



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact à court terme de la première vague de COVID-19 chez les patients traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF : une étude rétrospective dans un centre de soins secondaires

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2022 à 18h00
au Pôle Formation

par Chloé TANA

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseur : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Assesseur : Madame le Docteur Laurine DE METZ

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yann CLASSE

Avertissement :

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

RÉSUMÉ

Contexte : L'œdème maculaire rétinien est une affection fréquente et cécitante dont la prise en charge repose sur des injections intra-vitréennes régulières d'anti-VEGF selon des protocoles encadrés. En mars 2020, la première vague de COVID-19 a bouleversé l'organisation du système de santé français et les mesures de confinement national ont interféré avec le suivi habituel des patients en ophtalmologie. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact à court terme du confinement lié à la pandémie de COVID-19 chez les patients traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective au Centre Hospitalier de Dunkerque chez des patients traités par anti-VEGF pour une DMLA exsudative, un œdème maculaire diabétique ou une occlusion veineuse rétinienne. Les patients ont été répartis en deux groupes selon qu'ils avaient manqué ou non au moins une injection pendant la période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020). Nous avons recueilli et comparé l'évolution des paramètres tomographiques (EMC moyenne, présence de signes exsudatifs) et de l'acuité visuelle chez ces patients avant et après le confinement. Les délais de consultation ont été décrits et les facteurs associés à une rupture thérapeutique ont été recherchés.

Résultats : Deux-cent-cinquante-trois yeux de 206 patients ont été inclus. L'évolution de l'épaisseur maculaire centrale était significativement différente entre les groupes pendant le confinement ($p < 0,001$). Au premier contrôle, l'EMC moyenne avait augmenté de 274,3 μm à 305,9 μm chez les patients en rupture de traitement ($p < 0,001$) et la proportion de patients présentant un DSR ou des logettes avait significativement augmenté ($p = 0,039$, $p = 0,013$). Ces paramètres étaient stables dans le groupe contrôle. Tous les patients inclus avaient une acuité visuelle stable au fil du temps. Les délais de consultation étaient augmentés pour tous les patients pendant le confinement ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de facteur démographique significativement associé à une rupture thérapeutique.

Conclusion : La rupture thérapeutique entraînée par la première vague de COVID-19 semble avoir eu un impact à court terme négatif sur les paramètres anatomiques des patients traités par anti-VEGF. En revanche, leur fonction visuelle n'apparaissait pas altérée à court terme. Les résultats de cette étude pourraient aider à optimiser les protocoles d'injections intra-vitréennes.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
I) Œdème maculaire rétinien.....	1
a. Rappels anatomiques.....	1
b. Définition et physiopathologie.....	2
c. Grandes étiologies de l'œdème maculaire.....	4
d. Exploration de l'œdème maculaire.....	6
1. <i>Examen clinique</i>	6
2. <i>Tomographie par cohérence optique</i>	7
3. <i>Correspondances anatomiques</i>	8
4. <i>Mesure automatisée de l'épaisseur maculaire</i>	9
5. <i>Caractéristiques de l'œdème maculaire</i>	10
II) Anti-VEGF.....	13
a. Place du VEGF dans la néovascularisation.....	13
b. Molécules disponibles.....	15
c. Schémas d'injection.....	17
III) Pandémie liée à la COVID-19.....	19
a. Épidémiologie inédite et mesures sanitaires.....	19
b. Facteurs de risque.....	21
c. Impact sur la pratique en ophtalmologie.....	22
IV) Objectif de l'étude.....	24
MATERIEL ET METHODES.....	25
I) Type d'étude.....	25
a. Population étudiée.....	25
b. Données cliniques recueillies.....	26
c. Protocole d'imagerie et mesure des paramètres tomographiques.....	27
d. Mesure de l'acuité visuelle.....	29
II) Objectifs et critères de jugement.....	30

III) Analyses statistiques.....	30
IV) Éthique.....	31
RÉSULTATS.....	32
I) Description de la population étudiée.....	32
a. Flow Chart.....	32
b. Caractéristiques démographiques et cliniques.....	33
c. Facteurs ayant influencé l'observance pendant le confinement.....	35
II) Comparaison des délais de consultation avant et après confinement.....	35
III) Comparaison de l'évolution clinique entre les groupes.....	37
a. Évolution de l'épaisseur maculaire centrale.....	37
b. Évolution des signes d'activité exsudative.....	39
c. Évolution de l'acuité visuelle.....	40
IV) Études en sous-groupes.....	40
DISCUSSION.....	42
I) Impact du confinement.....	42
a. Évolution de l'œdème maculaire.....	42
b. Délais de consultation.....	44
c. Observance thérapeutique.....	45
II) Controverses.....	47
a. Corrélation anatomo-fonctionnelle.....	47
b. Interrogations sur le surtraitement.....	49
c. Études en vraie-vie.....	51
III) Perspectives.....	53
IV) Forces et limites de l'étude.....	55
CONCLUSION.....	58
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	59
ANNEXE.....	67

ABRÉVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché
AV : acuité visuelle
BHR : barrière hémato-rétinienne
CHD : centre hospitalier de Dunkerque
COVID-19 : coronavirus disease 2019
DEP : décollement de l'épithélium pigmentaire
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge
DSR : décollement séreux rétinien
ETDRS : early treatment diabetic retinopathy study
EMC : épaisseur maculaire centrale
EP : épithélium pigmentaire
HAS : haute autorité de santé
IVT : injection intra-vitréenne
MER : membrane épi-rétinienne
OCT : optical coherence tomography
OM : œdème maculaire
OMD : œdème maculaire diabétique
OVCR : occlusion de la veine centrale de la rétine
OBVCR : occlusion de branche de la veine centrale de la rétine
OVR : occlusion veineuse rétinienne
PRN : Pro Re Nata
SARS : severe acute respiratory syndrome
SD : spectral domain
SFO : société française d'ophtalmologie
TAE : Treat And Extend
V : visite / consultation
VEGF : vascular endothelial growth facto

INTRODUCTION

I) Oedème maculaire rétinien

a. Rappels anatomiques

La rétine est un tissu neurosensoriel pluristratifié tapissant la face interne du globe oculaire de la papille à l'ora serrata, zone de transition avec les corps ciliaires. Son versant le plus externe est en relation étroite avec la choroïde, par l'intermédiaire de l'épithélium pigmentaire, et son versant interne avec le corps vitré, par l'intermédiaire de la membrane limitante interne. Sa transparence permet à la lumière de traverser ses couches cellulaires nerveuses pour atteindre les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) qui vont générer un signal électrique nerveux. Ce signal est transmis aux cellules bipolaires puis aux cellules ganglionnaires dont les axones forment le nerf optique jusqu'au cerveau (*Figures 1,2*).

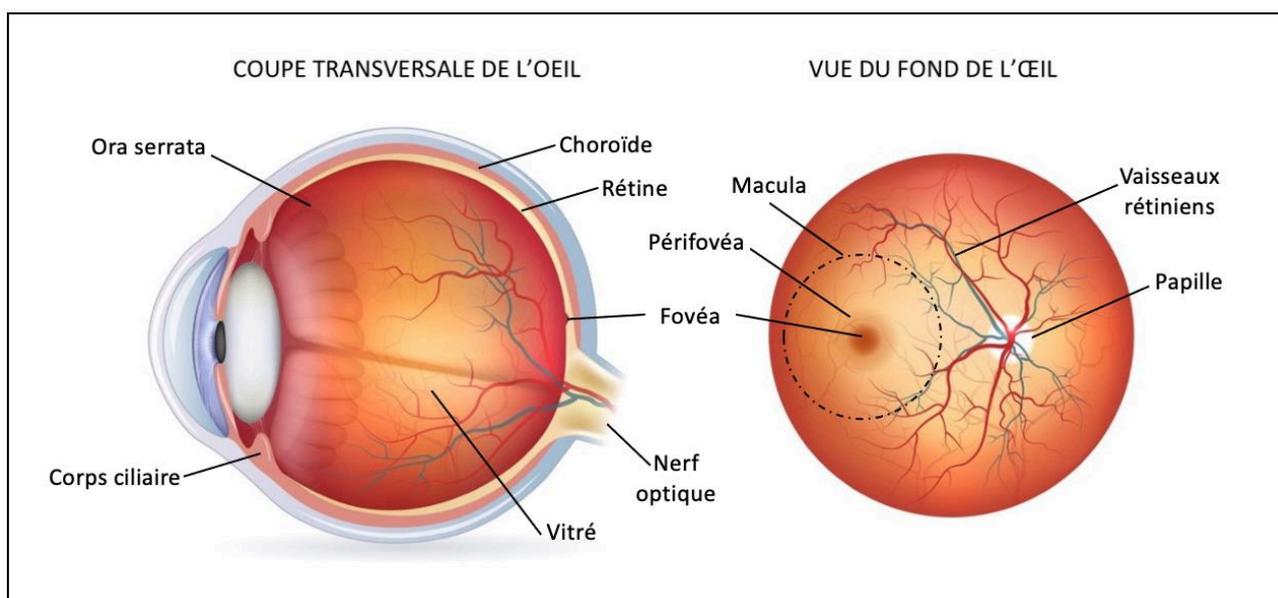


Figure 1. Schéma de l'œil. Adapté d'après Pro Visu Foundation.

La macula, mesurant 5,5 mm de diamètre au centre de la rétine, est encadrée par la papille, zone d'interruption rétinienne laissant place aux fibres nerveuses du nerf optique, et par les arcades vasculaires temporales. Elle renferme la périfovéa, mesurant 1,5 mm de diamètre, elle-même centrée par la fovéa. Cette dernière, dont les photorécepteurs sont composés uniquement de cônes, est une dépression rétinienne spécialisée pour l'acuité visuelle à haute résolution et la vision des couleurs (1,2).

b. Définition et physiopathologie de l'œdème maculaire

L'œdème maculaire (OM) est un épaississement maculaire lié à une accumulation anormale de liquide intra ou extra-cellulaire dans la rétine centrale autour de la fovéa. Dans les conditions physiologiques, les entrées et sorties de fluide sont étroitement régulées pour maintenir un état de déshydratation relative de la rétine nécessaire à la transparence du tissu et à la transmission lumineuse. Cette homéostasie est maintenue par :

- La limitation d'entrée de fluide dans la rétine par la barrière hémato-rétinienne (BHR) (*Figure 2*) :
 - interne, liée aux jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiens, les péricytes, et les cellules gliales (astrocytes, cellules de Müller).
 - externe, liée aux jonctions serrées et adhérentes entre les cellules de l'épithélium pigmentaire (EP).

- Le drainage des fluides de l'espace sous-rétinien vers la choroïde par l'épithélium pigmentaire, qui met en jeu des gradients osmotiques moléculaires par transport ionique actif. Un trouble de ces transports ioniques peut entraîner une augmentation du volume intracellulaire par augmentation de la concentration de sodium (Na⁺) intracellulaire (3).

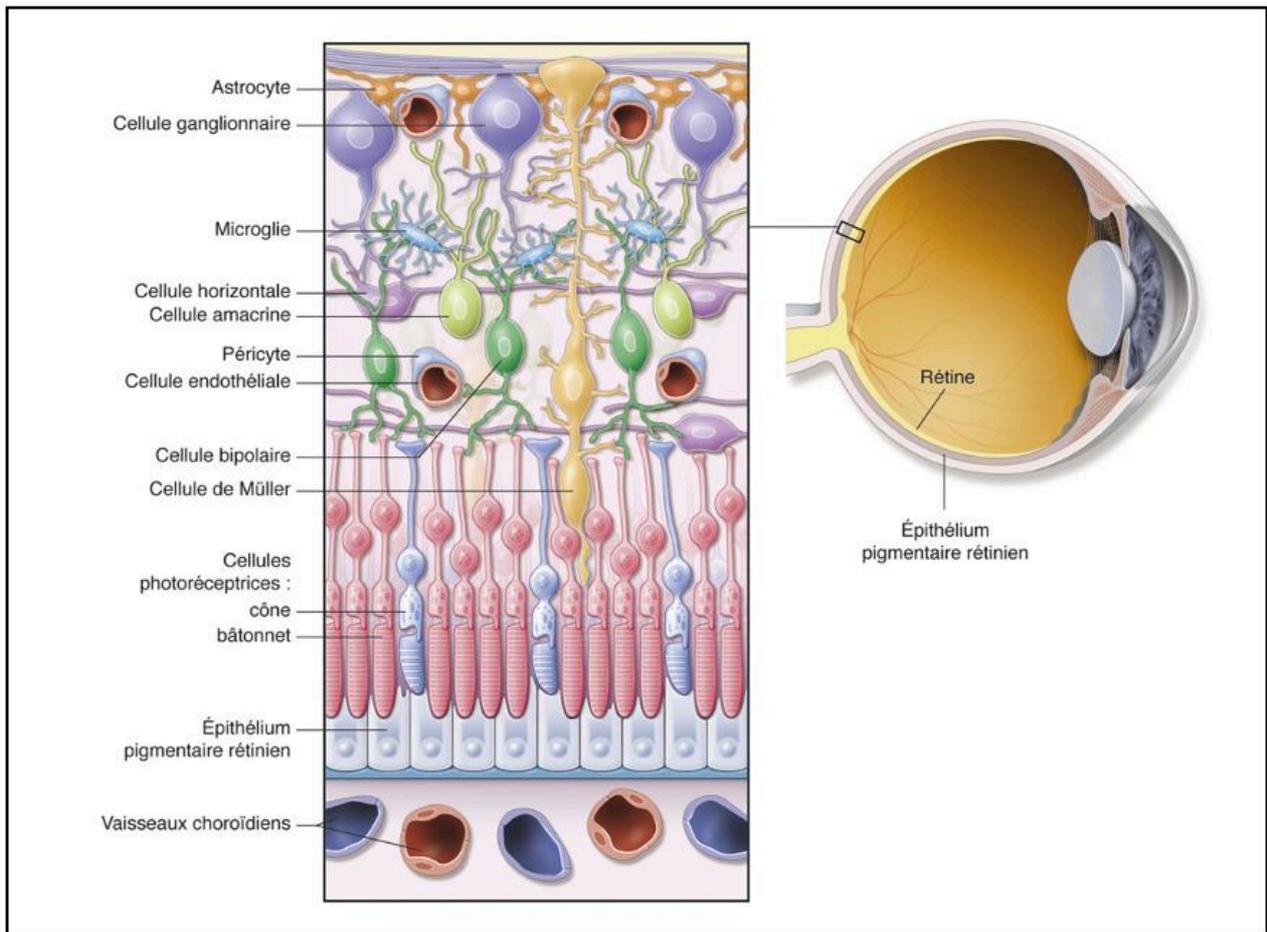


Figure 2. Schéma de l'unité neuro-vasculaire et de la barrière hémato-rétinienne (2).

Selon la loi de Starling, la perméabilité capillaire et les pressions hydrostatique et osmotique contribuent également à limiter l'accumulation de liquide dans l'espace extracellulaire. La rupture de cette barrière hémato-rétinienne peut entraîner l'infiltration de fluide entre les couches de la rétine, jusqu'à son accumulation dans des cavités appelées « kystes », ou dans l'espace sous-rétinien.

L'œdème maculaire résulte donc d'une perte de l'équilibre homéostatique entre les entrées et sorties de fluide, fréquemment dérégulées dans de nombreuses pathologies rétinienne. Il entraîne une baisse d'acuité visuelle corrélée à l'altération structurelle des cellules rétinienne et à la désorganisation des couches internes de la rétine. Un œdème maculaire chronique peut conduire à des dommages structurels rétinien irréversibles (4).

c. Grandes étiologies de l'œdème maculaire

- *Dégénérescence maculaire liée à l'âge*

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une des principales causes de cécité légale ($AV < 1/20^e$) liée à l'âge dans le monde occidental. En 2015, elle était la deuxième cause mondiale de cécité liée à l'âge, derrière la cataracte (5). Il s'agit d'une pathologie dégénérative entraînant une modification de l'architecture rétinienne qui résulte de l'accumulation de phénomènes liés au vieillissement comprenant :

- une diminution de la répartition et de la densité des photorécepteurs.
- des modifications de structure de l'épithélium pigmentaire, avec perte de pigments de mélanine et formation de granules de lipofuscine.
- une accumulation de dépôts granulaires riches en lipides et fibres de collagène au niveau de la membrane basale, qui s'agglomèrent entre les cellules de l'épithélium pigmentaire et la couche interne de la membrane de Bruch, formant les drusen.
- des involutions progressives au niveau de la chorio-capillaire (1).

Dans sa forme exsudative, cette pathologie maculaire chronique est caractérisée par le développement de néovaisseaux d'origine choroïdienne qui envahissent la paroi externe de la membrane de Bruch et participent à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Ils entraînent un épaissement maculaire par phénomènes exsudatifs ou saignements (2). En l'absence de traitement, une baisse d'acuité visuelle considérable est attendue dans l'année qui suit le diagnostic. En effet, les patients atteints de DMLA exsudative perdent en moyenne 1,7 lignes entre 3 et 12 mois, et en moyenne 4 lignes après 24 mois d'évolution

de la pathologie (6). En 2018, Mitchell P. et al ont effectué une revue de trois grandes études occidentales et ont estimé la prévalence de la DMLA à 0,2% (10 patients sur 4797) parmi les 55-64 ans, majorée à 13,1% (68 patients sur 521) chez les patients âgés de plus de 85 ans (7).

- *Œdème maculaire diabétique*

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans et représente la principale cause d'œdème maculaire dans la pratique ophtalmologique (5). Il est entraîné par une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne en lien avec une perte des péricytes, un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens et une diminution du nombre de cellules endothéliales (8). Ces lésions tissulaires sont causées par une hyperglycémie chronique responsable d'altérations biochimiques. Le risque d'atteinte ophtalmologique liée au diabète est corrélé au contrôle glycémique, à l'hypertension artérielle, à la durée d'évolution de la maladie et au type de diabète. Par exemple, le risque pour un patient diabétique de type 1 de présenter un œdème maculaire lié au diabète passe de 0% dans les 5 ans suivant le diagnostic à 29% après 20 ans. De même, 10% des patients diabétiques de type 2 présenteront un œdème maculaire diabétique après 10 ans d'évolution de la maladie. (9). En 2019, Jeany Q. Li et al. (10) ont mené une revue systématique de la littérature méta-analytique qui a estimé une prévalence européenne de 3,7% d'œdème maculaire diabétique chez les adultes âgés de plus de 18 ans, soit plus de 27 millions de personnes.

- *Occlusions veineuses rétinienne*

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) sont la deuxième cause d'atteinte vasculaire rétinienne après la rétinopathie diabétique (11). Elles se compliquent dans 60% des cas d'un œdème maculaire (12). Leur apparition fait suite à une dysfonction de la barrière hémato-rétinienne interne entraînée par un remodelage microvasculaire qui associe un épaissement des parois capillaires, une altération des jonctions serrées entre les cellules endothéliales et une perte des péricytes, comparable à celle retrouvée dans l'OMD. S'y ajoute une expression importante de facteurs pro-inflammatoires et pro-angiogéniques, tels que le VEGF, qui stimule la perméabilité capillaire (2). Au cours de l'évolution naturelle des occlusions de branches veineuses rétinienne, seulement 14% des yeux présentant un œdème maculaire chronique gardent une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/40, quand 86% présentent une acuité visuelle inférieure ou égale à 20/50. La présence et la chronicité d'un œdème maculaire dans les occlusions veineuses rétinienne sont donc corrélées à un mauvais pronostic visuel.

d. Exploration de l'œdème maculaire

1. Examen clinique

D'une part, l'œdème maculaire s'évalue sur le plan fonctionnel en testant la fonction visuelle. Le syndrome maculaire décrit par le patient peut comprendre un flou visuel, des métamorphopsies ou la présence de scotomes centraux secondaires à la déformation rétinienne. La mesure de l'acuité visuelle subjective permet d'évaluer de façon indirecte le pouvoir de discrimination de la rétine centrale et d'estimer le retentissement de l'œdème maculaire. Elle reflète également la plainte fonctionnelle du patient.

D'autre part, l'œdème maculaire s'évalue sur le plan anatomique ou structurel en recherchant sa présence et en le quantifiant au sein de la macula. Son diagnostic repose alors premièrement sur l'analyse de la rétine au fond d'œil de façon directe à l'ophtalmoscope, ou indirecte par le biais d'une lentille au cours d'un examen en lampe à fente. Aujourd'hui, sa quantification et son analyse précise sont ensuite aidées par les examens complémentaires.

2. Tomographie par cohérence optique

Apparue au début des années 1990, la tomographie par cohérence optique – *optical coherence tomography* (OCT) – est une technique d'imagerie du fond d'œil non invasive et utilisable *in vivo*, fondée sur l'interférométrie à faible cohérence. Elle repose sur la réflectivité d'une onde électromagnétique par les interfaces optiques d'un tissu, notamment le tissu rétinien, qui est analysé de façon à réaliser une image en coupe de ce tissu avec une résolution de 5 à 10 μm selon les appareils (13). Chaque réponse de réflectivité tissulaire est convertie en une échelle colorimétrique ou en niveaux de gris où le blanc et le rouge correspondent au maximum de réflectivité, et le bleu et le noir au minimum. La segmentation rétinienne est ainsi représentée objectivement dans son épaisseur par ces images en coupes qui s'interprètent de façon couplée à la cartographie rétinienne, reflet d'une coupe coronale de la rétine. Depuis 2007, une nouvelle génération d'appareils utilisant la technologie *Spectral Domain* (SD) a permis d'augmenter la résolution, la qualité et la reproductibilité des images. En effet, la réduction du temps d'acquisition a amélioré le rapport signal/bruit par la sommation et le moyennage de signaux cumulés de coupes répétées plusieurs fois au même endroit (14). L'OCT permet donc une analyse rapide, fiable, objective et reproductible de l'œdème maculaire.

3. Correspondances anatomiques

Le SD-OCT permet d'analyser les structures suivantes de la rétine, de la couche la plus interne vers la plus externe (*Figure 3*) :

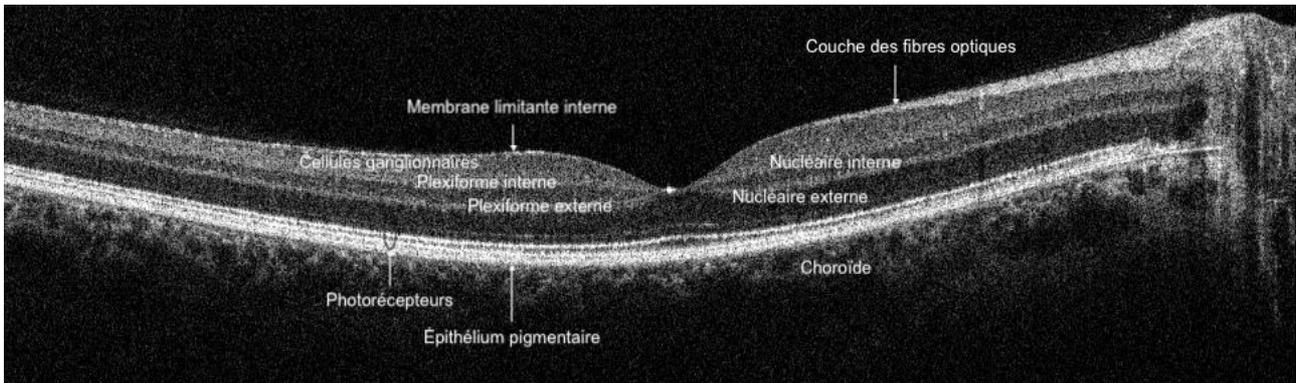


Figure 3. Nomenclature des couches de la rétine normale sur une coupe OCT centrée sur la fovéa, SD-OCT Canon S100 du Centre Hospitalier de Dunkerque.

- Couche des fibres optiques, correspondant aux axones des cellules ganglionnaires, hyper-réflexive sur le bord nasal de la macula.
- Couche des cellules ganglionnaires (CCG), hypo-réflexive, s'amincissant progressivement sur le bord de la macula.
- Couche plexiforme interne (CPI), hyperréflexive.
- Couche nucléaire interne (CNI), hyporéflexive.
- Couche plexiforme externe (CPE), hyperréflexive.
- Couche nucléaire externe (CNE) et des fibres de Henlé (CFH), hypo-réflexive, contenant les noyaux des photorécepteurs et s'épaississant sur le bord de la fovéa.
- Couche des photorécepteurs avec la ligne ellipsoïde hyper-réflexive séparant les segments interne (SI) et externe (SE) des photorécepteurs.
- Complexe épithélium pigmentaire (EP) – membrane de Bruch, en avant de la choroïde.

4. Mesure automatisée de l'épaisseur maculaire

À partir des coupes maculaires, certains logiciels permettent de segmenter la rétine en plusieurs couches et d'analyser automatiquement leur topographie (*Figure 4.a*). La mesure de l'épaisseur rétinienne se fonde ainsi sur la reconnaissance automatique de l'interface antérieure de la rétine (membrane limitante interne) et de sa limite postérieure (épithélium pigmentaire). Des mesures instantanées de chaque point de la cartographie rétinienne permettent d'y représenter l'épaisseur maculaire selon un mode couleur (*Figure 4.b*). Elle peut être évaluée dans sa globalité (épaisseur maculaire totale) ou autour des 1000 μm entourant la fovéa (épaisseur maculaire centrale (EMC)). Variant légèrement entre les appareils, l'EMC mesure en moyenne $265 \mu\text{m} \pm 15 \mu\text{m}$. Elle dépend également de la forme de la dépression fovéolaire, habituellement proche de $210 \mu\text{m}$ (contre $330 \mu\text{m}$ sur le bord de la macula). L'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) a proposé une segmentation en quadrants péricentraux indépendants, pour lesquels une épaisseur maculaire moyenne est également calculée (*Figure 4.c*) (15). À partir de cette segmentation maculaire, il existe un mode de suivi – *follow-up* – pour analyser l'évolution de l'épaisseur rétinienne et calculer ses variations d'un examen à l'autre sur un même appareil et pour un même patient (*Figure 4.d*). Ces outils permettent ainsi une analyse globale quantitative et rapide de la macula et de son épaisseur qui sera augmentée (représentée en couleurs chaudes) en cas d'apparition œdème. Une augmentation de l'EMC de plus de 10% est généralement considérée comme significative (16).

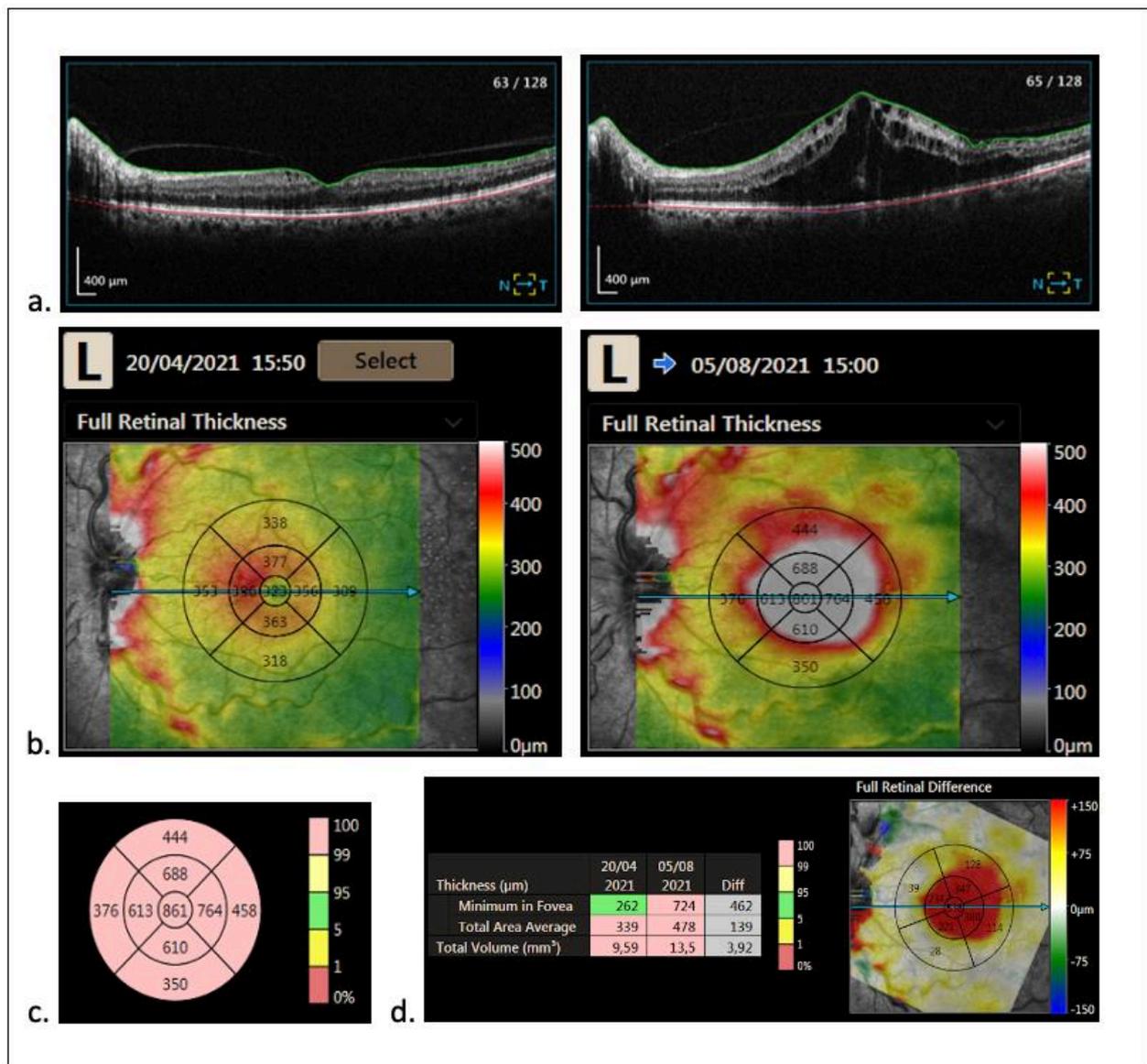


Figure 4. a. Coupes fovéolaires horizontales montrant l'apparition d'un œdème maculaire majeur. Limitation de la membrane limitante interne (ligne verte) et de l'épithélium pigmentaire (ligne rouge). b. Présentation en cartographie couleur de l'épaisseur maculaire c. Segmentation en quadrants péricentraux selon l'ETDRS avec représentation chiffrée de l'épaisseur maculaire moyenne par quadrant. d. Présentation des variations d'épaisseur maculaire centrale et totale à l'aide du mode follow-up chez un patient présentant un épaissement maculaire. SD-OCT Canon S100 du Centre Hospitalier de Dunkerque.

5. Caractéristiques de l'œdème maculaire

L'épaississement de la rétine centrale, qu'il soit focal ou diffus, est la manifestation la plus précoce en cas d'activité néovasculaire (2). En pratique courante, la mesure de l'épaisseur maculaire centrale est le premier biomarqueur utilisé pour suivre l'œdème

maculaire. Cependant, il est admis que la corrélation entre l'épaisseur maculaire centrale et l'acuité visuelle, principal enjeu fonctionnel dans le suivi des pathologies maculaires, peut être médiocre et fluctuante chez les patients présentant un OMD ou une OVR (17,18). L'altération des microstructures rétiniennes serait plus corrélée à l'évolution de l'acuité visuelle (19). La perte de l'homéostasie rétinienne se recherche alors par l'analyse de coupes de la rétine en OCT qui peuvent montrer des signes d'activité exsudative tels que :

- Un **décollement séreux rétinien (DSR)**. Il s'agit d'une accumulation de liquide sous la rétine qui prend l'aspect d'un espace sombre hyporéfléctif entre la rétine et l'épithélium pigmentaire (*Figure 5*). Il peut être précédé d'une hyperréfléctivité grise à bords flous en avant de l'EP, signe d'activité néovasculaire précoce pouvant constituer une indication thérapeutique (20). En 2018, Ashraf M. et al ont mené une revue systématique de la littérature qui a suggéré que la présence de fluide sous-rétinien au diagnostic n'était pas associée à un mauvais pronostic visuel (21). Cependant, il a été observé que sa persistance pouvait conduire à une mauvaise récupération visuelle, en particulier dans les formes précoces de DMLA exsudative (22).

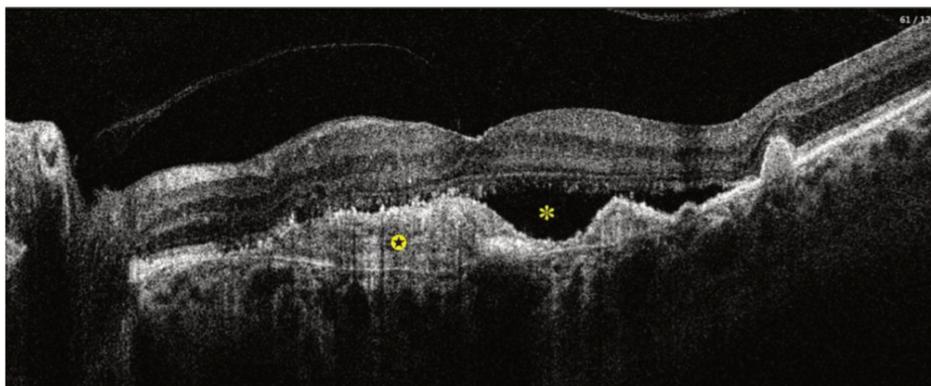


Figure 5. Coupe OCT maculaire visualisant un décollement séreux de la rétine () chez un patient présentant une DMLA exsudative. On note également la présence d'un DEP fibrovasculaire (⊗) et de DEP drusénoïdes. SD-OCT Canon S100 du Centre hospitalier de Dunkerque.*

- Du **fluide intra-rétinien**. Il peut se traduire par des kystes formant des logettes rondes hyporéfléctives dans les couches de la rétine (*Figure 6*). Ces formations liquidiennes peuvent se répartir uniformément autour de la fovéa, formant alors un œdème maculaire cystoïde. Ce type d'œdème est suspect d'être de plus mauvais pronostic dans les OVR (23). La présence de kystes intra-rétiniens au diagnostic est associée à un mauvais pronostic visuel (24), d'autant plus si elle est associée à un DSR ou un décollement de l'épithélium pigmentaire (21).

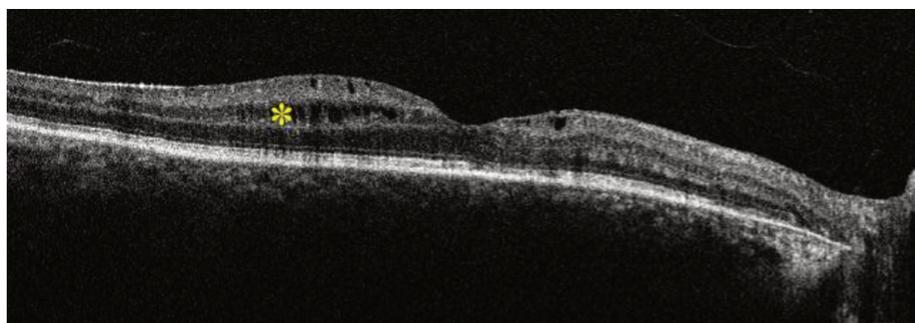


Figure 6. Coupe OCT maculaire visualisant des kystes intra-rétiniens chez un patient présentant un œdème maculaire diabétique, SD-OCT Canon S100 du Centre hospitalier de Dunkerque.

- Un **décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP)**. Cette élévation de l'EP peut signaler l'existence de néo-vaisseaux choroïdiens occultes quiescents retrouvés le plus souvent dans la DMLA (25). Les DEP peuvent être séreux, prenant un aspect de bulle liquidienne sombre hyporéfléctive sous un EP régulier, ou fibrovasculaires, caractérisés par une élévation irrégulière hyper-réfléctive de l'EP (*Figures 5,7*). De même que l'épaisseur maculaire centrale, ils ne sont pas isolément associés au pronostic visuel ; c'est la présence d'une membrane néo-vasculaire qu'ils peuvent révéler et leur association aux kystes intra-rétiniens qui conditionnent la récupération visuelle (21). Il a également été suggéré que leur présence à l'arrêt du traitement était associée à un risque plus important de récurrence exsudative (26).

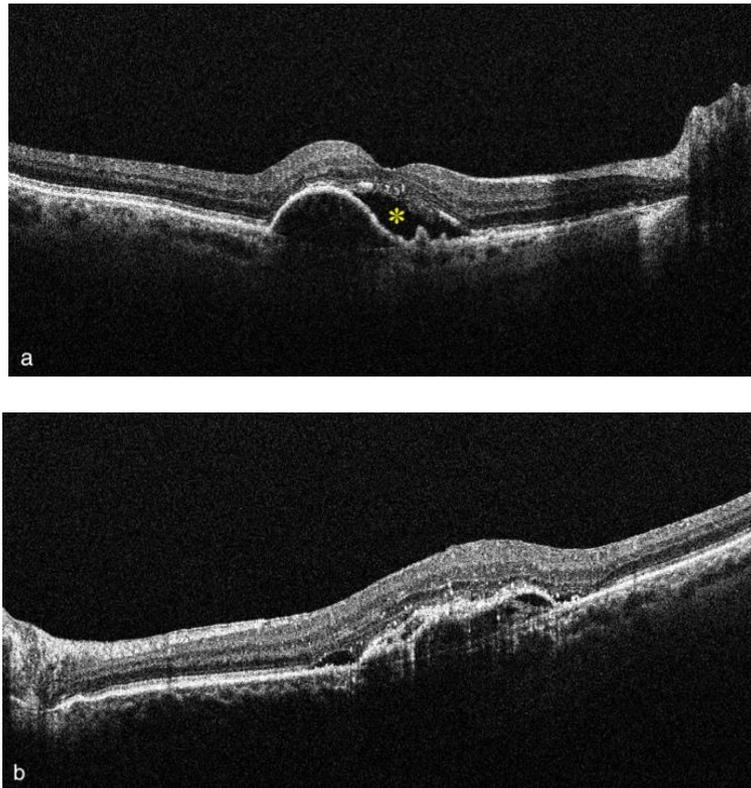


Figure 7. Coupe OCT maculaire visualisant un DEP séreux (a) et un DEP mixte (b) chez un patient atteint de DMLA exsudative. On note un DSR appendu à ces lésions par effet tente (*). SD-OCT Canon S100 du Centre Hospitalier de Dunkerque.

II) Anti-VEGF

a. Place du VEGF dans la néovascularisation rétinienne

L'angiogénèse correspond à la formation de néovaisseaux sanguins. Elle s'initie par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire avant la migration et la prolifération de cellules endothéliales au sein d'une matrice extra-cellulaire environnante dégradée. S'en suit la formation de nouveaux capillaires qui s'organisent progressivement pour former un réseau vasculaire stable (1). Cette cascade nécessite un équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire – *vascular endothelial growth factor (VEGF)* – est un agent pro-angiogénique spécifique des cellules endothéliales. En se liant avec ses récepteurs spécifiques, il peut induire l'angiogénèse, la perméabilité vasculaire et agir comme facteur de survie en empêchant

l'apoptose des cellules endothéliales (*Figure 8*). Sa production étant favorisée par l'hypoxie, il joue un rôle majeur dans la médiation de la néovascularisation intra-oculaire chez les patients présentant une rétinopathie ischémique telles que la rétinopathie diabétique ou l'occlusion veineuse rétinienne (27). Ces anomalies vasculaires sont associées à une augmentation de la perméabilité capillaire qui entraîne un déséquilibre de l'homéostasie rétinienne, responsable de l'œdème maculaire. De même, bien que la physiopathologie soit encore mal élucidée, l'expression du VEGF est augmentée dans les cellules de l'épithélium pigmentaire dès les premiers stades de DMLA et son affinité avec les cellules stromales des membranes néovasculaires retrouvées dans la DMLA exsudative a également suggéré son implication dans cette maculopathie (28). Ainsi, la freination de la voie du VEGF forme une cible thérapeutique de lutte contre la néovascularisation dans les pathologies rétinienne les plus courantes (DMLA, OMD et OVR). Administrés par injection intra-vitréenne (IVT), les anti-VEGF ont largement prouvé leur efficacité dans la réduction de l'œdème maculaire et la préservation visuelle qui en découle (29 – 38).

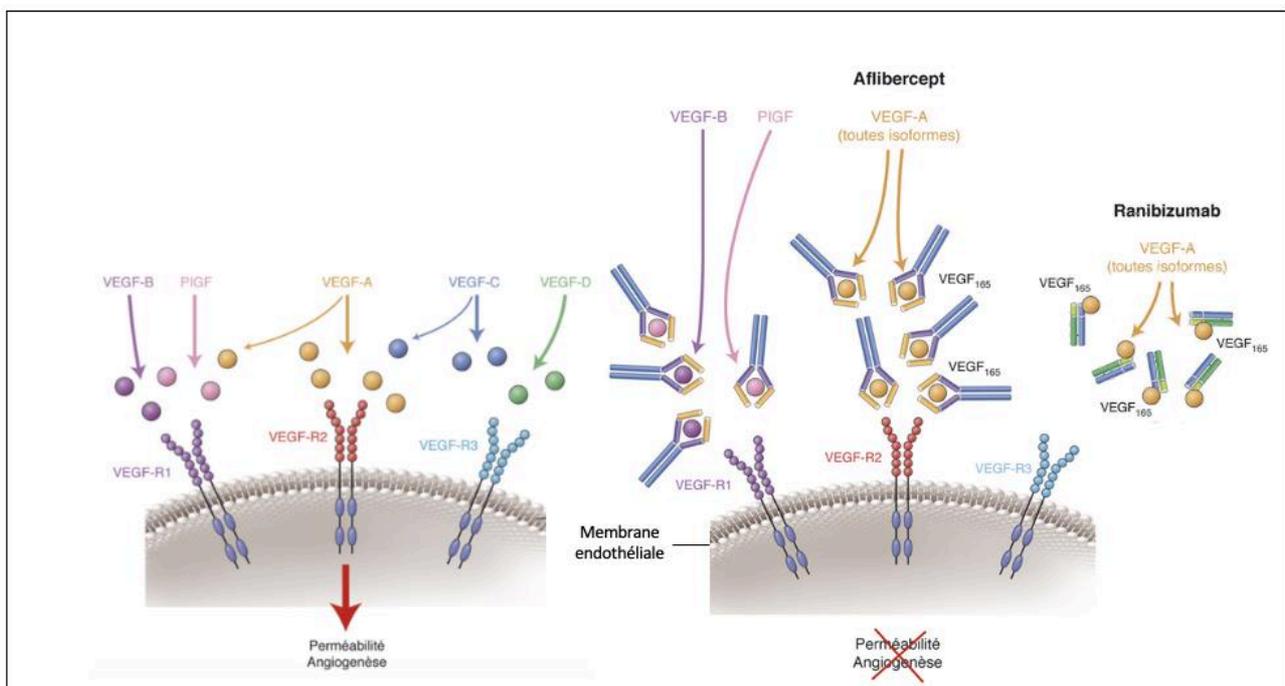


Figure 8. Les récepteurs du VEGF dans l'angiogenèse, cibles d'action de l'aflibercept et du ranibizumab (2).

b. Molécules disponibles

- *Ranibizumab (LUCENTIS®)*

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé ciblant spécifiquement toutes les isoformes du VEGF-A (*Figure 8*). Par sa liaison avec le facteur de croissance, il inhibe son activité en empêchant sa liaison avec ses récepteurs moléculaires spécifiques. Son efficacité dans la DMLA à la dose de 0,5 mg injectée mensuellement a été démontrée dans les études ANCHOR (29) et MARINA (30). À deux ans, 90% des patients de l'étude ANCHOR et 94,6% de ceux de l'étude MARINA avaient perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle contre 65,7% ($p < 0,0001$) dans le groupe vertéporfine et 62,6% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Leur moyenne de récupération visuelle était respectivement de 8,1 à 10,7 lettres pour les patients de l'étude ANCHOR et de 7,2 lettres pour ceux de MARINA. Chez les patients atteints d'OVCr ou d'OBVCR, les études CRUISE et BRAVO ont montré un gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres chez 50,8% et 60,3% des patients contre 33,1% et 43,1% dans les groupes placebo ($p < 0,001$) (31,32). Récemment, l'étude BOREAL conduite en vie réelle sur 36 mois a montré une récupération visuelle de 19,9 lettres chez les patients traités pour un OMD (33).

Le ranibizumab a initialement obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2007 pour le traitement de la DMLA exsudative, puis en 2011 pour le traitement de l'OMD et des OM secondaires à une OVR (34). Le traitement doit être initié par une injection mensuelle jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à obtenir l'absence de signe d'activité exsudative de la maladie. À l'initiation thérapeutique, un traitement d'induction de 3 injections est le plus souvent nécessaire pour les patients traités pour une DMLA, un OMD ou une OVR.

- *Aflibercept (EYLEA®)*

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante entre les récepteurs 1 et 2 du VEGF et le fragment court d'une immunoglobuline humaine ayant une forte affinité avec le VEGF-A et le VEGF-B (*Figure 8*). De même que le ranibizumab, sa liaison avec le facteur de croissance inhibe son activité. L'étude VIEW a retrouvé une efficacité similaire des injections mensuelles d'aflibercept à la dose de 2 mg dans la DMLA en comparaison à l'utilisation de ranibizumab (35). Son efficacité dans l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses centrales de la rétine a été démontrée par un schéma en double aveugle réalisé contre placebo. À un an, 55,3% des patients traités par injection mensuelle avaient un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres selon l'échelle ETDRS contre 30,1% dans le groupe placebo ($p < 0,001$) (36).

Les autorisations de mise sur le marché français de l'aflibercept ont été obtenues en 2013 pour le traitement de la DMLA exsudative, en 2015 pour celui de l'OMD et en 2016 pour les OVR. Selon les recommandations, un patient atteint de DMLA exsudative doit recevoir 3 injections intra-vitréennes d'aflibercept mensuelles puis 1 injection tous les 2 mois la première année de traitement, ce qui correspond à 7 injections la première année (37). Les patients présentant un OMD requièrent 5 injections intra-vitréennes mensuelles avant de consolider le traitement par une injection tous les deux mois la première année, ce qui implique environ 9 injections la première année. Pour le traitement de l'œdème secondaire à une OVR, des injections mensuelles sont recommandées jusqu'à obtenir l'acuité visuelle maximale ou l'absence de signe d'activité exsudative de la maladie ; au moins 3 injections mensuelles sont le plus souvent nécessaires.

En 2019, l'étude RIVAL a comparé la récupération moyenne d'acuité visuelle à un an entre le ranibizumab et l'aflibercept et n'a pas montré de supériorité d'une molécule par rapport à l'autre (38). À 1 an, les patients inclus avaient reçu en moyenne 9,7 injections et avaient une récupération visuelle moyenne de 7,2 lettres (IC95% [5,5-8,9]) dans le groupe ranibizumab et 4,9 lettres (IC95% [3,1-6,6]) dans le groupe aflibercept ($p = 0,06$).

c. Schémas d'injection

- *Injections fixes*

Les premières études ont consisté à injecter systématiquement les patients à intervalles réguliers, indépendamment de l'activité néovasculaire. Dans les études MARINA et ANCHOR, le gain moyen de l'acuité visuelle par rapport à l'acuité visuelle de base augmentait après les trois premiers mois d'injection. Un nombre plus important d'injections et de visites la première année était associé à de meilleurs résultats visuels (39).

- *Pro Re Nata (PRN)*

Dans l'optique de réduire le nombre d'injections fixes, leur coût et les rares complications qu'elles entraînent, le protocole de traitement Pro Re Nata (PRN) ou « *as needed* » a été étudié. Il consiste en un traitement administré régulièrement jusqu'à ce que la macula soit asséchée puis, guidé par l'acuité visuelle et le SD-OCT, ce schéma rétroactif consiste à surveiller mensuellement les patients et à n'injecter qu'en cas de signes d'activité exsudative. Les études CATT, HARBOR et PrONTO ont retrouvé des gains visuels proches de ceux du schéma fixe mensuel, moyennant moins d'injections mais un suivi mensuel strict pour le traitement de la DMLA exsudative (40 – 42).

- *Treat and Extend (TAE)*

Le Treat and Extend (TAE) est une autre approche thérapeutique visant à alléger le nombre de visites et d'injections pour les patients. Un traitement d'induction mensuel est maintenu 3 à 5 mois jusqu'à ce que la macula soit sèche, puis le traitement est poursuivi en augmentant progressivement l'intervalle entre les injections de façon proactive. En l'absence de signe de récurrence, l'intervalle d'injection est augmenté par palier de 2 semaines jusqu'à 16 semaines maximum (43). Dans le cas contraire, les signes d'activité exsudative dépistés par l'acuité visuelle et le SD-OCT à chaque consultation font diminuer l'intervalle d'injections de 2 semaines (avec un minimum de 4 semaines entre chaque IVT pour un même oeil) (Figure 9). Ce schéma s'appuie donc sur une adaptation permanente et précautionneuse du plan thérapeutique aux phénomènes d'activité néovasculaire, dans le but de préserver l'acuité visuelle avec le moins de consultations possibles (44). Cependant, le fait d'injecter même en l'absence de signe de récurrence aboutit à l'augmentation du nombre d'injections. Les études TREND et HORIZON ont utilisé 3 injections mensuelles initiales avant l'extension thérapeutique et ont montré des résultats comparables aux études MARINA et ANCHOR (45,46).

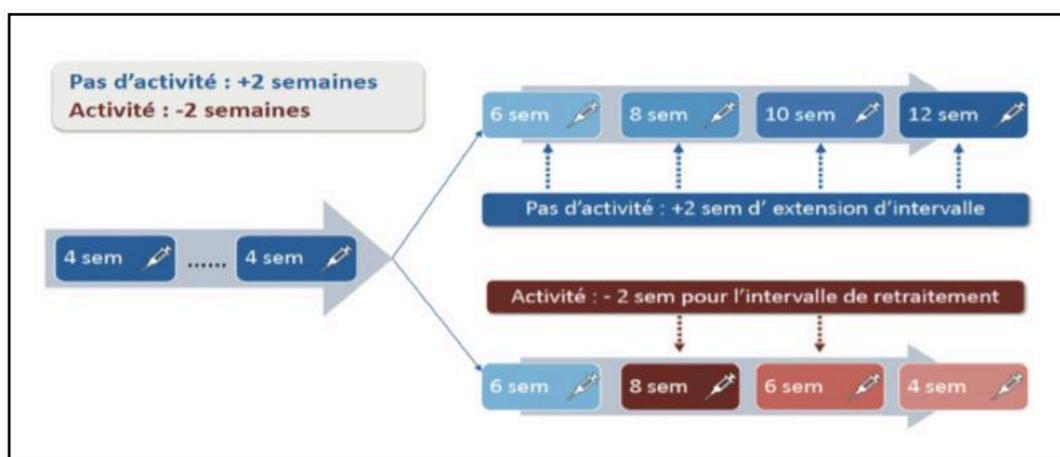


Figure 9. Schéma d'injection selon le protocole Treat and Extend (TAE). D'après Carré C. et al, Cahiers d'ophtalmologie, 2019.

Pour les patients traités par ranibizumab selon ce protocole, il n'est pas recommandé de prolonger le traitement de plus de deux semaines à la fois dans les cas de DMLA exsudative. Dans les cas d'OMD, les intervalles peuvent être prolongés d'un mois à la fois. Il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour conclure sur la durée des intervalles recommandés pour les cas d'OVR (34). De ce fait, un suivi rigoureux et une observance thérapeutique stricte de la part des patients est requise afin d'obtenir des résultats cliniques et fonctionnels optimisés par l'absence de récurrence exsudative.

III) Pandémie de COVID-19

a. Épidémiologie inédite et mesures sanitaires

La COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) est une pathologie induite par le virus SARS-Cov-2, apparenté au coronavirus responsable du syndrome de détresse respiratoire aiguë – *acute severe respiratory syndrome* – (SARS). Pouvant être asymptomatique, elle se manifeste le plus fréquemment chez l'Homme par un syndrome grippal fébrile associé à une toux voire une pneumonie (47). Parmi les sujets testés positifs, 14% présenteront une forme sévère (dyspnée, hypoxémie requérant une oxygénothérapie, infiltration pulmonaire rapide) et 5% une forme critique pouvant être mortelle (détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, état de choc, coagulation intra-vasculaire disséminée, défaillances d'organe multiples nécessitant une prise en charge en soins intensifs) (48).

L'épidémie de COVID-19 a émergé en décembre 2019 à Wuhan, en Chine. En moins d'un mois, elle s'est propagée à tout le pays puis à l'échelle internationale. Sa propagation a été caractérisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020 puis de pandémie le 11 mars 2020 (49).

Au 15 mars 2020, plus de 165 000 cas étaient confirmés dans le monde dont 6 378 en France parmi lesquels 285 (4,5%) avaient été pris en charge en réanimation et 161 (2,5%) étaient décédés (50). Ces chiffres, décrivant l'épidémiologie du variant α du SARS-Cov-2, semblent dérisoires en comparaison avec les 359 379 nouveaux cas quotidiens moyens enregistrés en France la semaine du 24 janvier 2022 (50). Nous rappelons qu'au moment de la première vague de COVID-19, les tests diagnostiques, disponibles en faible nombre, étaient réservés aux cas les plus graves et au personnel hospitalier. Les autorités sanitaires n'étaient, à l'époque, pas capables d'estimer le nombre de tests réalisés ou leur taux de positivité. À l'aide d'un modèle analogique et du nombre enregistré d'hospitalisations et de décès liés à la COVID-19, les équipes de l'Institut Pasteur ont estimé le nombre d'infections quotidiennes entre 180 000 et 490 000 en France autour du 15 mars 2020 (51).

Ainsi, l'ampleur des formes graves de la COVID-19 a mis en difficulté les systèmes de santé, épuisant leurs ressources et leurs capacités d'accueil et de prise en charge des malades. Face à une telle situation, les principales stratégies nationales ont combiné dépistage précoce de la maladie, isolement des patients, surveillance des symptômes des cas contacts ou positifs et quarantaines de santé publique. De ce fait, la population française a été confinée du 17 mars 2020 au 11 mai 2020 (52).

b. Facteurs de risque

De nombreuses séries ont retrouvé une forte association entre les formes sévères de COVID-19 et des facteurs démographiques tels que l'âge avancé, le genre masculin ou l'origine ethnique africaine ou sud-asiatique. Les données recensées par l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) ont retrouvé un sex ratio H/F de 2,7 pour les formes critiques et de 2,1 pour les cas décédés (53). En effet, les hommes représentaient 71% de l'effectif en réanimation au 16 mars 2020 en France (54). Au début de l'année 2020, l'âge moyen des patients nécessitant des soins intensifs était supérieur à celui des patients hospitalisés en secteur conventionnel (66 ans versus 51 ans) (50). En France, les taux de réanimation et de décès les plus importants ont été rapportés chez les plus de 65 ans (92% des décès, dont 46% représentés par les plus de 80 ans) (50),(53) (*Figure 10*). La Haute Autorité de Santé (HAS) a ainsi considéré qu'un âge supérieur à 65 ans était un facteur de risque de présenter une forme grave de COVID-19 (54).

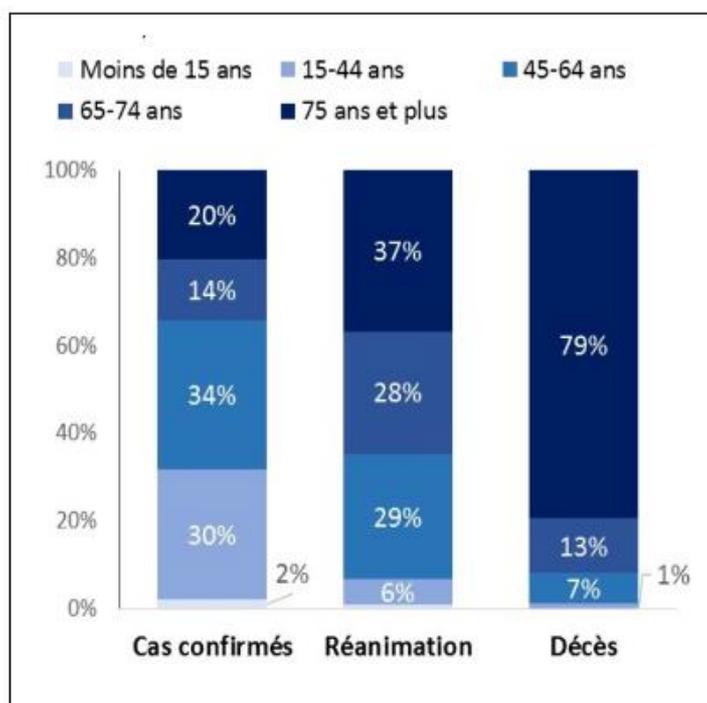


Figure 10. Présentation de la répartition des cas confirmés, en réanimation ou décédés de la COVID-19 selon leur tranche d'âge au 15/03/2020. D'après Santé Publique France (source : GoData)

D'autre part, certaines comorbidités ont été associées à un risque plus important de forme grave de COVID-19 : hypertension artérielle, diabète, obésité, pathologies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques (asthme, bronchopathie obstructive pulmonaire chronique, pneumopathie interstitielle diffuse), immunodépression (cancer en cours de chimiothérapie, grossesse) et insuffisance chronique d'organe (respiratoire, rénale, hépatique) (55). En France, au 16 avril 2020, 67% des patients admis en réanimation présentaient au moins une comorbidité dont la plus fréquemment retrouvée était le diabète (25%) (53). Une méta-analyse a montré que les patients diabétiques avaient un risque plus élevé d'atteinte sévère (RR : 2,96 IC95% [2,31-3,79]), d'admission en soins intensifs (OR : 2,79 IC95% [1,85-4,22]) ou de mortalité (OR : 3,21 IC95% [1,82-5,64]) liées à la COVID-19 (55).

c. Impact sur la pratique en ophtalmologie

La transmission du SARS-Cov-2 se fait par contact rapproché avec des projections de gouttelettes naso-pharyngées ou par contact avec des surfaces ou des mains souillées. L'examen ophtalmologique se faisant communément en lampe à fente, cela implique une promiscuité du patient avec le matériel d'examen, qui peut constituer une surface de transmission contact de la COVID-19. En effet, cette pathologie peut se manifester dans 1% des cas par une conjonctivite ; des particules virales peuvent alors être retrouvées dans les larmes et les sécrétions conjonctivales des patients (47,56). De même, il a été reconnu que l'ophtalmologue était à risque de contamination (par transmission gouttelettes) du fait de son contact rapproché avec la bouche et le nez des patients lors de l'examen clinique. De ce fait, malgré la pénurie de masques au début de la crise sanitaire, la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) a recommandé dès le début de la pandémie le port du masque

chirurgical par les ophtalmologues pour l'examen de tout patient, et le port du masque FFP-2 en cas d'examen d'un patient positif pour la COVID-19 (57).

Le 15 mars 2020, les recommandations publiées par la SFO ont encouragé la déprogrammation de certains soins ophtalmologiques courants dans le but de protéger les patients à risque et permettre aux personnels de santé oculaire de soutenir d'autres services de soins pendant la pandémie (58). Dans une optique de distanciation sociale, les consultations de suivi de pathologies stables ont été reportées afin de limiter la concentration des patients et de fluidifier les passages en salle d'attente. Les chirurgies froides (cataracte, rétine) ont été reportées pour veiller à libérer le personnel de santé, les respirateurs et les lits de salle de réveil pour les services de réanimation. Les patients qui se présentaient pour une baisse d'acuité visuelle, un œil rouge douloureux ou un traumatisme oculaire continuaient à être reçus dans le cadre de l'urgence ophtalmologique. Avant chaque consultation, un interrogatoire permettait d'évaluer la symptomatologie des patients et leur risque d'exposition à la COVID-19. Une enquête menée auprès de 1500 ophtalmologistes par le Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF) a rapporté une baisse d'activité d'au moins 95% par rapport à leur activité habituelle, quand seulement 60% des cabinets étaient toujours ouverts en avril 2020 (59).

Concernant les patients traités par injections intra-vitréennes, une interruption de suivi des patients traités pour un œdème maculaire secondaire au diabète ou à une OVR était tolérée pendant les quatre premières semaines du confinement. En outre, il était recommandé de maintenir le suivi des patients présentant une DMLA exsudative. Les rendez-vous d'injections devaient être étalés sur la journée et un contrôle OCT le jour même n'était pas recommandé (60). En France, le nombre d'injection intra-vitréennes réalisées pendant les cinq premières semaines de confinement a chuté de 47,1% en comparaison avec la même période en 2019 (61).

IV) Objectif de l'étude

Face à la propagation rapide et l'impact sanitaire inédit de la pandémie de COVID-19, le monde de la santé s'est réorganisé rapidement afin de prendre en charge de façon optimale les patients atteints de formes grave de COVID-19 tout en assurant la permanence des soins usuels. De nombreux patients utilisant les services de soins oculaires sont âgés de plus de 65 ans ou présentent des comorbidités telles que le diabète et sont donc considérés comme à risque de forme grave de COVID-19. Suite aux consignes de confinement, de limitation des sorties du domicile et des déplacements, de priorisation des soins et à l'installation de la peur chez les patients d'être infecté par le virus, la continuité des soins a souvent été rompue en ophtalmologie au dépens de la santé visuelle. Or, les patients traités par injections intra-vitréennes pour des pathologies rétinienne cécitantes telles qu'une DMLA exsudative, un OMD ou une OVR requièrent un suivi régulier dans le cadre de protocoles de soins encadrés. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact à court terme du confinement lié à la pandémie de COVID-19 chez les patients traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I) Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale monocentrique. Du 1^{er} décembre 2020 au 15 janvier 2021, nous avons inclus de façon rétrospective des patients suivis dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier de Dunkerque (CHD) et traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF pour une DMLA, un OMD ou une OVR compliquée d'œdème maculaire.

a. Population étudiée

La population source regroupait tous les patients âgés de plus de 18 ans dont le dossier médical était disponible dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier de Dunkerque et qui avaient au moins une injection d'anti-VEGF (ranibizumab 10 mg/ml - LUCENTIS® ou aflibercept 40 mg/ml - EYLEA®) programmée entre le 17 mars 2020 et le 11 mai 2020, période de premier confinement national français lié à la pandémie de SARS-CoV-2. Tous les patients devaient avoir au moins deux consultations accompagnées d'un OCT maculaire avant le 17 mars 2020, et au moins une consultation accompagnée d'un OCT maculaire après cette date. Les patients devaient avoir bénéficié après le diagnostic d'œdème maculaire d'un cycle initial d'induction thérapeutique, à savoir 3 IVT de ranibizumab ou d'aflibercept pour les patients présentant une DMLA exsudative ou une OVR compliquée d'œdème maculaire, 3 IVT de ranibizumab ou 5 IVT d'aflibercept pour les patients présentant un OMD.

Le fait d'être injecté par un dérivé cortisoné (dexaméthasone 400 µg - OZURDEX®, acétonide de fluocinolone 190 µg - ILUVIEN®) était un critère de non inclusion.

Les critères d'exclusion comprenaient tout événement interférant avec le suivi ophtalmologique habituel du patient (atteinte de surface interférant avec les IVT, endophtalmie, glaucome néovasculaire) et les pathologies maculaires interférant avec l'interprétation des OCT maculaires (membrane épi-rétinienne (MER), trou maculaire).

b. Données cliniques recueillies

À l'aide du dossier médical ophtalmologique informatisé sur le logiciel OPHTIX pro pour PC, les données suivantes ont été recueillies dans un tableau Microsoft 365 Excel ® protégé par un mot de passe :

- Données anthropométriques (sexe, âge),
- Type de pathologie traitée (DMLA, OVR, OMD) et latéralité de l'œil injecté,
- Comorbidité ophtalmologique (cataracte, glaucome, anomalie cornéenne),
- Présence d'un diabète,
- Datation du traitement par anti-VEGF > ou < 1 an,
- Nature de l'anti-VEGF injecté et protocole d'injection convenu lors de la dernière consultation avant le 17 mars 2020 (date de début du confinement),
- Date de la dernière IVT avant le 17 mars 2020,
- Dates d'intérêt :
 - V⁻² : avant-dernière consultation avant le 17 mars 2020,
 - V⁻¹ : dernière consultation avant le 17 mars 2020,

- V^0 : première consultation après le 17 mars 2020. Une fenêtre de reconsultation de six mois à partir du 11 mai 2020 (date de fin du confinement) permettait de recruter les patients dont la rupture de suivi aurait été prolongée. Les dossiers médicaux étaient donc étudiés jusqu'au 11 novembre 2020. En l'absence de reconsultation avant cette date, les patients étaient considérés comme perdus de vue.
- Présence d'une rupture dans le protocole d'injection : un patient était considéré comme ayant rompu son traitement s'il avait manqué au moins la première IVT programmée après le 17 mars 2020. Le cas échéant, la date de la première réinjection suite à la rupture de traitement permettait de calculer le délai de retard d'injection par rapport au protocole convenu lors de la consultation V^{-1} . Par exemple, si un patient devait recevoir une IVT 4 semaines après la précédente et qu'il était finalement injecté à 8 semaines de cette dernière, il présentait un retard d'injection de 4 semaines.

Les patients étaient répartis en deux groupes selon ce paramètre :

- Groupe 1 : groupe contrôle sans rupture de traitement
- Groupe 2 : groupe en rupture de traitement

c. Protocole d'imagerie et mesure des paramètres tomographiques

L'OCT utilisé pour le recueil des données d'imagerie était l'OCT SD Canon S100 du service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier de Dunkerque. Le profil topographique maculaire était établi par l'acquisition de 128 coupes de 1024 A-scans à 3 μm de résolution sur un champ de 10 x 10 mm. Les OCT réalisés aux consultations V^{-2} , V^{-1} et V^0 étaient recueillis. L'indice de qualité de l'imagerie devait être $\geq 5/10$. La coupe fovéolaire centrale

horizontale présentée en échelle de gris standard était utilisée en simple lecture par un opérateur entraîné afin de rechercher de façon qualitative binaire (présence ou absence) les signes d'activité exsudative décrits précédemment :

- Décollement séreux de la rétine (DSR)
- Logettes intra-réiniennes
- Décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP)

À l'aide de la segmentation périfovéolaire présentée sur la cartographie – *mapping* – maculaire centrée sur la dépression fovéolaire et des mesures d'épaisseur maculaire réalisées par le logiciel, le paramètre quantitatif suivant était relevé :

- Épaisseur maculaire centrale (exprimée en μm) correspondant à la mesure affichée au centre de la segmentation ETDRS sur le mapping maculaire (*Figure 11*).

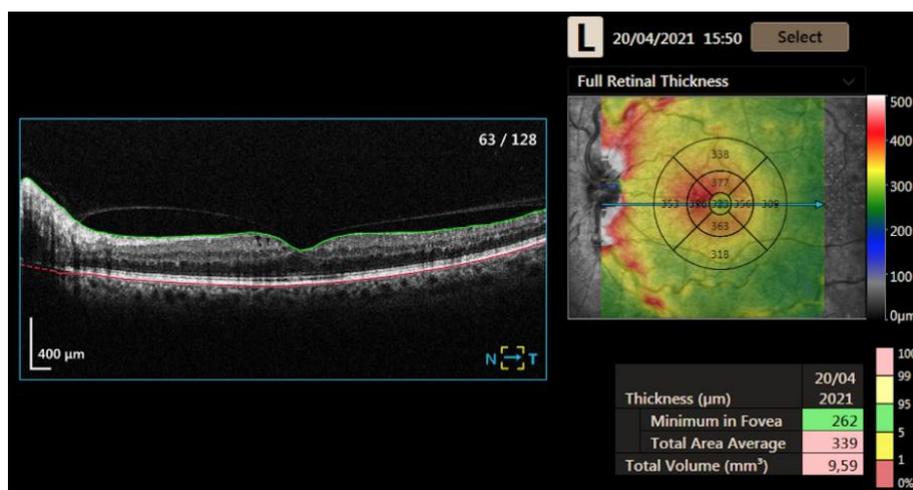


Figure 11. Coupe fovéolaire horizontale présentée en échelles de gris et mapping OCT chez un patient présentant un OMD. Mesure de l'épaisseur maculaire centrale à $323 \mu\text{m}$ à l'aide de la segmentation ETDRS périfovéolaire. SD-OCT Canon S100 du Centre Hospitalier de Dunkerque.

d. Mesure de l'acuité visuelle

L'acuité visuelle subjective de loin était mesurée à chaque consultation V^{-2} , V^{-1} et V^0 . Les patients étaient installés dans une salle de faible intensité lumineuse sur un fauteuil situé à 3 mètres d'une planche murale rétro-éclairée (62). Le cas échéant, une correction optique adaptée à leur réfraction était portée. La lecture consistait en la reconnaissance d'optotypes à type de lettres ou de chiffres disposés en lignes de cinq optotypes par valeur d'acuité visuelle selon l'échelle optométrique de Monoyer (*Figure 12*). Les séquences visuelles s'étendaient de 1/10 (moins bonne acuité visuelle de loin) à 10/10 (meilleure acuité visuelle de loin). Il était décidé qu'une ligne était lue si ≥ 3 optotypes étaient reconnus sans erreur. L'acuité visuelle retenue était la meilleure ligne lue. Elle était ensuite convertie en unité logarithmique (LogMAR), échelle arithmétique décrivant mieux sa progression géométrique, afin d'être exploitée statistiquement par des tests paramétriques (*Annexe 1*) (63).

MRTVUENCXOZD	10/10
DLVATBKUERSN	9/10
RCYHOFMESPA	8/10
EXATZHDWN	7/10
YOELKSFDI	6/10
OXPHBZD	5/10
NLTAVR	4/10
OHSUE	3/10
MCF	2/10
ZU	1/10

Figure 12. Échelle de Monoyer.

II) Objectifs et critères de jugement

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact à court terme du premier confinement lié à la pandémie de SARS-Cov2 chez les patients traités par IVT d'anti-VEGF pour une DMLA, un OMD ou une OVR. Le critère de jugement principal était l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale dans l'intervalle des consultations avant (V^{-1}) et après le début du confinement (V^0). Les critères secondaires étaient la présence de signes d'activité exsudative (DSR, logettes, DEP) et la mesure de l'acuité visuelle. Ces critères ont également été évalués en sous-groupe afin de rechercher :

- une amélioration : diminution de l'EMC et/ou du nombre de signes exsudatifs
- une stabilité : pas de modification de l'EMC et du nombre de signes exsudatifs
- une dégradation : augmentation de l'EMC et/ou du nombre de signes exsudatifs

Les objectifs secondaires étaient de comparer les délais de consultation avant et après le confinement national, décrire les motifs de rupture de thérapeutique et rechercher des facteurs associés à cette rupture pendant le confinement.

III) Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives continues à répartition normale ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard. Les variables continues à répartition non normale ont été décrites en termes de médiane et d'intervalle interquartile (IQR). La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les valeurs d'acuité visuelle exprimées en décimales ont été converties en unité

logarithmique (LogMAR) afin d'être exploitées statistiquement. Les moyennes ont été comparées à l'aide d'un test t de Student, les médianes à l'aide d'un test de Kruskal et Wallis et les pourcentages à l'aide d'un test du Chi-deux.

Les tests ont été réalisés de façon bilatérale avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées par l'équipe statistique du Centre Hospitalier de Douai à l'aide du logiciel STATA (version 13.0.0, StataCorp LP, College Station, TX, USA) et les figures graphiques à l'aide de Microsoft Office 365 Excel et PowerPoint®.

IV) Éthique

Selon le règlement général sur la protection des données (RGDP), une inscription a été effectuée au registre de traitement des données du Centre Hospitalier de Dunkerque. Un accord de confidentialité a été signé avec un délégué de la protection des données (DPO) et une déclaration a été réalisée auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés). Après inclusion, les données ont été anonymisées de façon sécurisée. Les patients suivis régulièrement au CHD sont informés par écrit (via leurs courriers et des fiches d'informations visibles dans le service d'ophtalmologie) que leurs données peuvent être utilisées à des fins de recherche et sont libres de s'y opposer par courrier. Suivant le principe de la non-opposition d'inclusion dans une étude rétrospective, aucun consentement spécifique n'a été recueilli auprès des patients avant inclusion dans cette étude.

RESULTATS

I) Description de la population étudiée

a. Flow Chart

Deux-cent-soixante-sept patients avaient au moins une IVT programmée entre le 17 mars 2020 et le 11 mai 2020 au Centre Hospitalier de Dunkerque. Vingt-six d'entre eux n'étaient pas traités par anti-VEGF. De novembre 2020 à janvier 2021, nous avons inclus 253 yeux de 206 patients après exclusion des patients n'ayant pas rempli un schéma d'induction complet ou présentant une comorbidité interférant avec l'interprétation des résultats ou le suivi ophtalmologique habituel (*Figure 13*). Quarante-vingt-un patients ont présenté une rupture dans leur protocole d'injection suite à l'instauration du confinement, soient 39,3% de la population incluse.

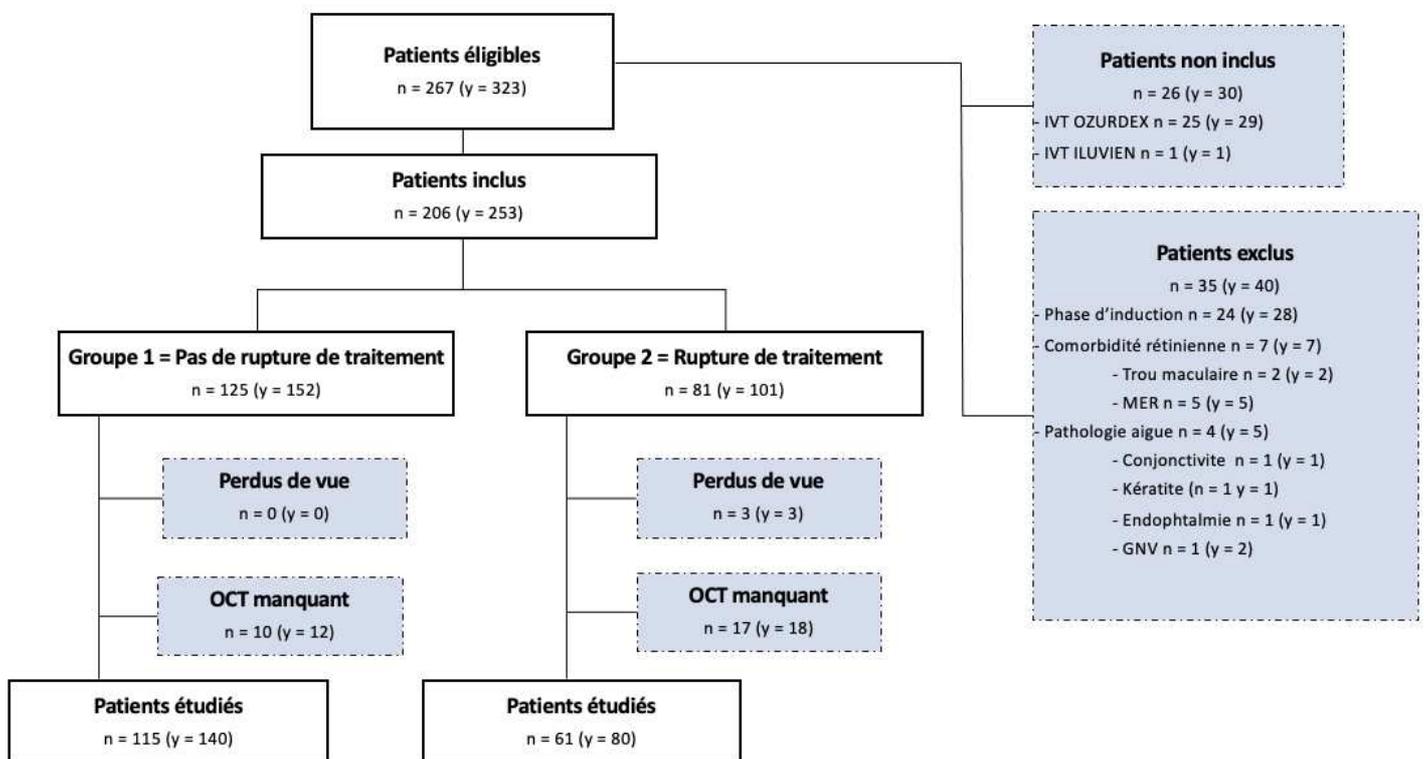


Figure 13. Flow chart.

n = nombre de patients, y = nombre d'yeux, MER = membrane épi-rétinienne, GNV = glaucome néo-vasculaire

b. Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population incluse sont présentées dans le *Tableau I*. Il y avait 121 hommes (58,7%) et 85 femmes (41,3%). L'âge médian était de 78,5 ans (IQR [61,5 – 95,5]). Soixante-sept patients étaient diabétiques, soit 32,5% de la population.

Tableau I — Description des paramètres démographiques et cliniques

	Population générale	Groupe contrôle	Groupe rupture de traitement	p
Nombre de patients, n	206	125 (60,7%)	81 (39,3%)	
Nombre d'yeux injectés, n	253	152 (60,1%)	101 (39,9%)	
Âge, médiane (IQR) [min, max]	78,5 (17) [35-96]	78 (16) [36-94]	80 (18) [35-96]	0,550
Sexe, n (%)				
- hommes	121 (58,7%)	71 (56,8%)	50 (61,7%)	0,485
- femmes	85 (41,3%)	54 (43,2%)	31 (38,3%)	
Pathologie traitée, n (%)				
- DMLA	168 (66,4%)	98 (64,5%)	70 (69,3%)	0,424
- OMD	57 (22,6%)	32 (21,1%)	25 (24,7%)	0,498
- OVR	28 (11%)	22 (14,5%)	6 (0,06%)	0,022*
Latéralité, n (%)				
- droit	123 (48,6%)	74 (48,7%)	49 (48,5%)	0,979
- gauche	130 (51,4%)	78 (51,3%)	52 (51,5%)	
AVL controlatérale^a, médiane (IQR)	0,1 (0,5)	0,2 (0,5)	0,1 (0,5)	0,655
Diabète, n (%)	67 (32,5%)	39 (31,2%)	28 (34,6%)	0,619
Comorbidité ophtalmologique, n (%)				
- cataracte	98 (38,7%)	62 (40,8%)	36 (35,6%)	0,411
- glaucome	30 (11,9%)	18 (11,8%)	12 (11,9%)	0,992
- anomalie cornéenne	8 (3,2%)	4 (2,6%)	4 (4,0%)	0,403
Anti-VEGF injecté, n (%)				
- alfibercept	128 (50,6%)	88 (57,9%)	40 (39,6%)	0,004*
- ranibizumab	125 (49,4%)	64 (42,1%)	61 (60,4%)	
Injection bilatérale, n (%)	47 (22,8%)	27 (21,6%)	20 (24,7%)	0,612
Protocole d'injection, n (%)				
- mensuel	49 (19,4%)	23 (22,8%)	26 (17,1%)	0,534
- PRN	24 (9,5%)	9 (8,9%)	15 (9,9%)	
- TEA	180 (71,1%)	69 (68,3%)	111 (73,0%)	
Rythme d'injection^b, médiane (IQR)	8 (4)	8 (4)	8 (4)	0,427
Première année d'injection, n (%)	57 (22,7%)	29 (19,2%)	28 (28,0%)	0,103

^aL'acuité visuelle est exprimée en LogMAR. ^bLe rythme d'injection est exprimé en semaines.

*Significatif $p < 0,05$

Soixante-six virgule quatre pour cent (n = 168) des patients étaient traités pour une DMLA, 22,6% (n = 57) pour un OMD et 11% (n = 28) pour une OVR. Les patients traités pour une OVR étaient plus représentés dans le groupe contrôle (11%) que dans le groupe en rupture de traitement (0,06%) (p = 0,0224). L'acuité visuelle médiane controlatérale de loin était de 0,1 (IQR 0,6) LogMAR soit 8/10^e (IQR [5,5/10^e – 10/10^e]) (*Annexe 1*). La moitié des patients était traitée par aflibercept (LUCENTIS ®) (50,6%), l'autre par ranibizumab (EYLEA ®) (49,1%). La répartition de la molécule injectée était significativement différente entre les groupes : 57,9% des patients du groupe contrôle étaient traités par aflibercept (LUCENTIS ®) tandis que 60,4% des patients du groupe en rupture de traitement recevaient du ranibizumab (EYLEA ®) (p = 0,004). Plus de 70% des patients étaient traités selon le protocole *Treat and Extend*. Le rythme d'injection médian était de 8 semaines (IQR [4 – 12]).

c. Facteurs ayant influencé l'observance pendant le confinement

Parmi les patients ayant rompu leur traitement au cours du confinement, 69,1% (n = 56) ont choisi volontairement d'annuler de façon préventive leur injection intra-vitréenne, en raison de la situation sanitaire (*Figure 14*). Un confinement strict en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) ou à l'étranger a empêché 8,6% (n = 7) de ces patients de se rendre à leur rendez-vous d'IVT, soit 3,4% de la population incluse. Trois virgule sept pour cent (n = 3) des patients en rupture de traitement, soit 1,4% de la population totale, étaient hospitalisés ou malades, ce qui ne leur a pas permis d'honorer leurs rendez-vous.

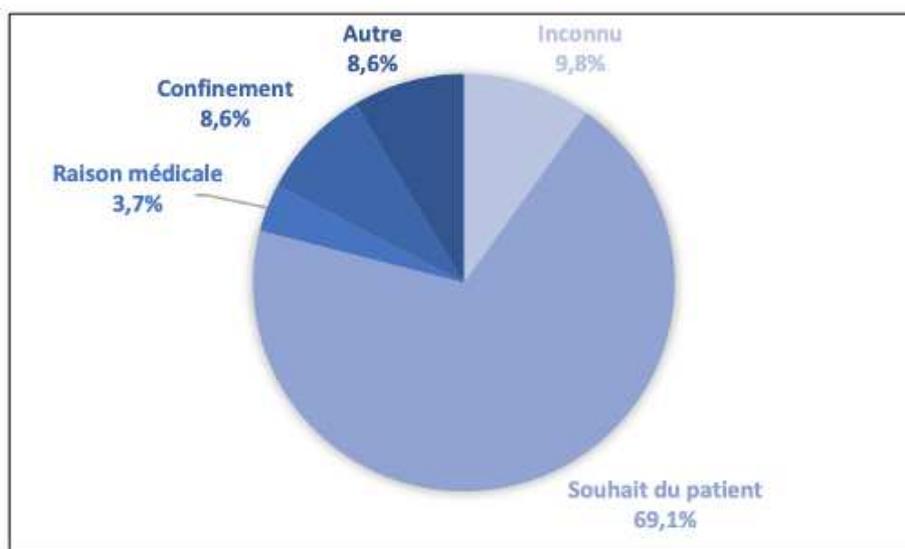


Figure 14. Présentation des motifs de rupture de traitement.

II) Comparaison des délais de consultation avant et après confinement

Avant le confinement national (entre les consultations V^{-2} et V^{-1}), le délai médian de consultation était similaire entre les deux groupes : il était de 11,6 (IQR [5,4 – 17,8]) semaines pour le groupe contrôle et 11,2 (IQR [5,0 – 17,4]) semaines pour le groupe en

rupture de traitement ($p = 0,587$). À partir du 17 mars 2020, (entre les consultations V^{-1} et V^0), le délai médian de consultation était significativement augmenté à 16,4 (IQR [9,9 – 22,9]) semaines pour le groupe contrôle ($p < 0,001$) et à 20,5 (IQR [13,3 – 27,7]) semaines pour le groupe en rupture de traitement ($p < 0,001$) (Figure 15). Le délai de reconsultation des patients en rupture thérapeutique était significativement plus important que celui des patients du groupe contrôle : il était augmenté plus de deux mois (9,3 semaines soit +83%) pour le groupe en rupture de traitement versus plus d'un mois (4,8 semaines soit +41,4%) pour le groupe contrôle ($p < 0,001$). Les patients en rupture de traitement avaient un retard d'injection médian de 7 (IQR [0 – 14]) semaines, allant de 1 semaine à 36 semaines.

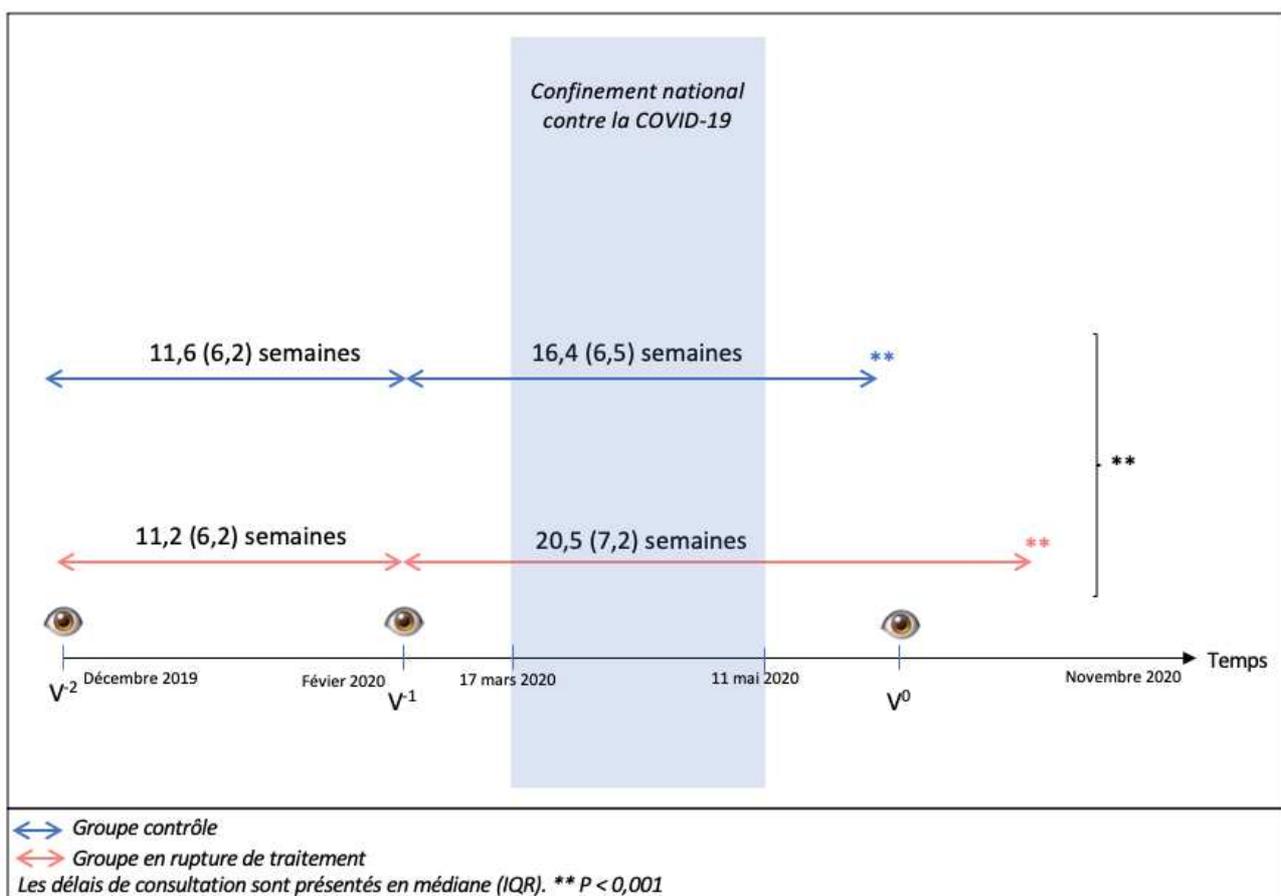


Figure 15. Présentation des délais médians de consultation entre V^{-2} , V^{-1} et V^0 .

III) Comparaison de l'évolution clinique entre les groupes

a. Évolution de l'épaisseur maculaire centrale

Avant le confinement, il n'y avait pas de différence significative de l'épaisseur maculaire centrale moyenne entre les deux groupes ($p V^{-2} = 0,796$, $p V^{-1} = 0,317$) et leur évolution était comparable : $\Delta V^{-2-1} = -8,9 \mu\text{m}$ chez les patients contrôles versus $-20,8 \mu\text{m}$ chez les patients ayant ensuite rompu leur traitement ($p V^{-2-1} = 0,241$). Suite à l'instauration du confinement, l'évolution de l'EMC était significativement différente entre les groupes, avec une tendance à l'amélioration dans le groupe contrôle ($\Delta V^{-1-0} = -2,7 \mu\text{m}$) et à la dégradation dans le groupe en rupture de traitement ($\Delta V^{-1-0} = +32 \mu\text{m}$) ($p V^{-1-0} < 0,001$). La variation totale de l'EMC moyenne était significativement différente entre les groupes ($p V^{-2-0} = 0,031$) (Figure 16).

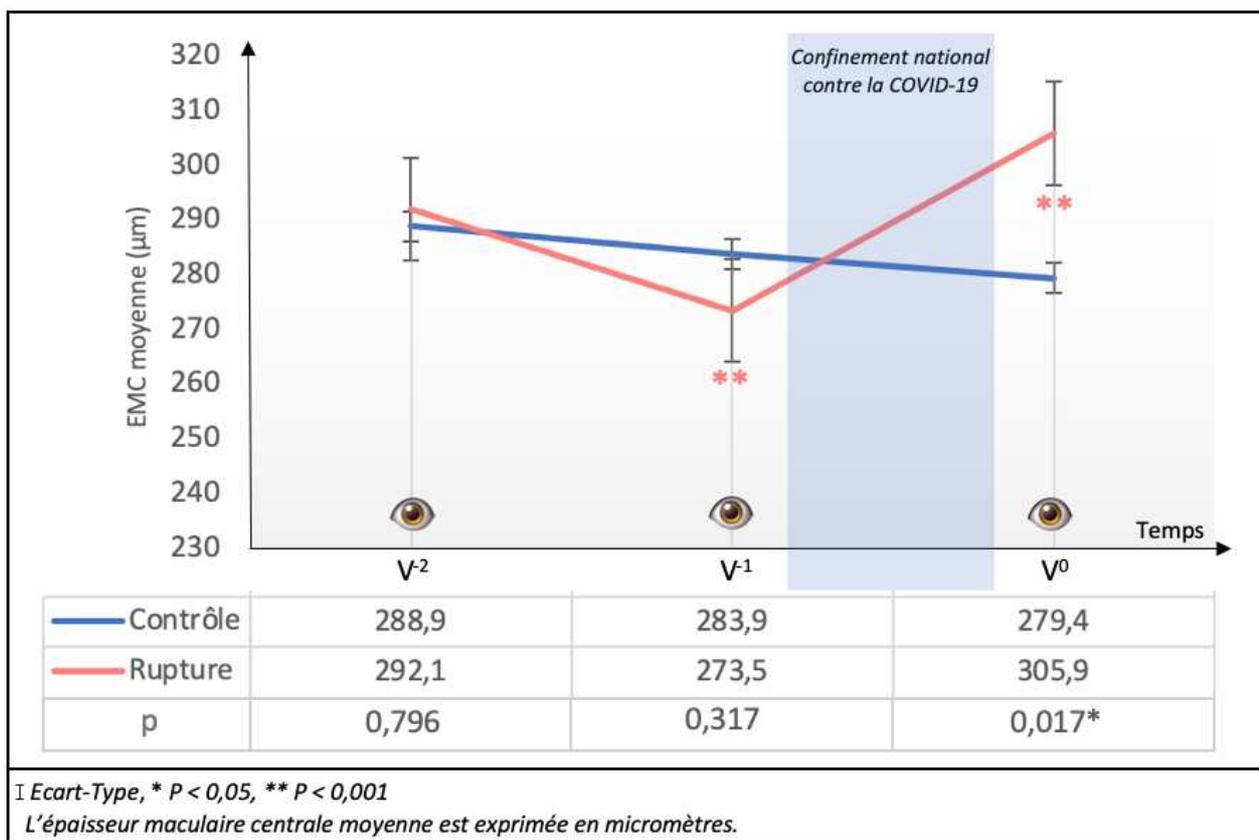


Figure 16. Présentation de l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale moyenne à V^{-2} , V^{-1} et V^0 .

La proportion de patients présentant une augmentation de plus de 10% de l'EMC était significativement plus importante après le début du confinement dans le groupe en rupture de traitement que dans le groupe contrôle : $\Delta V^{-1-0} = 32,1\%$ (n = 27) versus 15,2% (n = 22) ($p V^{-1-0} = 0,003$) et sur la totalité du suivi : $\Delta V^{-2-0} = 28,6\%$ (n = 24) versus 17,4% (n = 25) ($p V^{-2-0} = 0,047$) (*Tableau II*). À la première consultation après le début du confinement (V^0), l'EMC moyenne était significativement différente entre les groupes : 279,4 μm pour le groupe contrôle versus 305,9 μm pour le groupe en rupture de traitement ($p V^0 = 0,017$).

Tableau II – Comparaison de l'évolution de l'EMC moyenne entre les groupes

	Groupe contrôle	Groupe rupture de traitement		p	
EMC^a, moyenne					
		Effectif		Effectif	
V⁻²	288,9	146	299,9	89	0,796
V⁻¹	283,9	146	273,5	91	0,317
V⁰	279,4	149	305,9	90	0,017*
Δ EMC, moyenne					
ΔV^{-2-1}	-8,9	141	-20,8	85	0,241
ΔV^{-1-0}	-2,7	145	32	84	< 0,001**
ΔV^{-2-0}	-11,4	144	13,6	84	0,031*
\uparrow EMC >10%, n (%)					
ΔV^{-2-1}	14 (9,9 %)	141	4 (4,7 %)	85	0,160
ΔV^{-1-0}	22 (15,2 %)	145	27 (32,1 %)	84	0,003*
ΔV^{-2-0}	25 (17,4 %)	144	24 (28,6 %)	84	0,047*

^aL'EMC est exprimée en micromètres (μm). Δ EMC : variation moyenne de l'EMC. \uparrow EMC > 10% : augmentation de l'EMC de plus de 10%. ΔV^{-2-1} : variation avant le confinement, ΔV^{-1-0} : variation après le début du confinement, ΔV^{-2-0} : variation totale, *Significatif $p < 0,05$, **Significatif $p < 0,001$

b. Évolution des signes d'activité exsudative

La présence de signes d'activité exsudative a été étudiée de façon qualitative binaire (présence ou absence) à chaque consultation (*Tableau III*). Avant le confinement, il n'y avait pas de différence significative de la proportion de DSR ($p V^{-1} = 0,708$) ou de DEP ($p V^{-2} = 0,659$) entre les groupes. À la première consultation après le début du confinement (V^0), les patients en rupture de traitement présentaient significativement plus de DSR que les patients contrôles: 21,1% (n = 19) versus 8,1% (n = 12) ($p V^0 = 0,004$). Il n'y avait pas de différence significative du nombre de patients présentant un DEP ($p V^0 = 0,615$). Tout au long du suivi, il y avait significativement plus de logettes dans le groupe en rupture de traitement ($p V^{-2} = 0,035$, $p V^{-1} = 0,009$, $p V^0 < 0,001$).

Tableau III — Comparaison de l'évolution des signes d'activité exsudative entre les groupes

		Groupe contrôle	Effectif	Groupe rupture de traitement	Effectif	p
DSR, n (%)	V ⁻²	19 (13,0%)	146	11 (12,4%)	89	0,884
	V ⁻¹	15 (10,3%)	146	8 (8,8%)	91	0,708
	V ⁰	12 (8,1%)	149	19 (21,1%)	90	0,004*
Logettes, n (%)	V ⁻²	85 (58,2%)	146	64 (71,9%)	89	0,035*
	V ⁻¹	83 (56,9%)	146	67 (73,6%)	91	0,009*
	V ⁰	90 (60,4%)	149	75 (83,3%)	90	< 0,001**
DEP, n (%)	V ⁻²	55 (37,7%)	146	33 (37,1%)	89	0,927
	V ⁻¹	52 (35,6%)	146	35 (38,5%)	91	0,659
	V ⁰	58 (38,9%)	149	38 (42,2%)	90	0,615

*Significatif $p < 0,05$, **Significatif $p < 0,001$

c. Évolution de l'acuité visuelle

L'acuité visuelle moyenne était similaire entre les groupes avant le confinement : 0,3 (0,4) soit 5/10^e selon l'échelle de Monoyer (*Annexe 1*) ($p V^{-1} = 0,913$). À la première consultation après le début du confinement (V^0), l'acuité visuelle moyenne était de 0,3 (0,4) soit 5/10^e dans le groupe contrôle et de 0,4 (0,5) soit 4/10^e dans le groupe en rupture de traitement ce qui n'était pas significativement différent ($p V^0 = 0,342$) (*Tableau IV*).

Tableau IV — Comparaison de l'évolution de l'acuité visuelle entre les groupes

		Groupe contrôle		Groupe rupture de traitement		p
			n		n	
AV^a , moyenne (SD)	V⁻²	0,3 (0,4)	144	0,4 (0,4)	85	0,701
	V⁻¹	0,3 (0,4)	144	0,3 (0,4)	93	0,913
	V⁰	0,3 (0,4)	146	0,4 (0,5)	97	0,314

^aL'acuité visuelle est exprimée en logMAR de décimale.

IV) Études en sous-groupes

Les patients ont été comparés à eux-mêmes au sein de chaque groupe à l'aide de tests pour données appariées. Les données étaient disponibles à chaque consultation pour 120 yeux du groupe contrôle et 80 yeux du groupe en rupture de traitement. Les résultats observés étaient identiques quelle que soit la pathologie traitée.

- *Évolution des paramètres tomographiques*

Dans le groupe contrôle, il n'y avait pas d'évolution significative de l'EMC moyenne suite à l'instauration du confinement ($p V^{-1-0} = 0,610$). Le nombre de patients présentant des signes d'activité exsudative (DSR, logettes, DEP) était stable entre les différentes consultations.

Dans le groupe en rupture de traitement, l'EMC moyenne était significativement diminuée avant le confinement national : 293,7 μm à V^{-2} versus 274,3 μm à V^{-1} ($p V^{-2-1} = 0,001$). La présence de signes d'activité exsudative était stable. Après le début du confinement, l'EMC moyenne était significativement augmentée à 305,9 μm ($p V^{-1-0} < 0,001$). Il y avait significativement plus de patients présentant un DSR : 20% ($n = 16$) à V^0 versus 8,8% ($n = 7$) à V^{-1} ($p V^{-1-0} = 0,039$). Quatre-vingt-cinq pour cent des patients présentaient des logettes contre 75% avant leur rupture thérapeutique ($p V^{-1-0} = 0,013$). Le nombre de patient présentant un DEP était stable à V^0 ($p V^{-1-0} = 0,182$), cependant, la proportion de ce paramètre était significativement augmentée au fil du suivi : 38,8% ($n = 31$) à V^{-2} versus 46,3% ($n = 37$) à V^0 ($p V^{-2-0} = 0,041$). L'évolution totale de l'EMC moyenne n'était pas significative ($p V^{-2-0} = 0,259$).

- *Évolution de l'acuité visuelle*

Quel que soit le groupe, il n'y avait de différence significative de l'acuité visuelle entre les différentes consultations.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact à court terme du confinement lié à la pandémie de COVID-19 chez les patients traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF. Nous avons inclus 253 yeux de 206 patients et ainsi observé que l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale était significativement différente selon qu'ils avaient rompu ou non leur traitement suite à l'annonce du confinement national. Ceux qui avaient manqué au moins une IVT dans ce contexte avaient une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale et une augmentation de la présence de signes d'activité exsudative tomographiques (DSR et logettes) lors du premier contrôle clinique. Les patients du groupe contrôle, qui n'avaient pas interrompu leur traitement par anti-VEGF, n'avaient pas de modification significative de leurs paramètres tomographiques. Il n'y avait pas de modification des valeurs d'acuité visuelle dans notre population au fil du temps. Les délais de consultation étaient significativement augmentés pour tous les patients, de façon plus importante pour ceux qui avaient interrompu leur traitement. Aucun facteur démographique n'était significativement associé à une rupture thérapeutique.

I) Impact du confinement

a. Évolution de l'œdème maculaire

Dans notre étude, l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale moyenne était significativement différente selon que les patients avaient poursuivi sans rupture leurs IVT (stabilité de l'EMC) ou s'ils en avaient manqué au moins une (augmentation de l'EMC) au cours du confinement. Ces résultats sont en accord avec d'autres séries. Une augmentation significative de l'EMC a également été notée par Naravane et al. chez des patients suivis

dans un centre de référence américain pour une DMLA exsudative et en rupture de traitement pendant le confinement (64). Nous soulignons le fait que les patients ayant rompu leur traitement dans notre étude avaient une EMC en voie d'amélioration lors de leur dernière consultation avant le confinement, tandis que les patients du groupe contrôle étaient stables sur ce plan. Cela était également le cas dans la série de Yeter et al. dans laquelle les patients traités pour une DMLA exsudative avaient une EMC significativement diminuée entre les deux consultations précédant le confinement puis significativement augmentée après cette période (65). Il n'y a pas d'explication évidente à cette différence d'évolution entre les groupes avant le confinement dans notre étude. La majorité des patients inclus suivait un schéma d'injection *Treat and Extend* et tous avaient un délai médian d'injection programmée de 8 semaines également réparti entre les deux groupes. Comme nous, Naravane et al. se sont intéressés aux trois grandes étiologies d'œdème maculaire connues. Ils n'ont retrouvé de dégradation de l'EMC après rupture thérapeutique que pour les patients traités pour une DMLA. Notre étude en sous-groupes n'a pas retrouvé de différence d'évolution liée à la pathologie. Malgré des physiopathologies différentes, le type de pathologie traitée ne semble pas avoir biaisé l'analyse principale de l'évolution de l'œdème maculaire chez les patients inclus dans notre étude.

D'autre part, la présence de signes d'activité exsudative était initialement comparable entre les deux groupes avant le confinement, et stable chez tous les patients inclus. Au premier contrôle après le 17 mars 2020, il y avait significativement plus de patients qui présentaient un DSR dans le groupe en rupture de traitement. Nous avons observé que tous les paramètres tomographiques restaient stables dans le groupe contrôle tandis que la proportion de patients présentant des signes de fluide intra-rétinien ou sous-rétinien était significativement augmentée en cas de rupture thérapeutique. Borrelli et al. ont uniquement constaté une augmentation de DSR chez les patients en rupture de suivi (66). Dans leur

population, la proportion de patients présentant des logettes avant le confinement était moins importante que dans notre cohorte (40% versus 72,5%). De même, il y avait significativement plus de logettes dans notre groupe en rupture de traitement tout au long du suivi. La différence d'évolution des signes exsudatifs observée dans notre étude pourrait être expliquée par une activité exsudative plus importante dans le groupe en rupture de traitement au moment de l'inclusion. Cependant, l'augmentation significative de la présence de signes exsudatifs associée à la dégradation de l'EMC, alors que celle-ci tendait à s'améliorer, suggère tout de même que l'interruption des IVT pendant le confinement a eu un impact négatif sur l'activité exsudative des pathologies maculaires.

b. Délais de consultation

Nous avons observé que les délais de consultation étaient significativement augmentés pour tous les patients inclus dans notre étude, de façon plus importante pour les patients en rupture de traitement. Ces résultats sont expliqués par le fait que les recommandations françaises ont été respectées par le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier de Dunkerque (60). En effet, les IVT programmées avant le confinement étaient maintenues selon le délai décidé lors de la dernière consultation et reconduites de façon similaire. Les consultations de contrôle avec OCT étaient reportées d'au moins un mois, mais les patients étaient contactés par téléphone afin d'insister sur la nécessité d'honorer leurs rendez-vous d'injection et d'optimiser leur suivi thérapeutique.

Yeter et al. se sont intéressés uniquement à des patients traités pour une DMLA exsudative ayant rompu leur suivi pendant la première vague de COVID-19. Ils ont retrouvé une augmentation significative des délais de consultation pendant cette période, passant de 9,44 semaines avant le confinement à 20,32 semaines après instauration des

restrictions, ce qui est comparable à nos résultats (65). De même, les patients traités pour une DMLA exsudative inclus par Borrelli et al. indépendamment du respect de leur traitement avaient un délai médian de consultation avant confinement de 11,5 semaines. Ce délai s'est significativement élevé à 15,5 semaines pour tous les patients inclus (66). Cela suggère que, même en cas d'observance thérapeutique, les délais de consultation ont été prolongés suite aux mesures de confinement, ce que nous avons observé dans notre groupe contrôle. Contrairement aux patients suivis pour un OMD ou une OVR, il n'était pas recommandé de reporter les consultations de suivi des patients traités pour une DMLA exsudative (60). Ces résultats laissent penser que la première vague de COVID-19 et les dispositions de confinement prises à cet effet ont perturbé le suivi ophtalmologique habituel des patients traités par anti-VEGF en entraînant une augmentation des délais de consultation, qu'ils aient cherché à honorer leurs rendez-vous ou non.

c. Observance thérapeutique

Dans notre étude, près de 40% des patients ont manqué au moins une IVT programmée pendant la période de confinement. Cette proportion de rupture thérapeutique est moins importante que celle estimée dans d'autres séries s'intéressant à des patients traités pour toute pathologie rétinienne (63% de rupture de traitement) ou pour une DMLA exsudative (62,82% de rupture de traitement) (67,68). Dans ces travaux, la rupture thérapeutique était définie par un arrêt ou un report des rendez-vous d'injections ou de suivi ophtalmologique, ce qui peut expliquer la différence de résultats avec notre étude qui ne comptabilisait que les retards d'injection. Plus proche de nos observations, une étude d'envergure nationale appuyée sur le Système National des Données de Santé Français a noté que, parmi les 33 292 patients traités par ranibizumab ou aflibercept en France en 2020, les injections intra-vitréennes avaient chuté de 47,1% pendant les cinq premières

semaines de confinement (61). L'âge moyen des patients inclus dans cette étude était de $77,3 \pm 11,1$ ans, reflet de notre population.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur démographique associé à une rupture de suivi dans notre étude. Des résultats divergents apparaissent dans d'autres séries ; Viola et al. ont noté que les patients ayant poursuivi leur traitement étaient significativement plus jeunes et avaient une acuité visuelle de l'œil adelphe plus basse que les patients inobservants (67). Borrelli et al. ont également retrouvé une diminution de la moyenne d'âge des patients ayant suivi leurs IVT pendant la période de confinement de 2020 en comparaison à la même période en 2019 (69). Ils ont également observé que la baisse du nombre d'injections à cette période touchait plus les patients traités pour un OMD. En outre, l'âge et la présence d'un œil fonctionnel unique n'étaient pas significativement associés à une rupture thérapeutique dans une autre série multicentrique européenne (68). Nous rappelons que l'âge supérieur à 65 ans et le diabète sont des comorbidités reconnues comme facteur de risque de développer une forme grave de COVID-19 (53). Les données actuelles ne permettent pas de conclure si la présence de ces facteurs de risque a eu une influence sur l'adhérence thérapeutique des patients pendant la première vague de COVID-19. Notre population avait un âge médian de 78,5 ans et près d'un tiers des patients présentaient un diabète. L'homogénéité du profil des patients inobservants dans notre cohorte et le fait que près de 70% d'entre eux aient été influencés par le contexte sanitaire pour annuler leurs rendez-vous suggèrent que les recommandations de confinement au domicile et la peur de contracter une maladie potentiellement mortelle a impacté l'observance thérapeutique des patients traités par anti-VEGF. Cette hypothèse est appuyée par les travaux du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC) pour qui près de 60% des patients n'ont pas souhaité honorer leurs IVT pour respecter les règles de confinement ou par peur de la COVID-19 (70).

II) Controverses

a. Corrélation anatomo-fonctionnelle

Nous avons décrit précédemment que l'EMC moyenne et la présence de signes exsudatifs tomographiques évoluaient de façon significativement différente entre les groupes contrôle et rupture de traitement. Cependant, tous les patients avaient une acuité visuelle stable au fil du temps et aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes immédiatement après le confinement. Les paramètres anatomiques ne semblaient donc pas corrélés à la fonction visuelle dans le groupe en rupture de traitement. Ces résultats sont en opposition avec d'autres études qui ont constaté une dégradation significative des paramètres tomographiques et de l'acuité visuelle suite à une rupture thérapeutique pendant la première vague de COVID-19 (64,65). Tous patients confondus, il a également été noté une baisse globale de l'acuité visuelle 6 mois après le confinement dans la série multicentrique européenne (68). Nos résultats, contradictoires avec ces observations, pourraient être liés à un manque de puissance de notre étude pour montrer une différence significative de l'acuité visuelle entre les consultations. En revanche, Rahimzadeh et al. se sont intéressés à des patients en cours de schéma d'induction pour une DMLA exsudative ou un OMD et n'ont pas retrouvé d'association entre les délais d'injection et l'acuité visuelle (71). Les résultats préliminaires de l'étude prospective nationale menée par le Club Français des Spécialistes de la Rétine (CFSR) n'ont pas retrouvé de différence significative d'acuité visuelle à 1 mois et 4 mois du confinement entre les patients ayant maintenu, retardé ou arrêté leurs injections (72). L'impact à court terme d'une rupture thérapeutique sur la fonction visuelle semble donc controversé et mériterait d'autres études.

D'autre part, nous souhaitons rappeler le fait que l'EMC ne semble pas être un bon reflet de l'acuité visuelle (17,18). Il n'est en effet pas recommandé de substituer les variations d'épaisseur maculaire centrale aux événements visuels chez les patients présentant une DMLA (73). Inversement, la sensibilité de l'acuité visuelle subjective serait inférieure à 50% pour détecter une récurrence de l'activité de ces pathologies et il n'est pas recommandé de la substituer à l'OCT pour le suivi de l'activité de la maladie (74). Dans notre étude, seule la présence de DSR devenait significativement différente entre les groupes après le début du confinement. Usuellement associé à un mauvais pronostic visuel à long terme, il a récemment été suggéré que la tolérance de fluide sous-rétinien lors de l'espacement des injections intra-vitréennes au cours d'un protocole *Treat and Extend* n'était pas forcément associée à de moins bons résultats visuels, ce qui semble cohérent avec la stabilité fonctionnelle retrouvée chez les patients de notre série (22,75,76). En revanche, nos études en sous-groupes ont révélé que, malgré une acuité visuelle stable à court terme, la proportion de fluide intra-rétinien et de DEP était significativement augmentée sur la totalité du suivi des patients en rupture de traitement. Associés, ces signes exsudatifs sont des facteurs de mauvais pronostic visuel à long terme (21). Ces résultats rappellent que l'ensemble des paramètres tomographiques et visuels sont à prendre en compte pour le suivi de pathologies rétinienne exsudatives. Un suivi de l'évolution à moyen et long terme de la fonction visuelle dans notre cohorte pourrait être intéressant.

b. Interrogations sur le surtraitement

Une stabilité anatomique et fonctionnelle était observée dans le groupe contrôle avec la poursuite des IVT à la date indiquée. De façon générale, seul le protocole PRN permet de tester le maintien de la stabilité clinique en l'absence d'injection. Dans notre étude, plus de 70% des patients étaient traités selon le protocole *Treat and Extend* qui, adapté à l'aide des paramètres visuels et tomographiques, implique des injections même en l'absence de signe d'activité exsudative. Selon ce protocole et le principe de proactivité, des injections ont donc été renouvelées pour la plupart de ces patients malgré l'absence d'augmentation significative de l'EMC, du nombre de signes d'activité exsudative ou de dégradation de l'acuité visuelle. Il a déjà été constaté que le protocole TAE réduisait le nombre de consultations mais impliquait un nombre plus important d'injections que le protocole PRN (44). Or, à long terme, les IVT d'anti-VEGF pourraient être associées à une augmentation de l'incidence et de la taille de l'atrophie géographique maculaire et de la dégradation de la fonction visuelle qui en découle (77,78). Dans l'étude SEVEN-UP, évaluant les événements à 7-8 ans de patients issus des cohortes MARINA, ANCHOR et HORIZON, près de 50% des patients avaient une perte d'environ 15 lettres à 7 ans principalement due à l'atrophie géographique (39).

Dans le groupe en rupture de traitement, nous avons observé que l'épaisseur maculaire centrale moyenne était significativement augmentée à court terme après le confinement mais que son évolution n'était pas significative sur la totalité du suivi ; les valeurs semblaient se rapprocher de celles retrouvées lors de l'avant-dernière consultation. Cela pourrait être lié à un manque de puissance de notre étude pour montrer une différence significative entre ces consultations, ou expliqué par un impact de la rupture de traitement significatif uniquement à très court terme. Cette deuxième hypothèse semble défendue par

Yalamanchili et al., qui ont comparé l'évolution à 6 mois de l'EMC et de l'AV chez des patients suivis pour un OMD en rupture d'injection pendant au moins 3 semaines à ceux de patients contrôles sans rupture d'injection (79). De même que dans notre cohorte, un épaissement de l'EMC moyenne était constaté à court terme après rupture thérapeutique mais cette différence n'était plus significative au contrôle à 6 mois après réintroduction des IVT. L'acuité visuelle des patients était également stable tout au long de l'étude. Ces résultats pourraient suggérer qu'une courte rupture thérapeutique n'impacte pas le pronostic visuel et que l'épaississement maculaire qu'elle entraîne reste réversible. En revanche, Rush et al. ont observé une dégradation visuelle persistante à 6 mois malgré la reprise des IVT chez des patients qui avaient interrompu leur traitement par anti-VEGF pendant au moins 6 semaines au cours du confinement (80). Nous rappelons que la durée de rupture thérapeutique médiane était de 7 semaines dans notre étude.

Ainsi, la question du surtraitement pourrait être soulevée d'une part devant l'absence de modification anatomo-fonctionnelle chez les patients observants et la possibilité d'effets indésirables à long terme des anti-VEGF intra-vitréens, et d'autre part devant la globale stabilité de l'EMC et la préservation visuelle observée dans notre étude malgré l'absence d'injection chez les patients en rupture de traitement. Cependant, des controverses persistent et des études à distance de la première vague de COVID-19 seraient intéressantes pour comparer l'évolution à long terme des patients ayant rompu leurs IVT à celle des patients contrôles ainsi que la corrélation entre la durée d'une interruption thérapeutique et le pronostic fonctionnel.

c. Études en vraie vie

Nous nous sommes intéressés dans cette étude à la première vague de COVID-19 et avons observé une rupture thérapeutique chez près de 40% des patients inclus. De façon générale, les études thérapeutiques s'intéressent aux patients qui reçoivent le traitement étudié et il est alors difficile d'évaluer la réponse ou l'évolution clinique des patients ne recevant plus le traitement, généralement exclus ou considérés comme perdus de vue dans les études en vraie vie. Dans les essais concernant les anti-VEGF intra-vitréens, les motifs d'interruption thérapeutique peuvent comprendre la décision médicale, le décès ou le choix du patient. Une étude multinationale menée en vraie vie a noté un taux d'arrêt des injections intra-vitréennes à 12% la première année chez des patients traités pour une DMLA exsudative (81). Celui-ci s'élève à 14,5% à 24 mois dans l'étude randomisée multicentrique de phase 3 HARBOR (41), avec une meilleure observance thérapeutique la première année. Le choix du patient est le motif d'arrêt thérapeutique le plus fréquemment observé. Dans notre série, ce choix était expliqué dans près de 70% des cas par la volonté de respecter le confinement ou la peur de contracter la COVID-19. En dehors de ce contexte, Ehlken et al. ont mis en évidence que l'absence d'adhérence thérapeutique était un problème commun dans la gestion des pathologies maculaires. Ils se sont intéressés de façon rétrospective aux trois grandes étiologies d'œdème maculaire traitées par anti-VEGF selon un schéma PRN et ont observé que 44% des patients traités pour un OMD, 32% des patients traités pour une DMLA exsudative et 25% de ceux ayant présenté une OVR avaient une rupture thérapeutique d'au moins deux mois la première année d'injection (82). Leur estimation de cette inobservance chez les patients traités pour un OMD était plus importante que celle décrite par Lucik et al. (11%) (83). Ce paramètre n'est pas disponible de façon spécifique aux patients traités pour une OVR dans la littérature.

D'autre part, il ne faut pas oublier la place de l'évolution naturelle de la maladie dans les pathologies maculaires cécitantes. Les résultats à sept ans de l'étude SEVEN-UP retrouvent effectivement une cécité légale chez 37% des patients ayant poursuivi leurs IVT (39). Nous pouvons supposer que la motivation des patients et leur adhérence thérapeutique diminuent avec le temps. Dans notre étude, seuls 22,5% des yeux inclus recevaient des injections d'anti-VEGF depuis moins de 12 mois. Nos résultats concernaient donc majoritairement des patients suivis depuis plusieurs années et potentiellement moins motivés que ceux qui débutent un protocole thérapeutique.

Enfin, les auteurs s'accordent sur le fait que des visites et des injections plus fréquentes sont associées à de meilleurs résultats visuels (81,84). Ces paramètres reflètent ensemble une bonne adhésion du patient à son protocole de soin. Cette hypothèse semble défendue par Herda N. et al qui ont observé une meilleure adhérence thérapeutique pendant le premier confinement français chez les patients suivis au CHIC selon le protocole PRN (70). Celui-ci implique en effet des visites plus fréquentes et, par extension, une habitude et une attente thérapeutique de la part du patient à chaque consultation (44). Dans notre série, près de trois quart des patients étaient traités selon le protocole *Treat and Extend* et aucun protocole n'était significativement associé à la rupture de suivi.

Ainsi, plusieurs paramètres semblent associés à une meilleure adhérence thérapeutique chez les patients traités par anti-VEGF : instauration récente du traitement, résultats visuels, contact fréquent avec le soignant. Le contexte de crise sanitaire pourrait donc ne pas expliquer à lui seul la proportion d'interruption thérapeutique observée dans notre étude. Cette période particulière semble avoir été une opportunité de mettre en évidence la fragilité de l'observance thérapeutique des patients rencontrée en vraie vie. La recherche de facteurs associés à l'adhérence thérapeutique en vraie vie pourrait permettre

de diminuer le nombre de rupture de suivi constaté pendant la première vague de COVID-19 et optimiser la prise en charge des patients traités par anti-VEGF. Nos résultats devraient être comparés à ceux de patients traités de longue date et selon le même protocole, mais un tel recul n'est encore que peu disponible dans la littérature.

III) Perspectives

La première vague de COVID-19 a été une mise à l'épreuve inédite des services de santé français qui ont dû jongler entre la continuité des soins de patients chroniques et la prise en charge aigue de patients gravement infectés par le SARS-Cov-2. L'activité de certaines spécialités comme l'ophtalmologie en a été profondément affectée (59,61). De nombreuses recommandations ont été élaborées afin de protéger les patients comme les ophtalmologues et certaines mesures de protection individuelle (port du masque chirurgical) comme collective (distanciation des patients en salle d'attente) sont encore appliquées aujourd'hui (85). Les recommandations d'injection sans contrôle OCT proposées par la SFO et suivies par le service d'ophtalmologie du CHD semblent avoir été une bonne piste de continuité de soins pendant le confinement (60). En effet, une étude rétrospective a retrouvé une stabilité de l'acuité visuelle et de l'EMC chez des patients ayant suivi un protocole « *injection-only* », pendant que ces paramètres se sont significativement dégradés chez ceux en rupture complète d'injection (86). Au CHD, les patients ont bénéficié de consultations virtuelles téléphoniques afin d'encourager le respect des IVT programmées et de dépister les syndromes maculaires aigus. Facilitée par le remboursement autorisé en France pour les personnes exposées à la COVID-19, la téléconsultation a été utilisée à une fréquence record en mars 2020 et a été une clé pour maintenir le contact avec ces patients fragiles (87). Cette pratique, parfois nouvelle et méconnue pour certains praticiens, a été largement employée et pourra probablement être mise en place plus facilement pour

participer à l'optimisation de la continuité des soins en cas de nouvelle crise. Depuis le printemps 2020, d'autres vagues d'infections à SARS-Cov-2 ont traversé le monde et la France. Une piste de travail serait d'évaluer le retentissement des autres confinements nationaux sur la pratique ophtalmologique, l'organisation des injections intra-vitréennes et l'observance des patients afin d'en tirer des plans de soins anticipés et coordonnés pour limiter la perte de continuité thérapeutique chez les patients traités par anti-VEGF en cas de nouvelle crise sanitaire.

Enfin, la première période de confinement a été l'occasion d'évaluer l'impact à court terme d'une interruption thérapeutique chez les patients traités par anti-VEGF, ce qui n'est éthiquement pas réalisable en recherche clinique. Nous avons constaté que les conséquences anatomiques et fonctionnelles pouvaient diverger selon les études. De ce fait, il serait désormais intéressant d'évaluer à distance la réponse clinique suite à la reprise des injections intra-vitréennes chez les patients pour qui la rupture thérapeutique a eu un impact négatif. Une seule équipe a pour le moment pris un recul de 1 an après le confinement chez des patients qui avaient perdu $2,2 \pm 4,6$ lettres ($p = 0,002$) immédiatement après 9 semaines de rupture d'injection. À un an, la perte visuelle s'est aggravée à $4,1 \pm 8,1$ lettres ($p < 0,001$) (88). Ces premiers résultats ne portent que sur moins de 20% des patients initialement inclus. D'autres études sur ce schéma seraient intéressantes et pourraient être prises en compte dans l'adaptation des protocoles thérapeutiques.

IV) Forces et limites de l'étude

Bien qu'il s'agisse d'une étude de faible niveau de preuve scientifique au regard de la HAS par son caractère rétrospectif, notre étude avait l'avantage d'avoir un recrutement important et de s'intéresser à trois grandes pathologies maculaires de façon concomitante, ce qui est peu effectué dans la littérature. Cette analyse globale est intéressante pour aider la pratique médicale quotidienne du praticien qui examine de façon indépendante des patients présentant une DMLA, un OMD ou un œdème maculaire compliquant une OVR. En revanche, les différentes physiopathologies de ces affections maculaires peuvent constituer un biais dans l'interprétation de nos résultats. Nous les défendons cependant par le fait que notre étude en sous-groupe par pathologie n'a pas révélé d'évolution significativement différente du critère de jugement principal selon la pathologie traitée.

Le choix du critère de jugement principal était fort par son caractère objectif, précis et reproductible car effectué sur un appareil automatisé. Cependant, nous savons que l'interprétation des examens tomographiques peut être limitée par la qualité de l'image, dépendante de la transparence des milieux et de l'immobilité du patient. Dans notre population, 38,7% des yeux inclus présentaient une cataracte et 3,2% une anomalie cornéenne pouvant altérer sa transparence. Les patients étaient âgés, ce qui peut rendre difficile leur immobilité et leur bonne fixation lors de l'examen. Nous avons veillé à limiter ce biais de mesure en ne retenant que des OCT d'indice de qualité $\geq 5/10$, ce qui explique en partie les quelques données manquantes à nos résultats. D'autre part, l'interprétation des images était réalisée en simple lecture sur une unique coupe fovéolaire. Une seconde lecture en aveugle de la première aurait permis de s'affranchir d'éventuelles erreurs de recueil des paramètres OCT. Cependant, ce mode opératoire reflète la pratique clinique quotidienne.

Enfin, nous avons reconnu précédemment que notre critère de jugement principal pouvait manquer de pertinence clinique s'il était interprété isolément. Il est effectivement admis que l'EMC reflète mal l'acuité visuelle (17,19), principale actrice de la qualité de vie des patients, et fréquemment utilisée dans la littérature pour évaluer l'efficacité des anti-VEGF. En revanche, elle permet une évaluation synthétique simple et rapide de l'œdème maculaire et constitue un outil quotidien pour les ophtalmologues. Son utilisation nous a en effet permis de confronter nos résultats avec d'autres essais cliniques. De plus, nous avons également recueilli dans cette étude la présence de signes d'activité exsudative et les valeurs d'acuité visuelle des patients inclus. Ce regard global était intéressant car les paramètres anatomiques et fonctionnels doivent être interprétés ensemble pour évaluer et traiter les pathologies rétiniennes exsudatives mais ne sont pas toujours combinés dans la littérature.

En dernier lieu, nous pouvons reprocher à notre étude certains biais de sélection :

- Il s'agissait d'une étude monocentrique effectuée dans le Centre Hospitalier de Dunkerque, proposant des soins spécialisés secondaires. N'étant pas un centre de référence de prise en charge des pathologies rétiniennes, nous pouvons supposer que les patients inclus reflétaient correctement la population générale française traitée par anti-VEGF. De plus, les pratiques médicales effectuées dans le service d'ophtalmologie étaient en accord avec les recommandations françaises les plus récentes.
- Les patients étaient répartis en deux groupes selon qu'il avaient manqué ou non au moins une IVT suite à l'instauration du confinement. Ce critère de classement n'a pas pris en compte d'éventuels reports d'injections et certains patients n'ont présenté un retard d'injection que d'une ou deux semaines. Ce faible délai d'injection peut être

rencontré en pratique courante et n'est pas forcément attribuable à un contexte particulier comme l'était le confinement national. Dans les études similaires à la nôtre, un retard d'au moins deux semaines était considéré comme une rupture thérapeutique (64,71).

- La répartition de la molécule injectée était significativement différente entre les groupes. Il s'agit de traitements de disponibilité et de mode d'administration intra-vitréen identiques, sans effet indésirable à l'injection (notamment douleur) supérieur d'une molécule par rapport à l'autre. L'association à une rupture de traitement différente entre l'aflibercept (31,3%) et le ranibizumab (48,8%) ($p = 0,004$) semble donc fortuite. De plus, il n'a pas été démontré de supériorité d'une molécule par rapport à l'autre (38). Nous pouvons donc supposer que ce biais de sélection n'a pas eu de conséquence sur les résultats de notre étude et notamment sur l'évolution anatomo-fonctionnelle des patients inclus. En effet, des résultats similaires aux nôtres ont été observés dans des séries dans lesquelles les patients en rupture de suivi étaient majoritairement traités par aflibercept ou ranibizumab (64,65).
- Les patients traités pour une OVR étaient répartis de façon significativement différente entre les groupes. Cette différence laisse penser que ces patients ont été plus observants que les autres, ce qui est suggéré dans l'étude en vrai-vie de Ehlken et al. décrite précédemment (82). Cependant, devant la faible représentation des patients traités pour une OVR dans notre population, cette répartition peut également être attribuée au hasard. Les faibles effectifs de ces patients dans le groupe en rupture de traitement n'ont pas permis d'évaluer si cette répartition pouvait biaiser l'interprétation de nos résultats. De façon générale, les études sur les événements à long terme en vraie-vie chez les patients traités pour une OVR sont rares dans la littérature et cette lacune de recrutement ne semble donc pas liée à notre travail.

CONCLUSION

Pour conclure, nous avons analysé dans cette étude que la première vague de COVID-19 et le confinement entrepris pour la contenir ont eu un impact négatif chez les patients traités par anti-VEGF pour une DMLA exsudative, un OMD ou une OVR. Les délais de consultation ont été augmentés pour tous les patients, qu'ils aient rompu ou non leurs injections. Les patients en rupture thérapeutique avaient une détérioration significative de leurs paramètres tomographiques, ce qui n'était pas le cas dans le groupe contrôle. En revanche, les patients semblaient retrouver leur état anatomique présent quelques mois auparavant. Il n'y avait pas de retentissement à court terme sur l'acuité visuelle. Cette période de crise a été l'occasion d'étudier l'impact à court terme d'une courte rupture thérapeutique chez des patients traités par anti-VEGF, ce qui est difficilement réalisable en recherche clinique. Nos résultats ne semblent pas montrer de conséquences anatomiques irréversibles et suggèrent que les recommandations françaises de pratique ophtalmologique ont permis de maintenir l'équilibre fonctionnel des patients traités pour des pathologies maculaires cécitantes. Ces observations pourraient aider à optimiser l'adaptation des protocoles d'injection actuels et l'adhérence thérapeutique des patients tout en évitant le surtraitement. Désormais, il serait utile de suivre l'évolution fonctionnelle de ces patients sur le long terme afin d'évaluer les conséquences à distance d'une telle interruption thérapeutique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bodaghi B, Creuzot-Garcher C, Delyfer M.-N., Kodjikian L, Zayani A. Rétine et vitré : Rapport SFO 2018. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux; 2018.
2. Creuzot-Garcher C, Société française d'ophtalmologie. Oedèmes maculaires: rapport SFO 2016. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux; 2016.
3. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res.* mars 2018;63:20-68.
4. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 1 juill 2015;64(7):2560-70.
5. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, Cicinelli MV, Das A, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(5):575-85.
6. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* janv 2008;115(1):116-126.e1.
7. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet Lond Engl.* 29 sept 2018;392(10153):1147-59.
8. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol.* déc 1999;14(4):223-32.
9. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* sept 2003;26(9):2653-64.
10. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Pascual-Camps I, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* janv 2020;35(1):11-23.
11. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health.* 9(1):010427.
12. Gutman FA. Macular edema in branch retinal vein occlusion: prognosis and management. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* juin 1977;83(3 Pt 1):488-95.
13. Korobelnik J-F, Société française d'ophtalmologie. OCT en ophtalmologie. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux; 2019.
14. Strehlo M., Matonti F. Techniques et principes des tomographies en cohérence optique. *EMC Ophthalmol.* 2018;35(4):1-9.

15. Van de Kreeke J., Darma S., Chan Pin Yin J., Stevie Tan H., Abramoff M., Twisk J., Verbraak F. The spatial relation of diabetic retinal neurodegeneration with diabetic retinopathy. *PLoS One*. avr 2020;15(4).
16. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Reproducibility of Macular Thickness and Volume Using Zeiss Optical Coherence Tomography in Patients with Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2007;114(8):1520-5.
17. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. mars 2007;114(3):525-36.
18. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Ip MS, Blodi BA, Jumper JM, et al. SCORE Study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. mars 2009;116(3):504-12.
19. Hannouche RZ, Avila MP de, Isaac DLC, Silva RSC e, Rassi AR. Correlation between central subfield thickness, visual acuity and structural changes in diabetic macular edema. *Arq Bras Oftalmol*. juin 2012;75(3):183-7.
20. Ores R, Puche N, Querques G, Blanco-Garavito R, Merle B, Coscas G, et al. Gray hyper-reflective subretinal exudative lesions in exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. août 2014;158(2):354-61.
21. Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. mars 2018;96(2):120-33.
22. Jaffe GJ, Kaiser PK, Thompson D, Gibson A, Saroj N, Vitti R, et al. Differential Response to Anti-VEGF Regimens in Age-Related Macular Degeneration Patients with Early Persistent Retinal Fluid. *Ophthalmology*. 1 sept 2016;123(9):1856-64.
23. Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A, Parikakis E, Mitropoulos P, Theodossiadis P. Ranibizumab for retinal vein occlusion : Predictive Factors and Long-Term Outcomes in Real-Life Data. *Retina Phila Pa*. mars 2018;38(3):559-68.
24. Waldstein SM, Simader C, Staurenghi G, Chong NV, Mitchell P, Jaffe GJ, et al. Morphology and Visual Acuity in Aflibercept and Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the VIEW Trials. *Ophthalmology*. juill 2016;123(7):1521-9.
25. Zayit-Soudry S, Moroz I, Loewenstein A. Retinal Pigment Epithelial Detachment. *Surv Ophthalmol*. mai 2007;52(3):227-43.
26. Arendt P, Yu S, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Exit strategy in a treat-and-extend regimen for exsudative age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa*. janv 2019;39(1):27-33.

27. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *N Engl J Med.* 15 janv 2010;331(22):1480-7.
28. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* avr 1996;37(5):855-68.
29. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* janv 2009;116(1):57-65.e5.
30. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 5 oct 2006;355(14):1419-31.
31. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology.* oct 2011;118(10):2041-9.
32. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology.* août 2011;118(8):1594-602.
33. Massin P, Creuzot-Garcher C, Kodjikian L, Girmens J-F, Delcourt C, Fajnkuchen F, et al. Real-World Outcomes after 36-Month Treatment with Ranibizumab 0.5 mg in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (BOREAL-DME). *Ophthalmic Res.* 2021;64(4):577-86.
34. HAS, Direction de l'évaluation médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la transparence – Avis 2. 2 décembre 2015 [Internet]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14867_LUCENTIS_PIC_EPI_Avis2_CT14867.pdf. Consulté le 16 août 2021.
35. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* déc 2012;119(12):2537-48.
36. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *Am J Ophthalmol.* mars 2013;155(3):429-437.e7.
37. HAS, Direction de l'évaluation médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la transparence – Avis 2. 18 mars 2015 [Internet]. Disponible sur:https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14030_EYLEA_PIC_EI_Avis2_CT14030.pdf. Consulté le 16 août 2021.

38. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1 avr 2019;137(4):372-9.
39. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* nov 2013;120(11):2292-9.
40. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology.* juill 2012;119(7):1388-98.
41. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 1 nov 2014;121(11):2181-92.
42. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* juill 2009;148(1):43-58.e1.
43. Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology.* déc 2015;122(12):2514-22.
44. Augsburger M, Sarra G-M, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* sept 2019;257(9):1889-95.
45. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology.* janv 2018;125(1):57-65.
46. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* juin 2012;119(6):1175-83.
47. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
48. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 7 avr 2020;323(13):1239-42.

49. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point de presse sur la COVID-19 du 30 mars 2020 [Internet]. Disponible sur:<https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---30-march-2020>. Consulté le 9 septembre 2021.
50. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. Disponible sur:<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>. Consulté le 9 septembre 2021.
51. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* [Internet]. 10 juill 2020 [cité 8 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abc3517>
52. Adresse aux Français - 31 mars 2021 [Internet]. [elysee.fr](https://www.elysee.fr). 2021 [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/03/31/adresse-aux-francais-31-mars-2021>
53. Rapid Risk Assessment: COVID-19 outbreaks in long-term care facilities in the EU/EEA in the context of current vaccination coverage, 26 July 2021 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>
54. Salomon J. Actualisation de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics [Internet]. Haut Conseil de Santé Publique. 2020 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: www.hcsp.fr
55. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. févr 2021;76(2):428-55.
56. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 12 mars 2020;10.1002/jmv.25725.
57. Société Française d'ophtalmologie. Académie Française d'Ophtalmologie. Recommandations COVID-19 pour les ophtalmologistes. 4 mars 2020 [Internet]. Disponible sur:<https://www.snof.org/sites/default/files/Reco%20COVID%20AFO-CNP%204%20mars%209h.pdf>. Consulté le 17 septembre 2020
58. Kodjikian L. Recommandations COVID-19 pour les ophtalmologistes. *J Fr Ophtalmol*. juin 2020;43(6):537-8.
59. COVID-19 : baisse drastique des consultations en ophtalmologie. [Internet]. [cahiers-ophtalmologie](https://www.cahiers-ophtalmologie.fr). Disponible sur:<https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/covid-19-baisse-drastrique-de-lactivite-en-ophtalmologie>. Consulté le 21 septembre 2021
60. Kodjikian L. Quelle conduite à tenir adopter vis à vis des injections intravitréennes (IVT) dans cette période d'épidémie au Covid-19 – SARS-CoV-2 ? *J Fr Ophtalmol*. juin 2020;43(6):539-40.

61. Billioti de Gage S, Drouin J, Desplas D, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Use in France During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Ophthalmol*. 1 févr 2021;139(2):240-2.
62. Arden GB. [The standard of measurement of visual acuity]. *J Fr Ophtalmol*. 1988;11(11):779-92.
63. Touzeau O. Calculating the mean visual acuity and the change in visual acuity with a decimal acuity chart. *J Fr Ophtalmol*. juin 2003;26(6):586-90.
64. Naravane AV, Mundae R, Zhou Y, Santilli C, van Kuijk FJGM, Nazari H, et al. Short term visual and structural outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment delay during the first COVID-19 wave: A pilot study. *PLoS ONE*. 17 févr 2021;16(2).
65. Yeter DY, Dursun D, Bozali E, Ozec AV, Erdogan H. Effects of the COVID-19 pandemic on neovascular age-related macular degeneration and response to delayed Anti-VEGF treatment. *J Fr Ophtalmol*. mars 2021;44(3):299-306.
66. Borrelli E, Grosso D, Vella G, Sacconi R, Battista M, Querques L, et al. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: the effect of COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. déc 2020;258(12):2621-8.
67. Viola F, Milella P, Pozzo Giuffrida F, Ganci S, Invernizzi A. Impact of coronavirus disease pandemic on intravitreal injections treatment for macular diseases : Report From a Referral Hospital in Milan. *Retina Phila Pa*. 1 avr 2021;41(4):701-5.
68. Arruabarrena C, Toro MD, Onen M, Malyugin BE, Rejdak R, Tognetto D, et al. Impact on Visual Acuity in Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD) in Europe Due to COVID-19 Pandemic Lockdown. *J Clin Med*. 25 juill 2021;10(15):3281.
69. Borrelli E, Grosso D, Vella G, Sacconi R, Querques L, Zucchiatti I, et al. Impact of COVID-19 on outpatient visits and intravitreal treatments in a referral retina unit: let's be ready for a plausible "rebound effect". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 déc 2020;258(12):2655-60.
70. Herda N, Baker M, Estrada Walker J, Moukaddam O, Semoun O, Souied E. The impact of the 1st wave of COVID-19 on macular diseases' management in a referral hospital in France [Internet]. *Euretin.org*. 2021 [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: https://euretin.org/resource/abstract_2021_the-impact-of-the-1st-wave-of-covid-19-on-macular-diseases-management-in-a-referral-hospital-in-france/
71. Rahimzadeh M, Muniraju R, Izadi S. Effect of COVID-19 Pandemic on Anti-VEGF Treatment of Medical Retinal Conditions. *The Physician*. 2020;6(3):1-9.
72. Hurand V, Baudin F, Creuzot-Garcher C, Weber M, Massin P. Impact du COVID sur la prise en charge de la DMLA : résultats de l'étude CFSR [Internet]. *Société Française d'ophtalmologie - SFO-online*. [cité 14 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/media/impact-du-covid-sur-la-prise-en-charge-de-la-dmla-resultats-de-letude-cfsr>

73. Nanegrungsunk O, Gu SZ, Bressler SB, Du W, Amer F, Moini H, et al. Correlation of Change in Central Subfield Thickness and Change in Visual Acuity in Neovascular AMD: Post Hoc Analysis of VIEW 1 and 2. *Am J Ophthalmol*. 27 nov 2021;S0002-9394(21)00617-6.
74. Bruender M-C, Benjamin N, Agostini HT, Stahl A, Ehlken C. Subjective evaluation of visual acuity is not reliable to detect disease activity in different exudative maculopathies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. sept 2018;256(9):1565-71.
75. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology*. mai 2019;126(5):723-34.
76. Sharma A, Parachuri N, Kumar N, Bandello F, Kuppermann BD, Loewenstein A, et al. Notion of tolerating subretinal fluid in neovascular AMD: understanding the fine print before the injection pause. *Br J Ophthalmol*. févr 2021;105(2):149-50.
77. Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E, Ying G-S, Pan W, Jaffe GJ, et al. Incidence and Growth of Geographic Atrophy during 5 Years of Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. janv 2017;124(1):97-104.
78. Enslow R, Bhuvanagiri S, Vegunta S, Cutler B, Neff M, Stagg B. Association of Anti-VEGF Injections with Progression of Geographic Atrophy. *Ophthalmol Eye Dis*. 2016;8:31-2.
79. Yalamanchili SP, Maatouk CM, Enwere DU, Conti TF, Hom GL, Briskin IN, et al. The Short-term Effect of a Single Lapse in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema Within Routine Clinical Practice. *Am J Ophthalmol*. nov 2020;219:215-21.
80. Rush RB, Rush SW. Outcomes in patients resuming intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy following treatment delay during the coronavirus-19 pandemic. *Retina*. déc 2021;41(12):2456-61.
81. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. févr 2015;99(2):220-6.
82. Ehlken C, Helms M, Böhringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2018;12:13-20.
83. Lukic M, Williams G, Shalchi Z, Patel PJ, Hykin PG, Hamilton RD, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema in real-world: 36-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol*. mai 2021;31(3):1201-7.
84. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol*. déc 2016;100(12):1623-8.

85. Safadi K, Kruger JM, Chowers I, Solomon A, Amer R, Aweidah H. Ophthalmology practice during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):000-487.
86. Montesel A, Gigon A, Giacuzzo C, Mantel I, Eandi CM. Treatment deferral during COVID-19 lockdown: functional and anatomical impact on neovascular age-related macular degeneration patients. *Retina Phila Pa.* 2 déc 2021;
87. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill.* 2 avr 2020;6(2):e18810.
88. Stattin M, Ahmed D, Graf A, Haas A-M, Kicking S, Jacob M, et al. The Effect of Treatment Discontinuation During the COVID-19 Pandemic on Visual Acuity in Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 1-Year Results. *Ophthalmol Ther.* déc 2021;10(4):935-45.

ANNEXE

LogMAR	Monoyer	Décimale
2,3	1/200 (VBLM)	0,005
2,1	1/120	0,008
2	1/100 (CLD à 30 cm)	0,010
1,9	1/80	0,0125
1,8	1/60	0,016
1,7	1/50 (CLD à 1 m)	0,020
1,6	1/40	0,025
1,5	1/30	0,033
1,4	1/25	0,04
1,3	1/20	0,05
1,2	1/16	0,063
1,1	1/12	0,08
1	1/10	0,10
0,9	1,25/10	0,125
0,8	1,6/10	0,16
0,7	2/10	0,2
0,6	2,5/10	0,25
0,5	3,2/10	0,32
0,4	4/10	0,4
0,3	5/10	0,5
0,2	6,3/10	0,63
0,1	8/10 (7/10)	0,80
0	10/10 (9/10)	1
-0,1	12,5/10	1,25
-0,2	16/10	1,6
-0,3	20/10	2

*VBLM : voit bouger la main, CLD : compte les doigts

Annexe 1. Table de conversion des valeurs d'acuité visuelle.

AUTEUR : Nom : TANA

Prénom : Chloé

Date de soutenance : 22 avril 2022 à 18h

Titre de la thèse : Impact à court terme de la première vague de COVID-19 chez les patients traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF : une étude rétrospective dans un centre de soins secondaires

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Doctorat de médecine

DES + spécialité : *Ophthalmologie*

Mots-clés : Dégénérescence maculaire liée à l'âge – Œdème maculaire diabétique – Occlusion veineuse rétinienne – Injection intra-vitréenne – Anti-VEGF – COVID-19 – Confinement

Résumé :

Contexte : L'œdème maculaire rétinien est une affection fréquente et cécitante dont la prise en charge repose sur des injections intra-vitréennes régulières d'anti-VEGF selon des protocoles encadrés. En mars 2020, la première vague de COVID-19 a bouleversé l'organisation du système de santé français et les mesures de confinement national ont interféré avec le suivi habituel des patients en ophtalmologie. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact à court terme du confinement lié à la pandémie de COVID-19 chez les patients traités par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective au Centre Hospitalier de Dunkerque chez des patients traités par anti-VEGF pour une DMLA exsudative, un œdème maculaire diabétique ou compliquant une occlusion veineuse rétinienne. Les patients ont été répartis en deux groupes selon qu'ils avaient manqué ou non au moins une injection pendant la période de confinement (du 17 mars au 11 mai 2020). Nous avons recueilli et comparé l'évolution des paramètres tomographiques (EMC moyenne, présence de signes exsudatifs) et de l'acuité visuelle chez ces patients avant et après le confinement. Les délais de consultation ont été décrits et des facteurs associés à une rupture thérapeutique ont été recherchés.

Résultats : Deux-cent-cinquante-trois yeux de 206 patients ont été inclus. L'évolution de l'épaisseur maculaire centrale était significativement différente entre les groupes pendant le confinement ($p < 0,001$). Au premier contrôle, l'EMC moyenne était augmentée de $274,3 \mu\text{m}$ à $305,9 \mu\text{m}$ chez les patients en rupture de traitement ($p < 0,001$) et la proportion de patients présentant un DSR ou des logettes avait significativement augmenté ($p = 0,039$, $p = 0,013$). Ces paramètres étaient stables dans le groupe contrôle. Tous les patients inclus avaient une acuité visuelle stable au fil du temps. Les délais de consultation étaient augmentés pour tous les patients pendant le confinement ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de facteur démographique significativement associé à une rupture thérapeutique.

Conclusion : La rupture thérapeutique entraînée par la première vague de COVID-19 semble avoir eu un impact à court terme négatif sur les paramètres anatomiques des patients traités par anti-VEGF. En revanche, leur fonction visuelle n'apparaissait pas altérée à court terme. Les résultats de cette étude pourraient aider à optimiser les protocoles d'injections intra-vitréennes.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE, Madame le Docteur DE METZ

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yann CLASSE