

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2014 à Poitiers

Par **Madame Agathe Cazet-Supervielle**

Injections intravitréennes de ranibizumab complétées par photocoagulation laser en grid pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique avec déficit visuel (Etude LLOMD)

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Nicolas Leveziel

Membres : Monsieur le Professeur Xavier Drouot

Monsieur le Professeur Richard Maréchaud

Directrice de thèse : Madame le Docteur Michèle Boissonnot

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2014

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2014 à Poitiers

Par **Madame Agathe Cazet-Supervielle**

**Injections intravitréennes de ranibizumab complétées par photocoagulation
laser en grid pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique avec déficit
visuel (Etude LLOMD)**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Nicolas Leveziel

Membres : Monsieur le Professeur Xavier Drouot

Monsieur le Professeur Richard Maréchaud

Directrice de thèse : Madame le Docteur Michèle Boissonnot



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie – radiothérapie (**en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014**)
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUOIA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologie
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORLOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologie
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGAUD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCC Guy, radiologie et imagerie médicale

Monsieur le Professeur Nicolas Leveziel

Vous me faites le très grand honneur de présider et de juger cette thèse. Votre expérience et vos compétences pour évaluer ce travail étaient une évidence. J'ai eu la chance au cours de mon internat de pouvoir bénéficier de votre enseignement et de votre expertise notamment dans le domaine de la rétine. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Xavier Drouot

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Richard Maréchaud

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Veuillez recevoir l'assurance de ma sincère reconnaissance et de tout mon respect.

Madame le Docteur Michèle Boissonnot

Vous m'avez proposé ce sujet et permis de réaliser ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait confiance en acceptant la direction de cette thèse. J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier vos qualités humaines et professionnelles tout au long de mon internat durant lequel j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler à vos côtés. Veuillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

A Martial, « mon père adoptif du Poitou », ce fut un vrai plaisir d'apprendre l'ophtalmologie à tes côtés et d'avoir la chance de compter sur ta patience, ta bienveillance permanente et ta grande disponibilité. Je te remercie de m'avoir conseillée tout au long de mon internat.

A tous les médecins qui m'ont accompagnée et formée pendant mon internat. Je vous remercie pour tout le savoir que vous m'avez transmis : Les docteurs Frédéric Gobert, Emilie Stzermmer, Elisabeth Besançon, Idriss Badat, Nadia Bouamama, Bénédicte Tougeron, Sahbi Rouissi, Aina Mehou Loko, Gil Peyballe, Said Abid, Samy Chaabane, Jean-Luc Blanc et Christine Kremer.

A mes anciens co-internes maintenant chefs, Roxane et Chloé « mes grandes sœurs de l'ophtalmologie », et Guillaume « mon bon et bienveillant GS » !

A mes co-internes d'ophtalmologie :

Olivier, mon éternel co-interne, avec qui j'ai eu le plaisir de partager une bonne partie de ces années d'internat, de notre 1^{er} semestre à Niort au casino de Monte Carlo (tapis sur le 0) en passant par un road trip parisien en taxis gospel ou rappeur! Julien « Juuuuulle » l'optimisme à toute épreuve, Léa le terminator des uspe, Emilie la « tueuse de Maures », Cynthia la pro du dance floor dans les congrès, Julie l'acheteuse compulsive de louboutin et membre de la fondation Brigitte Bardot, Alice la force tranquille, Alexandre el torero spécialiste du spectralis, Anne-Laure et sa rapidité qui m'épate, et Lionel le croque maïs. Merci d'égayer ces journées avec votre bonne humeur à toute épreuve (comme la panière d'uspe qui déborde suivie d'un staff en anglais) !

Aux équipes soignantes, qui ont toujours allié bonne humeur, professionnalisme et ont contribué à garder cette envie de venir avec plaisir à l'hôpital chaque matin en consultation, au bloc ou en hospit !

A mes amis

Sophie, je suis contente que tu ne te sois pas arrêtée aux doc martens ! A notre absence de passion qui nous lie (le ski aurait pu en être une jusqu'à ce que ton funeste séant dame la piste tunnel de l'Alpe d'Huez sur tout son long...si seulement ton buste avait été dans la pente !).

Sylvain, merci surtout de m'avoir permis de rencontrer Sophie ;-) Même après avoir brûlé mon rideau lors de notre première ronéo en P2, ce sera toujours un plaisir de partager une petite poire à la fin d'un repas !

Guillaume, the bachelor, ça me rassure de savoir que j'aurai toujours ton approbation pour renvoyer ma viande trop cuite au restaurant.

Mathiiiiiiiilde, tu pourras continuer à venir écrire ta thèse en mangeant des Kangos trempés dans le lait les dimanches après midi, même si la mienne est finie !

Miky, et sa patte folle incontrôlable du dance floor (je crois que je n'arriverai jamais à t'imiter).

Mouss Caupenne, le prince William, notre amitié « it's a match!»

La (grand-)mère Goimaaaard et l'éminent cuisinier à rayures Marc Goimard. Promis cette année on fera attention à votre valise !

Justine, la reine Glaude, je te souhaite beaucoup de courage pour finir ton internat un jour, toi qui a connu le temps des pharaons ;-)

Saytha ma fille adoptive, je me souviens du jour où je t'ai recueillie dans les rues de Vientiane, je suis fière de toi, illustre « chirurgienne » viscérale.

Pierre Llorente, à quand la prochaine tomate blanche ? et Dame Orane, courage pour ta thèse sur les gens qui n'ont pas répondu au questionnaire de la thèse sur les gens qui n'ont pas fait leur thèse sur le 2^{ème} questionnaire !

Marion, j'attends tes prochaines représentations gymnastiques et Adrien ça restera un plaisir de te donner un avis sur une photo d'œil rouge même à des centaines de kilomètres

A la dream team d'Angoulême, 1^{er} semestre d'internat : Camille, ce sera toujours un plaisir de danser sur Almarita à chaque fois qu'on se retrouve, Armelle ces soirées à écouter Ayo dans notre minicoloc, poussin, Rodrigo, Ludwig, François, et Coachy.

A mes amis de fac, de la P1 à l'externat, Sylvain, Sophie, Maria, Magali, Paul, Guillaume, Cédric, Jérémie. A ces fantastiques années rythmées par la BU, les belotes coinchées, les soirées et WEI, les conf' et les sous-colles !

A mes grands-parents, avec une affection toute particulière à mamie Aline, ma fervente supportrice depuis le début de mes études, qui est là aujourd'hui pour mon plus grand plaisir. La « petite miniature » devient un « grand toubib ». Merci pour ton amour, ta générosité. Je t'embrasse tendrement.

A mes parents

Je vous remercie pour le soutien que vous m'avez toujours porté durant ces longues années d'études. A ma mère, merci pour les Tupperware de ratatouille du jardin qui m'ont tenue éloignée des surgelés et des fast foods. A mon père, qui m'a donné la fibre « optique » ! Je vous embrasse.

A mes sœurs, Julie et Marion et mes beaux frères Jérôme et Moïse. C'est toujours un grand plaisir de vous retrouver à Bayonne autour d'un plat de riz aux petits pois et piments d'Espelette. Je vous embrasse.

A Nadine, Alain, Armance, Sébastien, Chrystel, Céleste et Paolo. Merci pour votre soutien et votre accueil chaleureux depuis toujours.

A Séverin

Je te remercie de ta bienveillance, de ta bonne humeur permanente, de ta patience et ton précieux soutien tout au long de ces heures de rédaction ... enfin, que des compliments ;-)
(malgré le fond sonore de Mass Effect). J'ai la chance d'avoir bénéficié de ton légendaire talent de statisticien pour construire ces tableaux et figures. Je pense qu'après l'œdème pulmonaire, l'œdème maculaire diabétique n'a plus de secret pour toi ! Merci d'exister !

Sommaire

Introduction	17
1. Justification de l'étude	17
2. L'œdème maculaire diabétique	19
2.1. Epidémiologie	19
2.1.1. OMD et durée du diabète	19
2.1.2. OMD et équilibre glycémique	19
2.1.3. OMD et type de diabète	20
2.1.4. OMD et RD	20
2.1.5. OMD, HTA et autres facteurs de risque	20
2.2. Physiopathologie	21
2.3. Présentation clinique et paraclinique	26
2.3.1. Signes fonctionnels	26
2.3.2. Biomicroscopie du fond d'oeil	26
2.3.3. Tomographie en cohérence optique	28
2.3.4. Angiographie à la fluorescéine	30
2.3.5. L'ERG multifocal	32
2.4. Classification de l'OMD	38
2.4.1. Classification : focal/diffus/mixte	38
2.4.2. Classification : minime/modéré/sévère	39
2.5. Evolution naturelle de l'OMD	39
2.6. Traitement de l'OMD	40
2.6.1. Traitement par laser	41
2.6.2. Traitement pharmacologique	43
2.6.2.1. Injections intravitréennes de corticoïdes	43
2.6.2.2. Injections intravitréennes d'antiVEGF	46
2.6.3. Traitement chirurgical	56
3. Objectifs de l'étude	57
3.1. Objectif principal	57
3.2. Objectifs secondaires	57
Patients et méthode	58
1. Méthodologie	58
2. Population étudiée	58
2.1. Critères d'inclusion	59
2.2. Critères de non inclusion	60
3. Protocole	62
3.1. Critère principal de jugement	62
3.2. Critères secondaires de jugement	62
4. Stratégies / Procédures	63
5. Paramètres recueillis	64
5.1. Données recueillies à l'inclusion	64
5.2. Données recueillies au cours du suivi	65
Schéma de l'étude	66

6. Analyse statistique -----	67
Résultats-----	69
1. Caractéristiques générales-----	69
2. Paramètres spécifiques-----	73
2.1. Données sur la nécessité de retraitement-----	73
2.2. Données sur l'efficacité du traitement en terme d'acuité visuelle-----	75
2.3. Données sur l'efficacité du traitement en terme d'épaisseur maculaire (CRT)-----	77
2.4. Données sur l'efficacité du traitement en terme de diffusion à l'angiographie à la fluorescéine ---	78
2.5. Données sur l'efficacité du traitement en terme de qualité de vie (questionnaire)-----	80
2.6. Données sur l'efficacité du traitement en termes de variation du signal à l'ERGmf -----	81
2.7. Facteurs liés à la nécessité de ré-injection parmi les caractéristiques des patients à l'inclusion-----	83
2.8. Evènements indésirables graves oculaires et systémiques -----	84
Discussion -----	85
1. Caractéristiques de la Population à l'inclusion-----	85
2. Equilibre glycémique et tensionnel -----	85
3. Nécessité de retraitement-----	86
4. Effet sur l'acuité visuelle (AV)-----	87
5. Effet sur l'épaisseur centrale rétinienne (CRT) -----	88
6. Effets sur la diffusion à l'angiographie à la fluorescéine -----	89
7. Effet sur la qualité de vie-----	89
8. Effet sur l'ERGmf-----	90
9. Facteurs liés à la nécessité de réinjection -----	92
10. Evaluation de la sureté du traitement par IVT de ranibizumab-----	93
11. Hypothèses sur l'apport du laser au 4 ^{ème} mois -----	94
12. Limites / Perspectives de l'étude -----	97
13. Conclusion -----	101
Annexes-----	109
Résumé -----	

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AV	Acuité visuelle
BCVA	Meilleure acuité visuelle corrigée
BHR	Barrière hématorétinienne
CRT	Central Retinal Thickness ; épaisseur maculaire centrale
ERGmf	Electrorétinogramme multifocal
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IVT	Injection intra vitréenne
OCT	Tomographie en cohérence optique
OMD	Œdème maculaire diabétique
PAS	Pression artérielle systolique
PRN	Prorenanta. Retraitement par ranibizumab
RD	Rétinopathie diabétique
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

Introduction

1. Justification de l'étude

La rétinopathie diabétique (RD) compliquée d'une maculopathie œdémateuse est la première cause de cécité avant 50 ans dans les pays développés secondaire à une microangiopathie. L'œdème maculaire diabétique (OMD) représente un problème de santé publique majeur car il constitue la première cause de malvoyance chez les patients diabétiques, sa prévalence atteignant les 10%.(1) Le contrôle de la glycémie et de la tension artérielle est le traitement indiqué dans la régulation du flux sanguin rétinien. Un œdème maculaire ne répondant pas à ce traitement est dit œdème réfractaire et génère au long cours un déficit visuel prédominant de près, gênant considérablement la qualité de vie des patients.

La photocoagulation laser en grille ou « grid » maculaire a longtemps été le traitement de référence mais s'accompagne rarement d'une amélioration de l'acuité visuelle (AV) surtout dans les cas d'œdème diffus.

L'avènement récent des molécules en injection intravitréenne (IVT) a représenté un réel tournant dans la prise en charge de l'OMD.

La découverte du rôle du facteur de croissance « vascular endothelial growth factor (VEGF) » dans les processus d'angiogénèse et d'hyperperméabilité capillaire, a incité à développer des molécules anti-VEGF pour traiter l'OMD.

Le ranibizumab est un anti-VEGF, humanisé, monoclonal administré par voie intravitréenne. Il est largement utilisé en pratique courante pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge dont il a obtenu une autorisation de mise sur le

marché (AMM) en 2007 tandis que dans le traitement de l'OMD, celle-ci n'a été délivrée que plus récemment en 2011.

Des études cliniques récentes (RESTORE, RESOLVE, READ, DRCR.net) montrent des effets positifs sur l'épaisseur rétinienne centrale (CRT) et l'amélioration de l'AV avec ou sans laser complémentaire dans les OMD réfractaires.

Nous avons émis l'hypothèse qu'un traitement anti-angiogénique préalable à la photocoagulation au laser maculaire diminuerait la CRT par son action sur l'hyperperméabilité capillaire permettant de pratiquer des impacts moins dosés, moins délétères et donc plus efficaces en terme d'amélioration de l'AV. Nous avons aussi supposé qu'un laser plus efficace diminuerait les récurrences de l'œdème et donc la fréquence des réinjections.

2. L'œdème maculaire diabétique

2.1. Épidémiologie

L'OMD est la première cause de baisse d'AV chez le patient diabétique en dehors de la cataracte. L'étude WESDR (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) a estimé une prévalence de l'OMD dans cette population à 10%.(1) Dans une revue de la littérature plus récente, cette prévalence paraît être plus faible, de l'ordre de 4,8%.(2) L'OMD va toucher 20 % des patients de type 1 et 26 % des types 2 insulinotraités (14 % des non-insulinotraités) après 10 ans d'évolution du diabète. (3) La fréquence de l'OMD est corrélée à la durée du diabète, la qualité du contrôle glycémique, la prise d'insuline, la sévérité de la RD et le niveau de tension artérielle.

2.1.1. OMD et durée du diabète

Chez le diabétique de type 1, la prévalence de l'OMD est nulle dans les 5 premières années, atteint 3% après 10 ans tandis qu'elle est proche de 30% après 20 ans.(4) Chez le diabétique de type 2, elle est de 3% après 5 ans d'évolution et est supérieure à 28% après 20 ans. Quel que soit le type de diabète, environ 30 % des patients auront un OMD après 20 ans d'évolution.

2.1.2. OMD et équilibre glycémique

L'équilibre glycémique est un facteur prédictif fort et indépendant de l'incidence de l'OMD. Les résultats de l'étude WESDR recommandent un équilibre strict de la glycémie pour contrôler l'OMD des diabétiques de type 1. Une augmentation de 1% de l'HbA1c en début de suivi est associée au cours du suivi à une augmentation de 22% de l'incidence de

l'OMD à 21 ans. De même, un équilibre intensif de la glycémie permet de réduire de moitié la fréquence de l'OMD. (5)(4)

2.1.3. OMD et type de diabète

L'incidence de l'OMD à 4 ans et à 10 ans est plus élevée chez les diabétiques à début précoce traités par insuline (8,2 et 20% respectivement) et chez les diabétiques à début tardif traités par insuline (8,4 et 26%) que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (2,9 et 14%) selon l'étude WESDR. Après 20 ans d'évolution, l'OMD est plus fréquent en cas de diabète à début précoce (18%) et de diabète à début tardif traité par insuline (20%) que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (12%).(6)(7)

2.1.4. OMD et RD

La sévérité de la RD est un facteur de risque d'OMD. Le risque d'OMD est de 70 à 74% en cas de RD proliférante alors qu'il est de 20 à 65% en cas de RD préproliférante et de 2% (diabète type 1) à 6% (diabète type 2) en cas de RD non proliférante.(8)(1)

2.1.5. OMD, HTA et autres facteurs de risque

La pression artérielle systolique (PAS) est associée à l'incidence de l'OMD(9). Une équilibration stricte de la tension artérielle, avec des chiffres inférieurs à 135/80 mmHg, permettait de réduire le taux de baisse visuelle à 9 ans de 47 % et de diminuer l'incidence de l'OMD.(10)

2.2. Physiopathologie

L'œdème maculaire résulte de l'accumulation de liquide extracellulaire non compensée par les capacités de réabsorption. Il existe deux barrières hématorétiniennes (BHR) : interne (constituée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales, leur membrane basale et les péricytes) et externe (composée par les cellules de l'épithélium pigmentaire et leurs jonctions serrées).

À l'état normal, les mouvements de fluides à travers la paroi des capillaires rétiniens sont régulés par la BHR interne. Son étanchéité est assurée grâce aux jonctions serrées protéiques (*zonulae occludens*). Les autres paramètres intervenant dans la régulation des mouvements de fluides transrétiniens sont le gradient de pression oncotique, la pression hydrostatique et le transport liquidien actif assuré par l'effet de pompe de l'épithélium pigmentaire.

Dans le diabète, plusieurs phénomènes secondaires à l'hyperglycémie peuvent conduire à la formation de l'œdème: (11)

- Épaississement de la membrane basale des capillaires rétiniens et raréfaction des péricytes (secondaires à la voie du sorbitol et à des anomalies de glycation du collagène)
- Altérations des protéines membranaires et de l'architecture des systèmes de jonction des cellules endothéliales (le VEGF serait responsable d'une réduction des protéines comme l'occludine, un constituant des jonctions serrées)
- Altérations hypoxiques tissulaires secondaires aux occlusions capillaires

- Des facteurs inflammatoires (cause ou conséquence de la rupture de la BHR interne ?)
- Augmentation de la pression intravasculaire (effet aggravant de l'hypertension artérielle et en général de toute augmentation de la volémie)
- Perte de l'autorégulation circulatoire locale (atteinte neuronale qui précéderait l'atteinte vasculaire)
- Des facteurs mécaniques, avec la traction exercée par la face postérieure du vitré (ou membrane hyaloïde postérieure), pouvant créer un œdème tractionnel

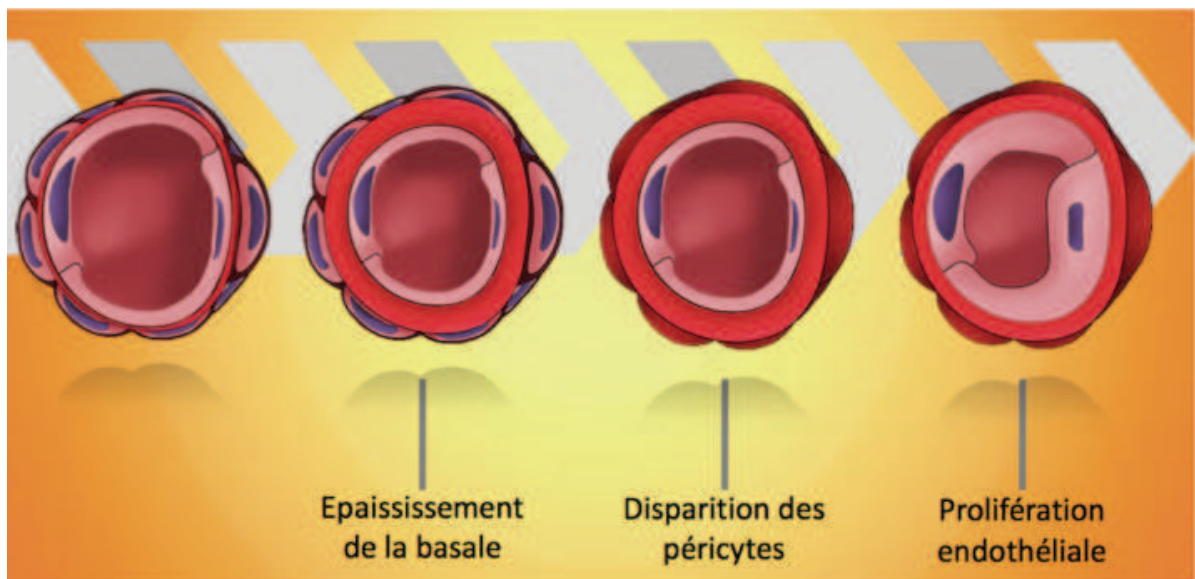


Figure 1 : Evolution histologique du capillaire rétinien

Le VEGF :

Le VEGF est un facteur pro-angiogénique, ayant une activité vasoperméable et pro-inflammatoire. Il possède la capacité de rompre la BHR en ouvrant les jonctions serrées au niveau des veinules et des capillaires de la rétine interne, ⁽¹²⁾ alors qu'aucun récepteur du VEGF n'a pu être retrouvé au niveau de l'épithélium pigmentaire. Les altérations de l'endothélium affectant l'intégrité structurelle des microvaisseaux rétiens, entraînent une extravasation des protéines plasmatiques vers le compartiment extracellulaire.

La voie du sorbitol et les produits avancés de la glycation sont impliqués dans la régulation d'expression du VEGF. ⁽¹³⁾ L'hypoxie induit une augmentation de l'expression du VEGF. Des taux élevés de VEGF sont constatés dans le vitré et au niveau de la rétine dans la RD. ⁽¹⁴⁾ ⁽¹⁵⁾ De ce fait, l'inhibition du VEGF peut constituer une option thérapeutique dans la prise en charge de l'OMD.

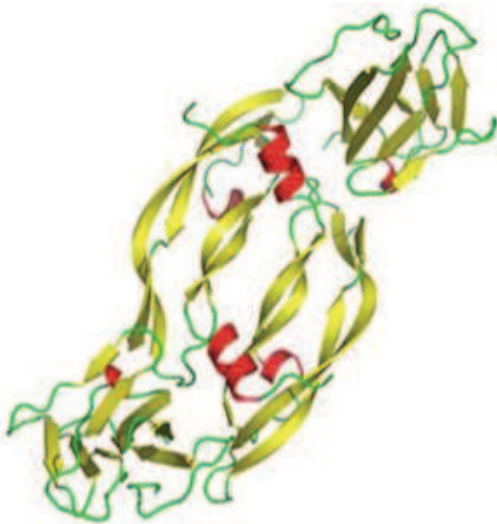


Figure 2 : VEGF

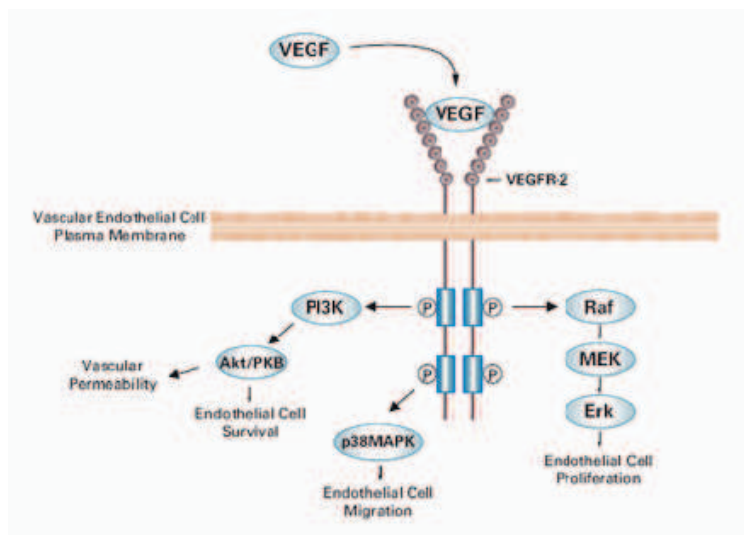


Figure 3 : Mode d'action du VEGF

Le VEGF est sécrété par les cellules gliales de la rétine interne, des cellules ganglionnaires, des péricytes, des cellules endothéliales ou de l'épithélium pigmentaire. (16)(17) La stimulation du récepteur du VEGF entraînerait une phosphorylation de différentes protéines cellulaires. La phosphorylation de l'occludine et de la ZO-1 provoquerait une modification de canaux paracellulaires, associée à une ouverture de la jonction serrée par internalisation de ces protéines. (18) La restitution de la BHR par les corticoïdes serait d'ailleurs secondaire à une inhibition de la phosphorylation de l'occludine. (19) Le VEGF induit une transduction du signal par l'intermédiaire de vésicules intracellulaires (caveolae) permettant l'activation de NO synthase et la formation de NO (oxyde d'azote) (20). Cette voie serait commune à d'autres facteurs de croissance (20) comme le platelet-derived growth factor (PDGF) ou la protéine kinase C (PKC). Les liens entre la PKC et le VEGF sont étroits puisque chacun peut agir sur la BHR par l'intermédiaire de l'autre. (21)(22)

Les autres facteurs de croissance pouvant modifier la BHR sont l'insulin-like growth factor (IGF-1), le PDGF, et le fibroblast growth factor (FGF) qui peut augmenter l'expression du VEGF au niveau des cellules endothéliales.(23) Leur rôle dans la rupture de la BHR est moins étudié que celui du VEGF.

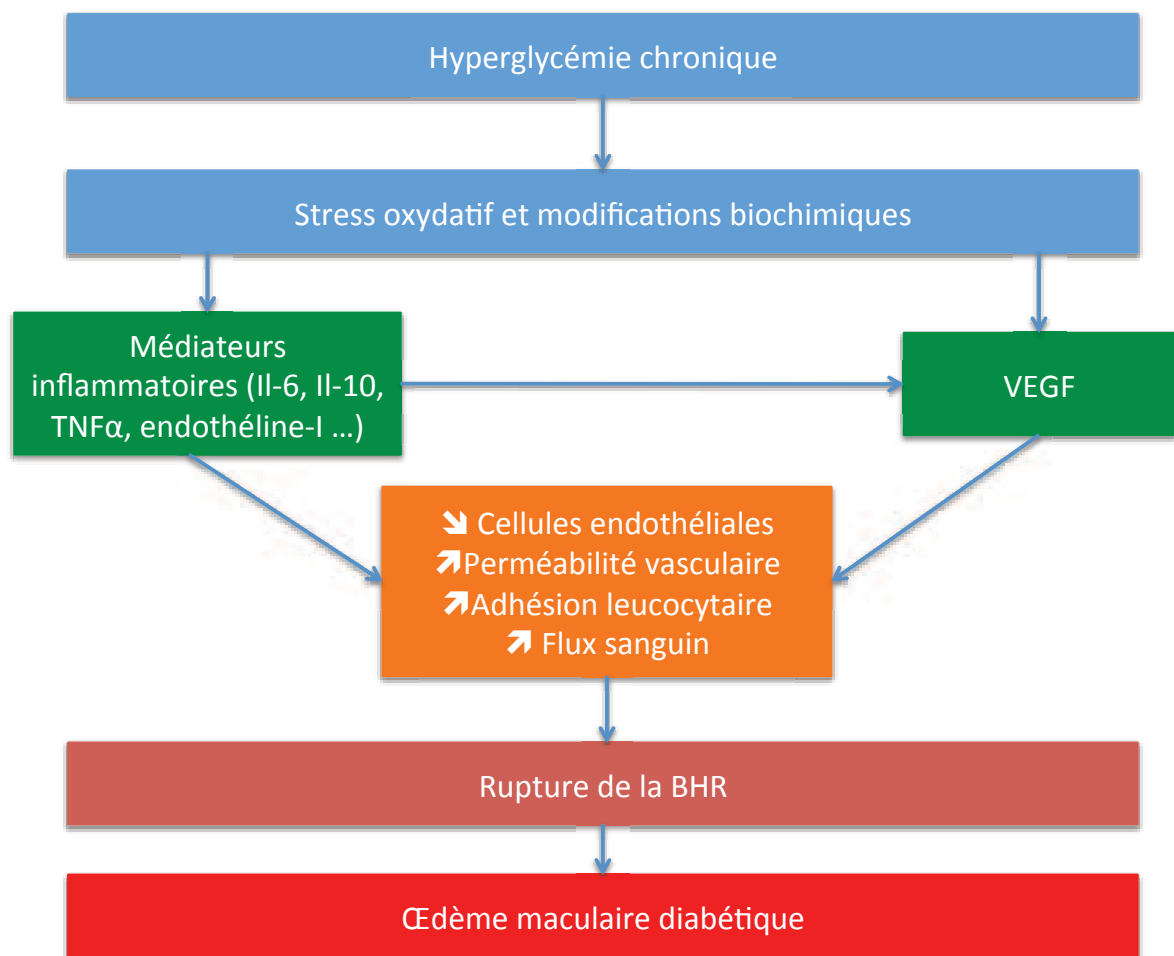


Figure 4 : Physiopathologie de l'OMD

2.3. Présentation clinique et paraclinique

2.3.1. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels de l'OMD se résument à une baisse de l'AV progressive. Il est fréquent que l'épaisseur de l'OMD diminue en fin de journée, ce qui s'accompagne alors d'une amélioration de l'AV. Rarement, le patient peut présenter des déformations visuelles (métamorphopsies) ou des scotomes.

2.3.2. Biomicroscopie du fond d'oeil

À l'examen du fond d'œil, on retrouve un épaissement rétinien qui se traduit indirectement par une perte du reflet fovéolaire. En cas d'exsudats intra rétiens, on observera des taches jaunâtres, qui peuvent se localiser variablement par rapport à la fovéola. Il existe un dédoublement de la fente lumineuse au niveau de sa projection sur la macula, avec un bombement de la ligne de profil antérieure, ainsi que des logettes cystoïdes qui apparaissent particulièrement en rétro-illumination. Il est parfois difficile à mettre en évidence cliniquement lorsqu'il est modéré.

La définition d'un OMD est clinique (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study , ETDRS study): présence d'un épaissement rétinien ou d'exsudats à moins d'un diamètre papillaire du centre. Un OMD est dit cliniquement significatif si il existe:

- un épaissement rétinien situé à moins de 500 μ du centre
- des exsudats à moins de 500 μ associés à un épaissement rétinien adjacent
- Tout épaissement rétinien d'un diamètre papillaire ou plus, situé à moins d'un diamètre papillaire du centre

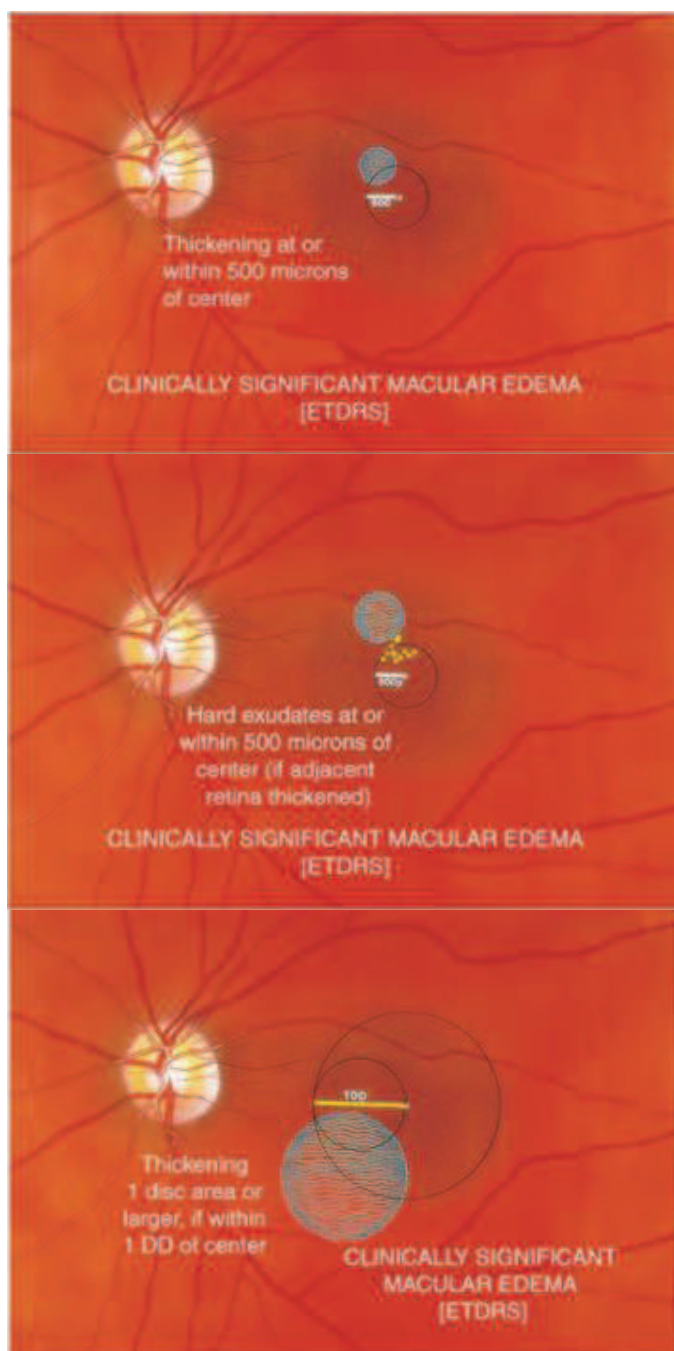


Figure 5: Classification ETDRS de l'OMD (images de Schubert HD. *Retina and Vitreous*. Basic and Clinical Science Course, Section 12, American Academy of Ophthalmology, 2013–2014)

2.3.3. Tomographie en cohérence optique

L'OCT (ou tomographie en cohérence optique) est un examen très sensible pour la détection de l'épaississement maculaire parfois indétectable à l'examen du fond d'œil. Il réalise une « échographie optique » des couches rétinienne, en utilisant une lumière dans le domaine infrarouge, qui va ainsi fournir des images des différentes strates de la rétine selon leurs réflectivités. La détection d'un œdème infraclinique, la surveillance d'un œdème constitué, et la surveillance après traitement de l'œdème ont été révolutionnées par l'OCT. La résolution actuelle est de l'ordre de 5 à 7 microns, et offre des coupes quasi histologiques. L'image obtenue représente une coupe optique de la rétine, avec échelle de pseudocouleurs. Les couleurs sombres (bleu et noir) indiquent des structures de basse réflectivité, alors que les couleurs vives (blanc et rouge) indiquent des structures de haute réflectivité. Le logiciel peut faire une reconstruction avec les moyennes des épaisseurs obtenues, pour réaliser une cartographie maculaire, avec définition de 9 zones (1 centrale (1 000 μm), 4 en moyenne périphérie (de 1000 à 3000 μm) et 4 périphériques (de 3000 à 6000 μm). Un codage couleur permet de visualiser l'OMD, qui apparaît en couleurs chaudes (jaune, rouge, blanc). Ces mesures sont précises et reproductibles.(24)

L'épaisseur fovéolaire normale mesure, pour les données normatives en OCT SD cirrus, $277\mu\text{m} \pm 19 \mu\text{m}$. On parle d'OMD pour une épaisseur supérieure ou égale à $310\mu\text{m}$. En cas d'OMD, l'OCT montre une augmentation de l'épaisseur rétinienne, avec augmentation de l'hyporéflectivité des couches externes de la rétine, traduisant l'accumulation de liquide. Les exsudats apparaissent sous forme d'une lésion hyperréfléctive. Dans 15 à 30 % des OMD, on peut visualiser un décollement séreux rétinien, non visible en biomicroscopie, dont la pathogénie n'est pas encore élucidée.

Name:

ID: CZMI430870775

Exam Date: 13/05/2013

CZMI

DOB: 01/01/1959

Exam Time: 09:14

Gender: Female

Serial Number: 4000-8642

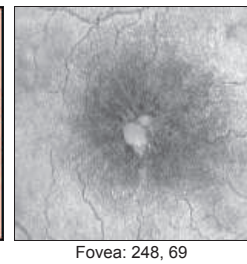
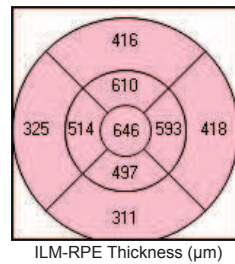
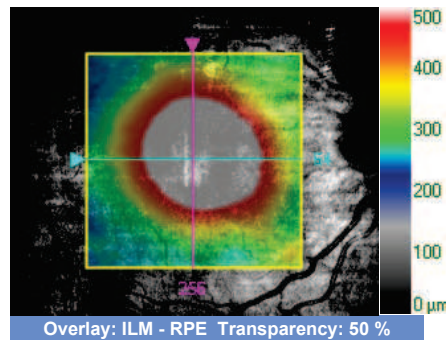
Doctor:

Signal Strength: 8/10

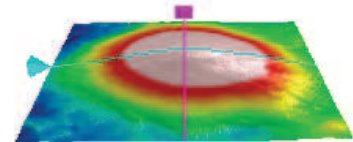
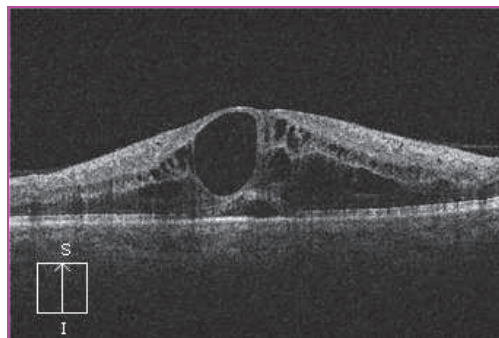
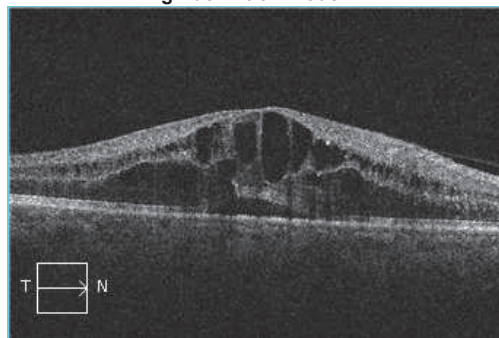


Macula Thickness : Macular Cube 512x128

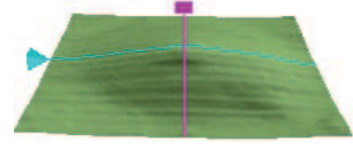
OD ☒ OS ☐



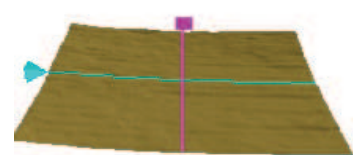
High-definition mode



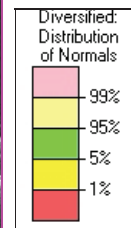
ILM - RPE



ILM



RPE



	Central Subfield Thickness (µm)	Cube Volume (mm³)	Cube Average Thickness (µm)
ILM - RPE	646	13.9	388

Comments

Doctor's Signature

SW Ver: 6.0.2.81
Copyright 2012
Carl Zeiss Meditec, Inc
All Rights Reserved
Page 1 of 1

Figure 6 : Exemple d'OCT SD cirrus chez un patient présentant un OMD : augmentation de l'épaisseur rétinienne, avec augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine, associé à un décollement séreux rétinien.

2.3.4. Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie est indiquée dans :

- le bilan initial d'un OMD
- l'évaluation du degré d'ischémie maculaire associé

Elle permet de visualiser les diffusions de fluorescéine sur les temps tardifs, secondaires à la rupture de la BHR et de préciser le caractère focal ou diffus de l'œdème maculaire.

En cas d'OMD, on retrouve :

- des altérations des vaisseaux maculaires (dilatations capillaires, microanévrismes, anomalies microvasculaires intrarétiniennes)
- des occlusions des capillaires rétiens
- des zones de diffusion de la fluorescéine, sous la forme de zones blanches (fuite du produit de contraste)

Elle n'est pas à elle seule suffisante pour diagnostiquer un OMD car les diffusions ne sont pas toujours associées à un épaissement rétinien. Seule la visualisation de l'accumulation du colorant dans des logettes centrales permet de confirmer la présence d'un OMD alors appelé cystoïde (ou pétaloïde) ; dans ce cas, il existe un véritable pooling (ou accumulation) de la fluorescéine dans les espaces extracellulaires.

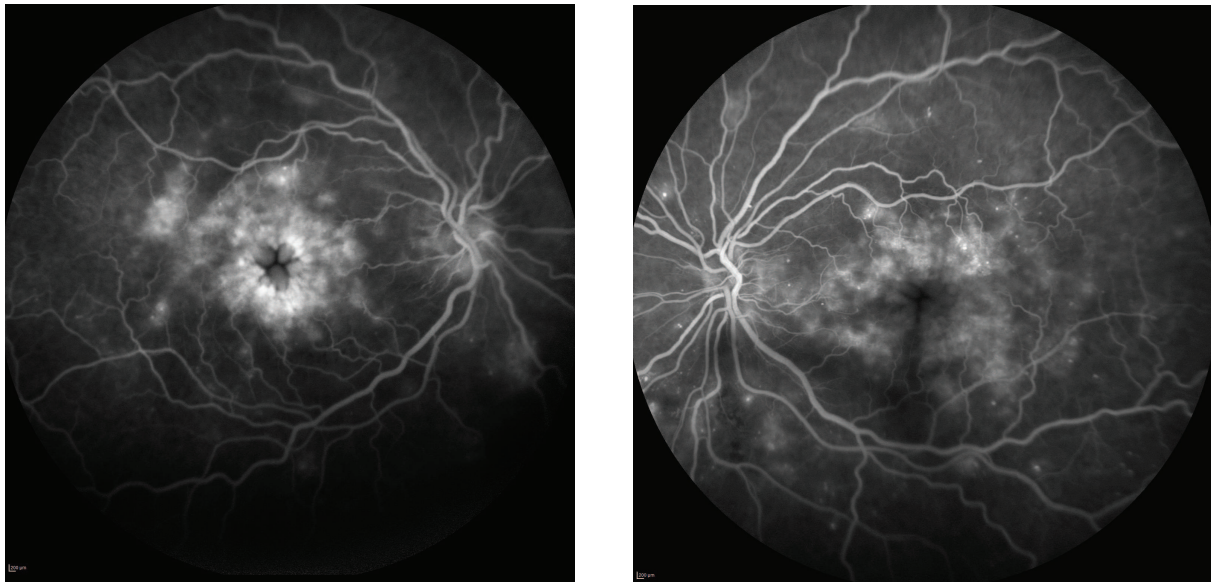


Figure 7: Angiographie à la fluorescéine chez un patient présentant un OMD bilatéral:
OMD cystoïde à l'oeil droit (cliché de gauche), et OMD mixte oeil gauche (cliché de droite).

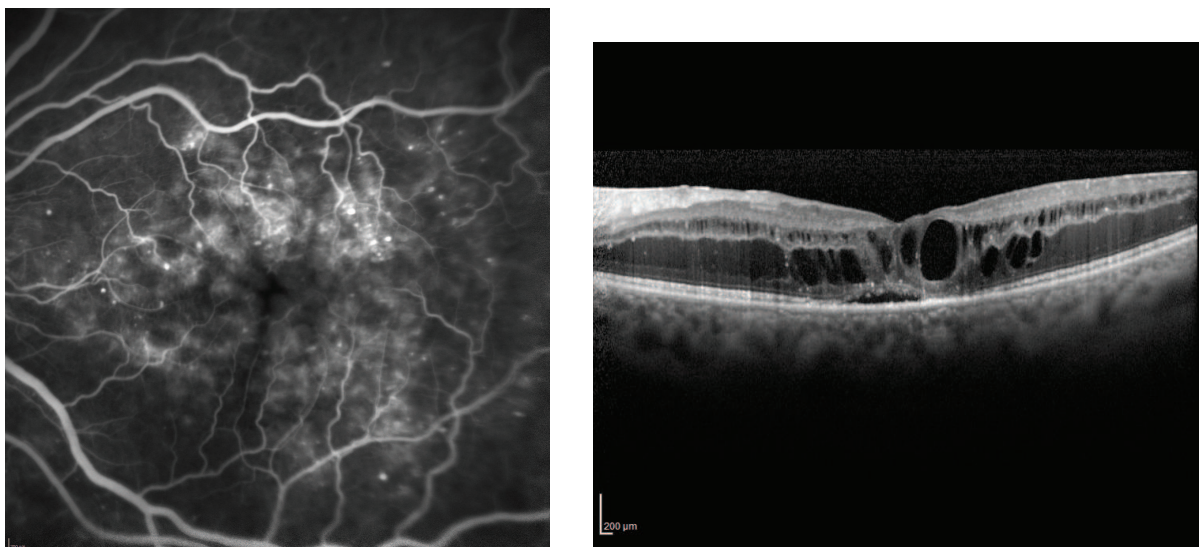


Figure 8: Angiographie à la fluorescéine (cliché centré sur la macula) et coupe d'OCT
maculaire correspondant avec logettes hyporéfléctives intrarétiniennes.

2.3.5. L'ERG multifocal

L'Electrorétinogramme (ERG) global étudie les couches des photorécepteurs et de la rétine interne. L'ERG multifocal (ERGmf) donne une approche topographique de la fonction rétinienne centrale. Il permet de mesurer simultanément de multiples réponses électrorétinographiques correspondant à différentes localisations rétiniennes et de fournir ainsi une topographie de la fonction rétinienne électrophysiologique sur les 40 à 50 degrés centraux de la rétine. Tout l'intérêt de l'ERGmf repose sur la possibilité d'obtenir des réponses objectives de la fonction rétinienne centrale et des zones rétiniennes et ce sur un laps de temps court. Le niveau lumineux de la stimulation nécessaire et la structure de la stimulation (hexagones) impliquent que seuls les cônes sont stimulés. L'ERGmf est donc un examen très utile dans le diagnostic (parfois préclinique) des pathologies maculaires et paramaculaires.

Stimulation, enregistrement, traitement du signal :

Le principe de l'ERGmf repose sur l'enregistrement d'un ensemble d'ERG photopiques focaux. La stimulation se fait en ambiance photopique, par des hexagones (61 dans le module utilisé) modulés selon une séquence alternant entre luminance maximale « blanc » (200 cd/m^2) et luminance minimale « noir » (2 cd/m^2) de manière binaire et pseudoaléatoire. Les hexagones sont dits ajustés lorsque leur nombre et leur surface augmentent avec l'excentricité par rapport au point de fixation en rapport avec la densité des cônes. Ceci permet d'obtenir une amplitude de réponse comparable dans toutes les zones rétiniennes stimulées.

L'ERGmf est recueilli en mesurant les variations de la différence de potentiel entre l'électrode active et l'électrode de référence au cours du temps. La réponse obtenue à

chaque instant « t » résulte de l'activité électrophysiologique des zones rétiniennes stimulées à cet instant par les hexagones passant d'une luminance nulle à la luminance maximale.



Figure 9 : Stimulation utilisée pour l'ERGmf avec 61 hexagones ajustés

L'enregistrement se fait selon les recommandations de l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) en fixation monoculaire après dilatation pupillaire, une bonne fixation et le port de la correction optimale en vision près. Il se fait à l'aide d'une électrode cornéenne unique se présentant comme une lentille de contact rigide.

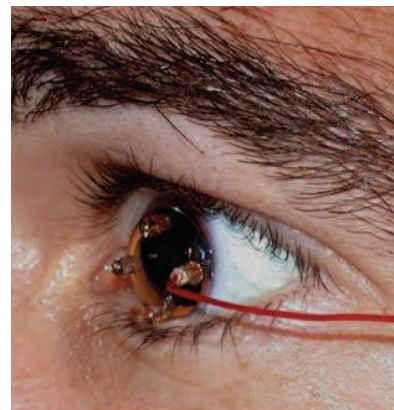


Figure 10 : Positionnement des électrodes et de la correction optique (photo metrovision)

L'ERGmf représente la réponse rétinienne centrale et traduit ainsi l'activité des cônes centraux et des cellules sous leur dépendance. La représentation bidimensionnelle et tridimensionnelle (par rapport à l'image du fond d'œil) montrent une cartographie maculaire des réponses locales.

L'ERGmf se présente comme de multiples ERG focaux. Chaque ERG focal présente une première déflexion négative, l'onde « N1 », dont l'origine est essentiellement due à l'hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF et dans une moindre proportion à l'hyperpolarisation des cônes. L'onde N1 est suivie d'une déflexion positive, l'onde « P1 », dont l'origine est probablement le retour à l'état basal des cellules bipolaires OFF et à la dépolarisation des cellules bipolaires ON des cônes, et enfin, d'une seconde déflexion négative « N2 » dont l'origine n'est pas connue avec précision.(25)

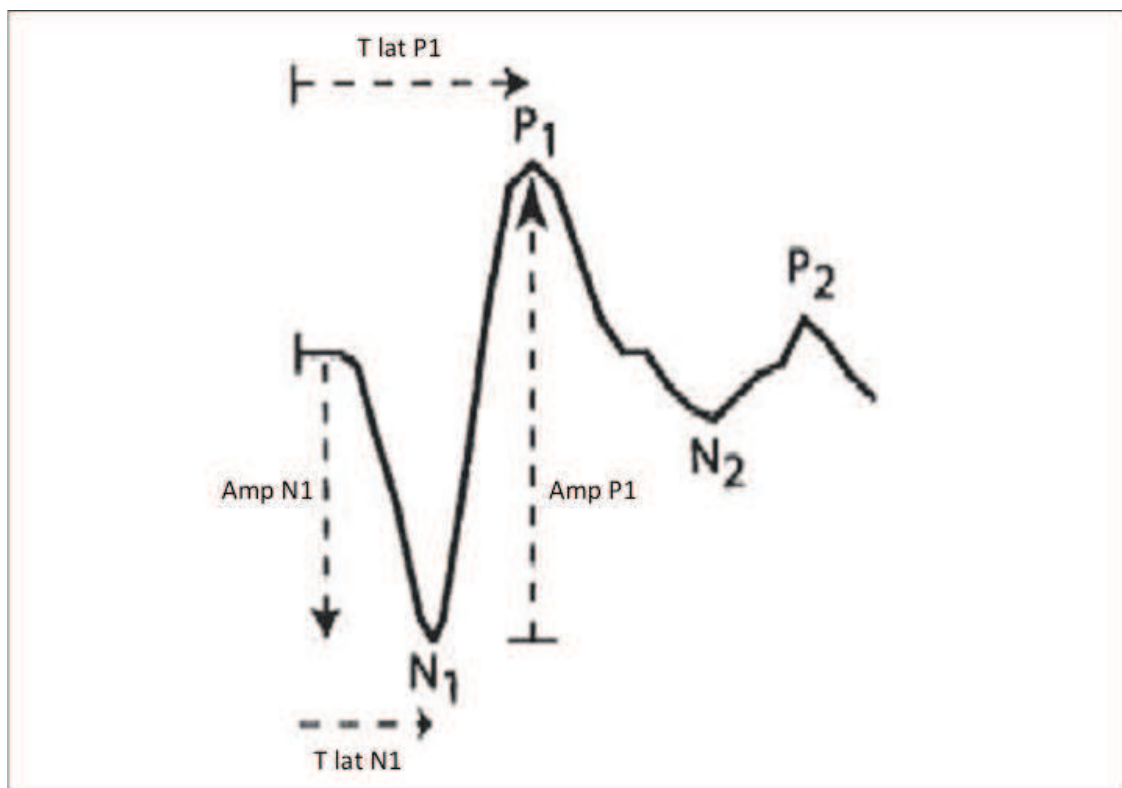


Figure 11: Représentation d'une réponse locale avec les ondes N1, P1, N2, P2. (Amplitude de l'onde P1 = amp P1, amplitude onde N1= amp N1, temps de latence onde P1 et N1= T lat P1 et N1 respectivement)

Le programme visualise les réponses locales avec une identification automatique des pics N1, P1 et N2 de chaque réponse. La qualité des résultats est évaluée par le calcul du niveau de bruit du signal et par l’affichage de l’évolution du signal sur toute la durée de l’examen (ligne de base). Une ligne de base instable peut être liée à la présence de mouvements, de clignements ou à une instabilité des électrodes. Le niveau de bruit obtenu doit être inférieur à 5 μ V ce qui indique que le résultat est de qualité suffisante pour être interprété.

Le programme calcule la réponse moyenne pour chacune des 5 zones suivantes (en anneaux concentriques) : zone 1 correspondant aux 2° par rapport au point de fixation (fovéola), zone 2 correspondant à l’anneau entre 2° et 5°, zone 3 entre 5° et 10°, zone 4 entre 10° et 15°, zone 5 au-delà des 15° centraux. Pour chacune de ces réponses moyennes, il réalise deux types d’analyses :

- l’analyse « RMS » caractérise l’énergie du signal (dans une fenêtre de temps suivant la stimulation) et celle du bruit (dans une fenêtre de temps où la réponse à la stimulation devient négligeable)
- l’analyse « morphologique » (utilisant la reconnaissance de la forme de la réponse et des pics N1, P1 et N2) qui fournit les mesures d’amplitude et de temps implicite de chacun de ces pics.

Les réponses peuvent être représentées de plusieurs façons :

- Carte des réponses locales qui représentent la réponse de chaque zone stimulée
- Cartes d’interpolation 2D et 3D selon un gradient de couleurs obtenues à partir des amplitudes et des temps implicites des pics N1, P1 ou N2 de chaque réponse.
- Histogramme donnant les valeurs d’amplitude et de temps de culmination de

chacune des ondes N1, P1 et N2 en fonction des zones. Le programme effectue une comparaison des résultats d'analyse dans des zones données avec une base de données de sujets normaux. Les mesures quantitatives de l'amplitude et du temps implicite de chacune des ondes P1, N1 et N2 en dehors des limites normales sont immédiatement signalées à l'aide d'un code couleur (vert : réponse dans les normes, rouge : réponse altérée)

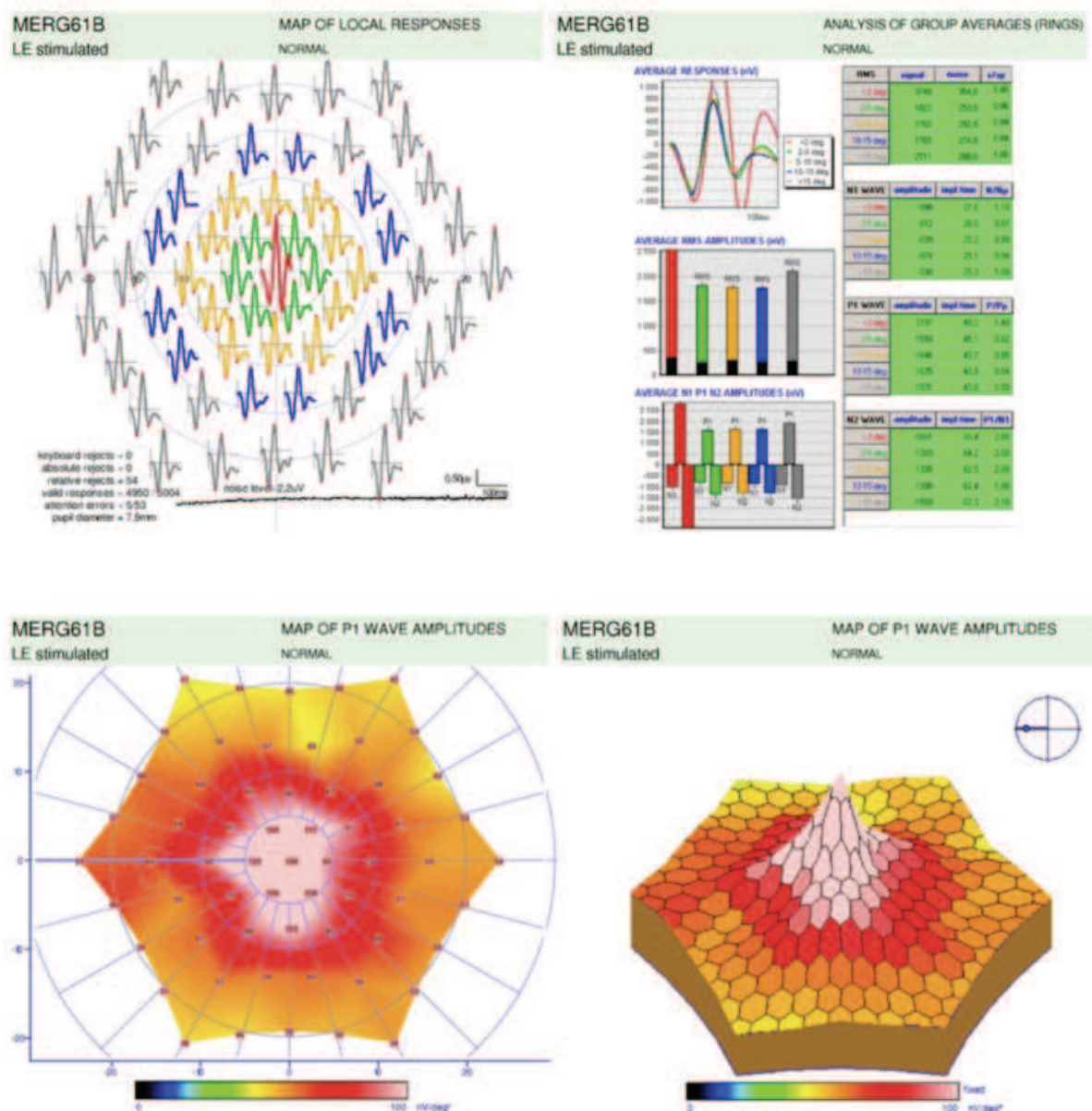


Figure 12 : Exemple d'ERGmf normal avec la représentation des réponses locales (haut à gauche), de l'histogramme des réponses (haut à droite), et des cartes 2D et 3D (en bas) de l'amplitude de l'onde P1.

Dans l'OMD, l'analyse par zones met généralement en évidence une diminution de l'amplitude de l'onde P1 pour les zones fovéolaire et péri fovéolaire. La diminution du rapport P1/N1 caractérise une atteinte des couches internes.

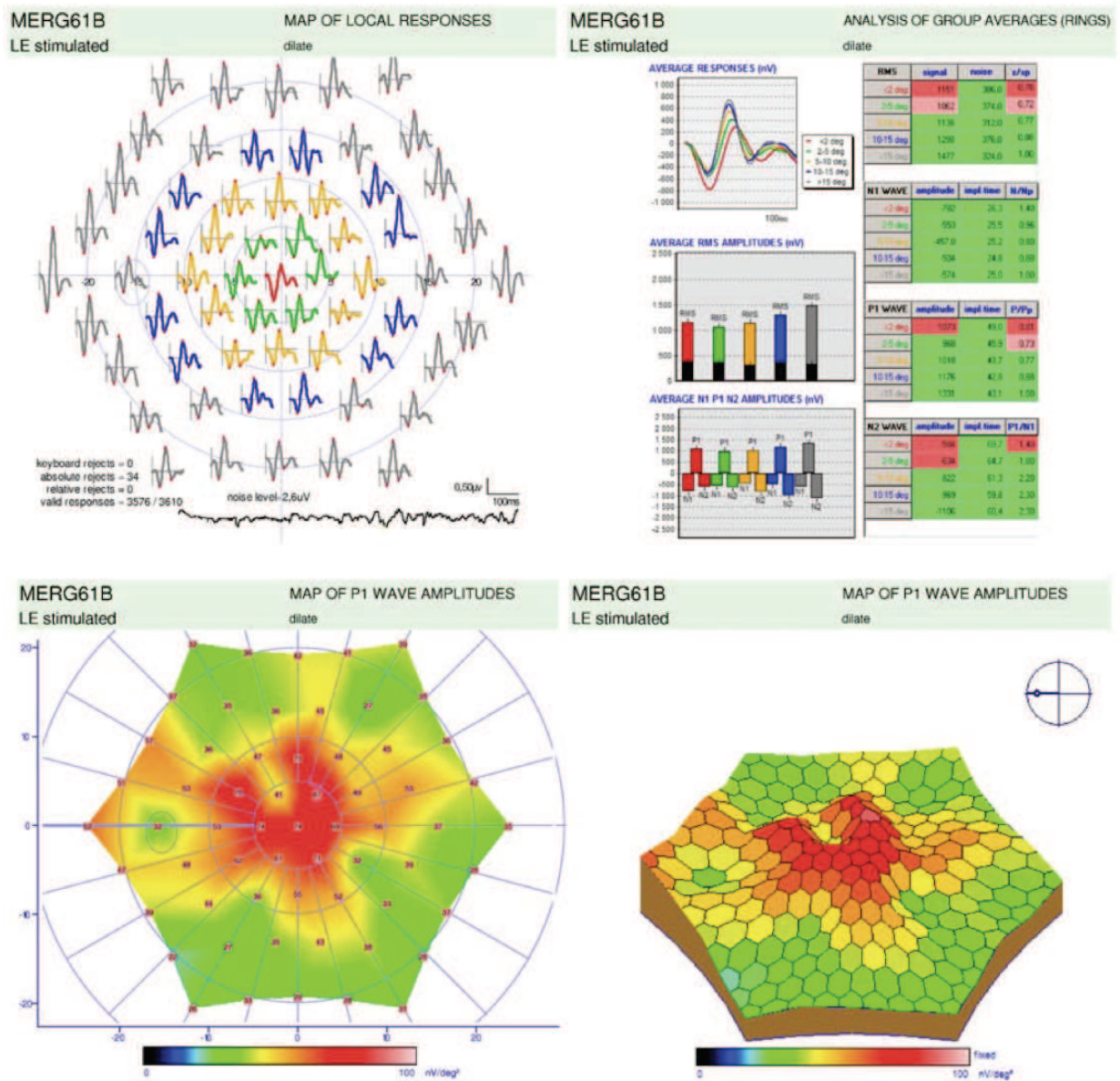


Figure 13 : Exemple d'ERGmf chez un patient présentant un OMD : au niveau de l'histogramme des réponses : diminution de la valeur des amplitudes du signal RMS, des ondes P1 et N1 dans les 5 degrés centraux (cases colorées en rouge) ; au niveau des cartes 2D et 3D diminution de l'amplitude de l'onde P1 avec disparition du pic fovéolaire.

2.4. Classification de l'OMD

2.4.1. Classification : focal/diffus/mixte

Il existe deux types d'OMD focal et diffus, pouvant coexister dans le même œil (OMD mixte) :

- L'OMD **focal** est un épaissement secondaire à des anomalies vasculaires spécifiques responsables de fuite (microanévrismes, dilatations capillaires, anomalies microvasculaires intrarétiniennes). A l'angiographie à la fluorescéine, on retrouve la présence de nombreux micro-anévrismes et fuites focales (diffusion). Généralement sont associés des exsudats de résorption organisés en « couronne » autour des zones de fuite (exsudats circinés), correspondant à une accumulation de lipoprotéines. Ils peuvent régresser si les anomalies vasculaires s'occluent (spontanément ou à l'aide d'un traitement), mais persistent longtemps après résorption de l'OMD. Leur accumulation au long terme peut laisser une cicatrice fibreuse de mauvais pronostic visuel si elle est fovéolaire. L'angiographie permet de repérer avec précision les anomalies responsables de l'exsudation. Cela a un intérêt thérapeutique théorique pour guider le traitement par laser (dans le but d'occlure ces anomalies). Les symptômes dépendent de la localisation de l'OMD. Il est cliniquement significatif s'il atteint la fovéa entraînant une baisse d'AV. Il est non cliniquement significatif s'il épargne la région fovéolaire, la vision est alors conservée.
- L'OMD **diffus** est secondaire à une rupture généralisée de la BHR interne, à une altération diffuse du réseau capillaire maculaire. Il existe un épaissement étendu affectant l'ensemble du pôle postérieur de l'œil associé à peu de micro-anévrismes et à peu de fuites focales. Il peut prendre un aspect cystoïde ou un aspect non cystoïde.
- L'OMD **mixte** est un œdème associant une composante focale et diffuse.

2.4.2. Classification : minime/modéré/sévère

Wilkinson a établi une classification de la sévérité de l'OMD. (26)

L'œdème est dit **minime** s'il est situé à distance du centre de la macula (à plus d'un diamètre papillaire).

Il est **modéré**, s'il est à proximité du centre de la macula, mais sans l'atteindre.

Il est dit **sévère** s'il atteint le centre de la macula.

Les œdèmes modérés et sévères sont cliniquement significatifs, donc justifient une prise en charge thérapeutique.

2.5. Evolution naturelle de l'OMD

Les données de la littérature mettent en évidence l'évolution lente de l'OMD : dans près de la moitié des cas suivis pendant deux ans, il n'y a pas d'évolution de l'AV. Massin *et al.* ont suivi 31 yeux pendant 3 ans et retrouvé une amélioration de l'AV dans 19,5 % des cas, une stabilité dans 51,5 % et une aggravation dans 29 % des cas. (27) Sur le plan anatomique, il y a eu une diminution ou disparition de l'œdème dans 51,5 % des cas, une stabilité dans 26 % et une aggravation dans 22,5 % des cas.

2.6. Traitement de l'OMD

Le traitement médical de l'OMD est tout d'abord préventif, d'une part avec l'équilibre strict de l'hémoglobine glyquée (HbA1c < 7 %) et de la PAS (PAS<130mmHg).(10)

L'équilibration des facteurs systémiques reste aussi essentielle pour parvenir à guérir un OMD et ou prévenir son aggravation.(28) Il est légitime d'attendre 3 à 4 mois avant de traiter un OMD, afin de réévaluer la situation en cas de rééquilibration, la baisse visuelle étant lente.

2.6.1. Traitement par laser

Longtemps, la photocoagulation au laser a constitué l'unique traitement de l'OMD. Son efficacité a été évaluée par l'étude de l'ETDRS dans les années 1980 (29). Cette étude a montré que le laser permettait essentiellement de limiter la perte d'AV. L'amélioration de l'AV était observée dans seulement 10% des cas. Mais ceci était lié au fait que la plupart des patients inclus et traités avaient une bonne AV initiale limitant la marge de progression d'AV.

Deux études du DRCR Net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network), comparant l'effet du laser par rapport à des IVT répétées de triamcinolone ou de ranibizumab sur l'OMD, ont montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS (30). En effet dans ces études, après deux et trois ans de suivi, respectivement 15 à 18 % et 26 % des patients ont eu une amélioration de l'AV de 15 lettres ou plus dans le groupe traité par laser seul. Ces résultats bien meilleurs sont liés à l'inclusion dans le DRCR Net de patients ayant une AV plus basse que dans l'ETDRS, et donc un potentiel d'amélioration plus important. Le DRCR Net a aussi montré qu'à 3 ans, le laser était aussi efficace et présentait moins d'effets secondaires que les IVT de triamcinolone. Cette étude a également montré que l'effet du traitement par laser peut être retardé, avec un potentiel d'amélioration qui se poursuit au-delà de quatre mois après le traitement initial.

Les inconvénients du traitement par laser sont :

- L'efficacité très progressive avec un bénéfice visuel ressenti qu'après plusieurs mois
- Le potentiel délétère s'il est mal conduit avec risque de microscotomes définitifs

Les différentes hypothèses sur les mécanismes d'action du laser sont :

- la fermeture par coagulation et thrombose in situ des lésions microvasculaires qui fuient
- la stimulation de la fonction de pompe de l'épithélium pigmentaire rétinien avec remplacement de cellules déficientes par des cellules saines
- la meilleure diffusion de l'oxygène depuis la choroïde à travers les cicatrices de photocoagulation qu'à travers des cellules visuelles en état d'hypoxie chronique. (31)
- la diminution de la diffusion passive à travers les vaisseaux maculaires. (32)

L'efficacité du traitement est largement supérieure dans les cas d'œdème focal par rapport à l'œdème diffus.

Le traitement consiste à focaliser des impacts à peine visibles sur l'ensemble du territoire rétinien épaissi. Lorsque l'OMD est diffus, on peut réaliser ce que l'on appelle communément un « grid » ou une « grille » maculaire, avoisinant la zone centrale, sans y rentrer.

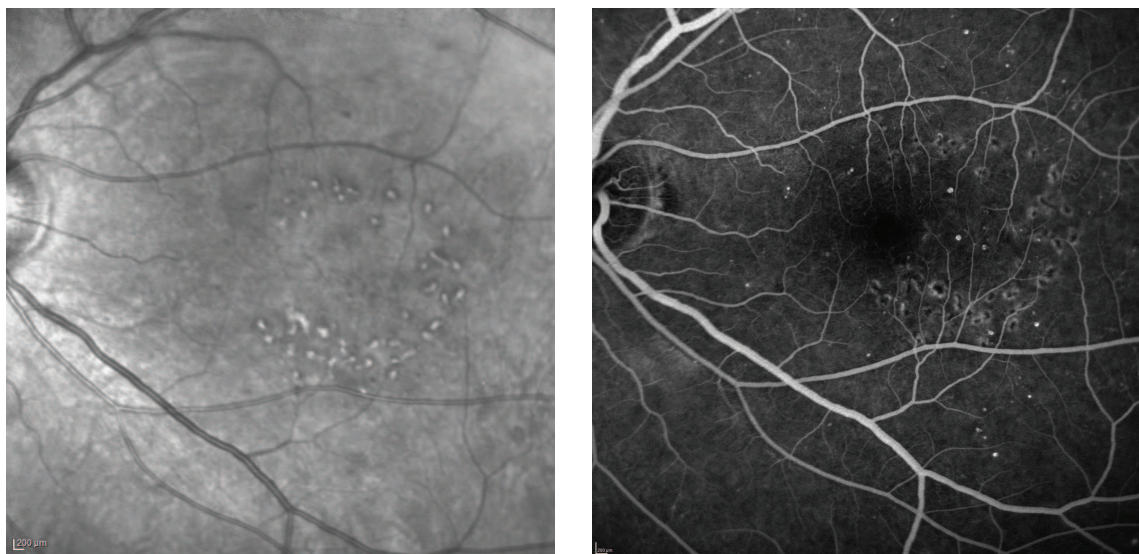


Figure 14 : Cliché maculaire en infra rouge (gauche) et en angiographie à la fluorescéine (droite) montrant des impacts de laser maculaire

2.6.2. Traitement pharmacologique



Figure 15 : Procédure chirurgicale de l'IVT

2.6.2.1. Injections intravitréennes de corticoïdes

Les corticoïdes agissent à différents niveaux :

- inhibition de la synthèse de médiateurs de l'inflammation
- inhibition de l'action du VEGF (par diminution directe de son expression ou par diminution de l'adhésion leucocytaire intravasculaire et donc la sécrétion de cytokines perméabilisantes
- activation de l'expression des protéines de jonction serrées (ZO-1) ainsi que leur déphosphorylation(33)

Les IVT d'acétonide de triamcinolone sont proposées depuis plusieurs années pour traiter les OMD réfractaires au traitement par laser. L'acétonide de triamcinolone, sous sa forme commercialisée en France, Kenacort (Bristol-Myers Squibb) (Kenalog aux USA), contenant un conservateur, est le corticoïde le plus communément injecté, hors AMM, en IVT de 4 mg (0,1 mL). Plusieurs études randomisées ont maintenant clairement démontré l'efficacité des IVT d'acétonide de triamcinolone pour réduire l'OMD et améliorer l'AV, au moins dans le court terme.(34)(35)(36) Près de 90 % des patients sont répondeurs. Il est actuellement indiqué lors d'OMD réfractaire après laser et équilibration glycémique et tensionnelle.

Les limites de ce traitement sont d'une part l'efficacité temporaire (37)(38)(39): on note une récurrence quasi constante de l'œdème après 4 à 6 mois, pouvant nécessiter des réinjections. D'autre part, il comporte des effets secondaires, pour la plupart facilement gérables : hypertonie oculaire supérieure à 25 mmHg est notée dans 35 à 40 % des cas en fonction des séries, contrôlée par collyre hypotonisant dans la plupart des cas, mais environ 1 à 2 % des yeux nécessitent une chirurgie filtrante; cataracte traitée lorsqu'invalidante par intervention chirurgicale (nécessaire dans plus de 50 % des yeux injectés, après deux ans de suivi), mais parfois plus graves (endophtalmie).

L'effet est très rapide et maximal dès les premières semaines après l'IVT. Un gain moyen d'AV de 10 lettres de l'ETDRS est observé à trois mois, avec néanmoins une importante variabilité interindividuelle, mais l'effet sur l'AV n'est plus significatif à six mois. La réduction moyenne de l'épaississement maculaire est de l'ordre de 85 % à trois mois, elle est encore significative à six mois, mais ne l'est plus quelques semaines plus tard. Les IVT doivent donc être répétées tous les quatre à six mois. Les IVT ne seront répétées qu'en cas d'amélioration fonctionnelle ressentie par le patient après l'IVT précédente et en l'absence d'effets secondaires sévères. En cas d'IVT itératives chez un patient répondeur, il semble exister une bonne reproductibilité de l'effet, tant en termes de réduction de la CRT qu'en gain d'AV (à condition d'opérer la cataracte induite par les corticoïdes).

La triamcinolone, qui n'a pas l'AMM dans cette indication, va tendre à être remplacée par l'implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex) qui pourrait obtenir l'AMM dans cette indication, suite à de premiers résultats encourageants.(40)

Enfin, un implant intra-oculaire d'acétonide de fluocinolone (Illuvien), dont la durée d'action est de trois ans, a été évalué pour l'OMD.(41) Une amélioration significative de l'AV par rapport au groupe témoin a été observée au cours des premiers mois, puis s'est estompée du fait du développement de la cataracte au neuvième mois, pour réapparaître en fin d'étude après chirurgie de la cataracte. Entre 75 et 85 % (en fonction de la dose évaluée) des patients phaqes ont nécessité une chirurgie de la cataracte à deux ans. Une chirurgie filtrante pour glaucome cortisonique réfractaire ou une trabéculoplastie a été nécessaire chez 3,7 et 7,6 % des patients (selon la dose).

2.6.2.2. Injections intravitréennes d'antiVEGF

Plusieurs anti-VEGF ont été évalués pour le traitement de l'OMD : le pégaptanib sodium, le bevacizumab et le ranibizumab.

Le pégaptanib ou Macugen® :

C'est un oligonucléotide de type aptamer anti-VEGF. Une étude de phase III (42) a évalué l'efficacité du pégaptanib sodium dans l'OMD. Elle a inclus 260 patients et a comparé deux groupes : placebo versus pégaptanib sodium (toutes les 6 semaines la première année, puis prorenata (PRN) la deuxième année). Le laser était possible dans les deux groupes tous les 3 mois à partir de la 18^e semaine. La variation d'AV était de 1 lettre dans le groupe placebo et de 6 lettres dans le groupe pégaptanib sodium à 2 ans. 9 IVT ont été réalisées en moyenne au cours de la première année. 37 % des patients ont eu un gain supérieur à 10 lettres dans le groupe pégaptanib, contre 20% dans le groupe placebo. Devant l'impossibilité de statuer sur le réel rapport efficacité/tolérance, le laboratoire Pfizer a retiré sa demande d'AMM pour cette indication.

Le bévacizumab ou Avastin® :

C'est un anticorps monoclonal recombinant humanisé entier, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF. Cet anti-VEGF a été déjà largement utilisé dans la pathologie ophtalmologique exsudative. Cette molécule n'a aucune AMM en ophtalmologie.

Une étude rétrospective et comparative avec des résultats à 24 mois évaluant l'effet du bevacizumab sur l'OMD rapporte qu'après 24 mois de suivi et un nombre moyen d'IVT de 5,8, l'AV et la CRT sont restées stables ou se sont améliorées dans la plupart des cas.(43) Les IVT de bevacizumab stabilisent ou améliorent l'AV dans 96,4 % des cas, et la dose minimale

de 1,25 mg est suffisante.

Soheilan a comparé sur une étude prospective à 3 bras l'effet du bevacizumab seul, du bevacizumab associé aux corticoïdes, et enfin du laser. Les résultats montrent qu'il existe une augmentation de 10 lettres ou plus d'AV dans 37 % des cas dans le groupe bevacizumab seul, 25 % des cas dans le groupe bevacizumab et triamcinolone, et enfin dans 15 % des cas dans la groupe laser.(44)

Enfin, l'étude BOLT (45)(46) a comparé de façon prospective randomisée l'effet du bevacizumab par rapport au laser dans les OMD déjà traités au moins une fois par laser. On constate que le bevacizumab est plus efficace à un an dans l'OMD diffus en termes d'AV et de diminution de la CRT que le laser. En effet, la proportion de patients gagnant plus de 10 lettres ETDRS à 12 mois est 5,1 fois plus importante dans le groupe bevacizumab que dans le groupe laser, et la diminution de la CRT est significative à 12 mois dans le groupe bevacizumab alors qu'elle ne l'est pas dans le groupe laser. Sur 1 an, 9 injections étaient réalisées, contre 3 séances de laser, permettant d'obtenir un gain d'AV supérieur ou égal à 10 lettres de 31% dans le groupe bevacizumab vs 7,9% dans le groupe laser. Ainsi, le bevacizumab semblerait être efficace dans l'OMD. Une étude à visant à comparer le ranibizumab et le bevacizumab dans l'OMD est en cours.

Le ranibizumab ou lucentis® :

C'est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie à toutes les isoformes du VEGF. Le ranibizumab (Lucentis) a obtenu une AMM dans cette indication.

Pour cette molécule, plusieurs grandes études ont abordé le sujet : les études RESOLVE, RESTORE, READ 2, DRCRnet et RISE, RIDE.

Etude RESOLVE

L'étude RESOLVE (47) est une étude de phase II, sponsorisée par le laboratoire Novartis, qui a évalué la tolérance et l'efficacité du ranibizumab dans l'OMD sur 12 mois. 151 patients ayant un OMD atteignant la région centrale ont reçu soit des injections mensuelles de ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg), soit des injections simulées pendant 12 mois, et un traitement par laser maculaire après trois mois si nécessaire. La surveillance était mensuelle. Du laser a été réalisé chez seulement 34,7 % des patients du groupe placebo et 4,9 % des patients des groupes ranibizumab. Après un suivi de 12 mois, le gain moyen d'AV était de +10 lettres chez les patients traités par ranibizumab versus -1 lettre dans le groupe contrôle. La diminution moyenne de la CRT était de 194,2 ($\pm$ 135,1) μ m chez les patients traités par ranibizumab et 48,4 ($\pm$ 153,4) μ m dans le groupe contrôle. 60,8 % et 32,4 % des patients ont eu un gain moyen de 10 et 15 lettres d'AV à un an respectivement, versus 18,4 et 10 % dans le groupe contrôle. Le nombre moyen d'injections a été de 10 $\pm$ 2,5 dans le groupe traité versus 8,9 $\pm$ 3,5 dans le groupe contrôle.

Les auteurs concluent à la supériorité du ranibizumab sur le placebo en termes d'AV et de CRT. Le profil de tolérance est comparable à celui qui était constaté dans les études DMLA.

Etude RESTORE

L'étude RESTORE (48)(49)(50) sponsorisée par le laboratoire Novartis, a comparé l'effet du ranibizumab à celui du laser seul ou combiné au ranibizumab. 345 patients étaient répartis en trois groupes : ranibizumab en monothérapie, laser, ranibizumab associé au laser. 3 injections ont été réalisées initialement, suivies d'un régime PRN de retraitement avec un rythme de contrôle mensuel. Les injections pouvaient être stoppées quand l'AV était stabilisée, et étaient reprises en cas de nouvelle dégradation de l'AV. Après un suivi de 12 mois, le gain moyen d'AV était de 6,8 et 6,9 lettres dans les deux groupes de patients traités par ranibizumab avec ou sans laser, versus 0,9 lettre dans le groupe traité par laser seul. 7 IVT ont été réalisés en moyenne dans les groupes IVT sur 1 an. 37 à 43 % des yeux traités par ranibizumab associé ou non au laser ont gagné 10 lettres d'AV versus 15,5 % pour le groupe traité par laser. Une diminution de la CRT de 60 µm est observée dans le groupe laser et de 120 µm dans les groupes ranibizumab.

Etude RISE and RIDE

L'étude RISE and RIDE (51)(52) a suivi durant 2 ans 759 patients (377 RISE, 382 RIDE). Dans cette étude de phase 3, multicentrique, en double insu, les patients étaient randomisés en 3 groupes : IVT ranibizumab à 0,3 mg ou 0,5mg et IVT placebo. Le nombre moyen d'IVT était de 24. Les patients ont présenté une amélioration de l'AV (+15 lettres) et une diminution de la CRT (< 250 microns) dans le groupe ranibizumab à 2 ans.

DRCRnet Study

L'étude DRCR Net (30)(53)(54) , grande étude indépendante, a comparé l'effet du ranibizumab et de la triamcinolone associés au laser immédiatement ou de façon retardée (de 6 mois ou plus) versus laser seul. 854 yeux ont été répartis en quatre groupes: groupe 1 : laser seul (n = 293), groupe 2 : ranibizumab, puis laser dans la semaine (n = 187), groupe 3 : ranibizumab, puis laser si nécessaire, retardé d'au moins 24 semaines (n = 188), groupe 4 : triamcinolone, puis laser dans la semaine (n = 186). Les patients ont eu 8-9 IVT au cours de la première année, puis 2-3 IVT dans la seconde année dans les groupes ranibizumab, et 3 IVT l'année 1 et une injection l'année 2 dans le groupe triamcinolone. Les groupes traités par ranibizumab ont eu une amélioration moyenne de 10 lettres à un an, sans différence entre les deux groupes traités par laser immédiat ou retardé. Ces résultats étaient significativement meilleurs que ceux observés dans les groupes traités par triamcinolone ou laser (5 lettres en moyenne). A un an, près de 50% des yeux traités par ranibizumab ont présenté une amélioration de l'AV de 10 lettres ou plus. Il faut noter que dans le groupe triamcinolone que le sous-groupe des patients pseudophaques ont des acuités visuelles comparables à ce qui est observé dans le groupe ranibizumab, mais avec des effets secondaires plus fréquents (hypertonie oculaire et cataracte). La réduction de la CRT est plus importante dans les groupes ranibizumab que dans le groupe laser seul. Les injections pourraient permettre une réduction rapide de l'OMD, autorisant ainsi une récupération visuelle non différée, tandis que les effets du laser qui s'installent plus tardivement pourraient permettre de maintenir les bénéfices du traitement sur la durée. Les auteurs concluent à la supériorité de l'association ranibizumab-laser sur la photocoagulation.

Les résultats à 2 ans de cette étude (53) retrouvent un taux moyen d'IVT la 2eme année très inférieur à la 1ere (2 à 3 IVT / an) pour aboutir à un maintien de l'AV. Il est

difficile de savoir si cette diminution du nombre d'IVT est liée à une rigueur dans l'équilibre tensionnel et glycémique chez les patients inclus dans des études cliniques, ou s'il s'agit d'une véritable longévité de la réponse au ranibizumab. Elle révèle aussi que les patients traités uniquement par laser présentent à 2 ans une épaisseur maculaire identique à celle des patients traités par ranibizumab mais avec une AV plus faible, laissant penser que la chronicité de la maculopathie ou les cicatrices de laser auraient un effet délétère sur la fonction visuelle.

Etude READ-2

L'étude READ-2 (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes) (55)(56)(57) a comparé trois groupes de traitement avec un schéma thérapeutique différent entre les 6 premiers mois et les mois suivants. 126 patients ayant un OMD atteignant la région centrale ont été randomisés soit pour 4 injections de ranibizumab à 0, 1, 3 et 5 mois (groupe 1), soit pour un traitement par laser (groupe 2), soit pour l'association d'un traitement par laser et 2 injections de ranibizumab à 0 et 3 mois (groupe 3).

Une première évaluation à 6 mois a été effectuée puis, ensuite, les patients ont été suivis tous les 2 mois. Dans le groupe 1, une nouvelle injection était réalisée lorsque la CRT était supérieure à 250 μm . Dans le groupe 2, en cas de CRT supérieure à 250 μm , les patients pouvaient bénéficier d'une IVT de ranibizumab ou d'une séance de laser si la dernière datait de plus de 3 mois. Dans le groupe 3, le traitement était administré tous les 3 mois (traitement combiné ou IVT seule).

Le suivi était de 24 mois, avec des résultats préliminaires à 6 mois. Les meilleurs résultats à 6 mois ont été observés dans le groupe 1 avec une amélioration moyenne de l'AV

7,24 lettres versus $-0,43$ et $+3,8$ pour les groupes 2 et 3 respectivement. L'épaississement maculaire a été réduit de 50 %, 33 % et 45 % respectivement dans les 3 groupes. La diminution de la CRT est plus importante lorsque du laser a été réalisé.

Les auteurs constatent, au terme du suivi, une absence de différence significative d'AV entre les trois groupes, avec un meilleur devenir anatomique et une diminution du nombre des injections dans les groupes ayant eu du laser. Cependant, c'est dans le groupe traité initialement par un régime intensif d'injections que l'on constate une plus grande préservation de la fonction visuelle en cas de contrôle anatomique de l'œdème. Le nombre d'IVT entre 6 mois et 2 ans était inférieur dans le groupe ranibizumab + laser par rapport au groupe ranibizumab seul (3 IVT vs 5,3), laissant penser que le traitement combiné par laser pourrait permettre de diminuer le nombre d'IVT de ranibizumab.

Les auteurs recommandent un régime initial de traitement intensif par ranibizumab suivi d'une période où le ranibizumab est administré en cas de récurrence, associé à du laser pour tenter de diminuer le recours aux réinjections.

L'incidence globale des endophtalmies dans les études évaluant le ranibizumab dans l'OMD était de 1,4%/an, ce qui est semblable au taux retrouvé dans les études sur la DMLA (1,6%/an). La survenue d'événements cardiovasculaires dans l'ensemble des études évaluant le ranibizumab dans l'OMD ne semble pas plus élevée chez les patients traités par ranibizumab que chez les patients traités par laser. Cependant des études à plus long terme sur de plus grandes cohortes sont nécessaires afin de statuer sur une réelle innocuité des anti-VEGF en IVT itératives chez les patients diabétiques.

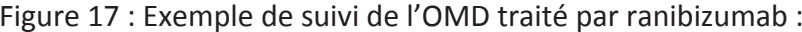
Study	n	Study groups and visual outcomes	Endpoint
Studies with sham			
RESOLVE Massin et al.	126	<i>Change in BCVA from baseline</i> -1.4 letters: sham (laser) +10.3 letters: ranibizumab (0.3 and 0.5 mg) pooled data	12 months
RISE Nguyen et al.	377	<i>≥15 letter gain</i> 18.1%: sham 44.%: ranibizumab 0.3 mg (p < 0.0001 vs. sham) 39.2%: ranibizumab 0.5 mg (p < 0.001 vs. sham)	24 months
RIDE Nguyen et al.	382	<i>≥15 letter gain</i> 12.3%: sham 33.6%: ranibizumab 0.3 mg (p < 0.0001 vs. sham) 45.7%: ranibizumab 0.5 mg (p < 0.0001 vs. sham)	24 months
Studies with active control			
READ-2 Nguyen et al.	126	<i>Mean gain in BCVA</i> +7.24 (7.7) letters: ranibizumab 0.5 mg (p = 0.01 vs. laser alone) -0.43 (5.1) letters: focal/grid laser +3.80 (6.8) letters: ranibizumab 0.5 mg + focal/grid laser	6 months (24 months)
RESTORE Mitchell et al.	345	<i>Mean change in BCVA</i> +6.8 letters: ranibizumab 0.5 mg (p < 0.0001 vs. laser alone) +0.9 letters: focal/grid laser +6.4 letters: ranibizumab 0.5 mg + focal/grid laser (p = 0.0004 vs. laser alone)	12 months
DRCRnet Elman et al.	854	<i>Mean change in VA</i> +9 letters ranibizumab 0.5 mg + prompt laser (p < 0.001 vs. sham) +9 letters: ranibizumab 0.5 mg + deferral laser (p < 0.001 vs. sham) +4 letters: triamcinolone 4 mg + prompt laser group (p = 0.31 vs. sham) +3 letters: sham + prompt laser	12 months
DRCRnet Elman et al.	361	<i>Mean change in VA</i> +9.7 letters: ranibizumab 0.5 mg + deferral laser +6.8 letters: ranibizumab 0.5 mg + prompt laser (p = 0.02)	3 years

Figure 16 : Etudes contrôlées, randomisées évaluant l'efficacité du ranibizumab dans l'OMD (d'après Hooper et al. (58))

En janvier 2011, le ranibizumab a obtenu une AMM européenne dans le traitement de l'OMD, suite aux 2 études pilotes (RESOLVE et RESTORE).

L'AMM du ranibizumab dans l'OMD est la suivante : indication dans l'OMD atteignant la région centrale, associé à une baisse d'AV significative inférieure ou égale à 5/10^e. Le traitement sera administré une fois par mois et poursuivi jusqu'à ce que l'AV maximale soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'AV du patient soit stable lors de 3 évaluations mensuelles consécutives. Si aucune amélioration de l'AV n'est constatée à l'issue d'une série de trois injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée. Par la suite, l'AV doit être contrôlée une fois par mois. Si une amélioration visuelle est obtenue, alors il faut retraiter tous les mois jusqu'à stabilisation de l'AV afin que le patient atteigne un palier maximal d'AV. Lorsque trois AV successives stables sont obtenues, on arrête le traitement et un monitoring mensuel est effectué. En cas de rechute visuelle, on réinjecte à nouveau 2 fois à 1 mois d'intervalle, puis on effectue à nouveau un suivi mensuel et un schéma de retraitement jusqu'à stabilisation.

Il s'agit donc d'un traitement fonctionnel. L'objectif est d'obtenir une stabilisation visuelle. Le traitement par ranibizumab est guidé par l'AV, et non par la CRT. En effet, il n'y a pas de parallélisme strict entre AV et CRT. De plus, le ranibizumab n'entraîne pas toujours une disparition de l'OMD. Enfin, tous les patients ne sont pas répondeurs. C'est pourquoi il faut proposer initialement un traitement par trois IVT mensuelles. En cas d'amélioration de l'AV, les IVT mensuelles seront poursuivies jusqu'à obtenir le gain maximal et la stabilisation de l'AV (3 points de stabilité à 3 examens successifs). En l'absence d'amélioration de l'AV après 3 injections, il n'est pas utile de poursuivre le traitement.



Trois injections mensuelles initiales sont réalisées. A : l'AV s'améliore. Les injections mensuelles sont poursuivies jusqu'à obtenir 3 points de stabilité d'AV. B: après arrêt des injections, le suivi est mensuel. Lorsque l'AV baisse, le traitement est repris. C : après 3 injections initiales, l'AV ne s'améliore pas. Le traitement est arrêté.

2.6.3. Traitement chirurgical

Une vitrectomie est indiquée en cas d'OMD tractionnel, avec une membrane hyaloïde postérieure épaissie et tendue (59). Elle permet de supprimer l'élément tractionnel qui «tire» sur la rétine maculaire et crée l'œdème.

Certains auteurs proposent une vitrectomie pour des cas d'OMD diffus sans présence d'élément tractionnel. En effet, le rôle du vitré dans l'œdème maculaire est suggéré depuis de nombreuses années. Les patients présentant un œdème maculaire ont une prévalence plus faible de décollement postérieur du vitré par rapport à ceux n'ayant pas d'œdème maculaire (60). La vitrectomie permettrait une meilleure oxygénation de la rétine interne (31) ainsi que la diminution de la fonction de réservoir de facteurs angiogéniques que jouerait le vitré (61). Ce traitement de l'OMD reste à évaluer.

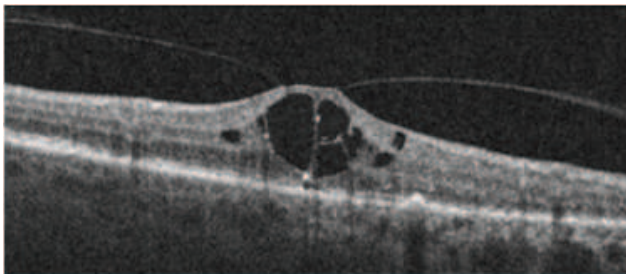


Figure 18 : Œdème maculaire tractionnel

3. Objectifs de l'étude

3.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer, en se basant sur l'évolution de la meilleure AV corrigée en ETDRS (BCVA), la nécessité d'IVT complémentaires de ranibizumab à un an, suivant un traitement initial comprenant 3 IVT à un mois d'intervalle associées à un traitement complémentaire par laser au 4^{ème} mois, chez des patients porteurs d'un OMD diffus ou mixte.

3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

1. Décrire les effets de cette stratégie :

-sur la variation de la BCVA entre M0 et M6, M8, M10, M12

-sur la CRT en OCT au 6^{ème}, 8^{ème}, 10^{ème} et 12^{ème} mois

-sur la sensibilité rétinienne par l'ERGmf au 12^{ème} mois

-sur la qualité de vie par le questionnaire NEI-VFQ 25 à 12 mois.

2. Evaluer la sécurité du ranibizumab (0,5mg) en association avec la photocoagulation laser

3. Décrire le nombre de réinjections supplémentaires pratiquées pendant les 12 mois de l'étude

Patients et méthode

1. Méthodologie

Etude prospective, interventionnelle, monocentrique, ouverte, non contrôlée, de phase 2, sans insu, conduite sur des patients diabétiques avec RD non proliférante œdémateuse, responsable d'une baisse d'AV.

Les patients étaient recrutés de façon consécutive dans le service d'ophtalmologie du CHU de Poitiers. L'étude a été proposée à tout patient qui satisfaisait aux critères d'inclusion.

Tous les patients ont reçu une injection de ranibizumab (0,5mg) en intravitréen toutes les quatre semaines pendant 3 mois (M1, M2, M3) et ont été examinés avant et après l'injection. Au quatrième mois (M4), une photocoagulation laser complémentaire était pratiquée en grille maculaire (grid) +/- laser focal.

Ils étaient surveillés à M6, M8, M10, M12 et si besoin réinjectés à M6 et/ou M8 et/ou M10 et/ou M12 selon les critères de réinjection définis au protocole.

2. Population étudiée

L'étude princeps a inclus 28 sujets, (31 yeux) âgés de 42 à 77 ans. Chez 3 sujets, les 2 yeux ont été inclus.

Selon la réglementation en vigueur, l'étude a reçu l'accord du comité de protection des personnes Ouest 3 le 31 mars 2011 et un consentement écrit a été signé par les patients. Le numéro EudraCT de l'étude est 2010-02397224.

2.1. Critères d'inclusion

- Patient diabétiques de type II ou I
- Age : >18 ans et < 79 ans
- BCVA oeil étudié inférieure à 69 lettres en ETDRS
- CRT>310μ
- RD non proliférante avec œdème maculaire sans ischémie ou à prédominance œdémateuse entraînant une baisse d'AV
- Milieux oculaires transparents et dilatation pupillaire adéquate permettant de réaliser un OCT, une photographie du fond d'oeil et une angiographie fluoresceïnique de qualité
- Patients des 2 sexes. Les femmes doivent utiliser une méthode efficace de contraception, ou être ménopausées depuis au moins 12 mois avant l'entrée dans l'étude ou rendues stériles chirurgicalement. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif réalisé dans les 14 jours avant la première injection. La contraception doit être utilisée pendant toute l'étude et pendant au moins 60 jours après la dernière injection du traitement.
- Capacité à venir à toutes les visites de l'étude
- Capacité à répondre aux questions posées
- Couverture par un régime de sécurité sociale
- Consentement éclairé écrit

2.2. Critères de non inclusion

- Antécédents ou signes de pathologie cardiaque sévère (classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, ATCD infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents, tachyarythmies ventriculaires nécessitant un traitement concomitant, angor instable.
- Accident vasculaire cérébral dans les 12 mois précédents l'étude
- Les RD proliférantes, les maculopathies à forme ischémique prédominante, les glaucomes néovasculaires.
- Patient monophtalme
- Toute intervention chirurgicale intraoculaire antérieure (chirurgie filtrante, trabéculéctomie, placement d'un dispositif de drainage de glaucome, vitrectomie postérieure, chirurgie de renforcement scléral)
- Opacités significatives des milieux telle une cataracte ou une hémorragie intravitréenne qui pourrait interférer avec l'AV, l'évaluation de la toxicité ou les photographies du fond d'oeil : les patients susceptibles d'être opérés de la cataracte dans l'année suivante ne seront pas inclus.
- Les infections oculaires ou périoculaires actives ou suspectées dans les 4 dernières semaines ;
- Les inflammations endoculaires actives
- Une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients
- Tout traitement avec un anti -VEGF précédent l'entrée dans l'étude quelle que soit l'indication (DMLA, cancer...)

- Patient sous tutelle ou curatelle
- Femme enceinte ou allaitant
- Patient en situation d'urgence
- Personnes privées de liberté
- Age < 18 ans
- Antécédents de pathologie cardiovasculaire sévère ou instable et non contrôlée, incluant l'hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Hypersensibilité à l'un des composants de la formule du collyre IOPIDINE® 0,5 % ou à la clonidine administrée par voie générale.
- Traitement par IMAO, sympathomimétiques systémiques ou antidépresseurs tricycliques.
- Hypersensibilité à l'azithromycine, à un autre macrolide ou à un excipient du collyre AZYTER®
- Hypersensibilité à l'oxybuprocaine et aux autres anesthésiques locaux ou aux excipients (chlorure de sodium, sodium hydroxyde, acide chlorhydrique, eau purifiée).
- Antécédent d'allergie à l'un des constituants de la BETADINE®, en particulier la povidone.
- Utilisation de façon concomitante de topiques à usage ophtalmologique contenant des conservateurs mercuriels

3. Protocole

3.1. Critère principal de jugement

Le critère de jugement principal est la nécessité d'au moins une réinjection (= un retraitement) dans les 6 mois suivant le traitement initial. Le retraitement (PRN) sera pratiqué s'il existe une baisse d'AV de plus de 5 lettres depuis la dernière évaluation. Les réinjections seront pratiquées si besoin à M6 et/ou M8 et/ou M10.

On calculera ainsi le pourcentage de patients ayant nécessité au moins une réinjection.

3.2. Critères secondaires de jugement

- Pourcentage de patients ayant nécessité des réinjection : 0 PRN, 1 PRN, 2PRN, 3 PRN, 4 PRN.
- Variation de la BCVA entre M0 et M6, M8, M10, M12 en nombre de lettres sur l'ensemble de la population d'étude et dans chacun des sous-groupes sus cités 0 PRN, 1 PRN, 2PRN, 3 PRN, 4 PRN
- Pourcentage de patients avec un gain de lettres ≥ 5 , ≥ 10 , ≥ 15 à 12 mois.
- Variation de la CRT entre M0 et M6, M8, M10, M12
- Variation de la sensibilité rétinienne évaluée par l'ERGmf entre M0 et M12.
- Variation du score de la qualité de vie (QoL) entre M0 et M12 évalué par le National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25)

Evaluation des évènements indésirables oculaires et systémiques pendant toute la durée de l'étude.

4. Stratégies / Procédures

Il existe 2 périodes bien distinctes :

- De M0 à M4 : Tous les patients ont reçu une injection ranibizumab (0,5 mg) en intravitréen, toutes les 4 semaines pendant 3 mois (M1, M2 et M3), puis un laser maculaire au 4^{ème} mois (M4)

Le ranibizumab était utilisé en dose injectable par voie intravitréenne. Au préalable, l'œil était anesthésié avec un anesthésique local (oxybuprocaine) et une désinfection était réalisée de l'œil et des culs de sac oculaires à la bétadine ophtalmique. Un antibiotique local et un hypotonisant local sur 3 jours encadraient la procédure d'injection.

Le laser maculaire était réalisé avec un laser ARGON monochromatique longueur d'onde verte (532 nm) VIRIDIS de QUANTEL MEDICAL effectué avec lentille centrale de type Area centralis ou équivalent. La technique et le mode de réalisation suivaient les recommandations de l'ETDRS :

- Photocoagulation focale : pour traiter les zones d'œdème focal avec destruction des anomalies micro vasculaires par impact de 50 à 100 µm et de 0,1s à la puissance la plus faible possible pour obtenir des impacts à peine visibles associés à des impacts en quinconce sur l'épithélium pigmentaire de la zone d'œdème focal.
- Photocoagulation en quinconce (ou grid) : pour traiter les zones d'œdème diffus par impacts de 100µm et de 0,1s disposés en quinconce sur la surface de l'œdème hors des 500µm centraux de la zone avasculaire centrale avec la puissance la plus faible possible pour obtenir des impacts à peine visibles.

- Après M5 : Ils ont été surveillés à M6, M8, M10 et M12 et si besoin réinjectés à M6 et/ou M8 et/ou M10 selon les critères de réinjection (baisse d'AV > 5 lettres par rapport à la visite précédente)

La durée de la période d'inclusion a été de 20 mois (octobre 2011 à juillet 2013)

5. Paramètres recueillis

5.1. Données recueillies à l'inclusion

- Données démographiques : âge, sexe, antécédents médicaux et chirurgicaux généraux, antécédents ophtalmiques médicaux et chirurgicaux, traitements ophtalmiques antérieurs, et autres antécédents antérieurs significatifs à l'inclusion, traitements concomitants

- Données spécifiques :

- Analyses biologiques effectuées dans le centre investigateur ou dans tout autre laboratoire : HbA1c, test sérologique de grossesse

- Examen clinique et évaluation des signes vitaux : mesure de la tension artérielle, pouls

- Réfraction et AV, à l'aide de l'échelle ETDRS (les deux yeux)

- Rétinographie couleur et angiographie à la fluoresceïne. Cet examen permettra d'éliminer une ischémie maculaire associée qui grèverait le pronostic visuel, et contre indiquerait le traitement par IVT

- Tomographie en cohérence optique (Cirrus OCT HD Zeiss) : mesure de la CRT en μm : à l'inclusion pour l'œil étudié.

- Qualité de vie évaluée à l'aide de la version auto-administrée ou lue par l'orthoptiste du questionnaire NEI-VFQ 25 (25-item National Eye Institute-Visual Function Questionnaire)
- ERGmf dans le service d'Electrophysiologie Clinique (Moniteur Ophtalmologique de Métrovision® (module 61 hexagones de tailles ajustées)

5.2. Données recueillies au cours du suivi

- Examen clinique : mesure de la tension artérielle et du pouls à chaque visite.
- Réfraction et AV, à l'aide de l'échelle ETDRS à chaque visite (M0, M1, M2, M3, M4, M6, M8, M10, M12).
- Rétinographie couleur et angiographie à la fluoresceïne à M12
- Tomographie en cohérence optique (Cirrus OCT HD Zeiss) mesure de la CRT en μm :
 - en pré-injection à M1, M2, M3
 - avant la photocoagulation laser à M4
 - avant chaque visite de suivi à M6, M8, M10, M12 pour l'œil étudié.
- Qualité de vie évaluée à l'aide de la version auto-administrée ou lue par l'orthoptiste du questionnaire NEI-VFQ 25 (25-item National Eye Institute-Visual Function Questionnaire) : à M12.
- ERGmf dans le service d'Electrophysiologie Clinique : à M12.
- Traitements concomitants et survenue d'événements indésirables recueillis à toutes les visites

Schéma de l'étude

Examination	Inclusion M0	M1	M2	M3	M4	M6	M8	M10	M12
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6	Visite 7	Visite 8	Visite 9
Consentement écrit patient	X								
Antécédents	X								
Critères Inclusion & exclusion	X								
Test de grossesse	X ¹								
HbA1C	X				X				X
Signes vitaux	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BCVA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FA	X								X
OCT (CRT)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ERG multifocal	X								X
Retinographie	X								X
QoL	X								X
Ranibizumab IVT		X	X	X		PRN	PRN	PRN	
Grid Laser					X				
Effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X

¹ : pour les femmes âgées de moins de 50 ans

6. Analyse statistique

Les données recueillies dans un tableau Microsoft Excel ont été traitées à l'aide d'un logiciel StatView version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Caractéristiques générales :

Les variables continues seront résumées par les paramètres classiques de la statistique descriptive (médiane, intervalles interquartiles et valeurs extrêmes ou moyenne et écart-type), en précisant par ailleurs le nombre de données manquantes.

Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif brut (n) et le pourcentage (%) correspondant.

Les variables quantitatives ont été comparées par un test paramétrique t de *Student*. De même, les variables catégorielles ont été comparées par le test du Chi2, ou par le test F de *Fisher* en cas d'effectif attendu < 5.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Les sujets inclus à tort, les sujets perdus de vue seront décrits. Les déviations au protocole seront décrites et analysées au cas par cas.

Analyse du critère de jugement principal :

On calculera le pourcentage de patients ayant nécessité au moins une réinjection à M6, M8, M10 ou M12. Cette nécessité sera établie en présence d'une baisse d'AV de plus de 5 lettres par rapport à la dernière évaluation.

Pour décrire le délai dans lequel la nécessité de la 1^{ère} ré-injection est survenue on construira une courbe de survenue de l'événement ré-injection selon la méthode de Kaplan-Meier (3 intervalles de temps à considérer : M6-M8, M8-M10 ; M10-M12).

Analyse des critères de jugement secondaires :

Pour l'étude des variations de la BCVA, de la CRT, de la sensibilité rétinienne par ERGmf et du score de qualité de vie on calculera les variations absolues entre la valeur à la visite considérée et la valeur à M0.

On décrira le nombre total de réinjections en calculant le nombre et le pourcentage de patients ayant nécessité respectivement 1, 2, 3 ou 4 ré-injections.

Les corrélations entre variables paramétriques seront calculées selon le coefficient de corrélation de Pearson.

Approche multivariée :

On recherchera des facteurs liés à la nécessité de ré-injection parmi les caractéristiques des patients à l'inclusion par la réalisation d'un modèle de régression logistique construit à l'aide d'une procédure descendante pas à pas en prenant en compte les variables présentant un degré de liaison statistique minimal ($p < 0,10$) dans le modèle maximal univarié. Les résultats sont donnés sous la forme d'odds-ratio (OR) et de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) de l'OR.

Résultats

Trente et un yeux de 28 sujets présentant un OMD ont été inclus entre octobre 2011 et juillet 2013 dans le service d'ophtalmologie du CHU de Poitiers. Chez 3 sujets, les 2 yeux ont été inclus. La durée de la participation pour chaque patient était de 12 mois. La durée totale de l'étude a été de 32 mois.

Une patiente a été perdue de vue au bout de la 3^{ème} visite. Elle ne souhaitait plus faire partie du protocole compte tenu de la fréquence des visites. Nous avons décidé de ne pas prendre en compte ses données pour l'analyse des résultats.

1. Caractéristiques générales

Trente yeux de 28 sujets ont été étudiés. Les patients étaient âgés de 42 à 77 ans. La majeure partie des patients étaient atteints de diabète de type 2 (90%). 83% des patients avaient pour antécédent une hypertension artérielle. L'équilibre glycémique à l'inclusion était correct mais non strict (HbA1c à 7,48% en moyenne). L'équilibre tensionnel était à 130/75 mmHg en moyenne à l'inclusion. Les résultats des caractéristiques à l'inclusion sont présentés dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Caractéristiques à l'inclusion.

Age (années)	62.7 ± 10
Sexe, % (n)	
-Homme	36.7 % (n=11)
-Femme	63.3 % (n=19)
Type de diabète, % (n)	
-Type 1	10 % (n=3)
-Type 2	90 % (n=27)
ATCD HTA, % (n)	83.3 % (n=25)
Durée du diabète (années)	17.2 ± 12
HbA1c (%)	7.5 ± 1.1
PAS (mmHg)	130 ± 15
PAD (mmHg)	75 ± 8
AV (lettres)	54.5 ± 10.5
OCT (µm)	462.1 ± 160.9
OMD mixte, % (n)	37.9 % (n=11)
OMD diffus, % (n)	62.1 % (n=18)

ATCD : Antécédents, AV : Acuité visuelle, HbA1c : Hémoglobine glyquée, HTA : Hypertension artérielle, OCT : Optical Coherent Tomography, OMD : Œdème maculaire diabétique, PAD : Pression artérielle diastolique, PAS : Pression artérielle systolique

Au cours du suivi, l'HbA1c, dosée à M0, M6 et M12 est restée stable, ainsi que la PAS, mesurée à chaque visite (**figure 19 et 20**)

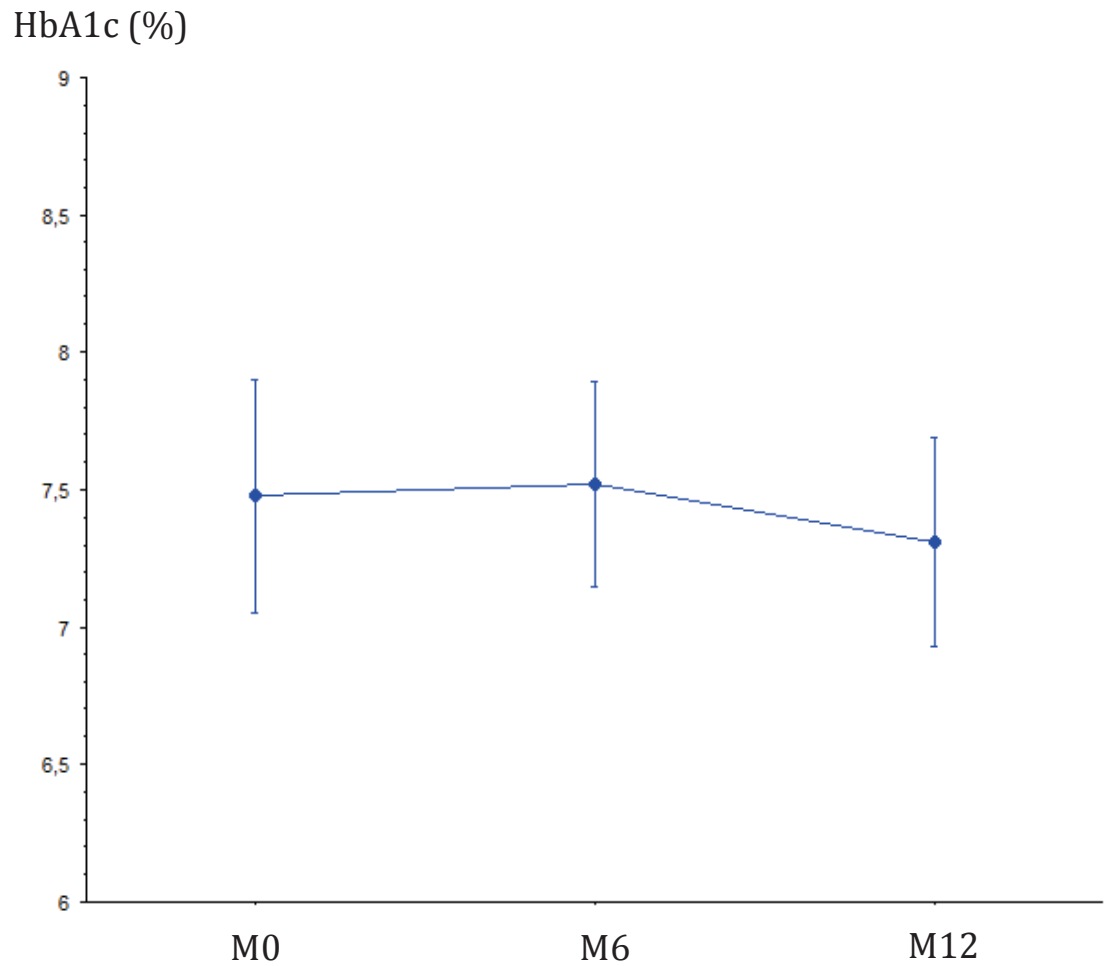


Figure 19: Evolution de l'HbA1c sur 1 an (barres d'erreurs = intervalle de confiance à 95%)

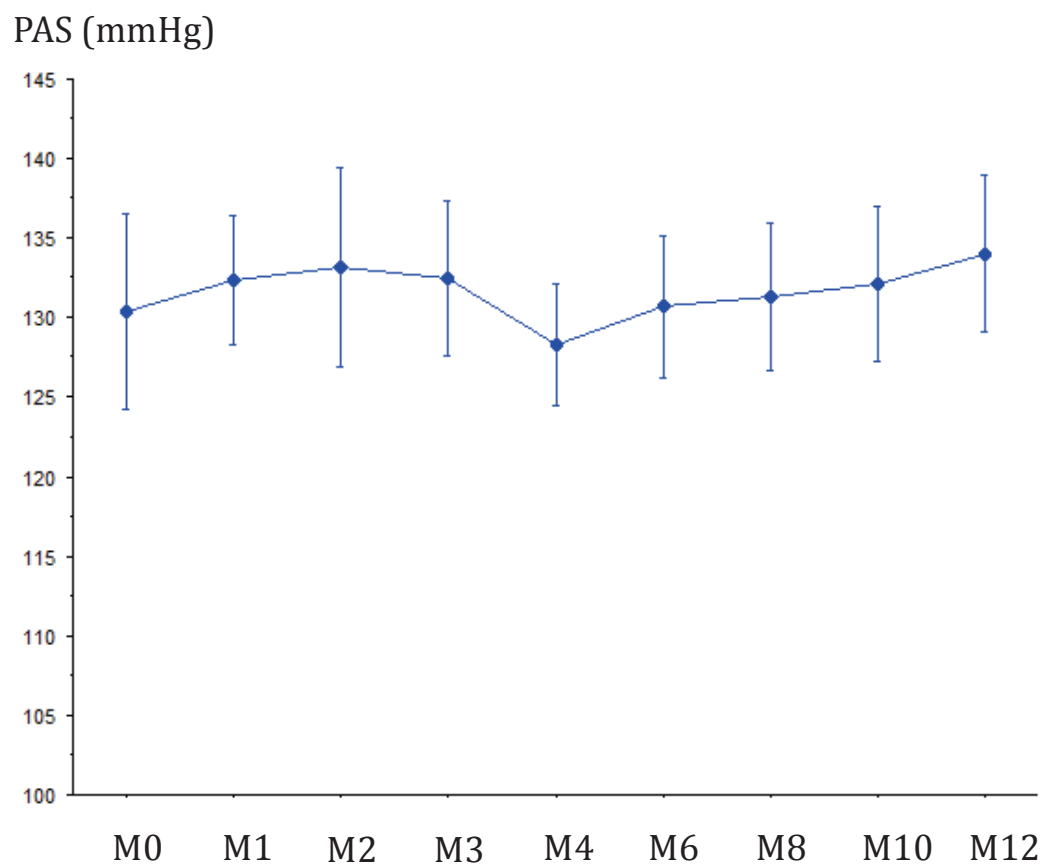


Figure 20 : Evolution de la PAS sur 1 an (barres d'erreurs = intervalle de confiance à 95%)

2. Paramètres spécifiques

2.1. Données sur la nécessité de retraitement

46,7% des patients n'ont pas nécessité de réinjection dans les 6 mois suivant le traitement initial. 53,3% des patients ont nécessité au moins une réinjection. Ces résultats sont représentés sur la **figure 21**.

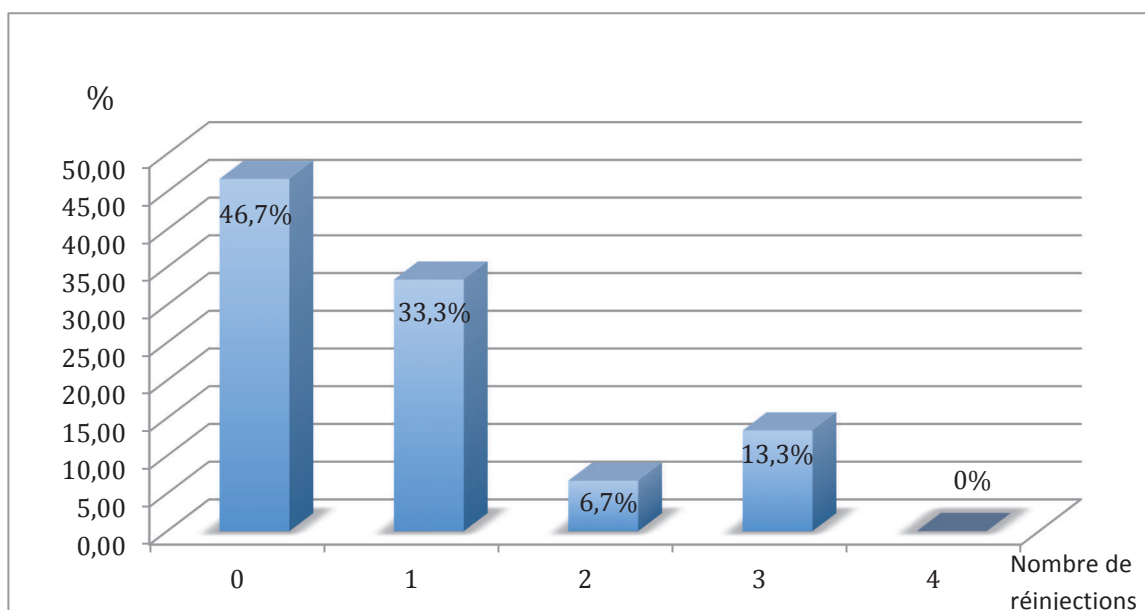


Figure 21 : Pourcentage de patients ayant nécessité de 0 à 4 réinjections à 1 an

Le nombre moyen de réinjection dans les 6 mois suivant le traitement initial était de $0,87 \pm 1,04$, ce qui équivaut à un total de 4,9 IVT en moyenne durant la première année.

Parmi les patients réinjectés, la plus grande proportion des réinjections (30%) ont été effectuées à M6, 2 mois après le traitement initial associant 3 IVT et le laser. Les données sont représentées dans la **figure 22**.

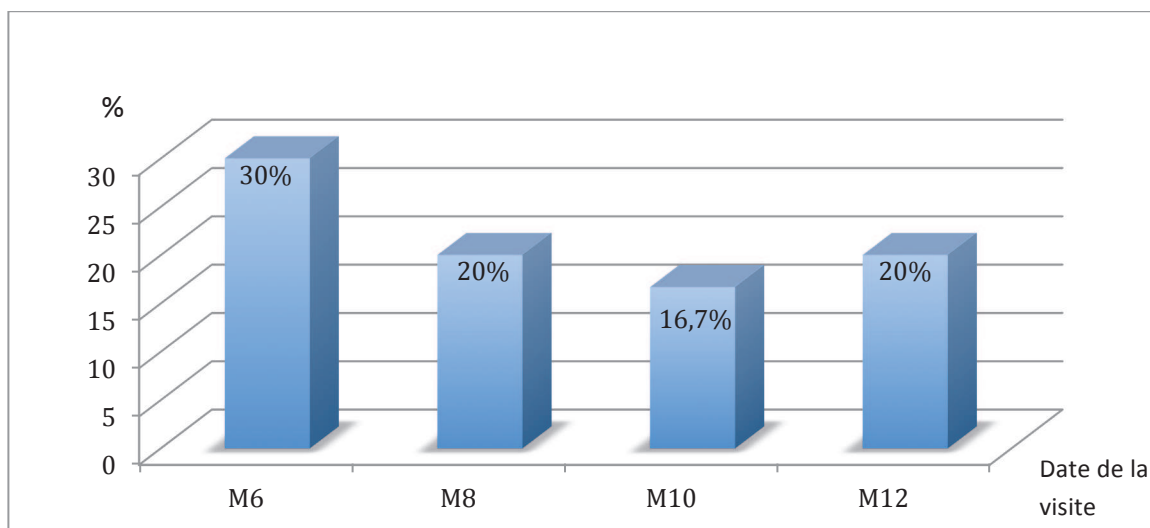


Figure 22 : Pourcentage de patients ayant nécessité une réinjection selon la visite

Le délai dans lequel la nécessité de la 1^{ère} ré-injection est survenue est représenté par une courbe de survie de l'événement ré-injection selon la méthode de Kaplan-Meier.

Trois intervalles de temps sont considérés : M6-M8, M8-M10 ; M10-M12 (**figure 23**)

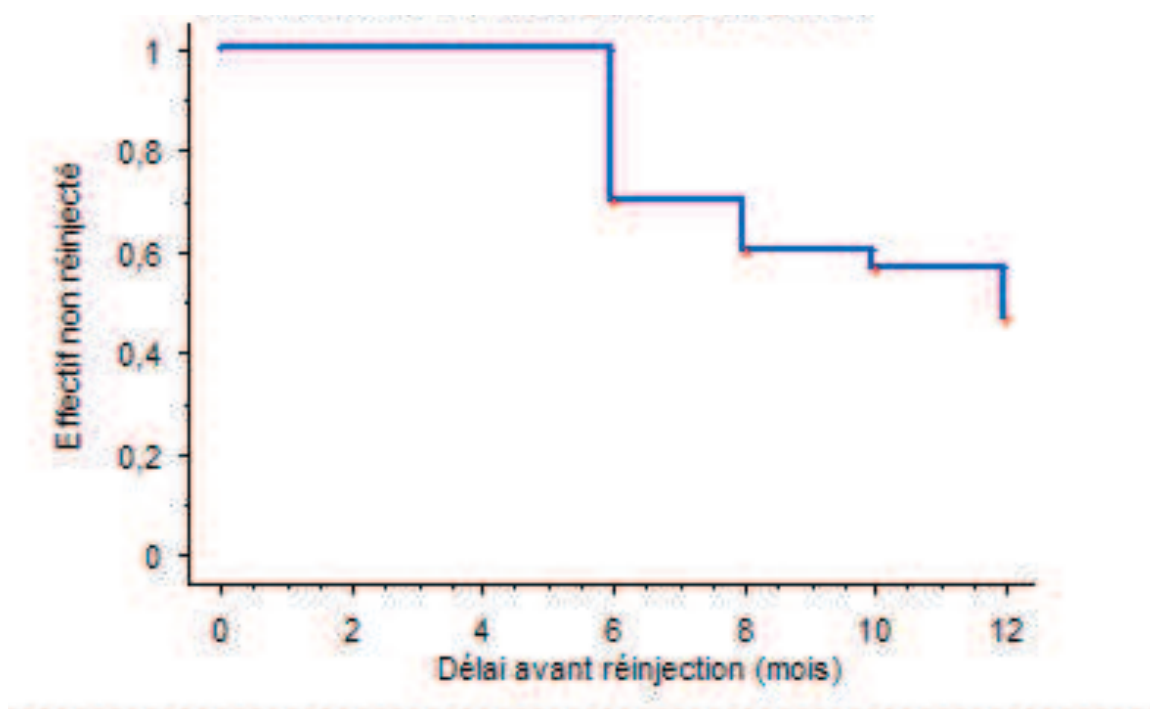


Figure 23. Délai durant lequel la nécessité de la 1^{ère} ré-injection est survenue représenté par une courbe de survie de l'événement ré-injection selon la méthode de Kaplan-Meier.

2.2. Données sur l'efficacité du traitement en terme d'acuité visuelle

Sur 12 mois, le gain moyen d'AV est de **+ 8,5 lettres** ($p < 0,001$; IC 95% = 4,5 – 12,5).

73,3% (n=22) des yeux ont gagné > 5 lettres. 46,7% (n=14) des yeux ont gagné > 10 lettres.

33,3% (n=10) des yeux ont gagné > 15 lettres à 12 mois.

Dans chacun des sous-groupes d'yeux (0 PRN, 1 PRN, 2PRN, 3 PRN) le gain d'AV était de $+ 12,3 \pm 6,2$ lettres dans le groupe 0PRN, $+ 5,3 \pm 10,3$ lettres dans le groupe 1PRN, $+ 20 \pm 7,1$ lettres dans le groupe 2PRN, $-2,5 \pm 16$ lettres dans le groupe 3PRN à 1 an. La variation d'AV sur 1 an est représentée **figure 24**.

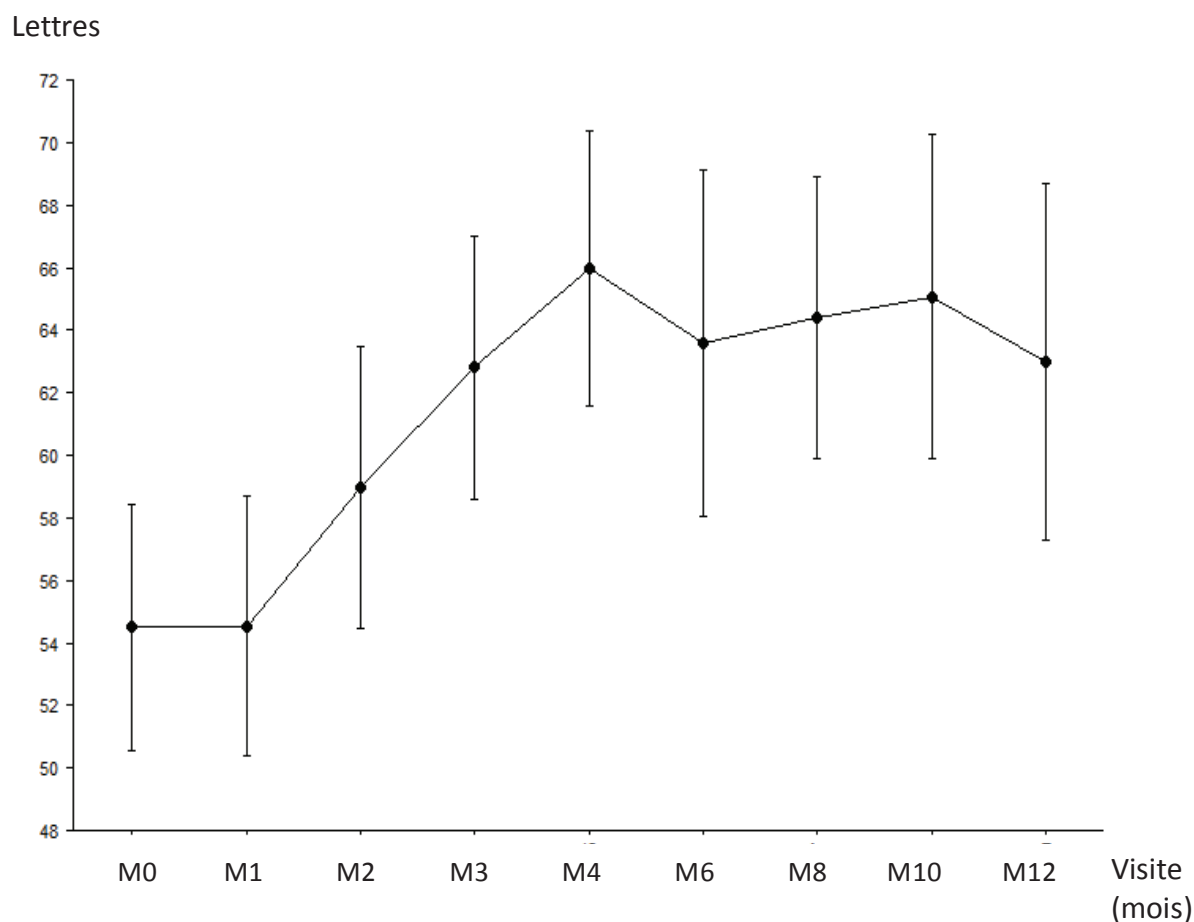


Figure 24 : Evolution de l'AV à 1 an (lettres) (barre d'erreur = écart type)

Il existe une forte corrélation entre l'AV initiale et l'AV finale qui répond à un modèle de régression linéaire ($R=0,71$; $p=0,01$) (**figure 25**)

AV à M12 (lettres)

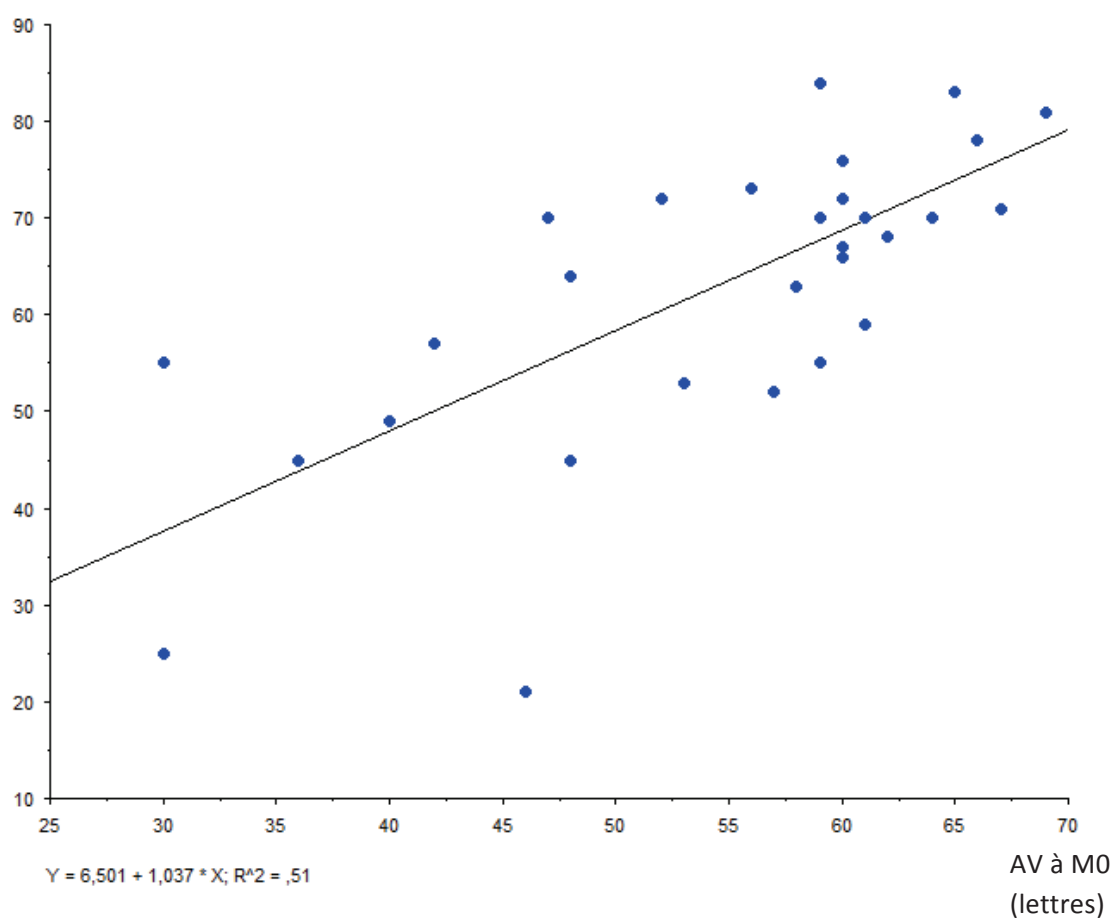


Figure 25: Corrélation entre l'AV initiale et l'AV finale

2.3. Données sur l'efficacité du traitement en terme d'épaisseur maculaire (CRT)

Sur 12 mois, la CRT a diminué significativement de **78,9 microns** ($p=0,014$; IC95% = -16,8 – -140,9).

Dans chacun des sous-groupes d'yeux (0 PRN, 1 PRN, 2PRN, 3 PRN) la diminution de la CRT était de $-60,1 \pm 78,3 \mu\text{m}$ dans le groupe 0PRN, de $-29,8 \pm 97,1 \mu\text{m}$: 1PRN, de $-571 \pm 278,6 \mu\text{m}$ dans le groupe 2PRN, $-21,2 \pm 101,7 \mu\text{m}$ dans le groupe 3PRN. La variation de la CRT sur 1 an est représentée **figure 26**.

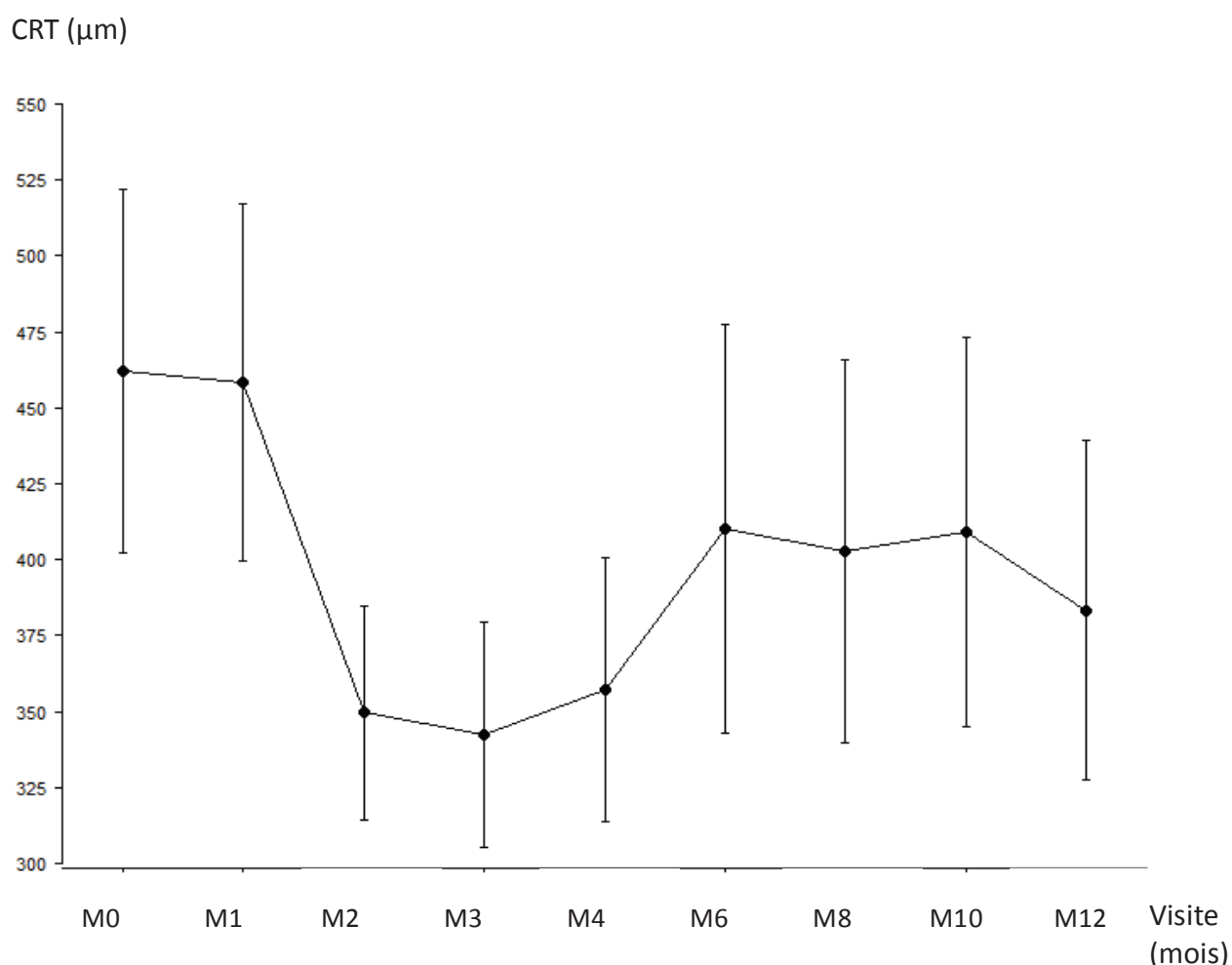


Figure 26 : Evolution de la CRT à 1 an (μm) (barres d'erreur = écart type)

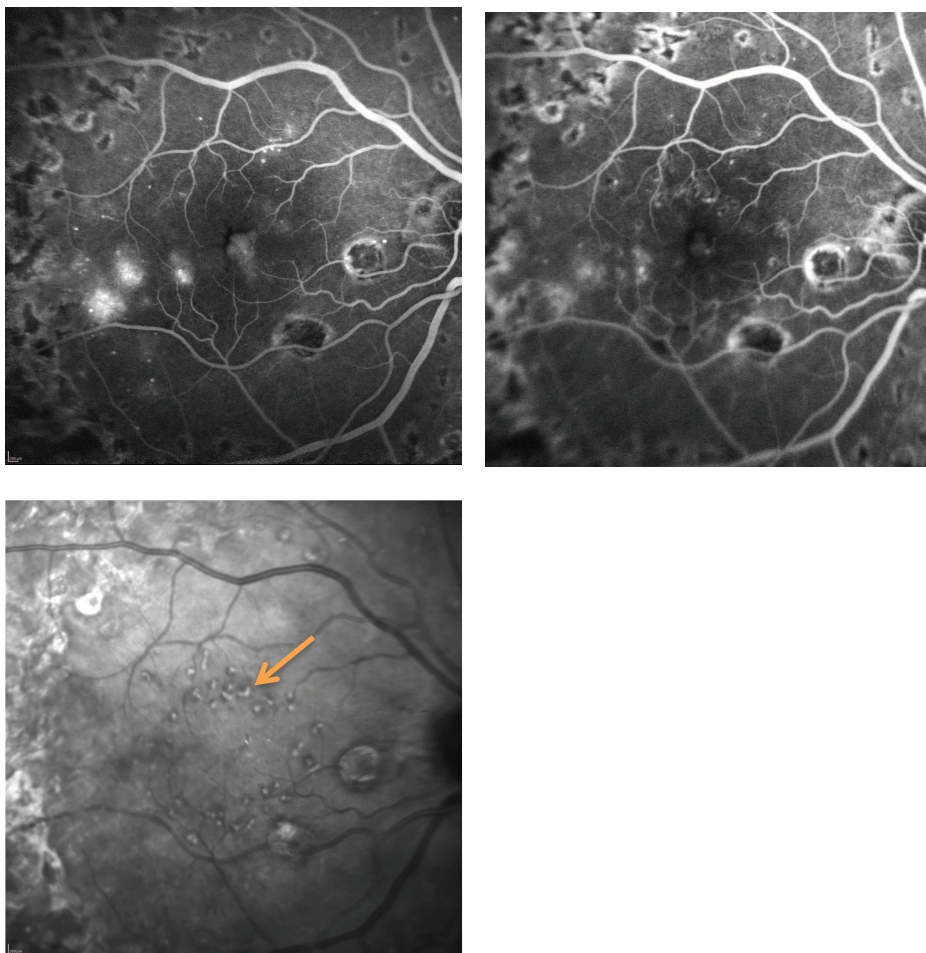
2.4. Données sur l'efficacité du traitement en terme de diffusion à l'angiographie à la fluorescéine

L'analyse des données angiographiques a été réalisée sur 26 patients. Ont été exclus 4 patients à cause de données manquantes ou de mauvaise qualité des clichés rendant difficile l'interprétation.

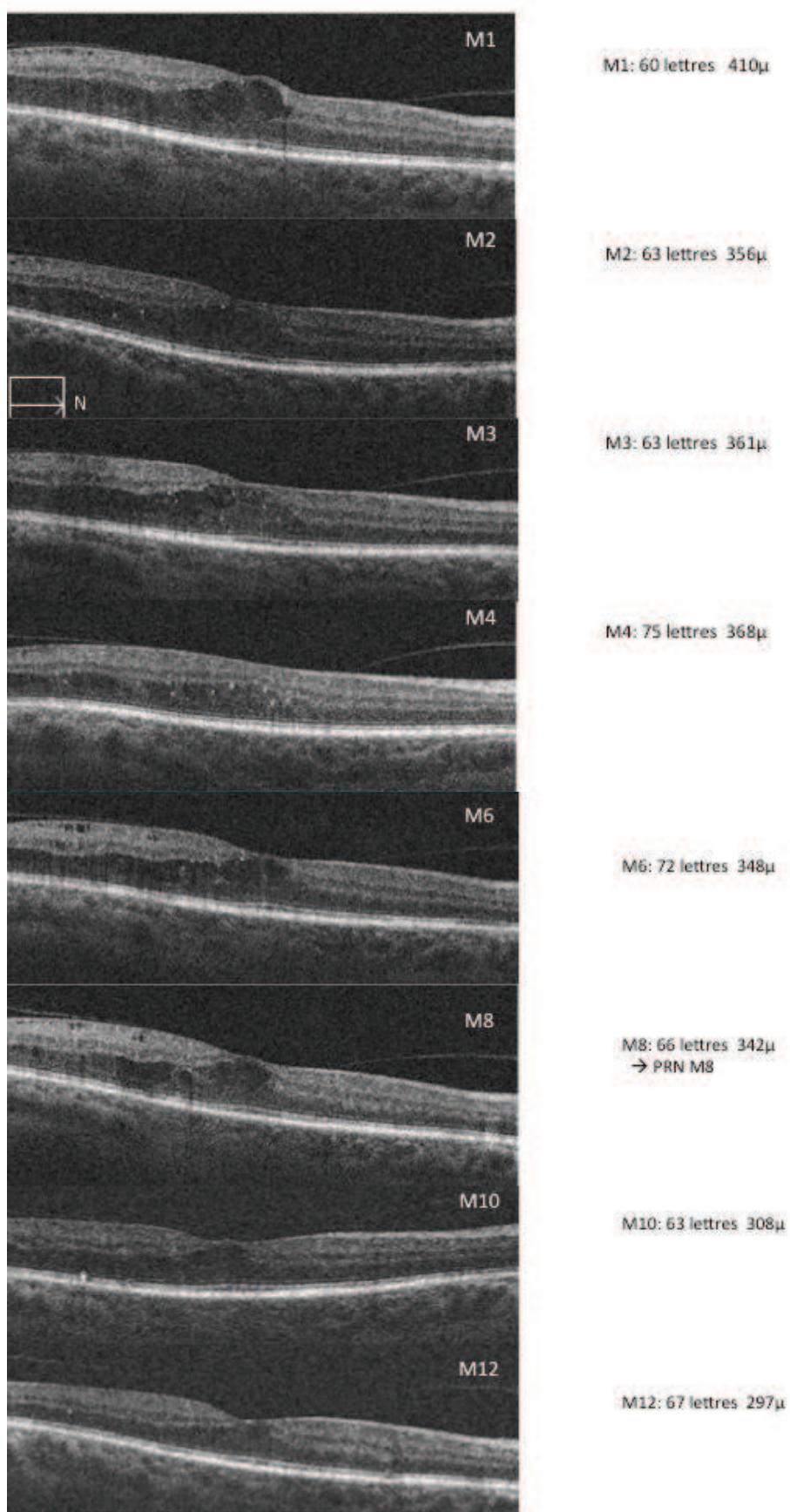
61,5% (n=16) des patients ont présenté une régression de la diffusion à l'angiographie.

30,8% (n=8) patients une stabilisation et 7,7% (n=2) des patients une aggravation.

Figure 27 : Exemple de l'évolution sur 1 an d'un patient de l'étude



Angiographie à la fluorescéine à M0 (gauche) et à M12 (droite) avec diminution de la diffusion de la fluorescéine. Cliché en infrarouge mettant en évidence les impacts de laser à M12 (flèche)



Clichés OCT avec AV et CRT à chaque visite

2.5. Données sur l'efficacité du traitement en terme de qualité de vie (questionnaire)

La variation du score de la qualité de vie (QoL) entre M0 et M12 a été évaluée par le National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25). Il existe une amélioration significative sur 1 an de la santé générale ($p=0,030$), de la vision générale ($p=0,001$), de la réalisation d'activités avec vision proche ($p=0,040$) et de la santé mentale ($p=0,045$). Ces résultats sont présentés dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Questionnaire qualité de vie			
	M0	M12	<i>p</i>
Santé générale	38,33 ± 15,72	45,69 ± 18,98	0,03
Vision générale	54 ± 15,89	62,07 ± 16,34	0,001
Douleurs oculaires	82,5 ± 21,43	90,52 ± 15,9	0,062
Activités avec vision proche	61,95 ± 23,54	71,84 ± 23,19	0,04
Activités avec vision lointaine	66,39 ± 29,64	72,70 ± 26,81	0,117
Vision spécifique: fonction sociale	85 ± 24,43	90,09 ± 20,43	0,308
Vision spécifique: santé mentale	59,17 ± 29,89	69,18 ± 23,5	0,045
Vision spécifique: difficultés	72,92 ± 30,28	71,12 ± 30,09	0,702
Vision spécifique: dépendance	78,33 ± 30,76	83,62 ± 23,73	0,453
Conduite	75,63 ± 29,38	77,38 ± 29,48	0,695
Vision des couleurs	91,67 ± 17,78	93,97 ± 17,24	0,541
Vision pérphérique	88,33 ± 19,4	85,35 ± 21,67	0,573
Score total	73,66 ± 18,84	78,61 ± 17,23	0,131

2.6. Données sur l'efficacité du traitement en termes de variation du signal à l'ERGmf

La variation de la sensibilité rétinienne a été évaluée par l'ERGmf entre M0 et M12.

Les examens ayant un bruit $>5 \mu V$ n'ont pas été pris en compte dans l'analyse, étant considérés comme non interprétables (manque de fiabilité). Chez des patients présentant un OMD ayant un déficit visuel prédominant en vision centrale, de près, donc une mauvaise fixation, l'examen s'est avéré parfois difficile et non fiable (niveau de bruit élevé). L'analyse a porté sur 23 yeux.

En région périfovéolaire (de 2 à 10°), il existe une diminution significative du signal RMS, de l'amplitude de l'onde P1 et de l'onde N1 entre M0 et M12.

Le temps de latence de l'onde P1 est allongé de manière significative en région fovéolaire ($<2^\circ$), alors qu'il reste le même en région périfovéolaire entre M0 et M12. **(Tableau 3)**

Tableau 3. Données de l'ERG multifocal à M0 et à M12

Signal RMS			
	M0	M12	<i>p</i>
<2 deg	999,5 ± 508,2	870,8 ± 492,5	0,255
2-5 deg	938,5 ± 331,2	801,8 ± 292,7	0,002
5-10 deg	1029,8 ± 291,3	863,5 ± 262,8	<0,001
10-15 deg	1139,8 ± 319,6	964,7 ± 273,6	<0,001
>15 deg	1245,9 ± 422,4	1119 ± 355,9	0,227
AMP P1			
	M0	M12	<i>p</i>
<2 deg	888,9 ± 474,2	740,8 ± 398,7	0,172
2-5 deg	772,3 ± 356,2	611,6 ± 310,7	<0,001
5-10 deg	870,1 ± 329,6	711,5 ± 290,5	<0,001
10-15 deg	951,9 ± 361,9	811,6 ± 285,3	0,014
>15 deg	1060,7 ± 452,4	958,1 ± 352,5	0,065
AMP N1			
	M0	M12	<i>p</i>
<2 deg	-533,3 ± 380,7	-404,8 ± 277,2	0,237
2-5 deg	-461,8 ± 192,7	-330,9 ± 131,9	<0,001
5-10 deg	-456,9 ± 151	-354,9 ± 151,6	<0,001
10-15 deg	-445,7 ± 265,2	-411,9 ± 131,8	0,457
>15 deg	-538,9 ± 213	-477,3 ± 169	0,032
T lat P1			
	M0	M12	<i>p</i>
<2 deg	48,6 ± 4,9	50,8 ± 6	<0,001
2-5 deg	48,5 ± 3,9	48,1 ± 4,1	0,594
5-10 deg	46,8 ± 4,1	46,7 ± 3,2	0,825
10-15 deg	46,8 ± 4,1	46,9 ± 3,1	0,726
>15 deg	47,1 ± 4,7	47 ± 3,6	0,788
T lat N1			
	M0	M12	<i>p</i>
<2 deg	27 ± 5	27,5 ± 4,9	0,737
2-5 deg	28,3 ± 4,6	27,3 ± 2,8	0,255
5-10 deg	26,9 ± 3,5	26,6 ± 2,5	0,415
10-15 deg	26,8 ± 3,4	26,9 ± 2,6	0,744
>15 deg	27,7 ± 3,8	27,1 ± 3	0,185
P1/N1			
	M0	M12	<i>p</i>
<2 deg	2,4 ± 3,2	2 ± 0,6	0,547
2-5 deg	1,7 ± 0,4	2,9 ± 3,7	0,212
5-10 deg	1,9 ± 0,4	1,8 ± 0,6	0,458
10-15 deg	2,1 ± 0,5	2 ± 0,5	0,394
>15 deg	2 ± 0,4	2 ± 0,4	0,85

AMP P1: Amplitude onde P1, AMP N1: Amplitude onde N1, T lat P1: Temps de latence de l'onde P1, T lat N1: Temps de latence de l'onde N1

2.7. Facteurs liés à la nécessité de ré-injection parmi les caractéristiques des patients à l'inclusion

Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées afin de rechercher des critères associés à la nécessité d'au moins une réinjection la 1^{ère} année.

En analyse univariée, une AV basse à l'inclusion est associée avec une nécessité de réinjecter au moins une fois au cours de la 1^{ère} année. Une CRT élevée à l'OCT est associée avec une nécessité de réinjecter au moins une fois au cours de la 1^{ère} année. **(Tableau 4)**

Tableau 4. Analyse univariée concernant la nécessité de réaliser au moins une réinjection.

Caractéristiques à l'inclusion	PRN ≥ 1		
	<i>p</i>	OR	IC 95%
Age	0.308	0.961	0.89 - 1.037
Sexe	0.512	0.606	0.136 - 2.706
Type d'OMD	0.118	0.286	0.059 - 1.376
ATCD d'HTA	0.217	0.231	0.023 - 2.367
ATCD cardiovasculaires	0.922	1.154	0.065 - 20.348
Type de diabète	0.476	2.5	0.202 - 31.005
Durée du diabète	0.216	0.96	0.9 - 1.024
AV	0.016	0.834	0.72 - 0.966
CRT	0.043	1.01	1 - 1.02
PAS	0.660	0.987	0.933 - 1.045
HbA1c	0.713	0.886	0.465 - 1.688

AV: Acuité visuelle, ATCD: Antécédent, HbA1c: Hémoglobine glyquée, HTA: Hypertension artérielle, CRT: Epaisseur rétinienne centrale, OMD: Œdème maculaire diabétique, PAS: Pression artérielle systolique, PRN: prorenata (retraitement)

En analyse multivariée, seule une AV basse à l'inclusion est associée avec une nécessité de réinjecter au moins une fois au cours de la 1^{ère} année. **(Tableau 5)**

Tableau 5. Analyse multivariée associée avec une nécessité de réinjecter au moins 1 fois

PRN $\geq$ 1	<i>p</i>	OR	IC 95%
Acuité visuelle	0.016	0.834	0.72-0.97
PRN: prorenata (retraitement)			

2.8. Evènements indésirables graves oculaires et systémiques

L'évaluation des évènements indésirables oculaires et systémiques a été menée pendant toute la durée de l'étude.

Sur le plan local, aucune endophtalmie n'est survenue.

Sur le plan général, il n'y a eu aucun effet indésirable grave.

Discussion

1. Caractéristiques de la Population à l'inclusion

Les caractéristiques de notre population étaient comparables à celles des principales études à l'inclusion :

- En termes d'âge de notre population : 62,7 ans (62 ans en moyenne pour RISE ET RIDE (51) et pour READ-2(56), 64 ans pour RESOLVE(47) et RESTORE(48)).
- En termes de durée d'évolution du diabète : 17,2 ans (15 ans pour RISE et RIDE).
- En termes de type de diabète : 90% type 2 (87% pour RESTORE ; 97% pour RESOLVE).
- En termes d'HbA1c : 7,5% dans notre population (7,5% pour READ-2 et RESOLVE ; 7,6% pour RISE et RIDE).
- En termes d'AV : 54,5 lettres (56 lettres pour RISE et RIDE ; 60 lettres pour RESOLVE ; 63 lettres pour DRCRnet(30)).
- En termes de CRT : 462,1 μ m (465 μ m pour RISE et RIDE, 452 μ m pour RESOLVE).

2. Equilibre glycémique et tensionnel

Dans notre étude était réalisée une surveillance de l'équilibre de l'HbA1c et la PAS. L'HbA1c à l'inclusion était de $7.5 \pm 1.1\%$, la PAS de 130 ± 15 mmHg et la PAD de 75 ± 8 mmHg. Actuellement, la cible d'équilibre glycémique recommandée chez un patient présentant une RD ou un OMD est entre 6,5 et 7,5% d'HbA1c. Celle de l'équilibre tensionnel est inférieure à 130mmHg de PAS.(62) Notre population présentait un équilibre tensionnel et glycémique à l'inclusion à la limite supérieure des chiffres recommandés. Au cours du suivi, la PAS et l'HbA1c sont restés stables ; leur variation n'influençant pas les résultats à 12 mois.

3. Nécessité de retraitement

Dans notre étude, près de la moitié des patients (46,7%) n'ont pas nécessité de réinjection dans les 6 mois suivant le traitement initial par IVT et laser: ces patients ont eu au total seulement 3 IVT durant la première année du traitement. 33,3% ont nécessité 4 IVT, 6,7% : 5 IVT, 13,3% : 6 IVT, aucun patient n'a nécessité 7 IVT. Le nombre moyen d'IVT était de **4,9 IVT** durant la première année.

Ce nombre d'IVT sur 12 mois est inférieur à celui retrouvé dans la plupart des études dans les groupes traités par ranibizumab seul.

	Nombre d'IVT la 1 ^{ère} année
RESOLVE	10
RESTORE	7
LLOMD	4,9

Tableau 6. Nombre d'IVT durant la 1^{ère} année nécessaires dans les principales études, chez les patients traités par ranibizumab seul

Notre schéma associant le laser en grille maculaire au 4^{ème} mois, après un traitement initial par 3 IVT mensuelles semblerait permettre de réduire le nombre d'IVT au cours de la 1^{ère} année.

4. Effet sur l'acuité visuelle (AV)

Notre étude rapporte des gains d'AV sur 12 mois comparables à ceux des études pilotes.

Sur 12 mois, le gain moyen d'AV est de **8,5 lettres**. 46,7% des yeux ont gagné plus de 10 lettres et 33,3% plus de 15 lettres.

Il existe une corrélation forte dans notre étude entre l'AV initiale et finale montrant que sur notre population le gain de 8,5 lettres est stable quelque soit l'AV de départ.

	Gain d'AV>15 lettres	Gain d'AV>10 lettres	Gain en lettres
RESOLVE	32,4%	60,8%	10,3
RESTORE	22,6%	37,4%	6,1
LLOMD	33,3%	46,7%	8,5

Tableau 7. Gain d'AV durant la 1^{ère} année nécessaires dans les principales études, chez les patients traités par ranibizumab seul

5. Effet sur l'épaisseur centrale rétinienne (CRT)

Sur 12 mois, la CRT a diminué significativement de **78,9** μm . Cette donnée se rapproche de celle des principales études à 12 mois.

	Diminution de la CRT
RESOLVE	194 μm
RESTORE	120 μm
LLOMD	78,9 μm

Tableau 8. Diminution de la CRT durant la 1^{ère} année dans les principales études, chez les patients traités par ranibizumab seul

L'effet sur la CRT est retrouvé dans toutes les études, mais il convient de signaler qu'il n'y a pas toujours de corrélation entre la diminution de la CRT et la récupération visuelle en raison des dégâts induits par l'OMD (altérations des photorécepteurs, altérations de l'épithélium pigmentaire, dépôts de lipides, ischémie maculaire).

6. Effets sur la diffusion à l'angiographie à la fluorescéine

Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée à M0 afin de détecter les patients avec ischémie maculaire contre indiquant le traitement par IVT de ranibizumab. A M12 une angiographie a été réalisée également, permettant d'estimer l'efficacité du traitement en termes de diffusion de colorant. 61,5% des patients ont présenté une régression de la diffusion de fluorescéine ; 30,8% une stabilisation et 7,7% une aggravation. Ces résultats concordent avec l'amélioration de l'AV et la diminution de la CRT. Plusieurs études (63)(64) ont montré une corrélation entre les données à l'OCT et à l'angiographie dans l'OMD. Cependant dans les grandes études évaluant l'efficacité du ranibizumab dans l'OMD, la diffusion à l'angiographie n'est pas prise en compte dans l'analyse des résultats, la mesure de l'AV et la valeur de la CRT étant plus fiables, et objectives.

7. Effet sur la qualité de vie

Dans les principales études évaluant l'efficacité du ranibizumab dans l'OMD, les gains en AV sur 12 mois sont en moyenne de 6 à 10 lettres. Statistiquement, cette différence est significative, cependant, il est intéressant de savoir si le patient ressent cette amélioration d'AV, et si cela améliore sa qualité de vie. Nous avons pour cela évalué la qualité de vie des patients par un questionnaire rempli par le patient lui-même à M0 et à M12.

Dans notre étude, il existe une amélioration significative sur 1 an de la santé générale ($p=0,030$), de la vision générale ($p=0,001$), de la réalisation d'activités avec vision proche ($p=0,040$) et de la santé mentale ($p=0,045$).

Dans l'étude RESTORE (65), la qualité de vie, évaluée à l'aide du questionnaire NEI VFQ-25 s'est améliorée de manière significative chez les patients traités par ranibizumab (monothérapie ou combinés au laser). A 1 an, les scores composés ont augmenté de 5,0 et 5,4 points dans le groupe monothérapie de ranibizumab et le ranibizumab + laser, respectivement, par rapport à un gain de 0,6 point dans le groupe laser seul. La qualité de la vision s'est améliorée dans le groupe ranibizumab pour les deux activités en vision proche et loin. À 12 mois, 50% et 46% des patients traités par monothérapie de ranibizumab et ranibizumab + laser respectivement ont déclaré avoir d'une « bonne vue » à une vue « excellente » (23% et 21% avant traitement), comparativement à 24% dans le groupe laser seul avec score de 22% à l'inclusion.

Plus récemment, des auteurs ont examiné l'évolution de la fonction rétinienne à l'aide de ce questionnaire sur les patients de l'étude RISE et RIDE. (66). Ils ont montré qu'il existait une amélioration de la fonction visuelle sur le questionnaire de qualité de vie à 1 an et 2 ans de traitement par ranibizumab comparé au traitement placebo.

8. Effet sur l'ERGmf

Nous avons choisi de réaliser un ERGmf à M0 et M12 afin d'étudier de manière objective la variation de la sensibilité rétinienne maculaire. Cet examen n'a pas été réalisé dans les principales études décrites ci-dessus évaluant l'efficacité du ranibizumab; l'efficacité du traitement étant évaluée sur les variations d'AV.

Les patients atteints OMD cliniquement significatif et une RD présentent un temps de latence allongé et une amplitude réduite à l'ERGmf.(67) La présence d'exsudats associés à l'OMD est associé à un allongement du temps de latence.(68) Très peu d'études évaluent la

fonction rétinienne de l'OMD après traitement grâce à cet examen et les résultats sont très discordants selon les études: certains auteurs ont décrit que le traitement par laser focal de l'OMD entraînait une augmentation des amplitudes de l'ERGmf (69) alors que d'autres n'ont pas rapporté d'amélioration de la fonction rétinienne, mais au contraire un allongement du temps de latence ainsi qu'une diminution des amplitudes.(70)

Une étude récente (LUCIDATE study) (71) a évalué les effets du traitement par laser et par ranibizumab sur la structure et la fonction rétinienne chez des patients avec OMD. 34% des patients traités par ranibizumab et 18% par laser maculaire présentaient une amélioration minime à modérée des réponses centrales à l'ERGmf à 48 semaines. 14% des patients ranibizumab et 27% des patients traités par laser ont présenté une diminution des réponses centrales. Le reste des sujets (52% dans le groupe ranibizumab et 55% dans le groupe laser) ont présenté une stabilité dans les réponses entre l'inclusion et la 48ème semaine. Les résultats en terme d'amélioration de la fonction rétinienne à l'ERGmf sont ici meilleurs après traitement par ranibizumab qu'après un traitement par laser à 48 semaines.

Dans notre étude, on peut constater une diminution des amplitudes et un allongement des latences en région fovéolaire ou périfovéolaire entre M0 et M12. Une hypothèse pouvant expliquer cette altération est probablement l'effet du laser maculaire qui pourrait entraîner des cicatrices maculaires par brulure de l'épithélium pigmentaire puis de la couche des photorécepteurs. Ce qui est surprenant, c'est qu'il existe une altération de la fonction maculaire mesurée à l'ERGmf, alors qu'en parallèle, on note une amélioration de l'AV et une diminution de la CRT.

Cet examen est intéressant de manière expérimentale afin de voir si un traitement altère ou améliore la fonction rétinienne, mais il n'a pas montré de réel intérêt en pratique

dans la prise en charge d'un OMD. Il présente un intérêt en tant que facteur pronostic de la survenue d'une RD chez un patient diabétique : des auteurs (72) ont montré qu'il pouvait être un outil prédictif du début de la RD chez les sujets adultes présentant un diabète et pourrait être utilisé dans l'évaluation de l'efficacité des nouvelles thérapeutiques de la RD.

9. Facteurs liés à la nécessité de réinjection

Dans notre étude, le seul critère à l'inclusion associé avec une nécessité de réinjection était une AV basse à l'inclusion. Or, comme il existe une forte corrélation entre l'AV à l'inclusion et l'AV à 12 mois, il semble que ce sont les réinjections qui permettent aux patients à basse AV initiale de maintenir un gain d'AV stable en comparaison aux autres patients.

Bien que n'étudiant pas directement les facteurs liés à la nécessité de réinjection, une étude portant sur 101 patients inclus dans l'étude READ-2 (73) a recherché des facteurs associés avec une amélioration de l'AV à 2 ans chez des patients traités par ranibizumab pour un OMD. Les auteurs concluent qu'une AV basse à l'inclusion (<45 lettres) est associée à une mauvaise AV (<50 lettres) après 2 ans de traitement par ranibizumab et /ou par laser grille ou focal, souvent due à l'atrophie fovéolaire et/ou à la persistance d'OMD.

10. Evaluation de la sureté du traitement par IVT de ranibizumab

Dans notre étude, aucun effet secondaire local ou général grave n'est survenu (endophtalmie, pathologie systémique).

Il existe un risque théorique d'évènements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accident cérébrovasculaire et infarctus du myocarde. Un taux d'incidence faible d'évènements thromboemboliques artériels a été observé dans les essais cliniques menés avec ranibizumab chez les patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge, d'OMD, d'occlusion veineuse rétinienne ou de myopie forte et aucune différence majeure n'a été constatée entre les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux groupes contrôles.

Dans une méta analyse récente sur la sécurité du ranibizumab dans l'OMD (74), le ranibizumab en IVT a été considéré comme sûr lorsque les patients traités sont sélectionnés avec précaution sur leur antécédents vasculaires systémiques et lorsqu'il est utilisé en schéma prorenata : sur les 2459 patients des 6 études, le risque d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, de décès par cause vasculaire et la mortalité globale était non significativement différent entre les patients traités et non traités par ranibizumab. Il existait cependant une augmentation dose dépendante significative dans le taux de mortalité globale chez les patients traités par ranibizumab en injection mensuelle systématique, mais pas avec un schéma prorenata.

Comme dans toute réalisation d'une IVT, il existe un risque d'endophtalmie mais il ne semble pas plus élevé chez les diabétiques que chez les non diabétiques L'incidence globale des endophtalmies dans les études évaluant le ranibizumab dans l'OMD était de 1,4% / an,

ce qui n'est pas supérieur au taux d'endophtalmies rapportées dans les études MARINA, ANCHOR évaluant le ranibizumab dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (1,6%/an).

11. Hypothèses sur l'apport du laser au 4^{ème} mois

Dans notre étude, on constate une efficacité du traitement par ranibizumab associé au laser maculaire à 1 an. Cette efficacité est comparable aux résultats des principales études en termes d'AV. Dans les études, nous avons vu que le nombre moyen d'IVT durant la 1^{ère} année dans les groupes traités par ranibizumab seul était supérieur au nombre moyen d'IVT de notre étude. La réalisation d'un laser maculaire au 4^{ème} mois semble permettre de réduire le nombre d'injection après un traitement d'attaque par 3 IVT, en gardant un bénéfice quant à l'acuité visuelle.

L'intérêt, selon notre hypothèse, de réaliser un laser au 4^{ème} mois, est que l'épaisseur maculaire est diminuée en comparaison à l'épaisseur initiale grâce aux IVT de ranibizumab, ce qui permettrait une meilleure action du laser sur une rétine moins oedématisée. La puissance du laser nécessaire est aussi moindre sur une épaisseur rétinienne moins importante, permettant un traitement par laser moins délétère.

Dans l'étude RESTORE comparant 3 groupes de patients (ranibizumab seul, laser seul et ranibizumab + laser), le laser était réalisé à J1 dans le groupe de ranibizumab + laser, et si nécessaire, le laser était répété à 1 mois. Dans le groupe ranibizumab seul, le nombre d'IVT moyen sur 1 an était de 7 ; dans le groupe ranibizumab + laser, le nombre d'IVT moyen sur 1 an était de 6,8. Le nombre d'IVT n'était pas différent entre ces 2 groupes (ranibizumab seul / ranibizumab + laser à J1). Le laser précoce à J1 n'a donc pas permis de réduire le nombre d'IVT la 1^{ère} année.

Les résultats à deux ans des études READ-2 (56)(57) ont été les premiers à montrer une réduction du nombre d'IVT de ranibizumab lorsqu'il est combiné avec le laser. Le nombre moyen d'IVT nécessaire était de 5,3 dans le groupe ranibizumab et de 2,9 IVT dans le groupe ranibizumab + laser sur 18 mois avec un gain de lettres respectivement de +7,7 lettres et + 6,8 lettres à 24 mois.

Dans l'étude DRCR-net, le laser était réalisé en association des IVT de ranibizumab soit de manière immédiate (3 à 10 jours après la 1ere IVT) soit différée (>6 mois après la 1ere IVT) selon les groupes. Dans le groupe ranibizumab + laser immédiat, le nombre moyen d'IVT sur 1 an était de 8 ; dans le groupe ranibizumab + laser différé, le nombre moyen d'IVT sur 1 an était de 9. Le gain d'AV était de +9 lettres en moyenne dans les 2 groupes. A 1 an, il n'y avait pas de différence en termes de gain d'AV entre la réalisation d'un laser précoce ou tardif. Cependant, les résultats de l'étude DRCR-net à 3 ans (54) notent un bénéfice du laser différé par rapport au laser immédiat : il existe un gain d'AV de +7 lettres dans le groupe ranibizumab + laser immédiat et de + 10 lettres dans le groupe ranibizumab + laser différé. **(figure 28)** Le bénéfice du laser réalisé de façon différée, pourrait s'observer de façon tardive, plusieurs années après sa réalisation.

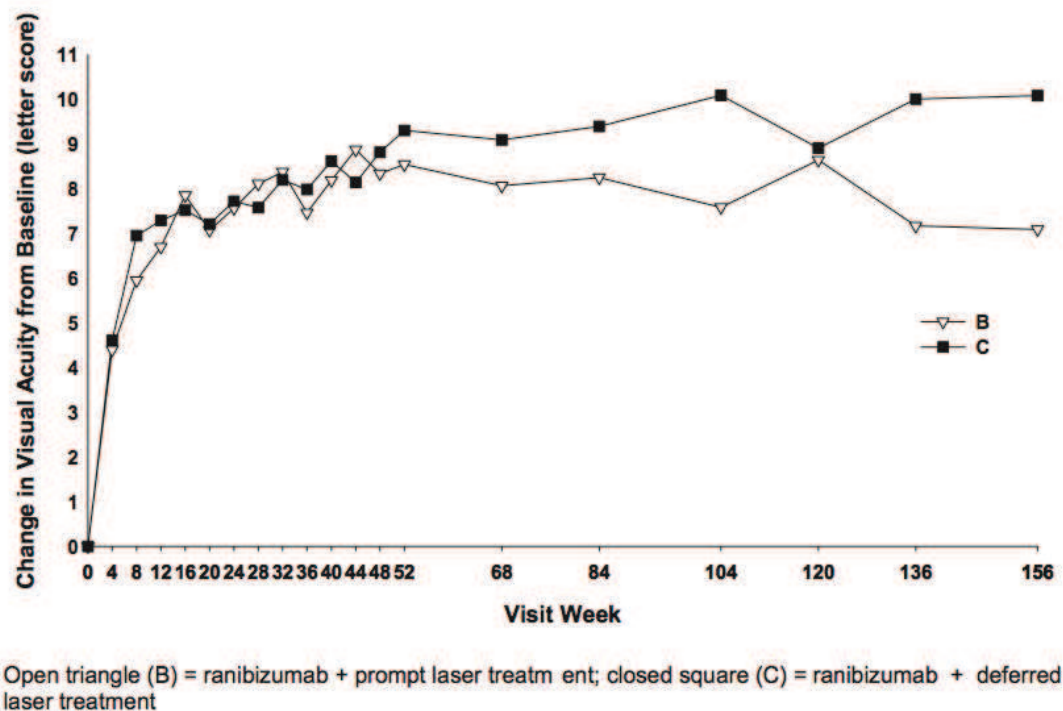


Figure 28 : Evolution de l'AV dans l'étude DRCRnet à 3 ans

Ces résultats seraient plutôt en faveur de la réalisation d'un laser différé, après un traitement de plusieurs mois par IVT, tant sur la réduction du nombre d'IVT, que sur les gains d'AV à long terme.

12. Limites / Perspectives de l'étude

Les limites de l'étude sont dominées par :

- l'absence de groupe contrôle

Pour pouvoir savoir si le laser diminuait significativement le nombre d'injections, il aurait fallu inclure un groupe contrôle (IVT de ranibizumab + laser simulé). Devant le faible nombre de patients présentant un OMD éligibles, il nous a paru difficile de créer un groupe contrôle, qui aurait entraîné un très petit effectif de patients dans chaque groupe. Il s'agit donc d'une étude descriptive, qui nous permet d'avancer que le laser au 4^{ème} mois réduirait la nécessité de réinjection, en comparant aux études de la littérature.

- le manque de puissance

Il aurait été intéressant de réaliser une étude multicentrique pour bénéficier d'un plus grand nombre de patients.

- la courte durée du suivi

Nous avons suivi les patients sur un an. Or, les récentes études ayant maintenant un recul de 3 ans ont montré un bénéfice tardif du laser.

- Le manque d'ERGmf fiables

Cet examen, très intéressant afin de mesurer la sensibilité rétinienne, est de réalisation difficile. Les patients présentant un OMD ont souvent une fixation limitée pour que cet examen soit interprétable. Ainsi nous avons dû exclure de nombreux examens non interprétables. Les résultats ne portent que sur 23 des 30 yeux totaux.

- Le critère de retraitement basé sur l'AV de la visite précédente

Nous avons pris comme critère de retraitement, la perte de plus de 5 lettres d'AV par rapport à la dernière visite et non la perte par rapport à l'AV maximale du patient après les 3 premières IVT. Dans le suivi, si l'AV du patient chutait de 3 lettres à chaque visite, il ne bénéficiait pas de réinjection. Or, il pouvait perdre ainsi plus de 5 lettres sur plusieurs visites, sans être retraité. Il aurait été probablement plus pertinent de prendre comme critère de réinjection la perte d'AV par rapport à l'AV maximale. Ceci aurait probablement entraîné une augmentation du nombre d'injections mais une AV mieux maintenue à son palier maximal.

Les perspectives de l'étude :

- Laser micropulse

De nouvelles générations de laser maculaire, notamment le laser micropulse, sont prometteuses pour le traitement de l'OMD.

Dans notre étude, il existe une altération de la sensibilité maculaire mesurée par l'ERGmf entre M0 et M12. Cette altération est probablement liée à l'effet du laser argon maculaire qui entraîne des cicatrices maculaires minimales. On peut aussi noter une tendance à la perte de lettres après le laser, possiblement liée à un effet secondaire du laser induisant un microœdème local au niveau des impacts lors de sa réalisation.

L'intérêt du laser micropulse est qu'il est moins délétère qu'un laser argon standard. En effet, il induit une réponse de stress résultant en une activité antiangiogénique sans destruction thermique contrairement au laser argon standard. Il n'y a donc pas de destruction de l'épithélium pigmentaire.

Des études récentes ont montré une amélioration de l'AV et une diminution de la CRT après traitement par ce laser chez des patients avec OMD, mais avec un recul court. (75) (76)

- Les nouveaux antiVEGF

L'aflibercept (VEGF Trap EYE) est une protéine de fusion, constituée des domaines clefs du récepteur humain VEGFR 1 et 2 et du fragment Fc humain de l'IgG. Les études précliniques ont démontré que l'aflibercept piège de multiples isoformes du VEGF-A et du PlGF. Cet antiVEGF a déjà l'AMM dans le traitement de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'occlusion de la veine centrale de la rétine. Une étude récente VIVID et VISTA (77) a montré son efficacité à un an sur l'OMD : A un an, les patients traités par IVT d'aflibercept ont gagné 12,5 ou 10,7 lettres (selon le dosage du produit) avec une injection par mois pendant 5 mois suivie d'une injection tous les 2 mois.

- L'implant de dexaméthasone intravitréen (OZURDEX)

L'injection de l'implant de dexaméthasone intravitréen est indiqué dans l'œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses rétinienne. Il a montré son efficacité dans plusieurs études dans le traitement de l'OMD. Il présente comme principaux effets secondaires la survenue d'une cataracte corticoinduite et le risque d'hypertonie oculaire. Son avantage est surtout lié à sa libération prolongée sur plusieurs mois qui permet un effet durable avec une fréquence de réinjections moindre.

L'étude MEAD (78) menée pendant 3 ans sur 1048 patients avec OMD a retrouvé un gain de 6 lettres en moyenne à 3 ans chez les patients pseudophaques avec en moyenne 4,4 injections (en moyenne 20% des patients gagnant plus de 15 lettres).

L'étude Bevodex (79) a comparé à 1 an un traitement par IVT de bevacizumab et par injection d'un implant de dexaméthasone dans l'OMD. Le taux de patients ayant amélioré leur vision est similaire dans les 2 groupes (40% des patients traités par bevacizumab et 41% par dexaméthasone ont gagné plus de 10 lettres). Les patients traités par implant de dexaméthasone bénéficiaient d'une meilleure réponse anatomique et de moins d'injection. Cependant, une plus grande proportion de patients dans le groupe dexaméthasone a perdu de l'AV, majoritairement à cause de la survenue d'une cataracte.

Ce traitement par injection d'implant de dexaméthasone paraît avoir une efficacité comparable à celle des antiVEGF, avec l'avantage d'une fréquence d'injection moindre mais comme inconvénient la survenue d'une cataracte et le risque d'hypertonie oculaire.

13. Conclusion

Pour conclure, notre travail soulève le fait que le laser maculaire différé garde probablement une place associée au traitement par IVT de ranibizumab dans le traitement de l'OMD. Le laser, ancien traitement de référence, est de moins en moins pratiqué dans cette indication au profit des IVT d'antiVEGF autorisées dans cette indication depuis 2011.

Débuter par un traitement de ranibizumab en monothérapie est devenue l'approche privilégiée et recommandée pour la déficience visuelle due à l'OMD. Pour l'instant, le rôle du laser associé n'est pas clair.

Notre étude suggère que le laser associé au 4^{ème} mois de traitement à des IVT de ranibizumab, réduirait le nombre d'IVT durant la 1^{ère} année avec un gain moyen d'AV semblable à un traitement par IVT seules. Ceci malgré une perte de sensibilité rétinienne centrale mesurée à l'ERGmf, mais non ressentie par le patient, qui présente une amélioration de sa qualité de vie évaluée par notre questionnaire.

Le traitement par laser pourrait garder une place, réalisé de façon différée, tant sur l'amélioration de l'AV à long terme que sur la réduction du nombre d'IVT. Mais l'avènement des lasers micropulse pourraient apporter un bénéfice quant aux effets secondaires rencontrés au cours de l'utilisation du laser standard.

La réduction du nombre d'IVT, grâce au laser, permettrait de réduire la contrainte des injections fréquentes la première année pour le patient et l'ophtalmologiste. Elle offrirait aussi une économie en termes de santé publique, les IVT de ranibizumab étant très onéreuses.

Les études actuelles n'ont pas mis en évidence de facteurs prédictifs de réponse à

chacun des traitements (anti-VEGF, laser) qui permettraient de cibler une prise en charge adaptée et éventuellement d'espacer les injections.

Au total, notre étude montre que le laser maculaire garde une place dans la prise en charge de l'OMD. Sa réalisation pourrait diminuer le nombre d'injections intra-vitréennes de ranibizumab à la fois contraignantes pour le patient et onéreuses pour le système de santé. Des études de plus grande ampleur seront nécessaires afin de confirmer nos résultats.

Références

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984 Dec;91(12):1464–74.
2. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes Metab*. 2009 Dec;35(6):431–8.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995 Jan;102(1):7–16.
4. Flynn HW Jr, Smiddy WE. Diabetes and ocular disease: past, present, and future therapies. *Foundation of the American Academy of Ophthalmology*; 2000. 334 p.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
6. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol*. 2008 Dec;126(12):1707–15.
7. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):736–43.
8. Massin P, Erginay A. *Rétinopathie diabétique*. Elsevier; 2010.
9. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1989 Oct;96(10):1501–10.
10. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
11. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):360–70.
12. Qaum T, Xu Q, Joussen AM, Clemens MW, Qin W, Miyamoto K, et al. VEGF-initiated blood-retinal barrier breakdown in early diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep;42(10):2408–13.
13. Mamputu J-C, Renier G. Advanced glycation end products increase, through a protein kinase C-dependent pathway, vascular endothelial growth factor expression in retinal endothelial cells. Inhibitory effect of glizalide. *J Diabetes Complications*. 2002 Aug;16(4):284–93.
14. Salam A, DaCosta J, Sivaprasad S. Anti-vascular endothelial growth factor agents for diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jul;94(7):821–6.
15. Natarajan R, Bai W, Lanting L, Gonzales N, Nadler J. Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1997 Nov;273(5 Pt 2):H2224–2231.

16. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995 Dec;113(12):1538–44.
17. Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Jan;38(1):36–47.
18. 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 Aug 13;274(33):23463–7.
19. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC Jr. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem*. 2002 Feb;80(4):667–77.
20. Feng Y, Venema VJ, Venema RC, Tsai N, Behzadian MA, Caldwell RB. VEGF-induced permeability increase is mediated by caveolae. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Jan;40(1):157–67.
21. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 1997 Sep;46(9):1473–80.
22. Mamputu J-C, Renier G. Advanced glycation end products increase, through a protein kinase C-dependent pathway, vascular endothelial growth factor expression in retinal endothelial cells. Inhibitory effect of gliclazide. *J Diabetes Complications*. 2002 Aug;16(4):284–93.
23. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999 Dec;14(4):240–8.
24. Massin-Korobelnik P, Gaudric A, Coscas G. Spontaneous evolution and photocoagulation of diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 1994 May;232(5):279–89.
25. Hood DC, Odel JG, Chen CS, Winn BJ. The multifocal electroretinogram. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2003 Sep;23(3):225–35.
26. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677–82.
27. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1985 Mar;92(3):388–93.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
29. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796–806.
30. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or

- triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064–1077.e35.
31. Sander B, Larsen M, Engler C, Strøm C, Moldow B, Larsen N, et al. Diabetic macular oedema: a comparison of vitreous fluorometry, angiography, and retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2002 Mar;86(3):316–20.
 32. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, Rogers AH, Puliafito CA, Reichel E, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002 May;109(5):920–7.
 33. Felinski EA, Antonetti DA. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*. 2005 Nov;30(11):949–57.
 34. Audren F, Lecleire-Collet A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann J-F, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov;142(5):794–9.
 35. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, Cordero-Coma M, Cervantes-Castaneda RA, Klisovic D, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):902–911; quiz 912–913.
 36. Gillies MC, Sutter FKP, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1533–8.
 37. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann J-F, Benosman R, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*. 2004 Feb;111(2):218–224; discussion 224–225.
 38. Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jan;121(1):57–61.
 39. Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, Steinmetz RL, Watson D, Segal MS, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2004 Dec;122(12):1801–7.
 40. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010 Mar;128(3):289–96.
 41. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, et al. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):626–635.e2.
 42. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS, Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1107–18.
 43. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Maia M, Alezzandrini AA, Brito M, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009 Aug;116(8):1488–1497, 1497.e1.

44. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009 Jun;116(6):1142–50.
45. Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, Kaines A, Egan C, Bunce C, et al. Macular perfusion determined by fundus fluorescein angiography at the 4-month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (Bolt Study): Report 1. *Retina Phila Pa*. 2010 May;30(5):781–6.
46. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078–1086.e2.
47. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, 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 Nov;33(11):2399–405.
48. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
49. Lang GE, Berta A, Eldem BM, Simader C, Sharp D, Holz FG, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2004–12.
50. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045–53.
51. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789–801.
52. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013–22.
53. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):609–14.
54. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2312–8.
55. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175–2181.e1.
56. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2146–51.

57. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb;131(2):139–45.
58. Hooper P, Boucher M-C, Colleaux K, Cruess A, Greve M, Lam W-C, et al. Contemporary management of diabetic retinopathy in Canada: from guidelines to algorithm guidance. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 2014;231(1):2–15.
59. Arrigg PG, Cavallerano J. The role of vitrectomy for diabetic retinopathy. *J Am Optom Assoc*. 1998 Nov;69(11):733–40.
60. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr;133(4):537–43.
61. Arend O, Wolf S, Jung F, Bertram B, Pöstgens H, Toonen H, et al. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol*. 1991 Sep;75(9):514–8.
62. Ghanchi F, Diabetic Retinopathy Guidelines Working Group. The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. *Eye Lond Engl*. 2013 Feb;27(2):285–7.
63. Soliman W, Sander B, Hasler PW, Larsen M. Correlation between intraretinal changes in diabetic macular oedema seen in fluorescein angiography and optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2008 Feb;86(1):34–9.
64. Kang SW, Park CY, Ham D-I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004 Feb;137(2):313–22.
65. Mitchell P, Bressler N, Tolley K, Gallagher M, Petrillo J, Ferreira A, et al. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Oct;131(10):1339–47.
66. Bressler NM, Varma R, Suárez IJ, Dolan CM, Ward J, Ehrlich JS, et al. Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema: Results from RIDE and RISE. *Ophthalmology*. 2014 Aug 19;
67. Greenstein VC, Holopigian K, Hood DC, Seiple W, Carr RE. The nature and extent of retinal dysfunction associated with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41(11):3643–54.
68. Holm K, Ponjavic V, Lövestam-Adrian M. Using multifocal electroretinography hard exudates affect macular function in eyes with diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2010 Sep;248(9):1241–7.
69. Lövestam-Adrian M, Holm K. Multifocal electroretinography amplitudes increase after photocoagulation in areas with increased retinal thickness and hard exudates. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2010 Mar;88(2):188–92.

70. Greenstein VC, Chen H, Hood DC, Holopigian K, Seiple W, Carr RE. Retinal function in diabetic macular edema after focal laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41(11):3655–64.
71. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol*. 2014 May;157(5):960–70.
72. Harrison WW, Bearse MA, Ng JS, Jewell NP, Barez S, Burger D, et al. Multifocal electroretinograms predict onset of diabetic retinopathy in adult patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb;52(2):772–7.
73. Channa R, Sophie R, Khwaja AA, Do DV, Hafiz G, Nguyen QD, et al. Factors affecting visual outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Eye Lond Engl*. 2014 Mar;28(3):269–78.
74. Yanagida Y, Ueta T. Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. *Retina Phila Pa*. 2014 Apr;34(4):629–35.
75. Nicolò M, Musetti D, Traverso CE. Yellow micropulse laser in diabetic macular edema: a short-term pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 2014 Jun 2;0.
76. Othman IS, Eissa SA, Kotb MS, Sadek SH. Subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation as a primary and secondary line of treatment in management of diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2014;8:653–9.
77. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014 Jul 8;
78. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014 Jun 4;
79. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema: The BEVORDEX Study. *Ophthalmology*. 2014 Aug 21;

Annexes

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE

D'après National Eye Institute. Visual Functioning Questionnaire -25 (VFQ-25)

1ère PARTIE - ETAT DE SANTE GENERAL ET VUE

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

(Entourez un chiffre)

Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5

2. Actuellement, lorsque vous regardez avec les deux yeux en même temps, vous diriez que votre vue (avec lunettes ou lentilles, si vous les portez) est excellente, bonne, moyenne, mauvaise, ou très mauvaise, ou bien êtes-vous complètement aveugle ?

(Entourez un chiffre)

Excellente	1
Bonne	2
Moyenne	3
Mauvaise	4
Très mauvaise	5
Complètement aveugle	6

3. Etes-vous inquiet(ète) au sujet de votre vue ?

(Entourez un chiffre)

Jamais	1
Rarement	2
Quelquefois	3
Très souvent	4
Tout le temps	5

4. Avez-vous eu des douleurs ou une gêne dans les yeux ou autour des yeux (par exemple : brûlures ou démangeaisons) ?

(Entourez un chiffre)

Aucune douleur ou gêne	1
Douleurs ou gêne légère(s)	2
Douleurs ou gêne modérée(s)	3
Douleurs ou gêne forte(s)	4
Douleurs ou gêne très forte(s)	5

2ème PARTIE - DIFFICULTES DANS VOS ACTIVITES

Les questions suivantes portent sur les difficultés que vous pouvez rencontrer dans certaines activités quand vous portez vos lunettes ou vos lentilles (si vous les utilisez pour ces activités).

5. Avez-vous du mal à lire les caractères d'imprimerie de taille normale dans les journaux ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

6. Avez-vous du mal à faire certaines tâches ou certains passe-temps qui exigent de bien voir de près, comme faire la cuisine, de la couture, bricoler dans la maison ou utiliser des petits outils ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

7. A cause de votre vue, avez-vous du mal à retrouver quelque chose sur une étagère encombrée ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

8. Avez-vous du mal à lire les panneaux de circulation ou les enseignes de magasins dans la rue ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

9. A cause de votre vue, avez-vous du mal à descendre des marches, un escalier ou les rebords de trottoirs la nuit ou quand l'éclairage est faible ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

10. A cause de votre vue, avez-vous du mal à remarquer ce qui se trouve sur le côté quand vous marchez ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

11. A cause de votre vue, avez-vous du mal à voir comment les gens réagissent à ce que vous dites ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou	6

par manque d'intérêt	
----------------------	--

12. A cause de votre vue, avez-vous du mal à choisir vos vêtements et à les assortir ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

13. A cause de votre vue, avez-vous du mal à rendre visite à des gens, à aller dans des soirées ou au restaurant ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

14. A cause de votre vue, avez-vous du mal à aller au cinéma, au théâtre, ou à assister à des rencontres sportives ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2

Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

15. Conduisez-vous actuellement, au moins une fois de temps en temps ?

(Entourez un chiffre)

Oui 1 Passez à la question 15c

Non 2

15a. SI VOTRE REPONSE EST NON : est-ce parce que vous n'avez jamais conduit ou bien vous avez arrêté de conduire ?

(Entourez un chiffre)

Jamais conduit 1 Passez à la 3e partie, question 17

Arrêté de conduire 2

15b. SI VOUS AVEZ ARRETE DE CONDUIRE : c'était surtout à cause de votre vue ou surtout pour d'autres raisons, ou à la fois à cause de votre vue et pour d'autres raisons ?

(Entourez un chiffre)

Surtout à cause de votre vue 1 Passez à la 3e partie, question 17

Surtout pour d'autres raisons 2 Passez à la 3e partie, question 17

Pour les deux à la fois 3 Passez à la 3e partie, question 17

15c. SI VOUS CONDUISEZ ACTUELLEMENT : avez-vous du mal à conduire de jour dans des endroits familiers ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2

Moyennement	3
Enormément	4

16. Avez-vous du mal à conduire de nuit ?

(Entourez un chiffre)

Pas du tout	1
Un peu	2
Moyennement	3
Enormément	4
Arrêté de le faire à cause de votre vue	5
Arrêté de le faire pour d'autres raisons ou par manque d'intérêt	6

3ème PARTIE : VOS REACTIONS A VOS PROBLEMES DE VUE

Les questions suivantes portent sur ce qui vous arrive peut-être à cause de votre vue. Pour chaque question, entourez le chiffre qui indique si, dans votre situation, cette question est vraie en permanence, très souvent, quelquefois, rarement ou jamais.

(Entourez un chiffre sur chaque ligne)

	En permanence	Très souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
17. Faites-vous moins de choses que vous ne le voudriez à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
18. Etes-vous limité(e) dans le temps que vous pouvez consacrer à votre travail ou à vos activités à cause de votre vue ?	1	2	3	4	5
19. Les douleurs ou la gêne ressentie(s) dans ou autour des yeux, par exemple brûlures ou démangeaisons, vous empêchent-elles de faire ce que vous aimeriez faire ?	1	2	3	4	5

Pour chacune des phrases suivantes, entourez le chiffre qui indique si, dans votre situation, c'est entièrement vrai, plutôt vrai, plutôt faux, entièrement faux ou si vous n'en n'êtes pas certain(e).

(Entourez un chiffre sur chaque ligne)

	Entièrement vrai	Plutôt vrai	Pas certain(e)	Plutôt faux	Entièrement faux
20. Je reste chez moi la plupart du temps à cause de ma vue	1	2	3	4	5
21. Je me sens souvent contrarié(e) et insatisfait(e) à cause de ma vue	1	2	3	4	5
22. Je maîtrise beaucoup moins bien ce que je fais à cause de ma vue	1	2	3	4	5
23. A cause de ma vue, je dois trop compter sur ce que me disent les autres	1	2	3	4	5
24. J'ai beaucoup besoin de l'aide des autres à cause de ma vue	1	2	3	4	5
25. Je m'inquiète à l'idée de faire des choses embarrassantes pour moi-même ou pour les autres, à cause de ma vue	1	2	3	4	5

ANNEXE 2 - Protocole de traitement pour IVT :

- Anesthésique local par collyre à l'oxybuprocaine et/ou tétracaïne pour l' injection du ranibizumab
- Bétadine® pour désinfection des sacs oculaires avant et après l'injection du ranibizumab
- Antibiotiques et hypotonisant locaux encadrant la procédure d'injection : le patient reçoit, le jour et le lendemain de l'injection un antibiotique en collyre (AZYTER® 2f/j ou TOBREX® 4f/j) et un hypotonisant local (IOPIDINE ® 0,5% 2/j pendant 48h post-injection.

RESUME

Objectifs : L'objectif de notre travail est d'évaluer, en se basant sur l'évolution de l'acuité visuelle (AV), la nécessité d'IVT complémentaires de ranibizumab à un an, suivant un traitement initial comprenant 3 IVT à un mois d'intervalle associées à un traitement par laser au 4^{ème} mois, chez des patients porteurs d'un œdème maculaire diabétique (OMD) diffus ou mixte.

Matériels et Méthodes : 30 patients présentant un OMD avec AV <69 lettres et CRT>310 µm ont été inclus. Il s'agit d'une étude prospective, interventionnelle, monocentrique, ouverte, non contrôlée, de phase 2, sans insu. Nous avons évalué la nécessité de réinjection dans les 6 mois suivant le traitement initial, la variation de l'AV, de l'épaisseur rétinienne centrale (CRT), de la qualité de vie, et de la sensibilité rétinienne à l'ERGmf.

Résultats : Sur un an, 46,7% des patients n'ont pas nécessité de réinjection. Le nombre moyen d'IVT était de 4,9. Le gain moyen d'AV est de + 8,5 lettres ($p<0,001$; IC 95% = 4,5 – 12,5). 73,3% des yeux ont gagné > 5 lettres. 46,7% des yeux ont gagné > 10 lettres. 33,3% des yeux ont gagné > 15 lettres à 12 mois. La CRT a diminué significativement de -78,9 microns ($p=0,014$; IC95%= -16,8 – -140,9). Le questionnaire de qualité de vie montre une amélioration significative de la santé générale ($p=0,030$), de la vision générale ($p=0,001$), de la réalisation d'activités avec vision proche ($p=0,040$) et de la santé mentale ($p=0,045$). A l'ERGmf, il existe une diminution significative du signal RMS, de l'amplitude de l'onde P1 et de l'onde N1; le temps de latence de l'onde P1 est allongé. Seule une AV basse à l'inclusion est associée avec une nécessité de réinjecter au moins une fois au cours de la 1^{ère} année.

Conclusion : Notre étude soulève l'intérêt du laser maculaire réalisé au 4^{ème} mois après un traitement d'attaque par IVT de ranibizumab, pour réduire le nombre d'IVT au cours de la 1^{ère} année chez des patients présentant un OMD.

Mots clés : Anti-VEGF, Laser grid, Oedème maculaire diabétique, Ranibizumab

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Objectifs : L'objectif de notre travail est d'évaluer, en se basant sur l'évolution de l'acuité visuelle (AV), la nécessité d'IVT complémentaires de ranibizumab à un an, suivant un traitement initial comprenant 3 IVT à un mois d'intervalle associées à un traitement par laser au 4^{ème} mois, chez des patients porteurs d'un œdème maculaire diabétique (OMD) diffus ou mixte.

Matériels et Méthodes : 30 patients présentant un OMD avec AV <69 lettres et CRT>310 µm ont été inclus. Il s'agit d'une étude prospective, interventionnelle, monocentrique, ouverte, non contrôlée, de phase 2, sans insu. Nous avons évalué la nécessité de réinjection dans les 6 mois suivant le traitement initial, la variation de l'AV, de l'épaisseur rétinienne centrale (CRT), de la qualité de vie, et de la sensibilité rétinienne à l'ERGmf.

Résultats : Sur un an, 46,7% des patients n'ont pas nécessité de réinjection. Le nombre moyen d'IVT était de 4,9. Le gain moyen d'AV est de + 8,5 lettres ($p<0,001$; IC 95% = 4,5 – 12,5). 73,3% des yeux ont gagné > 5 lettres. 46,7% des yeux ont gagné > 10 lettres. 33,3% des yeux ont gagné > 15 lettres à 12 mois. La CRT a diminué significativement de -78,9 microns ($p=0,014$; IC95%= -16,8 – -140,9). Le questionnaire de qualité de vie montre une amélioration significative de la santé générale ($p=0,030$), de la vision générale ($p=0,001$), de la réalisation d'activités avec vision proche ($p=0,040$) et de la santé mentale ($p=0,045$). A l'ERGmf, il existe une diminution significative du signal RMS, de l'amplitude de l'onde P1 et de l'onde N1; le temps de latence de l'onde P1 est allongé. Seule une AV basse à l'inclusion est associée avec une nécessité de réinjecter au moins une fois au cours de la 1^{ère} année.

Conclusion : Notre étude soulève l'intérêt du laser maculaire réalisé au 4^{ème} mois après un traitement d'attaque par IVT de ranibizumab, pour réduire le nombre d'IVT au cours de la 1^{ère} année chez des patients présentant un OMD.

Mots clés : Anti-VEGF, Laser grid, Oedème maculaire diabétique, Ranibizumab