laser. 2eme intention : implant de fluocinolone
oui	oui	< 24 lettres	Pseudo-phaque	EMC> 250µm	-Surveillance si absence de réponse ou laser ou ischémie maculaire. Ou IVT d'anti-VEGF ou implant de fluocinolone
oui	oui		Phaque ou pseudo-phaque	Traction vitréo- maculaire	Vitrectomie associée ou non aux IVT d'anti-VEGF ou IVT de corticoïde.

Tableau 4 : Recommandations anglaises sur la prise en charge de l'OMD: OMCS = œdème maculaire cliniquement significatif (défini selon les critères de l'ETDRS). EMC= épaisseur maculaire centrale. (Source : Royal College of Ophthalmologists 2012)

Les IVT d'anti-VEGF concernent le ranibizumab ou le bévécizumab.

Le régime thérapeutique consiste en une IVT mensuelle pendant 4 à 6 mois suivi d'une phase en PRN jusqu'à obtention d'une AV stable ou d'un assèchement de l'OMD à l'OCT.

Le suivi des patients traités par anti-VEGF doit être mensuelle avec la mesure de l'AV et un OCT pendant au moins 1 an. Ensuite le rythme de suivi peut être allongé jusqu'à 16 semaines maximum entre 2 consultations.

Les patients traités par IVT de corticoïde (triamcinolone ou implant de fluocinolone) doivent avoir un suivi régulier de la tension oculaire.

Cette recommandation datant de 2012, ne prenait pas en compte les traitements par aflibercept et l'implant de dexaméthasone. Ces derniers ont obtenu l'approbation de la National Institute of Health and Care Excellence (NICE, équivalent de la HAS en France) dans l'indication du traitement d'une baisse d'acuité visuelle due à un OMD en 2015.

Il n'existe pas de recommandation actuelle américaine claire et précise sur la prise en charge de l'OMD (141). Les médicaments ayant obtenu l'autorisation de la FDA dans le traitement de l'OMD sont : le ranibizumab (Lucentis®), l'aflibercept (Eyléa®), l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) et l'implant de fluocinolone (Iluvien®). Cependant aux Etats-Unis, le ranibizumab est commercialisé à la dose de 0.3mg dans l'indication de l'OMD (versus 0.5 mg en Europe)

Deuxième partie : Les études des pratiques cliniques en situation de vie réelle dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et l'OMD

Ces dernières années, des études « real-life » ont permis afin de dresser un tableau des résultats en situation réelle et de comparer ses propres résultats aux grandes études randomisées aux protocoles stricts.

Ces études visent à confirmer en vie réelle la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, qui peut être confrontée à des difficultés de mise en place ou d'atteinte des résultats démontrés par les études.

Chapitre 1 : Les Etudes des pratiques cliniques en situation de vie réelle dans la DMLA

Evaluation des pratiques

Dans une étude d'enquête pratique en France, 162 ophtalmologistes (dont 60 rétiniologues) ont été questionnés sur les sujets de parcours de soins, de dépistage, de suivi et de protocoles de traitement dans la DMLA. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une présentation à la Société Française d'Ophtalmologie en 2014 (Dr Gualino et al.) (142). On peut retenir de cette étude que la prise en charge de la DMLA exsudative est de plus en plus rapide (délai entre diagnostic et 1er IVT en général < 10j et délai rapide de re-consultation lors d'une récurrence). La capacité des assistants téléphoniques à reconnaître le degré d'urgence est très importante. Le protocole 3 IVT mensuelles initiales suivi du traitement par PRN est le plus souvent utilisé (> 70%) mais que des difficultés de mise en place existent du fait de l'organisation des structures ou de l'organisation personnelle des patients.

Evaluation en vie réelle des résultats fonctionnels

Le traitement de la DMLA exsudative par le ranibizumab en pratique réelle a été plusieurs fois étudié en France et dans le monde (143,144).

Ces études ont retrouvé un moindre gain d'AV à 1 an par rapport aux études pivots (MARINA, ANCHOR, PRONTO) avec des consultations de contrôle moins fréquentes et un nombre moins important d'injections (145–147) comme le recommande l'AMM du ranibizumab. L'efficacité des anti-VEGF sur le gain d'AV après la phase initiale n'était pas maintenue (144). Ces études ont permis de souligner l'importance du traitement d'induction, du suivi mensuel ainsi que de la rapidité de re-traitement dans une récurrence lors d'une DMLA exsudative.

Chapitre 2 : Les études des pratiques cliniques en situation de vie réelle dans l'OMD

Devant le développement des nouveaux traitements intravitréens de l'œdème maculaire diabétique, la prise en charge de ce dernier a considérablement changé. Les traitements par IVT (anti-VEGF ou corticoïdes) sont maintenant recommandés en première intention dans le traitement de l'OMD central. Le choix du traitement dépend du terrain du patient et reste à la libre appréciation des médecins.

Peu d'études de vie réelle analysent la prise en charge des patients atteints d'OMD depuis l'arrivée des nouveaux traitements dans l'OMD.

Evaluation des pratiques

En 2010, une étude canadienne a été la première à évaluer sur les modèles d'exercices des rétiniologues pour le traitement de l'OMD (148). Un questionnaire d'investigation a été envoyé à tous les rétiniologues répertoriés de la Société canadienne d'ophtalmologie et portait sur le traitement des différents types d'OMD. 78% des spécialistes préféraient le laser en première intention pour traiter un OMD avec microanévrismes en dehors de la zone

avasculaire centrale (ZAC). Les IVT d'anti-VEGF étaient choisies en deuxième intention si le patient était non répondeur au laser. Pour un OMD avec microanévrismes situés dans la ZAC, les anti-VEGF étaient utilisés en première intention dans 54% des cas. La majorité des spécialistes considéraient qu'un patient était résistant après 3 IVT d'anti-VEGF. Le traitement de deuxième intention dans ce cas était les IVT d'acétonide de triamcinolone. Pour l'OMD diffus central, le traitement de première intention était le laser maculaire, puis IVT d'anti-VEGF en deuxième intention si le patient était non répondeur au laser. 65,6% des spécialistes adressaient un patient atteint d'OMD au médecin généraliste pour un bilan de la tension artérielle. La majorité des spécialistes indiquaient une vitrectomie pour un OMD avec traction-vitréomaculaire prouvée ou pour un OMD résistant à tous les autres traitements. Seulement 37,7% des spécialistes faisaient un OCT pour confirmer un OMD et 19,7% une angiographie à la fluorescéine.

En conclusion, cette étude a constaté une utilisation plus fréquente de l'OCT et des anti-VEGF dans le diagnostic et le traitement de l'OMD. Elle a révélé de façon intéressante des informations sur comment était prise en charge un OMD au Canada en 2010 mais la pratique a probablement évolué depuis la disponibilité d'un large éventail de traitement.

Evaluation en vie réelle des résultats fonctionnels

Des études évaluant l'utilisation des anti-VEGF (ranibizumab et bévacizumab) en pratique réelle dans l'OMD ont été présentées au congrès *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO) en 2014 et 2015 et ont montré des résultats contradictoires aux Etats-Unis et en Grande Bretagne.

Une étude rétrospective observationnelle américaine de 2007 à 2012 a retrouvé une plus faible fréquence d'injections d'anti-VEGF (2,7 injections par an) et un gain d'AV moins important (+ 5,4 lettres en 12 mois) en vie réelle que par rapport aux études princeps RESTORE ou RISE and RIDE (149).

Une autre étude anglaise reprenant les données des patients traités par ranibizumab pour OMD dans la base de donnée du National Health Service (NHS) a retrouvé que le nombre d'injections et le gain d'AV étaient similaires aux études princeps. Les recommandations de la UK NHS NICE (National institute of health and care excellence) sur l'utilisation du ranibizumab semblaient être bien appliquées dans la vie réelle (150).

En France, l'équipe de Lariboisière a évalué l'efficacité et la tolérance du ranibizumab chez les patients atteints d'OMD en pratique clinique dans la vie réelle (151). 68 yeux de 49 patients ont été inclus avec un suivi de 24 mois. Les patients ont été traités par des injections mensuelles de ranibizumab jusqu'à l'obtention d'une AV stable puis PRN. L'efficacité du ranibizumab sur le gain d'AV et la diminution de l'EMC ont été similaires comparés aux études pivots (DRCRnet, RESTORE) avec un bon profil de tolérance sur le plan systémique et local. Cette amélioration fonctionnelle et anatomique s'est maintenue à la deuxième année du traitement avec moins d'injections (7 IVT en moyenne la 1ère année contre 2 en moyenne la 2ème année).

Une récente étude américaine monocentrique du Kentucky a évalué le changement de stratégie thérapeutique depuis l'avènement des anti-VEGF (137). Elle a revu les registres de 1861 patients traités pour un OMD de 2003 à 2013 et a évalué le nombre moyen de consultation en ophtalmologie par an, le type de traitement choisi, la différence d'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale du début à la fin du suivi. Les traitements disponibles à l'époque étaient le laser, les IVT de bécavizumab, les IVT de triamcinolone, ou l'association des IVT de bécavizumab et de triamcinolone (traitement combiné). Parmi les 1861 patients, 372 avaient bénéficié d'un traitement par laser mais seulement 4 patients avaient eu un laser dans les 3 dernières années. Les IVT ont supplanté le laser puisque la proportion de patients traités par IVT est passée de 0% (2003) à 100% (2013) en 10 ans. Parmi les patients ayant reçus les IVT : 75,8% ont eu des IVT de bécavizumab, 9,5% des IVT de triamcinolone et 9,5% un traitement combiné (Figure 7).

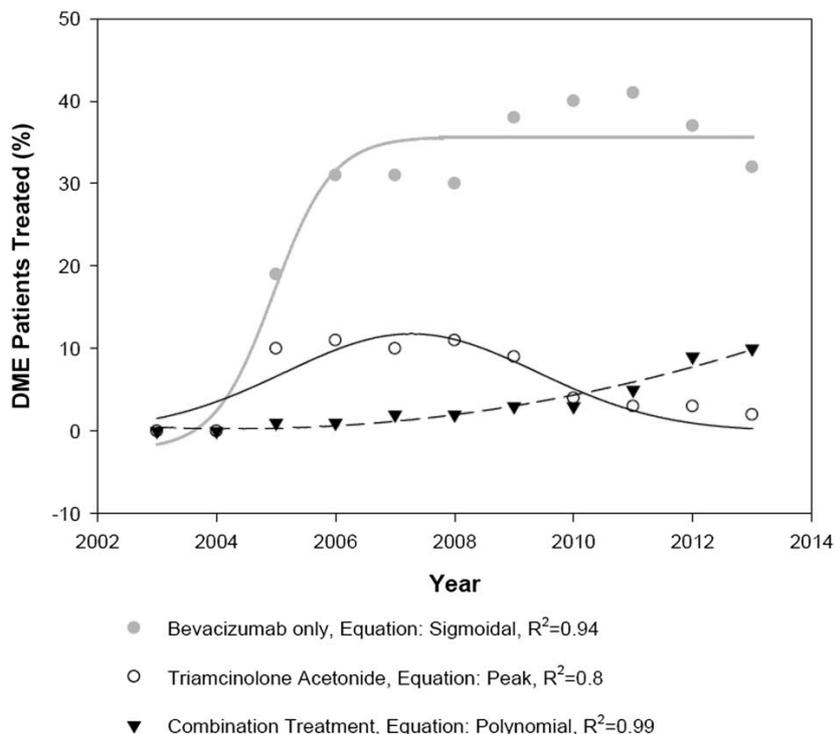


Figure 7 : pourcentage de patients traités pas des injections intravitréennes (IVT). La proportion de patients traités par bévacizumab en monothérapie a considérablement augmenté alors que l'utilisation des IVT de triamcinolone a diminué (1).

L'utilisation des IVT d'anti-VEGF a conduit à une augmentation du nombre des consultations qui est passé de 3 ± 2 visites (en 2003) à 9 ± 2 (en 2013) par an.

Le gain d'acuité visuelle s'est aussi amélioré en passant de 0,01 ($\pm 0,1$) unité logMAR (équivalent à une ligne en Snellen) en 2003 à 0,3 ($\pm 0,2$) unité logMAR (équivalent à 2 lignes Snellen) en 2013. Les résultats sur la diminution de l'épaisseur maculaire centrale sont meilleurs en 2013 qu'en 2004.

L'utilisation du bévacizumab est critiquable puisqu'il n'a pas l'approbation de la FDA dans le traitement de l'OMD mais les auteurs le justifient par un choix financier : une dose de ranibizumab coûterait 2023\$ contre 55\$ pour le bévacizumab.

Cette étude reflète néanmoins le paysage actuel (mais dans un seul centre) sur la prise en charge de l'OMD aux Etats-Unis.

Troisième partie : ETAT DES LIEUX SUR LA PRISE EN CHARGE DE L'OMD EN FRANCE

Actuellement, il n'existe pas d'analyse des tendances dans la pratique des traitements de l'OMD en France. Les options thérapeutiques dans l'OMD étant nombreuses, leurs utilisations semblent très variées selon les médecins. Nous avons décidé de mener une enquête auprès des ophtalmologistes spécialisés dans les pathologies réiniennes afin d'évaluer les pratiques d'exercices pour le diagnostic et le traitement de l'OMD.

METHODES

Un questionnaire d'investigation a été préparé avec les ophtalmologistes spécialisés de l'équipe de l'hôpital d'Avicenne (CHU Bobigny, Seine Saint-Denis, Ile de France) et du Centre d'Imagerie et de Laser (CIL, 75015 Paris, Ile de France). Les questions posées concernaient spécifiquement les pratiques dans l'OMD sur les thèmes suivants : moyens diagnostics, facteurs influençant le choix thérapeutique, traitement de l'OMD focal, traitement de première et deuxième intention dans l'OMD diffus central, protocole de traitement des anti-VEGF, critères de re-traitement ou de changement de molécule et enfin quelques questions générale sur la pratique des IVT. Le questionnaire est présenté en annexe 1.

En avril 2015, ce questionnaire de 31 questions a été envoyé par e-mail à 183 ophtalmologistes spécialisés en rétine (médicale ou chirurgicale) inscrits à la Société Française d'ophtalmologie et au Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR). Un mail de rappel a été envoyé 1 mois après le premier e-mail. Les réponses ont été recueillies anonymement et analysées grâce à un logiciel de sondage français (Evalandgo.fr). Ce sondage étant indépendant des laboratoires pharmaceutiques, aucune compensation financière n'était prévue pour les répondants.

RESULTATS

Caractéristiques des ophtalmologistes répondants :

95 sur 183 ophtalmologistes ont répondu au questionnaire intégralement soit un taux de réponse de 52%. Leur sous-spécialité en rétine médicale ou chirurgicale n'a pas été prise en compte.

En ce qui concerne leur mode d'exercice, 37 (39%) d'entre-deux étaient hospitaliers, 28 (30%) avaient une activité libérale exclusive, et 30 (31%) une activité mixte (hospitalier et libérale).

La majorité des ophtalmologistes répondants exerçaient en Ile de France 52 (54%), 17 (18%) dans les régions du Sud, 10 (10%) dans les régions Ouest, 6 (6%) en régions Centre, 4 (4%) en régions Nord, 3 (3%) dans les régions EST, et 3 (3%) dans les DOM-TOM.

Provenance des patients atteints d'OMD :

Les patients atteints d'OMD vus par les spécialistes étaient majoritairement adressés par un collègue ophtalmologiste (75%), ou un médecin endocrinologue/diabétologue (39%).

Diagnostic et bilan d'un patient atteint d'OMD

Les échelles d'évaluation de l'AV les plus utilisées étaient l'ETDRS (pour 61%) et le Monoyer de loin (pour 62%). L'échelle de Parinaud était le plus utilisé pour l'AV de près (pour 44%).

100% des spécialistes pratiquaient un OCT maculaire pour diagnostiquer un OMD. Seulement 38 (40%) d'entre-eux faisaient une angiographie à la fluorescéine.

90 (95%) des spécialistes faisaient systématiquement un OCT maculaire lors d'une baisse d'acuité visuelle (BAV) chez un diabétique.

100% des spécialistes recherchaient l'existence d'une hypertension artérielle (HTA) chez les patients. Les autres facteurs systémiques les plus recherchés étaient : l'équilibre glycémique avec l'HbA1c (99%), durée du diabète (92%), type de diabète (86%) et traitement par insuline (74%). Les facteurs peu recherchés étaient l'intoxication alcool-tabagique (22%), l'index de masse corporelle (27%) et les ATCD cardio-vasculaires (43%). (Figure 8)

Quels sont les facteurs de risques (FDR) systémiques et les facteurs associés que vous recherchez pour faire le bilan d'un OMD? (plusieurs réponses)

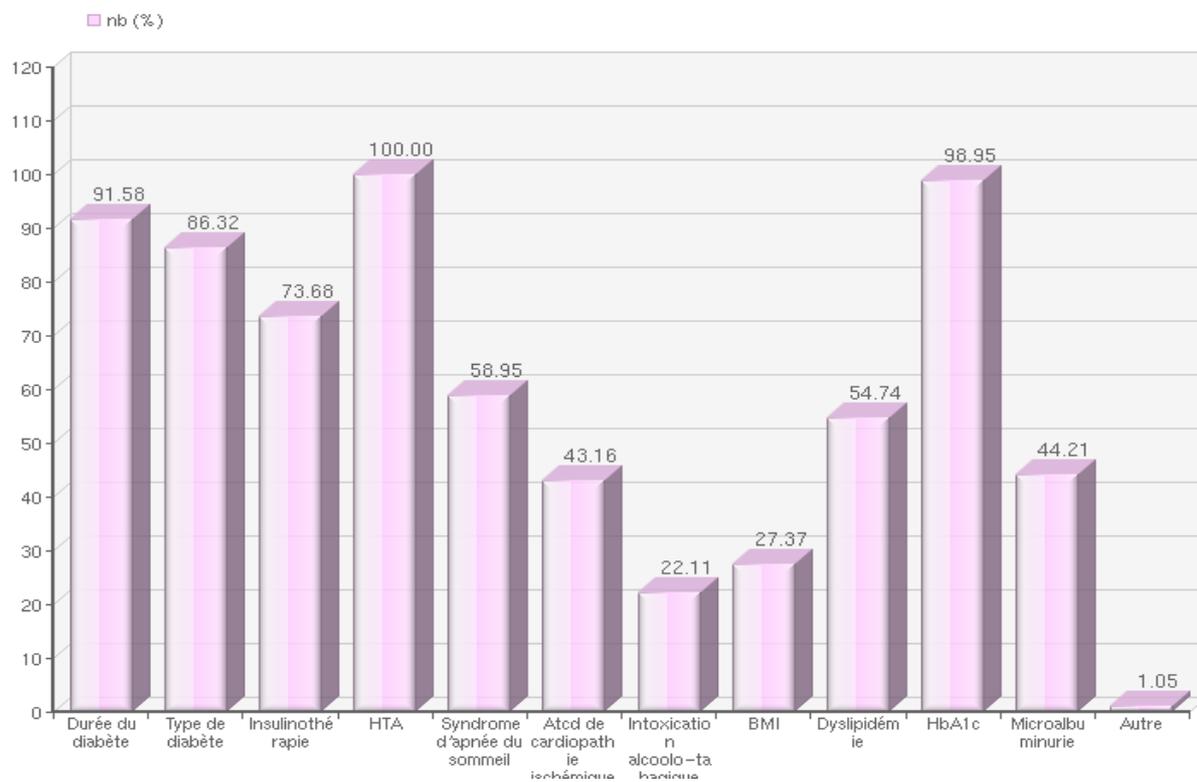


Figure 8 : répartition en pourcentage des facteurs systémiques recherchés lors d'un bilan d'œdème maculaire diabétique.

Degré d'AV en dessous duquel un traitement est instauré dans l'OMD :

30 (32%) spécialistes instauraient un traitement pour l'OMD en dessous de 5/10e. 7 (7%) spécialistes considéraient qu'il fallait instaurer le traitement selon la gêne du patient quelque soit le niveau d'AV. 58 (61%) spécialistes n'attendaient pas que l'AV soit en dessous de 5/10e pour traiter un OMD : 24 (25%) initiaient un traitement à partir de AV < 7/10e et 34 (36%) à partir de AV < 6/10e.

Choix influençant le traitement de première intention.

Considérant que toutes les molécules ayant l'AMM étaient remboursées, les facteurs principaux influençant le choix des spécialistes dans le traitement de première intention

étaient : le gain d'AV (95,8% des spécialistes) avant l'amélioration anatomique (90,3%) et la possibilité d'un suivi mensuel (87,1%). Les facteurs qui entraient le moins en jeu dans le choix du traitement étaient la rapidité d'action du produit (75,3%), le coût du traitement (70,2%) et le risque cardio-vasculaire (66,3%). (Figure 9)

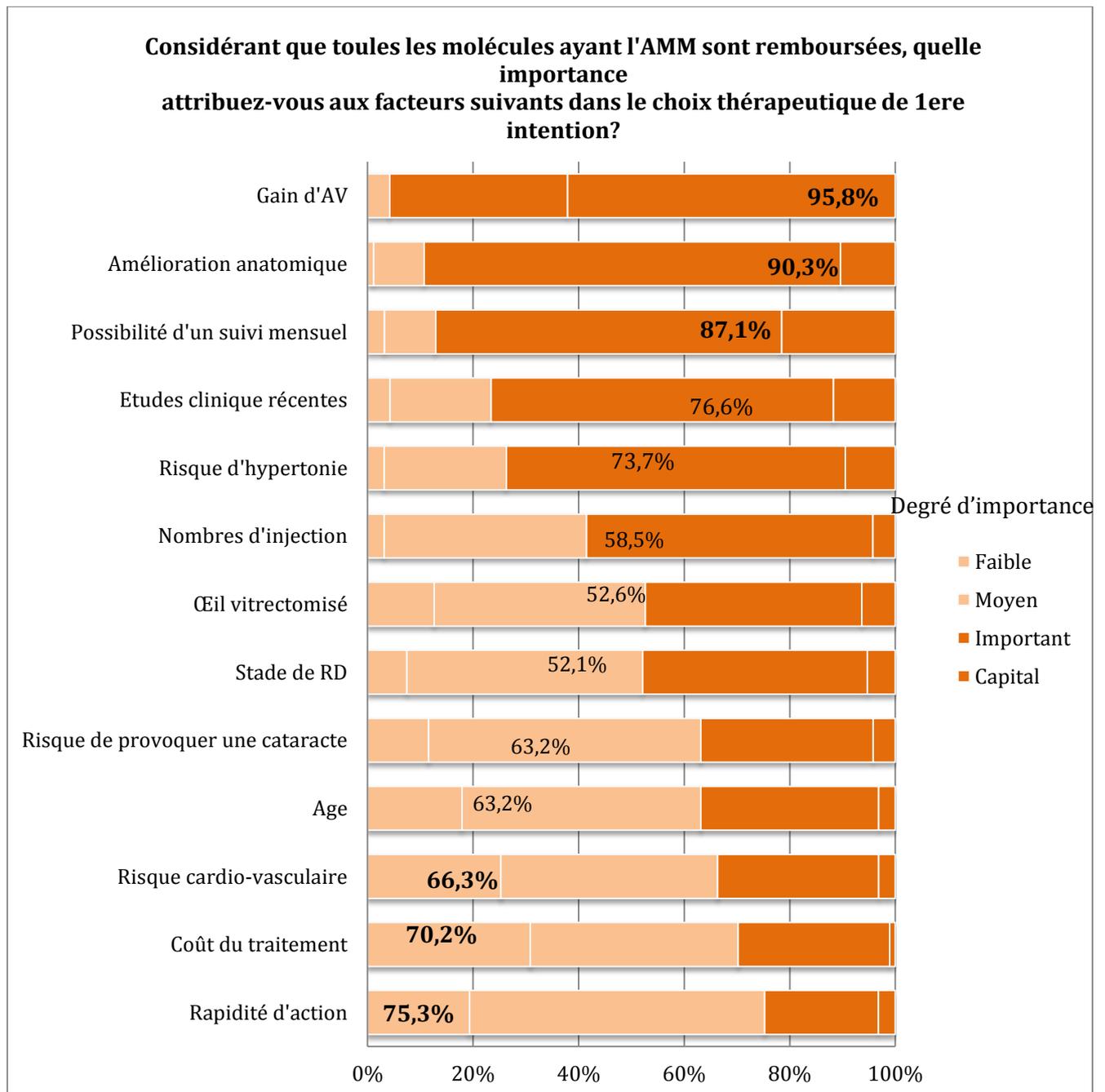


Figure 9: distribution en pourcentage de l'importance attribuée aux facteurs influençant le choix thérapeutiques en première intention.

OMD focal extra-central :

Pour 89 (94%) spécialistes, le traitement de première intention d'un OMD focal extra-central restait la photocoagulation au laser.

OMD central

Patients phaques

Les IVT de ranibizumab étaient choisis en première intention dans un OMD central chez un patient phaqué dans 55,8% des cas (en moyenne). L'affibercept, l'implant de dexaméthasone et le bévacizumab étaient choisis respectivement dans 25,3%, 12,3% et 3,7% des cas (en moyenne). (Figure 10).

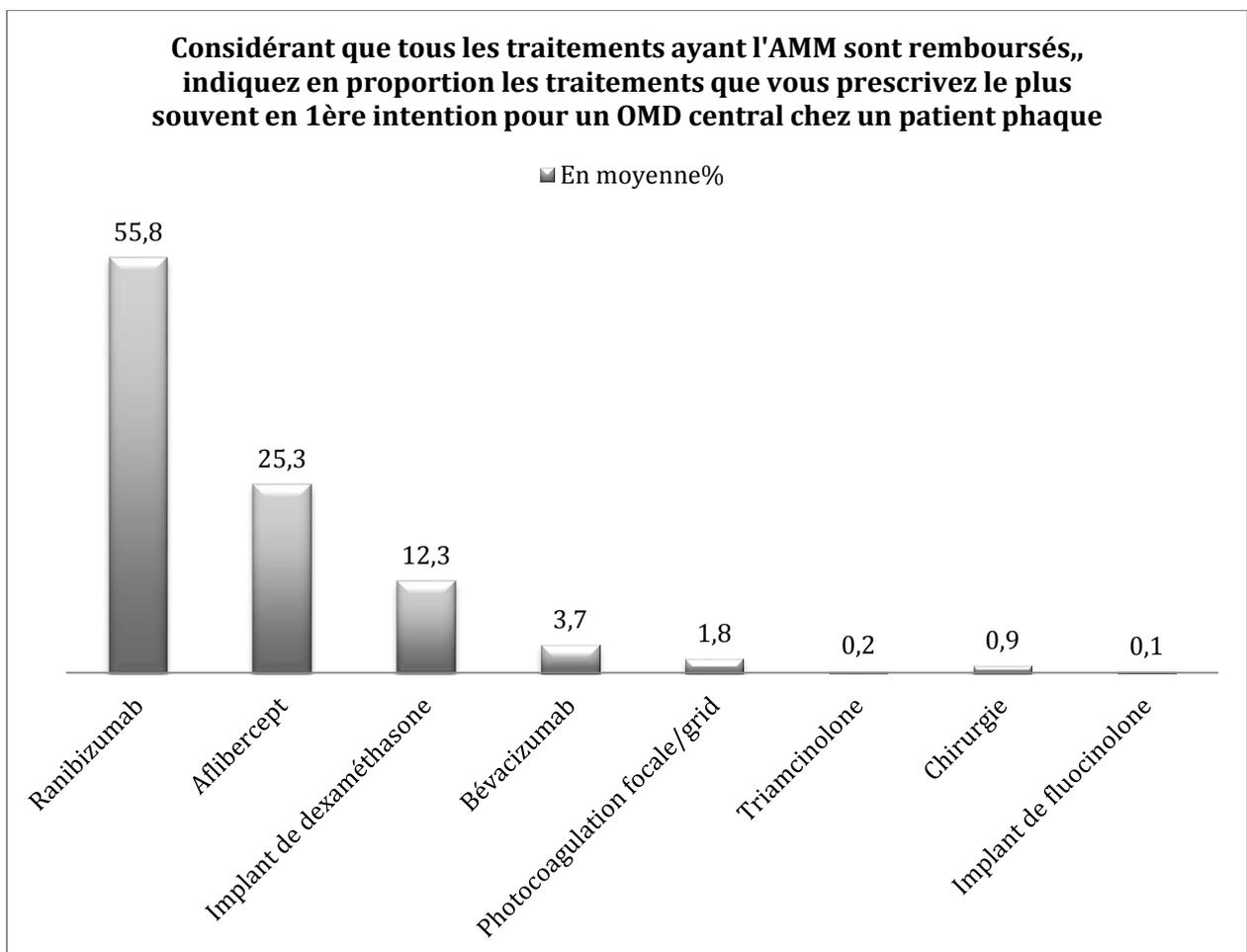


Figure 10: traitement de première intention (en pourcentage) pour un OMD central chez un patient phaqué.

Le traitement de deuxième intention le plus choisi, en cas d'échec du ranibizumab, était l'aflibercept pour 51 (54%) spécialistes et l'implant de dexaméthasone pour 46 (48%)

spécialistes (Figure 11). La photocoagulation par laser était choisie par 4 (4%) des spécialistes seulement en deuxième intention.

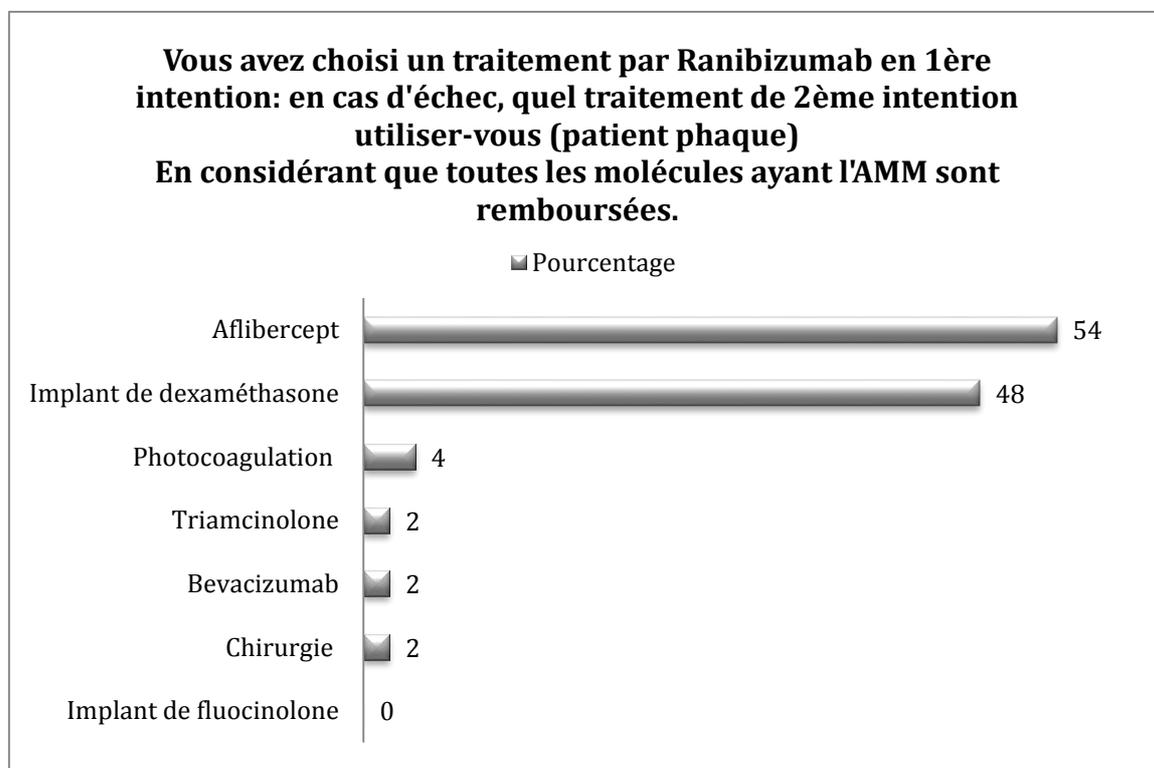


Figure 11 : traitement de seconde intention si échec du ranibizumab dans un OMD central chez un patient phaqué (en pourcentage).

Patients pseudo-phaques

Chez les patients pseudo-phaques, le traitement de première intention choisi par les spécialistes était en premier le ranibizumab dans 41% des cas suivi de l'implant de dexaméthasone dans 35,6%, l'aflibercept dans 16,5% et le bévacizumab dans 2,8% en moyenne (Figure 12).

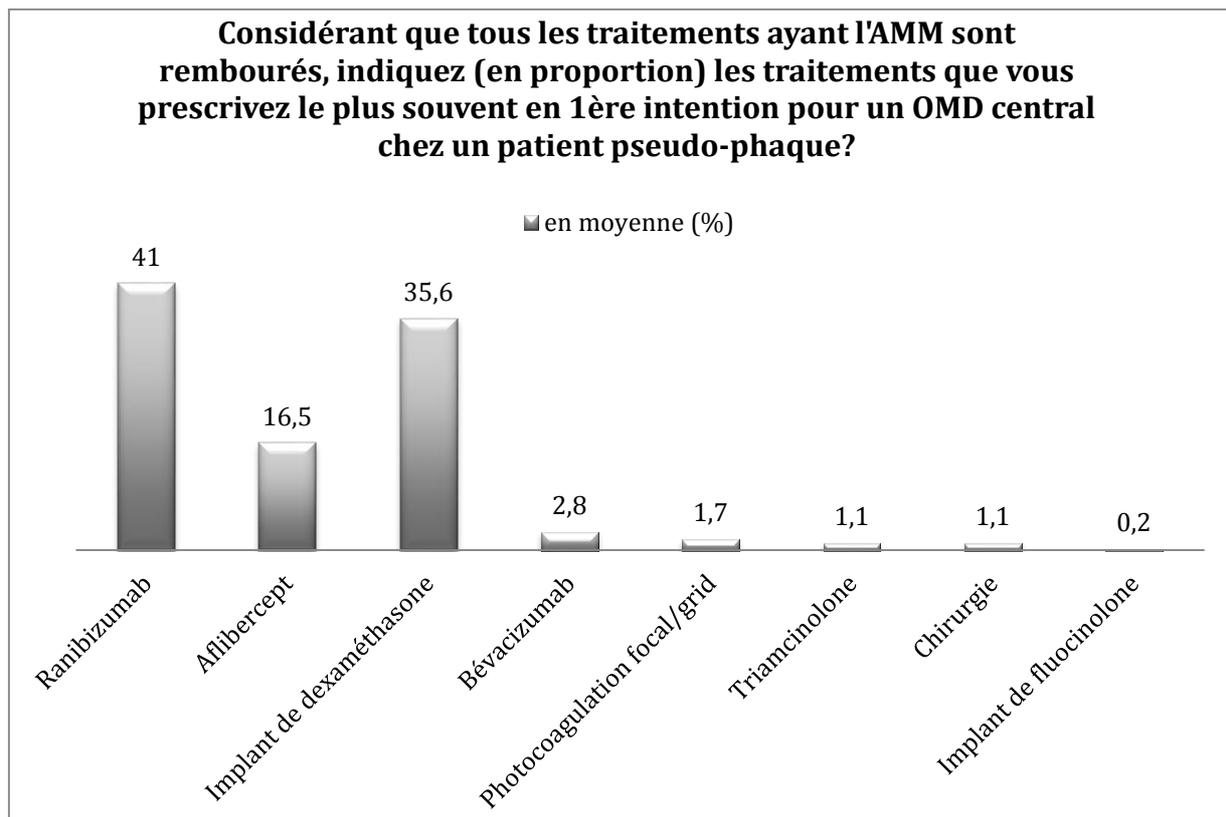


Figure 12 : traitement de première intention (en pourcentage) pour un OMD central chez un patient pseudo-paque.

En cas d'échec de l'implant de dexaméthasone en première intention (paque ou pseudo-paque), les IVT d'anti-VEGF étaient prescrits en seconde intention par la majorité des spécialistes : 69 (73%) choisissaient le ranibizumab et 36 (38%) l'aflibercept (Figure 13). 2 spécialistes avaient répondu bévacizumab et 2 la chirurgie vitréo-maculaire.

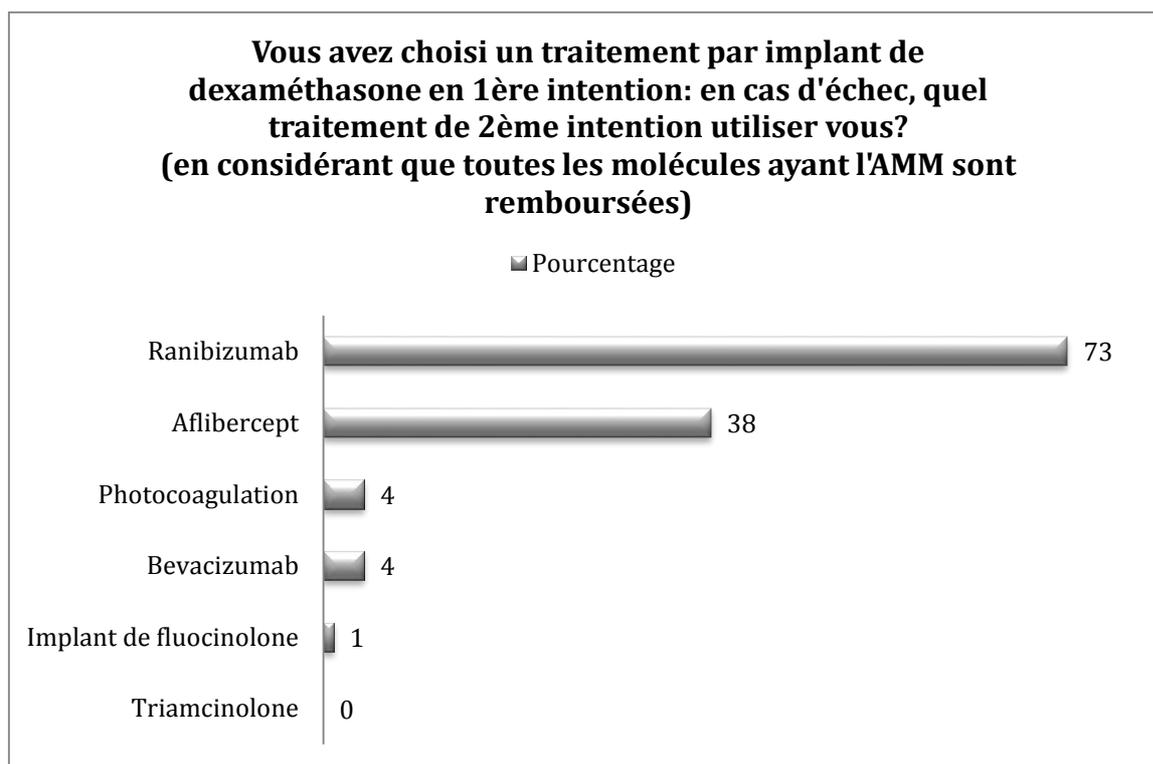


Figure 13 : traitement de seconde intention si échec de l'implant de dexaméthasone dans un OMD central (en pourcentage)

Délai de traitement :

Pour 59 (62,11%) des spécialistes, le délai entre le diagnostic d'un OMD avec BAV et son traitement était de 3-6 mois en cas de facteurs systémiques non optimisés. Néanmoins, 9 (10%) des spécialistes estimaient qu'il fallait traiter dans le mois suivant le diagnostic même en cas de facteurs systémiques non optimisés.

En cas de facteurs de risques optimisés, 65 (68%) des spécialistes initiaient le traitement de l'OMD dans le mois et 25 (26%) entre 1 à 2 mois après le diagnostic.

Stratégie thérapeutique lors du traitement par anti-VEGF.

La majorité des spécialistes (81 soit 85%) prescrivait 3 IVT initiales de ranibizumab au début du traitement avant de réévaluer l'OMD. 10 (11%) spécialistes ne prescrivait qu'une seule injection de ranibizumab avant la réévaluation.

Après la phase d'initiation du ranibizumab, la stratégie la plus choisie était le PRN pour 35 (37%) spécialistes. Un rythme de suivi personnalisé était utilisé par 30 (32%) spécialistes, le régime de suivi mensuel dans 19% (18) et Treat and extend dans 11% (10) des cas.

29 (31%) spécialistes considéraient qu'un patient était non-répondeur aux anti-VEGF après au minimum 6 IVT, 27 (28%) d'entre-eux considéraient qu'un patient était non répondeur après 4 IVT. 37 (39%) spécialistes estimaient qu'un patient était non répondeur après 3 IVT.

Stratégie thérapeutique lors du traitement par implant de dexaméthasone

57 (61%) des spécialistes acceptaient un délai minimal de réinjection de l'implant de dexaméthasone de 4 mois et 27 (29%) de 3 mois. Seulement 6 (6%) spécialistes jugeaient que le délai minimum de réinjection était de 6 mois.

Le rythme de surveillance après une IVT d'implant de dexaméthasone était d'une visite à 1 mois puis une à 4 mois pour 43 (45%) spécialistes. 31(33%) spécialistes faisaient un de suivi tous les 2 mois et 16 (17%) tous les mois.

34 (36%) spécialistes prescrivaient parfois des IVT d'anti-VEGF entre les réinjection d'implants de dexaméthasone.

Critères d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

La majorité des spécialistes estimaient que l'association de l'acuité visuelle avec l'aspect anatomique à l'OCT étaient les critères d'évaluation d'efficacité thérapeutique (98%) et de retraitement (85%) dans l'OMD. 12 (12%) spécialistes considéraient que seule l'AV suffisait comme critère de re-traitement principal.

En cas de bonne réponse thérapeutique, 68 (72%) spécialistes suspendaient les IVT lorsqu'il y avait stabilisation de l'épaisseur maculaire et de l'acuité visuelle associée. 21 (22%) stoppaient les IVT après stabilisation de l'acuité visuelle quelque soit l'OCT et 5 (5%) stoppaient les IVT après obtention de l'assèchement de l'OMD quelque soit l'AV.

Les principaux critères qui conduisaient à un arrêt ou un changement de traitement étaient : une absence de réponse anatomique associée à une absence de réponse fonctionnelle (pour 87

soit 95% des spécialistes), une absence de gain d'AV après multiples IVT (pour 72 soit 76,6%) ou une ischémie maculaire prouvée (pour 58 soit 62%) (Figure 14).

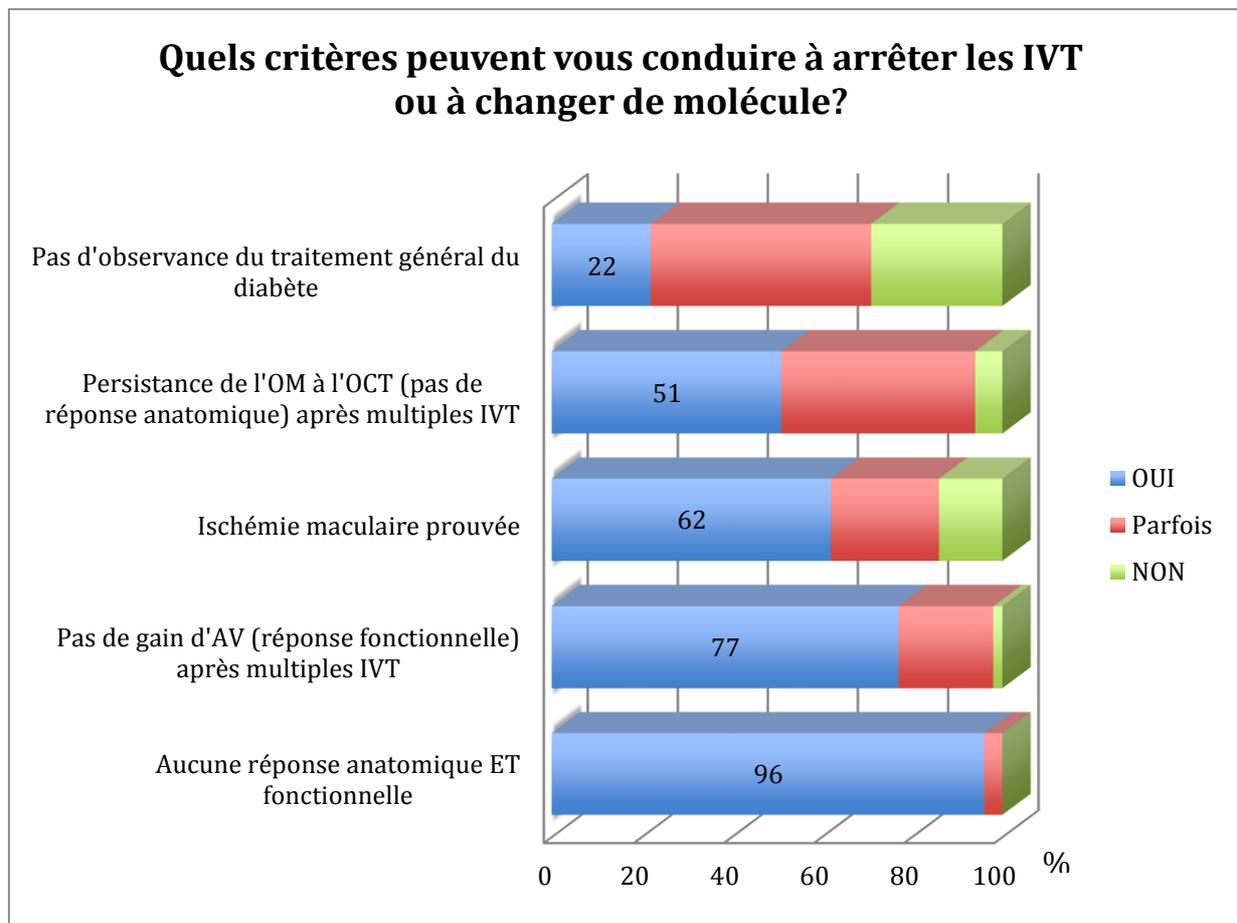


Figure 14 : distribution (en pourcentage) de l'impact des facteurs principaux conduisant à l'arrêt des IVT ou au changement de molécule.

La pratique des IVT

79 (83%) spécialistes mesuraient l'AV et pratiquaient un OCT avant chaque IVT (après la phase initiale). Seulement 6 (6%) spécialistes ne faisaient pas d'évaluation avant les IVT.

81 (85%) spécialistes pratiquaient parfois des IVT bilatérales le même jour chez un patient diabétique.

Lors d'une intolérance à la povidone-iodée (Bétadine®) chez un patient diabétique, 74 (78%) ophtalmologistes utilisaient quand même la povidone-iodée lors d'une IVT.

40 (42%) spécialistes ne prescrivait pas d'antibioprophylaxie pour les IVT et 15 (16%) n'en prescrivait que dans certains cas (monophtalme, ATCD d'endophtalmie etc..).

Délai entre l'assèchement d'un OMD et chirurgie de la cataracte.

La majorité des spécialistes (58 soit 61%) laissaient un délai de 3-6 mois après assèchement d'un OMD avant d'opérer une cataracte.

DISCUSSION

Cette enquête réalisée en 2015 est la seule étude en France qui montre la pratique des ophtalmologistes spécialisés en pathologies rétiniennes dans la prise en charge de l'OMD sur le plan diagnostic et thérapeutique. 95 ophtalmologistes inscrits à la SFO et CFSR ont répondu à un questionnaire de 31 items. Le taux de réponse a été de 52% ce qui n'est pas négligeable comparé aux autres sondages de ce genre en ophtalmologie (142,148) : l'étude canadienne sur la prise en charge de l'OMD en 2010 avait eu un taux de réponse de 55,4% mais n'avaient inclus que 61 spécialistes. L'enquête sur la DMLA réalisé par Gualino V. avait eu un taux de réponses de 81,5% mais ne comportait que 60 rétiniologues.

Dans notre étude, 37 (39%) des spécialistes répondus étaient hospitaliers, 28 (30%) avaient une activité libérale exclusive, et 30 (31%) une activité mixte (hospitalier et libérale). On peut constater une surreprésentation des ophtalmologistes hospitaliers puisque selon la DREES (La Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), seulement 14,7% des ophtalmologistes français avaient une activité hospitalière et 27,9% une activité mixte (152). Dans notre étude, ce biais est probablement induit par le mode de sélection des rétiniologues ciblés pour le questionnaire.

La majorité des ophtalmologistes répondus (52 soit 54%) exerçaient en Ile de France ,17 (18%) dans les régions du Sud, 10 (10%) dans les régions Ouest et 6 (6%) en régions Centre. Cette répartition peut s'expliquer par la carte de densité des ophtalmologistes français puisque l'Ile de France (avec 13,1 ophtalmologistes pour 100 000 habitants) et la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (12,1 ophtalmologistes pour 100 000 habitant) en sont les plus dotées (Figure 15).

Densité d'ophtalmologues par région au 01/01/2011

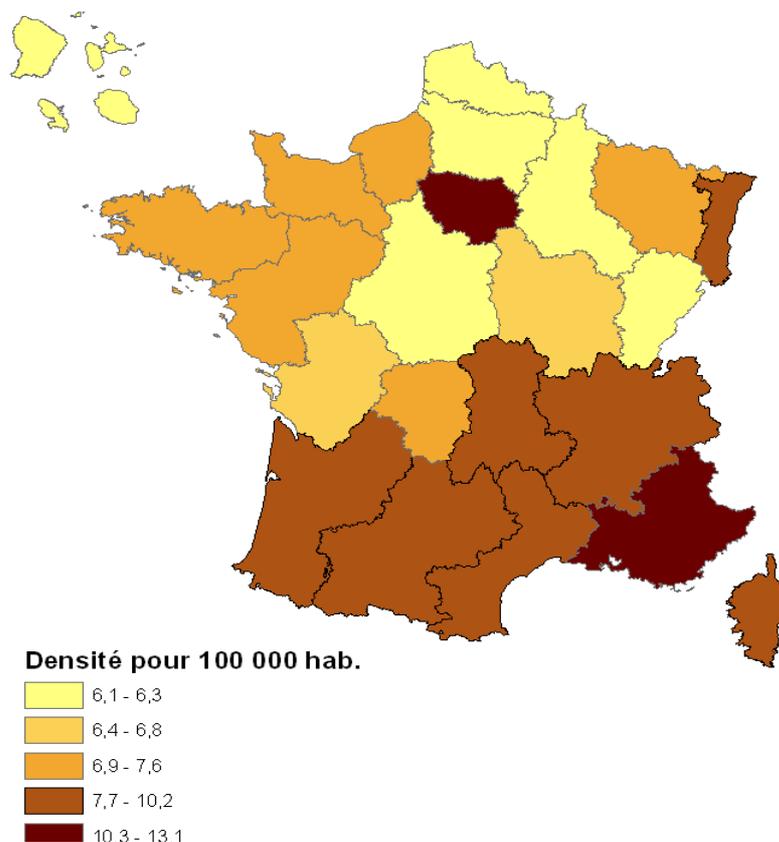


Figure 15 : répartition en France de la densité moyenne d'ophtalmologues. Elle est de 9 médecins pour 100 000 habitants en moyenne. L'Ile-de-France et la région PACA sont les régions les plus peuplées en ophtalmologues (Source DREES Répertoire ADELI).

L'utilisation de l'OCT semble être ancrée en pratique courante chez les ophtalmologues français. En effet, 100% des ophtalmologues répondants effectuaient un OCT pour diagnostiquer un OMD et 95% d'entre-eux le faisaient systématiquement pour explorer une baisse d'acuité visuelle chez un diabétique. L'OCT maculaire est l'examen de référence recommandé par la HAS et la FFM pour diagnostiquer tout œdème maculaire et pour identifier les pathologies vitréo-maculaires chez le diabétique (70,153).

On constate une moindre utilisation de l'angiographie à la fluorescéine puisque seulement 40% (38) des spécialistes la pratiquaient dans le diagnostic de l'OMD. Elle est un examen complexe à réaliser puisqu'elle nécessite une injection intraveineuse de fluoréscéine et une

courbe d'apprentissage pour l'interprétation. Ceci peut expliquer sa moindre utilisation en routine ainsi que la présence d'effets secondaires potentiellement graves. Néanmoins, son indication reste pertinente dans le diagnostic de l'OMD pour identifier les microanévrismes et une ischémie maculaire.

Les facteurs systémiques les plus recherchés par les spécialistes interrogés lors d'un bilan d'OMD étaient ceux recommandés dans les études et dont le rôle dans l'apparition et la progression de l'OMD sont prouvés : c'est à dire la durée et le type de diabète (44,46), l'HTA (100% des répondants) (12,13), l'équilibre glycémique (7,11) et insulinothérapie (46,154).

24 (25%) spécialistes initiaient un traitement à partir d'une acuité visuelle en dessous de 7/10e et 34 (36%) en dessous de 6/10e. 7 (7%) spécialistes débutaient un traitement selon la gêne du patient quelque soit l'AV. On constate qu'une majorité des spécialistes n'attendent pas que l'AV soit inférieure à 5/10e pour débiter un traitement de l'OMD. Aucun spécialiste n'attend que l'acuité visuelle chute en dessous de 4/10e pour initier le traitement.

Les facteurs importants influençant le choix des spécialistes sur le traitement de première intention étaient : le gain d'AV (95,8% des spécialistes) avant l'amélioration anatomique (90,3%), la possibilité d'un suivi mensuel (87,1%), les résultats d'études cliniques récentes (76,6%) et le risque d'hypertonie oculaire ou de glaucome (73,7%). Les facteurs qui entraient le moins en jeu dans le choix du traitement étaient la rapidité d'action du produit (75,3%), le coût du traitement (70,2%), le risque cardio-vasculaire (66,3%) et l'âge du patient (63,2%). La majorité des ophtalmologistes privilégie donc le gain d'acuité visuelle comme critère de choix principal du traitement, d'où l'importance des études cliniques comparant l'efficacité des différents traitements disponibles dans l'OMD.

60 spécialistes (63,3%) considéraient que le risque de provoquer une cataracte n'était pas un critère important dans le choix du traitement. Ceci reste discutable compte tenu du risque de chronicisation de l'OMD et progression de la RD après chirurgie de la cataracte (6, 155–158).

Le laser maculaire reste le traitement de choix dans l'OMD focal extra-central pour 94% des spécialistes. Ceci correspond aux recommandations de la HAS et de la FFM.

Pour les questions de choix thérapeutique de première et deuxième intention dans l'OMD central, nous avons demandé aux spécialistes répondeurs de considérer que tous les traitements ayant l'AMM étaient remboursés afin d'anticiper la situation dans la pratique clinique à venir puisque l'étude a été réalisée avant l'obtention du remboursement pour l'aflibercept et de l'implant de dexaméthasone dans le traitement de l'OMD.

Pour l'OMD central, les IVT d'anti-VEGF sont les plus prescrits (en proportion) aussi bien chez le phaqué que chez le pseudo-phaqué. En effet, chez le phaqué le ranibizumab est préféré (en moyenne) dans 55,8% des cas et l'aflibercept dans 25,3% contre 12,3% pour l'implant de dexaméthasone. Le ranibizumab était 2 fois plus prescrit que l'aflibercept pour le traitement de l'OMD central chez un phaqué.

Le traitement de seconde intention pour l'OMD du phaqué si échec du ranibizumab était l'aflibercept pour 51 (54%) spécialistes et l'implant de dexaméthasone pour 46 (48%) spécialistes. 12 (13%) ophtalmologistes avaient répondu 2 traitements à la fois dont 7 (7%) pour l'aflibercept ou implant de dexaméthasone. Aucun ophtalmologiste n'avait choisi l'implant de fluocinolone chez le phaqué. 2 ophtalmologistes ont choisi la triamcinolone ou l'aflibercept à la fois et 4 ont optés pour le laser. 2 autres ophtalmologistes ont choisi le bévacicumab en 2e intention.

L'efficacité de l'implant de dexaméthasone en seconde-intention après l'échec du ranibizumab a été évaluée par des études de faibles effectifs (159,160) qui ont toutes montré un gain d'AV une réduction de l'EMC statistiquement significatifs à 6 mois en faveur d'un switch pour l'implant de dexaméthasone. Il n'a pas été retrouvé d'étude évaluant l'efficacité de l'aflibercept après échec du ranibizumab dans l'OMD.

A noter dans le sous-groupe des ophtalmologistes hospitaliers, le traitement de deuxième intention pour un patient phaqué (si échec du ranibizumab) le plus choisi était l'implant de dexaméthasone pour 23 (62%) d'entre eux alors que la majorité des ophtalmologistes libéraux (16 soit 57%) avaient opté pour l'aflibercept. On observe une différence de pratique entre les ophtalmologistes hospitaliers et les ophtalmologistes libéraux dans cette situation.

Chez les patients pseudo-phaqués, le traitement préféré de première intention était le ranibizumab dans 41% des cas, l'implant de dexaméthasone dans 35,6%, l'aflibercept dans 16,5% et le bévacicumab dans 2,8% (en moyenne).

Il existait une différence majeure entre les ophtalmologistes libéraux et les hospitaliers dans le choix du traitement de première intention chez le pseudo-phaque : le ranibizumab était le traitement le plus choisi par les ophtalmologistes libéraux à 48,5% devant l'implant de dexaméthasone (27%) alors que chez les ophtalmologistes hospitaliers l'implant de dexaméthasone était le plus choisi dans 42,4% devant le ranibizumab (36,5%). Une étude comparant l'efficacité de l'implant de dexaméthasone au ranibizumab a été menée par le laboratoire ALLGERGAN mais les résultats ne sont pas publiés (étude MAGGIORE).

Enfin, les anti-VEGF étaient les plus prescrits en 2ème intention lors de l'échec de l'implant de dexaméthasone quelque soit le statut cristallinien avec une préférence pour le ranibizumab (question choix multiples) : 73% pour le ranibizumab, 38% pour l'aflibercept et 4% pour le bévacizumab. 17 (18%) spécialistes avaient répondu à la fois ranibizumab et l'aflibercept en deuxième intention dans cette situation.

On peut donc constater que les spécialistes privilégient les traitements ayant l'AMM dans le traitement de l'OMD c'est à dire le ranibizumab, l'aflibercept et l'implant de dexaméthasone mais compte tenu des effets secondaires de l'implant de fluocinolone ce dernier n'est pas prescrit.

Le ranibizumab reste le traitement le plus populaire. Mais l'arrivée de l'aflibercept et l'implant de dexaméthasone risque de changer la pratique des ophtalmologistes surtout chez le pseudo-phaque où l'implant de dexaméthasone semble être privilégié par rapport aux anti-VEGF notamment chez les ophtalmologistes hospitaliers. Ceci est probablement basé sur des données physiologiques qui ont démontré que l'inflammation jouait un rôle prédominant dans la rupture de la barrière hémato-rétinienne (161). Des médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines pro-inflammatoires ou des prostaglandines ont été retrouvés dans les yeux atteints d'œdème maculaire diabétique (162).

Concernant l'utilisation en pratique du ranibizumab, 81 (85%) des spécialistes prescrivaient 3 IVT mensuelles avant de réévaluer l'OMD. Les critères d'évaluation de l'efficacité et de re-traitement comprenaient une mesure de l'AV associée à un OCT maculaire pour la majorité des spécialistes. Ensuite, les stratégies thérapeutiques les plus utilisées sont le PRN dans 37% des cas, un rythme personnalisé après détermination de l'intervalle de récurrence dans 32% (PRN personnalisé), ou le Treat and Extend dans 10% des cas.

La majorité des ophtalmologistes (56 soit 59%) considéraient qu'un patient était résistant aux anti-VEGF après au moins 4 IVT et 29 d'entre-eux (31%) après au moins 6 IVT. La plupart des spécialistes injectaient donc plus que 3 IVT d'anti-VEGF avant de changer de molécule.

L'AMM du ranibizumab recommande une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, avec 3 à 4 IVT initiales et l'AMM de l'Eylea une IVT par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois avec une réévaluation d'efficacité après la 3e ou la 4e injection. On peut dire que le protocole de traitement initial recommandé des anti-VEGF est bien appliqué par la plupart des spécialistes.

Concernant l'utilisation de l'implant de dexaméthasone, la plupart des spécialistes s'accordaient un délai minimal de réinjection de 4 mois (pour 61%) et seulement 6 % des spécialistes pour un délai de 6 mois comme recommandé par l'AMM du produit. 29% des spécialistes acceptaient d'un délai de réinjection de 3 mois dans une récurrence d'OMD traité par implant de dexaméthasone.

On note que 36% de spécialistes prescrivaient des IVT d'anti-VEGF entre des réinjections d'implant de dexaméthasone.

Les ophtalmologistes faisaient donc une injection d'anti-VEGF entre les réinjections ou un raccourcissement du délai de réinjection à 3-4 mois pour probablement contrer l'efficacité amoindrie de l'implant de dexaméthasone à 6 mois. Une étude a évalué l'intérêt d'un traitement combiné par les IVT de bevacizumab associées aux IVT d'implants de dexaméthasone comparé à un traitement par IVT de bevacizumab en monothérapie dans les OMD insuffisamment répondeurs au bévacizumab (133). Les auteurs de cette étude n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative dans le gain d'AV à 12 mois dans les 2 groupes. Néanmoins, la réduction de l'épaisseur rétinienne centrale était significativement plus importante dans le groupe traitement combiné que dans le groupe bévacizumab monothérapie.

Concernant la mise en pratique des IVT, 81 (85%) spécialistes faisaient parfois des IVT bilatérales le même jour chez un patient. Dans l'enquête sur la DMLA de 2014, seulement 39% des rétiniologues avaient répondu oui pour la pratique des IVT bilatérales pour des raisons de risque d'endophtalmies (142).

Les recommandations officielles de 2011 sur la bonne pratique des IVT toléraient les IVT bilatérales le même jour « dans des cas exceptionnelles » à condition de renouveler pour

chaque œil la totalité du matériel utilisé (163). On constate donc une généralisation de la pratique des IVT bilatérales surtout dans le sous-groupe des ophtalmologistes hospitaliers puisque 92% d'entre-eux avaient répondu oui à cette question, contre 75% dans le sous-groupe des ophtalmologistes libéraux. Ceci peut être expliqué par le risque infectieux théorique supérieur chez les patients diabétiques et par la difficulté à codifier 2 actes dans la même journée en activité libérale.

Lors d'une intolérance à la povidone-iodée (Bétadine®) chez un patient diabétique, 74 (78%) ophtalmologistes utilisaient quand même la povidone-iodée lors d'une IVT. Contrairement dans l'enquête de la DMLA, seulement 44 % maintenaient la povidone-iodée dans ce cas. On note une évolution des pratiques concernant les IVT, néanmoins les sondages étant anonymes il est possible qu'il existe une différence de sélection des spécialistes.

L'antibioprophylaxie pour les IVT n'est plus une règle absolue puisque 40 (42%) spécialistes n'en prescrivait pas et 15 (16%) n'en prescrivait que dans certaines situations (monophtalme, ATCD d'endophtalmie etc.). Dans le sous-groupe des ophtalmologistes hospitaliers, 51% d'entre-eux ne prescrivait pas d'antibioprophylaxie pour une IVT. Les dernières recommandations françaises de la SFO et européennes ne recommandent plus une antibioprophylaxie systématique. Cette dernière est réservée aux patients considérés comme « à risque » (immunodépression, conjonctive fragile, atcd d'endophtalmie) et devrait être prescrite uniquement après l'injection et sur une période très courte (idéalement une seule instillation post-injection) (164). Une étude multi-centrique française récente évaluant le taux d'endophtalmie après IVT a retrouvé une incidence d'environ de 0,021% (2,1 endophtalmies pour 10 000 IVT) (165). L'utilisation d'une antibioprophylaxie était significativement associée à un risque augmenté d'endophtalmie.

CONCLUSION :

Cette étude procure des informations pratiques sur la façon dont l'OMD est traité en France en 2015. Elle permet ainsi d'évaluer comment les recommandations officielles sont mises en pratique par les rétinoles en situation réelle. L'OCT est devenu l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi de l'OMD en association avec l'acuité visuelle. Les molécules ayant l'AMM dans le traitement de l'OMD (ranibizumab, aflibercept et implant de dexaméthasone) sont privilégiées par la majorité des praticiens en première intention. Le

traitement le plus prescrit reste le ranibizumab mais l'implant de dexaméthasone tend à égaliser le ranibizumab en 1ère intention dans le sous groupe de patients pseudo-phaque. La pratique des IVT est amenée à évoluer avec l'acceptation par les spécialistes des IVT bilatérales le même jour et l'absence d'antibioprophylaxie.

Conclusions

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques. Le diagnostic de l'OMD repose sur l'OCT maculaire. L'angiographie à la fluorescéine et les photographies couleurs du fond d'œil complètent le bilan et permettent d'évaluer la sévérité de l'OMD et d'une éventuelle RD associée. Le bilan pré-thérapeutique consiste en une évaluation du retentissement fonctionnel avec la mesure de l'acuité visuelle, une détermination du type d'OMD et une recherche de facteurs d'aggravation de l'OMD et de facteurs influençant la décision thérapeutique.

L'avènement récent des molécules en injection intravitréenne (IVT) a représenté un réel tournant dans la prise en charge de l'OMD et a amélioré son pronostic. L'équilibre glycémique et tensionnel reste essentiel dans le traitement de l'OMD. Le laser, traitement de référence encore il y a quelques années est actuellement limité aux indications d'OMD focal extra central menaçant la vision sans risque de lésion fovéolaire. En cas d'OMD central les IVT de ranibizumab, aflibercept, bécacizumab, implant de dexaméthasone et implant de fluocinolone ont montré leur efficacité sur le gain d'acuité visuelle et la diminution de l'épaisseur maculaire centrale (21,126,137,138). Un traitement par des IVT d'anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) est indiqué en première intention dans un OMD central avec baisse d'acuité visuelle et à condition que des patients puissent se soumettre à un suivi mensuel. L'implant de dexaméthasone peut-être proposé en première intention surtout chez un patient pseudo-phaque ou chez ceux où les anti-VEGF ne conviennent pas. Les protocoles de traitement sont spécifiques à chaque molécule.

L'étude que nous avons réalisée a évalué la prise en charge actuelle de l'OMD par les rétinologues français. Elle permet ainsi de constater comment les recommandations officielles sont mises en pratique par les rétinologues en situation réelle. Sur les 95 rétinologues répondeurs, 25%, 36% et 32% d'entre eux instaurent un traitement de l'OMD à partir d'une acuité visuelle en dessous de respectivement 7/10e, 6/10e, et 5/10e. L'OCT et l'angiographie à la fluorescéine étaient pratiqués dans respectivement 100% et 40% des cas lors d'un diagnostic d'OMD. Les trois facteurs principaux influençant le choix du traitement étaient le gain d'acuité visuelle, l'amélioration anatomique et la possibilité d'un suivi mensuel. L'OCT est devenu l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi de l'OMD en association avec l'acuité visuelle. Le traitement le plus prescrit reste le ranibizumab mais l'implant de

dexaméthasone tend à égaliser le ranibizumab en première intention dans le sous groupe de patients pseudo-phaqes. La pratique des IVT a évolué avec l'acceptation par les spécialistes des IVT bilatérales le même jour et l'absence d'antibioprophylaxie.

Cette étude reflète le paysage actuel sur la prise en charge de l'OMD en France et peut servir de base d'évaluation d'un probable changement de ces pratiques dans l'avenir.

Bibliographies

1. Fédération internationale du Diabète. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. available at <http://www.idf.org/diabetesatlas>; 2013.
2. Fosse-Edorh S, Bloch J, Institut de Veille Sanitaire France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, Journée Mondiale du diabète. 2014.
3. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556–64.
4. Aiello LP, DCCT/EDIC Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):17–23.
5. DCCT/EDIC Research Group, Aiello LP, Sun W, Das A, Gangaputra S, Kiss S, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1722–33.
6. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD009122.
7. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1995 Apr;102(4):647–61.
8. Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N. Engl. J. Med* 342:381-9, 2000. *Surv Ophthalmol*. 2001 Apr;45(5):459–60.
9. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995 Aug;44(8):968–83.
10. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015 Feb;64(2):631–42.
11. Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006127.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1565–76.
13. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
14. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1985 Dec;103(12):1796–806.
15. Gillies M, Sutter F, Simpson J, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema Two-Year Results of a Double-Masked, Placebo-

- Controlled, Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1533–8.
16. Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, Wong W, Louis D, Arnold JJ, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2011 May;118(5):866–72.
 17. Jonas JB, Degenring RF, Kamppeiter BA, Kreissig I, Akkoyun I. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jul;138(1):158–60.
 18. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008 Sep;115(9):1447–9, 1449.e1–10.
 19. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2009 Mar;127(3):245–51.
 20. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li X-Y, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina Phila Pa*. 2011 May;31(5):915–23.
 21. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904–14.
 22. Scaramuzzi M, Querques G, Spina CL, Lattanzio R, Bandello F. Repeated intravitreal dexamethasone implant (ozurdex) for diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*. 2015 Jun;35(6):1216–22.
 23. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2125–32.
 24. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064–77.e35.
 25. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2312–8.
 26. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):609–14.
 27. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789–801.
 28. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
 29. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045–53.
 30. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study.

- Ophthalmology. 2010 Nov;117(11):2146–51.
31. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175–81.e1.
 32. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078–86.e2.
 33. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, Wu L, Berrocal MH, Farah ME, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. 2009 Jun;247(6):735–43.
 34. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2012 Aug;130(8):972–9.
 35. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*. 2008 Oct;28(8):1053–60.
 36. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247–54.
 37. Ho AC, Scott IU, Kim SJ, Brown GC, Brown MM, Ip MS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for diabetic macular edema: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2179–88.
 38. Otani T, Kishi S. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2002 Aug;134(2):214–9.
 39. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1087–93.e3.
 40. Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2004 Jan 1;350(1):48–58.
 41. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BEK. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2009 Oct;116(10):1937–42.
 42. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov;82(11):844–51.
 43. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984 Dec;91(12):1464–74.
 44. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP, Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):195–200.
 45. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):7–16.
 46. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic

- study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989 Oct;96(10):1501–10.
47. Zhou H, Isaman DJM, Messinger S, Brown MB, Klein R, Brandle M, et al. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2856–63.
 48. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1258–64.
 49. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov;132(11):1334–40.
 50. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2010 Jan;117(1):63–70.
 51. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):497–503.
 52. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, de Courten MP, Balkau B, McCarty DJ, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1731–7.
 53. Sjølie AK, Stephenson J, Aldington S, Kohner E, Janka H, Stevens L, et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology*. 1997 Feb;104(2):252–60.
 54. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2008 Aug;25 Suppl 2:20–4.
 55. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
 56. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
 57. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643–53.
 58. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med*. 1989 Nov;149(11):2427–32.
 59. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM, UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2004 Nov;122(11):1631–40.
 60. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991 Aug;98(8):1261–5.
 61. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study.

- Ophthalmology. 2014 Dec;121(12):2443–51.
62. Hammes H-P, Welp R, Kempe H-P, Wagner C, Siegel E, Holl RW, et al. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PloS One*. 2015;10(7):e0132492.
 63. Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015 May 1;133(5):503–10.
 64. Massin P, Erginay A. *Epidémiologie de la rétinopathie diabétique*. 1-6 p.
 65. Browning DJ, Fraser CM, Clark S. The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008 Mar;115(3):533–9.e2.
 66. Mason RH, West SD, Kiire CA, Groves DC, Lipinski HJ, Jaycock A, et al. High prevalence of sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*. 2012 Oct;32(9):1791–8.
 67. Mason RH, Kiire CA, Groves DC, Lipinski HJ, Jaycock A, Winter BC, et al. Visual improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2012;84(4):275–82.
 68. Knudsen LL, Lervang H-H, Lundbye-Christensen S, Gorst-Rasmussen A. The North Jutland County Diabetic Retinopathy Study (NCDRS) 2. Non-ophthalmic parameters and clinically significant macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2007 Dec;91(12):1593–5.
 69. HAS. Haute Autorité de Santé- Rapport sur la tomographie du segment postérieur par scanographie à cohérence optique. 2007.
 70. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):712–5.
 71. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD008081.
 72. Nunes S, Pereira I, Santos A, Bernardes R, Cunha-Vaz J. Central retinal thickness measured with HD-OCT shows a weak correlation with visual acuity in eyes with CSME. *Br J Ophthalmol*. 2010 Sep;94(9):1201–4.
 73. Comyn O, Heng LZ, Ikeji F, Bibi K, Hykin PG, Bainbridge JW, et al. Repeatability of Spectralis OCT measurements of macular thickness and volume in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Nov;53(12):7754–9.
 74. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2009 Mar;147(3):467–72.
 75. Lammer J, Scholda C, Prünke C, Benesch T, Schmidt-Erfurth U, Bolz M. Retinal thickness and volume measurements in diabetic macular edema: a comparison of four optical coherence tomography systems. *Retina Phila Pa*. 2011 Jan;31(1):48–55.
 76. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct;49(10):4290–6.
 77. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Apr;52(5):2741–8.
 78. Gibran SK, Khan K, Jungkim S, Cleary PE. Optical coherence tomographic pattern

- may predict visual outcome after intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):890–4.
79. Ghazi NG, Ciralsky JB, Shah SM, Campochiaro PA, Haller JA. Optical coherence tomography findings in persistent diabetic macular edema: the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol*. 2007 Nov;144(5):747–54.
 80. Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Horii T, Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):310–7.
 81. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev J, Zhang L, van Kuijk FJ, Koozekanani DD. Association of Disorganization of Retinal Inner Layers With Vision After Resolution of Center-Involved Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jul 1;133(7):820–5.
 82. Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, Deak G, Hajnajeeb B, Zhang L, et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014 Nov;158(5):1039–48.
 83. Laíns I, Figueira J, Santos AR, Baltar A, Costa M, Nunes S, et al. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina Phila Pa*. 2014 Jun;34(6):1199–207.
 84. Rayess N, Rahimy E, Ying G-S, Bagheri N, Ho AC, Regillo CD, et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jan;159(1):85–91.e1–3.
 85. Otani T, Kishi S. Correlation between optical coherence tomography and fluorescein angiography findings in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Jan;114(1):104–7.
 86. Horii T, Murakami T, Nishijima K, Akagi T, Uji A, Arakawa N, et al. Relationship between fluorescein pooling and optical coherence tomographic reflectivity of cystoid spaces in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1047–55.
 87. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786–806.
 88. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, et al. Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabetes Metab*. 1996;203–9.
 89. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1995 Sep;113(9):1144–55.
 90. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):807–22.
 91. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008 Nov;146(5):649–55, 655.e1–6.
 92. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004 Jun;19(1-2):13–20.
 93. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the

- Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology*. 1995 Apr;102(4):647–61.
94. Cohen RM, LeCaire TJ, Lindsell CJ, Smith EP, D'Alessio DJ. Relationship of Prospective GHb to Glycated Serum Proteins in Incident Diabetic Retinopathy Implications of the glycation gap for mechanism of risk prediction. *Diabetes Care*. 2008 Jan 1;31(1):151–3.
 95. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Matthews DR, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2001 Mar;18(3):178–84.
 96. Scheen AJ, Paquot N, Lefebvre PJ. [United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): 10 years later]. *Rev Médicale Liège*. 2008 Oct;63(10):624–9.
 97. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
 98. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):713–20.
 99. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1998 Jul;116(7):874–86.
 100. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
 101. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1575–85.
 102. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563–74.
 103. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):233–44.
 104. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Aiello LM, Aiello LP. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Sep;6(9):494–508.
 105. Wang N, Zheng Z, Jin H-Y, Xu X. Treatment effects of captopril on non-proliferative diabetic retinopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Jan;125(2):287–92.
 106. Wong TY, Simó R, Mitchell P. Fenofibrate - a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? *Am J Ophthalmol*. 2012 Jul;154(1):6–12.
 107. Massin P, Peto T, Ansquer J-C, Aubonnet P, MacuFEN Study Investigators FT. Effects of fenofibric acid on diabetic macular edema: the MacuFen study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014 Oct;21(5):307–17.
 108. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1985 Dec;103(12):1796–806.
 109. Bressler SB, Almkhatar T, Aiello LP, Bressler NM, Ferris FL, Glassman AR, et al. Green or yellow laser treatment for diabetic macular edema: exploratory assessment within the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Retina Phila Pa*. 2013 Dec;33(10):2080–8.

110. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):375–81.
111. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina Phila Pa*. 2010 Jun;30(6):908–16.
112. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices*. 2012 Mar;9(2):189–97.
113. Neubauer AS, Langer J, Liegl R, Haritoglou C, Wolf A, Kozak I, et al. Navigated macular laser decreases retreatment rate for diabetic macular edema: a comparison with conventional macular laser. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013;7:121–8.
114. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, Dowell D, Hartmann K, Kim JS, et al. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1119–24.
115. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina Phila Pa*. 2006 Dec;26(9):999–1005.
116. 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: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2473–81.
117. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300–9.
118. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006 Dec;142(6):961–9.
119. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2312–8.
120. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2004–12.
121. Fajnkuchen F, Prünke C, Massin P. Efficacité et tolérance du traitement par ranibizumab administré selon un protocole treat-and-extend versus pro re nata pour une baisse d'acuité visuelle due à un oedème maculaire diabétique: étude RETAIN. Communication orale à la Société Française d'Ophtalmologie, Communication orale à la Société Française d'Ophtalmologie,; 2013 Mai;
122. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, Peroni R, Cardillo JA, Siqueira RC, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013 Sep;156(3):502–10.e2.
123. HAS. LUCENTIS 10ml/ml Arrêté du 30 avril 2014 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Haute autorité de santé; 2014.
124. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema.

- Ophthalmology. 2012 Aug;119(8):1658–65.
125. HAS. EYLEA 40mg/ml, Commission de Transparence avis 18 mars 2015. HAS; 2015.
 126. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193–203.
 127. Audren F, Tod M, Massin P, Benosman R, Haouchine B, Erginay A, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Oct;45(10):3435–41.
 128. Mason JO, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina Phila Pa*. 2004 Dec;24(6):900–4.
 129. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, Cordero-Coma M, Cervantes-Castaneda RA, Klisovic D, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):902–11; quiz 912–3.
 130. Kwak HW, D'Amico DJ. Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1992 Feb;110(2):259–66.
 131. HAS. OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur. Commission de transparence. HAS; 2015.
 132. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW. A 12-MONTH, SINGLE-MASKED, RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF EYES WITH PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA AFTER MULTIPLE ANTI-VEGF INJECTIONS TO ASSESS THE EFFICACY OF THE DEXAMETHASONE-DELAYED DELIVERY SYSTEM AS AN ADJUNCT TO BEVACIZUMAB COMPARED WITH CONTINUED BEVACIZUMAB MONOTHERAPY. *Retina Phila Pa*. 2015 Mar 30;
 133. HAS. ILUVIEN 190 microgrammes implant intravitréen- commission de transparence HAS. HAS; 2013.
 134. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho I-V. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2014 Apr;49(2):188–95.
 135. Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, et al. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2012 Jan;250(1):71–8.
 136. de Smet MD, Castilla M. Ocriplasmin for diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Dec;13(12):1741–7.
 137. Jusufbegovic D, Mugavin MO, Schaal S. EVOLUTION OF CONTROLLING DIABETIC RETINOPATHY: Changing Trends in the Management of Diabetic Macular Edema at a Single Institution Over the Past Decade. *Retina Phila Pa*. 2015 May;35(5):929–34.
 138. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):626–35.e2.
 139. Massin P, Baillif S, Creuzot-Garcher C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Recommandations FFM- prise en charge de l'oedème maculaire diabétique [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 6]. Available from: <http://www.ffmacula.fr/recommandations>
 140. Ghanchi F, Diabetic Retinopathy Guidelines Working Group. The Royal College of

- Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye Lond Engl*. 2013 Feb;27(2):285–7.
141. AAO Retina/Vitreous PPP Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care. Diabetic Retinopathy PPP - 2014 [Internet]. [cited 2015 Aug 7]. Available from: <http://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>
142. Gualino V. Enquête des pratiques de la DMLA en France. Communication orale SFO. Société Française d'ophtalmologie; 2014.
143. Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, Cohen SY, Quere S, Derveloy A, et al. CHANGES IN VISUAL ACUITY IN PATIENTS WITH WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH INTRAVITREAL RANIBIZUMAB IN DAILY CLINICAL PRACTICE: The TWIN Study. *Retina Phila Pa*. 2015 Apr 20;
144. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015 Feb;99(2):220–6.
145. Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, Cohen SY, Quere S, Derveloy A, et al. CHANGES IN VISUAL ACUITY IN PATIENTS WITH WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH INTRAVITREAL RANIBIZUMAB IN DAILY CLINICAL PRACTICE: The TWIN Study. *Retina Phila Pa*. 2015 Apr 20;
146. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Queré S, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina Phila Pa*. 2013 Mar;33(3):474–81.
147. Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, et al. [Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. 2015 Mar;112(3):246–54.
148. Schweitzer KD, Eneh A, Gale J. Practice patterns of Canadian vitreoretinal specialists in diabetic macular edema treatment. *Can J Ophthalmol J Can Ophthalmol*. 2011 Jun;46(3):227–31.
149. Campbell J, Cole AL, Almony A, Ingraham H, Kowalski J, Szilard K. Real World Vision Outcomes in DME Treated with Anti-VEGF Injections- An analysis of EMR Data From a Large Health System- Paper session- ARVO 2014. ARVO Annual meeting Abstracts; 2014.
150. Namritha V P, Sheelah A, Dawn S, Sobha S, Adnan T, Hykin PG, et al. Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema- Paper session-ARVO 2015. ARVO 2015 Annual Meeting Abstracts; 2015.
151. Addou-Regnard M, Couturier A, Hage R, Tadayoni R, Massin P. Résultats au long cours du traitement de l'œdème maculaire diabétique par Ranibizumab en pratique clinique-Communication Orale. SFO 2015 [Internet]. SFO; 2015. Available from: <http://www.sfo.asso.fr/congres/programme-2015-pdf>
152. ONDPS, Observatoire National de la Démographie des Professions de Santé. Compte-rendu de l'Audition des ophtalmologistes du 15 février 2012. Ministère du travail, de l'emploi et de la Santé; 2012.
153. Massin P, Baillif S, Creuzot-Garcher C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Recommandations FFM- Oedème maculaire diabétique: diagnostic et bilan pré-thérapeutique [Internet]. Fédération France Macula; 2015. Available from: <http://www.ffmacula.fr/recommandations>
154. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic

- study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1984 Apr;102(4):520–6.
155. Pilot Study of Individuals with Diabetic Macular Edema Undergoing Cataract Surgery. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Feb;132(2):224–6.
156. Brito PN, Rosas VM, Coentrão LM, Carneiro ÂV, Rocha-Sousa A, Brandão E, et al. Evaluation of visual acuity, macular status, and subfoveal choroidal thickness changes after cataract surgery in eyes with diabetic retinopathy. *Retina Phila Pa*. 2015 Feb;35(2):294–302.
157. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):881–9.
158. Hong T, Mitchell P, de Loryn T, Rochtchina E, Cugati S, Wang JJ. Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology*. 2009 Aug;116(8):1510–4.
159. Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, Souied EH. INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT IN PATIENTS WITH RANIBIZUMAB PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA. *Retina Phila Pa*. 2015 Jul;35(7):1429–35.
160. Gutiérrez-Benítez L, Millan E, Arias L, Garcia P, Cobos E, Caminal M. Dexamethasone intravitreal implants for diabetic macular edema refractory to ranibizumab monotherapy or combination therapy. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2015 May 22;
161. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. 2015 Apr 30;
162. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan;19(1):52–9.
163. Afssaps. Bonnes pratiques d'injection intra-vitréenne (IVT) [Internet]. 2011 [cited 2015 Aug 13]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c19b85aee777e3b339c6646723d319d1.pdf
164. Creuzot-Garcher C, Bron A, Cochereau I, Labetoulle M, Bodaghi B. Indication de l'antibioprophylaxie lors des injections intravitréennes- SFO [Internet]. [cited 2015 Aug 13]. Available from: http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDECIN/Indication_de_l_antibioprophylaxie_lors_des_injections_intravitr%C3%A9ennes.pdf
165. Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glélé LS, Creuzot-Garcher C, FRCR net (FRenCh Retina specialists net). Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015 Jul;160(1):17–25.e1.

Annexe 1 : questionnaire de l'étude

1. Dans quel secteur exercez-vous?
 - Public
 - Privé libéral
 - Public et privé

2. Dans quelle région exercez-vous?

3. Qui vous adresse le plus souvent les patients atteints d'OMD?
 - Médecin de ville généraliste
 - Médecin de ville diabétologue ou endocrinologue
 - Médecin hospitalier
 - Ophtalmologiste
 - Personnel paramédical (pharmacien, infirmier, opticien etc...)
 - Consultation spontanée du patient

4. Quelle échelle d'évaluation de l'acuité visuelle (AV) utilisez-vous?
 - ETDRS
 - Monoyer
 - Parinaud
 - Autre

5. Quel(s) examen(s) faites-vous pour diagnostiquer un OMD?
 - FO ou rétinophotographie
 - OCT
 - Angiographie à la fluoréscéine (FA)

6. Faites-vous un OCT maculaire de façon systématique chez tout diabétique avec BAV?
 - Oui
 - Non

7. Quels sont les facteurs de risques (FdR) systémiques et les facteurs associés que vous recherchez pour faire le bilan d'un OMD? (plusieurs réponses)
 - Durée du diabète
 - Type de diabète
 - Insulinothérapie
 - HTA
 - Syndrome d'apnée du sommeil
 - Atcd de cardiopathie ischémique ou d'AVC
 - Intoxication alcoololo-tabagique
 - BMI

- Dyslipidémie
- HbA1c
- Microalbuminurie
- Autre

8. Quel est le degré d'AV en dessous duquel vous instaurez un traitement pour un OMD central diffus?

9. Considérant que toutes les molécules ayant l'AMM sont remboursées, quelle importance attribuez-vous aux facteurs suivants dans le choix thérapeutique de 1^{ère} intention?

	Très faible	Moyen	Important	Capital
Gain d'acuité visuelle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Amélioration anatomique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risque d'hypertonie ou de glaucome	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nombre d'injections	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risque de provoquer une cataracte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stade de rétinopathie diabétique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oeil vitrectomisé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rapidité d'action du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Age	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risque cardio-vasculaire	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Etudes cliniques récentes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coût du traitement	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Possibilité d'un suivi mensuel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Considérant que tous les traitements ayant l'AMM sont remboursés. Quel traitement de 1^{ère} intention administrez-vous pour un OMD focal extra-central?

- Photocoagulation focale
- Ranibizumab
- Aflibercept
- Bevacizumab
- Implant de dexaméthasone
- Triamcinolone
- Implant de fluorocinolone
- Chirurgie vitréo-maculaire

11. Considérant que tous les traitements ayant l'AMM sont remboursés. Indiquez (en

proportion) les traitements que vous prescrivez le plus souvent en 1ere intention pour un OMD CENTRAL chez un patient PHAQUE?

Répartissez les pourcentages entre les différents choix pour atteindre 100% (par ex: Ranibizumab 30%, Aflibercept 70%)

Photocoagulation focale/grid	<input type="text"/>
Ranibizumab	<input type="text"/>
Aflibercept	<input type="text"/>
Bevacizumab	<input type="text"/>
Implant de dexaméthasone	<input type="text"/>
Triamcinolone	<input type="text"/>
Implant de fluorocinolone	<input type="text"/>
Chirurgie vitréo-maculaire	<input type="text"/>
Total:	100%

12. Considérant que tous les traitements ayant l'AMM sont remboursés. Indiquez (en proportion) les traitements que vous prescrivez le plus souvent en 1ere intention pour un OMD CENTRAL chez un patient PSEUDO-PHAQUE?

Répartissez les pourcentages entre les différents choix pour atteindre 100% (par ex: Ranibizumab 30%, Aflibercept 70%)

Photocoagulation focale/grid	<input type="text"/>
Ranibizumab	<input type="text"/>
Aflibercept	<input type="text"/>
Bevacizumab	<input type="text"/>
Implant de dexaméthasone	<input type="text"/>
Triamcinolone	<input type="text"/>
Implant de fluorocinolone	<input type="text"/>
Chirurgie vitréo-maculaire	<input type="text"/>
Total:	100%

13. Quel délai attendez-vous entre le diagnostic d'OMD (avec BAV) et le traitement ophtalmologique en cas de FdR non optimisés?

- < 1 mois
- 1-2 mois
- 3-6 mois
- > 6 mois
- Attente de stabilisation des FdR systémiques

14. Quel délai attendez-vous entre le diagnostic d'OMD (avec BAV) et le traitement ophtalmologique en cas de FdR optimisés?

- < 1 mois

- 1-2 mois
 - 3-6 mois
 - > 6 mois
15. Concernant l'utilisation du Ranibizumab dans l'OMD: quel protocole initial utilisez-vous (avant de réévaluer le patient)?
- 1 IVT initiale
 - 3 IVT initiales
 - 6 IVT initiales
 - Autre
16. Après la phase de traitement initial par anti-VEGF, quel est votre attitude?
- Surveillance mensuelle
 - Stratégie PRN
 - Stratégie Treat and extend
 - Surveillance au rythme personnalisé (après détermination de l'intervalle de récurrence spécifique)
 - Autre
17. A quel rythme surveillez-vous un OMD traité par implant de Dexaméthasone au cours des 6 premiers mois?
- Tous les mois
 - Tous les 2 mois
 - A 1 mois puis à 4 mois
 - A 2 mois puis à 6 mois
 - Pas avant 6 mois
 - Régime personnalisé
18. Quel est le délai minimal de réinjection de l'implant de Dexaméthasone que vous vous accordez dans une récurrence d'OMD?
- 2 mois
 - 3 mois
 - 4 mois
 - 6 mois
19. Prescrivez-vous dans certains cas des IVT d'anti-VEGF entre des réinjections d'implant de Dexaméthasone?
- Oui
 - Non
20. Quel est votre critère d'évaluation de l'efficacité du traitement?
- AV seule
 - OCT seul
 - AV + OCT

- Amélioration subjective décrite par le patient

21. Quel est votre critère de retraitement principal?

- AV (critère fonctionnel)
- Epaisseur maculaire à l'OCT (critère anatomique)
- AV et OCT (critères fonctionnel et anatomique)
- Dégradation subjective décrite par le patient

22. Vous avez choisi un traitement par Ranibizumab en 1ere intention: en cas d'échec, quel traitement de 2eme intention utilisez-vous? (en considérant que toutes les molécules ayant l'AMM sont remboursées)

Chez le phaquet

- Photocoagulation focale/ grid
- Aflibercept
- Bevacizumab
- Implant de dexaméthasone
- Triamcinolone
- Implant de fluorocinolone
- Chirurgie vitréo-maculaire

23. Vous avez choisi un traitement par implant de Dexaméthasone en 1ere intention: en cas d'échec, quel traitement de 2eme intention utilisez-vous? (en considérant que toutes les molécules ayant l'AMM sont remboursées)

- Photocoagulation focale/grid
- Ranibizumab
- Bevacizumab
- Aflibercept
- Triamcinolone
- Implant de fluorocinolone
- Chirurgie vitréo-maculaire

24. Quand suspendez-vous les IVT si le patient est bon répondeur?

- Après stabilisation de l'AV quelque soit l'OCT
- Après obtention de l'assèchement de l'OMD à l'OCT quelque soit l'AV
- Stabilisation de l'épaisseur maculaire centrale ET AV stable
- Jamais: traitement d'entretien

25. Après combien d'IVT d'anti-VEGF considérez-vous qu'un patient est résistant (et donc non répondeur) à la molécule?

26. Quels critères peuvent vous conduire à arrêter les IVT ou à changer de molécule (classez les réponses)

- | | oui | parfois | non |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Ischémie maculaire prouvée | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Pas d'observance du traitement général du diabète | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Pas de réponse fonctionnelle (pas de gain d'AV) après multiples IVT | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Pas de réponse anatomique (OMD persistant à l'OCT) après multiples IVT | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Aucune réponse anatomique ET fonctionnelle | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
27. Avant chaque IVT programmée (après la phase initiale) pour OMD, faites-vous systématiquement?
- AV
 - OCT
 - AV et OCT
 - Pas d'évaluation
28. Pratiquez-vous parfois des IVT bilatérales chez un patient le même jour?
- Oui
 - Non
29. Quelle est votre attitude lorsqu'un diabétique est intolérant à la povidone-iodée (Bétadine®) lors d'une IVT?
- Vous maintenez la povidone-iodée
 - Vous changez d'antiseptique
30. Prescrivez-vous une antibioprofylaxie pour les IVT?
- Oui que dans certains cas (monophthalme, Atcd d'endophtalmie etc...)
 - Oui en pré-IVT
 - Oui en post-IVT
 - Oui en pré et post-IVT
 - Non
31. Quel délai vous accordez-vous entre l'assèchement d'un OMD et une chirurgie de la cataracte?
- < 1 mois
 - 1 à 2 mois
 - 3 à 6 mois
 - > 6 mois

Résumé

Objectif : Evaluer les pratiques d'exercices dans l'œdème maculaire diabétique (OMD) en France.

Méthodes : un questionnaire de 31 items a été envoyé à des rétinologues membres de la Société Française d'Ophtalmologie et du Club Francophone des Spécialistes de la Rétine. Les questions portaient sur leurs pratiques habituelles dans l'OMD au niveau diagnostic et bilan préthérapeutique, le choix et la stratégie de mise en œuvre du traitement par injection intravitréenne (IVT).

Résultats : Sur les 95 rétinologues répondants, 25%, 36% et 32% d'entre eux instauraient un traitement de l'OMD à partir d'une acuité visuelle (AV) en dessous de respectivement 7/10^e, 6/10^e, et 5/10^e. Les trois facteurs principaux influençant le choix du traitement étaient le gain d'AV, l'amélioration anatomique et la possibilité d'un suivi mensuel. Le traitement de première intention pour un OMD focal extra-central était le laser focal pour 94%. Pour un OMD central chez le phaque, le ranibizumab, l'aflibercept et l'implant de dexaméthasone étaient choisis en première intention dans respectivement 55,8%, 25,3% et 12,3% des cas considérant que tous les traitements ayant l'AMM étaient remboursés. Chez le pseudo-phaque, le ranibizumab, l'aflibercept et l'implant de dexaméthasone sont choisis respectivement dans 41%, 16,5% et 35,6% des cas. 85% des spécialistes commençaient par 3 IVT mensuelles d'anti-VEGF suivi d'une stratégie en ProReNata (37%). 42% des spécialistes ne prescrivaient pas d'antibioprophylaxie pour une IVT.

Conclusion : Les anti-VEGF restent le traitement de premier choix dans l'OMD. Le niveau d'AV à partir duquel un traitement est introduit est meilleur que les 5/10^e recommandés.

Mots clés :

Œdème maculaire diabétique, pratique d'exercice, situation réelle en France

Title : Practice management of french retinal specialists in diabetic macular edema.

Abstract :

Purpose: To evaluate the practice management of french vitreoretinal (VR) specialists in the treatment of diabetic macular edema (DME)

Methods: A 31-item survey investigating real life practice in diagnosis and treatment of DME was mailed to specialists identified from the Société Française d'Ophtalmologie and the Club Francophone des Spécialistes de la Rétine. Answers were analysed anonymously by an online survey software.

Results: 95 specialists answered the survey. 25%, 36% and 32% of respondents initiated a treatment when visual acuity (VA) was lower than 7/10e, 6/10e and 5/10e respectively. The three determinants factors in the choice of the treatment were VA improvement, retinal anatomic improvement, and possibility of monthly monitoring. The first-line treatment option for a focal DME away from the macular center was photocoagulation for 94% of responders. For a central DME in phakic eye, 55,8%, 25,3% and 12,3% of respondents chose respectively intravitreal (IVT) ranibizumab, aflibercept and dexamethasone implant as first line treatment considering that all drugs approved by french authorities (AMM) were covered by security insurance. In a pseudo-phakic eye, 41%, 16,5%, 35,6% of respondents chose ranibizumab, aflibercept and dexamethasone implant respectively in first line treatment. 85% of respondents initiated the anti-VEGF therapy by 3 monthly injections, then Pro Re Nata strategy was used (37%). 42% of respondents did not use antibiotic prophylaxis for IVT injections.

Conclusion : Anti-VEGF injections were the first choice treatment in DME. Most specialists initiated the treatment with a VA superior than the recommended 5/10e in France.

Keywords :

Diabetic macular edema, practice management, real life practice in France.

Faculté de Médecine Paris Descartes (15, rue de l'école de médecine 75006 Paris)