Efficacité des anti VEGF dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique : une étude de vraie vie

Pierre Sustronck

▶ **To cite this version:**

Pierre Sustronck. Efficacité des anti VEGF dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique : une étude de vraie vie. Organes des sens. 2017. dumas-02016684

HAL Id: dumas-02016684

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02016684

Submitted on 12 Feb 2019

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

ANNEE : 2017 **N°2017ANTI0274**

DILOME D'ETUDES SPECIALISEES (D.E.S)
D'OPHTALMOLOGIE

Qui conformément aux dispositions du
Décret n°90-810 du 10 septembre 1990 (Article 11,5)
Tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE LE 11 Septembre 2017

PAR

Mr Pierre Sustronck

EFFICACITÉ DES ANTI VEGF DANS LE TRAITEMENT DE L'ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE
UNE ETUDE DE VRAIE VIE

JURY

Président :	**Monsieur le Professeur Souied**
Membres du Jury :	**Monsieur le Professeur David**
	Monsieur le Docteur Semoun
	Madame le Docteur Velayoudom
Directeur de thèse :	**Madame le Dr Beral**

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Souied :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. C'est un privilège d'avoir bénéficié de vos conseils et de votre expérience au sein de votre service de pointe. Je vous suis très reconnaissant de la confiance que vous avez toujours bien voulu m'accorder. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur David

Vous me faîtes l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail et je vous en remercie. Vos talents chirurgicaux et votre rigueur resteront des exemples et des moteurs pour mon travail à venir. Cela a été une chance immense pour moi d'être votre élève et d'avoir pu bénéficier de votre expérience. Soyez assuré de ma profonde estime.

A Madame le Dr Laurence Beral

C'est un grand plaisir de t'avoir comme directrice de thèse. Merci pour ta disponibilité, ton dynamisme et pour les enseignements de qualité que tu délivres tous les jours. Ton enthousiasme rend notre travail passionnant.

A Monsieur le Dr Oudy Semoun

C'est un honneur d'avoir pu bénéficier de ton expérience et de tes connaissances encyclopédiques. Ta rigueur scientifique m'a marqué et influencera toujours ma pratique.

A Madame le Dr Velayoudom

Je vous remercie de faire partie de mon jury. Il est important que votre spécialité soit représentée dans cette thèse. Notre collaboration est indispensable dans la prise en charge des patients diabétiques.

A l'équipe du service d'ophtalmologie du Dr Merle à Fort de France

Merci au Dr Merle (pour votre enseignement et votre disponibilité), Dr Jean Charles (pour votre enseignement de qualité en rétine médicale), Dr Ayeboua (pour ma première cataracte), Dr Guyomarch (pour avoir gardé ta villa avec piscine ;)).

A l'équipe du service d'ophtalmologie du Pr Cochereau

Pr Cochereau (merci pour votre enseignement et votre dynamisme), Pr Gabison (merci pour ton enseignement sémiologique de haute qualité) ; Dr DOAN (merci pour ton enseignement chirurgical, tu restes un modèle pour moi), Dr Elluard, Dr Titah et Dr Duong.

A l'équipe du service d'ophtalmologie du Kremlin Bicêtre

Pr Labetoulle (merci pour votre enseignement médical et chirurgical, votre rigueur scientifique, votre dynamisme et votre humanité). Dr Barreau (pour votre enseignement chirurgical) et Dr Raynaud (pour ta bonne humeur et ta disponibilité), Dr Bonin, Dr Mgarrech.

A l'équipe du service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière

Pr Le Hoang (merci pour votre enseignement, votre rigueur et votre sémiologie fine qui m'influenceront toujours dans ma pratique), Pr Bodaghi (merci pour votre enseignement, votre polyvalence, votre sang froid et vos qualités chirurgicales), Dr Touitou (cela a toujours été un réel plaisir de travailler avec toi et de profiter de ton expertise en neuro-ophtalmologie), Dr Fardeau (merci pour votre gentillesse et votre pédagogie), Dr Raymond, Dr Diwo et Dr Butel.

A l'équipe du servie d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

Pr Cohen (c'est un honneur d'avoir pu profiter de votre expérience en rétine médicale), Dr Mimoun (pour votre pédagogie et votre enseignement sémiologique de qualité), Dr Oubraham, Dr Glacet (pour votre enseignement, votre professionnalisme et vos compétences chirurgicales), Dr Zambrowski (pour ton enseignement et ton expertise de haut niveau en électrophysiologie), Dr Guenoun, Dr Srour, Dr Miere, Dr Pedinielli et Dr Bruyère.

Merci pour votre enseignement en rétine médicale et pour tous ces staffs du mercredi soir captivants.

A ma famille

A mes parents

Je vous remercie pour votre amour, votre soutien et vos encouragements qui m'ont guidé vers la réussite. Maman, merci de m'avoir accompagné tout le long de mon cursus. Ta volonté et dynamisme m'ont permis d'atteindre mes objectifs. Papa, merci de m'avoir transmis ta curiosité et ton goût de l'effort. Je vous aime tous les deux.

A poupoule

A Thibault, Johanna, Léo et Elsa

A Yoan, Alexandra, Valentin, Clémence et Noé

A Gotch et Aloïse

A mes beaux-parents : Bàc Hiệp et Bàc Nga. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre famille.

A Diem

Pour être à mes côtés chaque jour.

Pour tout le bonheur que tu m'apportes.

Pour ton soutien lors de la préparation de cette thèse et de m'avoir supporté pendant toute cette période.

Pour me pousser à donner le meilleur de moi-même.

Table des matières

I) Introduction 6

II) Généralités sur l'œdème maculaire diabétique 8

1) Le diabète en Guadeloupe 8

2) Rappel sur l'œdème maculaire diabétique 9

a) Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique 9

b) L'œdème maculaire diabétique en pratique clinique 13

3) Le traitement de l'œdème maculaire diabétique 21

a) Identifier les facteurs de risque de l'OMD et les traiter 21

b) Le laser maculaire 25

c) Les injections intra-vitréennes de corticoïdes 29

d) Les Anti VEGF et VEGF-TRAP 36

e) Synthèse de la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique 48

III) Les études de vraie vie dans l'OMD 49

IV) Efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire en Guadeloupe : une étude de vraie vie 52

Résumé 53

Introduction 55

Matériels et méthodes 56

Résultats 59

Discussion 68

Conclusion 71

V) Perspectives d'avenir 72

1) Type de population traitée 72

2) Facteurs de risque de l'OMD 72

3) Le dossier du patient informatisé 73

4) Intensifier le traitement par IVT 73

5) L'observance 73

6) Simplifier les consultations 74

7) Simplifier le traitement de l'OMD associé à la RD 74

8) Information du patient 75

9) Collaboration interdisciplinaire 75

10) Un autre traitement que l'anti-VEGF ? 75

VI) Conclusion 76

VII) Bibliographie 77

I) Introduction

Le diabète est défini par une hyperglycémie chronique à jeun supérieure à 1,26 g/L. Cette mesure doit être faîte à deux reprises pour confirmer le diagnostic.

Il existe environ 3 millions de diabétiques connus en France et 382 millions dans le monde.[1] Parmi les complications redoutées, on retrouve des atteintes ophtalmologiques dont la rétinopathie diabétique (RD) et l'œdème maculaire diabétique (OMD).

L'œdème maculaire diabétique est défini par un épaississement de la rétine maculaire secondaire à une accumulation de fluide intra-rétinien secondaire au diabète. L'OMD est la cause la plus fréquente de cécité chez les patients de moins de 50 ans, une population encore active.[2] Dans les pays occidentaux, 35% des diabétiques ont une RD, et il est classiquement admis que 5% des diabétiques ont un OMD selon des études effectuées dans les années 90.[3,4] Depuis l'an 2000, cette prévalence a baissé et se situe entre 1 et 3,9%.[4] Cette prévalence est différente selon les groupes ethniques, en effet 8 à 11% des afro-américains diabétiques ont un OMD.[5] Chez les Antillais de la Barbade, l'OMD a également une prévalence beaucoup plus élevée parmi les patients les diabétiques.[6] Aucune donnée n'est disponible concernant la prévalence de l'OMD en Afrique. L'origine de ces différences est multiple. Les échantillons analysés portent souvent sur des minorités ethniques défavorisées avec un moins bon accès aux soins. Même après ajustement sur le contrôle glycémique et tensionnel, ces différences restent toujours présentes.[7] Il semble donc exister une cause génétique et épigénétique expliquant cette différence de prévalence de l'OMD.

Tout l'enjeu du traitement de l'OMD et de la RD réside dans le dépistage précoce et le suivi régulier, cette maladie étant asymptomatique jusqu'à des stades tardifs.

Associé à l'équilibre des facteurs de risque cardiovasculaires et au laser maculaire, un des traitements de choix de l'OMD est un anti-vascular growth factor (anti VEGF) : le ranibizumab. De nombreuses études pivots ont montré l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'OMD. Ces études présentent une grande rigueur scientifique et sont réalisées dans des centres spécialisés. Leur méthodologie est intéressante mais les méthodes d'examens et les populations étudiées sont possiblement différentes de celles rencontrées en pratique courante. [8–12]

Les études de vraie vie, de puissance inférieure, sont le plus souvent rétrospectives et permettent de confirmer ou d'infirmer les résultats des études pivotales dans la pratique

courante. De plus, elles peuvent être intéressantes pour identifier les problèmes de la pratique courante ne permettant pas l'obtention de résultats similaires à ceux des études pivotales.[13–15]

En Guadeloupe, une île à majorité Afro-Caribéenne, les pratiques des ophtalmologues et la réponse au ranibizumab des patients atteints d'OMD pourraient être différentes des études déjà publiées. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude de vraie vie dans le CHU de Pointe à Pitre pour évaluer l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'OMD.

II) Généralités sur l'œdème maculaire diabétique

1) Le diabète en Guadeloupe

En Guadeloupe, la prévalence du diabète est de 8,3%, soit environ deux fois plus qu'en France métropolitaine.[16] Cette prévalence augmente avec l'âge dans la tranche d'âge des 75-79 ans, 25% des hommes et 33% des femmes sont traités pour un diabète en Guadeloupe.[16] (Figure 1) Sur la période de 2008 à 2012, le diabète est responsable de 3,6% de la mortalité masculine et 5,5% de la mortalité féminine. (Figure 2) La mortalité par diabète est plus élevée en Guadeloupe qu'en France hexagonale avec un indice comparatif de mortalité de +92% chez les hommes et de +166% chez les femmes même s'il tend à diminuer ces dernières années.[17] Le diabète représente ainsi un véritable enjeu de santé publique, particulièrement en Guadeloupe.

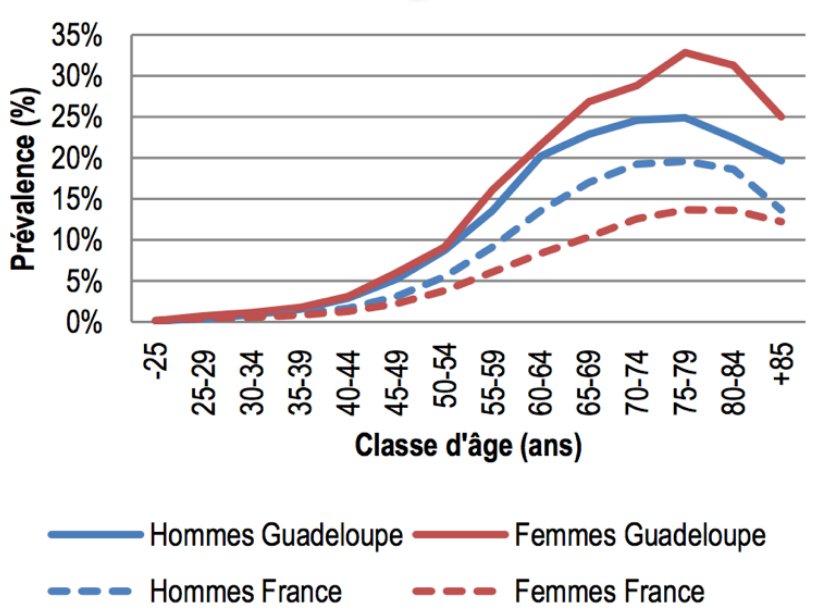


Figure 1. Prévalence du diabète traité par classe d'âge en fonction du sexe et du territoire de domicile en 2013 d'après Mandereau et al[18]

	Hommes		Femmes	
	Nombre moyen de décès par an	Taux standardisé* (pour 100 000 hommes)	Nombre moyen de décès par an	Taux standardisé* (pour 100 000 femmes)
Guadeloupe	55	38 **	74	35 **
France hexagonale	5 322	20	5 688	13

* Taux standardisé sur la population de la France entière au RP2006

** différence significative entre la Guadeloupe et la France hexagonale

Figure 2. Mortalité par diabète (effectifs et taux standardisés) en fonction du sexe et du territoire de domicile sur la période 2008-2009

Source : Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) [17]

2) Rappel sur l'œdème maculaire diabétique

a) Physiopathologie de l'œdème maculaire diabétique

Suite à l'hyperglycémie chronique, 4 voies biochimiques sont activées (Figure 3)

1) La cascade des polyols
2) La voie des produits avancés de la glycation
3) La voie de la protéine kinase C
4) La voie des hexoamines

L'activation de ces voies induit un stress oxydatif, de l'inflammation et une dysfonction vasculaire conduisant à une production de facteurs de croissance et de cytokines comme le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), les angiopoïétines, le *tumor necrosis factor* (TNF), les interleukines et les métalloprotéinases.[19]

Il en résulte une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne, mécanisme principal conduisant à l'accumulation de liquide et à la formation de l'OMD.

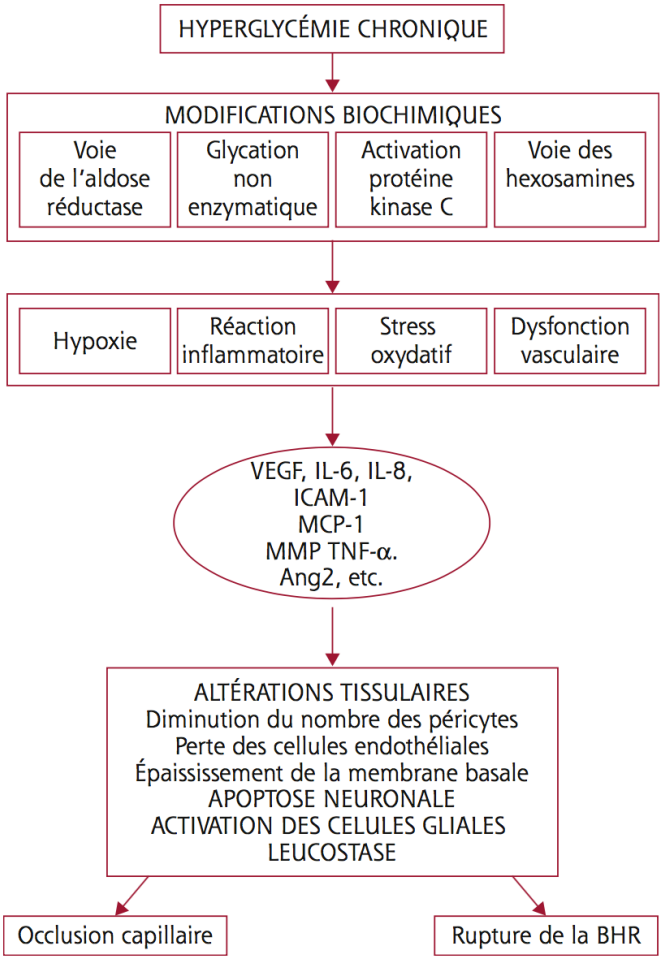


Figure 3. Mécanismes physiopathologiques de l'œdème maculaire (Massin et Pournaras, rapport de la SFO 2016.[19]

Mécanismes de dysfonctionnement de la barrière hémato-rétinienne interne (Figure 4)

La barrière hémato-rétinienne interne est constituée de cellules endothéliales, de jonctions serrées, de péricytes et de cellules gliales rétiniennes (cellules de Müller et astrocytes).

Au cours du diabète, apparaissent une perte des péricytes, un épaississement de la membrane basale des capillaires rétiniens, une diminution du nombre de cellules endothéliales[20] et une désorganisation du système des jonctions serrées avec une diminution des taux d'occludines et de cadhérines.[21] Ces phénomènes conduisent à une hyperperméabilité diffuse de la BHR avec une augmentation du flux paracellulaire, induisant ainsi l'OMD.

Le VEGF a un rôle majeur dans l'hyperperméabilité de la BHR interne. Il est retrouvé à des taux élevés dans le vitré des sujets atteints d'œdème maculaire diabétique,[22] et augmenterait la perméabilité rétinienne en agissant sur les jonctions serrées.[21,23]

Le VEGF induirait aussi une augmentation du flux transcellulaire. Il augmenterait l'expression d'une protéine, PLVAP, qui favoriserait la transcytose à travers la cellule endothéliale : des protéines de grande taille avec un fort pouvoir osmotique seraient alors transportées vers le pôle basal cellulaire.[24,25]

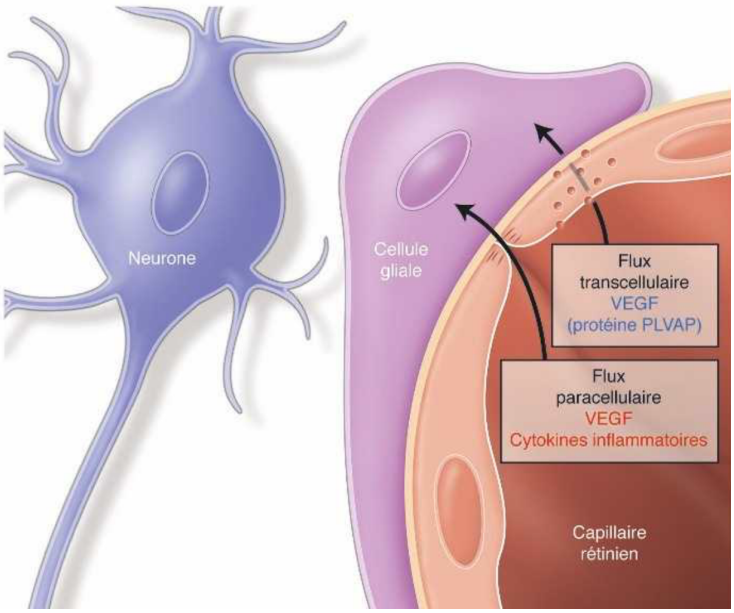


Figure 4. La barrière hématorétinienne interne et les mécanismes physiopathologiques conduisant à sa rupture, d'après le rapport de la SFO 2016 [19]

L'inflammation chronique aurait aussi un rôle dans l'hyperperméabilité de la BHR interne. Il a été décrit une leucostase dans les capillaires rétiniens et un recrutement important de monocytes dans la rétine. Ces monocytes se différencient en macrophages dans la rétine et sécrètent le VEGF et des cytokines inflammatoires comme le TNF alpha, l'angiopoïétine 2 et des métalloprotéinases.[19]

La perte des péricytes, en partie secondaire à l'effet de l'angiopoïétine 2, jouerait un rôle dans la rupture de la BHR interne. Ces péricytes sécrètent en temps normal le TGF β qui inhibe la prolifération endothéliale.[26]

L'hypoxie, via la sécrétion de l'HIF-1, aurait aussi un rôle dans la rupture de la BHR en stimulant l'angiogenèse.[27]

Altération du complexe neurovasculaire

Normalement, il y a un contact physique et des interactions fonctionnelles entre les astrocytes, les cellules de Müller, les péricytes et les cellules ganglionnaires, créant un phénomène dénommé « complexe neurovasculaire ». Ce complexe neurovasculaire aurait un rôle dans le maintien de l'étanchéité de la BHR interne.

Au cours du diabète, il y aurait une apoptose des cellules ganglionnaires et une activation des cellules gliales dont les cellules de Müller, ce qui perturberait le fonctionnement de la BHR.[28] Deux théories sont avancées, celle de la rupture primitive de la BHR interne entraînant les lésions du complexe neurovasculaire et celle de l'apoptose neuronale consécutive au diabète entraînant la rupture de la BHR interne.[29]

L'altération des mécanismes de réabsorption

L'eau accumulée dans le tissu rétinien est normalement éliminée soit par l'épithélium pigmentaire qui déshydrate l'espace sous rétinien, soit par les cellules de Müller qui déshydratent la rétine interne.

Au cours du diabète, il y aurait une délocalisation des canaux aqueux et potassiques des cellules de Müller. L'élimination de l'eau et du potassium intracellulaire vers les vaisseaux rétiniens est ainsi diminuée, ce qui entraîne une ballonisation des cellules de Müller.[30]

Concernant l'épithélium pigmentaire (EP) il y aurait au cours du diabète une diminution des jonctions serrées de l'EP, une baisse de l'expression d'aquaporines et de la pompe Na+/K+.[31] Ceci entraînerait une altération de la BHR externe avec une diminution de la résorption des fluides de l'espace sous rétinien.

Effets de l'aggravation des facteurs systémique sur la rupture de la BHR

Une fois la BHR ouverte, tous les facteurs augmentant la pression hydrostatique comme l'hypertension artérielle, la surcharge volémique et l'apnée du sommeil peuvent aggraver un œdème maculaire. Il en est de même pour les facteurs diminuant la pression oncotique, par exemple dans l'hypoalbuminémie.

Modifications de l'interface vitréomaculaire aggravant l'OMD

Il y aurait un taux élevé de produits précoces et avancés de glycation dans le vitré entraînant une liquéfaction et une déstabilisation du vitré alors que l'attache maculaire est toujours forte. Ceci peut entraîner une traction vitréomaculaire qui peut aggraver ou entretenir un OMD.[32,33]

Une membrane épirétinienne peut également entraîner une traction mécanique et chroniciser un OMD.

b) L'œdème maculaire diabétique en pratique clinique

Le patient présentant un OMD peut être asymptomatique ou présenter une baisse d'acuité visuelle (BAV) centrale associée ou non à des métamorphopsies ou à une dyschromatopsie de type III +/- associée à une dyschromatopsie de type I.[19]

L'examen clinique

On peut retrouver à l'examen du fond d'œil des couronnes d'exsudats circinés centrées par des « points rouges » correspondants à des microanévrysmes maculaires. Ces exsudats correspondent à des dépôts lipidiques dans la rétine qui diffusent anormalement à travers la rupture de la BHR interne à partir de micro-anévrismes. (Figure 5)

Parfois des logettes d'œdème maculaire peuvent être visible, ce qui signe la présence d'une œdème maculaire cystoïde (OMC).

Les micro-anévrismes sont les premiers à être vus au fond d'œil. Ce sont des lésions arrondies, rouges, de diamètre allant de 10 à 100 µm. Ces micro-anévrysmes peuvent présenter une rupture de la BHR ou être imperméables. Certains peuvent s'occlurent et disparaître.

On peut également retrouver des microhémorragies au sein de l'OMD et des nodules cotonneux, synonymes d'occlusion artériolaire. Ils peuvent être témoins d'une rétinopathie hypertensive lorsqu'ils sont péri-papillaires.

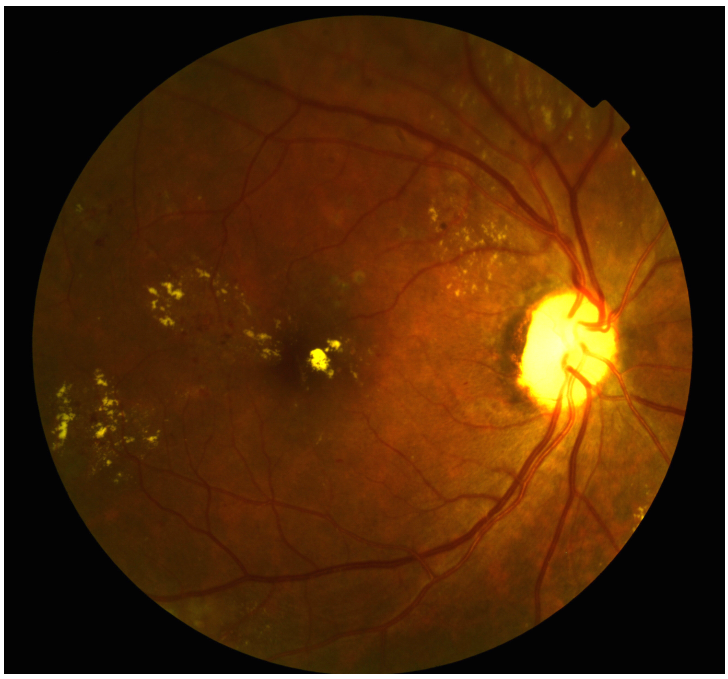


Figure 5. Rétinophotographie de l'œil droit d'un patient diabétique

On retrouve des exsudats secs fovéolaires de mauvais pronostic. On note également des exsudats circinés sur la partie temporale de la macula.

La tomographie par cohérence optique (OCT)

L'examen complémentaire indispensable pour l'évaluation de l'OMD est la tomographie par cohérence optique qui confirme l'épaississement maculaire sur une cartographie et précise la localisation des logettes intra-rétiniennes, des exsudats et des microanévrysmes. Une épaisseur maculaire centrale est augmentée lorsqu'elle est supérieure à 250µm en OCT *time domain* et supérieure à 300µm en OCT *spectral domain*.[34]

Les micro-anévrysmes sont visibles sous forme anneaux hyper-réflectifs le plus souvent dans la couche nucléaire interne.[35] Les logettes cystoïdes donnent des cavités hypo-réflectives à l'OCT au niveau de la nucléaire interne et de la plexiforme externe. Un décollement sous rétinien (DSR) peut se voir sous la forme d'un espace optiquement vide entre l'épithélium pigmentaire et les couches externes de la rétine. Les exsudats lipidiques apparaissent comme des lésions intra-rétiniennes arrondies et hyperréflectives dans les couches plexiformes le plus souvent avec un cône d'ombre masquant la rétine sous-jacente. Des points hyperréflectifs peuvent être visibles dans toute l'épaisseur de la rétine, les logettes cystoïdes et les DSR.[36] Ils seraient associés à un mauvais pronostic fonctionnel.

L'OCT permet également d'analyser l'interface vitréorétinienne et ses anomalies telles que la traction vitréomaculaire et la membrane épirétinienne.

Enfin, des signes indirects d'ischémie maculaire sont visibles sous forme d'amincissement de la rétine interne ou de nodule cotonneux visualisés par une hyper-réflectivité des couches internes.

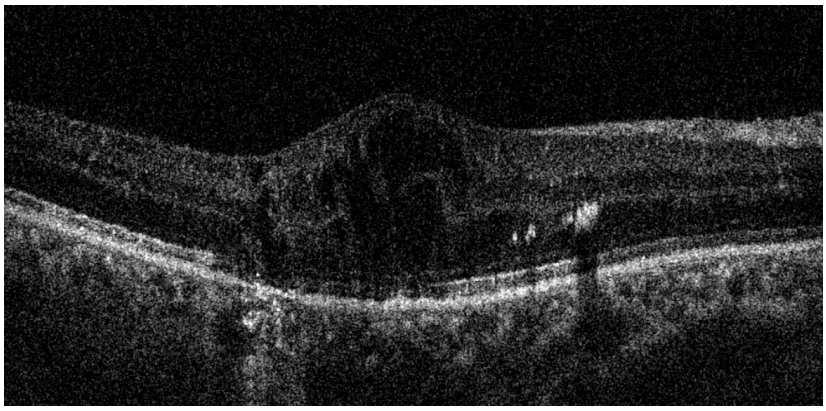


Figure 6. Coupe OCT horizontale passant par la fovéa d'un patient atteint d'OMD

On remarque l'épaississement fovéolaire, les logettes intra-rétiniennes, des exsudats secs hyperréflectifs, une rupture de la zone ellipsoïde et quelques points hyperréflectifs.

L’angiographie à la fluorescéine

L’angiographie à la fluorescéine conventionnelle n’est quasiment plus utilisée pour évaluer l’œdème maculaire diabétique mais est toujours utile pour évaluer la maculopathie ischémique.

Initialement elle peut mettre en évidence les occlusions capillaires avec une rupture de l’arcade anastomotique périfovéolaire et un agrandissement de l’espace inter capillaire maculaire et de la zone avasculaire centrale (ZAC). On ne parle de maculopathie ischémique que lorsque la ZAC est agrandie avec un diamètre horizontal supérieur à 2 fois la normale, soit 2 fois 500 µm.

En bordure de ces territoires de non perfusion se développent souvent des micro-anévrysmes sous formes de lésions punctiformes hyperfluorescentes à bord net au temps précoce. Certains micro-anévrysmes peuvent laisser diffuser la fluorescéine aux temps tardifs.

Les nodules cotonneux apparaissent comme des lésions avec effet masque au temps précoce. Aux temps tardifs, les plus anciens peuvent présenter une imprégnation.

La rupture de la BHR est traduite par une diffusion de fluorescéine maculaire aux temps tardifs, mais qui n’est pas synonyme d’œdème maculaire sans épaississement maculaire central associé.

Par contre les kystes intra-rétiniens peuvent être visibles sous forme de *pooling* en pétales de fleur et sont, quant à eux, synonymes d’œdème maculaire. Lorsque la logette est centrale, elle peut être diagnostiquée dès les temps précoces sous forme d’effet fenêtre par refoulement du pigment xantophyle.

Dans le même temps, l’angiographie à la fluorescéine sert aussi à caractériser le stade de rétinopathie diabétique avec l’aide des clichés périphériques.

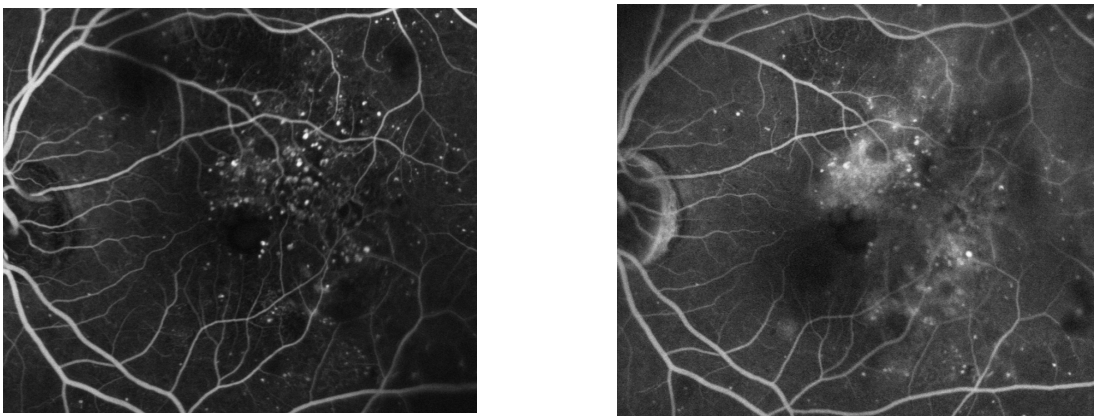


Figure 7. Clichés d'angiographie à la fluorescéine d'un OMD, œil gauche

Sur le cliché de gauche, on observe une hyperfluorescence aux temps précoces de micro-anévrysmes prédominant dans la partie supérieure de la fovéa.

Sur le cliché de droite on remarque une diffusion tardive à partir de ces microanévrysmes, associée à un pooling des logettes maculaires.

L'OCT angiographie :

L'OCT angiographie ou OCTA est une technique d'imagerie plus récente. La vascularisation rétinienne est visible sans injection intraveineuse de colorant. Les clichés OCTA, contrairement à l'angiographie à la fluorescéine conventionnelle, permettent d'analyser séparément les plexus rétiniens superficiels et profonds. (Figure 8)

Cet examen permet la détection des micro-anévrysmes mais avec une précision moins importante qu'en angiographie à la fluorescéine de bonne qualité.[37] Ils prédomineraient dans le réseau capillaire profond. Les AMIR sont également visibles. L'OCTA permet aussi une évaluation précise des zones de non perfusion, en particulier dans le réseau superficiel. Au niveau du plexus profond, les zones non perfusion sont moins fréquentes et on note une désorganisation de l'architecture du lit capillaire[37] qui est habituellement organisée en vortex.

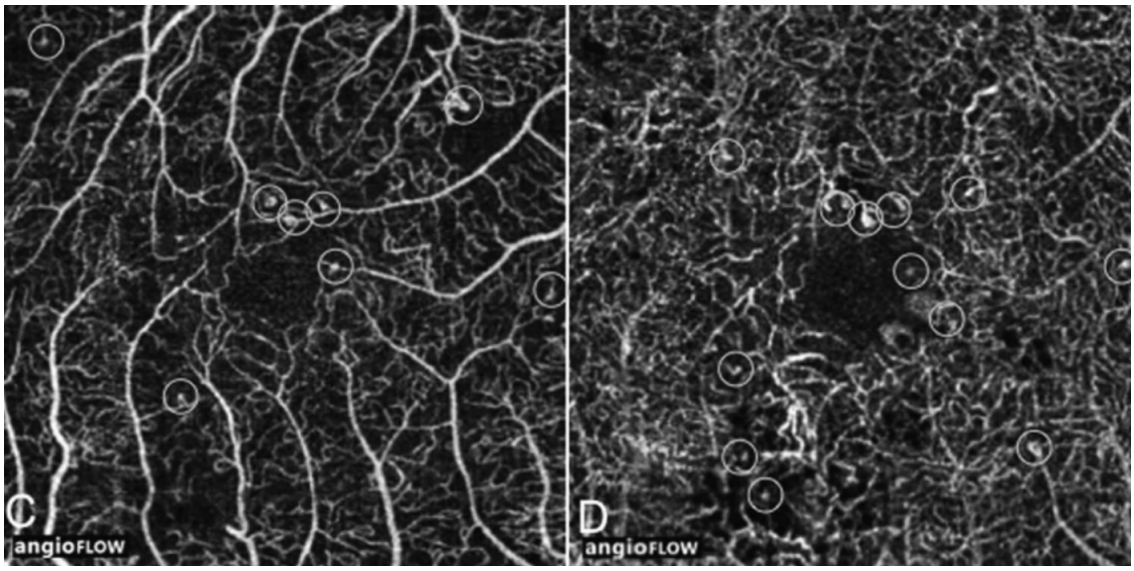


Figure 8. OCTA maculaire d'un patient diabétique d'après Couturier et al.[37]

Le cliché de droite représente le plexus capillaire superficiel et celui de gauche le plexus capillaire profond. On note les micro-anévrysmes qui sont entourés par des cercles et l'élargissement de l'espace inter capillaire correspondant à des zones des non perfusion.

Un intérêt de l'OCTA est la mesure de la ZAC de façon très précise, dont l'élargissement, plus important chez le diabétique, est corrélé à la sévérité de la RD.[38,39] (Figure 9)

En ce qui concerne l'œdème maculaire, l'OCTA permet de visualiser les kystes maculaires sous forme d'espaces hyporéflectifs dépourvus de capillaire.

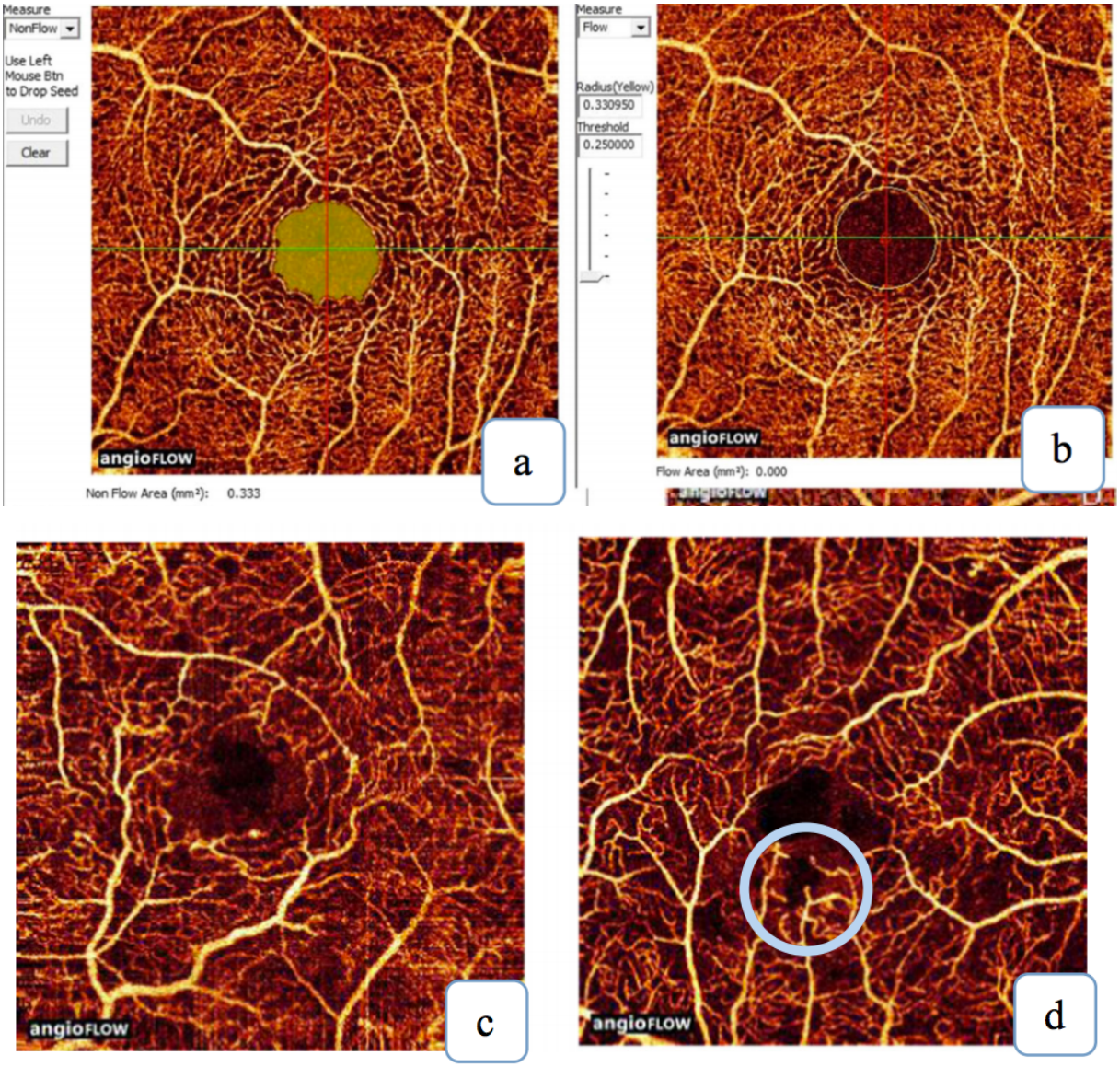


Figure 9. Images d'OCTA. Di et al.[39]

En a et b une analyse précise de la zone avasculaire centrale est effectuée en OCTA chez des patients normaux.

Sur les clichés c et b, représentant des OCTA des plexus maculaires superficiels de patients diabétiques, les auteurs notent un élargissement de la ZAC avec une perte de l'arcade anastomotique périfovéolaire (cercle).

Il existe plusieurs classifications de l'OMD. La plus connue est celle de *l'American Academy of Ophthalmology* basée sur les rétinophotographies (Figure 10). Cette dernière est utile pour le dépistage de l'œdème maculaire qui peut être fait par rétinophotographies lors de la consultation de diabétologie. Un ophtalmologue peut ensuite les interpréter à distance. Des éléments pronostics visibles à l'OCT ont été rajoutés, notamment la présence de traction vitréomaculaire et d'atrophie étendue des photorécepteurs.

Figure 10. Classification de l'OMD selon la société américaine d'ophtalmologie[40]

Œdème maculaire diabétique minime	Epaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur à distance du centre de la fovéa
Œdème maculaire diabétique modéré	Epaississement rétinien ou exsudats secs proches du centre fovéa mais ne l'atteignant pas
Œdème maculaire diabétique sévère	Epaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la fovéa
Œdème maculaire tractionnel	Epaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréomaculaire ou à une membrane épi rétinienne
Eléments de pronostic péjoratif	Ischémie maculaire Placard exsudatif rétrofovéolaire Atrophie étendue des photorécepteurs fovéolaires

3) Le traitement de l'œdème maculaire diabétique

a) Identifier les facteurs de risque de l'OMD et les traiter

Type de diabète

L'incidence de l'OMD est bien plus élevée chez le diabétique de type 1 et chez les diabétiques insulino-traités tout type confondu.[4,41]

La durée et l'équilibre du diabète

Après 20 ans de diabète, le risque d'OMD est multiplié par plus de 4.[4] Il en est de même pour les HbA1C > 9% en comparaison aux valeurs inférieures ou égales à 7%.

Le diabète est une maladie systémique et est souvent associé à d'autres éléments du syndrome métabolique. Il est impératif d'équilibrer les facteurs systémiques pour traiter l'OMD mais aussi les pathologies extra-oculaires associées au diabète.

La United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),[42,43] Le Diabetes Control And Complications Trial (DCCT)[44] et La Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII[41] ont montré que l'apparition et la chronicité de l'OMD étaient corrélées à la sévérité et à la durée de l'hyperglycémie. Ainsi un contrôle de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) est primordial dans le traitement d'un patient atteint d'OMD. Le contrôle de l'HbA1C permet aussi de réduire la progression de la RD. Le *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*[45] a montré une réduction de 45% du risque de progression de la RD avec une diminution de 10% de l'hémoglobine glyquée.

Ainsi les recommandations américaines et européennes contre le diabète fixent un objectif d'HbA1C inférieur à 7%.[46]

La dyslipidémie

La dyslipidémie multiplierait par 1,5 le risque d'OMD chez le patient diabétique.[4] Plusieurs études ont montré un effet bénéfique des traitements hypolipémiants sur l'OMD.

Selon l'étude Fenofibrate Intervention And Event Lowering In Diabetes (FIELD), le fénofibrate diminuerait l'incidence de l'OMD et la nécessité de traitement par laser avec une diminution de 31%.[47]

De même, Gupta and al.[48] ont montré que l'atorvastatine réduirait l'OMD et les exsudats secs maculaires chez le patient atteint de diabète de type 2. Néanmoins, l'association entre les paramètres biologiques du bilan lipidique complet (HDL, LDL et triglycéride) et l'OMD n'est pas claire.

Les recommandations actuelles selon l'American Diabetes Association préconisent un taux de HDL supérieur à 40 mg/dl, un taux de triglycérides inférieur à 150 mg/dl et un taux de LDL inférieur à 100 mg/dl.

L'hypertension artérielle

Faisant partie du syndrome métabolique, l'hypertension artérielle (HTA) et fréquemment associée au diabète.[47 50] L'association HTA/diabète est variable selon les pays et groupes ethniques.

Dans une revue de Lingam et al.,[50] l'incidence de l'HTA au cours du diabète de type 2 était de 20,6% en Inde, 78,4% en Thaïlande, 9,7% au Nigeria et 70,4% au Maroc. Le risque de l'OMD chez le patient diabétique serait multiplié par 2 en présence d'HTA.[4] L'équilibre de la pression artérielle réduirait l'incidence de l'OMD chez les diabétiques de type 2.[42,51]

Les recommandations de l'*American National Health Institute* préconisent une pression artérielle inférieure à 130/80 cmHg.[52]

La chirurgie intraoculaire

Il s'agit d'un facteur de risque important d'OMD. La survenue ou l'aggravation de l'OMD peut avoir lieu suite à une chirurgie intraoculaire, en particulier la chirurgie de la cataracte.[53] L'aggravation de l'OMD après chirurgie de la cataracte peut limiter les bénéfices visuels post opératoires.[54] Une faible récupération visuelle après chirurgie de la cataracte est plus probable en présence d'un OMD préopératoire, d'un diabète prolongé et d'un stade sévère de RD.[55] Si l'on constate un OMD pré opératoire, le traitement de l'OMD sera privilégié et la chirurgie doit être réalisée après le traitement optimal de l'OMD. Egalement, l'équilibre tensionnel et glycémique doit être obtenu avant la phakoémulsification. En cas d'OMD pré opératoire traité ou en cours de traitement, un traitement peropératoire par IVT d'anti VEGF ou de corticoïdes peut être proposé.[56,57] Comme pour la prévention du syndrome d'Irvine Gass, l'association du collyre anti-inflammatoires non stéroïdiens et de dexaméthasone postopératoire, diminue l'apparition de l'OMD.[58] En l'absence d'OMD pré opératoire, il existe un risque supérieur d'OMD post opératoire. Ces OMD auraient une évolution bénigne. Il est recommandé de traiter en l'absence de résolution spontanée 6 mois après la chirurgie de la cataracte.[55] En dehors du risque de progression de la RD dû à la chirurgie de la cataracte, il est également souhaitable de stabiliser la RD en pré opératoire par photocoagulation pan rétinienne (PPR) pour prévenir l'OMD post opératoire.[55,59]

La néphropathie diabétique

Cette association est controversée. L'hypoprotidémie induite pourrait favoriser les œdèmes tissulaires. Plusieurs études ont montré une association entre microalbuminurie et OMD, mais d'autres études, à l'inverse, ne retrouvent pas cette association.[60]

L'anémie

Une association positive entre OMD et anémie a été mise en évidence ainsi que l'effet bénéfique de l'EPO (érythropoïétine) sur de petites séries.[60]

L'apnée du sommeil

Il s'agit d'une association controversée. L'apnée du sommeil aggraverait l'OMD par l'hypoxie induite et l'hypertension artérielle. Quasiment 50% des patients présentant un OMD feraient de l'apnée du sommeil.[60] Une seule étude interventionnelle a montré une amélioration modérée de l'acuité visuelle sans amélioration significative de l'OMD après traitement du syndrome de l'apnée du sommeil.[60]

Le traitement par glitazone

L'association entre OMD et traitement par glitazone reste non prouvée, les études présentant des résultats discordants à ce sujet.[60]

b) Le laser maculaire

Ancien traitement de référence, le laser maculaire est de moins en moins effectué dans la pratique courante, au profit des injections intra-vitréennes de corticoïdes et d'anti VEGF.

Le laser agirait sur l'œdème maculaire en occluant les micro-anévrismes à l'origine des diffusions et en améliorant l'oxygénation rétinienne.

Deux modalités de traitements sont pratiquées et peuvent être combinées :

1) Le traitement du micro-anévrisme ou de l'AMIR responsable de l'œdème maculaire focal.
2) La photocoagulation en grid qui consiste à traiter la zone d'épaississement rétinienne de façon diffuse sans cibler les lésions microvasculaires qui diffusent.

L'efficacité du traitement est évaluée à 5 mois de traitement. Si le traitement est incomplet, il peut être renouvelé.

L'étude principale prouvant l'efficacité du laser dans le traitement de l'OMD est l'ETDRS[61] (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) de 1979, une étude multicentrique, randomisée, qui a montré le bénéfice du laser argon pour les patients atteints d'OMD « cliniquement significatif », c'est-à-dire un œdème maculaire touchant le centre de la macula en biomicroscopie. D'avril 1980 à Août 1985, le groupe de recherche ETDRS a étudié 3711 patients ayant une rétinopathie diabétique non proliférante et/ou un OMD dans chaque œil. Les microanévrysmes maculaires, distants de plus de 500 µm de la fovéa, responsables de l'œdème maculaire étaient traités par des spots de 50-100 µm de laser argon pendant une durée de 0,1 seconde. Les sites de diffusion étendue étaient traités en grid. Cette étude comparait le gain d'acuité visuelle entre les patients traités par laser et les patients contrôles. Le critère de jugement principal était la « réduction de perte d'acuité visuelle modérée » (perte de 15 lettres ou plus). A 3 ans de suivi, 12% des yeux traités par laser immédiat présentaient une perte d'acuité visuelle ≥ 15 lettres contre 24% des yeux contrôles, ce qui représente une diminution significative du risque de 50%. Il faut noter que les gains d'acuité visuelle étaient rares, avec seulement 17% des patients qui ont présenté un gain d'acuité visuelle et 3% des patients présentant un gain de plus de 3 lignes.

En cas d'OMD focal extracentral, les recommandations de l'ETDRS restent appropriées même s'il faut utiliser des paramètres de traitement moins intenses aujourd'hui.

Selon une autre étude, le DRCRnet, après laser maculaire, les patients présentent un gain d'acuité visuelle faible et d'apparition retardée. Le gain moyen était de 3 lettres avec 36% d'entre eux ayant un gain supérieur ou égal à 10 lettres.[62,63] Parmi les effets secondaires du laser central, il y aurait un risque élevé, de l'ordre de 15%, de baisse d'acuité visuelle à 3 ans après traitement de l'OMD par laser maculaire.[64]

Par la suite, d'autres études ont confirmé l'efficacité du traitement par laser maculaire dans l'OMD. Ce gain d'acuité visuelle est retardé et s'installe après un an de suivi.

Initialement traitement de référence pour l'OMD, le laser a alors été progressivement abandonné au profit d'un traitement par anti VEGF qui a comme bénéfice :

1) Une meilleure efficacité sur le plan anatomique et fonctionnel
2) Un gain d'acuité visuelle plus rapide

Le ranibizumab a une efficacité supérieure à celle du laser dans l'étude RESTORE.[65] A 1 an, le gain d'acuité visuelle du groupe traité par ranibizumab seul est significativement supérieur à celui du groupe laser seul : 6,8 +/- 8,3 lettres vs 0,9 +/- 11,4 lettres. Sur 1 an, 22,6% des patients du groupe ranibizumab seul présentaient un gain supérieur ou égal à 15 lettres contre 8,2 % pour le groupe laser seul. Le gain d'acuité visuelle était plus rapide dans le groupe ranibizumab seul par rapport au groupe laser.

Dans la même étude, le ranibizumab en monothérapie a été comparé à l'association ranibizumab + laser. Les gains moyens d'acuité visuelle étaient supérieurs dans le groupe ranibizumab seul avec 8,0 lettres +/- 1,1 lettres contre 6,0 +/- 1,09 lettres pour le groupe ranibizumab + laser. Aucune différence en termes d'épaisseur rétinienne centrale n'a été mise en évidence au cours du suivi.[65–67]

Il est de même dans l'étude READ-2.[67] A 6 mois, les patients traités par laser perdaient en acuité visuelle avec un changement moyen d'acuité visuelle de -0,5 lettres contre un gain 7,5 lettres pour le groupe ranibizumab seul. A 6 mois, aucun patient traité par laser n'avait de gain supérieur à 15 lettres contre 22% de ceux traités par ranibizumab seul. A 2 ans, les patients traités par ranibizumab seul présentaient un gain de 7,7 lettres contre 5,1 lettres pour le groupe laser seul.

Le protocole I du DRCRnet a montré que la réalisation d'un laser maculaire à l'initiation du traitement par ranibizumab ne montrait pas de bénéfice par rapport à un laser différé à la 24ème semaine. Le groupe laser immédiat présentait des gains moyens d'acuité visuelle à 2 ans de 7 +/- 13 lettres contre 9 +/- 14 lettres. En ce qui concerne l'épaisseur rétinienne centrale, il n'y avait pas non plus de bénéfice du laser immédiat à l'instauration du traitement par ranibizumab.[63,64] Une association du laser avec les IVT d'anti VEGF en première intention semble inutile et même délétère. Le laser maculaire peut néanmoins être effectué à 6 mois de traitement par IVT, s'il persiste des zones d'épaississement rétinien, à condition que la zone à traiter soit à moins d'un diamètre papillaire centré sur la fovéa.

Le laser maculaire aujourd'hui :

Si les différentes études montrent l'infériorité du laser par rapport aux injections d'anti-VEGF en première intention sur l'OMD central, la photocoagulation maculaire reste toutefois indiquée aujourd'hui dans l'OMD extra-fovéolaire, c'est-à-dire au-delà d'un territoire papillaire centré sur la fovéa. Une composante focale peut alors être traitée si le microanévrysme responsable est à plus d'un diamètre papillaire de la fovéa et ceci après au moins 6 mois de traitement par anti VEGF.

Le laser maculaire est également utilisé pour traiter les macro-anévrismes capillaires pouvant aboutir à des œdèmes réfractaires. Ils peuvent être visibles au fond d'œil sous la forme d'une lésion rouge/rosée de diamètre souvent supérieur à 150 µm souvent entourée d'exsudats lipidiques. Ces lésions sont visibles en ICG et en OCT. Ces lésions peuvent être traitées par une photocoagulation d'au moins 30 ms à fin d'obtenir son blanchiment. L'efficacité du traitement peut être évaluée par l'OCT qui montre un hyper-réflectivité accrue du contenu de la lésion.[68] La diminution de l'épaisseur maculaire a lieu quelques semaines après le laser et la disparition des exsudats peut prendre plusieurs mois.[19] Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité du traitement par laser de ces macro-anévrysmes et définir sa place dans la stratégie thérapeutique de l'OMD.

Aujourd'hui d'autres techniques de laser sont utilisées notamment le laser PASCAL® (Pattern SCAnning Laser) qui est efficace, au moins à court terme pour réduire l'OMD.[69]

D’autres techniques plus précises existent, notamment la photocoagulation laser naviguée (Navilas®), qui combine l’angiographie à la fluorescéine et un *eye tracking*, ce qui permettrait un laser focal plus précis et de réaliser moins d’impacts.[70] Sa précision plus importante a été prouvée avec 92% d’atteintes des microanévrismes repérés contre 72% avec la technique traditionnelle.[71] Cette technique permettrait également, en cas de traitement combiné avec des anti VEGF, de diminuer le nombre total d’IVT lors de la première année.[72]

Le traitement par laser peut aussi être guidé par l’OCT mais ce traitement nécessiterait plus d’impacts que celui guidé par l’angiographie à la fluorescéine.[73]

Un laser micropulse peut aussi être utilisé. Ce laser tire des salves de durée courtes, de la milliseconde à la microseconde. Ce laser limiterait les dégâts thermiques rétiniens. Quelques études montrent une meilleure tolérance de ce type laser par rapport au laser conventionnel grâce à des tirs de lasers plus localisés avec moins de lésions rétiniennes induites.[74]

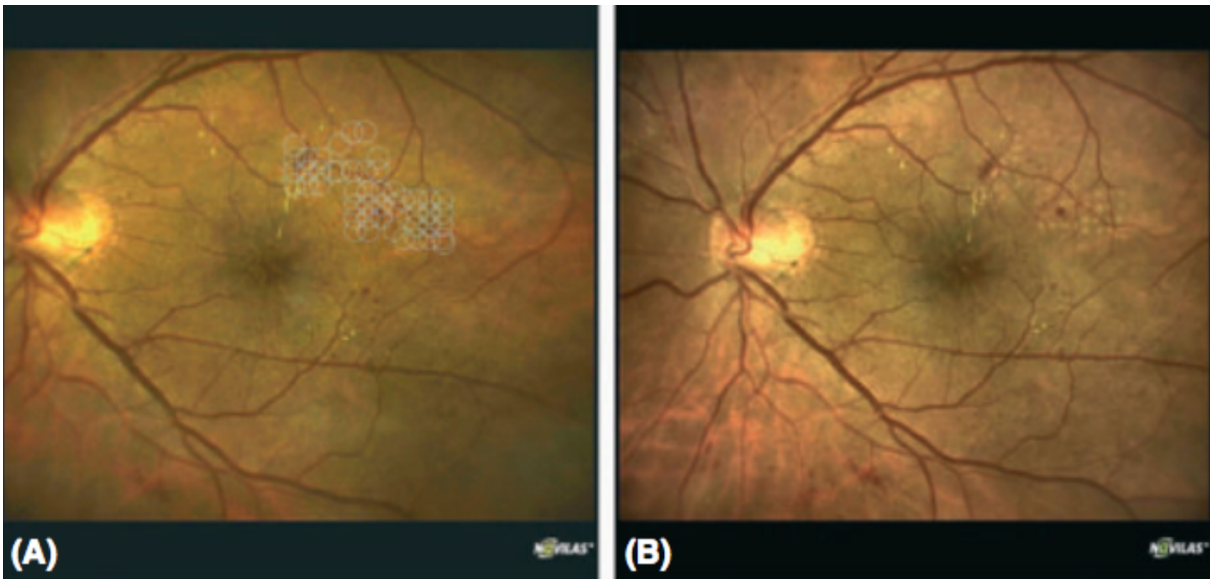


Figure 11. Rétinophotographies d’un patient traité par le Navilas® pour un OMD. Kernt et al.[70]

(A) Rétinophotographies montrant les spots (cercles) programmés par le système Navilas®

(B) Image correspondante du patient, une semaine après la séance de laser naviguée.

Les effets secondaires du laser maculaire :

Les cicatrices de laser maculaire sont fréquentes, s'élargissent avec le temps et peuvent devenir coalescent et atteindre la fovéa. L'atteinte de la région centrale reste cependant rare, de l'ordre de 11 cas sur 2013.[75] Il peut survenir également de la fibrose rétinienne et une néovascularisation choroïdienne.

c) Les injections intra-vitréennes de corticoïdes

L'inflammation chronique entretient l'OMD et la RD,[76–78] alors que les corticoïdes diminuent la production de cytokines et réduisent la perméabilité vasculaire en rétablissant les jonctions serrées de la barrière hémato-rétinienne externe. (Figure 12) Ils ont également un effet anti-angiogénique, anti-apoptotique et neuroprotecteur.[79] Des traitements à base de corticoïdes ont alors été testés dans l'OMD. Par voie intravitréenne, ils sont administrés à une dose faible mais efficace sur l'œdème maculaire, avec un passage systémique faible sans risque de décompensation du diabète.

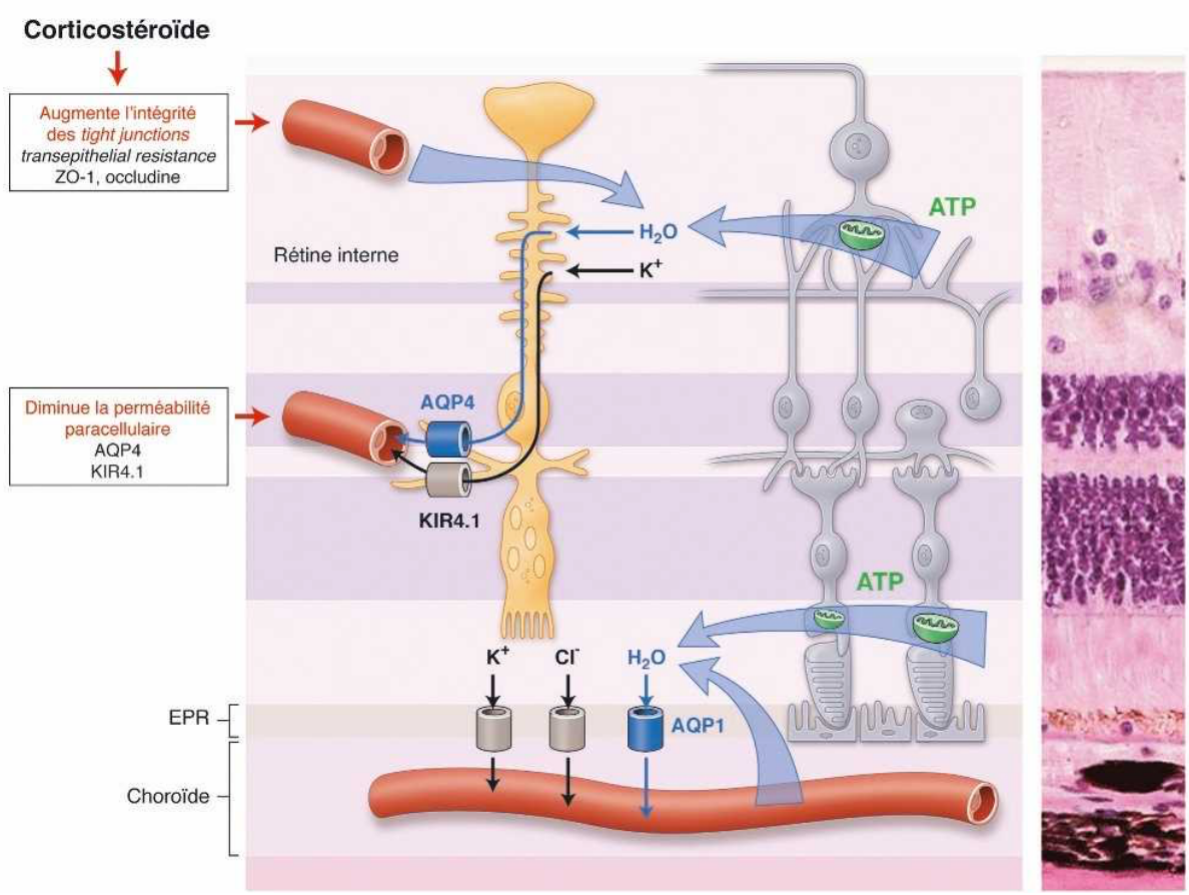


Figure 12. Action des corticoïdes (Dr Weber, rapport de la SFO 2016[19])

L'activité anti-œdémateuse des corticoïdes est illustrée : ils augmentent l'intégrité des jonctions serrées et en diminuent la perméabilité paracellulaire au niveau des canaux aquaporine et KIR4.1 des cellules de Müller.

La dexaméthasone

Les implants intravitréens de dexaméthasone à relargage progressif, Ozurdex® (Allergan®) ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne en 2014 avec comme indication les OMD de patients « adultes pseudophaques insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïdes ou pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas ».

Efficacité du traitement

L'efficacité de la dexaméthasone en intravitréen a été prouvée dans l'étude MEAD (Macular Edema Assessment of implantable Dexamethasone in Diabetes.[57]) Il s'agit d'une

étude prospective, randomisée, en double insu, sur une période de 3 ans. Deux doses de dexaméthasone (350 µg et 700 µg) ont été utilisées versus placebo. Les injections de corticoïdes étaient espacées d'un intervalle minimum de 6 mois. Les patients étaient ré-injectés si l'épaisseur maculaire centrale était supérieure à 175 µm à l'OCT. Le critère de jugement principal était le taux de patients ayant un gain d'acuité visuelle de plus de 15 lettres ETDRS sur 3 ans, soit 22,2% des patients du groupe dexaméthasone 700µg, 18,4% du groupe dexaméthasone 350µg et 12% du groupe placebo (p=0,001). De même, les yeux des groupes traités par dexaméthasone présentaient une réduction d'épaisseur maculaire centrale à 3 ans plus importante que le groupe placebo. En moyenne, les patients ont reçu 5 implants de dexaméthasone sur 3 ans. Les patients ont présenté les effets secondaires classiques des corticoïdes intraoculaires avec 68% de cataractes et 32% d'hypertonie oculaire.

Etudes comparatives

Avec le bévacizumab :

Dans l'étude BEVORDEX,[80] une étude randomisée de phase II, prospective multicentrique en simple aveugle sur 1 an, l'implant de dexaméthasone 0,7 mg était comparé au bévacizumab 1,25 mg. Les acuités visuelles à l'inclusion étaient respectivement de 55,5 +/- 12,5 et 56,3 +/- 11,9 dans chaque groupe. A 1 an de suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de gain moyen d'acuité visuelle avec 8,9 lettres gagnées pour le groupe bévacizumab et 5,6 lettres pour le groupe dexaméthasone (p=0,24). Même si la tendance est en faveur du bévacizumab pour l'acuité visuelle, la différence entre le nombre d'injections est en faveur du groupe dexaméthasone avec seulement 2,7 injections annuelles contre 8,6 pour le bévacizumab. En ce qui concerne l'épaisseur rétinienne centrale, la réduction de l'épaississement maculaire a été plus importante dans le groupe dexaméthasone (-187 µm) contre (-122 µm) dans le groupe bévacizumab (p= 0,0015).

Avec le ranibizumab :

Dans l'étude Maggiore,[81] une étude de non infériorité, l'implant de dexaméthasone a été comparé au ranibizumab pour traiter l'OMD. La stratégie de traitement par ranibizumab était de 3 injections initiales suivies d'un schéma PRN (Pro Renata). Pour la dexaméthasone, il était injecté au début de l'étude, au 5ème mois et au 10ème mois. A 1 an, l'implant de dexaméthasone était non inférieur en terme d'acuité visuelle par rapport au ranibizumab avec un gain moyen de 4,6 lettres contre 7,6 lettres. Une nouvelle fois, le nombre moyen

d'injections était bien inférieur dans le groupe dexaméthasone avec 2,85 IVT annuelles contre 8,7 IVT pour le groupe ranibizumab.

Un nombre moyen d'injections faible

Un avantage considérable de ce traitement par implant de dexaméthasone est le nombre d'injection annuel faible qui est de 2,4.[82]

Efficacité sur les yeux vitrectomisés

Pour les yeux vitrectomisés, l'implant de dexaméthasone est tout à fait adapté. Une étude de Medeiros et al. montre des résultats similaires en terme d'amélioration de l'acuité visuelle ou de réduction de l'épaisseur maculaire entre les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés.[83]

Utilité d'un switch avec un implant de dexaméthasone après traitement par ranibizumab ?

Les implants de dexaméthasone peuvent également avoir une utilité en tant que traitement de seconde intention dans les œdèmes maculaires diabétiques résistants au traitement par ranibizumab comme ont pu le démontrer Zhioua et al.[84]

L'implant de dexaméthasone en pratique

Après la première injection, il convient de prévoir des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois avec une mesure de l'acuité visuelle, de l'épaisseur rétinienne centrale à l'OCT et de la pression intraoculaire.

Lors de la 2ème injection, en l'absence de survenue d'hypertonie depuis le début du suivi, les contrôles pressionnels peuvent être réalisés à 1 et 2 mois post injection seulement.

Pour les autres injections, une visite de 4 mois post injection est nécessaire pour évaluer la persistance de l'action de l'implant de dexaméthasone et prescrire éventuellement une nouvelle injection.

Le traitement doit être interrompu en cas de non efficacité après la première injection ou si une hypertonie oculaire non contrôlée est constatée.

L'acétonide de fluocinolone

Un autre implant intravitréen de corticoïdes est sur le marché : l'Iluvien (Alimera®). Cet implant s'injecte en 25 gauges et relargue 0,2µg/jour d'acétonide de fluocinolone sur une période de 2 à 3 ans.[85] Cet implant a l'AMM en France mais n'est pas remboursé.

L'efficacité du fluocinolone d'acétonide a été démontrée par les études FAME (Fluocinolone Acetonide for diabetic Macular Edema) A et B.[86,87] Ces études multicentriques, randomisées, en double insu versus placebo, de Cunha et al. ont montré que 28,7% des patients traités par 0,2µg d'acétonide de fluorocinolone ont présenté une amélioration de l'AV supérieure à 15 lettres en 3 ans contre 18,9% pour le groupe contrôle (p=0,001).[87] Les patients présentant un OMD chronique (> 3 ans) répondaient mieux au traitement. Les résultats des différentes études sur les corticoïdes dans le traitement de l'OMD sont résumés dans le Tableau 1. Cet implant est intéressant pour les OMD chroniques, résistants aux traitements par anti VEGF et au laser.

<u>L'acétonide de fluocinolone en pratique :</u>

Des visites de contrôle doivent être effectuées comprenant des mesures de la pression oculaire, de l'acuité visuelle et de l'OCT. Si la pression intraoculaire est ≥ 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle au 7ème jour est recommandé. Ensuite, la pression oculaire doit être mesurée tous les 3 mois.

	Protocole	Groupe de traitement	AV initiale (Lettres ETDRS +/- SD)	Gain de moyen d'AV (Lettres ETRS)	Nombre d'IVT	Durée
MEAD	2 études randomisées de phase III, prospectives, multicentriques en double aveugle à 3 ans Randomisation 1 : 1 : 1	1) Dexaméthasone 0,7 mg : 351 2) Dexaméthasone 0,35 mg : 347 3) Sham : 350	1) 56,1 +/- 9,9 2) 55,5 +/- 9,7 3) 56,9 +/- 8,7	1) 6,1 2) 6,2 3) 1,1	(1) 4,1 (2) 4,4 (3) 3,3	36 mois
FAME	2 études randomisées de phase III, prospectives, multicentriques en double aveugle à 3 ans Randomisation 2 :2 :1 Etude des sous-groupes d'OMD chronique (>3ans) et non chronique (<3ans) pour les groupes à 0,2 µg/j	1) Fluocinolone 0,2 µg/j : 375 2) Fluocinolone 0,5 µg/l : 393 3) Sham : 185 4) Sous-groupe 0,2 µg/j : non chronique : 162 4b) Sham/ non chronique : 72 5) Sous-groupe 0,2 µg/j chronique : 202 5b) Sham/chronique : 112	4) 54,7 4b) 55,7 5) 52,2 5b) 54,0	4) 2,4 4b) 2,3 5) 7 5b) 1,8	4) 1,3 4b) 1,2 5) 1,3 5b) 1,4	36 mois
BEVORDEX	Etude randomisée de phase II, prospective, multicentrique en simple aveugle sur 1 an Randomisation 1 :1 :1	1) Bévacizumab 1,25 mg : 42 2) Dexaméthasone 0,35 mg : 347	1) 56,3 (11,9) 2) 55,5 (12,5)	1) 8,9 2) 5,6	1) 8,6 2) 2,7	12 mois

Légende AV = acuité visuelle, IVT= injection intravitréenne, SD = standard deviation, Sham= placebo

Tableau 1. Résumé des études évaluant l'efficacité des corticoïdes intravitréens dans le traitement de l'OMD

Les corticoïdes en pratique

L'efficacité des corticoïdes intravitréens a été prouvée dans le traitement de l'OMD. Leur efficacité semble inférieure à celle des anti VEGF mais des études comparatives supplémentaires sont nécessaires. Leur atout majeur est le faible nombre d'injections annuelles qui est adapté au rythme de vie du patient diabétique, souvent jeune et actif.

Cependant nous sommes confrontés à leurs effets secondaires en pratique. Chez le patient phake, une baisse d'acuité visuelle liée à la survenue d'une cataracte est à craindre. Cet implant pourrait être intéressant en association avec une chirurgie de la cataracte pour limiter l'aggravation post opératoire de l'OMD.

En Guadeloupe, où la prévalence du glaucome est importante, la survenue d'une hypertonie cortico-induite peut-être délétère.

Il convient de respecter les contre-indications qui sont : un glaucome évolué ou déséquilibré, une aphakie, la présence d'un implant à fixation irienne, une iridectomie périphérique de grande taille ou un antécédent infectieux oculaire tel que l'herpès ou la toxoplasmose.

Le traitement par corticoïdes peut être proposée en seconde intention après un traitement par anti VEGF bien conduit et d'efficacité limitée. En première intention, il peut être utilisé chez le patient, de préférence pseudophaque, pour lequel un traitement par anti VEGF est contre indiqué (antécédents cardiovasculaires récents ou grossesse) ou dans les situations où les suivis mensuels ne seront pas possibles, par exemple dans le cas de patients peu observants, à mobilité réduite ou en situation de précarité.

d) Les Anti VEGF et VEGF-TRAP

Comme nous l'avons vu dans la partie traitant de la physiopathologie de l'OMD, le vascular endothelial growth factor (VEGF) a un rôle primordial dans la physiopathologie de l'OMD. Des molécules inhibant ce facteur de croissance, administrées par IVT, ont obtenu l'AMM dans le traitement de l'OMD. Trois molécules sont commercialisées : le bévacizumab, le ranibizumab et l'aflibercept.

Le ranibizumab

Le ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Novartis) a l'AMM en France puis 2012 à la posologie de 0,5 mg. D'après les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS), il est indiqué dans les OMD avec atteinte fovéolaire responsable d'une baisse d'acuité visuelle inférieure à 70 lettres ETDRS.

Il est constitué du fragment Fab d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé avec une haute affinité pour le VEGF-A. Le ranibizumab se lie à toutes les isoformes du VEGF-1 les rendant inactives. L'absence de fragment FC, faciliterait sa pénétration dans le tissu rétinien et diminuerait la demi vie de la molécule. (Figure 13)

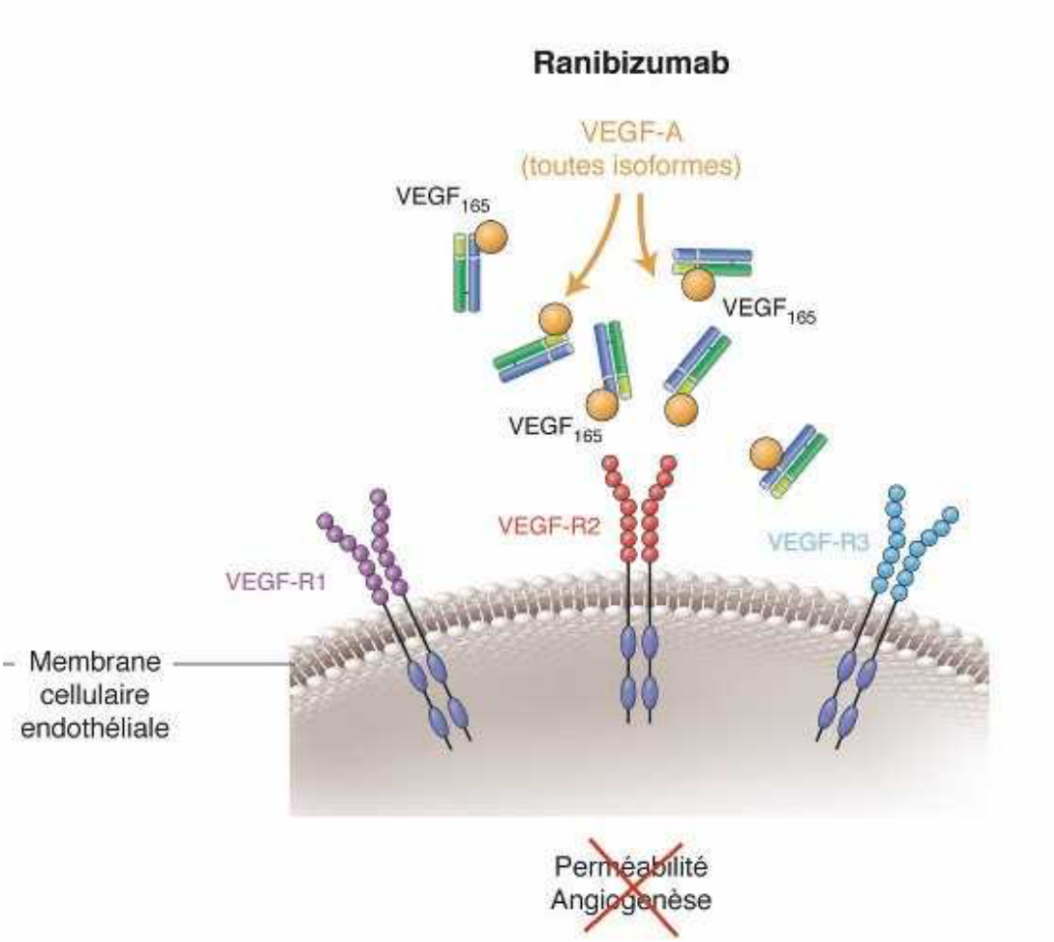


Figure 13. Représentation du ranibizumab (Dr Delyfer, rapport de la SFO 2016)[19]

Le ranibizumab se lie de manière non sélective à une chaîne d'acides aminés commune à toutes les isoformes du VEGF-A, les rendant inactives.

Ce traitement peut être utilisé en première intention dans le traitement de l'OMD. Le traitement est débuté par une injection mensuelle pendant trois mois, suivi de réinjections jusqu'à l'obtention de l'acuité visuelle maximale et la réduction maximale de l'épaisseur rétinienne centrale. L'intervalle entre deux injections doit être supérieur à 4 semaines.

De nombreuses études prospectives, randomisées et contrôlées démontrent l'efficacité du ranibizumab dans l'OMD : READ-2,[67] RESTORE,[65] DRCR-net,[62–64,88] RESOLVE,[8] et RISE and RIDE.[9]

A 1 an, le ranibizumab permet un gain d'acuité visuelle ETDRS moyen de 5 lettres pour les trois quarts des patients. Il s'agit d'un gain stable dans le temps. Cependant, le nombre d'IVT lors de la première année est important, même si lors des années suivantes, le nombre d'IVT annuel décroit significativement.

Comparaison avec les anciens traitements de l'OMD

La supériorité du ranibizumab par rapport au laser maculaire a été décrite ci-dessus dans la partie « laser maculaire » où sont exposés les résultats des études READ-2[67] et RESTORE.[65] Le ranibizumab en monothérapie ou en combinaison avec le laser maculaire est plus efficace en terme de gain d'acité visuelle. Dans ces études, la combinaison laser/ranibizumab n'est pas supérieure au ranibizumab en monothérapie. Le protocole I du DRCRnet ne montrait pas non plus de bénéfice en terme d'acuité visuelle à 5 ans de l'association ranibizumab + laser versus ranibizumab seul.[47]

Quelle dose administrer ?

En ce qui concerne la dose de ranibizumab à administrer, une comparaison de deux doses a été réalisée dans les études RISE and RIDE. Le ranibizumab 0,3 mg et le ranibizumab 0,5 mg en injections mensuelles pendant 2 ans ont été comparés à un groupe contrôle. Dans chaque groupe, le laser maculaire pouvait être pratiqué. Les patients traités par ranibizumab avaient un gain d'acuité visuelle à 24 mois significativement supérieur à celui de groupe contrôle avec 11 à 12 lettres contre 3 lettres. Par contre, il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre les groupes ranibizumab 0,3 mg et ranibizumab 0,5 mg. Les patients traités par ranibizumab avaient en moyenne moins de séances de laser maculaire que le groupe contrôle (0,3 à 0,8 laser sur 24 mois contre 1,6 à 1,8 laser sur 24 mois).

Quel délai avant l'instauration du traitement anti VEGF ?

Pour ce qui est du délai entre le diagnostic de l'OMD et l'initiation du traitement, un autre point intéressant de l'étude RISE and RIDE est à soulever. Dans ces études, après 2 ans de suivi, les patients des groupes contrôles naïfs de tout traitement anti VEGF ont été traité par anti VEGF. Ces patients ont eu par la suite un gain d'acuité visuelle mais avec une acuité visuelle finale inférieure à celle du groupe traité dès l'inclusion par anti VEGF.[9]

De même, dans l'étude RESTORE extension,[65] les patients initialement traités par laser seul et qui ont, par la suite, été traités à partir de la première année par des anti VEGF, n'atteignaient pas le niveau d'acuité visuelle des patients traités par anti VEGF dès l'inclusion. Ainsi, débutés tardivement, les anti VEGF ont toujours une efficacité mais le pronostic d'acuité visuelle finale reste inférieur à un traitement débuté précocement.

Quel schéma thérapeutique choisir ?

Plusieurs schémas thérapeutiques de suivi sont possibles : le PRN et le « treat and extend ». Le PRN consiste à injecter l'anti VEGF lorsqu'une baisse d'acuité visuelle et/ou une augmentation de l'épaisseur maculaire à l'OCT sont constatées lors des visites de contrôle. Cette stratégie thérapeutique implique un suivi mensuel.

Par la suite, le schéma « treat and extend » a été développé, avec pour objectif d'étendre l'intervalle entre chaque consultation lorsque la pathologie le permet. Il consiste à injecter de façon systématique les anti VEGF à chaque consultation du patient, en augmentant progressivement l'intervalle des consultations lorsque la pathologie est stabilisée et, à l'inverse, rapprocher cet intervalle lorsqu'une récidive est détectée. Ainsi, classiquement, lorsque la pathologie est stable, l'intervalle initial de 4 semaines entre chaque consultation peut être rallongé à 8 et 12 semaines. Si une récidive est détectée, le patient est revu à 4 semaines. Dans l'étude RETAIN[89] en 2016, les résultats du treat and extend étaient comparables au PRN sur le plan de l'acuité visuelle, mais avec moins de consultations. Il faut noter la difficulté de réaliser le treat en extend en pratique, notamment l'organisation d'un bloc le jour même pour l'injection d'anti VEGF. Il est plus simple pour le praticien d'organiser un bloc concentrant la majorité des injections intravitréennes à réaliser, ce qui est possible en PRN mais pas en treat and extend.

Effets secondaires potentiels

De par son mode d'action, il a été préconisé de contre indiquer les anti VEGF en cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral récent de moins de 3 mois. Cependant, aucune association avec accidents thromboemboliques n'a été rapportée dans les études sur le ranibizumab en comparaison avec le laser ou le placebo après ajustement avec les facteurs de risque cardio-vasculaires.[90]

Le risque d'endophtalmie après une IVT d'anti VEGF serait de 0,049% chez le patient diabétique d'après une étude Rayess et al.[91]

Même si elle est inférieure à celle des implants de dexaméthasone, on note une augmentation de l'incidence de l'hypertonie intraoculaire retardée suite au traitement par ranibizumab dans les études RESTORE, RISE and RIDE et RESOLVE.

En revanche, une hypertonie aiguë, volume dépendante, concerne deux tiers des patients bénéficiant d'IVT d'anti-VEGF. One note des pics moyens immédiats de 45 mmHg pour le volume injecté de 0,05 ml.[92,93] Cette hypertonie est résolutive en 45 minutes. En cas de reflux, ce pic pressionnel est moins fréquent. Cette hypertonie immédiate n'est pas présente après IVT d'implant de dexamethasone.[94] Un traitement prophylactique de l'hypertonie immédiate est recommandé par la fédération française de glaucome qui préconise une combinaison fixe de timolol/brimonidine lorsqu'elle est administrée 2 à 24 heures avant l'IVT d'anti VEGF.[92] L'apraclonidine 1% ou la combinaison fixe de timolol/dorzolamide peuvent être administrés 2 heures avant l'IVT d'anti VEGF.[92]

Le ranibizumab en pratique

Il s'agit d'un traitement de première intention de l'OMD. Lorsque le patient présente un OMD atteignant la région centrale associée à une baisse d'acuité visuelle significative, il faut commencer par une phase d'induction de 3 IVT mensuelles avec un bilan 15 jours après la 3ème IVT évaluant la réponse sur l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne centrale. Si le patient est répondeur, c'est-à-dire présentant un gain d'acuité visuelle $\geq$ 5 lettres ou une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale $\geq$ 10 µm, il faut poursuivre les injections mensuelles jusqu'à obtention de l'acuité visuelle maximale et/ou la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire. Une fois l'acuité visuelle maximale obtenue, deux stratégies sont possibles : le PRN ou le « treat and extend ». Si ce traitement est inefficace après la phase d'induction, il doit être interrompu. En cas de non réponse après la phase d'induction, un traitement par une autre molécule doit être entrepris.

	Protocole	Groupe de traitement	AV moyenne à l'inclusion Moyenne +/- SD	Gain de moyen d'AV (lettres ETDRS) +/- SD	Nombre d'IVT +/- SD
RESTORE	Etude randomisée de phase III en double insu Per Protocol Rand 1 :1 :1 12, 24 et 36 mois de suivi	1) RBZ 0,5 mg seul : n= 116 2) RBZ 0,5 mg + laser : n = 118 3) Laser focal seul n = 111	1) 64,8 +/- 10,1 2) 63,4 +/- 9,99 3) 62,4 +/- 11,11	A 12 mois 1) RBZ seul : + 6,8 +/- 8,3 2) Combinaison : + 6,4 +/- 11,8 3) Laser seul : + 0,9 +/- 11,4 A 24 mois : 1) RBZ seul : + 7,9 2) Combinaison : + 6,7 3) Laser seul : +5,4 A 36 mois : 1) RBZ seul : + 8,0 +/- 1,11 2) Combinaison : + 6,7 +/- 1,05 3) Laser seul :+ 6,0 +/- 1,09	1) 7,0 +/- 2,81 2) 6,8 +/- 2,95 3) 7,3 +/- 3,22 1) 3,9 +/- 3,4 2) 3,5 +/- 3,4 3) 4,1 +/- 3,6
READ-2	Etude randomisée phase II, prospective, multicentrique en double insu Rand 1 :1 :1 Analyse M6, M24 <u>Schémas de traitement :</u> RBZ 0,5 mg (à J0 puis M3 si EMC > 250 µm) vs combinaison (RBZ + laser focal à J0 et M3) Puis RBZ PRN pour tous après 6 mois	1) RBZ seul : n = 33 2) Laser focal seul : n = 34 3) RBZ combiné au laser : n = 34	n/a	A 6 mois 1) RBZ seul : + 7,4 2) Laser seul : - 0,5 3) Combinaison : + 3,8 A 24 mois 1) RBZ seul : + 7,7 2) Laser seul : + 5,1 3) Combinaison : + 6,8	(Moyenne de M6 à M24) 1) 5,3 2) 4,4 3) 2,9

DRCR net Protocole I	Etude randomisée en double ou simple insu sur 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans en intention de traiter <u>Schémas de traitement :</u> 1) Laser immédiat seul 2) Contre RBZ 0,5 mg + laser immédiat 3) Contre RBZ 0,5 mg vs laser différé	1) RBZ + laser immédiat : n = 187 2) RBZ + laser différé : n = 188 3) Laser immédiat seul : n = 293	(médiane) 1) 66 2) 65 3) 66	A 12 mois 1) RBZ + laser immédiat : + 9 +/- 11 2) RBZ + laser différé : + 9 +/- 12 3) Laser immédiat seul : +3 +/- 13 A 24 mois : 1) RBZ + laser immédiat : + 7 +/- 13 2) RBZ + laser différé : + 9 +/- 14 3) Laser immédiat seul : +3 +/- 15 A 3 ans : 1) RBZ + laser immédiat : + 6,8 +/- 12 2) RBZ + laser différé : + 9,7 +/- 11 A 5 ans : 1) RBZ + laser immédiat : + 7,2 +/- 13 2) RBZ + laser différé : + 9,8 +/- 13	(médiane) 1) 8 2) 9 (médiane) 1) 2 2) 3 (médiane) 1) 1 2) 2 (médiane) 1) 0 2) 0

<u>Légende :</u> AV = acuité visuelle, n/a = « not available », PRN = Pro Re Nata ; RBZ = Ranibizumab

Aflibercept

L'aflibercept (Eylea®, Regeneron, Bayer) est une protéine de fusion recombinante comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un fragment du site de liaison du VEGF-R2, fusionnés à un fragment Fc d'IgG1 humaine. Il fait fonction de leurre de récepteur en se liant à toutes les isoformes du VEGF-A mais aussi au VEGF-B et au PIGF avec une plus grande affinité que celle des récepteurs naturels. Figure 14

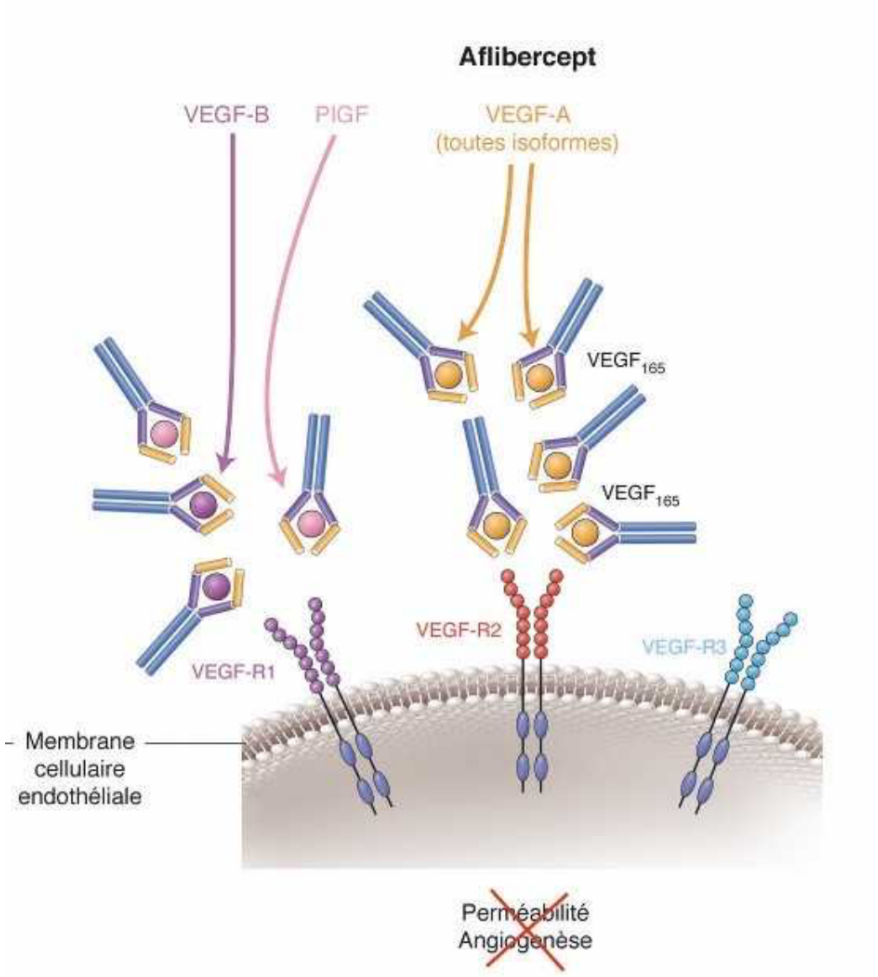


Figure 14 Représentation de l'aflibercept (Dr Delyfer, rapport de la SFO 2016.[19])

L'aflibercept est un VEGF-trap et agit comme un leurre de récepteur. Il se lie à toutes les isoformes du VEGF-A, mais aussi au VEGF-B et au PIGF avec une plus grande affinité que celle des récepteurs naturels.

L'aflibercept dispose de l'AMM depuis 2015 pour les cas d'œdème maculaire diabétique atteignant la région centrale, associé à une baisse d'acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10. Il peut être utilisé en première intention. En suivant l'AMM, pendant la phase d'induction, l'Eylea doit être injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs, puis tous les 2 mois. La dose d'aflibercept est de 2 mg par injection. En l'absence de gain d'acuité visuelle ou d'amélioration anatomique, un autre traitement peut être prescrit (ranibizumab ou corticoïdes). L'intervalle entre deux injections peut être augmenté après 1 an de traitement si la réponse visuelle ou anatomique est satisfaisante.

L'efficacité de l'aflibercept a été démontrée dans les études VIVID et VISTA.[95] Après un traitement d'induction de 5 injections intra-vitréennes mensuelles, deux protocoles d'injections (2 mg bimestriel et 2 mg mensuel) ont été comparés au traitement par laser seul. Les patients traités par aflibercept ont présenté une amélioration significative de l'acuité visuelle moyenne de 11 à 12 lettres en 1 an contre 0 à 1 lettre pour ceux traités par laser. A 2 ans, cette différence significative était toujours présente. Il en était de même concernant l'épaisseur rétinienne centrale qui était significativement plus basse dans le groupe aflibercept par rapport au laser. Aucune différence significative d'efficacité n'a été mise en évidence entre les groupes aflibercept bimestriels et aflibercept bimensuels. Aucun effet indésirable systémique grave n'a été relevé.

<u>L'aflibercept en pratique</u>

Selon le schéma de l'AMM, lorsque le patient présente un OMD atteignant la région centrale associée à une baisse d'acuité visuelle significative, il faut commencer par une phase d'induction de 5 IVT mensuelles suivi d'une injection tous les 2 mois.

Une évaluation après 3 injections doit être faîte. En cas de non réponse, un traitement par une autre molécule doit être entrepris. Après la première année de traitement par aflibercept, l'intervalle entre les 2 injections peut être élargi en fonction de l'acuité visuelle et de l'OCT.

En réalité, d'après le protocole T, le schéma de traitement par aflibercept doit être proche de celui par ranibizumab avec des injections mensuelles jusqu'à l'obtention de la meilleure AV corrigée et efficacité anatomique sur l'épaisseur rétinienne centrale, suivi d'un schéma PRN.[12]

Le Bevacizumab

Le bévacizumab (Avastin ®, Genentech, Roche, est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type immunoglobuline G1. Il se lie à toutes les isoformes du VEGF-1 humain. Chaque molécule de bévacizumab peut bloquer deux molécules de VEGF-A libre.

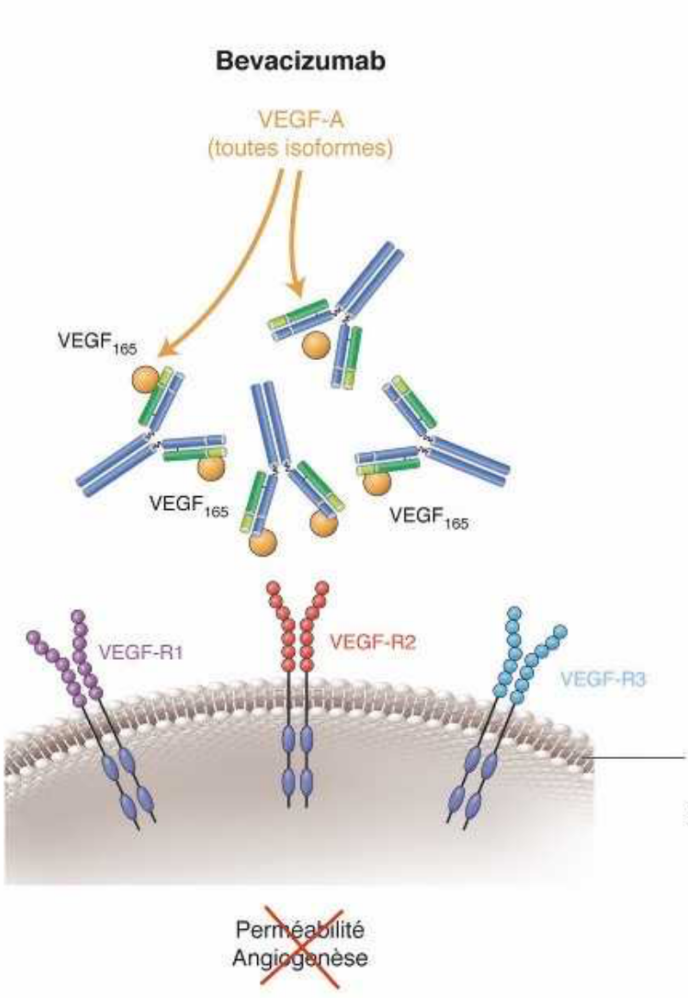


Figure 15. Représentation du bévacizumab (Dr Delyfer, rapport de la SFO 2016.[19])

Le bévacizumab se lie à toutes les isoformes du VEGF-1 humain, il possède deux sites de liaison antigénique, chaque molécule de bévacizumab peut bloquer deux molécules de VEGF-A libres.

Plusieurs études randomisées prouvent l'efficacité du bevacizumab dans le traitement de l'OMD. Cependant cette molécule n'a pas obtenu l'AMM.[96]

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur les corticoïdes, dans l'étude BEVORDEX, le bévacizumab est non inférieur à l'implant dexaméthasone dans le traitement de l'OMD.[80]

Il serait également supérieur au traitement par laser à 2 ans de suivi comme a pu le démontrer l'étude BOLT.[97]

L'association avec le laser maculaire n'a pas non plus montré de bénéfice supérieur.

Etude comparative entres les trois molécules : ranibizumab, aflibercept et bevacizumab

Le protocole T du DRCR.net a comparé les 3 anti VEGF (bevacizumab, ranibizumab et aflibercept) dans le traitement de l'OMD.[12] Cette étude prospective, multicentrique, randomisée, en aveugle, comparait l'efficacité du ranibizumab 0,3 mg (dose inférieure à celle utilisée en Europe qui est de 0,5 mg), de l'aflibercept 2 mg et du bevacizumab 1,25 mg en suivant le même protocole thérapeutique. Pour des acuités visuelles initiales supérieures ou égales à 20/40, aucune différence significative d'efficacité n'a été mise en évidence. Les patients ont reçu une médiane d'injection de 9 IVT pour l'aflibercept contre 10 IVT pour le bevacizumab et le ranibizumab sur une durée de 1 an. Pour les acuités visuelles plus basses, inférieures à 20/50, l'aflibercept était significativement plus efficace en terme de gain d'acuité visuelle avec un gain de 19 lettres à 1 an (médiane de 10 IVT) contre 14 lettres pour le ranibizumab 0,3 mg (médiane de 10 IVT) et 12 lettres pour le bevacizumab (médiane de 11 IVT). En revanche cette différence semble faible sur l'impact fonctionnel pour le patient. L'aflibercept était également responsable d'une réduction significativement plus importante de l'épaisseur rétinienne centrale à 1 an avec une moyenne de 169 µm sur 1 an contre 147 µm pour le ranibizumab et 101 µm pour le bevacizumab.

Cette différence d'acuité visuelle entre l'aflibercept et le ranibizumab n'est plus significative à 2 ans avec une moyenne de 18,3 lettres gagnées pour l'aflibercept contre 16,1 lettres pour le ranibizumab 0,3 mg ($p= 0,18$). Aucune différence significative en terme de tolérance et d'effets indésirables n'a été observée entre les 3 molécules à 2 ans après ajustement sur les facteurs de risques cardio-vasculaires initiaux.

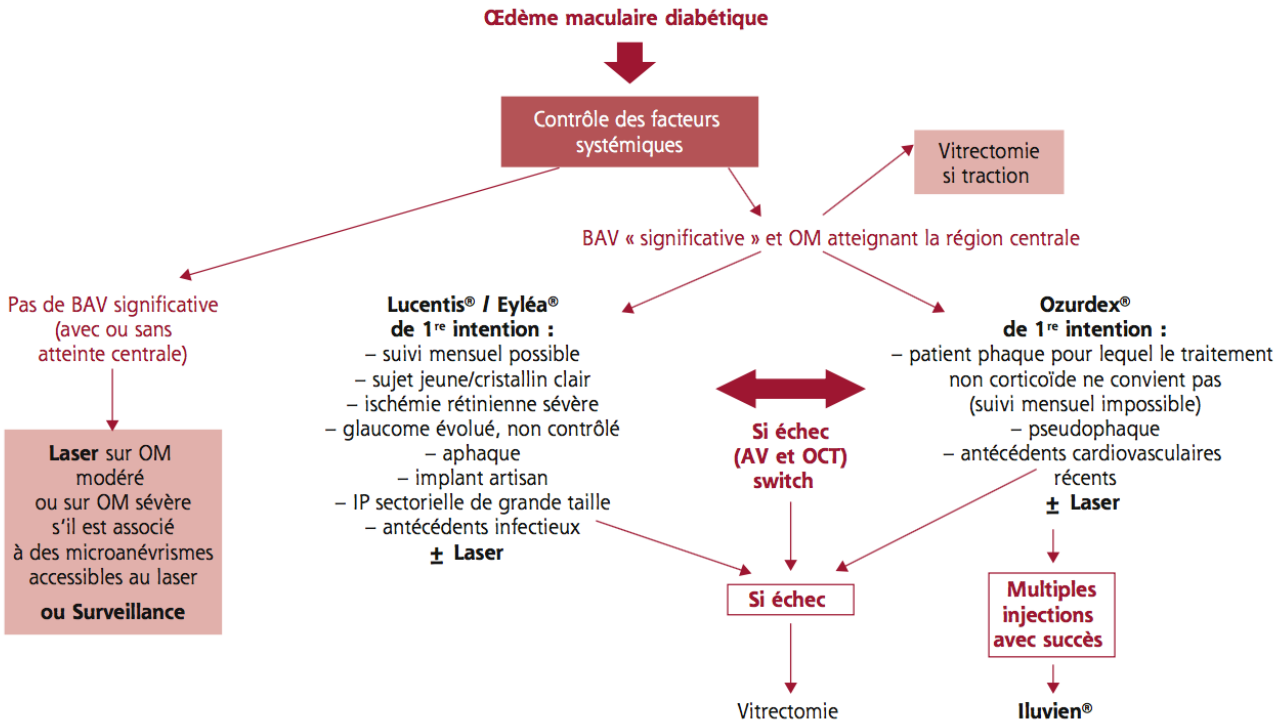
Il faut garder à l'esprit que la dose de ranibizumab utilisée dans le protocole T était inférieure à celle utilisée en Europe et que ces résultats ne sont possiblement pas transposables à notre pratique quotidienne.

En pratique

La Fédération France macula préconise les injections d'anti VEGF en première intention dans le traitement de l'OMD atteignant la fovéa associée à une baisse d'acuité visuelle tout en respectant les contre-indications : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébrale datant de moins de 3 mois ou grossesse. Ce traitement sera d'autant plus indiqué en présence d'ischémie rétinienne périphérique sévère, de rétinopathie proliférante ou de rubéose irienne.

Le prescripteur est libre de choisir la molécule d'anti VEGF (ranibizumab ou aflibercept) étant donné qu'aucune différence significative en terme de gain d'acuité visuelle n'a été mise en évidence avec les doses utilisées en France.

e) Synthèse de la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique



Légende : AV = acuité visuelle, BAV = baisse d'acuité visuelle, IP = iridectomie périphérique, OM = œdème maculaire diabétique.

Figure 16. Algorithme thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique (Pr Massin, rapport de la SFO 2016.[19])

III) Les études de vraie vie dans l'OMD

L'AMM du ranibizumab dans le traitement de l'OMD repose sur des études pivotales de grande envergure.

ADMOR, une étude rétrospective de « vraie vie » sur l'efficacité du ranibizumab dans l'OMD portait sur 51 yeux de 41 patients d'origine sud asiatique. Les patients avaient en moyenne une acuité visuelle de 55,3 +/- 13,4 lettres et une épaisseur rétinienne centrale (ERC) de 532 +/- 129 µm à l'inclusion. Les gains d'acuité visuelle étaient en moyenne de 8,5 lettres +/- 10 (SD) à 1 an avec un nombre moyen d'injections de 7,4 par an.[13] La diminution de l'ERC était de -199 +/- 184 µm en 1 an.

Une étude Française de Hrarat et al.[14] a montré l'efficacité du ranibizumab en vraie vie à 1 an dans le traitement de l'OMD. Cette étude rétrospective, monocentrique à l'hôpital d'Avicenne (Bobigny, 93), portait sur 106 yeux de 78 patients avec des acuités visuelles à l'inclusion de 48,3 lettres et une ERC initiale de 519 µm. A 1 an les gains d'acuité visuelle était de 10,7 lettres +/- 16,9 (SD) et la diminution de l'ERC de -164,6 µm +/- 171,9 (SD) avec un nombre moyen de 5,4 IVT.

Une étude rétrospective de vraie vie de Patrao et al.[15] en 2016 a étudié 200 yeux de 164 patients. A l'inclusion, l'acuité visuelle moyenne était de 54,4 +/- 15,2 lettres avec une ERC de 490 +/- 116 µm. A 1 an de traitement, le gain d'acuité visuelle était de + 6,6 lettres +/- 13,35 et le changement moyen d'ERC de -133,9 +/- 160,12 µm, avec un nombre moyen d'injections de 7,2 par an.

Une étude de vraie vie Britannique de grande envergure de Egan et al.[98] a porté sur 3103 yeux atteints de d'œdème maculaire diabétique traités par 3 injections initiales de ranibizumab. A l'inclusion, l'acuité visuelle était de 51,1 +/- 19,3 à l'inclusion. L'ERC n'était pas renseignée. A 1 an de traitement, le gain moyen d'acuité visuelle était de 5 lettres avec une moyenne de 6,9 injections par an. Ce faible gain d'acuité visuelle a été expliqué par un

nombre insuffisant d'IVT, un intervalle trop long entre chaque IVT, un nombre insuffisant de visites de contrôle et des critères de traitement trop stricts comme une ERC > 400 µm.

Il est intéressant de comparer les études de vraie vie aux études pivotales. Le Tableau 2 compare les études pivotales aux études de vraie vie. La tendance qui en ressort est que les patients reçoivent moins d'injections dans la vraie vie avec un gain d'acuité visuelle à 1 an qui semble inférieur.

Il est capital d'identifier les obstacles de prise en charge optimale des patients dans la vraie vie pour expliquer ces discordances.

Il est important de connaître également les limites des comparaisons entre ces 2 types d'études à cause de différences en terme de méthodologie, de population traitée et d'acuité visuelle initiale.

Peu d'études de vraie vie existent sur le diabète et aucune n'a été réalisée sur une population Afro-Antillaise.

Ainsi, l'objectif de notre étude, que nous allons aborder en seconde partie, était d'évaluer l'efficacité du ranibizumab dans l'œdème maculaire diabétique, dans une population Guadeloupéenne au sein du service d'ophtalmologie au Centre Hospitalier Universitaire de Pointe à Pitre en Guadeloupe.

	AV initiale ETDRS +/- SD	ERC à l'inclusion (µm)	Gain moyen d'AV (ETDRS)	Baisse moyenne d'ERC (µm)	Nombre IVT RBZ	Notes
Etudes de vraie vie						
Notre étude CHU PAP	59,7 +/- 14,5	442 +/- 128	7,3 +/- 15,8	-97,4 +/- 177,2	4,4	Suivi à 1 an
ADMOR	55,3 +/- 13,4	532 +/- 129	+ 8, 5 +/- 10	- 199 +/- 184	7,4	Suivi à 1 an
Hrarat et al.	48.3 +/- 17	519 +/- 157	+ 10,7 +/- 16,9	- 164,6 +/- 171,9	5,4	Suivi à 1 an
Patrao et al.	54,4 +/- 15,2	490 ±117	+ 6,6 +/- 13,3	- 133,9 +/- 160,1	7,2	Suivi à 1 an
Egan et al.	51,1 +/- 19,3	n/a	+ 5	n/a	6,9	Suivi à 1 an
Etudes pivots						
RESTORE = groupe RBZ seul	64,8 +/- 10,1	427 +/- 118	+ 6,1 +/- 6,43	- 118,7 +/- 115,1	7	Suivi à 1 an
RESOLVE = groupe RBZ seul	60,2 +/- 9,9	452.4 +/-131.2	+ 10,3 +/- 9,1	- 194,2 +/- 135,1	10,2	Suivi à 1 an
RETAIN = groupe RBZ seul	63,9 +/- 10,8	452.4 +/- 131.2	+ 6,5 +/- 10,85	En % - 24,98 +/- 26,5	12,8	Suivi à 2 ans
RISE Gpe RBZ 0,5 mg mensuel	56,9	464 +/-144	+ 11,9 +/- 12,1	-253,1 +/- 183,7	24	Suivi à 2 ans
RIDE Gpe RBZ 0,5 mg mensuel	56,9	464 +/-175	+ 12,0 +/- 14,9	-270,7 +/- 201,6	24	Suivi à 2 ans
READ	n/a	420.1 +/- n/a	+ 7,70	n/a	9,3	Suivi à 2 ans

Tableau 2. Changement moyen d'acuité visuelle, d'épaisseur rétinienne centrale, et nombre moyen d'injections dans les études de vraie vie et les études pivotales

Légende : ERC = épaisseur rétinienne centrale, RBZ= ranibizumab, Gpe = groupe.

IV) Efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire en Guadeloupe : une étude de vraie vie

Auteurs :

Pierre Sustronck, Thierry David, Laurence Beral

Affiliations :

CHU Pointe à Pitre, route de Chauvel, 97110 Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

Conflits d'intérêt :

Thierry David : aucun à déclarer

Laurence Beral: aucun à déclarer

Pierre Sustronck: aucun à déclarer

Mots clés : œdème maculaire diabétique, ranibizumab, anti VEGF, étude de vraie vie

Résumé

Objectif : Evaluer l'efficacité et la sûreté du ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique chez une population d'Afro-Caribéens.

Matériels et méthodes : Analyse rétrospective de patients traités par ranibizumab pour une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique au CHU de Pointe à Pitre en Guadeloupe. Tous les patients ayant reçu une dose d'attaque d'une injection mensuelle pendant 3 mois ont été inclus. Le critère de jugement principal était la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois. Les critères de jugement secondaires étaient les changements d'épaisseur rétinienne centrale (ERC) et le nombre d'injections intravitréennes (IVT) à 12 mois.

Résultats : 31 yeux de 24 patients ont été inclus. La MAVC est passé de 59,7 +/- 14,5 lettres (20/63) à 66,9 +/- 10,9 lettres (20/50) à 1 an ($p = 0,0003$) ; gain moyen de + 7,3 lettres. L'ERC initiale était de 441,6 +/- 128,6 µm et a diminué jusqu'à 342,3 +/- 113,9 µm à 1 an ($p=0,003$; diminution moyenne : -97,4 µm). Les patients avec une MAVC initiale > 40 lettres avaient une meilleure AV finale avec 69 +/- 9 lettres (20/40) contre 58 +/- 15 lettres (20/63) pour le groupe de patients avec une MAVC initiale < 40 lettres ($p= 0,04$). Les patients ont reçu moyenne 4,4 IVT +/- 1,6 (3-8).

Conclusion : Cette étude de vraie vie confirme les résultats des études pivots. La MAVC finale était principalement influencée par la MAVC à l'inclusion, ce qui renforce l'idée de traiter tôt les patients atteints d'OMD avant qu'ils ne présentent une baisse d'acuité visuelle sévère.

Abstract:

Purpose: To evaluate the efficacy and safety or ranibizumab in patients with diabetic macular edema (DME) in population of Afro-Caribbean people.

Methods: It was a retrospective analysis of patients with vision loss due to DME and treated with ranibizumab. All patients received a loading dose of 3 monthly injections followed by a treatment according to a PRN (Pro Renata) protocol. The primary study endpoint was the best corrected visual acuity (BCVA) at 12 months. Secondary endpoints were the change in central retinal thickness (CRT) and the number of intravitreal injections (IVI) at 12 months.

Results: 31 eyes of 24 patients were included. BCVA changed from 59.7 l +/- 14,5 letters (20/63) at baseline to 66,9 +/- 10,9 letters (20/50) at 12 months (p=0,0003; mean gain: +7,3 letters). CRT increased from 441.6 +/- 128.6 µm at baseline to 342.3 +/- 113.9 µm at 12 months (p=0.003). Patients with a baseline VA > 40 letters had a higher final VA of 69 +/- 9 letters (20/40) versus 58 +/- 15 letters (20/63) for patients with a baseline VA < 40 letters (p=0.04). A mean number of 4.4 +/- 1.6 (3-9) IVI were administered.

Conclusion: This study conducted in a clinical setting confirms the results of previous randomized trials. The final BCVA was mainly influenced by the baseline BCVA, which supports the utility of early DME treatment before patients experience a severe vision loss.

Introduction

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une cause majeure de cécité dans le monde, pouvant affecter les 93 millions de personnes atteintes de rétinopathie diabétique.[4] Dans les pays occidentaux, la prévalence de la rétinopathie diabétique est proche de 35% chez les patients diabétiques, tandis que l'OMD est trouvé chez 5% des patients.[3,4] Plusieurs essais multicentriques randomisés ont démontré l'efficacité des injections intra-vitréennes de ranibizumab dans le traitement de l'OMD.[8–12]

Suite à l'étude Restore,[65] le ranibizumab (Lucentis®) a reçu l'autorisation Européenne de mise sur le marché en 2012. Le ranibizumab a été introduit comme traitement de l'OMD pour des patients présentant une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) < 70 lettres de l'échelle "Early treatment diabetic retinopathy study » (ETDRS) chart. Dans les études pivotales, un gain d'acuité visuelle de 6,8-12 lettres à 1 an a été observé chez des patients ayant reçu 7 à 12 injections de ranibizumab pendant la première année en suivant des protocoles variés.[9,65] Les études pivots ont clairement montré le bénéfice du traitement par ranibizumab dans le traitement de l'OMD.

Les études de vraie vie sont nécessaires pour confirmer les résultats obtenus dans les essais cliniques randomisés et sont confrontées à un suivi moins strict et aux autres limites de la vraie vie. Dans d'autres pathologies rétiniennes comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative, des différences ont été observées entre les études de phase III [99] et les études de vraie vie.[100–103] C'est pourquoi il est important d'évaluer si les résultats du ranibizumab sur l'OMD dans la vraie vie sont similaires à ceux des études de phase III.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sûreté du ranibizumab 0,5 mg dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD dans les conditions de vraie vie sur une population Afro-Caribéenne au CHU de Guadeloupe.

Matériels et méthodes

Tous les patients avec une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD ayant consulté pour la première fois entre Novembre 2013 et Mars 2016, traités par du ranibizumab 0,5 mg (Lucentis ®,Novartis, Basel, Suisse) ont été rétrospectivement inclus au CHU de Pointe à Pitre, Guadeloupe (Latitude : 16°59′45″ Nord, Longitude : 62°04′03″ Ouest), une île à majorité Afro-Caribéenne.

Les patients étaient informés de l'objectif de l'étude et leur consentement éclairé écrit a été obtenu. Cette étude adhérait aux principes de la déclaration d'Helsinki pour la recherche sur les sujets humains.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans,
- Porteurs d'un diabète de type 1 ou 2 avec une HbA1C< 12%.
- L'épaisseur rétinienne centrale (ERC) devait être supérieure ou égale à 300 µm en scan B OCT (SOCT Copernicus HR, Luneau ®).
- La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en échelle ETDRS devait être inférieure ou égale à 70 lettres.
- Les patients avaient reçu une dose d'induction de traitement par ranibizumab : une injection par mois pendant 3 mois.

Les deux yeux d'un même patient pouvaient être inclus. Les patients qui avaient pour antécédent une photocoagulation pan rétinienne (PPR) > 6 mois avant l'inclusion, un laser focal ou une injection intravitréenne de bevacizumab ou triamcinolone > 12 mois avant l'inclusion étaient éligibles.

Les patients présentant les critères suivants étaient exclus :

- Un antécédent d'injections intravitréennes de corticoïdes ou de bevacizumab à moins de 3 mois avant l'inclusion,
- Un antécédent cardiovasculaire à moins de 3 mois avant l'inclusion,
- Une grossesse en cours,
- Un glaucome non contrôlé (une pression intraoculaire (PIO) > 24 mmHg sous traitement), un glaucome néovasculaire, un glaucome avec un traitement supérieur à une bithérapie topique,

- La présence d'une hémorragie intravitréenne, d'un décollement de rétine tractionnel, d'une maculopathie ischémique, d'une uvéite ou toute autre pathologie vitréo-rétinienne pouvant interférer avec les résultats.

A l'inclusion, les données démographiques sur l'âge, le sexe, les antécédents et les précédents traitements de l'OMD (bevacizumab, triamcinolone, laser focal et intervalle entre ces traitements) ont été collectées.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet, incluant une MAVC basée sur l'échelle de Monoyer et convertie en ETDRS, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil non contact (Superfield Volk ®). Un OCT et une angiographie à la fluorescéine (AF) réalisée avec un Heidelberg ® Scanning laser angiography ont été réalisés à l'inclusion.

L'OMD a été défini par une ERC ≥ 300 µm, mesurée à l'OCT sur des coupes linéaires passant par la fovéa depuis la portion externe de la ligne hyper-réflective correspondant à l'épithélium pigmentaire jusqu'à la limitante interne.

Les différentes mesures ont été effectuées deux fois par le même observateur pour chaque patient, et la moyenne de ces mesures a été utilisée pour l'étude. Une analyse de corrélation des deux mesures a été réalisée.

Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée à l'inclusion pour éliminer une maculopathie ischémique. Tous les patients ont reçu une dose d'induction d'1 injection intravitréenne de ranibizumab par mois pendant 3 mois. Ils étaient ensuite suivis selon le schéma PRN et les praticiens étaient libres de choisir les indications de retraitement.

L'efficacité du traitement par ranibizumab était définie par des critères fonctionnels et anatomiques. Les patients présentant, après les 3 injections initiales, un gain d'acuité visuelle < 5 lettres ou une ERC < 10% par rapport à l'ERC à l'inclusion étaient considérés comme non répondeurs.

Les patients ont également été analysés en sous-groupes, selon l'AV initiale > ou < à 40 lettres, et un antécédent ou non de laser maculaire.

Objectifs de l'étude : principal et secondaires

Le critère de jugement principal de cette étude était d'étudier le gain de MAVC à 1 an de traitement par ranibizumab chez des patients Afro-caribéens.

Les critères de jugements secondaires étaient d'évaluer l'ERC, le nombre d'IVT à 1 an et d'analyser l'AV et l'ERC en fonctions des facteurs de risques systémiques présents à l'inclusion.

Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont présentées sous la forme de chiffres et pourcentages et les variables quantitatives sont décrites en moyenne, écart type, minimum, maximum et quartiles.

Aucune imputation n'a été appliquée aux données. La dernière observation reportée a été utilisée pour une analyse longitudinale des données sur l'AV et l'ERC.

L'acuité visuelle moyenne à l'inclusion et 3, 6 et 12 mois ont été estimées en utilisant l'aire sous la courbe.

La moyenne de 2 mesures d'ERC à l'inclusion, 3, 6 et 12 mois a été calculée. Un test t apparié a été réalisé pour évaluer la reproductibilité des 2 mesures d'ERC à chaque moment du suivi.

Un modèle à effet aléatoire a été utilisé pour comparer l'évolution de l'AV et de l'ERC en fonction des facteurs de risque. Une analyse univariée a été effectuée sur chacun de ces facteurs. Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (R Foundation for Statistical Computing ®, Vienne, Autriche).

Résultats

Caractéristiques démographiques des patients

L'étude incluait 31 yeux de 24 patients ayant un OMD, pour un âge moyen à l'inclusion de 64,8 ans (min 46 ; max 88 ; sd 10,4).

Les patients inclus étaient tous diabétiques de type 2 avec une durée moyenne d'évolution de 12,5 +/- 8,8 ans. Une HBA1C initiale moyenne était de 8,4 +/- 1,5 %. Les OMD traités étaient associé à une HTA dans 83,3% des cas (n= 25) et une dyslipidémie dans 69% des cas (n= 20).

On retrouvait une rétinopathie non proliférante (RDNP) minime pour 3 yeux (9,6%), une RNDP modérée pour 10 yeux (32,3%), une RDNP sévère pour 2 yeux (6,4%), une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) pour 15 yeux (48,4%) et une RD traitée préalablement par PPR pour 15 yeux (48,4%).

Un traitement bilatéral a été nécessaire pour 7 patients.

Cinq yeux (16,7%) ont eu un traitement préalable par laser focal maculaire. Aucun des yeux traités n'avait reçu de traitement préalable par corticoïdes ou anti VEGF. La durée moyenne d'évolution de l'œdème maculaire avant l'initiation du traitement par ranibizumab était de 12,3 mois (min 0 – max 18 ; sd 5,3).

Les caractéristiques des yeux à l'inclusion sont résumées dans le Tableau 3.

Variables	Moyenne +/- sd	Min-Max
Age (années)	64,8 +/- 10,3	46-88
Age au diagnostic du diabète (années)	54 +/- 11,8	34-69
HBA1C en %	8,4 +/1,5	6,4-11
IMC (kg/m2)	27,6 +/- 5,3	20,0-39,3
Durée moyenne d'évolution du diabète (années)	12,4 +/- 5,8	0-23
Durée moyenne d'évolution de l'OMD avant le traitement (mois)	12,3 +/- 5,3	0-18

	N = yeux (%)
Sexe, n (%)	
Hommes	12 (38,7)
Femmes	19 (61,3)
Type de diabète	
Type 1	0 (0)
Type 2	31 (100)
Hypertension artérielle	25 (83,3)
Dyslipidémie	20 (69)
Macro-angiopathie	5 (17,2)
Traitement par insuline	15 (51,7)
	N= yeux (%)
Stade de la rétinopathie diabétique	
RDNP minime	3 (9,7)
RDNP modérée	10 (32,3)
RDNP sévère	2 (6,4)
RDP	1 (3,2)
PPR	15 (48,4)
Traitement préalable par laser focal maculaire	5 (16,7)
Traitement préalable par IVT de corticoïdes	0 (0)
Traitement préalable par IVT de bevacizumab	0 (0)
Antécédent de chirurgie de la cataracte	12 (38,7)
Apnée du sommeil	(11,1)

Tableau 3. Caractéristiques démographiques des yeux étudiés à l'inclusion

Légende : IVT = injection intra-vitréenne ; OMD = œdème maculaire diabétique ; RDNP = rétinopathie non proliférante ; RDP = rétinopathie diabétique proliférante ; PPR = photocoagulation pan rétinienne

Evolution de la MAVC et de l'ERC

L'acuité visuelle moyenne à l'inclusion était de 59,9 +/- 14,5 lettres. Elle était de 62.6 +/- 15,9 lettres à 3 mois de traitement (p= 0,03), de 68,4 +/- 9,5 lettres à 6 mois (p=0,0003) et 66,9 +/- 10,9 lettres après 12 mois d'évolution (p=0,008). Le gain moyen de MAVC à 12 mois était de 7,3 +/- 15,8 lettres (p=0,008).

Le Tableau 4 montre les valeurs d'acuité visuelle et d'épaisseur rétinienne centrale à l'inclusion, à 3 mois, 6 mois et 12 mois de traitement, tandis que les figures A et B décrivent l'évolution de ces valeurs durant le suivi. Ce tableau montre également le nombre et pourcentage de patients qui ont gagné ou perdu 5, 10 ou 15 lettres sur les 12 mois de traitement par ranibizumab. A 12 mois, 51,6% des patients avaient gagné au moins 10 lettres, et 45,1% au moins 15 lettres.

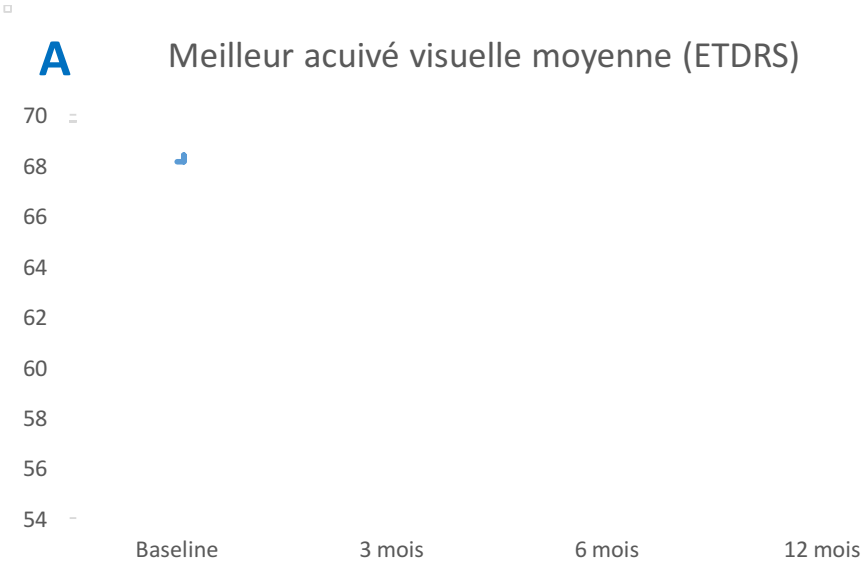
Les 2 mesures d'ERC réalisées à l'inclusion, 3 mois, 6 mois et 12 mois pour chaque patient étaient reproductibles avec une corrélation de 0,99. L'ERC moyenne à l'inclusion était de 441,6 +/- 128,6 µm (min : 220,5 ; max : 663,5). L'ERC a diminué au cours du suivi avec 352,6 +/- 131,9 µm (min : 204 ; max : 686) à 3 mois (0,02), de 312,2 +/- 91,1 µm (min : 178 ; max : 548) à 6 mois (p=0,0001) et de 342,3 +/- 113,9 µm (min : 202,5 ; max : 682,5) à 12 mois (p=0,003). A 1 an il y avait une diminution moyenne de l'ERC de 97,4 +/- 177,2 µm (p=0,003).

	Inclusion	3 mois	6 mois	12 mois
MAVC +/- SD (Lettres ETDRS)	59,7 +/- 14,5*	62.6 +/- 15,9*	68,4 +/- 9,5*	66,9 +/- 10,9*
ERC +/- SD (µm)	441,6 +/- 128,6*	352,6 +/-131,9*	312,2 +/- 91,1*	342,3 +/- 113,9*
		0-3 mois	**0-6 mois**	**0-12 mois**
Gain de MAVC +/ SD (ETDRS)		+ 4,4 +/- 10,9*	+ 9,5 +/- 12,8*	+ 7,3 +/- 15,8*
Changement d'ERC +/-SD (µm)		-98 +/- 172,5*	-135,8 +/-147,8*	-97,4 +/- 177,2*
		0-3 mois	**0-6 mois**	**0-12 mois**
Gain ≥ 10 lettres		6 (22)	13 (46,4)	16 (51,6)
Gain ≥ 15 lettres		4 (16)	11 (37,9)	14 (45 ,1)
Perte ≥ 10 lettres		2 (8)	1 (3,7)	8 (25,8)
Perte ≥ 15 lettres		1 (4)	0 (0)	1 (3,3)

*: statistiquement significatif avec **p < 0, 05**

Tableau 4. Moyenne +/- écart type des valeurs d'acuité visuelle et d'épaisseur rétinienne centrale à l'inclusion, 3 mois, 6 mois et 12 mois d'évolution.

Légende : ETDRS = Early Treatment diabetic retinopathy study ; ERC = épaisseur rétinienne centrale ; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée ; SD = « standard deviation » écart type



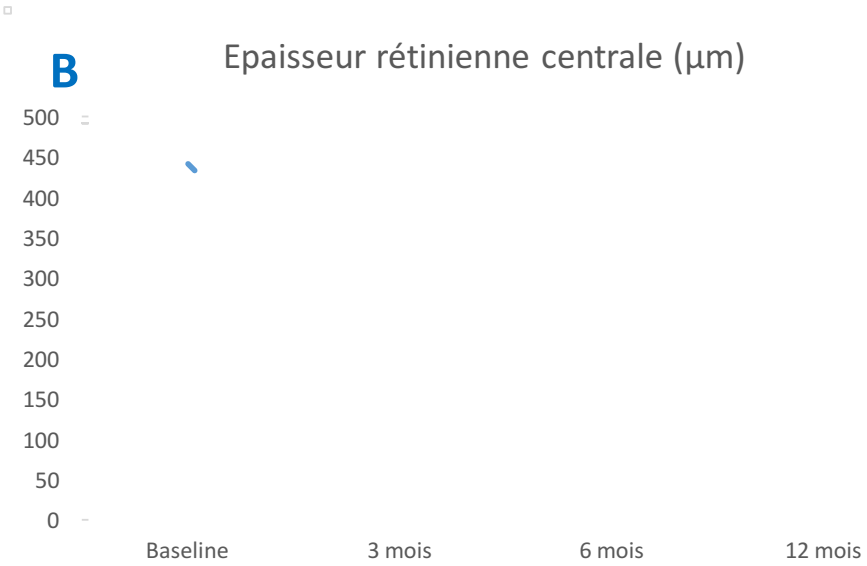


Figure A et B. Evolution de l'acuité visuelle moyenne (a) et de l'épaisseur rétinienne centrale (b) sur 12 mois de suivi :

Après 12 mois de suivi, les patients bénéficiaient en moyenne de 4,4 IVT +/- 1,6 (min : 3 ; max : 8). 5 yeux (16%) ont bénéficiés d'un changement de traitement : 3 avec un implant de dexaméthasone (10%) et 2 avec de l'aflibercept (6%). Les changements de traitement ont eu lieu en moyenne à 7 mois de suivi.

Analyse en sous-groupe

Le Tableau 5 montre les résultats des analyses en sous-groupe sur l'évolution de la MAVC, l'ERC et le nombre d'injections intravitréennes (IVT).

Les patients avec une acuité visuelle à l'inclusion ≤ 40 lettres avaient une MAVC finale de 58 +/- 15 lettres, tandis que le sous-groupe avec une AV à l'inclusion > 40 lettres avaient une MAVC finale de 69 +/- 9 lettres (p=0,04), soit une différence significative de 11 lettres. Cependant, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les ERC finales, 254 +/- 52 µm vs 358 +/- 115 µm (p=0,06), et le nombre d'IVT annuel avec 5,2 +/- 1,5 IVT vs 4,2 +/- 2 IVT (p=0,2).

Le sous-groupe ayant bénéficié d'un laser focal maculaire avant le traitement par anti VEGF avait une MAVC à 1 an de 65 +/- 7 lettres, une ERC finale de 426 +/- 57 µm et un nombre d'IVT annuel de 3,6 +/- 0,5, tandis que le groupe naïf de traitement par laser maculaire à l'inclusion avait une MAVC finale de 67 +/- 12 lettres (p= 0,66), une ERC finale de 330 +/- 115 µm (p = 0,08) et un nombre d'IVT annuel de 4,6 +/- 1,7 (p= 0,22).

	Yeux (n)	**MAVC finale à 12 mois, lettres ETDRS**	**ERC finale à 12 mois (µm)**	**IVT (nombre médian)**
MAVC à l'inclusion				
AV ≤ 40 lettres	5	58 +/- 15 (+26*)	254 +/- 52 (-247*)	5,2 +/- 1,5
AV > 40 lettres	26	69 +/- 9 (+3,6*)	358 +/- 115 (-68*)	4,2 +/- 2,0
Antécédent de laser maculaire				
Non	25	67 +/- 12 (+9,6*)	330 +/- 115 (-87,5*)	4,6 +/- 1,7
Oui	5	65 +/- 7 (-5*)	426 +/- 57 (-136,9*)	3,6 +/- 0,5

Tableau 5. Acuité visuelle, épaisseur rétinienne centrale et nombre d'IVT dans les sous-groupes étudiés

Légende : ERC = épaisseur rétinienne centrale ; IVT : injection intra vitréenne ; MAVC : Meilleure acuité visuelle corrigée

* Changement moyen de MAVC et d'ERC de l'inclusion à 1 an pour chaque sous-groupe.

Analyse univariée de l'acuité visuelle

Les facteurs démographiques n'avaient pas d'influence significative sur le gain d'acuité visuelle finale ni sur la diminution de l'ERC à 1 an en ce qui concernait l'âge (> 70 ans), un traitement par insuline, un antécédent de chirurgie de la cataracte, une HbA1C élevée (> 7%), la durée de l'OMD (> 12 mois) ou du diabète (> 10 ans), l'indice de masse corporelle et la présence d'hypertension artérielle, de néphropathie ou d'apnée du sommeil. (Tableaux 6 et 7)

Variable	**Différence moyenne en lettres gagnées à 1 an**	**p**
Age > 70 ans	- 6,6	0,33
Traitement par insuline	8,5	0,11
Antécédent chirurgie de la cataracte	3,12	0,6
HbA1C > 7%	6,86	0,48
Durée de l'OMD > 12 mois	0,26	0,98
Dyslipidémie	-1,78	0,76
HTA	0	1
Néphropathie	2,55	0,75
Durée du diabète > 10 ans	0,54	0,93
Indice de masse corporelle > 25 kg/m ²	8,67	0,16
Apnée du sommeil	- 9,59	0,29

Tableau 6. Effet des facteurs démographiques étudiés sur l'évolution de l'acuité visuelle en analyse univariée

Légende : HBA1C = hémoglobine glyquée, OMD = œdème maculaire diabétique, HTA=hypertension artérielle.

Variable	Différence de diminution d'ERC	p
Age > 70 ans	- 47,75	0,31
Traitement par insuline	63,45	0,11
Antécédent chirurgie de la cataracte	3,15	0,96
HbA1C > 7%	53,39	0,58
Durée de l'OMD > 12 mois	86,62	0,52
Dyslipidémie	51,92	0,33
HTA	107,48	0,24
Néphropathie	161,85	0,06
Durée du diabète > 10 ans	112	0,13
Indice de masse corporelle > 25 kg/m ²	65,4	0,40
Apnée du sommeil	- 28,81	0,78

Tableau 7. Effet des facteurs étudiés sur l'évolution de l'épaisseur rétinienne centrale en analyse univariée

Légende : HBA1C=hémoglobine glyquée, OMD=œdème maculaire diabétique, HTA=hypertension artérielle.

Observance des consultations :

Le nombre moyen de consultations dédiées à l'OMD au cours de l'années était de 4.2 +/-1.1 (2-6) et le nombre total de visites (consultations, lasers, IVT) au cours du suivi de chaque OMD était de 11.9 +/- 4.4 (5-23). Seulement 11 yeux (33%) ont pu être suivis au cours de l'année sans qu'aucun rendez-vous n'ait été manqué. Le tableau 8 résume les résultats sur l'observance de patients.

Variable	Average +/- SD	Minimum-Maximum
Nombre total de visites au cours du suivi de chaque OMD (consultations, lasers, IVT)	11.9 +/- 4.4	5-23
Nombre de consultations dédiées à l'OMD	4.2 +/- 1.1	2-6
	N (%)	
Nombre d'yeux suivis pour OMD sans consultation manquée	11 (35%)	

Tableau 8. Observance des consultations lors du suivi de chaque OMD :
Légende: IVT = injection intra-vitréenne; OMD = œdème maculaire diabétique

Effets indésirables

Aucun effet indésirable grave, à type de cataracte traumatique ou d'endophtalmie n'a été observé au cours du suivi des patients traités par ranibizumab.

Discussion

On retrouve des différences de résultats obtenus entre les études de « vraies vie » et les études pivots, avec des gains d'acuité visuelle souvent inférieurs, dues à une observance des consultations et des traitements moins stricte. Si on prend l'exemple d'une autre pathologie, la DMLA, on note des différences de gain d'acuité visuelle entre les études pivots [99] et les études de vraie vie [100,101,103]. Les études pivots ont un intérêt scientifique évident, mais la prise en charge de l'OMD est confrontée à d'autres problèmes dans la pratique quotidienne tel que l'aspect psycho-social et culturel. En cas de différences avec les études pivots, les études de vraie vie peuvent nous permettent d'identifier ces obstacles de la pratique quotidienne.

Selon les études pivotales sur le traitement de l'OMD, le ranibizumab permet un gain d'acuité visuelle de +6,9 à +14,2 lettres[12,65] en 1 an avec une moyenne de 7 à 9,4 injections annuelles [12,65] en stratégie PRN. L'étude RETAIN utilisant un schéma « treat and extend » donnait les même résultats.[89] Notre étude de vraie vie a confirmé l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'OMD avec un gain visuel moyen de 7,3 +/- 15,8 lettres à 12 mois et une diminution de l'ERC avec un nombre moyen d'IVT de 4,4 +/- 1,6 IVT.

Néanmoins, ce gain d'acuité visuelle est dans la moyenne basse, comparé à ceux des études pivots avec une acuité visuelle et une ERC à l'inclusion comparables.[8,10,65,67,89] Le nombre moyen d'IVT annuel est également inférieur avec 4,4 IVT annuels contre 7 à 12 par an pour ces mêmes études pivots.

Néanmoins, par rapport aux études de vraie vie sur le traitement de l'OMD par ranibizumab, le gain d'acuité visuelle observé dans notre étude est similaire. L'étude ADMOR,[13] une étude vraie vie sur l'efficacité du ranibizumab, retrouvait un gain moyen d'acuité visuelle à 1 an de + 8,5 lettres. Dans l'étude ADMOR, l'œdème maculaire initial était plus sévère que dans notre étude avec une acuité visuelle de départ de 55,3 +/- 13,4 lettres avec une ERC moyenne de 532 +/- 129 µm. Le nombre d'IVT annuel était cependant plus important dans l'étude ADMOR (7 IVT contre 4,4). La diminution de l'ERC plus importante dans l'étude ADMOR pourrait être due, une nouvelle fois, au plus grand nombre d'IVT annuel.

Même s'il est difficile de comparer les études entres elles, il semble que nos patients soient sous traités par rapport à ceux des études pivots et des autres études de vraie vie. Le gain d'acuité visuelle et la résolution de l'œdème auraient pu être plus importants avec plus d'IVT annuelles. Le Tableau 9 récapitule les résultats de notre étude et les compare à ceux des études d'autres études de vraie vie et ceux des études pivotales.

Ce sous traitement est surtout lié à un nombre faible de consultations dédiées à l'OMD au cours du suivi, avec en moyenne 4.2 consultations par an. Ce chiffre est faible comparé à d'autres études de vraie vie (10 visites annuelles pour l'étude ADMOR[13] et 8.8 pour Hrarat et al.[14]) et peut s'expliquer par une mauvaise observance des consultations de la part des patients mais aussi à un possible défaut d'organisation de notre service. Dans notre étude, au cours du suivi d'un OMD, seulement 11 yeux (35%) ont pu être suivis sans aucun rendez-vous manqué. Il est intéressant de comparer ce nombre faible de consultations dédiées à l'OMD au nombre total de visites dans la même année (consultations, lasers et les IVT) qui est de 11.9 +/- 4.4. On remarque ainsi que l'observance globale est bonne et que la prise en charge devrait être centrée sur l'OMD. Il serait peut-être préférable d'optimiser la prise en charge en organisant le même jour des lasers, IVT ou consultations même si ceci est difficile en pratique. D'autres protocoles de traitement comme le treat and extend, autorisant une augmentation du délai entres les consultations, pourraient être utilisés. Un traitement par implant de dexaméthasone est une autre possibilité, serait peut-être plus adapté à notre population et permettrait d'augmenter le délai entre les consultations.

	AV initiale ETDRS +/- SD	ERC à l'inclusion (µm)	Gain moyen d'AV (Lettres ETDRS)	Baisse moyenne d'ERC (µm)	Nombre IVT RBZ	Notes
Etudes de vraie vie						
Notre étude CHU PAP	59,7 +/- 14,5	442+/- 128	7,3 +/- 15,8	-97,4 +/- 177,2	4,4	Suivi à 1 an
ADMOR	55,3 +/- 13,4	532 +/- 129	+ 8, 5 +/- 10	- 199 +/- 184	7,4	Suivi à 1 an
Hrarat et al.	48.3 +/- 17	519 +/- 157	+ 10,7 +/- 16,9	- 164,6 +/- 171,9	5,4	Suivi à 1 an
Patrao et al.	54,4 +/- 15,25	490 ±117	+ 6,6 +/- 13,35	- 133,9 +/- 160,12	7,2	Suivi à 1 an
Egan et al.	51,1 +/- 19,3	n/a	+ 5	n/a	6,9	Suivi à 1 an
Etudes pivots						
RESTORE =groupe RBZ seul	64,8 +/- 10,1	427 +/- 118	+ 6,1 +/- 6,43	- 118,7 +/- 115,07	7	Suivi à 1 an
RESOLVE = groupe RBZ seul	60,2 +/- 9,9	452.4 +/-131.2	+ 10,3 +/- 9,1	- 194,2 +/- 135,1	10,2	Suivi à 1 an
RETAIN = groupe RBZ seul	63,9 +/- 10,8	452.4 +/- 131.2	+ 6,49 +/- 10,85	En % - 24,98 +/- 26,51	12,8	Suivi à 2 ans
RISE Gpe RBZ 0,5 mg mensuel	56,9	464 +/-144	+ 11,9 +/- 12,1	-253,1 +/- 183,7	24	Suivi à 2 ans
RIDE Gpe RBZ 0,5 mg mensuel	56,9	464 +/-175	+ 12,0 +/- 14,9	-270,7 +/- 201,6	24	Suivi à 2 ans
READ	n/a	420.1 +/- n/a	+ 7,70	n/a	9,3	Suivi à 2 ans

Tableau 9. Comparatif des gains moyens d'acuité visuelle et d'ERC dans notre étude, d'autres études de vraies vies et des études pivotales :

Légende : AV = acuité visuelle, ERC = épaisseur rétinienne centrale ; IVT = injection intra vitréenne ; n/a = not available (non disponible) ; RBZ = ranibizumab ; SD = standard deviation.

Etonnamment, notre population étudiée était constituée exclusivement de diabétique de type II, ce qui est dû à l'exclusion des patients diabétiques de type 1 pour décollement de rétine tractionnel, hémorragie intravitréenne ou perte de vue.

Concernant les comorbidités, dans notre étude, l'HbA1c était de 8,4 +/- 1,5 % alors qu'elle se situe entre 7,3 et 7,7% dans les études pivots.[8,10,65,67,89] L'hypertension artérielle était également très fréquente dans notre population (83,3%), alors qu'elle se situe entre 79 et 83% dans des études précédentes.[12] La rétinopathie diabétique associée était sévère compte tenu du taux important de panphotocoagulation rétinienne (PPR) déjà réalisées à l'inclusion (48,4%). Ces comorbidités de départ n'étaient pas étonnantes compte-tenu de l'alimentation traditionnelle riche en graisse et en sucre des patients Antillais. Peu d'étude existent sur ces facteurs en Guadeloupe, mais ont il a été démontré que la prévalence du diabète est ici quasiment deux fois supérieure à celle de la France métropolitaine avec 8,3% contre 4,6%.[17]

L'analyse univariée n'a montré aucune corrélation entre l'amélioration de l'AV et la diminution de l'ERC avec les différents facteurs de risque cardiovasculaires. Ces résultats pourraient être liés à un manque de puissance de notre étude. Cependant ces résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse post hoc de Rise and Ride qui n'a pas montré d'association entre les facteurs systémiques et le gain de MAVC à 2 ans.[10] La réponse de l'OMD au ranibizumab ne semble pas être influencée par le traitement systémique du diabète et des facteurs de risques cardiovasculaires, même dans des conditions de vraie vie.[104]

Nous avons également montré que les patients avec une MAVC basse (< 40 lettres) à l'inclusion avait une acuité visuelle finale à 1 an plus basse avec 58 +/- 15 lettres contre 69 +/- 9 lettres pour les MAVC haute (> 40 lettres). Ceci renforce l'idée qu'il faut traiter tôt les patients atteints d'OMD avant qu'ils ne présentent une détérioration sévère de leur AV comme cela a pu être démontré dans d'autres études.[10,65]

Conclusion

Nous avons confirmé dans la vraie vie l'efficacité et la sûreté du ranibizumab dans le traitement de l'OMD comme elle a pu être démontrée dans les études pivotales. Ce traitement semble également efficace sur une population Afro-caribéenne. Les gains d'acuité visuelles se situent dans la moyenne basse des études précédentes, ce qui pourrait être dû au nombre faible d'IVT annuelles plus qu'à la population étudiée. On peut supposer qu'un meilleur gain de MAVC aurait pu être obtenu avec un traitement plus intensif. Le facteur pronostic le plus important sur la MAVC finale est la MAVC à l'inclusion. Ces résultats justifient un traitement précoce et intensif de l'OMD avant l'apparition d'une baisse sévère de l'acuité visuelle demandée pour l'AMM du produit.

V) Perspectives d'avenir

Ces différences retrouvées dans notre étude de vraie vie par rapport aux études pivotas nous amènent à identifier les obstacles de notre prise en charge quotidienne des patients.

1) Type de population traitée

Comme nous l'avons vu ci-dessus, dans notre région caribéenne, la prévalence du diabète est plus importante et un pourcentage important de la population est en situation de précarité.[105] Ces facteurs peuvent influer de manière négative sur une prise en charge optimale.

Lors de l'anamnèse, il convient d'évaluer le mode de vie du patient et sa situation socio-économique, même si nous sommes limités par le temps de consultation. La prise en charge sociale des patients doit être essentielle pour faciliter l'accès aux soins de ces patients et le suivi, qui est primordial pour une maladie chronique comme le diabète.

2) Facteurs de risque de l'OMD

Le diabète est une maladie avec des complications multi-systémiques qu'il convient de rechercher. Le rôle de l'ophtalmologiste est aussi de diagnostiquer les éventuels facteurs de risques cardiovasculaires associés, tels l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, la néphropathie diabétique et le syndrome d'apnée du sommeil.

Lorsque les facteurs de risque cardiovasculaires sont déséquilibrés, l'HAS recommande de les prendre en charge pendant 3 mois, avant de débuter le traitement par anti VEGF.

Cependant, dans l'étude Rise and Ride, le gain d'acuité visuelle n'avait aucun lien significatif avec l'équilibre des facteurs de risque cardiovasculaires.[104] De même, l'étude RESTORE.[106] et l'étude de vraie vie d'Egan et al[98] et ainsi que notre étude retrouvent la même conclusion.

Ainsi, l'équilibre des facteurs de risques cardio-vasculaire reste indispensable sur le plan systémique et pour la prise en charge globale du diabète. Cependant, s'il est effectué seul, sans traitement de l'OMD, il s'avère inutile et pourrait entraîner un retard de prise en charge avec un pronostic plus faible en termes d'acuité visuelle finale. Contrairement à ce que préconise l'HAS, conviendrait donc de traiter immédiatement les OMD avec une baisse d'acuité visuelle inférieure à 20/40 et indépendamment du traitement des facteurs de risques cardio-vasculaires.

3) Le dossier du patient informatisé

Les dossiers médicaux sont informatisés dans notre service. Cependant, nous n'avons pas facilement accès aux dossiers des autres services. Les dossiers d'ophtalmologie nécessitent souvent une interface différente des autres spécialités et ne figurent souvent pas dans les dossiers uniques des CHU. Le dossier informatisé unique pourrait permettre une collaboration inter disciplinaire du diabète et une meilleure connaissance de son retentissement systémique par les praticiens.

4) Intensifier le traitement par IVT

Comparé aux étudies pivots,[63,65] le nombre d'IVT annuel sur 1 an était plus faible dans notre étude (8 à 9 IVT versus 4,4 +/- 1,6 IVT). On peut penser que nos patients ont été sous-traités, et que le gain d'acuité visuelle à 1 an aurait pu être plus important. Un traitement d'attaque plus intense pourrait être réalisé et évalué avec 5 IVT initiales sur 5 mois.

5) L'observance

Il est de notre devoir d'informer le patient sur la nécessité du suivi et de simplifier ce suivi. Le nombre total de consultations du diabétique devrait être diminué pour favoriser une meilleure compliance au suivi.

6) Simplifier les consultations :

Il convient de simplifier les consultations en évitant de cumuler les examens complémentaires non nécessaires.

L'angiographie à la fluorescéine est de moins en moins prescrite dans la prise en charge du diabète. Si elle est indiquée, dans le souci de simplifier la prise en charge et favoriser l'observance du patient, il serait plus simple de réaliser une angiographie lors de la consultation, plutôt que de le reconvoquer pour passer cet examen. Par ailleurs, l'évolution avec l'OCT angiographie (OCTA) peut déjà remplacer l'angiographie habituelle pour l'évaluation de l'ischémie maculaire, ce qui simplifie la prise en charge du patient. Ce degré d'ischémie maculaire est proportionnel à celui de l'ischémie périphérique comme ont pu le démontré Rabiolo et al.[107] L'OCTA pourrait donc à l'avenir remplacer l'angiographie à la fluorescéine en ce qui concerne l'évaluation de l'ischémie globale de la rétine interne.

7) Simplifier le traitement de l'OMD associé à la RD

Le traitement par PPR devrait être réalisé sur un nombre faible de consultations. Par exemple, un patient devant bénéficier d'un traitement aux 2 yeux pourraient avoir des séances de PPR bilatérale. Malheureusement, les règles de cumul des cotations en France sont un frein à ces pratiques.

Les anti VEGF, surtout le ranibizumab et l'aflibercept auraient aussi un effet bénéfique sur la rétinopathie diabétique comme ont pu le démontrer initialement les études RISE and RIDE puis confirmés par d'autres essais cliniques come le protocole S.[108] [109] Sur le plan économique, pour le groupe de patients atteint d'un OMD associé à une rétinopathie diabétique proliférante, une étude de Bressler and al. a montré qu'à 2 ans de suivi, les anti VEGF seuls coûteraient 50 000 $/QALY (quality-adjusted life year) contre 150 000 $/QALY pour le traitement PPR + anti VEGF.[110] En revanche, la PPR reste le traitement le plus rentable en $/QALY pour la rétinopathie diabétique non proliférante non associée à une œdème maculaire significatif. Il faut garder à l'esprit que le traitement par PPR n'est pas dénué de risque et peut provoquer des déficits campimétriques périphériques, une

héméralopie et une baisse de la vision des contrastes. Les indications de laser pourraient donc être revues à la baisse chez les patients compliants et éduqués, présentant une rétinopathie diabétique pré proliférante avec un OMD nécessitant un traitement par anti VEGF.

8) Information du patient

L'observance des consultations ne pourra être obtenue que si le patient est au courant des risques liés à sa pathologie.

Le nombre important d'IVT lors de la première année doit être évoqué dès l'indication à un traitement par IVT posée, mais il faut aussi rappeler que ce nombre peut se réduire considérablement les années suivantes, comme l'ont démontré les études pivots.[64,65,104,106] Cette dernière notion est importante à préciser pour ne pas décourager le patient et ainsi favoriser l'observance.

L'éducation thérapeutique est aussi un élément majeur de la prise en charge d'un patient diabétique. Le lien ophtalmologue-endocrinologue pourrait être renforcé, par exemple, par la participation des ophtalmologues aux ateliers éducatifs sur le diabète qui ont lieu dans les services de diabétologie. Lors de ces sessions, les patients pourraient être informés des pathologies ophtalmologiques potentielles, avec du temps réservé pour répondre à leurs questions.

9) Collaboration interdisciplinaire

Le diabétique, du fait du caractère multi-systémique de sa pathologie, a de nombreux rendez-vous avec différents spécialistes. Une collaboration est nécessaire pour pouvoir grouper les rendez-vous sur la même journée et améliorer la qualité de vie du patient, ainsi que le suivi médical.

10) Un autre traitement que l'anti-VEGF ?

Des combinaisons avec les lasers Navilas® ou micropulsés sont à évaluer pour diminuer le nombre d'injections annuelles d'anti VEGF.

Pour certains patients ne pouvant pas suivre le rythme intensif des consultations sous anti-VEGF, les implants de dexaméthasone ou d'acétonide de fluocinolone pourraient être une option intéressante tout en gardant à l'esprit les complications propres à ces traitements.

VI) Conclusion

Cette étude de vraie vie fait un état des lieux de la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique au CHU de Pointe à pitre.

L'efficacité et la sureté du ranibizumab dans le traitement de l'OMD sur une population Afro-caribéenne semble comparable aux études pivotales.

Cependant, le gain d'acuité visuelle aurait pu être meilleur en dépistant plus précocement les patients atteints d'OMD et en augmentant le nombre d'IVT annuel.

Ces résultats justifient un traitement précoce et intensif de l'OMD avant l'apparition d'une baisse sévère de l'acuité visuelle.

Des mesures doivent être prises en ce sens et, au-delà de l'efficacité biologique indéniable du ranibizumab, c'est toute une stratégie thérapeutique, sociale, relationnelle et organisationnelle qu'il faut mettre en œuvre dans cette pathologie potentiellement cécitante.

VII) Bibliographie

1. Eschwege E, Basdevant A, Crine A, Moisan C, Charles M-A. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: Results from the ObEpi survey. *Diabetes Metab*. 2015;41(1):55-61. doi:10.1016/j.diabet.2014.11.007.

2. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2653-2664.

3. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: Expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes Metab*. 2009;35(6):431-438. doi:10.1016/j.diabet.2009.06.002.

4. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. doi:10.2337/dc11-1909.

5. Wong TY, Klein R, Islam FMA, et al. Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):446-455.e1. doi:10.1016/j.ajo.2005.08.063.

6. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Nemesure B, Hyman L, Schachat A. Incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2003;110(5):941-947. doi:10.1016/S0161-6420(03)00086-1.

7. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups: A Worldwide Perspective. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(4):347-370. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.004.

8. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405. doi:10.2337/dc10-0493.

9. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-2022. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.034.

10. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.039.

11. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2504-2513.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.006.

12. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-1359. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.022.

13. Ghanchi F, Hazel CA. South Asian diabetic macular oedema treated with ranibizumab (ADMOR)—real-life experience. *Eye*. 2016;30(1):133-138. doi:10.1038/eye.2015.209.

14. Hrarat L, Fajnkuchen F, Sarda V, et al. Efficacy and safety of ranibizumab in diabetic macular edema: real life study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2015;93:n/a - n/a. doi:10.1111/j.1755-3768.2015.0616.

15. Patrao NV, Antao S, Egan C, et al. Real-World Outcomes of Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema in a United Kingdom National Health Service Setting. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:51-57. doi:10.1016/j.ajo.2016.09.002.

16. Cécile YACOU VC. Données sur le diabète en Guadeloupe. 2015.

17. Inserm. Circulation, métabolisme, nutrition. Dossiers d'information: Diabète.

18. Sandrine Fosse-Edorh LM-B. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012.

19. Creuzot-Garcher C, Massin P, Angioi Duprez K, et al. *Oedèmes maculaires: rapport 2016*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.

20. Hammes H-P, Feng Y, Pfister F, Brownlee M. Diabetic Retinopathy: Targeting Vasoregression. *Diabetes*. 2011;60(1):9-16. doi:10.2337/db10-0454.

21. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23463-23467.

22. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1690-1696. doi:10.1016/S0161-6420(03)00568-2.

23. Suarez S, McCollum GW, Bretz CA, Yang R, Capozzi ME, Penn JS. Modulation of VEGF-Induced Retinal Vascular Permeability by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- /. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):8232-8240. doi:10.1167/iovs.14-14217.

24. Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review: Molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury: BBB breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(1):3-23. doi:10.1111/j.1365-2990.2010.01138.x.

25. Wisniewska-Kruk J, Klaassen I, Vogels IMC, et al. Molecular analysis of blood–retinal barrier loss in the Akimba mouse, a model of advanced diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. 2014;122:123-131. doi:10.1016/j.exer.2014.03.005.

26. Frank RN. Etiologic Mechanisms in Diabetic Retinopathy. In: *Retina*. Elsevier; 2006:1241-1270. http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323025980500720. Accessed July 21, 2017.

27. Choi YK, Kim JH, Kim WJ, et al. AKAP12 Regulates Human Blood-Retinal Barrier Formation by Downregulation of Hypoxia-Inducible Factor-1. *J Neurosci*. 2007;27(16):4472-4481. doi:10.1523/JNEUROSCI.5368-06.2007.

28. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond Glucose-Induced Microvascular Disease. *Diabetes*. 2006;55(9):2401-2411. doi:10.2337/db05-1635.

29. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1375-1394. doi:10.1016/j.ophtha.2015.03.024.

30. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(4):397-424. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.05.003.

31. Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, et al. Expression of Aquaporins in the Retina of Diabetic Rats. *Curr Eye Res*. 2011;36(9):850-856. doi:10.3109/02713683.2011.593108.

32. Yamamoto T, Hitani K, Sato Y, Yamashita H, Takeuchi S. Vitrectomy for Diabetic Macular Edema with and without Internal Limiting Membrane Removal. *Ophthalmologica*. 2008;219(4):206-213. doi:10.1159/000085729.

33. Takahashi M. Vitreoretinal Relationship in Diabetic Retinopathy: A Biomicroscopic Evaluation. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(2):241. doi:10.1001/archopht.1981.03930010243003.

34. Giani A, Cigada M, Choudhry N, et al. Reproducibility of Retinal Thickness Measurements on Normal and Pathologic Eyes by Different Optical Coherence Tomography Instruments. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(6):815-824.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.06.025.

35. Horii T, Murakami T, Nishijima K, Sakamoto A, Ota M, Yoshimura N. Optical Coherence Tomographic Characteristics of Microaneurysms in Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(6):840-848.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.06.015.

36. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C. Optical Coherence Tomographic Hyperreflective Foci. *Ophthalmology*. 2009;116(5):914-920. doi:10.1016/j.ophtha.2008.12.039.

37. Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. CAPILLARY PLEXUS ANOMALIES IN DIABETIC RETINOPATHY ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: *Retina*. 2015;35(11):2384-2391. doi:10.1097/IAE.0000000000000859.

38. Freiberg FJ, Pfau M, Wons J, Wirth MA, Becker MD, Michels S. Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2016;254(6):1051-1058. doi:10.1007/s00417-015-3148-2.

39. Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol. 2016;254(5):873-879. doi:10.1007/s00417-015-3143-7.

40. Wilkinson C., Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-1682. doi:10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

41. 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;116(3):497-503. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.016.

42. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713. doi:10.1136/bmj.317.7160.703.

43. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352(9131):854-865. doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8.

44. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401.

45. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Relationship of Glycemic Exposure (HbA1c) to the Risk of Development and Progression of Retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1995;44(8):968-983. doi:10.2337/diab.44.8.968.

46. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203. doi:10.2337/dc08-9025.

47. Keech A, Mitchell P, Summanen P, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697. doi:10.1016/S0140-6736(07)61607-9.

48. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):675-682. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.017.

49. Lim LS, Wong TY. Lipids and diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(1):93-105. doi:10.1517/14712598.2012.641531.

50. Lingam G, Wong T. Systemic medical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013;20(4):301. doi:10.4103/0974-9233.120010.

51. 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;359(15):1565-1576. doi:10.1056/NEJMoa0806359.

52. Kiire CA, Porta M, Chong V. Medical management for the prevention and treatment of diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(5):459-465. doi:10.1016/j.survophthal.2012.10.002.

53. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of Macular Edema after Cataract Surgery in Patients with Diabetes Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2007;114(5):881-889. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.053.

54. Kim SJ, Belair M-L, Bressler NM, et al. A METHOD OF REPORTING MACULAR EDEMA AFTER CATARACT SURGERY USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY: *Retina*. 2008;28(6):870-876. doi:10.1097/IAE.0b013e318169d04e.

55. Haddad NMN, Sun JK, Abujaber S, Schlossman DK, Silva PS. Cataract Surgery and its Complications in Diabetic Patients. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(5-6):329-337. doi:10.3109/08820538.2014.959197.

56. Chae JB, Joe SG, Yang SJ, et al. EFFECT OF COMBINED CATARACT SURGERY AND RANIBIZUMAB INJECTION IN POSTOPERATIVE MACULAR EDEMA IN NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: *Retina*. 2014;34(1):149-156. doi:10.1097/IAE.0b013e3182979b9e.

57. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-1914. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.024.

58. Elsawy M, Badawi, Khairy HA. Prophylactic postoperative ketorolac improves outcomes in diabetic patients assigned for cataract surgery. *Clin Ophthalmol*. June 2013:1245. doi:10.2147/OPTH.S39188.

59. Chew EY, Benson WE, Remaley NA, et al. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study report number 25. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 1999;117(12):1600-1606.

60. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):298-305. doi:10.1016/j.diabres.2013.01.011.

61. 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;103(12):1796-1806.

62. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, 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;118(4):609-614. doi:10.1016/j.ophtha.2010.12.033.

63. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e35. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.031.

64. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015;122(2):375-381. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.047.

65. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE Study. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031.

66. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-Year Safety and Efficacy of Ranibizumab 0.5 mg in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2004-2012. doi:10.1016/j.ophtha.2013.02.019.

67. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-2151. doi:10.1016/j.ophtha.2010.08.016.

68. Wang H, Chhablani J, Freeman WR, et al. Characterization of Diabetic Microaneurysms by Simultaneous Fluorescein Angiography and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):861-867.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.005.

69. Jain A, Collen J, Kaines A, Hubschman J-P, Schwartz S. SHORT-DURATION FOCAL PATTERN GRID MACULAR PHOTOCOAGULATION FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: Four-Month Outcomes. *Retina*. 2010;30(10):1622-1626. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e095d8.

70. Kernt M, Cheuteu R, Vounotrypidis E, et al. Focal and panretinal photocoagulation with a navigated laser (NAVILAS®). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2011;89(8):e662-e664. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02017.x.

71. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, et al. Clinical Evaluation and Treatment Accuracy in Diabetic Macular Edema Using Navigated Laser Photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1119-1124. doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.007.

72. Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative Evaluation of Combined Navigated Laser Photocoagulation and Intravitreal Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema. Vavvas D, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e113981. doi:10.1371/journal.pone.0113981.

73. Kozak I, El-Emam SY, Cheng L, et al. FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY VERSUS OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY-GUIDED PLANNING FOR MACULAR LASER PHOTOCOAGULATION IN DIABETIC MACULAR EDEMA: *Retina*. 2014;34(8):1600-1605. doi:10.1097/IAE.0000000000000120.

74. K. Luttrull J, Dorin G. Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SDM) as Invisible Retinal Phototherapy for Diabetic Macular Edema: A Review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(4):274-284. doi:10.2174/157339912800840523.

75. Schatz H. Progressive Enlargement of Laser Scars Following Grid Laser Photocoagulation for Diffuse Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(11):1549. doi:10.1001/archopht.1991.01080110085041.

76. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of Vitreous Inflammatory Factors with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2009;116(1):73-79. doi:10.1016/j.ophtha.2008.09.037.

77. Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1426-1430. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301913.

78. Yoshimura T, Sonoda K-H, Sugahara M, et al. Comprehensive Analysis of Inflammatory Immune Mediators in Vitreoretinal Diseases. Linden R, ed. *PLoS ONE*. 2009;4(12):e8158. doi:10.1371/journal.pone.0008158.

79. Wenzel A, Grimm C, Seeliger MW, et al. Prevention of photoreceptor apoptosis by activation of the glucocorticoid receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(7):1653-1659.

80. Gillies MC, Lim LL, Campain A, et al. A Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(12):2473-2481. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.002.

81. Safety and Efficacy Study of Dexamethasone Versus Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema.

82. Querques G, Darvizeh F, Querques L, Capuano V, Bandello F, Souied EH. Assessment of the Real-Life Usage of Intravitreal Dexamethasone Implant in the Treatment of Chronic Diabetic Macular Edema in France. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(6):383-389. doi:10.1089/jop.2016.0010.

83. Dutra Medeiros M, Alkabes M, Navarro R, Garcia-Arumí J, Mateo C, Corcóstegui B. Dexamethasone Intravitreal Implant in Vitrectomized Versus Nonvitrectomized Eyes for Treatment of Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014;30(9):709-716. doi:10.1089/jop.2014.0010.

84. Zhioua I, Semoun O, Lalloum F, Souied EH. INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT IN PATIENTS WITH RANIBIZUMAB PERSISTENT DIABETIC MACULAR EDEMA: *Retina*. 2015;35(7):1429-1435. doi:10.1097/IAE.0000000000000490.

85. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, et al. Aqueous Levels of Fluocinolone Acetonide after Administration of Fluocinolone Acetonide Inserts or Fluocinolone Acetonide Implants. *Ophthalmology*. 2013;120(3):583-587. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.014.

86. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts Provide Benefit for at Least 3 Years in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-2132. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.030.

87. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Implants. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1892-1903.e3. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.019.

88. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318. doi:10.1016/j.ophtha.2012.08.022.

89. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787-795. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307249.

90. Yanagida Y, Ueta T. SYSTEMIC SAFETY OF RANIBIZUMAB FOR DIABETIC MACULAR EDEMA: Meta-analysis of Randomized Trials. *Retina*. 2014;34(4):629-635. doi:10.1097/IAE.0000000000000116.

91. Rayess N, Rahimy E, Shah CP, et al. Incidence and clinical features of post-injection endophthalmitis according to diagnosis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(8):1058-1061. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307707.

92. El Chehab H, Le Corre A, Giraud J-M, Ract-Madoux G, Swalduz B, Dot C. Efficacité d'un traitement prophylactique hypotonisant dans l'hypertonie oculaire induite après injections intravitréennes. *J Fr Ophtalmol*. 2012;35(8):614-621. doi:10.1016/j.jfo.2012.02.009.

93. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2009;23(1):181-185. doi:10.1038/sj.eye.6702938.

94. Alagöz N, Alagöz C, Yılmaz I, et al. Immediate Intraocular Pressure Changes Following Intravitreal Dexamethasone Implant. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(1):44-49. doi:10.1089/jop.2015.0087.

95. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-2052. doi:10.1016/j.ophtha.2015.06.017.

96. Lee SJ, Kim ET, Moon YS. Intravitreal Bevacizumab Alone versus Combined with Macular Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol*. 2011;25(5):299. doi:10.3341/kjo.2011.25.5.299.

97. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.045.

98. Egan C, Zhu H, Lee A, et al. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group, Report 1: baseline characteristics and visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):75-80. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309313.

99. Bressler NM, Chang TS, Suñer IJ, et al. Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment by Better- or Worse-Seeing Eye. *Ophthalmology*. 2010;117(4):747-756.e4. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.002.

100. Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, Cohen SY, Quere S, Derveloy A. CHANGES IN VISUAL ACUITY IN PATIENTS WITH WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH INTRAVITREAL RANIBIZUMAB IN DAILY CLINICAL PRACTICE: The TWIN Study. *Retina*. 2015;35(9):1743-1749. doi:10.1097/IAE.0000000000000548.

101. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of One-Year's Treatment with Ranibizumab for Exudative Age-related Macular Degeneration in a Clinical Setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):409-413.e1. doi:10.1016/j.ajo.2009.04.001.

102. Cohen S-Y, Souied EH, Weber M, et al. Patient characteristics and treatment of neovascular age-related macular degeneration in France: the LUEUR1 observational study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(4):521-527. doi:10.1007/s00417-010-1553-0.

103. Holz FG, Bandello F, Gillies M, et al. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(9):1161-1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303232.

104. Singh RP, Habbu K, Ehlers JP, Lansang MC, Hill L, Stoilov I. The Impact of Systemic Factors on Clinical Response to Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1581-1587. doi:10.1016/j.ophtha.2016.03.038.

105. Pauvreté et précarité en Guadeloupe. 2005.

106. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-1053. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.041.

107. Rabiolo A, Cicinelli MV, Corbelli E, et al. Correlation Analysis between Foveal Avascular Zone and Peripheral Ischemic Index in Diabetic Retinopathy: A Pilot Study. *Ophthalmol Retina*. July 2017. doi:10.1016/j.oret.2017.05.007.

108. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreous Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137. doi:10.1001/jama.2015.15217.

109. Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):558. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.0821.

110. Regnier SA, Malcolm W, Haig J, Xue W. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a UK healthcare perspective. *Clin Outcomes Res*. May 2015:235. doi:10.2147/CEOR.S82556.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

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

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

2017

SUSTRONCK PIERRE

DIRECTEUR DE THESE : Dr Beral Laurence PRESIDENT DE THESE : Pr Souied Eric

EFFICACITÉ DES ANTI VEGF DANS LE TRAITEMENT DE L'ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE : UNE ETUDE DE VRAIE VIE

Objectif : Evaluer l'efficacité et la sûreté du ranibizumab dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique chez une population d'Afro-Caribéens.

Matériels et méthodes : Analyse rétrospective de patients traités par ranibizumab pour une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique au CHU de Pointe à Pitre en Guadeloupe. Tous les patients ayant reçu une dose d'attaque d'une injection mensuelle pendant 3 mois ont été inclus. Le critère de jugement principal était la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 12 mois. Les critères de jugement secondaires étaient les changements d'épaisseur rétinienne centrale (ERC) et le nombre d'injections intravitréennes (IVT) à 12 mois.

Résultats : 31 yeux de 24 patients ont été inclus. La MAVC est passé de 59,7 +/- 14,5 lettres (20/63) à 66,9 +/- 10,9 lettres (20/50) à 1 an (p = 0,0003) ; gain moyen de + 7,3 lettres. L'ERC initiale était de 441,6 +/- 128,6 µm et a diminué jusqu'à 342,3 +/- 113,9 à 1 an (p=0,003 ; diminution moyenne : -97,4 µm). Les patients avec une MAVC initiale > 40 lettres avaient une meilleure AV finale avec 69 +/- 9 lettres (20/40) contre 58 +/- 15 lettres (20/63) pour le groupe de patients avec une MAVC initiale < 40 lettres (p= 0,04). Les patients ont reçu moyenne 4,4 IVT +/- 1,6 (3-8).

Conclusion : Cette étude de vraie vie confirme les résultats des études pivotales. La MAVC finale était principalement influencée par la MAVC à l'inclusion, ce qui renforce l'idée de traiter tôt les patients atteints d'OMD avant qu'ils ne présentent une baisse d'acuité visuelle sévère.

Mots-clés : Œdème maculaire diabétique, ranibizumab, étude de vraie vie, anti VEGF