



**HAL**  
open science

# Comment les Big Data nous informent sur l'état de Santé de la population : les endophtalmies après procédures ophtalmologiques

Florian Baudin

## ► To cite this version:

Florian Baudin. Comment les Big Data nous informent sur l'état de Santé de la population : les endophtalmies après procédures ophtalmologiques. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2022. Français. NNT : 2022UBFCI008 . tel-04121788

**HAL Id: tel-04121788**

**<https://theses.hal.science/tel-04121788>**

Submitted on 8 Jun 2023

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

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

Université de Bourgogne Franche-Comté  
U.F.R. Sciences de Santé de Dijon  
Laboratoire Physiopathologie et Epidémiologie Cérébro-Cardiovasculaires (PEC2, EA 7460)

## THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur de l'Université de Bourgogne Franche-Comté  
Spécialité : Ophtalmologie  
École doctorale Environnements-Santé (ED n°554)

# Comment les Big Data nous informent sur l'état de Santé de la population : les endophtalmies après procédures ophtalmologiques

Par  
Florian BAUDIN

Soutenue à Dijon, le 11 octobre 2022 devant le jury composé de :

**Yannick BEJOT**

PU-PH, neurologie, EA 7460 PEC2, Université de Bourgogne Franche-Comté, CHU Dijon-Bourgogne, France

**Vincent DAIEN**

PU-PH, ophtalmologie, Inserm, U1061, Université de Montpellier I, France

**Stéphanie BAILLIF**

PU-PH, ophtalmologie, Université de Nice, France

**Valérie TOUITOU**

PU-PH, ophtalmologie, Sorbonne Universités, UPMC, Paris, France

**Catherine QUANTIN**

PU-PH, Inserm, UMR 1181 B2PHI, Université de Bourgogne Franche-Comté, CHU Dijon-Bourgogne, France

**Catherine CREUZOT-GARCHER**

PU-PH, ophtalmologie, AgroSup Dijon, CNRS, INRAE, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

**Président du Jury**

**Examineur**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

**Co-directrice de thèse**

**Directrice de thèse**





## 1 Remerciements

Je tiens à remercier Madame le Professeur Catherine Creuzot-Garcher, Professeur d'Ophtalmologie au CHU de Dijon, pour son accompagnement dès mes débuts, sa bienveillance et sa confiance. Je la remercie de m'avoir permis d'aller si loin.

Je remercie Monsieur le Professeur Alain Bron, Professeur d'Ophtalmologie au CHU de Dijon, pour m'avoir transmis sa rigueur et la recherche de l'excellence. Je remercie son expertise médicale et ses conseils avisés.

Je remercie Madame le Professeur Catherine Quantin, Professeur de Biostatistiques et Informatique Médicale au CHU de Dijon, pour sa disponibilité et sa bienveillance.

Monsieur Éric Benzenine, informaticien au CHU de Dijon, merci pour ton amitié et ta disponibilité. Sans toi tous ces travaux n'auraient pas été possibles. Je remercie Madame le Docteur Anne-Sophie Mariet au DIM du CHU de Dijon, d'avoir toujours été présente pour m'assister et me guider.

J'adresse tous mes remerciements à Madame le Professeur Stéphanie Baillif, Professeur d'Ophtalmologie au CHU de Nice, ainsi qu'à Madame le Professeur Valérie Touitou, Professeur d'Ophtalmologie au CHU Pitié-Salpêtrière Paris Sorbonne, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.

J'exprime ma gratitude à Monsieur le Professeur Vincent Daien, Professeur d'Ophtalmologie au CHU de Montpellier et à Monsieur le Professeur Yannick Bejot, Professeur de Neurologie au CHU de Dijon, qui m'a accueilli pendant quatre ans au sein de son laboratoire, qui ont bien voulu être examinateurs.

Je remercie Madame le Docteur Cécile Delcourt, au centre Bordeaux Population Health, pour son accompagnement et ses conseils durant ce travail.

Je tiens à remercier mes collègues et amis d'ophtalmologie, Dr Arnould, Dr Gabrielle, Dr Meillon, Dr Ben Ghezala, pour nos échanges et notre parcours universitaire commun.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai partagé mes années d'étude, les joies de l'enseignement et du travail ensemble, les équipes infirmières, les orthoptistes, les internes, les assistants et praticiens hospitaliers d'ophtalmologie et des autres spécialités.

Mes derniers remerciements vont à ma femme, Dr Camille Sénagas-Baudin qui a tout fait pour m'aider, qui m'a soutenu et surtout supporté dans tout ce que j'ai entrepris. Je lui dédie ce travail, ainsi qu'à mes enfants.

## Remerciements

---

Portés par l'enthousiasme  
Qui conduit les rencontres  
Inspirés par le verbe  
Conjugués au futur  
Ils engageront leur générosité  
Ils rinceront leur visage au ruisseau  
Et s'en retourneront

Accrocher le regard  
Des passagers célestes  
Qui arpentent les rues  
De cités illusoires

Peut-être oseront ils  
Les discrètes faveurs  
De ces âmes sensibles  
Pour convaincre le siècle  
De la grâce des arts

Didier Sénégas

## 2 Table des matières

### Table des matières

1	Remerciements.....	4
2	Table des matières .....	6
3	Valorisation.....	11
3.1	Articles publiés .....	11
3.2	Article soumis .....	11
3.3	Communications orales .....	11
3.4	Communications affichées .....	12
3.5	Financements obtenus .....	12
4	Liste des abréviations.....	13
5	Liste des tableaux.....	14
6	Liste des figures .....	15
7	Introduction.....	17
8	Contexte et état des connaissances.....	19
8.1	Les endophtalmies.....	19
8.1.1	Définition .....	19
8.1.2	Épidémiologie des endophtalmies par procédure.....	20
8.1.2.1	Endophtalmies après chirurgies de la cataracte.....	20
8.1.2.2	Endophtalmies après chirurgies filtrantes .....	23
8.1.2.3	Endophtalmies après chirurgies vitréorétiniennes.....	26
8.1.2.4	Endophtalmies après les injections intravitréennes .....	29
8.1.3	Prévention des endophtalmies .....	38
8.1.3.1	Les facteurs locaux .....	38
8.1.3.2	Le milieu opératoire .....	38
8.1.3.3	Le recours à la povidone iodée.....	39
8.1.3.4	Le recours à la chlorhexidine .....	39
8.1.3.5	Dans le cadre des IVTs.....	41
8.1.3.6	Dans le cadre des autres procédures ophtalmologiques .....	45
8.1.4	Prise en charge des endophtalmies.....	52
8.1.4.1	Intérêt de la vitrectomie ou du « tap and inject ».....	52

8.1.4.2	Apports de la culture des liquides intraoculaires .....	53
8.1.4.3	Antibiothérapie intravitréenne .....	53
8.1.4.4	Intérêt de l'antibiothérapie systémique.....	54
8.1.4.5	Intérêt de la corticothérapie .....	54
8.1.5	Pronostic des endophtalmies .....	56
8.2	Problématique liée à l'étude des événements rares.....	58
8.2.1	Limite des études prospectives et rétrospectives.....	58
8.2.2	Les méta-analyses.....	59
8.2.3	Les Big Data.....	62
8.2.4	Comparaison des méthodologies : les études sur registres, les métaanalyses, les études sur Big Data.....	63
8.3	Objectif .....	67
9	Matériels et Méthodes .....	68
9.1	Les Big Data.....	68
9.1.1	Définition .....	68
9.2	Les Big Data dans le monde.....	72
9.2.1	Sources de données .....	73
9.2.2	Dossiers médicaux électroniques et registres .....	74
9.2.2.1	Iris Registry .....	74
9.2.2.2	FRB.....	78
9.2.3	Les bases de données médico-administratives.....	81
9.2.3.1	Medicare .....	81
9.2.3.2	National Health Insurance Research Database (NHIRD).....	85
9.2.4	Recherche biomédicale .....	85
9.2.4.1	La cohorte Constances .....	86
9.2.4.2	UK Biobank .....	88
9.3	Analyse d'image .....	89
9.4	Accès aux données .....	90
9.4.1	Accès et partage .....	90
9.4.2	Qualité et sécurité.....	91
9.5	Big Data en France.....	92
9.5.1	Le PMSI.....	92
9.5.1.1	Caractère juridique et protection des données.....	92
9.5.1.2	Structure des données.....	93
9.5.2	Le SNIIRAM via le SNDS.....	93



9.5.2.1	Caractère juridique et protection des données.....	94
9.5.2.2	Structure des données.....	95
9.5.3	L'EGB .....	96
9.5.4	Forces du SNDS.....	98
9.5.5	Limites.....	98
9.6	Comparaison des bases de données .....	100
9.7	Le projet EPISAFE .....	103
9.7.1	Études réalisées.....	104
9.8	Population à l'étude .....	112
9.9	Données à l'étude .....	114
9.9.1	Les procédures ophtalmologiques.....	114
9.9.1.1	Les IVTs.....	115
9.9.2	Les endophtalmies.....	122
9.9.2.1	Pathologies à risque d'endophtalmie endogène .....	122
9.9.3	L'antibioprophylaxie.....	123
9.9.4	Autres données recueillies .....	123
9.9.4.1	Âge et Sexe.....	123
9.9.4.2	Diabète .....	123
9.10	Analyses statistiques.....	125
9.10.1	Modélisations linéaires mixtes pour données répétées.....	125
9.10.1.1	Choix de l'unité statistique et problématique des organes pairs et des mesures répétées.....	125
9.10.1.2	Exemple : cas des mesures répétées.....	126
9.10.2	Les procédures linéaires mixtes dont la régression de Poisson.....	127
9.10.2.1	Prise en compte des données corrélées .....	128
Si l'on considère l'unité statistique comme étant le patient .....		129
Si l'on considère l'unité statistique comme étant l'œil.....		130
9.10.2.2	La régression de Poisson .....	135
9.11	Programmes d'intérêts.....	139
10	Les trois axes à l'étude .....	140
10.1	Axe 1 - Quelle est l'évolution des causes d'endophtalmies après procédures ophtalmologiques au cours des dix dernières années ? Une étude épidémiologique descriptive à partir des données du PMSI.....	142
10.1.1	Résumé.....	142

10.1.2	Epidemiology of acute endophthalmitis after intraocular procedures: a national database study.....	144
10.1.2.1	Abbreviations and acronyms:.....	145
10.1.2.2	Abstract.....	145
10.1.2.3	Introduction.....	147
10.1.2.4	Material and Methods.....	149
10.1.2.5	Results.....	152
10.1.2.6	Discussion.....	154
10.1.2.7	Tables and figures.....	161
10.2	Axe 2 - Le conditionnement prérempli modifie-t-il le risque d'endophtalmies après injections intravitréennes ? Une étude longitudinale de type cohorte analytique à partir des données du SNIIRAM. ....	167
10.2.1	Résumé.....	167
10.2.2	Acute endophthalmitis after intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents. A nationwide study in France from 2012 to 2015. ....	169
10.2.2.1	Abbreviations and acronyms.....	169
10.2.2.2	Acknowledgement.....	169
10.2.2.3	Key points.....	170
10.2.2.4	Abstract.....	171
10.2.2.5	Introduction.....	173
10.2.2.6	Material and Methods.....	175
10.2.2.7	Results.....	178
10.2.2.8	Discussion.....	180
10.2.2.9	Tables.....	186
10.3	Axe 3 - L'antibioprophylaxie après IVT modifie-t-elle le risque d'endophtalmie ? Une étude longitudinale de type cohorte analytique à partir des données du SNIIRAM. 190	
10.3.1	Résumé.....	190
10.3.2	Antibiotic prophylaxis and intravitreal injections: impact on the incidence of acute endophthalmitis. A nationwide study in France from 2009 to 2018. ....	192
10.3.2.1	Abbreviations and acronyms:.....	192
10.3.2.2	Acknowledgement.....	192
10.3.2.3	Key points.....	194
10.3.2.4	Abstract.....	195
10.3.2.5	Introduction.....	197
10.3.2.6	Material and Methods.....	198

## Table des matières

---

10.3.2.7	Results .....	201
10.3.2.8	Discussion.....	204
10.3.2.9	Tables.....	208
10.3.2.10	Figures.....	211
11	Discussion.....	214
11.1	Principaux résultats.....	214
11.2	Limites et forces .....	218
11.2.1	La définition de l'évènement, l'endophtalmie .....	218
11.2.2	Limite de recherche d'endophtalmie de 42 jours.....	219
11.2.3	Étude des évolutions de procédure et d'asepsie.....	219
11.2.4	Définition des variables .....	220
11.2.5	Bilatéralité et répétition des injections.....	221
11.2.6	Généralisation des conclusions.....	222
11.2.7	La relation cause-effet à partir des Big Data.....	222
11.3	L'endophtalmie, une complication rare, au pronostic sombre, où l'épidémiologie sur Big Data permet d'identifier d'importants modulateurs.....	223
11.4	Retombées et perspectives .....	224
12	Conclusions .....	225
13	Références .....	226
14	Travaux sur base de données et intégration dans l'équipe de recherche .....	244
14.1	Travaux sur le SNDS.....	244
14.1.1	Décollements de rétine et COVID .....	244
14.1.2	Incidence et prévalence de la DMLA.....	245
14.1.3	Antiparkinsoniens et DMLA.....	246
14.2	Registres et dossiers médicaux numériques.....	248
14.2.1	IVT et HTIO.....	248
14.2.2	FRB.....	249
14.3	Autres travaux et participations.....	250
14.3.1	Tutorat.....	250
14.3.2	Autres travaux .....	250
15	Annexes.....	253

## 3 Valorisation

### 3.1 Articles publiés

- **Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2022): Epidemiology of Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures: A National Database Study. *Ophthalmol Retina*.
- Mariet AS, **F Baudin**, E Benzenine, AM Bron, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2019): Endophtalmie aiguë après injection intravitréenne d'antiangiogéniques ou de corticoïdes en France de 2012 à 2015. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 67: S72-S73.
- **Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2018): Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. *JAMA Ophthalmol* 136: 1352-1358.

### 3.2 Article soumis

- **Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, AM Bron, V Daien, PH Gabrielle, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2022): Antibiotic prophylaxis and intravitreal injections: impact on the incidence of acute endophthalmitis. A nationwide study in France from 2009 to 2018.

### 3.3 Communications orales

- **Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2022): Epidemiology of Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures: A National Database Study.
  - ARVO 2020, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Baltimore, Présentation à distance, Grant Recipient
  - SFO 2020, Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Présentation à distance
- **Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2018): Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France.
  - EVER 2018, European Association for Vision and Eye Research, Nice, Prix Théa "Segment Postérieur"
  - SFO 2018, Société Française d'Ophtalmologie, Paris, Bourse de Recherche
  - Prix BFCare Roger Guillemin
- **Baudin F**, Benzenine E, Mariet A-S, Bron AM, Daien V, Korobelnik K, Quantin C, Creuzot-Garcher C Antibiotic prophylaxis and intravitreal injections: impact on the incidence of acute endophthalmitis. A nationwide study in France from 2012 to 2015.
  - SFO 2019, Société Française d'Ophtalmologie, Paris

- **Baudin F**, Benzenine E, Mariet A-S, Quantin C, Daien V, Korobelnik K, Bron AM, & C Creuzot-Garcher: La chirurgie combinée de cataracte est-elle un facteur de risque d'endophtalmie post-opératoire ?
  - SFO 2017, Société Française d'Ophtalmologie, Paris

### 3.4 Communications affichées

- **Baudin F**, Benzenine E, Mariet A-S, Bron AM, Daien V, Korobelnik K, Quantin C, Creuzot-Garcher C Antibiotic prophylaxis and intravitreal injections: impact on the incidence of acute endophthalmitis. A nationwide study in France from 2012 to 2015.
  - ARVO 2019, Association for Research in Vision and Ophthalmology, Vancouver
  - MaculART 2019, Paris

### 3.5 Financements obtenus

- Commission Européenne et Conseil Régional de Bourgogne Franche-Comté
- Société Française d'Ophtalmologie : bourse de recherche

## 4 Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
anti-VEGF	Anti- facteur de croissance endothélial vasculaire
ATC	Anatomical therapeutic chemical classification
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CI	Confidence interval
CIM-10	Classification internationale des maladies, 10 <sup>e</sup> révision
CIP	Code identifiant de présentation
CMS	Centers for Medicare and Medicaid services
Cnam	Caisse nationale de l'Assurance Maladie
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DCIR	Datamart de consommation interrégime
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DUA	(Research identifiable files) Data use agreement
EGB	Échantillon général des bénéficiaires
EPISAFE	Epidemiology and safety
EVS	Endophthalmitis vitrectomy study
FRB	Fight retinal blindness
HAD	Hospitalisation à domicile
IoT	Internet of things
IRIS	Intelligent research in sight
IRR	Incidence rate ratio
IVT	Injections intravitréennes (IntraVitreale Therapy)
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
OMD	Œdème maculaire lié au diabète
OVR	Occlusion veineuse rétinienne
PI	Povidone iodée
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RD	Rétinopathie diabétique
ResDAC	Research data assistance center
RGPD	Règlement général sur la protection des données
RIF	Research identifiable files
RIM-P	Recueil d'information en psychiatrie
SNDS	Système national des données de santé
SNIIRAM	Système national d'information interrégime de l'Assurance Maladie
SSR	Soins de suite et de réadaptation
UCD	Unité commune de dispensation

## 5 Liste des tableaux

Tableau 1. Attributions erronées de sexe dans la base Medicare .....	84
Tableau 2. Caractéristiques de différentes "Big data" dans le monde.....	100
Tableau 3. Études EPISAFE publiées.....	106
Tableau 4. Agents thérapeutiques des IVTs .....	117
Tableau 5. Exemple de résultats en fonction du modèle utilisé.....	132
Tableau 6. Demographics of Patients with Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures from 2009 to 2018 in France.....	162
Tableau 7. Incidence of Postoperative Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures from 2009 to 2018 in France.....	163
Tableau 8. Baseline Demographics of Patients with Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015 .....	186
Tableau 9. Acute Endophthalmitis Incidence After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015 .....	187
Tableau 10. Univariate Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015.....	188
Tableau 11. Multivariable Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015.....	189
Tableau 12. Baseline Demographics of Patients with Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2009 to 2018 .....	208
Tableau 13. Univariate and Multivariable Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2009 to 2018.....	208
Tableau 14. Annexe 1. Liste des actes ophtalmologiques considérés .....	253

## 6 Liste des figures

Figure 1. Nombre de publications PubMed par an selon les critères « Big Data » AND « Health » .....	72
Figure 2. The evolving data ecosystem that links health-related big data, 2017 (Vayena et al. 2018).....	73
Figure 3. Tableau de bord du registre IRIS relatif aux mesures de qualité de la pratique .....	75
Figure 4. Graphique FRB ! d'un patient avec une progression de la DMLA exsudative .....	79
Figure 5. Structure du SNDS.....	97
Figure 6. Flow chart des attributions de source d'intérêt pour les actes côtés dans les Datamarts PMSI et DCIR.....	115
Figure 7. Distribution des doses cumulées de bevacizumab de la population à l'étude sélectionnée pour des procédures ophtalmologiques.....	120
Figure 8. Nombre de délivrance par dose de Bevacizumab.....	121
Figure 9. Exemple des mesures répétées si les mesures sont considérées indépendantes ....	127
Figure 10. Exemple de représentation graphique des mesures répétées.....	127
Figure 11. Endophthalmitis Cases by Year and by the Three Main Causes of Postoperative Acute Endophthalmitis in France .....	164
Figure 12. Postoperative Acute Endophthalmitis Incidence per Year per Procedure in France. ....	165
Figure 13. IVTs treatment proportion and their relative endophthalmitis incidence rate.....	211
Figure 14. Proportion of IVT performed under antibiotic prophylaxis year .....	212
Figure 15. Proportion of IVT performed under antibiotic prophylaxis per year and corresponding endophthalmitis rate per year.....	213
Figure 13. Number of RRD cases managed per week in 2019 and 2020 in France .....	244
Figure 14. Incidence de la DMLA néovasculaire en France de 2008 à 2018 et par catégorie d'âge .....	245
Figure 15. Âge à la première IVT en fonction du traitement antiparkinsonien.....	246
Figure 16. Nombre d'IVTs annuelle réalisées en fonction de la dose journalière d'agoniste dopaminergique .....	247



Figure 17. Variation de pression intraoculaire à 6 mois en fonction de l'agent anti-VEGF utilisé dans les yeux traités. .... 248

Figure 18. Variation de pression intraoculaire à 6 mois en fonction du nombre d'injections. .... 248

## 7 Introduction

Nous verrons au cours de la présentation de ce travail de thèse que si l'endophtalmie est un évènement survenant de façon peu fréquente après les procédures ophtalmologiques, pour environ 1 procédure sur 2000, elle n'en reste pas moins un problème de santé publique majeur en raison du nombre important de procédures ophtalmologiques réalisées chaque année en France et dans le monde et son pronostic fonctionnel souvent sombre.

La présentation de cette thèse est progressive et son architecture se décomposera selon « ce que l'on sait », « ce que l'on a voulu apprendre », « quelle méthodologie nous a permis de l'explorer », et enfin « ce que l'on apprend ».

L'état des connaissances, préalable indispensable à la compréhension de ce que l'on sait sur les endophtalmies est exposé en partie « 8. Contexte et état des connaissances ». Dans cette partie sont détaillés les connaissances épidémiologiques sur les endophtalmies, les modalités de prévention de leur survenue, leur prise en charge, et enfin leur pronostic. À la lecture de cette partie transparaît la connaissance imparfaite à la fois de l'épidémiologie des endophtalmies et des facteurs de risque qui restent largement débattus du fait des limitations des études rétrospectives, des séries de cas, d'effectifs trop réduits pour conclure.

Ensuite est présentée en partie « 9. Matériels et Méthodes » la méthodologie choisie pour en savoir plus sur l'épidémiologie des endophtalmies et les déterminants de leur survenue.

Nous verrons l'intérêt d'exploiter les bases de données de grande taille, connues sous le terme de Big Data, afin d'étudier un évènement rare. Par ailleurs, nous présentons les raisons des choix de modélisations statistiques.

Enfin, est présenté en partie « 10. Les trois axes à l'étude », « 11. Discussion » et « 12.

Conclusions », les résultats de nos recherches sous la forme de trois articles publiés ou soumis dans des revues internationales à comité de lecture. Les conclusions sous-tendues par nos études participeront à l'information des praticiens et de leurs patients et aux modifications des recommandations de bonnes pratiques.

## 8 Contexte et état des connaissances

### 8.1 Les endophtalmies

#### 8.1.1 Définition

Selon la définition de l'American Academy of Ophthalmology, l'endophtalmie est une inflammation purulente des fluides intraoculaires (c.-à-d. l'humeur aqueuse ou le vitré), en général lié à une infection (AAO 2022).

Celle-ci peut être exogène : après procédure ophtalmologique (aiguë ou chronique), traumatique, par continuité d'une infection oculaire (cornéenne, sclérale) ; ou bien endogène (depuis un autre foyer infectieux que l'œil).

Nous nous sommes intéressés dans ce travail aux endophtalmies aiguës exogènes, post procédures ophtalmologiques. Ce chapitre est consacré à la présentation des caractéristiques des endophtalmies après les procédures les plus communes en ophtalmologie : la chirurgie de cataracte, la chirurgie vitréorétinienne, les chirurgies filtrantes, les injections intravitréennes. Puis nous nous intéresserons aux mesures de prévention existantes et étudiées. Enfin, nous décrirons les modalités de prise en charge. Cette étape de synthèse est un préalable important afin de comprendre les choix des variables à l'étude.

## 8.1.2 Épidémiologie des endophtalmies par procédure

### 8.1.2.1 Endophtalmies après chirurgies de la cataracte

#### 8.1.2.1.1 Introduction

L'endophtalmie, bien que rare, est l'une des complications les plus dévastatrices après chirurgies intraoculaires. La chirurgie de cataracte étant la première procédure ophtalmologique réalisée, il apparaît donc que la majorité des rapports de la littérature sur les endophtalmies post procédurales concernent celles après chirurgie de cataracte. Les résultats visuels sont souvent défavorables ; environ 40% des patients affectés auront une perte visuelle sévère (acuité visuelle de loin corrigée inférieure à 20/200), et seulement un tiers des cas atteignent une acuité visuelle meilleure que 20/40 (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995; Friling et al. 2013) (voir aussi 8.1.5). Les premières études sur le sujet avaient rapporté des taux d'endophtalmie s'élevant à une sur 300 chirurgies ; cependant, cette incidence a diminué de façon significative à l'ère de la chirurgie par micro-incision et grâce aux innovations en termes d'instrumentation et l'avènement de la phacoémulsification. L'incidence rapportée dans la littérature d'endophtalmie postopératoire varie entre 0,05% et 1.3% (Taban et al. 2005; Packer et al. 2011; Cao et al. 2013). Notre équipe a retrouvé que cette incidence après phacoémulsification diminuait et serait passé de 0,145% à 0,053% sur une période de 10 ans (Creuzot-Garcher et al. 2016). Les variations d'incidence des différentes études, pouvant être larges, sont probablement liées à l'utilisation de différentes techniques de prophylaxie, d'asepsie, ainsi que de différences dans la conception des études ou des critères utilisés pour définir l'endophtalmie, et d'éventuelles différences socio-économiques. Même si cette définition est ancienne, on a coutume de distinguer les endophtalmies aiguës

survenant dans les 6 semaines de la chirurgie initiale (selon les critères retenus dans l'EVS (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995) et les endophtalmies chroniques survenant au-delà. La grande majorité des endophtalmies aiguës survenant dans les 30 jours après la procédure chirurgicale, les études les plus récentes retiennent souvent ce délai pour décrire les risques infectieux (Lacy et al. 2022).

### 8.1.2.1.2 Spectre microbiologique

De nombreux agents bactériens et plus rarement fongiques peuvent provoquer une endophtalmie post-chirurgie de cataracte, les *staphylocoques* à Gram positif et à coagulase négative étant les plus courants (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995; Han et al. 1996; Packer et al. 2011). Les espèces de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus* sont également souvent identifiées comme des facteurs causaux (Wejde et al. 2005; Lalwani et al. 2008; Fintelmann & Naseri 2010; Melo et al. 2010). En effet, la contamination de l'humeur aqueuse par la flore bactérienne de surface explique cette prévalence (Durand 2013). Cependant, des bactéries Gram négatives telles que *Klebsiella pneumonia* peuvent également être rencontrées occasionnellement, en particulier en Asie du Sud-Est et en population âgée, selon l'étude de Lundstrom et al (Lundstrom et al. 2015). Les endophtalmies peuvent également être liées à champignons tels que *Candida albicans* (Keynan et al. 2012; Lu et al. 2020).

### 8.1.2.1.3 Facteurs de risque d'endophtalmie après chirurgie de cataracte

#### 8.1.2.1.3.1 Facteurs associés au patient

Les facteurs de risque associés aux patients retrouvés sont, un âge avancé (plus de 80 ans), la résidence rurale, le sexe masculin et l'immunodépression, telle que le diabète (Norregaard et

al. 1997; West et al. 2005; Endophthalmitis Study Group & Refractive 2007; Lundstrom et al. 2007; Keay et al. 2012; Cao et al. 2013; Lundstrom et al. 2015).

#### 8.1.2.1.3.2 Facteurs peropératoires

##### 8.1.2.1.3.2.1 *Impact de la position et de la nature de l'incision*

Au moment de l'introduction de la phakoémulsification par cornée claire, par opposition à l'extraction par les incisions sclérales ou limbiques, une augmentation du taux d'endophthalmie a été observée (Taban et al. 2005; West et al. 2005; Lundstrom et al. 2007). Cependant certaines études ont retrouvé un effet contraire, protecteur du risque d'endophthalmie (Colleaux & Hamilton 2000; Fintelmann & Naseri 2010). L'explication retrouvée était une mauvaise cicatrisation après chirurgie sans suture pouvant être à l'origine d'une hypotonie postopératoire, celle-ci permettant l'entrée postopératoire de micro-organismes provenant de la surface oculaire. La réalisation d'une incision en trois plans a fait l'objet de nombreux travaux en OCT montrant une meilleure étanchéité que les incisions directes (Chen et al. 2010). Une position inférieure de l'incision est également considérée comme facteur de risque probablement en raison d'un contact plus prolongé avec la rivière lacrymale même si cette observation concerne avant tout les chirurgies filtrantes (Razeghinejad et al. 2017). L'absence de suture n'est plus considérée comme facteur de risque à partir du moment où l'incision est bien étanche.

##### 8.1.2.1.3.2.2 *Rupture capsulaire*

De multiples études ont montré un risque accru d'infection en cas de rupture capsulaire postérieure, avec ou sans passage de vitré, et certaines ont montré que le risque

d'endophtalmie était jusqu'à sept fois plus élevé en cas d'issue de vitré (Lundstrom et al. 2015; Garg et al. 2017).

#### 8.1.2.1.3.2.3 *État local*

Une affection inflammatoire aiguë ou chronique des paupières augmente également le risque d'infection, car les paupières et les cils peuvent servir de réservoir pour les bactéries (Garg et al. 2017).

### 8.1.2.2 *Endophtalmies après chirurgies filtrantes*

#### 8.1.2.2.1 Introduction

La trabéculéctomie, la sclérectomie profonde non perforante et les implants et micro-implants de drainage du glaucome sont les interventions les plus couramment pratiquées dans le monde pour la chirurgie du glaucome. Les patients opérés présentent un risque accru d'infection au cours de leur vie. L'utilisation d'antifibrotiques, tels que le 5-fluorouracil (5-FU) et la Mitomycine-C (MMC), pourrait augmenter l'incidence des infections post-trabéculéctomie, mais cela est débattu (Wilkins et al. 2005; Lin et al. 2012; Razeghinejad et al. 2017). Si l'incidence des endophtalmies après chirurgies filtrantes était initialement élevée, avec des taux variants entre 1,9% à 13,0% (Ticho & Ophir 1993; Van Buskirk 1996), ces taux se sont améliorés. En effet, dans l'étude Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), un vaste essai multicentrique, une endophtalmie a été signalée chez 4,8% des patients au décours du suivi, dont le suivi moyen étant de 7,2 ans (Zahid et al. 2013). L'étude Tube versus Trabeculectomy (TVT) a, par ailleurs, trouvé un risque final d'endophtalmie à



1,1% après trabéculéctomie (Gedde et al. 2012), en accord avec une étude de base de données à 1,3% à 5 ans (Simonett et al. 2021). Concernant les implants de drainage du glaucome, l'incidence de l'endophtalmie est estimée entre 1% et 6,3% (Al-Torbak et al. 2005; Levinson et al. 2015; Zheng et al. 2017).

#### 8.1.2.2.2 Présentation clinique

Contrairement à l'endophtalmie post cataracte, les endophtalmies post chirurgies filtrantes peuvent être à la fois aiguë (dans les 6 semaines post chirurgicales) et retardées, à distance de la chirurgie initiale, avant tout liée à un défaut conjonctival. L'endophtalmie sur trabéculéctomie, sclérectomie ou implant de drainage du glaucome peut alors avoir un début insidieux, et les premiers symptômes peuvent être confondus avec une atteinte inflammatoire de la surface oculaire ou une conjonctivite. L'infection commence généralement par une blébite focale, inflammation de la bulle de filtration, et, si elle n'est pas traitée, peut évoluer vers une endophtalmie de contiguïté. Les premiers symptômes de l'infection comprennent généralement une hyperémie conjonctivale, un écoulement, une irritation et une douleur. Puis l'évolution se fera vers des infiltrats mucopurulents de la bulle et enfin une véritable endophtalmie avec présence de cellules inflammatoires en chambre antérieure, un hypopion et une inflammation vitréenne (Song et al. 2002; Lemley & Han 2007).

#### 8.1.2.2.3 Spectre microbiologique

Les infections liées aux trabéculéctomies ont un profil d'organismes responsables variant en fonction du temps écoulé depuis la chirurgie. Les taux de positivité des cultures varient, mais vont de 32 % à 97 % selon une revue de la littérature (Razeghinejad et al. 2017).

L'endophtalmie précoce liée à la bulle qui survient dans le premier mois post-chirurgie est le plus souvent causée par un *staphylocoque* à coagulase négative, comme pour la chirurgie de la cataracte (Ormerod et al. 1993; Ormerod et al. 1993). Dans l'endophtalmie tardive liée aux blebs, définie comme survenant au moins à quatre semaines de la chirurgie, les espèces sont communes avec la flore nasale et les infections à *Streptocoque* sont les plus fréquentes, dans près de la moitié des cas (Song et al. 2002; Lemley & Han 2007). Ces espèces produisent des exotoxines et sont capables de pénétrer la conjonctive intacte recouvrant le bleb avec une propagation rapide dans l'œil (Ayyala et al. 1997; Razeghinejad et al. 2017). Les autres espèces causales couramment retrouvées sont les espèces de *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas aeruginosa*, bien que de nombreux autres organismes aient été signalés (Song et al. 2002; Razeghinejad et al. 2017; Zheng et al. 2017).

#### 8.1.2.2.4 Facteurs de risques

##### 8.1.2.2.4.1 Facteurs liés au patient

Les facteurs de risque systémiques qui ont été rapportés comprennent l'âge jeune et le diabète (Razeghinejad et al. 2017). Les patients plus jeunes ont tendance à présenter une cicatrisation plus importante, pénalisant la formation d'une bulle de filtration, à l'origine d'une utilisation plus fréquente par les chirurgiens d'agents anti-fibrotiques (Lemley & Han 2007). Ces agents seraient responsables d'une présence plus élevée de fuites du bleb et donc d'endophtalmie. Les patients diabétiques ont des taux plus élevés en raison de l'altération de la flore bactérienne oculaire (Lemley & Han 2007; Razeghinejad et al. 2017).

#### 8.1.2.2.4.2 Facteurs de risques opératoires et locaux

Les bulles de filtration inférieures présentent un risque accru d'endophtalmie, du fait de l'exposition au lac lacrymal pouvant contenir des bactéries (Song et al. 2002). En effet le risque d'endophtalmie serait 4 à 8 fois supérieur aux bulles de filtration supérieure (Caronia et al. 1996; Razeghinejad et al. 2017). Les bulles à paroi fine après utilisation d'antifibrotiques sont plus à risque d'infections que les bulles à paroi épaisse (Greenfield 1998; Wallin et al. 2014). De plus, les blebs minces présentent un risque plus élevé de fuites. La présence de fuites au niveau des blebs est associée à une augmentation de 5 fois du risque d'endophtalmie (Waheed et al. 1998). D'autres facteurs pouvant augmenter le risque d'infection sont la manipulation de la bulle, l'hypotonie et la blépharite et globalement toutes situations pouvant irriter la bulle de filtration comme le port de lentille de contact (Razeghinejad et al. 2017).

#### 8.1.2.3 *Endophtalmies après chirurgies vitréorétiniennes*

##### 8.1.2.3.1 Introduction

L'endophtalmie après vitrectomie à la pars plana (VPP) représente une cause plus rare d'endophtalmies en dépit de procédures plus longues. La technique chirurgicale de vitrectomie a évolué des sclérotomies suturées de calibre 20 gauges (20G) vers les vitrectomies transconjonctivales sans suture (principalement 23G et 25G). Une métaanalyse retrouve des incidences très faibles à 0,04 % pour les sclérotomies 20G (Chen et al. 2019). Les taux retrouvaient après cette transition chirurgicale étaient plus élevés pour la VPP de 25G sans suture, à 0.11% (Chen et al. 2019). En effet, dans ces premiers rapports, les sclérotomies étaient réalisées par une incision droite, et dans ces yeux, l'absence de suture était un facteur

de risque (Scott et al. 2008). Des études plus récentes n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative entre les taux d'endophtalmie selon la taille des instruments (Hu et al. 2009; Pollack & Sabherwal 2019). Ces observations démontrent probablement l'amélioration technique responsable d'une meilleure étanchéité des sclérotomies, liée à la réalisation d'une incision en biseau (Scott et al. 2008; Scott et al. 2011). Des études de plus grande envergure ont rapporté des incidences d'endophtalmie après VPP de l'ordre de 0,05% (Park et al. 2014).

#### 8.1.2.3.2 Spectre microbiologique

Comme pour les organismes associés à l'endophtalmie post-chirurgie de la cataracte, les cocci Gram-positifs représentent plus de 90 % des espèces, et l'organisme le plus fréquemment observé dans l'endophtalmie liée à la VPP est le *Staphylocoque* à coagulase négative (Cohen et al. 1995; Eifrig et al. 2004; Wu et al. 2011; Dave et al. 2016). Les autres organismes couramment retrouvés sont les *Pseudomonas*, les *Streptocoques*, les *Enterococci* et les espèces de *Bacillus* (Wu et al. 2011).

#### 8.1.2.3.3 Facteurs de risque

##### 8.1.2.3.3.1 Facteurs de risque liés au patient

À l'image des autres procédures ophtalmologiques, l'immunodépression et le diabète sont retrouvés comme facteur de risque d'endophtalmie après une VPP dans les études (Eifrig et al. 2004; Dave et al. 2014; Belin & Parke 2020).

#### 8.1.2.3.3.2 Facteurs de risque peropératoire

Une fermeture inadéquate de la plaie entraînant une hypotonie serait un facteur de risque majeur (Fujii et al. 2002; Acar et al. 2008). L'hypotonie permettant aux micro-organismes de pénétrer dans la cavité vitréenne depuis la surface oculaire (Acar et al. 2008). De plus, l'absence de suture sur les sclérotomies serait un facteur de risque d'endophtalmie (Singh et al. 2008; Gupta et al. 2009; Chen et al. 2010). Une étude rétrospective de 2016 a évalué plus de 38 000 vitrectomies et a constaté que le risque d'endophtalmie après une VPP utilisant des sclérotomies sans suture était 25 fois plus élevé que pour les sclérotomies suturées (Dave et al. 2016). De multiples études rétrospectives ont montré un risque plus élevé d'endophtalmie dans les yeux remplis par fluide après VPP par rapport aux agents de tamponnement, et ont identifié cela comme un facteur de risque indépendant, indépendamment de l'utilisation ou non de sutures de sclérotomie (Chiang et al. 2011; Scott et al. 2011; Dave et al. 2016). L'air et le gaz ont des tensions superficielles plus élevées que le fluide, et cela pourrait aider les sclérotomies à se fermer plus rapidement (Belin & Parke 2020), comme cela a pu être montré en OCT (Yamane et al. 2011). Il a également été suggéré que la présence d'air, de gaz ou d'huile réduit le milieu naturel de croissance des bactéries et participe donc à la réduction de l'incidence des endophtalmies (Chiang et al. 2011; Yamane et al. 2011).

Enfin, un autre facteur de risque potentiel d'endophtalmie après une VPP est l'incarcération du vitré dans une sclérotomie. Dans une plaie non suturée, cela peut permettre le déplacement des bactéries de surface oculaire le long d'un fil de vitré, phénomène appelé « mèche de vitré » (Chen et al. 2004). Il est donc assez probable que l'augmentation initialement rapportée dans les endophtalmies après VPP était liée à une conjonction d'une

mauvaise étanchéité des sutures entraînant plus volontiers une incarceration vitrénne et/ou une hypotonie du globe.

#### **8.1.2.4 Endophtalmies après les injections intravitréennes**

##### 8.1.2.4.1 Introduction

Les injections intravitréennes (IVT) sont les premières modalités de traitement des pathologies rétiniennes néovasculaires et œdémateuses. Les études cliniques ayant en effet démontré que le traitement des maladies vasculaires chorioretiniennes, notamment la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) néovasculaire, la rétinopathie diabétique (RD) et les occlusions veineuses rétiniennes (OVR), avaient vu leur pronostic grandement amélioré par les traitements dirigés contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF) tels que le bevacizumab, le ranibizumab, l'aflibercept et le brolucizumab, à l'origine d'amélioration considérable du pronostic visuel (Group et al. 2011; Diabetic Retinopathy Clinical Research et al. 2012; Nguyen et al. 2012; Ogura et al. 2014). Les corticostéroïdes intravitréens tels que la triamcinolone et la dexaméthasone sont également efficaces dans le traitement des œdèmes maculaires associés aux uvéites ainsi que l'œdème maculaire d'étiologies multiples, dont les OVR et l'œdème maculaire lié au diabète (Jonas 2005; Couch & Bakri 2009). Au cours de la dernière décennie, en raison de leur efficacité et de leur sécurité, ces médicaments ont supplanté les thérapies au laser et les interventions chirurgicales comme pilier du traitement de ces pathologies.

Cependant, les injections intravitréennes exposent à des complications potentielles telles que la cataracte, l'élévation de la pression intraoculaire, l'occlusion vasculaire rétinienne, les hémorragies et inflammations oculaires, la vascularite rétinienne et les infections (Cox et al.

2021). L'endophtalmie après IVT est l'une des complications les plus dévastatrices et les plus redoutées. Bien qu'il s'agisse d'un événement rare, et en raison du volume élevé d'injections intravitréennes réalisées, l'endophtalmie post IVT représente 8,5 à 11% des cas d'endophtalmie dans les centres de référence tertiaires (Gupta et al. 2014; Sachdeva et al. 2016). Comme le nombre d'injections intravitréennes réalisées chaque année continue d'augmenter, les ophtalmologistes sont de plus en plus susceptibles de rencontrer cette complication.

De manière générale, l'endophtalmie associée à des injections d'anti-VEGF ou de stéroïdes peut se présenter comme une inflammation non infectieuse/stérile, notamment après triamcinolone (Jonisch et al. 2008), ou comme une endophtalmie infectieuse menaçant le pronostic visuel.

#### 8.1.2.4.1.1 Incidence des endophtalmies après IVT d'anti-VEGF

L'incidence rapportée par procédure de l'endophtalmie après injection intravitréenne anti-VEGF varie selon les études de 0,016 à 0,083 % (McCannel 2011; Englander et al. 2013; Fileta et al. 2014; Dossarps et al. 2015; Meredith et al. 2015; Rayess et al. 2016; Williams et al. 2016; Daien et al. 2018; Kiss et al. 2018; Xu et al. 2018; Yannuzzi et al. 2018). Bien que le taux d'endophtalmie par procédure soit faible, il est important de se rappeler que la plupart des patients sont soumis à des traitements répétés avec de multiples IVT par œil, qui comportent chacune un risque. Dans l'étude de Daien et al., le risque cumulé par patient passait de 0,005 à 0,843 % lorsque le nombre d'injections passait de 10 à 60 (Daien et al. 2018).

La plupart des études n'ont trouvé aucune différence dans le taux d'endophtalmies en fonction de l'anti-VEGF. L'étude de registre internationale du Fight Retinal Blindness (FRB),

de 2006 à 2016, a estimé l'incidence à 0,020 % par injection (1/4897) et n'a signalé aucune différence dans les taux d'endophtalmie infectieuse entre le bevacizumab, ranibizumab, et l'aflibercept (0,020 %, 0,021 %, 0,020 %, respectivement)(Daien et al. 2018).

#### 8.1.2.4.1.2 Incidence des endophtalmies après IVT de corticoïde

Les différentes études confirment l'hypothèse selon laquelle les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes pourraient être responsables d'un sur-risque d'endophtalmie infectieuse par rapport aux anti-VEGF. Par ailleurs, l'utilisation d'aiguilles de plus grands calibres augmenterait le risque de pénétration infectieuse par les micro-organismes de la surface oculaire. En effet, les incidences retrouvées sont de 0.05% après IVT de triamcinolone (Bhavsar et al. 2009) et Vanderbeek et al. retrouvaient un risque multiplié par 7 par rapport aux anti-VEGF, depuis la base Medicare (VanderBeek et al. 2015).

Il est important de noter que l'endophtalmie stérile, qui est un diagnostic différentiel de l'endophtalmie infectieuse serait plus fréquente après corticoïde (voire 8.1.2.4.3.2 *Les pseudo-endophtalmies après IVT*).

#### 8.1.2.4.1.3 Intérêt des présentations préremplies des IVTs

L'autorisation de mise sur le marché d'un conditionnement prérempli de ranibizumab en 2014 a permis de réduire significativement le risque d'endophtalmie comme nous le montrerons dans les études présentées dans ce travail. Celles-ci sont conditionnées dans un plateau stérile scellé, verrouillé par un bouchon stérile, limitant ainsi le nombre d'étapes et donc de manipulation du médicament, chaque étape comportant son risque de contamination. Peu de temps après la parution de nos résultats et de résultats similaires par d'autres équipes (VanderBeek 2019), les laboratoires Bayer ont développé et mis à



disposition des seringues préremplies d'aflibercept. Il est par ailleurs recommandé de disposer de seringues de bevacizumab préparées en conditions stériles dans les pharmacies des établissements (Goldberg et al. 2013; Sheyman et al. 2013; VanderBeek et al. 2015; Xu et al. 2020). Devant des descriptions de clusters de cas de contamination bactérienne ou fongique lors de préparation de bevacizumab ou de triamcinolone (Goldberg et al. 2013; Small et al. 2019), il paraît licite de proposer, s'il y a nécessité d'injections bilatérales le même jour, l'utilisation de lots de préparations séparées.

#### 8.1.2.4.1.4 Impact des injections bilatérales sur le risque d'endophtalmie

Les principales pathologies traitées par les IVTs d'anti-VEGF peuvent être bilatérales et peuvent nécessiter une injection synchrone des deux yeux en fonction de l'activité de la maladie, de la conjonction des protocoles d'injection, du patient. Il ne semble pas exister de signal d'un plus grand risque d'endophtalmie associé à la pratique d'injections bilatérales (Borkar et al. 2018; Juncal et al. 2019), sur des études considérant 101 932 IVTs et 4 899 IVTs. Cette information est importante quand près de la moitié des rétinologues américains peuvent être amenés à proposer cette procédure bilatérale (Chaturvedi et al. 2019).

#### 8.1.2.4.1.5 Impact des injections répétées sur le risque d'endophtalmie

Daien et al. ont montré qu'il n'existait pas d'augmentation du risque au niveau de la procédure à la réalisation d'injections répétées, chacune comportant un risque constant d'endophtalmies (Daien et al. 2018). Ce qui signifie tout de même que sur la totalité du traitement un patient recevant  $n$  IVTs courra  $n$  fois le risque de présenter une endophtalmie.

#### 8.1.2.4.2 Présentation clinique

L'endophtalmie se caractérise par une inflammation prononcée de la chambre antérieure et postérieure avec douleur (74%), hyperhémie conjonctivale (82%), hypopion (86%), et baisse de la vision (94-100 %)(Mezad-Koursh et al. 2010; Shah et al. 2011; Sachdeva et al. 2016). Les symptômes se manifestent entre 1 et 6 jours après l'injection (Mezad-Koursh et al. 2010; Shah et al. 2011; Lyall et al. 2012; Sachdeva et al. 2016). La vision est dans la majorité des cas très abaissée à la présentation, et Sachdeva retrouve des acuités visuelles entre 20/80 et le mouvement des mains (Sachdeva et al. 2016).

#### 8.1.2.4.3 Diagnostics différentiels

##### 8.1.2.4.3.1 Les endophtalmies stériles après IVT

La physiopathologie des endophtalmies stériles, ou non-infectieuses, est mal élucidée et pourrait impliquer une réaction immunitaire au traitement injecté lui-même ou à des impuretés lors de la préparation ou de la manipulation du traitement. Si certains cas d'endophtalmie stérile peuvent imiter un tableau d'endophtalmie post-IVT, d'autres sont caractérisés par une inflammation intraoculaire plus légère et une vision relativement préservée. Les symptômes apparaissent 1 à 7 jours après l'injection (Wickremasinghe et al. 2008; Anderson et al. 2021). Les symptômes les plus courants sont des une vision floue et des corps flottants ; la fibrine, l'hypopion et l'injection conjonctivale étant nettement moins fréquents, 3 à 10% des cas, que dans l'endophtalmie infectieuse (Greenberg et al. 2019). La douleur est retrouvée dans environ la moitié des cas, mais est généralement faible (Agrawal et al. 2013; Hahn et al. 2015; Greenberg et al. 2019). L'endophtalmie stérile peut être traitée par des stéroïdes topiques seuls avec des résultats relativement bons en termes d'acuité

visuelle (Agrawal et al. 2013; Hahn et al. 2015; Greenberg et al. 2019). Dans l'étude prospective de Daien et al., 73 % des cas d'endophtalmies stériles étaient revenus à moins de 2 lignes de l'acuité visuelle (AV) de départ, contre 53 % des cas infectieux (Daien et al. 2018).

#### 8.1.2.4.3.2 Les pseudo-endophtalmies après IVT

Une autre entité, appelée pseudo-endophtalmie, a été décrite après injections intravitréennes de triamcinolone (Jonisch et al. 2008). L'incidence retrouvée après injection de triamcinolone varie entre 1,2 et 12,3%, avec les incidences plus élevées si le produit est conservé (Maia et al. 2007; Fong & Chan 2017). Dans la pseudo-endophtalmie, des cristaux blanc crayeux d'acétonide de triamcinolone s'accumulent sous forme de pseudohypopion dans la chambre antérieure. Le pseudohypopion est souvent accompagné d'atteintes de la capsule postérieure. Les mouvements des cristaux sont plus prononcés que ceux de l'hypopion (Moshfeghi et al. 2004). La pseudo-endophtalmie se manifeste rapidement après l'injection, habituellement dans les quelques heures à 3 jours suivant l'injection, n'est généralement pas associée à une douleur ou à d'autres signes d'inflammation intraoculaire, et tend à se résorber en quelques jours à quelques semaines sans intervention (Chen et al. 2004; Moshfeghi et al. 2004; Mason et al. 2020).

#### 8.1.2.4.3.3 Inflammation oculaire après brolocizumab

Le brolocizumab, médicament anti-VEGF récemment autorisé, a été associé à des cas d'inflammation intraoculaire post-IVT, pouvant être associée à une vascularite rétinienne occlusive potentiellement grave. L'examen post-hoc de 2 grandes études de phase 3 menées auprès de patients traités pour une DMLA a révélé une inflammation chez un nombre élevé de patients injectés (4,6%, 50 patients sur 1088), contre 1,1 % pour le groupe traité par

aflibercept (Mones et al. 2021). Le délai moyen de diagnostic était de 30,3 jours (intervalle de 7 à 56 jours, sur une étude de 15 yeux) après l'injection (Baumal et al. 2020).

#### 8.1.2.4.3.4 Hypothèses physiopathologiques de la survenue d'endophtalmie stérile après IVT

Plusieurs facteurs ont été évoqués pour expliquer la survenue d'endophtalmies stériles après IVT tels que des facteurs liés aux patients : le développement d'anticorps après exposition répétée, et la rupture de la barrière hématorétinienne liée aux maladies rétinienne. Ou bien des facteurs spécifiques au produit : utilisation d'huile de silicone dans les seringues, problème de manipulation des produits, contamination par une endotoxine bactérienne (Wickremasinghe et al. 2008; Anderson et al. 2021). Ces dernières hypothèses permettraient d'expliquer la survenue de clusters d'endophtalmies stériles à la suite d'erreur dans le processus de fabrication et de reconstitution (Wang et al. 2013; Melo et al. 2021). Enfin, il a été suggéré que la portion Fc du bevacizumab et de l'aflibercept pourrait activer l'inflammation et donc expliquer des taux plus élevés d'endophtalmies stériles avec ces produits que le ranibizumab (Hahn et al. 2015; Souied et al. 2016; Williams et al. 2016; Anderson et al. 2021). Williams et al., retrouvaient des taux d'endophtalmie stériles pour le bevacizumab de 0,10%, le ranibizumab 0,02% et l'aflibercept 0,16% (Williams et al. 2016). Daien et al., avaient par exemple retrouvé un taux plus élevé d'endophtalmies stériles après bevacizumab pouvant être lié à la portion Fc et à des erreurs de préparation des pharmacies (Daien et al. 2018). Il paraît important de définir les endophtalmies stériles afin de ne pas surestimer les incidences d'endophtalmies pour ces agents, comme cela avait pu être le cas dans la récente étude rétrospective de Kiss et al., portant sur 800 000 injections où un taux plus élevé d'endophtalmies étaient retrouvés avec l'aflibercept et le bevacizumab, que le

ranibizumab (Kiss et al. 2018). Cependant, une faible proportion de cas ont été traités par antibiotiques intravitréens, ce qui laisse suspecter que la majorité des endophtalmies étaient des endophtalmies stériles post IVT (Cf. 8.1.2.4.3.1).

#### 8.1.2.4.4 Facteurs de risque

Différents facteurs de risque d'endophtalmie ont été évoqués et étudiés dans la littérature, tels que le diabète et l'âge avancé, qui sont associés à une immunosuppression relative. Une étude cas-témoin rétrospective multicentrique comparant des patients traités pour une DMLA néovasculaire, une maladie oculaire diabétique et une OVR a rapporté un taux d'endophtalmie significativement plus élevé lorsque l'indication était l'OVR (0,012 %) par rapport à la DMLA et à l'œdème maculaire diabétique (0,040 % contre 0,049 %) (Rayess et al. 2016). Par ailleurs, les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes et la taille d'aiguille plus importante que pour les anti-VEGF pourraient être responsables d'un sur risque d'endophtalmie infectieuse par rapport aux anti-VEGF (VanderBeek et al. 2015).

#### 8.1.2.4.5 Spectre microbiologique

Il convient de noter que même dans les cas de suspicion clinique d'endophtalmie infectieuse, le prélèvement d'humeur aqueuse et de vitré ne permet d'isoler un organisme causal que dans un à deux tiers des cas (Shah et al. 2011; Lyall et al. 2012; Dossarps et al. 2015; Rayess et al. 2016).

Le micro-organisme le plus communément isolé pour les endophtalmies post-IVT est le *Staphylocoque* à coagulase négative (Chen et al. 2011; McCannel 2011; Dossarps et al. 2015).

D'autres organismes moins courants, notamment les espèces de *Streptococcus*, *Staphylococcus*

*aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis* et les espèces de *Bacillus*, peuvent être retrouvés (Simonett et al. 2019). Les *Streptococcus* (*S. viridans* et *S. pyogenes* de la flore oropharyngée notamment) sont retrouvés de façon plus fréquente que pour les autres procédures (Chen et al. 2011; McCannel 2011; Simunovic et al. 2012; Simonett et al. 2019). Les infections à streptocoques- sont plus précoces et plus agressives et comportent un pronostic plus réservé, pouvant mener à l'énucléation ou l'éviscération (Chen et al. 2011; Simunovic et al. 2012; Goldberg et al. 2013; Garg et al. 2016; Rayess et al. 2019).

### **8.1.3 Prévention des endophtalmies**

#### **8.1.3.1 *Les facteurs locaux***

Le traitement d'affections oculaires préexistantes telles que la blépharite qui pourrait entraîner une contamination du site d'injection est recommandé avant la réalisation d'une IVT (Avery et al. 2014; Singh et al. 2022). Une étude cas-témoin de 2012 a identifié la blépharite comme un facteur de risque significatif d'endophtalmie après IVT (Lyll et al. 2012). Le frottement des paupières doit être évité en raison du risque d'expression de matériel potentiellement infectieux par les glandes de Meibomius.

Diverses méthodes peuvent être utilisées pour l'ouverture palpébrale sans qu'il y ait de différence sur la survenue d'endophtalmie (Fineman et al. 2013; Chaturvedi et al. 2019).

#### **8.1.3.2 *Le milieu opératoire***

La réalisation des procédures ophtalmologiques à risque d'endophtalmie en milieu aseptique, contrôlé, en pression positive est indispensable. Par ailleurs, le traitement des instruments chirurgicaux, la préparation des patients et la maîtrise des techniques chirurgicales sont nécessaires dans la réduction du risque infectieux.

Pour les IVTs il existe des différences du lieu d'injection en fonction des pays. En Europe, elles seront fréquemment réalisées dans des salles dédiées, alors qu'elles seront plutôt réalisées en cabinet aux États-Unis (Tabandeh et al. 2014). Cependant, il n'existerait pas de différence du risque d'endophtalmie selon les deux modalités (Tabandeh et al. 2014; Freiberg et al. 2017; Li et al. 2021).

### **8.1.3.3 Le recours à la povidone iodée**

La seule preuve de catégorie I de réduction du risque d'endophtalmie est l'utilisation d'antiseptiques tels que la povidone iodée (PI) pour la préparation préopératoire (Speaker & Menikoff 1991; Ciulla et al. 2002; Singh et al. 2022). Cette efficacité de la PI est également retrouvée dans les autres spécialités dans la prévention des infections du site opératoire. Il est important de noter que les bactéries ne développent pas de résistance à la PI. La PI est également efficace contre les champignons et les virus, y compris le VIH (Ciulla et al. 2002; Tan & Johari 2021). Un rapport a analysé l'incidence de l'endophtalmie post-cataracte sur plusieurs années dans la même institution avec l'incorporation et la standardisation de l'utilisation de la PI, sans ajout intraoculaire d'antibiotiques. Au cours de cette période, le taux d'endophtalmie post-cataracte est passé de 0,38% à <0,03% (Nentwich et al. 2015). Un temps de contact de 30 secondes serait suffisant pour réduire de façon significative la charge bactérienne (Friedman et al. 2013). Si l'irritation locale à la bétadine est fréquente, la véritable allergie à la povidone iodée est assez rare, aucune réaction anaphylactique après utilisation de povidone iodée lors d'une procédure ophtalmologique n'a été décrite (Wykoff et al. 2011).

### **8.1.3.4 Le recours à la chlorhexidine**

D'autres antiseptiques ont été proposés en remplacement de la povidone iodée afin de limiter les signes irritatifs locaux, tels que la chlorhexidine 0,1% (Kanclerz & Myers 2022). Oakley et al. ont retrouvé un taux d'endophtalmie similaire entre la povidone iodée et la chlorhexidine avec une diminution des symptômes locaux après IVT (Oakley & Vote 2016). Cependant, la cohorte de l'étude était réduite à 4322 IVT, avec uniquement une endophtalmie observée, et limite l'extrapolation de ces résultats. Une étude plus



conséquente, multicentrique, rétrospective sur 40535 IVT a rapporté un faible taux d'endophtalmie à 0,0074% (Merani et al. 2016). En Suède, il s'agit du principal antiseptique utilisé sans qu'il n'y ait de signal d'une moins bonne efficacité et sécurité (Kanclerz & Myers 2022). Le problème posé par la chlorhexidine est la moindre sensibilité des *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et l'apparition de résistances (Grzybowski & Brona 2017).

### 8.1.3.5 Dans le cadre des IVTs

Les conditions de réalisation des IVT sont différentes d'un pays à l'autre et reposent sur des recommandations plus ou moins bien appliquées en pratique courante. Cependant, il est important de noter que le respect des étapes cruciales (asepsie à la povidone iodée, recours à un blépharostat) se sont accompagnées d'une diminution importante du taux d'endophtalmies quand on compare avec les premières publications des études pivot MARINA et ANCHOR, à 1,0% et 0,7% d'endophtalmie, respectivement (Brown et al. 2006; Rosenfeld et al. 2006).

En France, les recommandations actualisées par avis d'experts de janvier 2020 de la Société française d'ophtalmologie et de la Société française d'hygiène hospitalière sont présentées ci-après (Cohen et al. 2020).

Tableau 1. Recommandations françaises pour la réalisation des IVTs

<b>Recommandations françaises pour la réalisation des IVTs</b>	
<b>Pour le patient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Information de la balance bénéfice et risque</li> <li>• Remise d'une fiche explicative</li> <li>• Recueil du consentement, idéalement tous les ans</li> <li>• Pas de maquillage</li> <li>• Douche la veille ou le jour de l'intervention</li> <li>• Absence d'allergie à un des produits administrés</li> <li>• Pas d'interruption d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire</li> </ul>
<b>Localement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence d'infection oculaire ou péri-oculaire</li> </ul>
<b>Antibioprophylaxie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'indication à une antibioprophylaxie locale ou générale</li> </ul>
<b>Injections bilatérales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilité d'injection bilatérale après renouvellement de la totalité du matériel utilisé</li> </ul>
<b>Lieu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Établissement de santé ou cabinet médical</li> <li>• Salle propre, après bionettoyage des surfaces</li> <li>• Entretien des circuits d'air, de climatisation</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Matériel d'urgence et de réanimation à disposition</li> </ul>
<b>Préparation de l'opérateur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blouse propre</li> <li>• Charlotte</li> <li>• Masque chirurgical</li> <li>• Désinfection chirurgicale et gants chirurgicaux stériles</li> <li>• Assistant : blouse propre, charlotte, masque chirurgical, désinfection hydroalcoolique</li> </ul>
<b>Préparation du patient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Charlotte</li> <li>• +/- surblouse à usage unique non stérile</li> </ul>
<b>Réalisation de l'IVT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Champ de table stérile</li> <li>• Champ oculaire stérile</li> <li>• Marqueur de la pars plana</li> <li>• Bléparostat</li> <li>• Compresses et cupule stérile</li> <li>• Anesthésie topique par oxybuprocaine ou tétracaine</li> <li>• Antiseptie de la peau péri-oculaire, des cils et des paupières par une solution ophtalmique de povidone iodée à 5% ou par hypochlorite de sodium à 0.06% en cas d'intolérance cutanée sévère prouvée et non contrôlable</li> <li>• Instillation conjonctivale de povidone iodée à 5% pendant au moins 30 secondes</li> <li>• Préparation stérile de la seringue contenant le produit à injecter</li> <li>• Éviter tout contact entre l'aiguille et le bord libre de la paupière ou les cils</li> <li>• Injection entre 3.5 et 4 mm du limbe</li> <li>• Rinçage abondant au NaCl à 0.9% stérile</li> <li>• Traçabilité du médicament injecté et des dispositifs médicaux stérilisables</li> </ul>
<b>Surveillance post-IVT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier la conservation d'une perception lumineuse de l'oeil injecté</li> <li>• Pas de pansement oculaire</li> <li>• Liste des numéros à appeler en cas d'urgence et les signes devant faire reconsulter</li> </ul>

#### 8.1.3.5.1 Lié au praticien

##### 8.1.3.5.1.1 Hygiène des mains, antiseptie et utilisation des gants pour les IVTs

Il n'a pas été clairement établi que l'antiseptie des mains modifie le risque d'endophtalmie (Lai et al. 2012; Shen et al. 2015). Cependant, la majorité des chirurgies utilisent des gants à chaque utilisation, stériles ou non (Bhavsar et al. 2009; Chaturvedi et al. 2019).

##### 8.1.3.5.1.2 Utilisation de masques et de calot pour les IVTs

Dans une enquête sur près de 400 ophtalmologistes américains membres de l'American Society of Retina Specialists, près de 2/3 des ophtalmologistes interrogés ne portaient pas de masque, mais pratiquaient dans la majorité une politique de « non-parole » (Avery et al. 2014; Uhr et al. 2019; Pancholy et al. 2021). Le port de masque ou la non-parole semblent ne pas être différents en termes de risque d'endophtalmie (Patel et al. 2021; Singh et al. 2022). Dans cette même étude de Uhr et al., moins de 10% des praticiens interrogés portaient un calot chirurgical durant la réalisation d'une IVT.

#### 8.1.3.5.2 L'antibioprophylaxie topique après injection intravitréenne

De nombreuses études ont conclu que la prophylaxie antibiotique topique est non seulement inefficace pour prévenir l'endophtalmie après IVT, mais qu'elle peut même augmenter l'incidence de l'infection post-injection (Menchini et al. 2018; Reibaldi et al. 2018; Torres-Costa et al. 2021). L'étude de notre équipe portant sur 316 576 injections intravitréennes en France a rapporté un taux global d'endophtalmie de 0,021 % pour laquelle la prophylaxie par un antibiotique ou un antiseptique était associée à des taux accrus d'endophtalmie dans les analyses univariées ( $P=0,21$ ) et multivariées ( $P=0,001$ ) (Dossarps et al. 2015). Une méta-

analyse de Reibaldi et al. a rapporté une incidence d'endophtalmie 3 fois plus élevée avec une prophylaxie antibiotique topique post-injection et a postulé que l'émergence de souches bactériennes résistantes pouvait contribuer à des taux d'infection plus élevés (Reibaldi et al. 2018). Il a été démontré que des traitements courts et répétés d'antibiotiques topiques, tels que ceux utilisés après injections intravitréennes, modifient les profils de résistance aux antibiotiques de la flore conjonctivale (Milder et al. 2012). Dans une étude randomisée d'yeux traités avec des antibiotiques topiques après des injections répétées, la résistance aux fluoroquinolones atteignait 67 à 85% au bout d'un an (Kim & Toma 2011). Sur la base de ces données, les spécialistes de la rétine ont modifié leur pratique, une enquête récente révélant que seulement 10,9% d'entre eux utilisent des antibiotiques avant l'injection et 16,6% après l'injection, soit une baisse substantielle par rapport aux résultats d'une enquête similaire réalisée en 2011 (Green-Simms et al. 2011; Uhr et al. 2019). Il n'a pas existé, après modification des pratiques, une remontée des incidences d'endophtalmies (Torres-Costa et al. 2021).

### **8.1.3.6 Dans le cadre des autres procédures ophtalmologiques**

#### **8.1.3.6.1 Hygiène des mains, ports de gants stériles, utilisation de masques et de calots dans les autres procédures ophtalmologiques**

Dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, les autres procédures ophtalmologiques doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie strictes, comportant un lavage chirurgical des mains, le port de gants stériles, l'utilisation de masques et de calots chirurgicaux. Cependant, des études des pays en voie de développement ne retrouvent pas de sur risque d'endophtalmie lorsque les procédures de stérilisation étaient allégées, les gants chirurgicaux ne sont pas changés, mais seulement désinfectés entre chaque patient, que les blocs opératoires sont partagés entre plusieurs opérés en simultané (Ravindran et al. 2009; Haripriya et al. 2022). Cela suggère que ce qui est important est de ne pas contaminer les extrémités des instruments qui iront au contact ou dans l'œil du patient. Ces informations, loin des préceptes parfois empiriques des pays occidentaux sont importants, à la fois pour identifier les paramètres influant la survenue de ces endophtalmies, mais aussi dans un souci de coût-efficacité et de limitation de l'empreinte carbone élevée des procédures d'asepsie et de stérilisation (Chang & Mamalis 2018).

#### **8.1.3.6.2 L'antibioprophylaxie intracaméculaire**

La flore périoculaire est responsable de la plupart des cas d'endophtalmie postopératoire, car les micro-organismes présents dans le film lacrymal peuvent pénétrer dans la chambre antérieure par les incisions chirurgicales (Speaker et al. 1991), tant pendant l'intervention que pendant la période postopératoire précoce. Pour de nombreux chirurgiens et équipes, l'utilisation d'antibiotiques

intracaméculaires, c.-à-d. en chambre antérieure de l'œil, paraît donc un moyen de prévention intéressant.

Ces dernières années, plusieurs études rétrospectives ont rapporté une réduction du risque d'endophtalmie grâce à l'utilisation d'antibiotiques en chambre antérieure durant la chirurgie de la cataracte (ESCRS 2007; Creuzot-Garcher et al. 2016; Haripriya et al. 2017).

L'ESCRS (European Society of Cataract and Refractive Surgeons) a conduit un essai clinique randomisé retrouvant une réduction par 5 de l'incidence des endophtalmies après utilisation de céfuroxime intracaméculaire (ESCRS 2007). De fait, l'ESCRS recommande l'utilisation systématique de céfuroxime en chambre antérieure durant la chirurgie de cataracte. Des résultats similaires ont été retrouvés par Haripriya et al. En 2017, sur 600 000 chirurgies (Haripriya et al. 2017). En 2017, l'American Academy of Ophthalmology Cataract Preferred Practice Pattern a conclu qu'il existait des preuves concernant le bénéfice des injections d'antibiotiques en chambre antérieure dans la prévention des endophtalmies (Olson et al. 2017). Le recours à l'antibioprophylaxie intracaméculaire reste cependant disparate entre les pays, variant de 10 à 80% selon les pays et en fonction des recommandations des sociétés savantes (Creuzot-Garcher et al. 2016).

De plus, l'utilisation d'antibiotiques n'est pas dénuée d'inconvénients : un coût plus élevé des procédures ophtalmologiques, un risque de surdosage, de contamination et de résistance bactérienne et de toxicité (Schwartz et al. 2016). Par ailleurs, les antibiotiques n'étant pas ubiquitaires, il peut exister des contaminations par des germes non bactériens, tels que les champignons. Il s'agit donc de trouver un équilibre entre le bénéfice sur la prévention d'un évènement rare, mais au pronostic sévère, l'endophtalmie, et le risque, faible, de toxicité

intraoculaire. Cela explique probablement les disparités d'utilisation des antibiotiques intracaméculaire.

Les traitements les plus couramment utilisés sont la céfuroxime, la moxifloxacine et la vancomycine (ESCRS 2007; Creuzot-Garcher et al. 2016; Haripriya et al. 2017).

#### 8.1.3.6.2.1 La céfuroxime

La céfuroxime est une céphalosporine de deuxième génération (sous-groupe des antibiotiques bêta-lactamines) qui perturbe la synthèse de la couche de peptidoglycane de la paroi cellulaire bactérienne de façon temps-dépendant. Son effet bactéricide est maximal à des concentrations 3 à 4 fois supérieures à la concentration minimale inhibitrice de la bactérie cible. Les céphalosporines sont actives contre la plupart des bactéries Gram positifs, mais présentent une activité plus limitée contre les organismes Gram négatifs. Par ailleurs, les céphalosporines présentent une certaine résistance aux pénicillinases. La céfuroxime est inefficace contre les staphylocoques et les entérocoques résistants à la méthicilline (Lundstrom et al. 2015; Relhan et al. 2017).

Des cas d'œdème maculaire, d'uvéïte et de toxicité endothéliale ont été rapportés mais ils étaient liés à un très fort surdosage en céfuroxime lorsqu'aucune solution commercialisée n'existait (Delyfer et al. 2011). Par ailleurs, plusieurs études ont montré l'intérêt de la céfuroxime tant en cas de rupture capsulaire (Daien et al. 2016) qu'en cas de chirurgie avec vitrectomie (Neffendorf et al. 2021)



#### 8.1.3.6.2.2 La moxifloxacin

La moxifloxacin est une fluoroquinolone de quatrième génération qui perturbe la réplication de l'ADN bactérien en inhibant la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV, enzymes nécessaires à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN bactérien, ainsi qu'au partage de l'ADN chromosomique pendant la division cellulaire bactérienne. La moxifloxacin a une activité concentration-dépendante contre les bactéries Gram positifs et Gram négatifs (Arshinoff & Modabber 2016). Cependant, il existe une émergence des bactéries, notamment les staphylocoques à coagulase négative, résistantes aux fluoroquinolones (Miller et al. 2006; Relhan et al. 2017; Wilson et al. 2019). Aux États-Unis, un nombre élevé d'endophtalmies ont des germes résistants à la moxifloxacin (Schimel et al. 2013), et nécessitent des doses élevées de fluoroquinolone (Libre & Mathews 2017).

Contrairement à la vancomycine le profil d'effet indésirable serait faible ou inexistant sur l'endothélium cornéen et la rétine (Lane et al. 2008; Kernt et al. 2009).

#### 8.1.3.6.2.3 La vancomycine

La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique qui se lie aux pentapeptides, empêche la polymérisation du peptidoglycane et affaiblit ainsi la paroi cellulaire bactérienne. La vancomycine est active contre les organismes à Gram positif tels que *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (à la fois les souches sensibles à la méthicilline et celles résistantes à la méthicilline), et la plupart des souches de *Streptococcus*, mais a une faible activité contre les organismes à Gram négatif, y compris les *Pseudomonas*.

La vancomycine intracaméculaire pourrait être associée à un sur risque de vascularite rétinienne occlusive hémorragique postopératoire qui, bien que très rare, entraîne généralement une perte de vision sévère (Nicholson Laura et al. 2014; Witkin et al. 2015; Witkin et al. 2017). Cependant l'étiologie de cette vasculite rétinienne occlusive hémorragique est mal identifiée et son lien certain avec l'injection de vancomycine est débattu. (Bala 2016; Witkin et al. 2017) L'utilisation de la vancomycine est toutefois fortement déconseillée pour éviter l'apparition de résistances et réserver l'emploi de cet antibiotique, souvent considéré comme antibiotique de dernière chance aux infections systémiques sévères.

#### 8.1.3.6.2.4 L'intérêt d'un conditionnement prérempli

Notre équipe a montré en 2016 l'intérêt en termes de sécurité et de prévention des endophtalmies de l'utilisation d'un conditionnement prérempli de céfuroxime qui a fait chuter à partir de sa mise à disposition le nombre d'endophtalmies (Creuzot-Garcher et al. 2016). Il est difficile de mesurer l'effet du conditionnement prérempli et de la généralisation de l'antibioprophylaxie en elle-même mais ce conditionnement permet de limiter en outre le risque de mauvaise dilution de la présentation antibiotique initiale.

#### 8.1.3.6.1 L'antibioprophylaxie topique après les autres procédures ophtalmologiques

La survenue d'une endophtalmie étant rare, la plupart des études ont une puissance insuffisante pour conclure à l'efficacité, ou l'inefficacité, d'une antibioprophylaxie après les procédures ophtalmologiques. Il s'agissait par exemple de la conclusion de Gower et al., qui ont réalisé une revue de la littérature ne permettant pas d'affirmer l'intérêt ou non d'une antibioprophylaxie postopératoire après chirurgie de cataracte et de conclure qu'« il existe

des preuves de certitude modérée suggérant que l'utilisation d'antibiotiques topiques en plus d'une injection d'antibiotique réduit probablement le risque d'endophtalmie » (Gower et al. 2017).

Contrairement aux injections intravitréennes, où le risque de sélection de germes résistants au niveau de la flore conjonctivale est augmenté en lien avec une exposition répétée à l'antibioprophylaxie, ce risque semble diminué pour les autres procédures ophtalmologiques où une séquence de traitement unique sera nécessaire, comme pour la chirurgie de cataracte.

Par ailleurs, la concentration intraoculaire obtenue après instillation d'une antibiothérapie topique pourrait être insuffisante pour être bactéricide (Barry P et al. 2013). À l'inverse, une injection intracaméculaire d'antibiotique permet d'obtenir une concentration suffisante pour être bactéricide. Herrington et al. n'avaient, en effet, pas retrouvé de bénéfice complémentaire à l'utilisation d'une antibiothérapie topique après antibiothérapie intracaméculaire (Herrinton et al. 2016).

Il est important d'évaluer individuellement le risque de pénétration de germes lié à des erreurs de manipulation par les patients, absence de lavage des mains, ouverture de la cicatrice chirurgicale par contact proche par l'unidose ou le flacon (effet « bouche de poisson »), contamination des flacons (An et al. 2014). Il faut enfin être assez lucide sur l'observance des patients et leur capacité à administrer un traitement de façon répétée (souvent 4 à 5 fois par jour pendant 1 mois)

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus mondial concernant les bonnes pratiques de prophylaxie de l'endophtalmie, et il semble peu probable que des essais cliniques

randomisés soient menés pour définir de manière concluante les rôles des antibiotiques topiques après procédures ophtalmologiques.

#### **8.1.4 Prise en charge des endophtalmies**

Au cours de la période postopératoire rapprochée de toute procédure ophtalmologique, les plaintes d'œdème des paupières, de douleur accrue et de vision trouble doivent alerter les chirurgiens afin de rechercher des signes d'endophtalmie. Un diagnostic précoce et un traitement approprié peuvent avoir un impact important sur les résultats cliniques. Nous aborderons ici rapidement les modalités de prise en charge des endophtalmies, cela n'étant pas le sujet du travail présenté.

##### **8.1.4.1 Intérêt de la vitrectomie ou du « tap and inject »**

Il est important de rappeler qu'il n'existe actuellement aucun protocole validé de prise en charge des endophtalmies après IVT.

La procédure « tap and inject » consiste en le prélèvement (« tap ») et l'injection (« inject ») intravitréenne. Cette procédure présente l'intérêt d'être rapide, peu coûteuse et disponible partout. Selon l'EVS la vitrectomie précoce présente un intérêt chez les patients ayant une vision inférieure ou égale à la perception lumineuse (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995). Cependant, cette étude s'est intéressée exclusivement aux endophtalmies aiguës après chirurgie de cataracte et les techniques ont évolué, ses résultats ne sont donc pas forcément extrapolables. De plus, la littérature actuelle ne permet pas de trancher vers un bénéfice de l'une ou l'autre des prises en charge du fait d'effectifs restreints. Xu et al. n'ont détecté aucune différence significative sur la récupération visuelle à 6 mois entre leur groupe « tap and inject » et leur groupe VPP immédiat (Xu et al. 2018). Ces résultats sont confirmés par une métaanalyse, ne retrouvant pas de différence de récupération visuelle entre les deux

(Far et al. 2021). L'intérêt pratique du « tap » est de ne pas retarder la mise en route du traitement en évitant le passage au bloc opératoire. Son inconvénient est la douleur souvent associée au prélèvement (ponction avec une aiguille de diamètre important, sur un œil inflammatoire et donc douloureux).

#### **8.1.4.2 Apports de la culture des liquides intraoculaires**

Dans la moitié des cas, les cultures sur liquide de vitrectomie ne pousseront pas et donc ne permettront pas, d'une part d'affirmer avec certitude la cause infectieuse, et d'autre part d'adapter la thérapeutique (Lyall et al. 2012). De plus, ces résultats s'ils permettent l'identification de germes ne modifieront pas forcément la prise en charge antimicrobienne (Patel et al. 2019). Cela est en partie lié à une faible charge microbienne dans le vitré, nécessitant un temps de culture prolongé, avec des résultats pouvant intervenir tardivement par rapport à la prise en charge qui aura été guidée par l'évolution clinique. L'identification du germe par PCR universelle pallie ce problème d'identification du germe mais ne permet pas de proposer une antibiothérapie adaptée.

#### **8.1.4.3 Antibiothérapie intravitréenne**

Dans l'étude de l'EVS a été utilisé un traitement par vancomycine intravitréenne (1 mg/0,1 ml) et amikacine (0,4 mg/0,1 ml), permettant une couverture optimale des bactéries Gram positifs et Gram négatifs (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995). Il n'existait pas d'avantage à l'ajout d'une antibiothérapie systémique. Le substrat de l'utilisation de la vancomycine est son action contre les cocci à Gram positif, pour lesquels on retrouve au premier rang les *Staphylocoques à coagulase négative* et les *Staphylocoques epidermidis* (Yannuzzi

et al. 2018). La ceftazidime est également très répandue de par son action contre les bactéries Gram négatives. Elle permettrait également de limiter le risque de maculopathies associées aux aminoglycosides intravitréens.

#### **8.1.4.4 Intérêt de l'antibiothérapie systémique**

Si l'EVS n'avait pas retrouvé de bénéfice à l'adjonction d'une antibiothérapie systémique, ces résultats sont désormais discutés devant la disponibilité de nouvelles classes médicamenteuses. En effet, certains antibiotiques tels que le linézolide, le meropenem, la moxifloxacine pourraient atteindre des taux intravitréens suffisants après prescription systémique et possèdent un spectre bactérien élargi (Brockhaus et al. 2019). La majorité des prises en charge d'endophtalmie auront recours à une antibiothérapie systémique (Soliman et al. 2019). Cependant, concernant les fluoroquinolones il existe de plus en plus de résistance, notamment des staphylocoques à coagulase négative, premiers pourvoyeurs d'endophtalmie. Ceux-ci devront donc être utilisés avec parcimonie.

#### **8.1.4.5 Intérêt de la corticothérapie**

L'utilisation de corticoïdes systémiques ou intravitréens lors de la prise en charge des endophtalmies semble améliorer le pronostic visuel. En effet Robbins et al., avaient retrouvé dans leur étude sur 133 endophtalmies une amélioration de 3 lignes de vision ou plus des yeux traités par corticoïdes systémiques versus ceux qui n'en avaient pas bénéficié (Robbins et al. 2020). Une revue Cochrane n'a pas trouvé de preuve en faveur des corticoïdes intravitréens pour l'endophtalmie post-chirurgicale (Kim et al. 2017). Il paraît adapté

d'attendre une bonne évolution ou une bonne couverture antibiotique avant l'initiation d'une corticothérapie systémique ou locale.

Les corticoïdes peuvent être également proposés en sous conjonctival ou en intravitréen. Ils sont généralement introduits au bout de 48h. Notre équipe n'avait pu démontrer l'intérêt d'une corticothérapie intravitréenne plus précoce (Koehrer et al. 2016).



### 8.1.5 Pronostic des endophtalmies

S'il est impossible de prédire a priori, c'est-à-dire à la présentation de l'endophtalmie, l'acuité visuelle finale qui peut s'améliorer des semaines à des mois après, à la résolution du tableau inflammatoire, le pronostic est souvent sombre.

Les facteurs pronostiques retrouvés de la récupération visuelle sont l'acuité visuelle initiale, la rapidité de la prise en charge (Mirzania et al. 2021), et surtout le germe impliqué. En effet, l'EVS retrouvait qu'une acuité visuelle finale supérieure à 2/10<sup>e</sup> était retrouvée dans 80% des cas d'endophtalmies post-cataracte à *Staphylocoque à coagulase négative*, ce taux tombait à 50% pour les *Staphylocoques Aureus* et les bacilles à Gram négatif et à 30% des cas de *Streptocoques* (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995). Les *Staphylocoques à coagulase négative* auraient un pronostic meilleur que les autres pathogènes, en effet nous retrouvions dans notre étude sur 60 endophtalmies, pour la plupart liées à ce germe (78%) une acuité visuelle finale à 7/10<sup>e</sup> (Dossarps et al. 2015). Il semble que les pathogènes au pronostic visuel le plus défavorable soient les *Haemophilus Influenzae* (Yoder et al. 2004), les *Bacillus* (Miller et al. 2008), les *Streptocoques* (Kuriyan et al. 2014), les *Pseudomonas* (Sridhar et al. 2015), et les *Entérocoques* (Kuriyan et al. 2014), dans l'ordre du pronostic défavorable, avec 64 à 93% des cas ayant une acuité visuelle finale à moins de 0.5/10<sup>e</sup>, sur des séries de cas d'endophtalmies post-procédurales, traumatiques ou endogènes.

Dans une proportion non négligeable de cas, leur histoire pourra être marquée par une absence de perception lumineuse (Sheng et al. 2011; Sridhar et al. 2015), une éviscération ou une énucléation, 25% (Kuriyan et al. 2014) à 42% (Sridhar et al. 2015).

Parmi les facteurs de mauvais pronostic après les IVTs, on doit également souligner que très souvent l'apparition d'une endophtalmie suspend ou retarde la prise en charge de l'affection rétinienne traitée quand elle ne l'arrête pas complètement, le patient étant réticent à se faire réinjecter.

## 8.2 Problématique liée à l'étude des événements rares

Comme nous avons pu le voir dans la description des endophtalmies, des mesures de prévention et de prise en charge, il ne ressort pas de consensus clair en lien avec les difficultés méthodologiques posées par l'étude d'évènements rares sur des cohortes de tailles insuffisantes, limitant la validité externe et donc la possibilité de conclure avec certitude.

Les données qui concernent des événements rares à réponses binaires, comme l'endophtalmie, également appelées données déséquilibrées, sont des données dans lesquelles le nombre d'évènements (observations pour une classe de la réponse binaire) est nettement inférieur au nombre de non-événements (observations pour l'autre classe de la réponse binaire).

Les études sur les événements rares sont courantes dans de nombreux domaines et applications scientifiques. Les données sur les événements rares présentent des défis pour l'échantillonnage. D'une part, l'échantillonnage ne fonctionnera pas sans l'examen des réponses, car la probabilité de ne pas sélectionner un cas rare est élevée. D'autre part, les cas rares sont plus informatifs pour les modélisations et cela doit être pris en compte. C'est-à-dire, que l'addition de contrôles ajoute peu d'information additionnelle. Par ailleurs, il est coûteux en temps et en ressource d'augmenter la taille de l'échantillon.

### 8.2.1 Limite des études prospectives et rétrospectives

Nous rappelons que pour l'estimation de la fréquence d'un phénomène (prévalence ou incidence), l'effectif de l'échantillon à observer pour une précision donnée dépend de la fréquence du phénomène dans la population. Pour l'estimation d'une mesure d'association

entre exposition à un facteur de risque et une maladie/un évènement, l'effectif de l'échantillon à observer permettant de mettre en évidence une association avec une « puissance statistique » donnée dépend de l'incidence de la maladie/de l'évènement, dans la population non exposée, de la valeur supposée de l'indice d'association (risque relatif), et de la fréquence du facteur de risque dans la population étudiée. D'une façon générale, plus les phénomènes d'intérêt (maladies, expositions) sont rares, plus les associations « facteur de risque — maladie sont faibles », et plus l'effectif doit être important pour une précision ou une puissance donnée. Dans certaines situations, il faudrait ainsi réunir des effectifs immenses pour répondre à des questions d'intérêt, ce qui constitue une des principales limites des cohortes prospectives en population.

Ce problème est donc également présent lorsque l'on s'intéresse à un recueil rétrospectif sur la survenue d'une maladie, d'un évènement rare. Un nombre conséquent de patients présentant différentes associations de modificateurs (variables) à l'étude sera requis. De fait, des études portant sur des collectes multicentriques, des méta-analyses et considérant des centaines de milliers d'injections, de procédures ophtalmologiques ont été réalisées.

Cependant, le nombre de procédures à l'étude reste parfois insuffisant pour étudier les modificateurs du risque d'endophtalmie. Le problème se corse encore quand la définition de l'endophtalmie peut être différente : infection bactériologiquement prouvée ou non avec un délai variable (15 jours, 4 ou 6 semaines ou plus).

### **8.2.2 Les méta-analyses**

Les études cliniques individuelles sont souvent sous-dimensionnées, défaut de puissance, pour détecter des différences de probabilités ou de taux d'évènements rares, par exemple, les

événements de sécurité, et donc, la méta-analyse peut être le seul moyen d'obtenir des preuves fiables des différences de traitement concernant les événements rares. D'autre part, la méta-analyse des études cliniques pour les événements rares fait face à des défis particuliers, puisque le nombre d'événements peut être très faible dans certains bras de traitement. Le problème est encore plus prononcé lorsque certaines études ne présentent aucun événement dans l'un ou dans les deux bras de traitement (études dites single-zero ou double-zero). L'exclusion des études à double zéro de l'analyse peut fausser l'estimation du paramètre de l'effet du traitement en l'éloignant de la réalité (en particulier pour les études sans traitement)(Friedrich et al. 2007). Et également entraîner une perte d'informations, puisque les études à double zéro contiennent des informations à travers la taille de leurs échantillons (Kuss 2015). Des méthodes statistiques hiérarchiques ont été développées afin de prendre en compte la survenue d'effets rare ou l'absence de survenue d'événement dans un bras de traitement dans la méta-analyse. Ces modélisations hiérarchiques pouvant être basées sur la loi normale, des modélisations logistiques à effet mixtes ou des modèles hiérarchiques basées sur la loi de Poisson (Cai et al. 2010; Stijnen et al. 2010; Böhning et al. 2015; Jackson et al. 2018).

La méta-analyse permet de surmonter les limites liées à la petite taille des échantillons des études individuelles, de détecter les effets d'intérêt et de réduire le risque de résultats faussement négatifs. De plus, la méta-analyse peut régler les controverses résultant d'études aux résultats contradictoires. En outre, la combinaison d'études primaires dont la taille des échantillons et les populations de patients varient peut augmenter le caractère généralisable des résultats des études individuelles ; cela permet de généraliser les résultats de la méta-analyse à une population plus large. L'examen approprié de l'hétérogénéité entre les études

individuelles permet de tester de nouvelles hypothèses qui n'ont pas été proposées dans les études précédentes. Certaines métaanalyses utilisent d'ailleurs des études initiées pour tester d'autres hypothèses avec des populations sélectionnées à l'inclusion (forte proportion de femmes par exemple sur certaines études de population).

Cependant, résumer de grandes quantités d'informations diverses à l'aide d'un seul chiffre est un aspect controversé de la méta-analyse, car cela occulte le fait que les effets du traitement peuvent varier d'une étude à l'autre. De plus, les études qui rapportent des effets positifs ou significatifs, ou la présence d'évènements ont tendance à être publiées plus fréquemment que celles qui ne le sont pas, et les études qui ne rapportent aucun résultat significatif restent généralement non publiées (Dickersin & Min 1993). Comme la méta-analyse ne comprend que les études publiées, elle peut surestimer l'ampleur réelle d'un effet. Ce résultat est appelé "biais de publication". Ensuite, le choix des études sélectionnées impacte les résultats et les conclusions prises, des études considérées de moins bonnes qualités ne seront pas sélectionnées et il existe un certain degré de subjectivité des auteurs de la méta-analyse. Enfin, elle ne pourra pas étudier, ou bien aura recours à des analyses de sous-groupe, tous les facteurs potentiellement associés à la survenue de l'évènement si ceux-ci n'ont pas été collectés dans toutes les études, ou bien sont insuffisamment explicités dans l'article ou les données supplémentaires.

De ce fait, une étude exhaustive sur base de données de grande taille permettra de s'affranchir de ces différents biais et limites.

### 8.2.3 Les Big Data

Les bases de données médico-administratives sont particulièrement adaptées aux études épidémiologiques des maladies, notamment pour étudier l'incidence ou l'issue de maladies rares qu'il est impossible d'étudier localement ou dans le cadre d'études de cohorte traditionnelles. Ces données sont également adaptées à l'examen de la consommation des ressources de santé pour planifier l'avenir des soins de santé en ce qui concerne les maladies et les allocations financières. Les bases de données sur les soins de santé sont le plus souvent développées dans le but d'évaluer la qualité des soins de santé, ainsi que d'évaluer les dépenses des différentes composantes du système de soins. Comme c'est le cas pour de nombreuses bases de données sur les soins de santé, leur utilisation s'est étendue au-delà de leur objectif initial afin de permettre de nouvelles recherches dans des domaines importants des soins de santé.

Cependant, les données administratives et de santé présentent des limites importantes. Cela concerne souvent l'étendue des données recueillies, qui est fréquemment déterminée par l'utilisation prévue de la base de données. Par ailleurs, il peut exister des limitations importantes dans la qualité des données.

Nous développerons les différentes bases de données, leur structure et leurs limites dans le chapitre dédié.

## 8.2.4 Comparaison des méthodologies : les études sur registres, les métaanalyses, les études sur Big Data

Tableau 2. Comparaison des méthodologies : les études sur registres, les métaanalyses, les études sur Big Data

	<i>Registres</i>	<i>Métaanalyses</i>	<i>Big Data</i>
<i>Définition</i>	Recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie	Revue systématique de la littérature combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné, selon un protocole reproductible	Bases de données diverses de grandes tailles.
<i>Population</i>	Taille limitée par la fréquence de survenue de l'évènement à l'étude dans la zone géographique définie	Dépendant des études sélectionnées publiées et non publiées. L'hétérogénéité des études bien prise en compte peut en être une force	Définie par la base de données pouvant être locale, régionale, nationale, internationale  Origines diverses : publique, assurances maladies, gouvernementales, associative, académique, assurances privées



	<i>Registres</i>	<i>Métaanalyses</i>	<i>Big Data</i>
<i>Coût</i>	Coûts importants, prolongés et pouvant être difficile à pérenniser. Participation de financement publics ou privés, pouvant influencer sur la conduite des études sur le registre.	Très faibles, possibilité d'utilisation des outils développés par la COCHRANE	Surcoût faible par rapport à la collection préexistante des données. Infrastructure de stockage et d'exploitation commune aux différents projets. Les coûts de traitement des données peuvent augmenter en cas de machine learning ou de deep learning, notamment sur les données d'imagerie.
<i>Forces</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suivi de l'histoire naturelle d'une maladie au cours du temps</li> <li>• Suivi de l'efficacité et de la sécurité d'une intervention en santé (prévention, thérapeutique médicale ou chirurgicale)</li> <li>• Permet des analyses de survie</li> <li>• Étude de maladies et d'évènements rares</li> <li>• Études de vraie-vie</li> <li>• Études de qualité de vie (QALY), coût-efficacité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revue transparente et reproductible de la littérature</li> <li>• Combinaison de données et de patients permettant de limiter le risque de faux négatifs et augmenter la détection d'un effet</li> <li>• Étude de maladies et d'évènements rares</li> <li>• Permet d'identifier de nouvelles hypothèses de recherche et déterminer le nombre de sujets nécessaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expansion des systèmes de bases de données médicales : dossiers, imageries</li> <li>• Expansion des appareils connectés</li> <li>• Étude de maladies et d'évènements rares</li> <li>• Études de vraie-vie</li> </ul>

	<i>Registres</i>	<i>Métaanalyses</i>	<i>Big Data</i>
<i>Faiblesses</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risques de biais de sélection lié à une définition de l'évènement ou de l'inclusion différentiels</li> <li>• Problématique de la qualité, de l'uniformité des données collectées</li> <li>• Risque de perdus de vues, de données incomplètes</li> <li>• Pas de population contrôle</li> <li>• Collection prolongée et analyse retardée</li> <li>• Coût important</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validité dépendante des études sélectionnées</li> <li>• Affecté par le biais de publication, consistant en la propension à publier des résultats favorables et/ou significatifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexité des bases de données</li> <li>• Complexité des déterminants d'un état de santé</li> <li>• Complexité des prises en charge</li> <li>• Erreurs systématiques des algorithmes</li> <li>• Accès restreints et procédures lourdes cela afin d'assurer la sécurité, la confidentialité, l'utilisation éthique des données</li> </ul>
<i>Opportunités</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lien avec les Big Data (Cf Cohorte CONSTANCES)</li> <li>• Informations extensives sur les caractéristiques des patients et de la pathologie ainsi que l'évolution dans le temps</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification d'hypothèses de recherche</li> <li>• Identification de points d'améliorations méthodologiques</li> <li>• Synthèse sur une question</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échanges entre les bases, registres et entre les pays</li> <li>• Abondance de données</li> <li>• Étude en population totale selon les critères d'intégration dans la base</li> </ul>

	<i>Registres</i>	<i>Métaanalyses</i>	<i>Big Data</i>
<i>Exemples des méthodologies pour l'étude de l'intérêt de l'antibioprophylaxie lors de la chirurgie de cataracte</i>	<p><i>Postoperative Endophthalmitis in Immediate Sequential Bilateral Cataract Surgery: A Nationwide Registry Study</i> (Friling et al. 2022)</p> <p>"Patient data from 1 457 172 cataract extractions. [...] Endophthalmitis cases reported to the Swedish National Cataract Register (NCR) during a 16-year period (2002-2017). [...] In a logistic regression model including all cataract procedures, nonuse of intracameral antibiotics, capsule complication, age 85 years or more, male gender, and ocular comorbidity were found to be independent risk factors for endophthalmitis."</p>	<p><i>Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery</i> (Gower et al. 2017)</p> <p>"Five studies met the inclusion criteria for this review, including 101,005 adults and 132 endophthalmitis cases. While the sample size was very large, the heterogeneity of the study designs and modes of antibiotic delivery made it impossible to conduct a formal meta-analysis. [...] High-certainty evidence shows that injection with cefuroxime with or without topical levofloxacin lowers the chance of endophthalmitis after surgery. [...] Clinical trials with rare outcomes require very large sample sizes and are quite costly to conduct; thus, it is unlikely that many additional clinical trials will be conducted to evaluate currently available prophylaxis."</p>	<p><i>Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014</i> (Creuzot-Garcher et al. 2016)</p> <p>"6 371 242 eyes in 3 983 525 patients underwent phacoemulsification cataract surgery. [...] In the present study, the IRR of acute POE was nearly halved when a commercial preparation of cefuroxime became commercially available in the country."</p>

### **8.3 Objectif**

L'objectif de ce travail de thèse a donc été d'étudier l'incidence des endophtalmies après procédures ophtalmologiques et plus spécifiquement les modificateurs de la survenue d'une endophtalmie après IVT, en s'affranchissant des limites de taille de population à l'étude grâce à l'utilisation des bases de données de l'Assurance Maladie française.

## 9 Matériels et Méthodes

### 9.1 Les Big Data

#### 9.1.1 Définition

Le terme "big data" décrit des volumes importants et difficiles à gérer de données - à la fois structurées et non structurées. Les méthodes traditionnelles ne permettant pas leur traitement (Manyika J 2011). Le concept Big a pris de l'ampleur au début des années 2000 lorsque l'analyste industriel Doug Laney a formulé la définition désormais courante du big data connue comme les trois V (Sicular S 2013) :

**Volume.** Les organisations collectent des données provenant de diverses sources, notamment des transactions, des codes de procédure, des appareils intelligents (IoT, Internet of Things), des équipements industriels, des vidéos, des images, du son, des médias sociaux, etc. Par le passé, le stockage de toutes ces données aurait été trop coûteux - mais un stockage moins cher grâce aux banques de données et au cloud a allégé cette charge.

**Vélocité :** Les données affluent en temps réel vers les hébergeurs et les utilisateurs finaux.

**Variété :** Les données se présentent sous toutes sortes de formats - des données structurées et numériques des bases de données traditionnelles aux documents textuels non structurés, en passant par les courriels, les vidéos, les audios, et les transactions financières.

En plus de ces 3 Vs définissant les Big Data, d'autres on était ajoutés.

**Véracité :** La véracité fait référence à la qualité des données. Comme les données proviennent d'un grand nombre de sources différentes, il est difficile de les relier, de les faire

correspondre, de les nettoyer et de les transformer entre les systèmes. Les entreprises ont besoin de connecter et de corréler les relations, les hiérarchies et les liens multiples entre les données. Sinon, les données ne seraient pas utilisables.

**Valeur** : Les bases de données continuent d'offrir une valeur toujours plus grande aux utilisateurs, à mesure que davantage de données deviennent disponibles et que de nouvelles techniques sont développées.

... et jusqu'à 42 V's des Big Data ont été proposé à partir des multiples définitions des V's des Big Data (Shafer T. 2017).

Une définition spécifique de ce que signifie le Big Data pour la recherche en santé a été proposée par la Direction de la santé de la Direction générale de la recherche et de l'innovation de la Commission européenne : « *Big Data in health encompasses high volume, high diversity biological, clinical, environmental, and lifestyle information collected from single individuals to large cohorts, in relation to their health and wellness status, at one or several time points* » (Auffray et al. 2016).

En France, c'est la **Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)** qui est chargée de veiller à la protection des données personnelles contenues dans les fichiers et traitements informatiques ou papiers, aussi bien publics que privés.

La collecte de données est devenue un concept omniprésent dans notre vie quotidienne avec la collecte, le stockage, le traitement et l'analyse routinière d'une immense quantité de données. Cette caractéristique est intersectorielle, allant du domaine de l'intelligence artificielle et de l'ingénierie à l'économie et à la médecine. Au cours de la dernière décennie, l'analyse des données a suscité un enthousiasme croissant, de même que l'utilité potentielle

des big data afin de transformer les soins individuels, la prise en charge, la surveillance post-hoc et la santé publique. Les secteurs public et privé de la santé investissent dans les technologies et les capacités analytiques nécessaires afin d'utiliser le potentiel offert par les Big Data en Santé. L'analyse des bases de données, et notamment celles médico-administratives, aura comme intérêt de compléter celle des essais cliniques dont l'intérêt est de répondre à des questions d'efficacité en conditions idéales. Ici seront étudiées cette efficacité et la sécurité dans des conditions de vraie vie.

L'analyse des bases de données électroniques d'établissement peut accroître nos connaissances en créant une base de preuves observationnelles afin de répondre aux questions cliniques (Ayers et al. 2016). Par exemple, j'ai pu analyser l'impact des injections intravitréennes sur la pression intraoculaire à partir des bases de données patients locales (Hannappe et al. 2022). L'extraction des données était faite de façon standardisée à l'aide du logiciel SAS. Une sélection automatique des patients n'ayant qu'un œil injecté par un seul anti-VEGF était réalisée et les valeurs moyennes de pression intraoculaire et leur variabilité étaient calculées. Ce travail n'aurait pas été possible à partir d'une recherche sur dossier non numérique, aurait nécessité un temps important, de nombreuses erreurs de collecte, d'omission.

La structuration de ces bases de données peut également venir d'appareils médicaux, d'appareils connectés, mais également de média, d'applications, de plateformes ...

À partir de la collecte de données individuelles, hétérogènes, et en passant par leur extraction, leur transformation et leur fusion et à partir de différentes sources on pourra étudier différentes maladies et leurs modificateurs, l'identification de cibles

médicamenteuses et d'effets indésirables, ainsi que de profils de patients plus à risque de développer telle ou telle condition ou bien de répondre à telle thérapeutique.

L'utilisation des Big Data en santé aura plusieurs intérêts selon la Commission européenne (European Commission 2016) :

- Des possibilités de **prévention** des maladies par l'identification des facteurs de risque de maladie au niveau de la population, de la sous-population et de l'individu, et par l'amélioration de l'efficacité des interventions préventives
- La **pharmacovigilance** en post-hoc afin d'améliorer la sécurité thérapeutique
- La **prédiction des résultats** en profilant les patients selon leur réponse, la surveillance des maladies infectieuses et des voies de transmission
- La réduction de l'inefficacité et du gaspillage ainsi que l'**optimisation coût-efficacité**.

Ces axes d'amélioration de la connaissance scientifique sont particulièrement importants à l'ère d'un vieillissement de la population, à risque augmenté de pathologies et de co-morbidités afin d'identifier des prises en charge individualisées performantes, sécuritaires au rapport coût-efficacité pertinent (Pastorino et al. 2019). Notamment, l'utilisation des Big Data permettra d'étudier des sous-groupes de patients exclus des essais cliniques afin de définir l'efficacité et la sécurité de telle ou telle intervention.



## 9.2 Les Big Data dans le monde

Ces dernières années ont été marquées par une explosion de nouvelles plateformes, outils et méthodologies de stockage et de structuration de ces données, suivie d'une croissance des publications sur le Big Data et la santé.

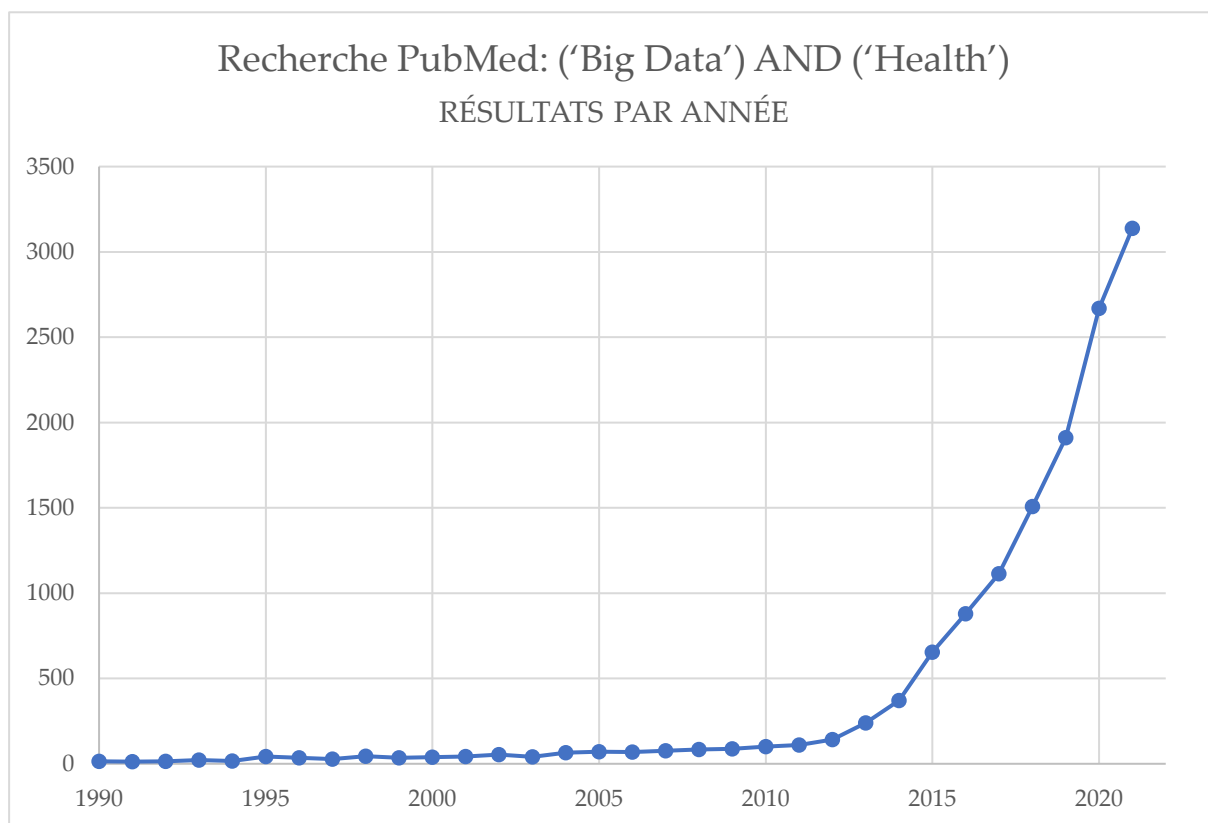


Figure 1. Nombre de publications PubMed par an selon les critères « Big Data » AND « Health »

Dans cette partie, nous nous attacherons à décrire certaines initiatives d'ampleur dans le champ de la santé du domaine des Big Data. L'objectif n'en sera pas l'exhaustivité, le nombre de projets étant conséquent et exponentiel.

### 9.2.1 Sources de données

Les sources de données permettant la construction des grandes bases de données sont multiples et protéiformes comme le montre la Figure 2. The evolving data ecosystem that links health-related big data, 2017 .



Figure 2. The evolving data ecosystem that links health-related big data, 2017 (Vayena et al. 2018)

Cette explosion du nombre de sources de données et de données générées par individu nécessite des volumes importants de base de données. Il est en effet estimé que plus de 2.5

quintillions bytes de data sont générés par jour et que ce nombre est en accélération (Marr 2018).

## **9.2.2 Dossiers médicaux électroniques et registres**

Avec l'avènement des systèmes informatiques et leur potentiel, la numérisation de tous les examens cliniques et des dossiers médicaux dans les systèmes de santé est devenue une pratique standard et largement adoptée de nos jours. Le terme "dossiers médicaux électroniques" est utilisé pour définir les dossiers numériques conservés dans le secteur de la santé. L'intérêt des dossiers médicalisés pour le patient et les praticiens étant amené à le prendre en charge est l'accès rapide à l'historique médical, la limitation des erreurs de prescriptions, de surdosage, d'interactions et de réactions allergiques, ainsi qu'une meilleure coordination des praticiens, la limitation des examens inutiles et la planification du suivi et du dépistage. Par ailleurs, les dossiers médicaux électroniques facilitent la gestion de la facturation et permettent de contrôler les coûts de santé.

### **9.2.2.1 *Iris Registry***

Le registre IRIS® (Intelligent Research in Sight) de l'Académie américaine d'ophtalmologie a été lancé le 24 mars 2014 (American Academy of Ophthalmology 2014). Ce registre serait le plus important registre au monde, toutes spécialités confondues (2021). En 2021, près de 18 000 praticiens, de plus de 4 000 cliniques incluaient des données dans la base. Environ 400 millions de visites de patients seraient dans la base.

Un des objectifs du registre IRIS est le rapport des programmes de soins réalisés, à destiné des Centers for Medicare and Medicaid Services. En échange de quoi les praticiens et

cliniques ayant satisfait cette exigence se voient rétribuer une prime. Plusieurs points sont analysés et qualifiés par les Medicare et Medicaid, concernant notamment la prise en charge des patients présentant une cataracte, une rétinopathie diabétique et un glaucome à angle ouvert (voir Figure 3. Tableau de bord du registre IRIS relatif aux mesures de qualité de la pratique). Par ailleurs, la recherche par l'interrogatoire de facteurs de risques, d'habitudes, de traitement est évaluée. Certains éléments spécifiques des sous-spécialités en ophtalmologie sont également évalués.

FAVORITE	ID	MEASURE	ACHIEVED PERFORMANCE
♡	QPP 12	Primary Open-Angle Glaucoma (POAG): Optic Nerve Evaluation	85.56% 86.91% 76.26%
♡	QPP 19	Diabetic Retinopathy: Communication with the Physician Managing ... <small>Measure Verified</small>	84.31% 76.86% 96.48%
♡	QPP 110	Preventive Care and Screening: Influenza Immunization <small>Measure Verified</small>	52.4% 39.64% 81.91%
♡	QPP 111	Pneumococcal Vaccination Status for Older Adults <small>Measure Verified</small>	61.49% 49.64% 90.01%
♡	QPP 117	Diabetes: Eye Exam <small>Measure Verified</small>	95.31% 55.49% 96.79%
♡	QPP 128	Preventive Care and Screening: Body Mass Index (BMI) Screening a...	10.4% 47.59%
♡	QPP 130	Documentation of Current Medications in the Medical Record <small>Measure Verified</small>	93.98% 89.13% 87.73%
♡	QPP 191	Cataracts: 20/40 or Better Visual Acuity within 90 Days Following C... <small>Measure Verified</small>	85.92% 88.65% 81.59%

Figure 3. Tableau de bord du registre IRIS relatif aux mesures de qualité de la pratique

Par ailleurs, ce registre permet d'agrégier différents profils de cliniques, praticiens, patients et des prises en charge disparates afin de conduire des analyses jusqu'alors non réalisables (Parke li et al. 2017).

Une attention particulière a été portée vers une facilité pour les praticiens et clinique à la saisie et/ou au transfert de données vers le registre. Cela afin d'améliorer l'adhérence et de favoriser l'exhaustivité du recueil des données, un point important, souvent limitant des registres. En effet, les premières expériences de l'AAO, sur la base de données NEON,

avaient été un échec, en lien avec une saisie manuelle fastidieuse pour les centres (Lum et al. 2000).

### 9.2.2.1.1 Caractère juridique et protection des données

Les ophtalmologistes incluant des données patients restent propriétaires et maîtres de ces données. L'ensemble des données est protégé. Une anonymisation sans possibilités de remonter à la source est réalisée pour les personnes pouvant exploiter la base, seul le praticien peut avoir accès à une donnée dé-anonymisée à des fins d'analyse et d'optimisation de sa pratique. L'utilisation des données est soumise à l'accord des praticiens, des cliniques d'où elles proviennent.

### 9.2.2.1.2 Méthodologie

Un logiciel présent sur le serveur de données de la clinique transforme le dossier médical électronique (EHR) vers le repository central du registre IRIS à intervalle régulier. Cela est réalisé de façon transparente pour le médecin. Les ophtalmologistes ont accès via une interface web à leur base patient et peuvent ensuite soumettre des requêtes spécifiques sur celle-ci. Des analyses des mesures sur leur patient au cours du temps et entre les centres sont disponibles.

### 9.2.2.1.3 Forces

Les forces de ce registre sont son acceptabilité parmi les ophtalmologistes avec une intégration transparente dans leur flux de données depuis leur logiciel métier. Résultant en une expansion progressive vers la majorité des ophtalmologistes, également lié à l'incitation financière par le Medicare et le Medicaid au rapport des performances diagnostiques et

thérapeutiques. Une autre force est la possibilité pour les praticiens et cliniques de s'informer de leurs résultats afin de prendre des décisions en temps réel sur les axes d'amélioration et d'optimisation. Par ailleurs, contrairement à d'autres registre limitant leur champ d'investigation à certaines populations ou certaines pathologies, le registre est ouvert à l'ensemble des données de consultation et donc l'ensemble des diagnostics et thérapeutiques. De même, contrairement à d'autres spécialités où plusieurs praticiens de diverses spécialités seront amenés à prendre en charge le patient, ce qui complexifie l'exhaustivité du recueil, en ophtalmologie, la plupart du temps, seuls les ophtalmologistes prennent en charge le patient. De plus, l'intégration des codes diagnostics, des codes de procédure et l'implémentation dans les systèmes de facturation des praticiens permet des études coût-efficacité et d'utilisation des ressources.

#### 9.2.2.1.4 Limites

Les limites du registre IRIS sont celles inhérentes aux études de registre (Pop et al. 2019). Si l'obtention de résultats de vraie vie pourra être un avantage par rapport aux populations très sélectionnées et d'un schéma thérapeutique fixé et au suivi réglé des essais cliniques, il n'en reste pas moins qu'il pourra manquer de randomisation et un biais de sélection dans la réalisation de tel ou tel suivis ou une certaine prise en charge sera forcément favorisée (Levine & Julian 2008). Par ailleurs, il s'agit d'un registre limité aux États-Unis, les résultats pouvant ne pas être extrapolés à d'autres populations, si des facteurs ethniques et génétiques peuvent être impactant, ou bien si le contexte de remboursement n'est pas le même et donc les décisions de surveillance et de thérapeutiques ne seront pas les mêmes. De plus, il n'existe, pour le moment, pas d'intégration des données d'imagerie. Enfin, la pérennité de ce

registre ne peut être assurée que par un maintien de son développement et de sa maintenance au cours du temps, ainsi que d'un financement approprié (Zaletel et al. 2015).

#### 9.2.2.2 *FRB*

Le registre Fight Retinal Blindness! Développé par l'équipe de Mark Gillies est en fonctionnement depuis 2007 (Gillies et al. 2014). Il avait vocation initialement à inclure et suivre des patients atteints de pathologies maculaires. Désormais, son champ s'étend vers les pathologies glaucomateuses et cornéennes. Une pierre angulaire de la création de ce registre est le manque de généralisabilité des essais cliniques randomisés, dont le cadre est hautement contraint. Pour répondre à cet objectif, et contrairement au registre IRIS, une approche internationale a été mise en place. En 2022, c'est 20 pays qui ont participé au FRB, concernant plus de 30 000 patients et plus de 600 000 visites (Save Sight Registries 2022).

##### 9.2.2.2.1 Caractère juridique et protection des données

Le comité directeur du FRB est organisé à la façon d'une association, avec un comité directeur élu annuellement, responsable du développement, de l'analyse et de la publication des produits de la recherche. Les données saisies par les centres sont anonymisées et liées, afin de permettre un suivi à travers différentes cliniques de prise en charge. Seul le participant ayant inclus la donnée aura accès à une version dé-anonymisée. Le caractère international des participants pourra parfois nécessiter l'obtention d'accord et d'accréditation complémentaire selon la législation en vigueur sur les données dans le pays concerné.

### 9.2.2.2.2 Méthodologie

L'inclusion des données passe par une interface web. Les centres participants peuvent choisir de rentrer leur donnée exclusivement sur le site, ou bien de répéter les données de leurs dossiers locaux, numériques ou non, vers le FRB. Le choix des données à renseigner a été dicté par le principe de parcimonie. Par ailleurs, des solutions sont développées afin, comme le registre IRIS, de permettre le transfert automatisé depuis les serveurs locaux de données des cliniques vers la base FRB. Du fait de la variabilité des solutions logiciels des cliniques, dans un contexte international, ce mode opératoire est déployé de façon progressive dans les centres.

Il est permis aux participants de collecter l'ensemble de leurs données, mais également d'effectuer des analyses dessus (exemple en Figure 4. ).

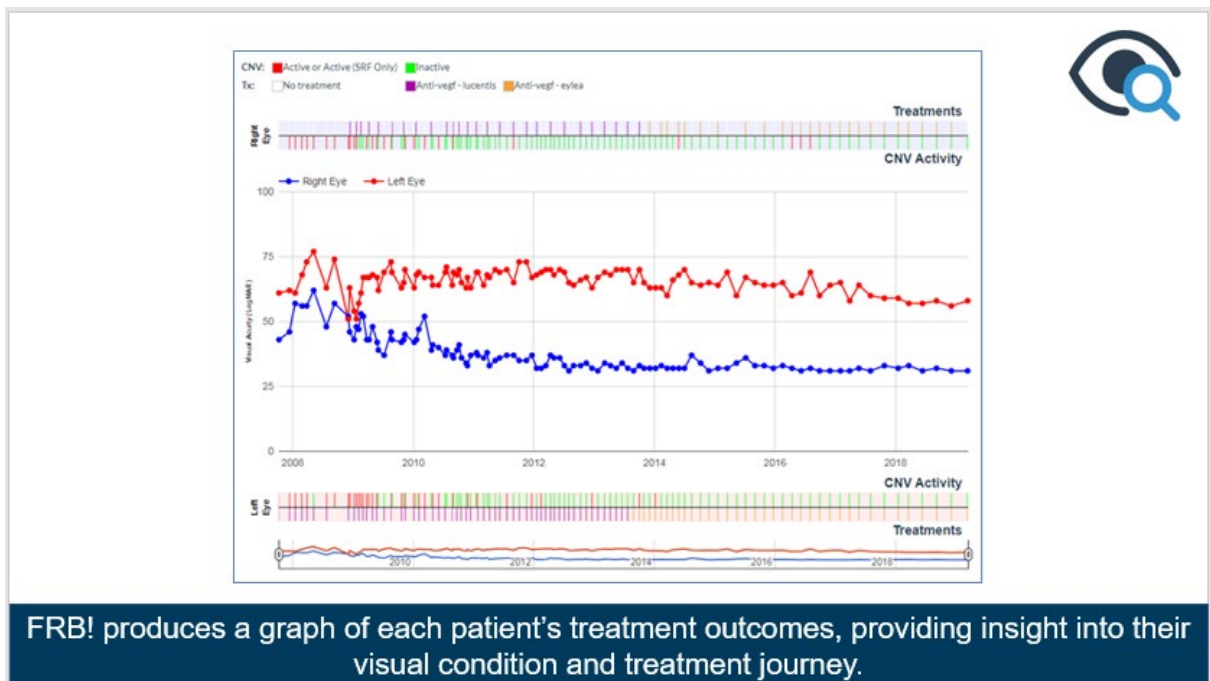


Figure 4. Graphique FRB ! d'un patient avec une progression de la DMLA exsudative



### 9.2.2.2.3 Forces

Contrairement au registre IRIS, les données du registre FRB sont renseignées par des équipes internationales. Les résultats et conclusions qui sont tirés de l'étude de cette base ont une meilleure généralisabilité. L'interface web peut-être une modalité à part entière de dossier électronique pour les cliniques participant au FRB.

### 9.2.2.2.4 Limites

Une double saisie peut être nécessaire dans les centres n'ayant pas encore d'implémenté un export automatique, car, les équipes du FRB doivent composer avec la multiplicité des solutions du côté logiciel et serveur. Les lois sur la protection des données locales peuvent alourdir l'intégration dans le projet FRB. Des limites similaires aux différents registres sont, par ailleurs, retrouvées, telle que la limitation des études aux pathologies intégrées dans le registre, l'absence de randomisation pour les thérapeutiques à l'étude, avec une propension des praticiens à utiliser telle ou telle thérapeutique en fonction du profil patient (Levine & Julian 2008). Par ailleurs, il n'existe pas de donnée concernant les événements systémiques ou les traitements pouvant interagir avec les résultats (Mehta et al. 2018). Enfin, il n'existe pour le moment pas d'intégration de données d'imagerie même si des projets d'intégration de données d'imagerie sont en cours. Comme dans tous les registres, les patients sont suivis selon les modalités propres à chaque clinicien avec plus ou moins de rigueur des recommandations ou des régimes de traitement.

## 9.2.3 Les bases de données médico-administratives

### 9.2.3.1 Medicare

Le Medicare est un programme d'assurance maladie du gouvernement américain, créé en 1965, à la suite du *Social Security Act*, qui subventionne les services de santé. Il couvre les personnes âgées de 65 ans ou plus, les personnes plus jeunes qui répondent à des critères d'éligibilité spécifiques, et les personnes atteintes de certaines maladies (Medicare.gov 2022). Le Medicare est divisé en différents plans ne donnant pas droit aux mêmes remboursements en fonction des prestations, ce qui introduit une complexité pour l'utilisateur.

Le Medicare est administré par les Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Il existe 4 parties pour le Medicare de A à D. Les patients éligibles à la Sécurité sociale à l'âge de 65 ans, sont automatiquement inscrits à Medicare Partie A, qui couvre les frais d'hospitalisation, et à Medicare Partie B, qui couvre les visites chez le médecin (Kagan 2022). Les autres parties sont optionnelles. Par exemple, afin d'obtenir le remboursement des traitements, le patient devra souscrire au Medicare Partie D. La fenêtre de souscription à ces compléments de prise en charge est restreinte autour des 65 ans du patient. Concernant le Medicare Partie A, il existe une franchise des frais d'hospitalisation et de nursing. Le Medicare Partie B, couvre les consultations, les services de préventions, d'ambulance. Son tarif mensuel était de 170\$ en 2022, mais est modulé pour les salaires supérieurs à 88000\$ annuel par individu.

La loi de 2003 sur l'amélioration et la modernisation des médicaments prescrits par Medicare (MMA) a apporté les plus grands changements à Medicare en 38 ans. En vertu de la nouvelle

législation, les plans de santé privés approuvés par Medicare sont devenus connus sous le nom de Medicare Advantage Plans. Les personnes qui ont droit aux parties A et B de Medicare ont également droit à la partie C, également connue sous le nom de Medicare Advantage. Les consommateurs achètent les programmes Medicare Advantage par l'intermédiaire d'assureurs privés plutôt que par le gouvernement lui-même. Medicare Advantage doit offrir une couverture au moins équivalente à celle du Medicare traditionnel (parties A et B). Certains programmes peuvent inclure la couverture de frais dentaire, d'ophtalmologie et d'audition. La MMA a également élargi le Medicare pour inclure une prestation facultative de médicaments sur ordonnance, la partie D, qui est entrée en vigueur en 2006.

### 9.2.3.1.1 Medicaid

Medicaid est un programme conjoint du gouvernement fédéral et des États qui fournit une couverture médicale aux personnes à faibles revenus. Pour bénéficier de Medicaid, les bénéficiaires sont tenus par leur État de disposer d'un montant limité d'actifs (Medicaid 2022). Toute personne bénéficiant d'une couverture Medicaid peut recevoir des services tels que les soins médicaux et infirmiers, les radiographies, l'hospitalisation, les soins à domicile et les services de laboratoire et de radiographie. De plus, certains États peuvent étendre la couverture des patients pour les médicaments sur ordonnance, la physiothérapie, les services dentaires et le transport médical.

Il est estimé que plus de 98% des personnes âgées de 65 et plus ont souscrit au Medicare. Cela correspond à environ 54 millions de bénéficiaires, dont 46 millions de patients âgés et 8 millions de personnes handicapées.

### 9.2.3.1.2 Caractère juridique et protection des données

Des identifiants uniques sont utilisés dans la base. Ceux-ci sont constants dans la base côté CMS, par contre ils sont modifiés pour chaque étude à des fins de recherches (champ BeneID). Les Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ont un contrat avec le Research Data Assistance Center (ResDAC) pour faciliter les demandes d'accès aux données. La première étape pour obtenir des données CMS consiste à soumettre une nouvelle demande à ResDAC pour des Research Identifiable Files (RIF) et un RIF Data Use Agreement (DUA). À ce moment est fourni un descriptif concernant les impératifs de confidentialités selon le Privacy Act.

### 9.2.3.1.3 Structure des données

Les données sont issues des résumés de remboursements. Les données contiennent des informations sur les services couverts pour les personnes inscrites au programme : dates d'admission et de sortie ; diagnostics (ICD-9) ; procédures (CPT) ; source de soins. Au niveau patient, des informations démographiques sont présentes telles que l'âge, le sexe, l'ethnie, le lieu de résidence, la date (et non la cause) du décès.

### 9.2.3.1.4 Forces

Il existe une quasi-exhaustivité d'inclusion de la population âgée de plus de 65 ans. Cette puissance statistique permet des analyses en sous-groupes. Les données peuvent être combinées avec d'autres sources de données (registres, Medicaid ...). Par ailleurs, le délai de consolidation des données de la base est rapide, 6 mois après l'année précédente (en juin de l'année suivante).

## 9.2.3.1.5 Limites

Comme les informations sont issues du remboursement ou du paiement de factures, les informations nécessaires au paiement de la facture seront toujours de meilleure qualité que les autres informations, elles seront par ailleurs influencées par le processus de paiement. Certaines pathologies seront sous-déclarées, car ne donnant pas lieu à une meilleure valorisation du séjour, de la consultation, c'est le cas par exemple de l'hypertension. Parfois, le code diagnostic ne suffit pas à lui seul à caractériser la sévérité de la maladie, l'extension du cancer, la durée d'évolution. Les résultats des tests biologiques ne sont pas présents. Tous les bénéficiaires n'ont pas une couverture Part D, l'information sur les médicaments sera donc partielle pour certains bénéficiaires. Les rapports de codes peuvent varier en fonction du temps, dépendamment aux incitations financières, au changement de code, au remboursement des médicaments (Part D), au remboursement des procédures. Il peut exister des données erronées, par exemple des patients dont le décès n'a pas été renseigné, un code sexe attribué par défaut – si vide avant 65 ans c'est un homme, si vide après 65 ans c'est une femme – un code ethnique discordant (voir Tableau 1. Attributions erronées de sexe dans la base).

Tableau 3. Attributions erronées de sexe dans la base Medicare

	% hommes	% femmes
Cancer de la prostate	100	0
Cancer du col de l'utérus ou ovarien	0.02	99.98
Chirurgie de reconstruction du sein	0	100

Enfin, évidemment, cette base concerne surtout la population âgée et ne pourra pas servir à mener des études sur une population jeune, ou bien les résultats ne pourront pas être extrapolés à cette population jeune.

### 9.2.3.2 *National Health Insurance Research Database (NHIRD)*

La base de données de Taiwan a été développée à partir de 1995 (Chen et al. 2011) et a ensuite subi des évolutions. La dernière de 2016 a permis des études sur la population entière (Lin et al. 2018), représentant 23 millions d'habitants. Il est obligatoire pour les médecins de renseigner les données de remboursement sur la base. La gouvernance et le stockage des données sont assurés par le ministère de la Santé. L'extraction, la manipulation des données et leur analyse doivent être réalisées localement au Data Science Centre, des contrôles de ces différentes étapes sont réalisés. L'originalité de cette base de données est la possibilité de relier ses données avec celles d'autres bases, comme des registres de pathologies, des bases génétiques telle que la Taiwan Biobank Database (200 000 adultes). Sa force réside dans le nombre de patients intégrés, ainsi que l'exhaustivité du recueil, ne considérant pas seulement une partie de la population comme le Medicare, et la possibilité de répondre à des questions spécifiques grâce au lien réalisé avec d'autres bases.

### 9.2.4 **Recherche biomédicale**

Les observations macroscopiques de phénomènes physiologiques et pathologiques sont le fruit d'évènements microscopiques au niveau cellulaire, issus de l'interaction entre la cellule et son environnement. Il paraît donc indispensable en recherche d'étudier les déterminants génétiques pouvant expliquer un sur risque de survenue de tel évènement ou telle pathologie dans un cadre environnemental précis. D'expériences uniques, la génétique médicale s'est étendue vers une connaissance plus globale grâce au séquençage de nouvelle génération, qui a abouti à l'ère de la génomique. Le génome en entier est étudié, au lieu de gène unique, ainsi que leur interaction (Dash et al. 2019). Cependant, toute cette information

à l'échelle d'un individu peut être insuffisante pour identifier les modulateurs à l'origine de la survenue de telle situation. Des cohortes de grande ampleur se sont donc attachées à collecter les données génétiques de nombreuses personnes, ainsi que les liées à des données cliniques ou de base de données, telles que la cohorte Constances et la UK Biobank.

#### **9.2.4.1 La cohorte Constances**

Les équipes françaises à l'origine de la cohorte Constances, conscientes de la nécessité d'une cohorte prospective à grande échelle intégrant des données personnelles, sociales, professionnelles, et intégrant des données génétiques, ont créé cette cohorte en 2010 (Zins et al. 2010). Il s'agit d'un échantillon représentatif, en âge, sexe et catégorie sociale de la population française. En 2022, 220 000 personnes sont suivies dans la cohorte (Zare Sakhvidi et al. 2022).

##### **9.2.4.1.1 Caractère juridique et protection des données**

Un accès ouvert a été établi pour la communauté scientifique souhaitant porter des projets sur cette cohorte. La cohorte Constances a l'accord de l'autorité de protection des données nationales (CNIL, Commission nationale de l'informatique et des libertés). Après étude des projets de recherche, un accès est accordé à certaines variables de la cohorte (CONSTANCES Cohort 2022). L'anonymat des participants est maintenu.

##### **9.2.4.1.2 Structure des données**

Les données proviennent de questionnaires annuels adressés aux volontaires sélectionnés aléatoirement, ayant entre 18 et 69 ans à l'inclusion. Les données de la base de données nationale de l'Assurance Maladie française (Système National d'Information InterRégime de

l'Assurance Maladie, SNIIRAM) sont liées aux participants, ainsi que le registre des décès. Cela permet d'avoir des informations sur les événements sociaux et professionnels et les données de santé des participants. Des aliquotes sanguins et urinaires sont prélevés et stockés.

### 9.2.4.1.3 Forces

L'originalité de la cohorte Constances est de considérer des informations peu étudiées dans les cohortes de grande taille telle que l'impact des toxiques, du bruit, des changements de température... La fin de suivi des patients n'est pas définie ce qui permettra de rechercher des effets retardés, tels que le mode de vie ou les conditions de travail, sur le vieillissement. Par ailleurs, un lien étant effectué entre les codes de la base SNIIRAM et la cohorte, des vérifications de concordance concernant les diagnostics, événements et traitements peuvent être réalisés.

### 9.2.4.1.4 Limites

Il existe un risque de biais de sélection, puisque la participation est basée sur le volontariat, des facteurs de participation, ou de non-participation, peuvent influencer les observations et conclusions. Un biais d'attrition est possible avec les sorties d'étude au cours du temps. Par ailleurs, bien qu'élevée, la taille de la population pourra ne pas être suffisante pour étudier des événements rares, inférieurs à 1/10 000, ou bien comparer 2 modificateurs d'un risque dont le risque relatif est inférieur à 2 (Zins et al. 2010). Un des moyens pour pallier à cette limite serait de collaborer avec d'autres cohortes similaires à l'international.



#### 9.2.4.2 *UK Biobank*

Dans une démarche similaire, et antérieure, à la cohorte Constances, l'objectif de la cohorte britannique était d'inclure de nombreux patients, âgés à l'inclusion de 40 à 69 ans, en incluant leurs données cliniques et biologiques (Palmer 2007). Par ailleurs, les participants ont leurs données liées à celles de leur consommation de soin. Les inclusions ont débuté en février 2007. 500 000 participants sont suivis, âgés à l'inclusion de 40 à 69 ans (UK Biobank 2022).

##### 9.2.4.2.1 Caractère juridique et protection des données

La cohorte UK Biobank est accessible pour tout chercheur soumettant son projet auprès du comité de validation. Les données adressées aux chercheurs sont anonymisées. UK Biobank a obtenu l'approbation de la Research Tissue Bank de son comité d'éthique de recherche.

##### 9.2.4.2.2 Forces

Il s'agit d'une des plus importantes cohortes prospectives permettant l'étude d'évènements plus rares, ou de modificateurs plus fins que la cohorte Constances. Les données sur les évènements de santé sont liées grâce à l'utilisation des données du UK's National Health Service. Cette cohorte permet l'étude des effets combinés du mode de vie, de l'environnement, de la génétique sur la survenue d'évènements de santé (Collins 2012). Des données d'imagerie sont également présentes pour certains patients.

##### 9.2.4.2.3 Limites

Les limites de cette cohorte observationnelle sont les mêmes que la cohorte Constances. À savoir un biais de sélection lié à un différentiel de participation et non-participation pouvant

être associé au phénomène à l'étude. Par ailleurs, il existe un risque de biais d'attrition lié à des sorties d'étude. Ensuite, les âges à l'inclusion sont limités et ne permettront pas les mêmes études que la cohorte Constances.

### 9.3 Analyse d'image

L'imagerie médicale concerne une variété de techniques importantes, notamment en ophtalmologie, allant des imageries conventionnelles et transversales telles que le scanner, l'IRM vers les échographies oculaires, les tomographies par cohérence optique, les potentiels évoqués visuels, les électrorétinogrammes, les champs visuels ... Ces différentes modalités sont d'interprétation et de complexité différentes. Un volume important de données pourra exister pour un même individu, une cohorte, une même question de recherche. L'analyse de ces données pose à la fois des défis et des opportunités en termes de santé. Une meilleure connaissance des signes pronostics, diagnostics ou thérapeutique permettra d'adopter une prise en charge personnalisée.

Nous n'aborderons pas ici les projets en cours intégrant des données d'imagerie médicale, car cela ne concerne pas le travail ici présenté. Il paraissait cependant important d'intégrer la thématique de l'analyse d'imagerie médicale à grande échelle, constituant une base de données de grande ampleur. Les différentes sources de données précédemment décrites ont, ou cherche, à intégrer ces données d'imagerie afin d'affiner leurs critères diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

## 9.4 Accès aux données

Tout gouvernement qui adopte des méthodes et des technologies de Big Data dans le secteur de la santé devra établir des politiques proactives et durables pour protéger les données de santé des individus, c'est-à-dire en termes de confidentialité, de vie privée et de sécurité (Vayena et al. 2018).

L'absence de ces garanties peut conduire à des échecs de mise en place de structure de base de données, comme cela avait pu être le cas en Islande, de 1998 à 2003 où un projet de base de données intégrant à la fois les données de santé et de génomique et autorisant le partage avec l'industrie avait été rejeté par le public, puis abandonné (Winickoff 2006).

### 9.4.1 Accès et partage

Un cadre complet de gouvernance des données est nécessaire afin de gérer l'accès aux données. L'objectif étant de fournir les garanties nécessaires, les responsabilités et les rôles des utilisateurs. Par le passé, la majeure partie du contrôle éthique de l'utilisation des données était défini au moment de la génération des données. C'est-à-dire via la collecte du consentement éclairé, après demande ou par défaut de refus par exemple, lors du renseignement du dossier médical numérique ou non. Dans le cadre des Big Data, ce cadre éthique doit se définir dans la durée, car l'utilisation des données peut se faire des années après et sur des champs de recherche non initialement définis.

Une protection des données de la vie privée est une condition nécessaire, s'exerçant de façon proportionnée afin de ne pas freiner leur exploitation par un schéma trop contraignant. C'est à cet effet que des réformes juridiques ont vu le jour dans différents pays afin d'adapter la

protection des données à l'ère numérique. À cette fin, l'Union européenne a adopté un règlement général sur la protection des données (RGPD). Par ailleurs, l'objectif était de garantir l'accès au public de leurs données.

### **9.4.2 Qualité et sécurité**

Tout système d'information dans lequel des données de santé sont générées, stockées, gérées et utilisées doit s'adapter en permanence pour répondre à l'évolution des normes de qualité et de sécurité. Au niveau national, des stratégies efficaces d'intégration des données, d'interopérabilité et de normes de sécurité sont essentielles si l'on veut garantir la sécurité et la sûreté des données.

## 9.5 Big Data en France

À l'instar d'autres pays, et grâce à la couverture médicale obligatoire par l'Assurance Maladie, la France est dotée d'une base médico-économique de grande qualité dont nous développerons les modalités dans les sous-parties ci-dessous.

### 9.5.1 Le PMSI

Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information a été créé en 1983 et a été rendu obligatoire pour tous les établissements de santé en 1991. Initialement, celui-ci avait été créé uniquement pour mesurer l'activité médico-économique hospitalière des établissements MCO (médecine chirurgie obstétrique). 3 autres PMSI ont ensuite été créés et sont venus s'ajouter à celui-ci : le PMSI SSR (Soins de Suite et de Réadaptation), le PMSI HAD (Hospitalisation à Domicile), le PMSI RIM-P (Recueil d'Information en Psychiatrie). Les différents PMSI ont été progressivement intégrés, MCO en 1997, SSR en 2008, HAD en 2005, RIM-P en 2011. Les données du PMSI sont utilisées principalement pour le financement des établissements de santé (tarification à l'activité) et pour l'organisation de l'offre de soins (planification).

#### 9.5.1.1 *Caractère juridique et protection des données*

Les établissements de santé, les chercheurs et les institutionnels peuvent accéder aux données gratuitement sur la plateforme d'accès sécurisé aux données hospitalières. Une autorisation de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) est nécessaire. Les données sur la plateforme sont anonymisées.

### 9.5.1.2 *Structure des données*

Le PMSI est généré par l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Dans le PMSI MCO, qui nous intéresse dans le cadre de ce travail, un séjour hospitalier est identifié par un numéro d'établissement (ETA\_NUM) et un numéro de Résumé de Sortie Anonymisée du séjour (RSA\_NUM). Chaque année constitue une table. Différentes informations sont contenues dans les tables. Il existe une table des actes (code CCAM, Classification Commune des Actes Médicaux), une table des diagnostics, une table des caractéristiques du patient (âge, sexe, code géographique, mode de vie, dépendance), une table des séjours d'hospitalisation et une table de chaînage.

### 9.5.2 **Le SNIIRAM via le SNDS**

Unique en Europe, voire au monde, le système national des données de santé (SNDS) a été créé en 2016 pour développer l'usage des données de santé et constitue une avancée considérable pour analyser et améliorer la santé de la population (Tuppin et al. 2010). Géré par la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam), le SNDS vient enrichir le système informationnel historique de la Cnam et permettre de croiser de nouvelles données. Il comporte les données de l'Assurance Maladie (base du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie - SNIIRAM) ; les données des hôpitaux (base du programme de médicalisation des systèmes d'information – PMSI, voire supra) historiquement appariées au SNIIRAM ; les bases de données sur les causes médicales de décès (base du centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'institut national de santé et de la recherche médicale – CépiDc de l'Inserm) ; les données relatives au

handicap (en provenance des maisons départementales des personnes handicapées – MDPH - données de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie - CNSA).

Le SNIIRAM a été créé en 1998 à des fins de connaissance des dépenses de l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie. Il s'agit d'un entrepôt de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie dont dépendent les Français pour les soins du secteur libéral et public.

Le SNDS intègre annuellement 11 millions de séjours hospitaliers, 500 millions d'actes, 450 To de données (CoReDS 2020), pour plus de 60 millions de personnes.

### *9.5.2.1 Caractère juridique et protection des données*

La Cnam est chargée de la gestion du SNIIRAM, elle est responsable du système d'information au regard de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil), autorité indépendante compétente en matière de protection des données personnelles. Le décret d'application du SNDS prévoit une liste d'organismes bénéficiant d'accès permanents à tout ou partie du SNDS pour réaliser leurs missions de service public. En plus de cette disposition, toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut depuis avril 2017 accéder aux données du SNDS sur autorisation de la Cnil, en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public. Pour l'instant, les laboratoires pharmaceutiques et les assurances privées ne peuvent avoir accès à la base, ce qui est un sujet de débat et sera probablement amené à évoluer. La loi prévoit la possibilité d'accès à une extraction des données du SNDS, pour tout demandeur, public comme privé, sur un projet d'intérêt public à des fins de recherche, d'étude et d'évaluation dans le domaine de la santé. Les étapes de la procédure standard d'accès aux données

consiste en 1- une demande d'autorisation auprès du Health Data Hub, qui sera ensuite transmis par ce dernier au 2- Comité Éthique et Scientifique pour les recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé, qui émettra un avis sur la méthodologie scientifique. 3- la Cnil donnera une autorisation pour le projet sous 2 mois. Enfin 4- après signature d'une convention les données nécessaires à l'étude seront mises à dispositions dans un espace projet dédié, sous 2 mois.

### 9.5.2.2 *Structure des données*

Le SNIIRAM comporte les informations concernant le bénéficiaire dont l'âge, le sexe et le lieu de résidence (département et commune), ainsi qu'éventuellement la notion de bénéfice de la couverture maladie universelle, d'affection de longue durée (ALD) ou de maladie professionnelle et, le cas échéant, la date de décès (voir Figure 5. Structure du SNDS). Des informations concernant les praticiens ayant réalisé les soins sont également présentes telles que l'âge, le sexe, la modalité et le lieu d'exercice et la spécialité. La base comporte également des codages détaillés des médicaments délivrés (date de dispensation des médicaments remboursés, conditionnement et nombre d'unités), des procédures, des affections de longue durée, des dispositifs médicaux et des prélèvements biologiques (sans leurs résultats). Ces informations ambulatoires sont couplées aux données d'hospitalisation du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI [date d'admission, durée, codes de la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes 10e édition (CIM-10) pour le diagnostic principal et associé, actes médicaux...]) par le biais d'un numéro d'identification personnel unique (NIR).



Les données peuvent être présentées de façon agrégée, il s'agit des Datamarts, permettant par exemple un suivi des dépenses, une analyse de l'offre de soins libéraux, des consommations en actes de biologie ... Une base de données individuelle exhaustive des bénéficiaires (DCIR, Datamart de consommation interrégime), qui est celle utilisée dans les études présentées ici, permettant de réaliser des études sur la consommation de soins. Enfin un échantillon général des bénéficiaires (EGB) comportant environ 1% de la population française.

### 9.5.3 L'EGB

L'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) est un échantillon représentatif au 1/97<sup>ème</sup> par sexe et par âge de la population protégée présente dans le DCIR. Aujourd'hui, près de 660 000 personnes en font partie (Bezin et al. 2017). Il permet en particulier de réaliser des études longitudinales, car on y trouve à la fois les informations des consommateurs et des non-consommateurs de cette population sur un historique qui sera de 20 ans en 2023. Les données de consommations des bénéficiaires du DCIR et des PMSI MCO et HAD y figurent. L'EGB ne permet pas de réaliser des études régionales ou départementales ni des études sur les maladies rares (De Roquefeuil L et al. 2009). Selon la question de recherche et surtout le nombre de sujets nécessaires, la conception de la méthode nécessitera l'utilisation de la base de données nationale plutôt que la base de données EGB. C'est par exemple le cas de l'étude d'un évènement rare comme les endophtalmies qui nécessitera l'entièreté de la base SNIIRAM. En effet, sur la première base de 4 ans, « seulement » 444 cas d'endophtalmies ont été observés et étudiés entre 2012 et 2015, un échantillon au 1/97<sup>e</sup> du SNIIRAM, l'EGB, aurait potentiellement permis d'observer 5 endophtalmies ce qui aurait été insuffisant pour l'étude des facteurs associés à la survenue d'endophtalmie après IVT. De même pour l'étude de

l'interaction entre 2 maladies peu fréquentes l'EGB sera sous-dimensionné, cela était par exemple le cas lorsque nous nous sommes intéressés à l'effet des traitements antiparkinsoniens sur le devenir de la DMLA exsudative. En effet, si plus de 200 000 patients traités pour DMLA exsudatives ont été considérés pour l'analyse, seulement 9117 étaient traités par dopaminergiques et autres dopaminergiques. L'EGB aurait encore une fois été insuffisant. En revanche, il peut s'avérer suffisant pour suivre des consommations de soin sur une population de grande taille comme nous l'avons fait dans notre étude collaborative avec l'équipe de Bordeaux (Cougnard-Grégoire et al. 2020).

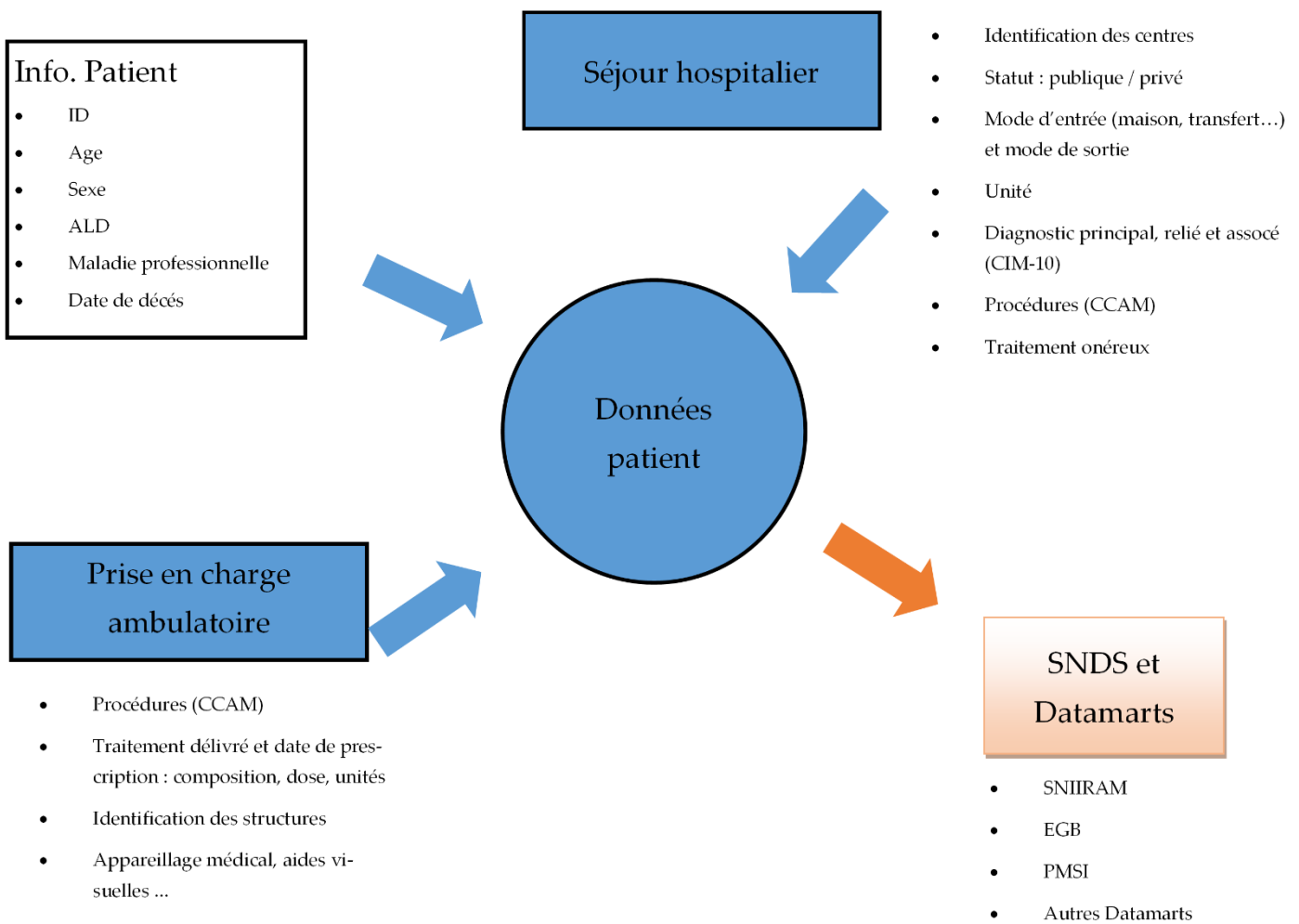


Figure 5. Structure du SNDS

#### 9.5.4 Forces du SNDS

Il s'agit d'une des plus grandes bases de données, à l'échelle d'un pays, comprenant la quasi-totalité des Français, ainsi que l'ensemble de leur consommation de soins remboursés. De fait, il n'existe pas de biais de sélection contrairement à d'autres bases médico-économiques, liées à la souscription à un organisme d'assurance publique ou privée. De même, il n'existe pas de condition d'âge, de pathologie ... pour être couvert par l'Assurance Maladie et donc être dans la base. Les délivrances médicamenteuses détaillées sont présentes dans la base.

Les données du SNDS peuvent être, après accord, chaînées avec d'autres données, par exemple de cohorte telle que pour la cohorte Constances (Scailteux et al. 2019).

#### 9.5.5 Limites

On ne trouve pas dans le SNDS de résultat d'examen clinique (tension artérielle, poids, acuité visuelle, pression intraoculaire) ou paraclinique (imagerie, données biologiques).

L'absence de pression artérielle, de taux d'hémoglobine, de stade de la maladie (score TNM pour le cancer, stade NYHA pour l'insuffisance cardiaque...) ou de résultats d'IRM par exemple. Le motif de consultation n'est pas connu et doit être établi par des proxys (algorithme décisionnel basé sur les différents codes). Il peut par ailleurs exister des erreurs de codages, même si les informations renseignées sont analysées pour des erreurs et vérifiées aléatoirement (Tuppin et al. 2010). Les médicaments, hors médicaments onéreux ou spécifiques, ne sont pas codés lors de séjours hospitaliers. Il y a peu de données sociales ou d'habitudes de vie. Le niveau d'études, le niveau de revenus ou la catégorie socioprofessionnelle des assurés, dont l'influence sur la consommation de soins a été largement démontrée sont absents. Le SNDS ne contient que des informations concernant les

soins effectivement remboursés. Ni l'automédication ni la consommation de médicaments prescrits, mais non remboursés ne peuvent être mesurées. Par ailleurs, les données donnant lieu à une valorisation financière seront toujours mieux renseignées que les autres données. Il est parfois nécessaire de tester les algorithmes d'identification de conditions médicales afin d'en valider les performances en termes de sensibilité et de spécificité (Goueslard et al. 2016; Scailteux et al. 2019). Par ailleurs, il s'agit d'une architecture complexe et volumineuse répartie en de nombreuses tables dont la maîtrise est conditionnée à des formations spécifiques. Enfin, il repère les pathologies à travers la consommation de soins : une étude de prévalence d'une maladie ne pourra donc être possible que si elle donne lieu à un traitement. En effet, s'il est possible d'étudier la prévalence de la DMLA exsudative par la consommation d'antiVEGF, l'identification des patients souffrant de DMLA atrophique reste impossible en l'absence de traitement actuellement (Creuzot-Garcher et al. 2022).

## 9.6 Comparaison des bases de données

Tableau 4. Caractéristiques de différentes "Big data" dans le monde

Nom	Iris Registry	FRB	Medicare	SNDS	Cohorte Constances	UK Biobank
<b>Pays</b>	États-Unis	International (20 pays)	États-Unis	France	France	Royaume-Uni
<b>Type</b>	Registre	Registre	Base Medico-administrative	Base Medico-administrative	Base biomédicale liée à une base médico-administrative	Base biomédicale
<b>Taille de la base</b>	400 millions de visites	600 000 visites, 30 000 patients	54 millions de patients, dont 46 millions âgés de plus de 65 ans	66 millions de patients, 99% de la population française	220 000 patients, échantillon de structure d'âge, sexe, région, représentatifs de la population française	500 000 patients, âgés à l'inclusion de 40 à 69 ans
<b>Profondeur de la base</b>	Depuis 2014	Depuis 2007	Depuis 1991, avec une augmentation progressive, notamment : À partir de 2011 augmentation du nombre de diagnostics renseignés À partir de 2014 expansion de l'éligibilité (University of Michigan 2022)	Depuis 2002	Depuis 2010	Depuis 2006
<b>Mode de collection</b>	Envoi direct depuis EHR ou interface web	Interface web ou envoi direct depuis EHR	Données des résumés de remboursement	Données de remboursement	Questionnaires, prélèvements biologiques, données génétiques, base de remboursement (SNIIRAM)	Données cliniques et biologiques

Nom	Iris Registry	FRB	Medicare	SNDS	Cohorte Constances	UK Biobank
<b>Structure</b>	Données de diagnostics, d'actes, données fonctionnelles et interprétation d'imagerie	Données de diagnostics, d'actes, données fonctionnelles et interprétation d'imagerie	Diagnostics, procédures, données sociodémographiques	Diagnostics, procédures, données sociodémographiques, affections de longue durée, transports, thérapies L'échantillon généraliste des bénéficiaires est une fraction du SNIIRAM (1/97 <sup>e</sup> de la base totale)	Données issues de questionnaires annuels liés à des aliquotes sanguins et urinaires, et des données médico-administratives	Examen cliniques et aliquotes sanguins et urinaires
<b>Protection des données</b>	Anonymisation avec contrôle et accès des données pour le praticien responsable du patient	Anonymisation avec contrôle et accès des données pour le praticien responsable du patient	Anonymisation et contrôle d'accès spécifique	Anonymisation et contrôle d'accès spécifique	Anonymisation et autorisation d'accès selon les projets soumis aux équipes de recherche	Anonymisation et autorisation d'accès selon les projets soumis aux équipes de recherche
<b>Forces</b>	Intégration dans le flux de données Incitation financière au rapport Inclusion de l'ensemble des pathologies prises en charge Études coût-efficacité possibles Visualisation des performances Multicentrique	Intégration dans le flux de données Visualisation des performances Parcimonie des données au recueil Multicentrique et international	Quasi-exhaustivité de la population âgée de plus de 65 ans Puissance statistique Lien possible avec d'autres sources de données	Puissance statistique Quasi-exhaustivité de la population française, sans condition d'âge ou de pathologie Lien possible avec d'autres sources de données Délivrance médicamenteuse détaillée dans la base	Nombreuses pathologies autres qu'ophtalmologiques prises en charge et pouvant être considérées Étude d'influences environnementales Suivi prolongé Données génétiques Analyse de concordance possible entre les	Cohorte de taille importante, permettant l'étude d'évènements ou pathologies rares Données cliniques Données génétiques Étude d'influences environnementales Données d'imageries pour certains patients

Nom	Iris Registry	FRB	Medicare	SNDS	Cohorte Constances	UK Biobank
					questionnaires et la base SNIIRAM	
<b>Limites</b>	<p>Pas de randomisation et biais de sélection dans les prises en charge</p> <p>Pas de données concernant les évènements systémiques, antécédents autres qu'ophtalmologiques</p> <p>Pas de données d'imagerie</p> <p>Coût de fonctionnement et de maintien</p>	<p>Toutes les pathologies ophtalmologiques ne sont pas encore recensées</p> <p>Double saisie parfois nécessaire</p> <p>Difficulté pouvant être rencontrée dans la mise en conformité des lois de protection de données entre l'Australie et le pays incluant</p> <p>Pas de randomisation et biais de sélection dans les prises en charge</p> <p>Pas de données concernant les évènements systémiques, antécédents autres qu'ophtalmologiques</p> <p>Pas de données d'imagerie</p>	<p>Données de la base influencées par leur valorisation financière</p> <p>Pas d'information clinique (TA, poids, sévérité, classification du cancer) ou paraclinique (glycémie, imagerie ...)</p> <p>Information partielle sur les médicaments si pas de couverture Part D</p> <p>Ne permet pas d'étude sur la population de moins de 65 ans et pas de généralisation à toute la population</p>	<p>Données de la base influencées par leur valorisation financière</p> <p>Pas d'information clinique (TA, poids, sévérité, classification du cancer) ou paraclinique (glycémie, imagerie ...)</p> <p>Nécessité de validation de certains algorithmes</p> <p>d'identification de conditions médicales</p>	<p>Probable faible représentation de certaines pathologies, notamment ophtalmologique</p> <p>Ne permet pas l'analyse d'évènements ou pathologies rares</p> <p>Biais de sélection, car la participation est basée sur le volontariat</p>	<p>Biais de sélection</p> <p>Le caractère généralisable est limité par les âges à l'inclusion</p>

## 9.7 Le projet EPISAFE

Le projet EPISAFE, Epidemiology and Safety, a émergé de la reconnaissance d'une limitation des études épidémiologiques ou interventionnelles actuelles dans la détermination des effets des différentes interventions ophtalmologiques.

En effet, il existe une augmentation importante des modalités thérapeutiques et de prise en charge de différentes pathologies rétiniennes, cornéennes, glaucomateuses ... nécessitant une évaluation de leur sécurité et des évaluations post-marketing paraissent indispensables.

Cependant, les essais de phase 2 et 3 sont, par design, d'une puissance insuffisante pour analyser la survenue d'évènements indésirables rares, mais au pronostic sévère, tels que les endophtalmies, les décollements de rétine, les risques cardio-vasculaires. Les remontées de pharmacovigilance ou de matériovigilance d'effets indésirables pourront être insuffisantes : par sous-déclaration, par erreur de renseignement. Des registres de grande taille, multicentriques, Européens et internationaux ont donc été développés, tels que le registre IRIS et le FRB. Cependant encore une fois ils peuvent être de taille insuffisante ou bien non-représentatifs et ne permettront donc pas d'établir de conclusion ou pourront limiter leur généralisation.

Dans ce contexte, une source de donnée pouvant permettre de s'affranchir de cette limite de taille et de représentativité semble être les bases de données médico-administratives. Comme nous avons pu le voir plus haut, un intérêt particulièrement important est porté par les



différents pays sur ces bases de données, dont la collection à des fins de valorisation et d'analyse financière avait déjà été initiée.

Le Système National des Données de Santé (voir Le SNIIRAM via le SNDS) collecte les informations de remboursement public et privé, ambulatoire et hospitalier de la quasi-intégralité de la population française. Il s'agit donc de l'une des plus importantes bases de données médico-administratives, couvrant plus de 66 millions d'habitants. Les travaux sur cette base ont conduit à de nombreuses publications dans différents champs tels que la recherche de complication obstétricale (Goueslard et al. 2016), l'intérêt de l'antibioprophylaxie peropératoire ophtalmologique (Creuzot-Garcher et al. 2016), la couverture vaccinale (Fagot et al. 2011), l'efficacité thérapeutique des hypocholestérolémiants sur la survenue d'évènements cardio-vasculaires (Neumann et al. 2014) ...

Les collaborateurs du projet EPISAFE ont l'habitude de travailler ensemble sur des projets qui concernent l'épidémiologie en ophtalmologie. En effet ils ont travaillé et continuent de travailler sur les données issues de la cohorte 3C (études des 3 Cités, Bordeaux, Dijon, Montpellier) (Daien et al. 2011; Carrière et al. 2013; Daien et al. 2014; Cougnard-Grégoire et al. 2016; Creuzot-Garcher et al. 2016; Arnould et al. 2019; Merle et al. 2021; Arnould et al. 2022). Par ailleurs, cette équipe est constituée d'ophtalmologistes, d'épidémiologistes et de biostatisticiens.

### **9.7.1 Études réalisées**

Nous présentons ici les différents travaux réalisés par les équipes du projet EPISAFE (voir Tableau 3. Études EPISAFE publiées), hors ceux présentés dans ce travail de thèse, et leurs

principaux résultats. À partir des conclusions de ces études transparaît l'apport essentiel de ces études dans la progression de la connaissance sur la sécurité des procédures ophtalmologiques.

Tableau 5. Études EPISAFE publiées

Titre	Population	Base de données	Résultats	Conclusions
<b>Chirurgie de cataracte</b>				
<b>Incidence and Characteristics of Cataract Surgery in France from 2009 to 2012: A National Population Study (Daïen et al. 2015)</b>	1 817 865 patients, 2 717 203 yeux ayant bénéficié de chirurgies de cataracte	PMSI	Augmentation de 14% du nombre annuel de chirurgie de cataracte entre 2009 et 2012 65.9/1000 personne année opéré de cataracte entre 80 et 89 ans Durée médiane entre 2 chirurgies était de 29 jours (écart interquartile, 14-86 jours) Un taux de rupture capsulaire postérieur de 0.20%	Les ruptures capsulaires augmentent le risque d'endophtalmie
<b>Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014 (Creuzot-Garcher et al. 2016)</b>	3 983 525 patients, 6 371 242 yeux ayant bénéficié de chirurgies de cataracte	PMSI	L'incidence d'endophtalmie après chirurgie de cataracte a diminué de 0.145% à 0.053% sur 10 ans Cette baisse serait en lien avec l'utilisation d'antibiotiques intracaméculaire Les facteurs associés avec un sur risque d'endophtalmie sont la rupture capsulaire postérieure, la chirurgie combinée, le sexe masculin	La cefuroxime intracaméculaire protège du risque d'endophtalmie
<b>Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study (Daïen et al. 2015)</b>	1 787 021 patients, 2 680 167 yeux ayant bénéficié de chirurgies de cataracte	PMSI	Le risque de décollement de rétine était de 0.99% à 4 ans de la chirurgie Le risque diminuait avec l'âge du patient et était le plus faible après 75 ans	Le risque de décollement de rétine à 4 ans de la chirurgie de cataracte est de 1% Une attention particulière doit être portée en post opératoire aux patients jeunes ou myopes forts et

Titre	Population	Base de données	Résultats	Conclusions
<b>Incidence and Characteristics of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery (Daien et al. 2016)</b>	13 556 patients, 19 980 yeux ayant bénéficié de chirurgies de cataracte	ERASME, Extraction Recherches Analyses pour un Suivi Médico-Économique ; Base de données régionale (Languedoc-Roussillon)	Les facteurs de risque de décollement de rétine étaient : un âge jeune, une myopie forte, une vitrectomie pour rupture capsulaire, un sexe masculin, des antécédents de diabète  L'incidence de l'œdème maculaire cystoïde après chirurgie de cataracte, à 2 ans, était de 0.95% L'incidence était plus élevée chez les hommes et les jeunes patients	d'autant plus avec la conjonction des deux  Une attention particulière doit être portée aux jeunes patients présentant un risque augmenté d'œdème maculaire après chirurgie de cataracte
<b>Effectiveness and Safety of an Intracameral Injection of Cefuroxime for the Prevention of Endophthalmitis After Cataract Surgery With or Without Perioperative Capsular Rupture (Daien et al. 2016)</b>	2 434 008 patients, 3 351 401 yeux ayant bénéficié de chirurgies de cataracte	PMSI ERASME	L'incidence des endophtalmies post-opératoire a diminué de 2010 à 2014, parallèlement à l'utilisation de la céfuroxime en chambre antérieure L'utilisation de céfuroxime n'était pas associée à une augmentation de l'incidence d'œdème maculaire En cas de rupture capsulaire, l'utilisation intracaméculaire de céfuroxime protégeait du risque d'endophtalmie sans augmentation du risque d'œdème maculaire	La céfuroxime intracaméculaire protège du risque d'endophtalmie en cas de rupture capsulaire sans augmenter le risque d'œdème maculaire postopératoire
<b>Is combined cataract surgery associated with acute postoperative endophthalmitis? A nationwide</b>	6 260 477 yeux ayant bénéficié de chirurgies de cataracte et 115 468 yeux ont bénéficié d'une	PMSI	Les chirurgies combinées sont plus à risque d'endophtalmie que la chirurgie de cataracte seule (IRR : 1.38)	Il existe une augmentation du risque d'endophtalmie après chirurgie de cataracte combinée à une chirurgie vitréorétinienne

Titre	Population	Base de données	Résultats	Conclusions
<b>study from 2005 to 2014 (Creuzot-Garcher et al. 2019)</b>	chirurgie de cataracte associée à une autre chirurgie.		Cette incidence était uniquement augmentée lors de chirurgies de cataracte combinées aux vitrectomies	
<b>Incidence and Characteristics of Congenital Cataract Surgery in France from 2010 to 2012: The EPISAFE Program (Daien et al. 2017)</b>	532 enfants de moins de 1 an ayant eu une chirurgie de cataracte	PMSI	2.1 / 10 000 naissances bénéficient d'une chirurgie de cataracte durant la première année La chirurgie de cataracte est réalisée plus tôt s'il existe une atteinte unilatérale 76.5% avec implantation d'une lentille intraoculaire	Cette étude confirme l'incidence des chirurgies de cataracte chez les enfants de moins de 1 an
<b>Glaucome et chirurgies filtrantes</b>				
<b>Trends in operating room-based glaucoma procedures in France from 2005 to 2014: a nationwide study (Bron et al. 2017)</b>	136 115 patients, 203 570 chirurgies filtrantes	PMSI	La proportion de trabéculotomies a progressivement diminué sur 10 ans au profit des autres techniques	Il existe un switch des techniques de chirurgie filtrante en France, des trabéculotomies vers les sclérectomies, drainages de l'humeur aqueuse et destruction des corps ciliaires
<b>Cataract extraction and intraocular pressure-lowering agents delivery: A nationwide French study between 2005 and 2017 (Chamard et al. 2021)</b>	1 194 patients, 597 chirurgies de cataracte bilatérale et 597 sans chirurgie oculaire	SNIIRAM	Environ ¼ des patients initialement sous traitement pour la pression intraoculaire ont pu diminuer leurs traitements après chirurgie de cataracte	Cette étude confirme l'effet pressionnel bénéfique de la chirurgie de cataracte
<b>Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008-2016 (Chamard et al. 2020)</b>	12 454 patients	EGB	Augmentation du risque de conversion vers une chirurgie filtrante en cas de consommation de collyres préservés (associés ou non à d'autres collyres non préservés)	Il est important de favoriser l'utilisation de collyres non préservés

Titre	Population	Base de données	Résultats	Conclusions
<b>National Health Care data system analysis of glaucoma surgery activity in France in 2016 (Dufournet et al. 2022)</b>	16 854 chirurgies filtrantes	SNIIRAM	L'incidence annuelle de chirurgie filtrante était de 40.8 pour 100 000 habitants Une proportion importante des chirurgiens avait plus de 55 ans	Il est important de former de jeunes chirurgiens à la pratique de chirurgies filtrantes
<b>Chirurgies vitéo-rétiniennes et décollements de rétine</b>				
<b>Incidence of acute postoperative endophthalmitis following macular surgery in France between 2006 and 2016 (Ben Ghezala et al. 2020)</b>	152 034 chirurgies maculaires	PMSI	Les chirurgies de membrane épirétinienne étaient plus à risque d'endophtalmie que celles pour trou maculaire Le passage à la chirurgie sans suture a été initialement accompagné d'une hausse des endophtalmies	Le tamponnement par gaz semble expliquer la différence de risque d'endophtalmie Une vigilance particulière sur le geste et l'asepsie en cas de chirurgie sans suture doit être portée
<b>Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in France from 2010 to 2016: seasonal and geographical variations (Ben Ghezala et al. 2021)</b>	101 085 premier épisode de décollements de rétine rhegmatogène (DRR)	PMSI	L'incidence annuelle de DRR était de 21.97 pour 100 000 habitants Il existe des variations saisonnières de l'incidence de DRR	Une étude confirmant la saisonnalité des DRR serait pertinente afin d'adapter les capacités de prise en charge des urgences rétinienne
<b>Impact of COVID-19 lockdown on surgical procedures for retinal detachment in France: a national database study (Baudin et al. 2021)</b>	45 676 chirurgies pour décollement de rétine rhegmatogène ont été réalisées entre janvier et juillet 2017 à 2020.	PMSI	Durant le premier confinement pour contrer la transmission de la COVID-19 en France, une diminution de 41.6% des procédures pour décollement de rétine a été observée Sans activité compensatoire après confinement	Une vigilance et une information des populations sont primordiales en situation pandémique afin de maintenir l'accès aux soins pour des problèmes ophtalmologiques urgents et à acuité visuelle récupérable
<b>Organisation des soins</b>				

Titre	Population	Base de données	Résultats	Conclusions
<b>Trends in the Use of Eye Care Services in Adults Treated for Diabetes between 2008 and 2017 in France: A Nationwide Study (Cougnard-Grégoire et al. 2020)</b>	196 134 patients de plus de 18 ans traités pour un diabète	EGB	Moins de 50% des patients traités pour un diabète se sont rendu annuellement chez leur ophtalmologiste Le nombre d'OCT et d'IVT réalisés a augmenté au cours du temps	Il est important de mettre l'accent sur l'adhérence aux recommandations de suivi ophtalmologique chez les patients diabétiques

Le projet EPISAFE a donc montré son intérêt dans la description et l'étude des interventions ophtalmologiques. Les conclusions tirées de ces différentes études ont participé aux modifications des pratiques ophtalmologiques et à la sensibilisation sur l'épidémiologie des pathologies ophtalmologiques. C'est dans ce cadre collaboratif que s'intègre ce travail de thèse portant sur l'étude des endophtalmies après procédure ophtalmologique.



## 9.8 Population à l'étude

Une demande spécifique d'extraction auprès du SNDS a été autorisée dans le cadre du projet « Iatrogénie en ophtalmologie » a permis de mener à bien nos études. L'objectif principal de ce projet était d'étudier l'évolution de la fréquence des endophtalmies après procédures ophtalmologiques et dans les objectifs secondaires d'en étudier les facteurs associés.

Les critères d'extractions étaient :

- Les patients ayant eu une hospitalisation avec un diagnostic (Diagnostic principal, associé ou relié) des endophtalmies H440, H441, H451 ; ou pour décollement de rétine (H330, H332, H334, H335)
- Les patients ayant bénéficié d'une procédure faisant partie des chapitres suivants de la CCAM, en hospitalisation ou en consultation :
  - o 02.01.08 : Ponction et prélèvement de l'œil et de l'orbite
  - o 02.01.09 : Biopsie de l'œil et de l'orbite
  - o 02.01.11 : Autres actes diagnostiques sur l'œil et ses annexes
  - o 02.02.02 : Destruction de lésion de paupière
  - o 02.02.03 : Exérèse de lésion du sourcil et de la paupière
  - o 02.03.05 : Exérèse de l'appareil lacrymal
  - o 02.04.01 : Actes thérapeutiques sur la conjonctive bulbaire
  - o 02.04.02 : Actes thérapeutiques sur la cornée
  - o 02.04.03 : Actes thérapeutiques sur l'iris, le corps ciliaire et la chambre antérieure de l'œil
  - o 02.04.04 : Actes thérapeutiques sur le cristallin
  - o 02.04.05 : Actes thérapeutiques sur la rétine, la choroïde, le corps vitré, la sclère [sclérotique] et le segment postérieur de l'œil
  - o 02.04.06 : Actes thérapeutiques sur le bulbe oculaire
  - o 02.05 : Actes thérapeutiques sur l'orbite et les organes accessoires de l'œil
- Les patients ayant bénéficié d'une procédure selon les codes CCAM, en hospitalisation ou en consultation : BAFA019, BHNL001, BFLA002, BFLA900, BGBA002, BGFA008,

entre 2008 et 2018.

Les données étaient celles individuelles, au niveau national, des régimes obligatoires d'Assurance Maladie et des sections locales mutualistes. Les tables extraites concernées, les

données de consommations individuelles (DCIR), les données d'hospitalisation (PMSI), médico-administratives (ALD), le référentiel des bénéficiaires. L'ensemble étant disponible sur un espace projet en ligne (portail SNDS), sous SAS entreprise.

Le volume de données concerné était de 13 799 352 actes, pour 8 490 586 patients uniques.

## 9.9 Données à l'étude

### 9.9.1 Les procédures ophtalmologiques

Les procédures intraoculaires ont été identifiées sur la base de leurs codes de facturation (codes CCAM, Codage des actes médicaux) et regroupées selon la structure anatomique impliquée, en considérant les chirurgies combinées (voir Tableau 4. Annexe 1. Liste des actes ophtalmologiques considérés). La date de l'intervention a été définie comme la date index si elle a été effectuée dans les 42 jours précédant l'infection (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995).

Il pouvait exister une double déclaration, notamment de l'activité externe libérale réalisée dans des structures privées ou bien de l'activité libérale réalisée dans les établissements publics. En conséquence l'algorithme de la CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie) a été utilisé afin de ne pas prendre d'information redondante et de choisir celle exhaustive (Health Data Hub 2022)(voir Figure 6. Flow chart des attributions de source d'intérêt pour les actes cotés dans les Datamarts PMSI et DCIR).

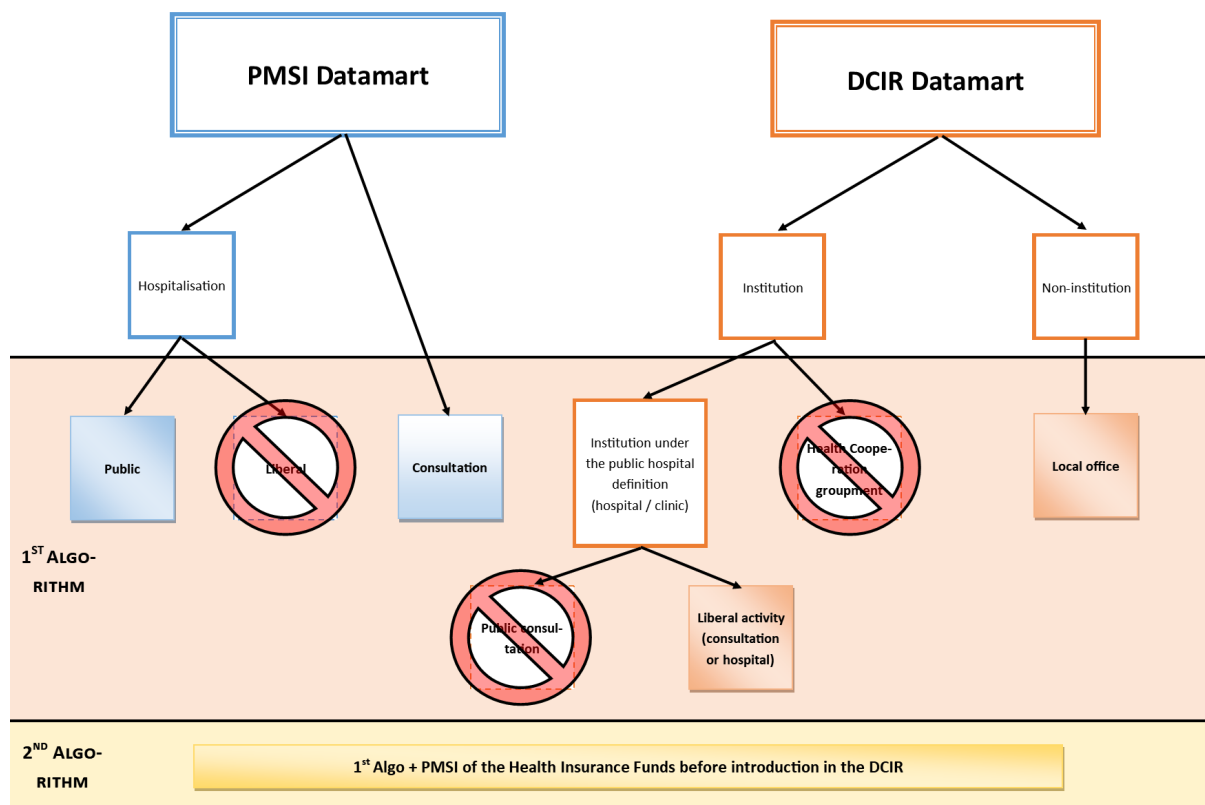


Figure 6. Flow chart des attributions de source d'intérêt pour les actes cotés dans les Datamarts PMSI et DCIR

### 9.9.1.1 Les IVTs

Les IVTs étaient cherchées en hospitalisation et consultations grâce au code de facturation (CCAM, BGLB001), « Injection d'agent pharmacologique dans le corps vitré ». La date index était définie en consultation par la date de code et en hospitalisation par le délai additionné à la date d'entrée. Un nombre de procédures pour IVT était retenu à 2 dans les quelques cas où le nombre d'exécutions était supérieur ou égal à 2.

#### 9.9.1.1.1 Les produits

Dans les tables de délivrances annuelles ont été recherché les différentes prescriptions d'intérêt, notamment les délivrances d'Anti-VEGF de corticostéroïdes injectables. Un code

CIP (Code Identifiant de Présentation) permet grâce à une table de référence de connaître la classe ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification), la présentation, le nombre d'unités et la dose. Un nombre de boîtes délivrées est renseigné. Le caractère prérempli des produits était lié au CIP, c'est-à-dire que chaque produit ayant plusieurs conditionnements avait plusieurs codes CIP correspondants.

## Matériels et Méthodes

Tableau 6. Agents thérapeutiques des IVTs

Nom du produit	Libellé ATC5	Code ATC	Libellé CIP	Code CIP	Classe thérapeutique	Composant	Caractère prérempli
ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE	TRIAMCINOLONE	H02AB08	KENACORT RETARD 40 mg/1 ml, suspension injectable	3055875	Corticoïde	Triamcinolone	0
ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE	TRIAMCINOLONE	H02AB08	KENACORT RETARD 80 mg/2 ml, suspension injectable	3158457	Corticoïde	Triamcinolone	0
TRIAMCINOLONE (DIACETATE DE)	TRIAMCINOLONE	H02AB08	TEDAROL 50 mg/2 ml, suspension injectable en seringue	3160951	Corticoïde	Triamcinolone	1
HEXACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE	TRIAMCINOLONE	H02AB08	HEXATRIONE 2 POUR CENT, suspension injectable	3184130	Corticoïde	Triamcinolone	0
ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE	TRIAMCINOLONE	H02AB08	KENACORT RETARD 40 mg/1 ml, suspension injectable	3400930558751	Corticoïde	Triamcinolone	0
ACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE	TRIAMCINOLONE	H02AB08	KENACORT RETARD 80 mg/2 ml, suspension injectable	3400931584575	Corticoïde	Triamcinolone	0
TRIAMCINOLONE (DIACETATE DE)	TRIAMCINOLONE	H02AB08	TEDAROL 50 mg/2 ml, suspension injectable en seringue	3400931609513	Corticoïde	Triamcinolone	1
HEXACÉTONIDE DE TRIAMCINOLONE	TRIAMCINOLONE	H02AB08	HEXATRIONE 2 POUR CENT, suspension injectable	3400931841302	Corticoïde	Triamcinolone	0
DEXAMÉTHASONE	DEXAMETHASONE	S01BA01	OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen	4940711	Corticoïde	Dexamethasone	1
DEXAMÉTHASONE	DEXAMETHASONE	S01BA01	OZURDEX 700 microgrammes, implant intravitréen	3400949407118	Corticoïde	Dexamethasone	1
		S01BA15	ILUVIEN 190MCG IMP INTRAVITREEN 1	2228581	Corticoïde	Dexamethasone	1
		S01BA15	ILUVIEN 190MCG IMP INTRAVITREEN 1	3400922285818	Corticoïde	Dexamethasone	1
VERTÉPORFINE	VERTEPORFIN	S01LA01	VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion	3553076	IVT	Verteporfin	0
VERTÉPORFINE	VERTEPORFIN	S01LA01	VISUDYNE 15 mg, poudre pour solution pour perfusion	3400935530769	IVT	Verteporfin	0
		S01LA03	MACUGEN 0,3MG SOL INJ 1/,09 ML	3732838	Anti-VEGF	Pegaptanib	1
PÉGAPTANIB OCTASODIUM	PEGAPTANIB	S01LA03	MACUGEN 0,3 mg, solution injectable	3826083	Anti-VEGF	Pegaptanib	1
		S01LA03	MACUGEN 0,3MG SOL INJ 1/,09 ML	3400937328388	Anti-VEGF	Pegaptanib	1
PÉGAPTANIB OCTASODIUM	PEGAPTANIB	S01LA03	MACUGEN 0,3 mg, solution injectable	3400938260830	Anti-VEGF	Pegaptanib	1
		S01LA04	LUCENTIS 2,3MG SOL INJ FL 1	2760548	Anti-VEGF	Ranibizumab	0
RANIBIZUMAB	RANIBIZUMAB	S01LA04	LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue	2767119	Anti-VEGF	Ranibizumab	1

## Matériels et Méthodes

		S01LA04	LUCENTIS 2,3MG SOL INJ FL 1	3000783	Anti-VEGF	Ranibizumab	0
<i>RANIBIZUMAB</i>	RANIBIZUMAB	S01LA04	LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable	3781015	Anti-VEGF	Ranibizumab	0
		S01LA04	LUCENTIS 2,3MG SOL INJ FL 1	3400927605482	Anti-VEGF	Ranibizumab	0
<i>RANIBIZUMAB</i>	RANIBIZUMAB	S01LA04	LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable en seringue	3400927671197	Anti-VEGF	Ranibizumab	1
		S01LA04	LUCENTIS 2,3MG SOL INJ FL 1	3400930007839	Anti-VEGF	Ranibizumab	0
<i>RANIBIZUMAB</i>	RANIBIZUMAB	S01LA04	LUCENTIS 10 mg/ml, solution injectable	3400937810159	Anti-VEGF	Ranibizumab	0
		S01LA05	EYLEA 4 MG SOL INJ SER 1	2678350	Anti-VEGF	Aflibercept	1
<i>AFLIBERCEPT</i>	AFLIBERCEPT	S01LA05	EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon	2678367	Anti-VEGF	Aflibercept	0
		S01LA05	EYLEA 4 MG SOL INJ SER 1	3400926783501	Anti-VEGF	Aflibercept	1
<i>AFLIBERCEPT</i>	AFLIBERCEPT	S01LA05	EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon	3400926783679	Anti-VEGF	Aflibercept	0

#### 9.9.1.1.1 Bevacizumab

Le bevacizumab faisant partie des molécules onéreuses, sa délivrance se trouve dans la table des UCD (unité commune de dispensation). Avant 2015, le bevacizumab à la posologie oculaire était reconstitué à partir d'un conditionnement plus important utilisé en oncologie, de 4mL (équivalent à 100mg de bevacizumab) et de 16 mL (équivalent 400mg). Après septembre 2015 il existe une UCD spécifique pour la présentation ophtalmologique. Dans cette table de délivrance existent des modificateurs de la prescription de bevacizumab, tels que le fractionnement, le nombre de produits prescrits permettant un calcul du nombre de mg délivré. La dose intraoculaire dispensée est de 1.25mg dans 0.1mL injecté. Cependant pour les UCD non spécifiques de l'ophtalmologie, les dosages calculés n'étaient pas tous à 1.25mg (voir Figure 2. Distribution des doses cumulées de bevacizumab). Il fallait donc établir un seuil de dose délivrée correspondant à du bevacizumab pour injection intravitréenne, dans notre population sélectionnée, rappelons-le, pour avoir bénéficié d'actes ophtalmologiques. Nous rappelons que le bevacizumab en chimiothérapie peut être utilisé dans les indications que sont les cancers bronchopulmonaires, digestifs et cancers du sein. En ophtalmologie, il s'agira des néovaisseaux cornéens et réiniens.



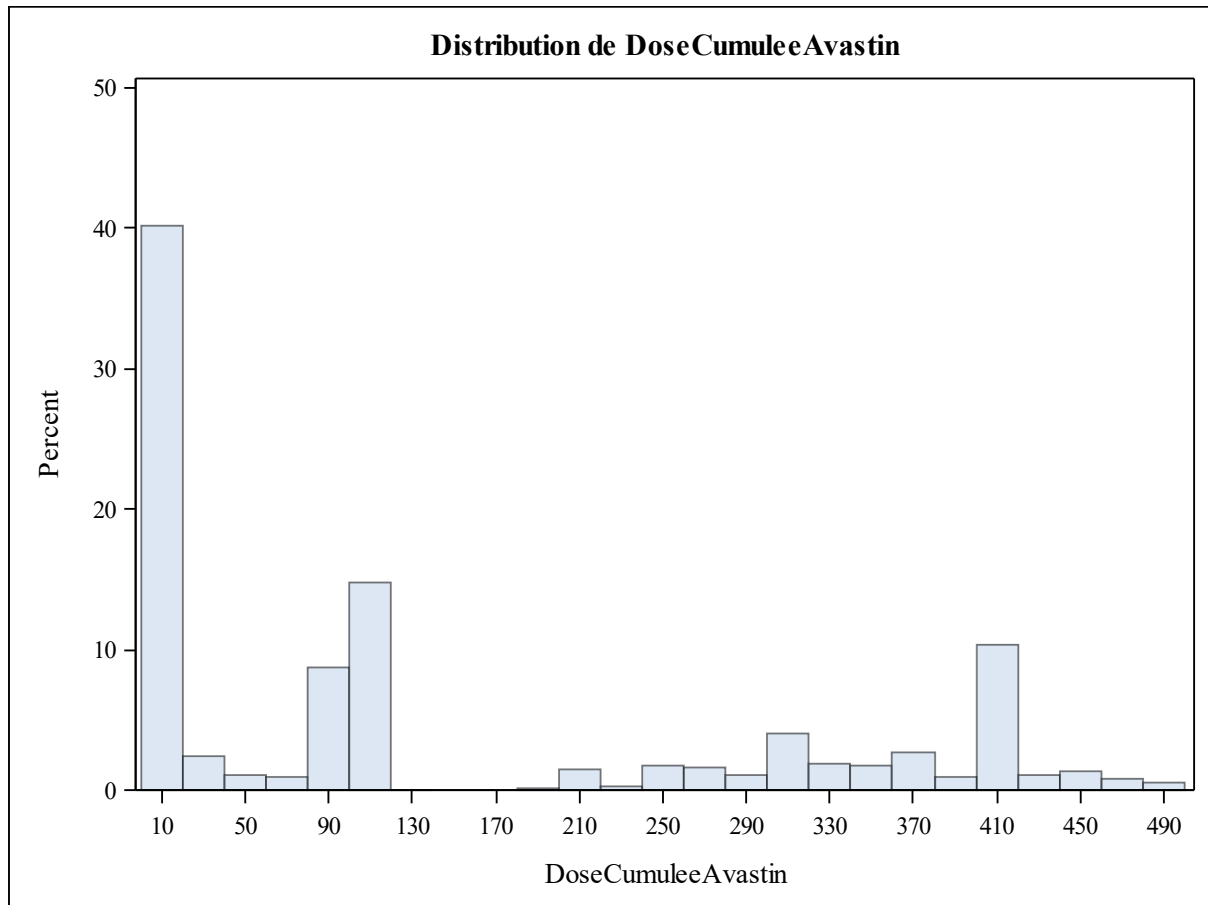


Figure 7. Distribution des doses cumulées de bevacizumab de la population à l'étude sélectionnée pour des procédures ophtalmologiques

#### 9.9.1.1.1.1 Diagnostics associés aux doses basses de Bevacizumab

Si l'on considère les diagnostics retrouvés en hospitalisation pour les doses faibles de bevacizumab (entre 0 et 100mg), les doses utilisées en oncologie sont de 5 à 15 mg/kg (soit 300 à 900mg par délivrance pour une personne de 60 kg). Les diagnostics retrouvés étaient la DMLA, le diabète et/ou les complications du diabète, les décollements de rétine. Nous n'avons pas retrouvé de code diagnostic en hospitalisation de kératopathie, et peu de diagnostics de cancers, avec une dose cumulée non compatible avec un traitement pour

chimiothérapie. La répartition des doses dans la population des patients traités de 2012 à 2015 est retrouvée en Figure 3. Nombre de délivrance par dose de Bevacizumab.

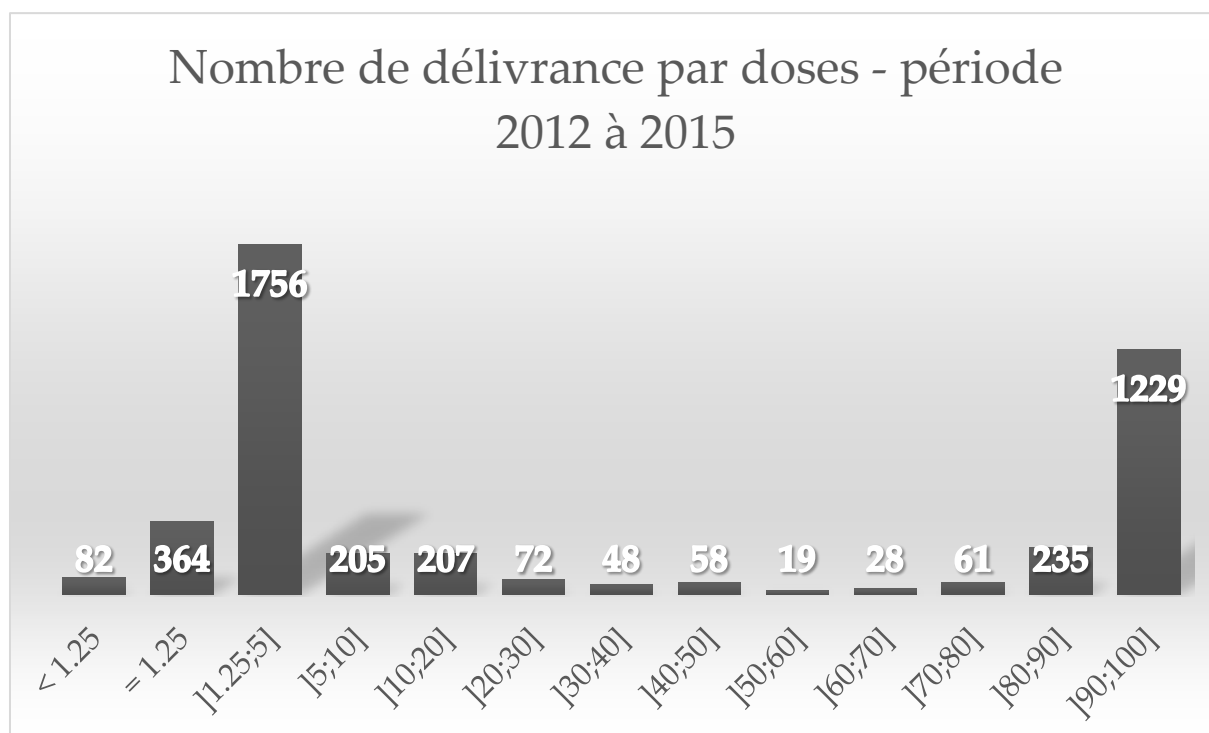


Figure 8. Nombre de délivrance par dose de Bevacizumab

#### 9.9.1.1.1.2 Consultations ophtalmologiques associées à la prescription de bevacizumab

Un algorithme d'identification de la répétition de consultations d'ophtalmologie pouvant s'intégrer dans une prise en charge d'une pathologie rétinienne. C'est-à-dire la présence de consultations espacées de moins de 35 jours définissait une séquence de consultation d'ophtalmologie. 93% des délivrances de bevacizumab de 0 à 100 mg étaient intégrées dans ces séquences de consultation d'ophtalmologie.

9.9.1.1.1.3 *Conclusion sur l'algorithme de définition de la dose de bevacizumab d'intérêt*

Les doses de 0 à 100 mg de bevacizumab, hors UCD spécifique d'ophtalmologie, étaient associés à des diagnostics de pathologies rétinienne néovasculaires (DMLA, diabète, décollement de rétine) ; étaient associés à une injection intravitréenne, et dans une prise en charge ophtalmologique régulière typique des suivi de pathologies rétinienne, dans des centres spécialisés dans la prise en charge de pathologie rétinienne, sans qu'il n'y ait d'argument diagnostic pour un traitement en tant que chimiothérapie. En conséquence, cette recherche a permis d'identifier les doses dans la base à considérer pour les IVTs.

**9.9.2 Les endophtalmies**

L'évènement considéré était la survenue d'une endophtalmie aiguë, telle que définie par l'Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS), dans les 42 jours suivant une intervention (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995) identifiée par la présence d'un code de sortie d'hôpital d'endophtalmie purulente ou d'autre endophtalmie (CIM-10 H440 ou H441). La norme en France est d'hospitaliser tous les patients atteints d'endophtalmie en raison de la gravité de l'affection, de la nécessité d'une surveillance médicale et d'une IVT d'antibiotiques, et d'une vitrectomie lorsqu'elle est indiquée.

**9.9.2.1 Pathologies à risque d'endophtalmie endogène**

Il était important d'éliminer les endophtalmies endogènes. Cela a été possible grâce à la recherche dans les diagnostics d'hospitalisation, s'agissant de pathologies infectieuses graves nécessitant une prise en charge hospitalière, à risque d'endophtalmies endogènes. Il

s'agissait des pathologies infectieuses cardiologiques, pneumologiques, hépatologiques, neurologiques, à proximité ou au moment du diagnostic d'endophtalmie.

### **9.9.3 L'antibioprophylaxie**

La délivrance d'antibiotiques était recherchée dans la table des délivrances par années selon leur code CIP de la classe ATC S01 (« *Médicaments ophtalmologiques* »). Les informations concernant leur composition, la dose et le nombre d'unités étaient spécifiques de chaque code CIP et pouvaient donc être informées dans la base finale selon une table de référence. Une délivrance dans le mois précédent l'IVT était recherchée, ou bien une délivrance le jour ou le lendemain de l'injection, si la date de prescription était celle de l'IVT ou les jours précédents cette IVT.

### **9.9.4 Autres données recueillies**

#### **9.9.4.1 Âge et Sexe**

L'âge et le sexe étaient cherchés à partir de la table des bénéficiaires et si ces données étaient absentes, recherchées dans les tables DCIR et PMSI. Nous procédions à une vérification de concordance. Les valeurs extrêmes étaient étudiées et mises en valeur absente en cas d'anomalie.

#### **9.9.4.2 Diabète**

L'identification des patients diabétiques se faisait à partir de la recherche de code pour affection de longue durée (table spécifique, ALD numéro 8). Les hospitalisations référençant le code diagnostic, CIM-10, spécifique au diabète (racine E), était recherché. Plus de 97% des

patients ayant une hospitalisation avec le code CIM-10 de la famille E, avaient un ALD 8. Par ailleurs la délivrance de traitements antidiabétique était recherchée dans les tables de délivrance, selon leur code CIP. La délivrance d'insulinothérapie était recherchée parmi ces CIP. Afin de s'assurer d'une prescription au long cours d'antidiabétique, une récurrence à au moins 3 mois était recherchée. L'ensemble de ces éléments permettait de définir le patient comme diabétique, avec insulinothérapie ou non (Goueslard et al. 2016).

## 9.10 Analyses statistiques

### 9.10.1 Modélisations linéaires mixtes pour données répétées

Nous montrerons ici l'intérêt de prendre en compte par des modélisations linéaires mixtes la relation entre des mesures répétées. Pour aller plus loin, nous étudierons également la pertinence de ces modélisations dans le cas de l'étude d'organes pairs comme cela peut être le cas en ophtalmologie. Concernant les études sur le SNIIRAM et le PMSI, l'acte n'étant pas latéralisé, il n'est pas possible de connaître le côté injecté, cette problématique d'analyse ne se pose donc pas.

#### 9.10.1.1 *Choix de l'unité statistique et problématique des organes pairs et des mesures répétées*

Une unité statistique est une unité d'observation ou de mesure pour laquelle des données sont recueillies ou dérivées. Par exemple, une unité statistique pourra être un hôpital, l'individu, l'œil ... Cependant se pose la problématique des mesures répétées sur un même sujet et la présence d'observations individuelles plus fréquentes que les observations sur différents sujets. Afin de négliger ces effets, il faudrait que les observations soient indépendantes. Cela est rarement respecté en pratique. Il est intéressant de noter que des méta-analyses ont évalué que seulement 21 à 75% des études ont tenu compte de la non-indépendance des observations (Bryant et al. 2006; Park et al. 2010). La définition de l'unité statistique sera alors essentielle, car elle influencera les résultats et donc leur interprétation ainsi que les conclusions.

Dans le cas des organes pairs, comme c'est le cas pour les yeux, les observations faites sur les côtés gauches et droits peuvent être corrélées entre eux, et ceux-ci ne peuvent donc être considérés comme indépendants. Le problème est donc de définir l'unité statistique, si l'unité choisie est l'œil, il y aura duplication des données, si l'unité choisie est le patient cela présentera de la pertinence quant à l'impact d'une atteinte unilatérale ou bilatérale.

L'inclusion des 2 yeux sans prise en compte de leur dépendance surestimera le niveau de significativité et diminuera l'intervalle de confiance, les estimateurs seront donc biaisés. La variance et le nombre d'observations (degré de liberté statistique) seront incorrects et les calculs statistiques ne seront pas représentatifs de la part d'incertitude.

### ***9.10.1.2 Exemple : cas des mesures répétées***

À partir des observations répétées de l'épaisseur rétinienne centrale, nous souhaitons comparer la taille de l'œdème maculaire chez les patients traités par corticostéroïdes intravitréens et chez les patients non traités. L'importance de l'œdème maculaire est considérée proportionnelle à la hauteur rétinienne mesurée en OCT (tomographie par cohérence optique). Pour chaque patient, nous avons 10 mesures répétées. S'il est choisi de façon erronée que les observations sont des observations indépendantes, l'intervalle de confiance et la valeur du test statistique,  $p$ , ne reflètent plus la réalité de la précision statistique.

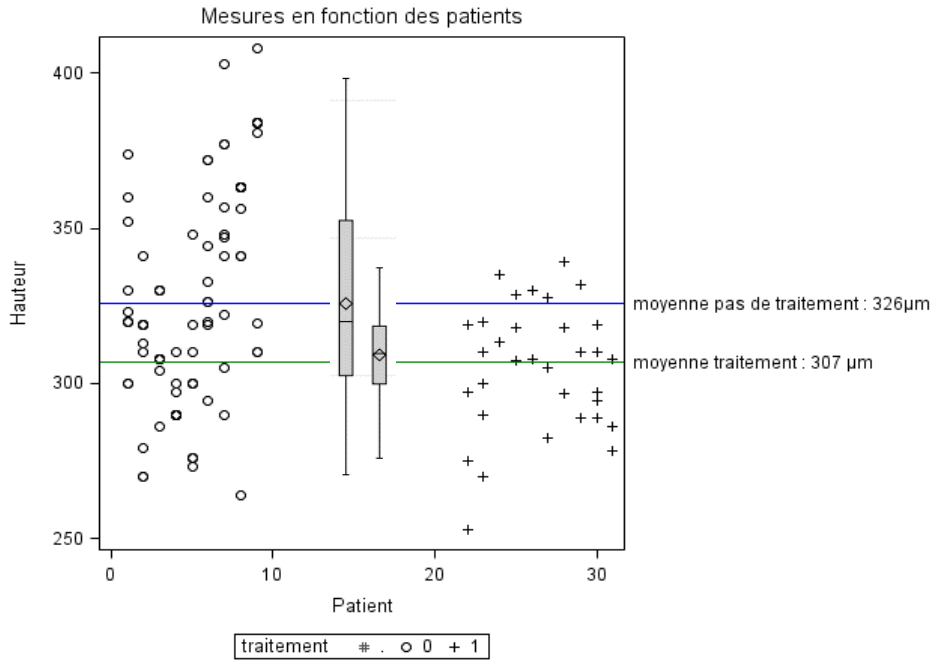


Figure 9. Exemple des mesures répétées si les mesures sont considérées indépendantes

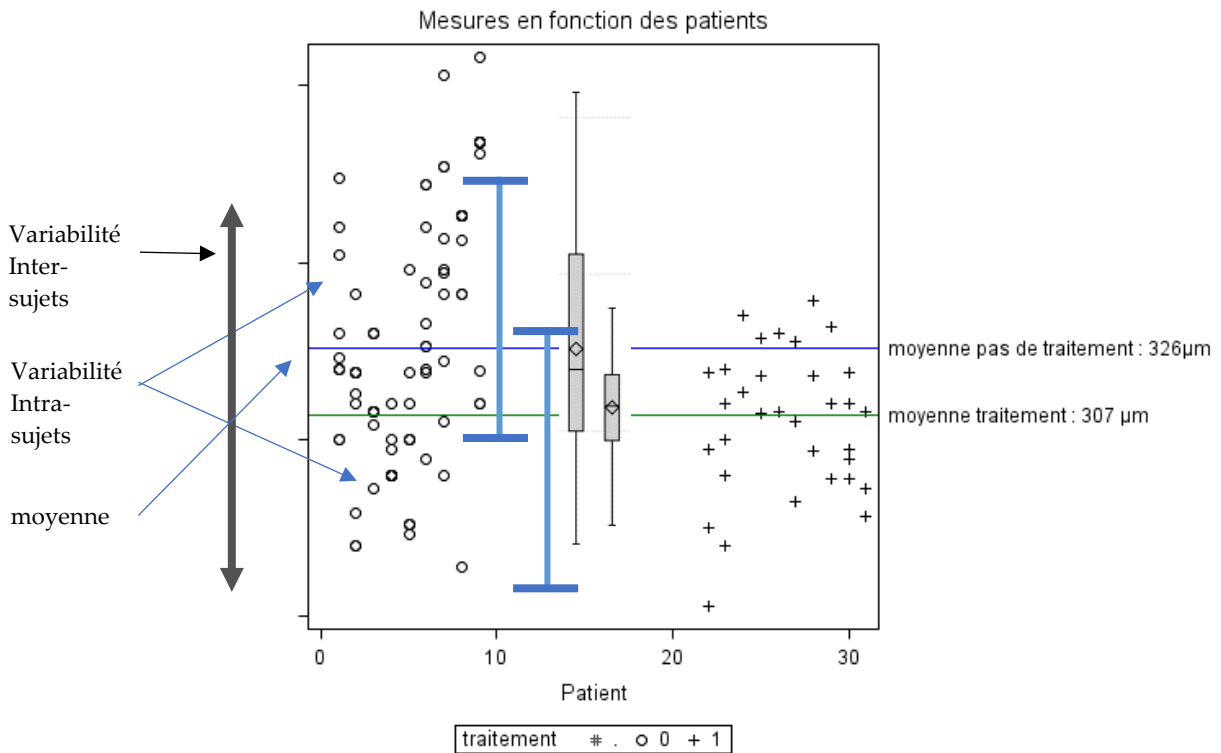


Figure 10. Exemple de représentation graphique des mesures répétées

### 9.10.2 Les procédures linéaires mixtes dont la régression de Poisson

On voit sur la Figure 9. Exemple des mesures répétées si les mesures sont considérées indépendantes

et Figure 10. Exemple de représentation graphique des mesures répétées qu'il existe un écart



important entre variances inter et intra-sujets. Pour prendre en compte cette absence d'indépendance entre les mesures répétées chez un même patient, on utilisera un modèle à effet aléatoire, linéaire mixte, où il existe 10 mesures répétées à chaque unité d'analyse. Nous présenterons dans ce chapitre des exemples de procédure SAS :

```
proc mixed data=icc method=reml;
  title "proc mixed";
  class time treatment;
  model score = time treatment age sexe time*treatment /solution;
  repeated / sub=id;
run;
```

La variabilité entre chaque observation au sein de chaque expérience (patient) reflète des erreurs techniques, dont l'indépendance n'est pas assurée. La conséquence est un résultat possiblement faussement positif. Il est essentiel de définir l'unité statistique, ici les patients.

### **9.10.2.1** *Prise en compte des données corrélées*

Il existe plusieurs techniques qui permettent d'analyser les données corrélées.

#### 9.10.2.1.1 Modèle linéaire à effet mixtes (ou aléatoires)

Les modélisations linéaires à effets mixtes sont disponibles dans les logiciels statistiques et d'application facile. Les effets peuvent être fixés (entre sujets) et aléatoires. Dans l'exemple précédent, l'ensemble des 200 observations sont incluses, mais structurées en 20 clusters indépendants avec 10 observations par cluster corrélées entre elles. Dans ces modélisations les données manquantes peuvent être prises en compte.

#### 9.10.2.1.2 Modèles linéaires généralisés

Les modélisations linéaires généralisées prennent en compte la corrélation avec une analyse multivariée de la variance de mesures répétées. Les variables explicatives peuvent être qualitatives (ANOVA) ou continues (régression). On admet que les données des différents sujets sont indépendantes et que la matrice de variance-covariance est la même pour chaque sujet. Les données doivent être balancées : c'est-à-dire qu'il n'y a pas de prise en compte de l'individu (complete case analysis) s'il existe des données manquantes. Dans le cas de données manquantes pour ces modélisations des méthodes peuvent être utilisées telles que celles du maximum de vraisemblance, d'imputation multiple, bayésiennes et d'équations d'estimation pondérées (Ibrahim et al. 2005).

#### 9.10.2.1.3 Exemple : étude de la modification du champ visuel

Ici nous nous intéresserons à l'exemple d'une étude longitudinale, portant sur des patients glaucomateux, bénéficiant de 2 traitements. Les yeux traités sont considérés, soit 1 ou 2 yeux selon les patients. Les patients bénéficient d'un suivi annuel avec réalisation d'un champ visuel. Le critère de jugement principal est la valeur de sensibilité moyenne du champ visuel, est étudié l'impact de la thérapeutique sur le maintien ou la baisse de sensibilité du champ visuel.

#### ***Si l'on considère l'unité statistique comme étant le patient***

La valeur du critère de jugement sera donc la moyenne des valeurs de champs visuels des deux yeux à un instant t. Cependant il peut y avoir une différence de niveau et de la modification de sensibilité du champ visuel entre l'œil droit et l'œil gauche. De plus il peut y

avoir des données manquantes (2 yeux renseignés, patient non venu, information non utilisable sur un des deux yeux). Donc si on considère la variable composite créée à partir des valeurs des 2 yeux on peut obtenir une estimation biaisée.

**Si l'on considère l'unité statistique comme étant l'œil**

Il existe plusieurs complexités à considérer. Tout d'abord il existe une corrélation entre les 2 yeux d'une même personne à une visite considérée (corrélation transversale). De plus, il existe une corrélation entre les valeurs de sensibilités du champ visuel (CV) dans le même œil au cours du temps (corrélation longitudinale). Par ailleurs, il peut exister une corrélation entre chaque œil à chaque temps (CV\_OD temps t1 et CV\_OG temps t2).

Il faudra donc utiliser un modèle de régression linéaire à effet mixte.

On suppose l'indépendance des réponses entre les sujets. À noter, cela pourra poser problème lorsque les individus sont groupés en cluster pouvant impacter les observations (famille, service hospitalier ...). Ce niveau supplémentaire d'information pourra être pris en compte dans les modélisations, afin de diminuer les corrélations intragroupes.

9.10.2.1.3.1 Modèle de régression linéaire à effet mixte

$$y_{ijt} = \alpha + u_i + (\beta_1 + \beta_{1i})t + \beta_2 trt_i + \beta_3 oeil_{ij} + \beta_4 t * trt_i + \beta_5 t * oeil_{ij} + e_{ijt}$$

- Y = CV (en dB) dans le j<sup>ème</sup> œil du i<sup>ème</sup> patient au temps t
- u = effet aléatoire à l'intercept, suit une loi normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma^2$
- Trt = traitement assigné au i<sup>ème</sup> patient (0,1)
- Œil = Droit : 1 Gauche : 0
- T = temps depuis le début en mois
- E = terme d'erreur
- $\beta_1 + \beta_{1i}$  : Taux de déclin du CV dans le **groupe contrôle**
- $\beta_1 + \beta_4$  : Taux de déclin du CV dans le **groupe traitement**

- $\beta_2$ : estimation de la différence moyenne CV à l'inclusion entre les **2 groupes**
- $\beta_3$ : estimation de la différence moyenne CV à l'inclusion entre les **2 yeux**
- $\beta_5$ : estimation de la différence du de déclin de CV entre **œil droit et gauche**

Dans l'écriture du modèle, il faudra privilégier des modèles de corrélation avec matrice non uniforme, car la variance aura tendance à augmenter avec le temps.

$B_{1i}$  représente la pente aléatoire du déclin de CV au cours du temps, elle est différente pour chaque sujet. Les paramètres du modèle linéaire mixte sont estimés soit par maximisation de la vraisemblance soit par maximisation de la vraisemblance restreinte ou résiduelle.

#### 9.10.2.1.3.2 La structure de covariance

La structure de covariance permettra de prendre en compte :

- La corrélation entre CV œil droit et gauche à chaque instant t
- La corrélation au cours du temps entre les mesures répétées du CV sur un œil
- La corrélation croisée au cours du temps entre les mesures de l'œil droit et à un autre moment de l'œil gauche
- De plus la variance du CV peut varier entre droite et gauche et aussi au cours du temps

Il existe plusieurs types de structures de corrélation (on peut utiliser par exemple type=un, unstructured).

##### 9.10.2.1.3.2.1 *Exemple de la covariance de type unstructured*

$$var(e_{ijt}) = \sigma_{jt}^2$$

$$corr(y_{ij1t1}, y_{ij2t2}) = \sum t * \sum oeil$$

$$= \begin{matrix} OD \\ OS \end{matrix} \begin{pmatrix} \sum t & \rho_{12} \sum t \\ \rho_{12} \sum t & \sum t \end{pmatrix}$$

- $\sigma_{jt}^2$ : variation résiduelle du j<sup>eme</sup> oeil au temps t

- $\sum t$  : corrélation longitudinale pour le même œil (donc au cours du temps) (corrélation non structurée)
- $\sum oeil$  : corrélation transversale entre les yeux controlatéraux (donc au même temps)
- $\rho_{12} \sum t$  : corrélation croisée entre le CV dans l'œil droit à un instant t et l'œil gauche à un autre instant.

#### 9.10.2.1.3.2 Autres types de covariance

- Si corrélation type CS (= compound symmetry)
  - Corrélation entre mesures répétées sur le même œil sont les mêmes au cours du temps
- Si corrélation type AR (= autoregressive correlation)
  - Corrélation autorégressive au cours du temps
- Un critère de choix entre ces mesures de covariance pourra être les critères AIC et BIC, ou bien la connaissance du processus (par exemple : effet précédemment décrit comme diminuant avec le temps)

#### 9.10.2.1.3.3 Présentation des résultats selon le modèle utilisé

Nous présentons ici les différentes statistiques obtenues sur le lien entre évolution de la sensibilité rétinienne, lors de la réalisation de champs visuels au cours de plusieurs années, et traitement hypotonisant d'intérêt, chez des patients suivis aux deux yeux. Un œil peut être traité ou bien les deux. Il peut exister des données manquantes à certaines dates de point sur un œil ou les deux.

Tableau 7. Exemple de résultats en fonction du modèle utilisé

	MODELE 1		MODELE 2	MODELE 3		MODELE 4
	OD, N = 2485	OG, N = 2467	ODG, N = 2329	ODG, N = 4949 <sup>a</sup>	ODG, N = 4949 <sup>b</sup>	N = 4949
<b>INTERCEPT</b>	24.0**	24.0**	23.7**	23.9**	30.3**	23.6**
<b>ANNEE</b>	**	**	**	**	**	**
<b>AGE</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>SEXE</b>	0.5*	NS	0.3*	NS	0.4*	0.4*
<b>TRAITEMENT</b>	-2.7**	-3.0**	-2.8**	-2.9**	-1.3**	-2.8**
<b>ŒIL</b>	—	—	—	NS	NS	—

ANNEE X TTT	**	**	**	**	**	**
ANNEE X ŒIL	—	—	—	NS	NS	—

N : nombre d'observations utilisées pour le modèle

\*p<0.05

\*\*p<.0001

a. Proc mixed

b. Proc genmod

NS : non significatif

#### 9.10.2.1.3.3.1.1 Modèle 1 : modèle mixte par œil

```
proc mixed; by eye;
ods output SolutionF=beta CovB=covar;
class time treatment id gender;
model CV=time age gender treatment treatment*time / solution
covb corrb;
random int/type=un sub=id;
repeated year/type=un sub=id r rcorr ;
run;
```

Une analyse séparée des yeux droits et gauches est une analyse valide. Cependant, elle donnera 2 estimations de l'effet des covariables et cela peut ne pas permettre de conclure contrairement à une approche complète.

#### 9.10.2.1.3.3.1.2 Modèle 2 : utilisation de la moyenne des sensibilités des 2 yeux

En moyennant les réponses à chaque visite pour les 2 yeux.

```
proc mixed;
class time treatment id gender;
model CVav=time treatment age gender treatment*time/solution
covb corrb;
random int/type=un sub=id;
repeated year/type=un sub=id r rcorr ;
run;
```

Cependant, cela pose le problème des patients qui contribuent avec un seul œil ou 2, de ceux qui sont traités de façon unilatérale ou asynchrone. S'il existe des différences de traitement entre les deux yeux alors ces données ne pourront pas être analysées. Les estimations seront

semblables aux analyses où l'unité statistique est l'œil, mais les écarts types estimés seront plus larges.

#### 9.10.2.1.3.3.1.3 Modèles mixtes 3 : en prenant l'œil comme unité statistique

Modèle mixte : œil comme unité statistique et prenant en compte la corrélation entre les yeux. De même la corrélation au cours du temps est prise en compte dans le modèle.

Proc mixed et genmod

```
proc mixed;  
  class time treatment id gender;  
  model CVav=time treatment age gender treatment*time/solution  
  covb corrb;  
  random int/type=un sub=id;  
  repeated year/type=un sub=id r rcorr;  
run;
```

```
proc genmod;  
  class time eye id gender;  
  model CV=time treatment age gender eye treatment*time eye*time;  
  repeated subject=id /type=ind;  
run;
```

#### 9.10.2.1.3.3.1.4 Modèle mixte 4 : en considérant la personne comme unité d'analyse

En considérant la personne comme unité d'analyse et en tenant compte de la corrélation au cours du temps. L'estimation des effets aléatoires est parfois utile pour obtenir des prédictions individuelles. Ceux-ci sont estimés à partir de l'espérance de leur distribution.

Enfin, il est intéressant de noter que d'autres unités statistiques peuvent être considérées selon le schéma d'étude. C'est par exemple, le niveau centre si plusieurs centres incluaient des patients pour lesquels on peut penser que les mesures sont différentes.

### 9.10.2.2 *La régression de Poisson*

Lorsque l'on s'intéresse à une variable à expliquer de décompte ou bien un évènement rare, la loi normale ne pourra être utilisée. À ce titre, l'utilisation de modèle généralisé linéaire (GLM) selon une distribution de Poisson permettra d'étudier cette variable réponse (Kirkwood & Sterne 2003). La distribution de Poisson, nommée d'après un mathématicien français, convient pour décrire le nombre d'occurrences d'un évènement au cours d'une période de temps, à condition que ces évènements se produisent indépendamment les uns des autres et de manière aléatoire. La distribution de Poisson suppose que la moyenne et la variance sont égales.

Le taux d'occurrence d'un évènement mesure le nombre de nouveaux évènements qui se produisent par personne par unité de temps, et est désigné par la lettre grecque  $\lambda$ . Ce taux est également appelé taux d'incidence (ou densité d'incidence). Le taux d'incidence correspond au nombre d'évènements sur le nombre de personnes-période exposées. Bien que la valeur du total des personnes-période d'observation soit affectée par le nombre d'évènements et le moment auquel ils se produisent (puisque la période d'observation d'un individu ne contribue que jusqu'à ce qu'il subisse un évènement, car alors il n'est plus à risque). On peut montrer que si le taux d'incidence est faible et donc la proportion de la population restant indemne de l'évènement diminue lentement au cours du temps, le taux reste linéaire et stable. Donc quand le taux est faible, le risque est approximativement égal au taux multiplié par le temps d'observation.

La modélisation du lien selon la GLM répondant à une distribution de Poisson sera exprimée ainsi :



$$\log(\lambda_{ij}) = \mu + \gamma_i + \tau_j$$

- $\lambda_{ij}$  est le nombre moyen pour le  $i$ ème bloc ( $i = 1, 2, 3, 4$ ) et le  $j$ ème traitement ( $j = 0, 1, \dots, 9$ ).
- $\mu$  est l'intercept.
- $\gamma_i$  est le  $i$ ème effet de bloc.
- $\tau_j$  est l'effet du  $j$ ème traitement.

L'écriture sous SAS sera, en prenant exemple sur l'étude sur le risque d'endophtalmie après

IVT.

```
PROC GENMOD;
  CLASS NUM_ENQ produit2(ref='Ranibizumab non prerempli')
  Sexe(ref=First) Diabete(ref=First) Annee(ref='2012') ClAge(ref=First)
  / PARAM = REF;
  MODEL endoph (REF = '0') = produit2 Sexe Diabete Annee ClAge / DIST
  = POISSON TYPE3 PSCALE LINK = LOG;
  repeated subject=NUM_ENQ / type=ar(1);
where Produit NE 'AVASTIN' AND age>=18 AND censure=0 AND
DeltaEndophIvt<=42;

  STORE pmultirepeated;
RUN;
```

L'instruction DIST=POISSON fait en sorte que le lien canonique pour la loi de Poisson - le lien logarithmique - soit ajusté par défaut.

#### 9.10.2.2.1 Correction de la surdispersion

Le modèle de Poisson suppose que la moyenne et la variance sont égales. Dans les processus de comptage biologique, la variance est généralement supérieure à la moyenne. Lorsque la variance est plus importante que prévue dans le cadre d'un modèle donné, cette condition est appelée surdispersion. Une surdispersion non prise en compte a tendance à entraîner une sous-estimation des erreurs standard et une surestimation des statistiques de test, ce qui entraîne des taux d'erreur de type I excessifs.

Avec les modèles linéaires généralisés, il existe deux façons de tenir compte de la surdispersion : ajuster le modèle de Poisson, mais en ajustant les erreurs standard et les statistiques de test, ou en choisissant une autre distribution différente pour le modèle. La surdispersion peut être modélisée en laissant la variance réelle égale à la variance supposée multipliée par un paramètre qui s'ajuste à l'écart entre supposée et réelle. Pour la distribution de Poisson, la variance supposée est la moyenne,  $\lambda$ , donc la variance ajustée est  $\lambda\Phi$ .  $\Phi$  est le paramètre de surdispersion.

Sous SAS, la paramétrisation, PSCALE fait en sorte que toutes les erreurs standard et les statistiques de test soient corrigées pour un paramètre d'échelle estimé à l'aide du  $\chi^2$  de Pearson. Un graphique moyenne-variance permet de détecter la surdispersion et d'ensuite la prendre en compte dans l'écriture des modèles statistiques. Dans le cadre de notre travail, cette surdispersion a été prise en compte.

#### 9.10.2.2.2 Comparaison de taux

L'analyse des taux et, donc, de l'impact de variables explicatives sur la survenue d'un évènement, ici les endophtalmies, est habituellement fait par l'étude des ratios de taux d'incidence. Afin de calculer les intervalles de confiance sera utilisé l'écart standard du logarithme du ratio des taux d'incidence.

```
%macro IRR(p1);  
  OPTIONS ORIENTATION=LANDSCAPE;  
  ODS OUTPUT ParameterEstimates = est;  
  PROC PLM source = &p1.;  
    show parameters;  
  RUN;  
  
  DATA est_exp;  
    SET est;  
    irr = exp(estimate);  
    lclm= exp(estimate-1.96*StdErr);  
    uclm=exp(estimate+1.96*StdErr);
```

```
    IF parameter ^= "Intercept";  
    RUN;  
    PROC PRINT data = est_exp; RUN;  
%mend IRR;
```

### **9.11 Programmes d'intérêts**

Pour les extractions et analyses a été utilisé la suite SAS, 9.4 pour l'étude sur l'intérêt du pré remplissage des IVTs dans la prévention des endophtalmies, et le logiciel SAS Enterprise Guide® version 7.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA). La signification statistique a été fixée à  $P < 0,05$  (tests bilatéraux).

## 10 Les trois axes à l'étude

Afin d'étudier les endophtalmies après procédures ophtalmologiques, mon travail a été décomposé en trois axes d'étude. Ceux-ci sont présentés ci-après, en fonction de leur progression logique et non pas leur ordre de publication.

Tout d'abord, je me suis intéressé à l'évolution des causes d'endophtalmies après procédures ophtalmologiques au cours des dix dernières années. Car, en effet, avant de s'intéresser à la problématique particulière et mal élucidée des endophtalmies après IVT, il paraissait important de décrire l'épidémiologie de ces endophtalmies en France au cours du temps. Ce travail émane du constat que, s'il y a 10 ans, une majorité d'endophtalmies suivaient une chirurgie de cataracte, désormais, avec l'augmentation du nombre d'IVTs réalisées, nous observons dans chaque centre une part importante d'endophtalmie après IVT. Ce travail a été publié dans la revue *Ophthalmology Retina*.

Ensuite, je me suis intéressé à l'impact sur le risque d'endophtalmie d'un conditionnement prérempli d'anti-VEGF. Ce conditionnement, relativement récent au moment de l'étude, semblait, sans qu'aucune étude ne l'ait encore démontré, présenter l'avantage d'une moindre manipulation et donc d'une sécurité concernant le risque infectieux renforcé. Nous répondons donc à cette hypothèse dans le 2e travail, publié dans la revue *Jama Ophthalmology*.

Enfin, sur le précédent travail, bien que présentant un nombre conséquent d'IVT, le nombre somme toute restreint d'endophtalmies ne permettait pas d'étudier certaines modalités des variables explicatives telles que la réalisation d'une antibioprophylaxie et de quel type sur le

risque d'endophtalmie après IVT. Cependant, il existait une présomption forte que la réalisation d'une antibioprofylaxie des IVTs ne réduise pas le risque d'endophtalmie, mais au contraire rende les endophtalmies plus graves par l'acquisition de résistance par la flore microbienne conjonctivale. Un deuxième travail sur une base de données plus conséquente (ie.avec une période de recueil plus importante) était alors nécessaire. Ce travail est soumis à Jama Ophthalmology.

## 10.1 Axe 1 - Quelle est l'évolution des causes d'endophtalmies après procédures ophtalmologiques au cours des dix dernières années ? Une étude épidémiologique descriptive à partir des données du PMSI.

Article publié dans *Ophthalmology Retina*

**Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2022): Epidemiology of Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures: A National Database Study. *Ophthalmol Retina*.

### 10.1.1 Résumé

**Objectif** : Décrire longitudinalement les causes d'endophtalmie aiguë postopératoire à l'échelle nationale.

**Conception** : Étude de cohorte de 2009 à 2018 en France.

**Participants** : Patients diagnostiqués avec une endophtalmie aiguë à la suite de procédures intraoculaires.

**Méthodes** : La base de données médico-administrative française a été utilisée, les cas d'endophtalmie et les procédures intraoculaires ont été identifiés au moyen des codes de tarification des hospitalisations dans tous les hôpitaux et cabinets privés français, à partir du SNDS.

**Critère de jugement principal** : Incidence de l'endophtalmie aiguë dans les 42 jours suivant l'intervention.

**Résultats** : Du 1er janvier 2009 au 31 octobre 2018, 7522 cas d'endophtalmie aiguë sont survenus après 14 438 854 procédures intraoculaires. La plupart des cas sont survenus après une chirurgie de la cataracte seule (4808 cas pour 7 316 077 procédures, 63,92 %), suivie par les IVTs (1 296 cas pour 5 455 631 IVTs, 17,23 %), la chirurgie vitréorétinienne (698 pour 442 263 procédures, 9,28%), chirurgie du segment antérieur (245 cas, 3,26%), chirurgie combinée de la cataracte et vitréorétinienne (191 cas, 2,54%), chirurgie de la cornée (142 cas, 1,89%) et chirurgie du glaucome (80 cas, 1,06%). L'incidence globale de l'endophtalmie aiguë était de 1 pour 1920 procédures (0,0521% des procédures, IC 95%, 0,0520-0,0522). Les interventions chirurgicales présentant l'incidence la plus élevée d'endophtalmie étaient le groupe des chirurgies sclérales et du globe, 0,1827% (IC 95%, 0,1757-0,1898), suivi de la chirurgie vitréorétinienne combinée à la chirurgie de la cataracte, 0,1685% (IC 95%, 0,1663-0,1706). L'incidence de l'endophtalmie après IVT était stable au cours de la période d'étude et les patients étaient les plus âgés, 75,4 ans (SD±12,0),  $P < 0,001$ . Le délai d'apparition de l'endophtalmie après les procédures intravitréennes, après les IVTs et la chirurgie vitréorétinienne, était plus court que pour les autres procédures ( $P < 0,001$ ).

**Conclusions** : Le profil des patients référés pour une endophtalmie aiguë a évolué au cours d'une décennie, avec une diminution du nombre brut de cas d'endophtalmie après chirurgie de la cataracte, par opposition à une augmentation du nombre de patients présentant une endophtalmie après IVT.



### 10.1.2 Epidemiology of acute endophthalmitis after intraocular procedures: a national database study

Florian Baudin, MD<sup>1,2</sup> Eric Benzenine, MSc,<sup>3,4</sup> Anne-Sophie Mariet, MD, PhD<sup>3,4,5,6,7</sup> Inès Ben Ghezala, MD<sup>1,2</sup> Alain M. Bron, MD,<sup>1,8</sup> Vincent Daien, MD, PhD,<sup>9,10</sup> Jean François Korobelnik, MD, PhD,<sup>11,12</sup> Catherine Quantin, MD, PhD,<sup>3,4,5,6,7</sup> Catherine Creuzot-Garcher, MD, PhD<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Dijon, France.

<sup>2</sup> EA7460, PEC2, Cerebral and Cardiovascular Epidemiology, and Physiopathology, Dijon, France

<sup>3</sup> Biostatistics and Bioinformatics (DIM), University Hospital, Dijon, France.

<sup>4</sup> Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>5</sup> INSERM, CIC 1432, Dijon, France.

<sup>6</sup> Dijon University Hospital, Clinical Investigation Center, Clinical Epidemiology/Clinical Trials Unit, Dijon, France.

<sup>7</sup> Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France.

<sup>8</sup> Eye and Nutrition Research Group, Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>9</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Montpellier, France.

<sup>10</sup> Inserm U1061, University of Montpellier, Montpellier, France.

<sup>11</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Bordeaux, France.

<sup>12</sup> Inserm U1219, Population Health Research Center, Bordeaux, France.

Financial support: We would like to thank the European Commission and the "Conseil Régional de Bourgogne Franche-Comté" for the financial support. The funding organization had no role in the design or conduct of this research.

Financial disclosure(s): The authors have made the following disclosures:

E.B., A.S.M, I.B., C.Q. have nothing to disclose.

F.B.: Consultant – Novartis, Théa.

A.M.B.: Consultant – Aerie, Allergan, Bausch & Lomb, Carl Zeiss Meditec, Horus Pharma, Théa.

V.D.: Consultant - Bayer, Horus Pharma, Novartis, Théa.

J.F.K.: Consultant - Alcon, Alimera, Bayer, Carl Zeiss Meditec, Novartis, Roche, Théa.

C.C.G.: Consultant - Allergan, Bayer, Horus Pharma, Novartis, Roche, Théa.

Author contributions :

Conception and design: Creuzot-Garcher, Quantin, Bron, Baudin

Data extraction: Benzenine, Baudin

Analysis and interpretation: Mariet, Quantin, Baudin, Creuzot-Garcher, Daien, Korobelnik, Bron, Ben Ghezala

Obtained funding: Creuzot-Garcher, Quantin, Baudin

Had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis: Creuzot-Garcher, Quantin

### 10.1.2.1 *Abbreviations and acronyms:*

CI = confidence interval; IVT = intravitreal injection.

**Running head:** Endophthalmitis trend after intraocular procedures

### 10.1.2.2 *Abstract*

**Objective:** To describe the causes of postoperative acute endophthalmitis at a national scale longitudinally.

**Design:** Cohort study from 2009 to 2018 in France.

**Participants:** Patients diagnosed with acute endophthalmitis following intraocular procedures.

**Methods:** The French Medical-Administrative Database was used, endophthalmitis cases and intraocular procedures were identified by means of billing codes in all French hospitals and private practices.

**Main Outcomes and Measures:** Incidence of acute endophthalmitis within 42 days of the procedure.

**Results:** From January 1, 2009 to October 31, 2018, 7522 cases of acute endophthalmitis occurred following 14 438 854 intraocular procedures. Most cases occurred after standalone cataract surgery (4808 cases for 7 316 077 procedures, 63.92%), followed by IVTs (1 296 cases

for 5 455 631 IVTs, 17.23%), vitreoretinal surgery (698 for 442 263 procedures, 9.28%), anterior segment surgery (245 cases, 3.26%), combined cataract and vitreoretinal surgery (191 cases, 2.54%), cornea surgery (142 cases, 1.89%), and glaucoma surgery (80 cases, 1.06%). The overall incidence of acute endophthalmitis was 1 per 1920 procedures (0.0521% procedures, 95% CI, 0.0520–0.0522). The surgeries with the highest incidence of endophthalmitis were the scleral and globe surgery group, 0.1827% (95% CI, 0.1757–0.1898), followed by vitreoretinal surgery combined with cataract surgery, 0.1685% (95% CI, 0.1663–0.1706). The incidence of endophthalmitis after IVTs was stable over the study-period and patients were the oldest, 75.4 years (SD±12.0),  $P < 0.001$ . The onset of endophthalmitis following intravitreal procedures, after IVTs and vitreoretinal surgery, was shorter than for other procedures ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** The profile of patients referred for acute endophthalmitis has been evolving over a decade, with a decrease in the raw number of endophthalmitis cases after cataract surgery as opposed to an increase in the number of patients presenting with endophthalmitis after IVTs.

### 10.1.2.3 *Introduction*

Endophthalmitis is one of the most dreaded complications after intraocular procedures and may lead to severe irreversible vision loss. Indeed, the visual consequences after endophthalmitis are often severe, with approximately half of the patients having a final visual acuity less than 20/40, and a third having less than 20/100 (Combey de Lambert et al. 2013). Most cases of endophthalmitis are exogenous, i.e., occurring after intraocular or surgical procedures or intravitreal injections (IVTs), or they occur in connection with eye trauma or corneal infection. Fortunately, the occurrence of this complication remains rare, its incidence varying according to the type of procedure performed. Indeed, for cataract surgeries and IVTs the incidence is approximately 0.1% and 0.05%, respectively (Durand 2017; Baudin et al. 2018). In addition, some authors have reported a change in the proportion of patients presenting with endophthalmitis, i.e., more patients presenting for endophthalmitis after IVTs than cataracts, related to an increase in the number of IVTs performed over the past 10 years (Simunovic et al. 2012; Kessner et al. 2014). For less frequently performed procedures, the reported incidence is more variable, due to the small number of series (Dave et al. 2014; Vaziri et al. 2015). Limitations in having an accurate estimate of the overall incidence could be overcome by using data obtained from medico-administrative databases (Creuzot-Garcher et al. 2016; Baudin et al. 2018; Ben Ghezala et al. 2020), such as the French National Health Database (*Système National des Données de Santé* [SNDS]), gathering surgical and medical procedures at the national scale (Bezin et al. 2017; Daien et al. 2017). In France, acute endophthalmitis is an emergency always treated in an inpatient unit, either private or public (Creuzot-Garcher et al. 2016), as such the event is

recorded in this database. Knowledge of the incidence of endophthalmitis is essential for patient education and for assessing the effectiveness of preventive measures. Furthermore, evaluating endophthalmitis onset according to the type of procedure could lead to both optimal postoperative timing for follow-up visits and optimal recommendations for the patients. We sought to describe the causes of acute postprocedural endophthalmitis in France from 2009 to 2018.

#### 10.1.2.4 *Material and Methods*

##### 10.1.2.4.1 Data source

The French National Health Information database (*Système National des Données de Santé* [SNDS]) was used for this study. This is a medico-administrative database that collects anonymous data on hospital discharge codes (International Classification of Diseases, 10th Revision), office visits, procedures performed (French Common Classification of Medical Acts, CCAM), and drug consumption for almost the entire French population, i.e., more than 65 million inhabitants during the study period. The study presented here is part of the French Epidemiology and Safety (EPISAFE) collaborative program (Daien et al. 2017). It was approved by the French Institute of Health Data (registration number 115306, 01/24/2019) and by the French Data Protection Authority (registration number D.R. 2019-100, 04/12/2019). This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

##### 10.1.2.4.2 Study design and setting

The subset of data available for this study included all patients in the database who underwent ocular surgery, identified by billing codes, from 2007 to 2018.

##### 10.1.2.4.3 Outcomes

The event considered was the occurrence of acute endophthalmitis, as defined by the Endophthalmitis Vitrectomy Study (EVS), in the 42 days following a procedure (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995) identified by the presence of a hospital discharge code of purulent endophthalmitis or of other endophthalmitis (ICD10th H440 or H441). Only procedures performed between January 1, 2009 and October 31, 2018

were considered for the occurrence of endophthalmitis; previous procedures were used to verify the uniqueness of cause and medical consumption since exact dates of hospitalization were not available for 2007 and 2008. It should be noted that for 2018, only 10 months out of 12 were taken into account for raw data on the procedure and endophthalmitis cases. The standard in France is to hospitalize all patients with endophthalmitis because of the severity of the condition, the need for medical monitoring and IVT of antibiotics, and vitrectomy when indicated. Intraocular procedures were identified based on their billing codes and grouped according to the anatomical structure involved, considering combined surgeries (see Appendix 1). The date of the procedure was defined as the index date if performed within 42 days prior to infection (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995). We reviewed cases where a diagnosis of endophthalmitis was made up to 42 days after several different procedures had been performed on various dates with an interval of less than 7 days between procedures; in these cases, the allocation decision was defined by an algorithm. The causes of endophthalmitis were prioritized according to the highest probability of being responsible for the case of endophthalmitis recorded. Vitreoretinal surgeries were given priority, followed by filtering surgeries, lens surgery, corneal surgery, IVTs, and anterior segment surgery. In addition, for cases where no procedure was recorded in the 42 days before endophthalmitis, a complete review was made of the patients' hospitalization codes, medical procedures, and long-term conditions, over the entire study period, accounting for medical management outside ophthalmology. Demographic data such as age and sex were extracted.

#### 10.1.2.4.4 Statistical analysis

The annual incidence of endophthalmitis is expressed per 100 procedures per year with 95% confidence intervals. Comparisons were made using the chi-squared test for categorical variables and the signed-rank test for continuous variables. Statistical significance was set at  $P < 0.05$  (two-tailed tests). All data processing and statistical analyses were performed using the SAS statistical analysis software package (SAS Enterprise Guide® version 7.1; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).



### 10.1.2.5 *Results*

From January 1, 2009 to October 31, 2018, we recorded 7522 cases of acute endophthalmitis following 14 438 854 intraocular procedures. The mean age at diagnosis was 71.7 (SD±13.0) years, and 51.12% of the patients were female (see Tableau 6 for descriptive statistics).

Approximately two thirds of the cases of endophthalmitis occurred after standalone cataract surgery (4808 cases for 7 316 077 procedures accounting for 63.92% of all endophthalmitis cases), and approximately one-fifth occurred after IVTs (1296 cases for 5 455 631 IVTs, 17.23%). The next surgical groups responsible for endophthalmitis were, in decreasing order of frequency, vitreoretinal surgery (698 for 442 263 procedures, 9.28%), anterior segment surgery (245 cases, 3.26%), combined cataract and vitreoretinal surgery (191 cases, 2.54%), corneal surgery (142 cases, 1.89%), and glaucoma surgery (80 cases, 1.06%). The number of cases by procedure and by year for the three main sources of endophthalmitis is presented in Figure 11. While IVTs accounted for only 6.72% of endophthalmitis cases in 2009, this figure rose to 30.75% in 2018. When all procedures were considered, the incidence of endophthalmitis was 0.0521 cases per 100 procedures (1 in 1920; 95% CI, 0.0520–0.0522), as presented in Tableau 7. The highest incidence of endophthalmitis was found in the scleral and globe surgery group, at 0.1827% (1 in 547; 95% CI, 0.1757–0.1898). The next procedures responsible for endophthalmitis in descending order of incidence were: (i) vitreoretinal surgery combined with cataract surgery, then as standalone surgery; (ii) anterior segment surgery; (iii) filtering surgery combined with cataract surgery, then as standalone surgery; (iv) cataract surgery; (v) IVTs; and (vi) corneal surgery.

Regarding the frequency of endophthalmitis cases per procedure per year, we found an increase in endophthalmitis after IVTs during 2009–2018, from 61 to 210 annual cases, in conjunction with an increase in the number of IVTs performed over the same period, from 188 330 to 822 491. The incidence of endophthalmitis was stable over the study period (see Figure 12). On the contrary, despite an increase in the number of cataract surgeries during 2009–2018, from 584 188 to 727 454, the number of endophthalmitis cases after this surgery decreased from 719 in 2009 to 357 in 2018. For standalone vitreoretinal surgery, the third largest contributor of endophthalmitis cases, a slight decrease in incidence was observed during the study period. A fluctuation in the incidence of endophthalmitis over the years was observed for other types of procedures (see Figure 12), related to lower numbers of surgeries where fluctuations in the number of cases of a rare event were more impactful, with, for example, a fluctuation of 0.2069% for the extreme values of the scleral and globe surgery group. Patients with acute endophthalmitis after IVTs were the oldest at 75.4 (SD±12.0) years, while the 21 patients with endophthalmitis after scleral and globe surgery were the youngest at 52.0 (SD±19.0) years ( $P < 0.001$ ) and there were only males. Endophthalmitis following intravitreal procedures, i.e., after IVTs and vitreoretinal surgery, occurred earlier than after other procedures, at a median of (interquartile range [IQR]) 4.0 (3.0–7.0) days and 4.0 (2.0–8.0) days, respectively ( $P < 0.001$ ). Onset of acute endophthalmitis after standalone cataract surgery was 6.0 (4.0–11.0) days.

### **10.1.2.6 Discussion**

The major finding of this study was the low incidence of endophthalmitis following intraocular procedures, 0.0521 per 100 procedures, i.e., one case of endophthalmitis per 2000 procedures. This incidence of endophthalmitis was, however, dependent on the type of procedure. First, we observed a decrease in the number of endophthalmitis cases after cataract surgery, from 719 cases in 2009 to 469 in 2017, despite an increase in the number of surgeries, from 584 188 surgeries to 847 320, which led to a decreased incidence over the study period, particularly from 2008 to 2013. The increase in cataract surgeries has also been observed in several other countries (Behndig et al. 2011; Eurostat 2020) and is expected to rise (Gollogly et al. 2013; National Eye Institute 2019). Likewise, the decreased incidence of endophthalmitis has been observed in many countries, and was reported in our previous study based on hospitalization data only (Creuzot-Garcher et al. 2016). Behndig et al. observed a decrease in incidence during the period 1998–2009, using data from the Swedish National Cataract Register, although with a lower incidence in 2009 than in our study (0.02% vs. 0.1231% for cataract surgery alone, respectively) (Behndig et al. 2011). However, the incidence observed in our study is in agreement with a Medicare study conducted from 2003 to 2004, in which the incidence in 2004 was 0.111% (Keay et al. 2012). It is also in line with the findings of the meta-analysis by Cao et al. (Cao et al. 2013). The decrease in the incidence of endophthalmitis after cataract surgery could be related to improved microsurgical and asepsis techniques and the use of broad-spectrum intracameral antibiotics injected at the end of the procedure. The steep drop in incidence that began in 2012 is concomitant with the availability of a commercial preparation of cefuroxime, which has been associated with a lower risk of acute postoperative endophthalmitis (Chang et al. 2007; Friling et al. 2013;

Creuzot-Garcher et al. 2016). The median time to onset of endophthalmitis after cataract surgery of 6 days is consistent with a previous report (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995).

The number of IVTs has increased dramatically over the past 10 years, in line with an increase in indications and their effectiveness in maintaining visual acuity (Keenan et al. 2012). Indeed, on the basis of health insurance data, we observed a significant increase in the number of IVTs performed in France, from 188 330 in 2009 to 869 575 in 2017. In the United States, the number of IVTs performed is estimated to have increased from 4 million in 2013 to almost 6 million in 2016 (Williams 2014). In France, the technique of asepsis has remained virtually unchanged over the period under review, although recommendations have been made to avoid topical antibiotics (Creuzot et al. 2014). This probably explains the stable incidence of endophthalmitis after IVTs during the study period. In fact, if the raw number of cases of endophthalmitis has increased over the period, it was proportionately less than the total number of injections performed. The emergence of indications for corticosteroid IVTs, starting after 2011 in France, may have led to an increased risk of endophthalmitis after IVTs, as previously described (VanderBeek et al. 2015; Baudin et al. 2018). However, the proportion of these indications is likely too small to observe an effect on the rate of endophthalmitis. The incidence of endophthalmitis after IVTs of 0.0238% in France is in agreement with the incidence reported in our previous study of the French health insurance database from 2012 to 2015, 0.0245% (Baudin et al. 2018), and with the incidence in England, 0.025% (Lyll et al. 2012). The median delay from IVT to endophthalmitis of 4 days is in line with other published studies; Shah et al. found an average delay of 3.4 days (Shah et al. 2011), Lyll et al., 5 days (Lyll et al. 2012), and Van der Beek et al., 4.2 days (VanderBeek et

al. 2015) ; our study of 25 French centers found an average delay of 4 days (Dossarps et al. 2015).

Over the study period, we observed a shift in the causes of endophthalmitis; this was already observed in a tertiary center in Australia and in Israel, where the number of endophthalmitis cases after IVT increased while the number after cataract surgery decreased.

While there has been an increase in the number of vitreoretinal surgeries performed worldwide (Creuzot-Garcher et al. 2019; Ben Ghezala et al. 2020) as well as in France—from 46 881 in 2009 to 64 500 in 2017 in our cohort—the incidence of acute postoperative endophthalmitis remained stable; in our study vitreoretinal surgery alone accounting for the third cause of endophthalmitis at 0.1578%. The high incidence found after combined surgery with cataract surgery is also driven by vitreoretinal surgery. Despite a transition to sutureless vitreoretinal surgery, for which a higher risk of endophthalmitis had been assumed, related to wound leakage and migration of microorganisms from the ocular surface (Chen et al. 2009; Dave et al. 2014; Ben Ghezala et al. 2020), the evolution toward surgery with increasingly smaller gauge and tangential incisions (Shimada et al. 2008) could explain the stable incidence (Hu et al. 2009). Postoperative hypotony could also be responsible for leakage and expose patients to an increased risk of endophthalmitis (Acar et al. 2008). Interestingly, the time to onset of endophthalmitis after intravitreal procedures, i.e., after IVTs or vitreoretinal surgeries, was similar, and the shortest, probably due to rapid bacterial penetration and the higher incidence of oral flora bacteria, which tend to be more virulent and proliferate more rapidly in the vitreous cavity.

We observed a small proportion of acute endophthalmitis after filtering surgery, 0.0737%. Moreover, these endophthalmitis were of later onset than for other surgeries 14.2 (SD±10.9) days. This low proportion and the longer delay remind us that there is a significant proportion of delayed-onset endophthalmitis after 42 days (Vaziri et al. 2015). Indeed, the average delay of endophthalmitis after filtering surgery is 4 years postoperatively (Jacobs et al. 2011; Vaziri et al. 2015).

After corneal surgery, the incidence of endophthalmitis was the lowest at 0.0212% of procedures, and was stable over the study period. This incidence was lower than that reported in the UK population by Chen et al. between 1999 and 2006, at 0.16% (Chen et al. 2015). A possible explanation for this difference could be graft contamination in the UK study, related to an infection at the time of death, longer time to preservation, and lack of disinfection use, as discussed by the authors. In France, sepsis at the time of death is a contraindication to corneal donation as are positive blood cultures. This incidence was also lower than that reported in the United States, 0.2% for endothelial keratoplasty (EK) and 0.7% for penetrating keratoplasty (PK) (Borkar et al. 2019). There was a change in the proportion of EK and PK during the period covered in our study, but this did not seem to influence the incidence of endophthalmitis. The difference in incidence found between the US study (Borkar et al. 2019) and ours is most likely due to the fact that we only studied acute endophthalmitis, i.e., occurring within 42 days, as defined by the EVS. Indeed, the onset of endophthalmitis was more delayed than other procedures, 15.9 (SD±11.8) days.

Scleral and globe surgeries were responsible for a very low number of endophthalmitis cases (21 over the study period), but had the highest incidence at 0.1827%. The fact that these procedures are often performed after trauma may explain why they have a higher incidence

related to bacterial contamination and why only men were involved (Cornut et al. 2013; Li et al. 2018).

We acknowledge several limitations to this study. First, the diagnosis of postprocedural endophthalmitis was taken from the diagnostic codes of hospitalization, irrespective of the bacteriological test results. However, it should be noted that in the literature laboratory test confirmation is lacking in 40% of cases of post-IVT endophthalmitis, as reported by Lyall (Lyall et al. 2012). The risk of an erroneous diagnosis of a sterile inflammatory response cannot be fully excluded but it should be low, as the incidence of endophthalmitis after IVT found in the present study is very close to a previous report in France, considering 310,000 IVTs (Dossarps et al. 2015). Globally this risk is low given the low incidence of sterile endophthalmitis (0.012% after IVT) (Daien et al. 2018). Indeed, patients discharged from hospital for sterile endophthalmitis are labeled with a code related to uveitis.

Endophthalmitis cases identified were checked for the type of care they received – medical visits, procedures performed, hospitalizations for all causes, drug consumption – to limit the risk of error. Second, the impact of changes in technique in the absence of changes to the procedure code could not be studied and was only assumed for the periods of interest based on changes in practice, for example, for pars plana vitrectomy. Similarly, modifications in the antisepsis protocol could not be studied because they are not coded in our national database. However, there were no notable changes in the antisepsis protocols for IVTs and surgeries over the study period (Creuzot et al. 2014; Creuzot-Garcher et al. 2016). Third, we limited our primary outcome measures to acute postoperative endophthalmitis, occurring 42 days after the procedure, as defined by the EVS (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995).

Fourth, in some situations, several procedures were performed in the 42 days preceding the

endophthalmitis and an algorithm was used, prioritizing the procedure most likely responsible, if the interval between procedures was less than 7 days. This decision rule was based on a review of the literature on procedures with the highest to lowest incidence. This decision rule may have artificially increased the incidence of the most high-risk procedures, such as vitreoretinal and filtering surgeries, and decreased the incidence of the lowest-risk procedures, such as IVTs and anterior segment surgeries. However, since this situation is relatively rare regarding the number of endophthalmitis cases, and even more so regarding the number of procedures, it had a limited impact on our results. Fifth, in this report, due to some limitations of our current analysis tools, we could not include informations regarding the class of intravitreal agents injected. However, a study taking into account this granularity is ongoing. Sixth, conclusions drawn using big data should always be interpreted with caution because of their limitations, as already pointed out in the ophthalmology literature (Coleman 2015).

Among the strengths of this study is the collection of data on all health-care consumption reimbursed by the French health insurance system, for which the quality and completeness of the coding of procedures are evaluated locally by the medical information departments of the institutions and at the national level by the paying organization, and are deemed robust (Hanf et al. 2013; Didier et al. 2020). Moreover, this coding is a condition for the remuneration of practitioners and institutions. Thanks to the wide range of information provided by the database, patients' care pathways with endophthalmitis could be studied extensively to limit misclassification. The use of a national population database guarantees the exhaustive collection of data avoiding bias linked to selective centers.



In conclusion, endophthalmitis remains a rare event after intraocular procedures, as observed in this study at a national scale over a decade.

### 10.1.2.7 *Tables and figures*

Tableau 6. Demographics of Patients with Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures from 2009 to 2018 in France

Tableau 7. Incidence of Postoperative Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures from 2009 to 2018 in France

Figure 11. Endophthalmitis Cases by Year and by the Three Main Causes of Postoperative Acute Endophthalmitis in France

Figure 12. Postoperative Acute Endophthalmitis Incidence per Year per Procedure in France.

A. Five Main Causes of Endophthalmitis.

B. Four Other Causes of Endophthalmitis

Tableau 8. Demographics of Patients with Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures from 2009 to 2018 in France

Procedures	Age, yrs (SD)	Sex, female (%)	Endophthalmitis onset, days		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018 <sup>a</sup>	Total
			Mean (SD)	Median (IQR)											
Cataract surgery	72.6 (11.4)	50.2%	9.3 (8.7)	6.0 (4.0-11.0)	719	681	574	483	359	343	379	444	469	357	<b>4 808</b>
Intravitreal Injection	75.4 (12.0)	61.4%	6.8 (7.6)	4.0 (3.0-7.0)	61	97	90	95	132	125	142	160	184	210	<b>1 296</b>
Vitreoretinal surgery	66.0 (14.5)	47.6%	7.3 (8.4)	4.0 (2.0-8.0)	62	66	83	56	67	82	73	80	71	58	<b>698</b>
Anterior segment surgery	64.0 (18.7)	49.0%	12.9 (11.5)	8.0 (4.0-20.0)	23	25	37	18	19	29	18	22	32	22	<b>245</b>
Combined cataract and vitreoretinal surgery	67.2 (15.8)	38.2%	9.8 (10.0)	5.0 (3.0-13.0)	15	22	14	26	16	19	17	24	24	14	<b>191</b>
Corneal surgery	61.2 (19.5)	41.6%	15.9 (11.8)	14.0 (5.0-25.0)	14	8	26	12	7	14	14	18	22	7	<b>142</b>
Filtering surgery	64.4 (16.3)	43.8%	14.2 (10.9)	11.5 (5.0-22.5)	7	6	7	6	12	11	9	2	8	12	<b>80</b>
Combined cataract and filtering surgery	70.4 (10.5)	43.9%	10.8 (9.5)	7.0 (4.0-12.0)	6	5	4	8	5	2	2	4	4	1	<b>41</b>
Scleral and globe surgery	52.0 (19.9)	0%	16.4 (13.5)	13.0 (6.0-24.0)	1	2	4	2	1	2	3	3	1	2	<b>21</b>
<b>Total</b>	<b>71.7 (13.0)</b>	<b>51.1%</b>	<b>9.0 (8.9)</b>	<b>6.0 (3.0-10.0)</b>	<b>908</b>	<b>912</b>	<b>839</b>	<b>706</b>	<b>618</b>	<b>627</b>	<b>657</b>	<b>757</b>	<b>815</b>	<b>683<sup>a</sup></b>	<b>7 522<sup>b</sup></b>

a. 2018 is a truncated year, with the data collection ending on October 31, 2018

b. Number of total procedures

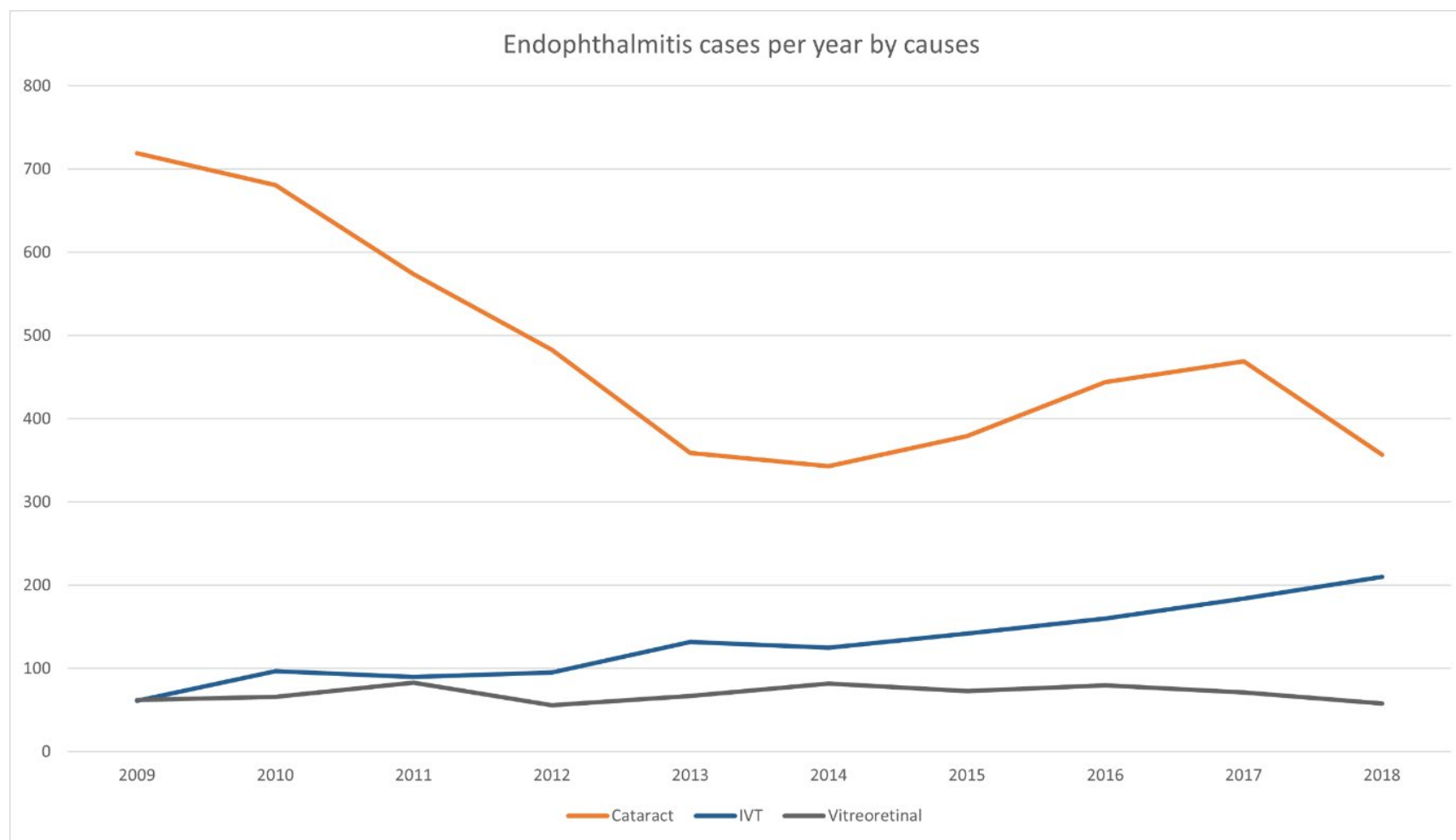
Les trois axes à l'étude

Continuous variables are displayed as mean (SD, standard deviation) and median (IQR, interquartile range). Categorical variables are displayed as number and percentage

Tableau 9. Incidence of Postoperative Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures from 2009 to 2018 in France

Procedures	Number of endophthalmitis	Proportion	Number of procedures	Endophthalmitis per procedure (/ procedure)	Endophthalmitis incidence (95%CI)
Cataract surgery	4 808	63.92%	7 316 077	1/1 522	0.0657 (0.0655–0.0659)
Intravitreal injection	1 296	17.23%	5 455 631	1/4 210	0.0238 (0.0236–0.0239)
Vitreoretinal surgery	698	9.28%	442 263	1/634	0.1578 (0.1568–0.1589)
Anterior segment surgery	245	3.26%	274 995	1/1 122	0.0891 (0.0880–0.0902)
Combined cataract and vitreoretinal surgery	191	2.54%	113 380	1/594	0.1685 (0.1663–0.1706)
Corneal surgery	142	1.89%	669 998	1/4 718	0.0212 (0.0208–0.0215)
Filtering surgery	80	1.06%	108 556	1/1 357	0.0737 (0.0721–0.0752)
Combined cataract and filtering surgery	41	0.54%	46 462	1/1 133	0.0882 (0.0857–0.0908)
Scleral and globe surgery	21	0.28%	11 492	1/547	0.1827 (0.1757–0.1898)
<b>Total</b>	<b>7 522</b>	<b>100%</b>	<b>14 438 854</b>	<b>1/1 920</b>	<b>0.0521 (0.0520–0.0522)</b>

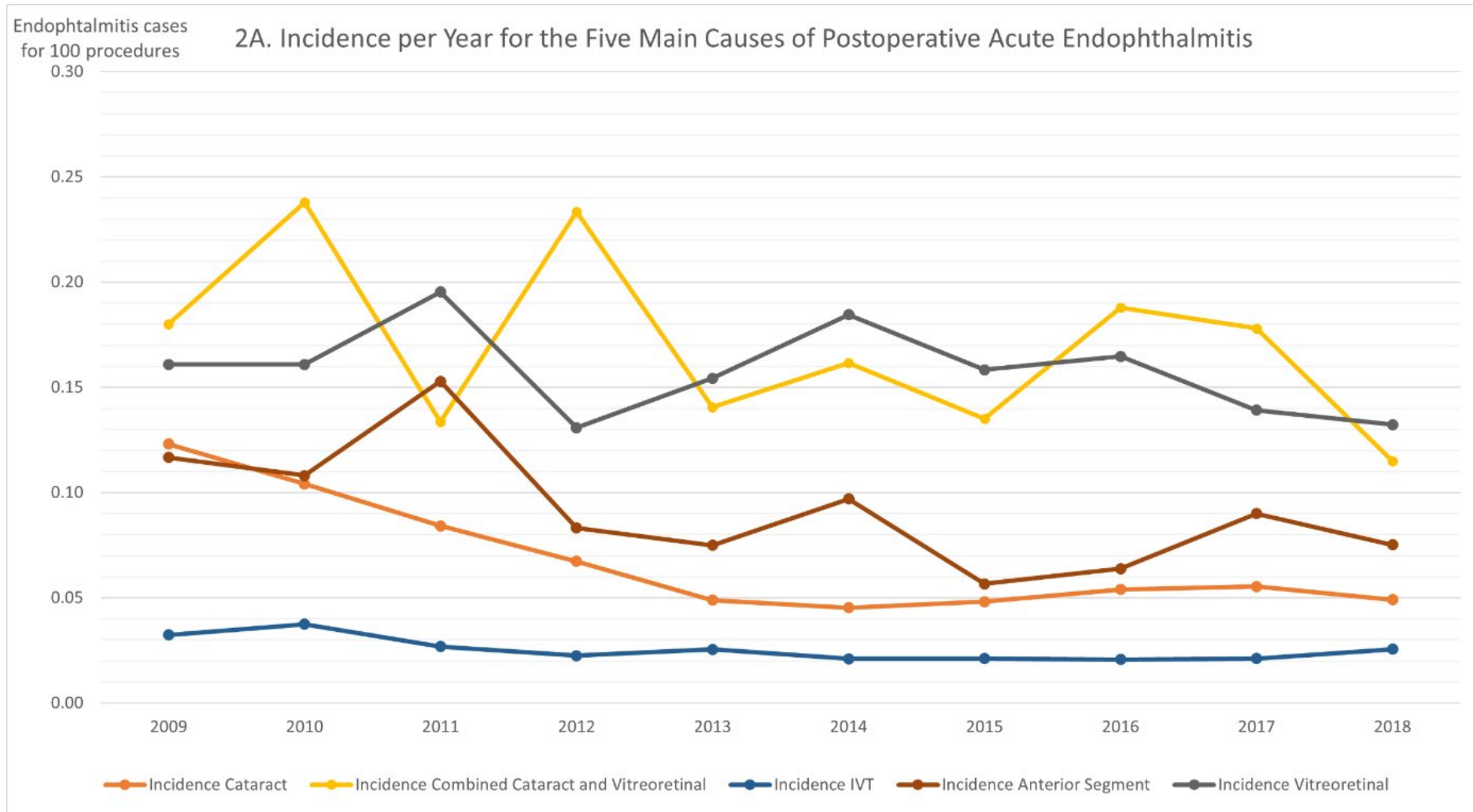
Figure 11. Endophthalmitis Cases by Year and by the Three Main Causes of Postoperative Acute Endophthalmitis in France



2018 is a truncated year, with the collection ending on October 31, 2018

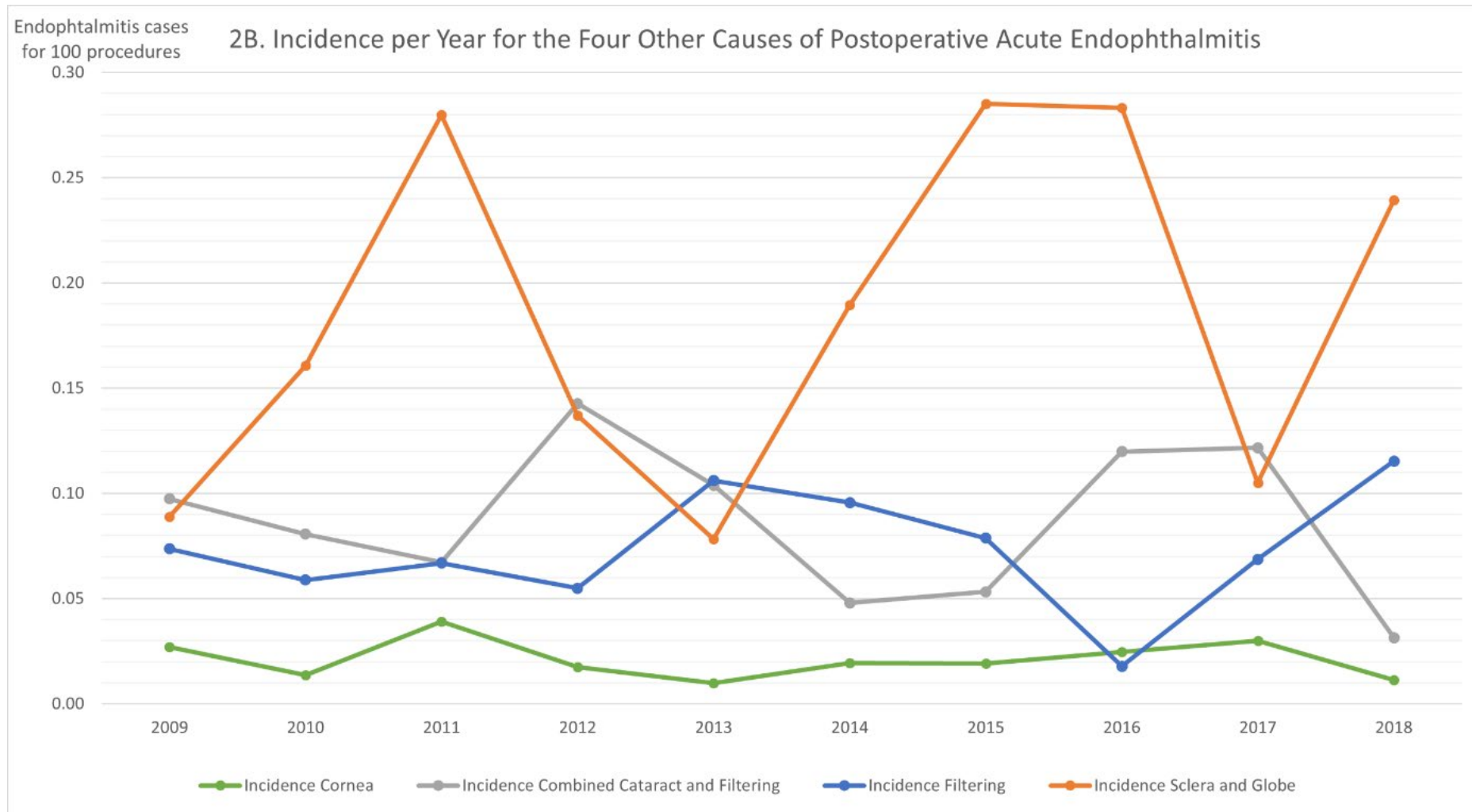
Figure 12. Postoperative Acute Endophthalmitis Incidence per Year per Procedure in France.

A. Five Main Causes of Endophthalmitis.



2018 is a truncated year, with the collection ending on October 31, 2018

2B. Four Other Causes of Endophthalmitis



2018 is a truncated year, with the collection ending on October 31, 2018

## 10.2 Axe 2 - Le conditionnement prérempli modifie-t-il le risque d'endophtalmies après injections intravitréennes ? Une étude longitudinale de type cohorte analytique à partir des données du SNIIRAM.

Article publié dans *Jama Ophthalmology*

**Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2018): Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. *JAMA Ophthalmol* **136**: 1352-1358.

### 10.2.1 Résumé

**Importance** : L'augmentation du nombre de patients atteints de maladies rétiniennes traitées par des injections intravitréennes a entraîné une augmentation rapide du nombre de procédures réalisées. L'une des complications les plus redoutées à la suite de ces injections est l'endophtalmie.

**Objectif** : Évaluer l'incidence de l'endophtalmie aiguë après injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF).

**Conception** : Étude de cohorte de 2012 à 2015 en France.

**Participants** : Patients traités par injections intravitréennes.

**Exposition** : Injections intravitréennes de corticoïdes ou d'agents anti-VEGF.



**Critère de jugement principal** : Incidence de l'endophtalmie aiguë dans les 6 semaines suivant l'injection intravitréenne au moyen des codes de tarification des hospitalisations d'une base de données nationale, le SNIIRAM.

**Résultats** : De janvier 2012 à décembre 2015, 1 811 977 injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-VEGF réalisées sur 254 927 patients ont été analysées. Nous avons enregistré 444 cas d'endophtalmie aiguë (0,0245 %). Dans l'analyse multivariée, le risque d'endophtalmie était plus faible chez les hommes (ratio des taux d'incidence (IRR), 0,78 ; IC à 95%, 0,63-0,96 ; P=.02), plus élevé pour les corticoïdes que pour les agents anti-VEGF (IRR, 3,21 ; IC à 95% 2. 33-4,44 ; P<.001) et plus élevé pour les seringues non remplies d'anti-VEGF que pour les seringues préremplies (IRR, 1,63 ; IC 95%, 1,15-2,30) pour le ranibizumab et (IRR, 1,82 ; IC 95%, 1,25-2,66 ; P<.001) pour l'aflibercept.

**Conclusions et pertinence** : Cette étude sur base de données médico-administratives nationales a confirmé le faible taux d'incidence d'endophtalmie aiguë après injections intravitréennes de corticoïdes ou d' anti-VEGF. Le risque d'endophtalmie aiguë après injections intravitréennes était plus élevé pour les corticoïdes que pour les agents anti-VEGF. Un risque significativement plus faible d'endophtalmie a été observé avec les seringues préremplies d'anti-VEGF.

## 10.2.2 Acute endophthalmitis after intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents. A nationwide study in France from 2012 to 2015.

Florian Baudin, MD <sup>1</sup> Eric Benzenine, MSc, <sup>2,3</sup> Anne-Sophie Mariet, MD, <sup>2,3,4,5,6</sup> Alain M. Bron, MD, <sup>1,7</sup> Vincent Daien, MD, PhD, <sup>8,9</sup> Jean François Korobelnik, MD, PhD, <sup>10,11</sup> Catherine Quantin, MD, PhD, <sup>2,3,4,5,6</sup> Catherine Creuzot-Garcher, MD, PhD, <sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Dijon, France.

<sup>2</sup> Biostatistics and Bioinformatics (DIM), University Hospital, Dijon, France.

<sup>3</sup> Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>4</sup> INSERM, CIC 1432, Dijon, France.

<sup>5</sup> Dijon University Hospital, Clinical Investigation Center, Clinical Epidemiology/Clinical Trials Unit, Dijon, France.

<sup>6</sup> Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France.

<sup>7</sup> Eye and Nutrition Research Group, Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>8</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Montpellier, France.

<sup>9</sup> Inserm U1061, University of Montpellier, Montpellier, France.

<sup>10</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Bordeaux, France.

<sup>11</sup> Inserm U1219, Population Health Research Center, Bordeaux, France.

### 10.2.2.1 *Abbreviations and acronyms*

CI = confidence interval; IRR = incidence rate ratio; IVT = intravitreal injection. VEGF = vascular endothelial growth factor

### 10.2.2.2 *Acknowledgement*

**Financial support:** Supported by an institutional grant from Dijon-Bourgogne University Hospital (AOI2017). Florian Baudin was supported by a research grant

from the University of Dijon. The funding organization had no role in the design or conduct of this research.

**Financial Disclosure(s):** The authors have made the following disclosures:

F.B., E.B., A.S.M, C.Q. have nothing to disclose.

A.M.B.: Consultant – Aerie, Allergan, Bausch & Lomb, Carl Zeiss Meditec, Horus Pharma,

V.D.: Consultant - Bayer, Horus Pharma, Novartis, Théa.

J.F.K.: Consultant - Alcon, Alimera, Bayer, Carl Zeiss Meditec, Novartis, Roche, Théa.

C.C.G.: Consultant - Allergan, Bayer, Horus Pharma, Novartis, Roche, Théa.

**Contributions and Access to data:**

**Conception and design:** Creuzot-Garcher, Quantin, Bron, Baudin

**Data extraction:** Benzenine, Baudin

**Analysis and interpretation:** Mariet, Quantin, Baudin, Creuzot-Garcher, Daien, Korobelnik, Bron

**Obtained funding:** Creuzot-Garcher, Quantin, Baudin

Had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis: Creuzot-Garcher, Quantin

### 10.2.2.3 *Key points*

**Question:** What are the risk factors of acute endophthalmitis after intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular endothelial growth factor?

**Findings:** In this population-based study that included 254,927 patients, the risk of endophthalmitis was higher for corticosteroids than for anti-VEGF agents (incidence rate ratio (IRR), 3.21) and higher for non-prefilled syringes of anti-VEGF medications than prefilled syringes, IRR, 1.63 for ranibizumab and 1.82 for aflibercept.

**Meaning:** The use of prefilled anti-VEGF syringes lowers the risk of acute endophthalmitis.

#### **10.2.2.4 Abstract**

**Importance:** The number of patients affected by retinal diseases treated with intravitreal injections has resulted in a rapidly growing number of procedures. One of the most dreaded complications following these injections is endophthalmitis.

**Objective:** To evaluate the incidence of acute endophthalmitis after intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents.

**Design:** Cohort study from 2012 to 2015 in France.

**Setting:** Population-based.

**Participants:** Patients undergoing intravitreal injections.

**Exposure:** Intravitreal injections of corticosteroid or anti-VEGF agents.

**Main Outcome Measure:** Incidence of acute endophthalmitis within 6 weeks after intravitreal injection by means of billing codes from a national database.

**Results:** From January 2012 to December 2015, 1,811,977 intravitreal injections of corticosteroids or anti-VEGF agents performed on 254,927 patients were analyzed. We recorded 444 acute endophthalmitis cases (0.0245%). In multivariable analysis, which did not include adjustment for when the endophthalmitis occurred during the study period, the risk of endophthalmitis was lower in males (incidence rate ratio (IRR), 0.78; 95% CI, 0.63–0.96;  $P=.02$ ), higher for corticosteroids than for anti-VEGF agents (IRR, 3.21; 95% CI 2.33–4.44;  $P<.001$ ) and higher for non-prefilled syringes of anti-VEGF medications than prefilled

syringes (IRR, 1.63; 95% CI, 1.15–2.30) for ranibizumab and (IRR, 1.82; 95% CI, 1.25–2.66;  $P < .001$ ) for aflibercept.

***Conclusions and Relevance:*** A national database confirmed the low incidence rate of acute endophthalmitis after intravitreal injections of corticosteroids or anti-VEGF agents. While an association does not necessarily mean a cause and effect, the risk for acute endophthalmitis after intravitreal injections was higher for corticosteroids compared with anti-VEGF agents, while a significantly lower risk of endophthalmitis was observed with prefilled syringes of anti-VEGF medications.

### **10.2.2.5 Introduction**

The number of patients affected by retinal diseases, the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents or corticosteroids, and their expanding indications have resulted in a rapidly growing number of intravitreal injections (IVTs) (Ip et al. 2008).

Ranibizumab (0.5 mg/0.05 mL; Lucentis®; Novartis Pharma SAS, Basel, Switzerland), bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL; Avastin®; Roche, Basel, Switzerland), and aflibercept (2 mg/0.05 mL; Eylea®; Bayer HealthCare, Berlin, Germany) have been used for the treatment of several retinal diseases including exudative age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion (Wells et al. 2015; Maguire et al. 2016).

Triamcinolone acetonide (4 mg/0.1 mL; Kenacort®; Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA) and dexamethasone implant (0.7 mg; Ozurdex®; Allergan SAS, Irvine, CA, USA) are the two corticosteroid agents used in France for the treatment of diabetic macular edema (Boyer et al. 2014), retinal vein occlusion edema (Haller et al. 2010), and noninfectious intermediate or posterior uveitis (Lowder et al. 2011).

Acute endophthalmitis is one of the most dreaded sight-threatening complications after IVTs. Its incidence is low, ranging from 0.02% to 0.08% (Shah et al. 2011; Fileta et al. 2014; Dossarps et al. 2015; Rayess et al. 2016). Among factors influencing endophthalmitis occurrence, previous studies suggested associations with the class of medication (VanderBeek et al. 2015), topical antibiotic prophylaxis (Bhavsar et al. 2013; Yin et al. 2013), and diabetes mellitus (Moshfeghi et al. 2003; VanderBeek et al. 2015). However, due to the low rate of endophthalmitis, even large observational studies are not sufficiently powered to analyze factors associated with this complication (Dossarps et al. 2015; Rayess et al. 2016;

Rayess et al. 2016). Medical-administrative databases (collecting all reimbursement claims, including hospital and out-of-hospital care) could overcome these limitations, providing more events to collect. The use of this type of database provides information at the scale of an entire country, and used with caution, could help decipher the associations between different events (Lainay et al. 2015; Creuzot-Garcher et al. 2016; Goueslard et al. 2016). In the present study, we aimed to assess the incidence and factors associated with acute endophthalmitis following IVTs of corticosteroids or anti-VEGF agents in France from 2012 to 2015.

### 10.2.2.6 *Material and Methods*

#### 10.2.2.6.1 Data Source

This study is part of the French Epidemiology and Safety (EPISAFE) collaborative program designed to assess the epidemiology and safety of interventions in ophthalmology (Daien et al. 2017). The French medical-administrative database (“Système national d’information interrégime de l’assurance maladie”, SNIIRAM) collects data for the whole country, i.e., 66 million inhabitants. Briefly, this database includes the full coverage of health expenditures: hospitalization discharge abstracts (with medical diagnoses) and out-of-hospital care (visits, procedures, drugs). The SNIIRAM was created to link all inter-scheme and hospital outpatient claim reimbursements of the French population with the national hospital discharge abstract database. After 2007, data were linked over time to allow for longitudinal analyses. The high quality of this database has previously been evaluated and has been used in to several epidemiological studies (Lorgis et al. 2013; Lainay et al. 2015; Creuzot-Garcher et al. 2016; Bezin et al. 2017). The present study was approved by the French Institute of Health Data (registration number 144, 09/08/2015) and by the French data protection authority (registration number DE-2015-126, 12/31/2015). This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

#### 10.2.2.6.2 Data Extraction

The data set available for this study included all patients in the database who received at least one IVT from 1 January 2012 to 31 December 2015. Data were not included when a look-back period, or follow-up, of 42 days was not available or when the patient died within the 42-day follow-up period. As a result, only index dates between 12 February 2012 and 19



November 2015 were considered. IVTs were tracked with the billing code for IVT (BGLB001). The date of the injection was used as the index date. A diagnosis of endophthalmitis was identified with the billing codes H440 or H441 (10<sup>th</sup> edition of the International Classification of Diseases) within 42 days after the injection index date (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995). Data from injections that were related to surgeries with an occurrence of endophthalmitis within 6 weeks were censored and were not included in the analysis. All cases of endophthalmitis occurring within 6 weeks after an ocular surgery were excluded from the analysis. The type of injected medication (corticosteroid or anti-VEGF agent), the type of packaging, and topical antibiotic prescriptions were obtained from the records of medications delivered and identified through the database. Diabetics were defined as patients having any hospital discharge code mentioning diabetes as the main or associated diagnosis, or repeated deliveries of the antidiabetic drug, for more than 3 months, or a diabetes-related long-term disease reimbursement code (Goueslard et al. 2016). Insulin-dependent diabetes was determined by entries concerning continuous insulin deliveries.

#### 10.2.2.6.3 Statistical Analysis

Most of the continuous variables did not follow a normal distribution according to a Kolmogorov-Smirnov normality test. Therefore, medians (interquartile range (IQR)) were provided for continuous variables and nonparametric tests were used for comparison. For categorical variables, numbers (percentage) were provided and the chi-square test was performed to compare percentages. We estimated incidence rates as the number of events per 100 injection procedures. Incidence rate ratios (IRRs) were estimated using a Poisson

regression. We analyzed first the relationships between the variables studied and endophthalmitis using a univariate Poisson regression. Multivariable Poisson regressions were then performed, adjusting for potential confounders: sex, age, diabetes, drug, drug preparation, and topical antibiotic prophylaxis. Analyses were based on repeated-measures Poisson regression models accounting for dependencies between repeated observations on the same subject. In these models, the association between the variables studied and the outcome was estimated using IRRs and the corresponding 95% confidence intervals (CIs). Statistical significance was set at  $P < .05$  (two-tailed tests). All data processing and statistical analyses were performed using the SAS statistical analysis software package (version 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

### 10.2.2.7 **Results**

From 2012 to 2015, 1,959,462 IVTs were performed. A total of 1,811,977 IVTs from 254,927 patients were retained for analysis after excluding IVTs with insufficient look-back or lacking 42 days of follow-up and IVTs concomitant to ocular surgery (Tableau 8). Most IVTs were anti-VEGF injections, accounting for 92.7% of all procedures, 3.7% were corticosteroids, and 3.6% were not identified in the database. The most frequently injected agent was ranibizumab (70.9% of all injections), followed by aflibercept (21.6%). Patients injected with corticosteroids were younger than those injected with anti-VEGF agents, 73 (64–80) years vs. 80 (72–85) years;  $P<.001$ ) and were more likely to have diabetes (34.6% vs. 25.1%;  $P<.001$ ). Topical antibiotic prophylaxis was given in 73.6% of all injections, the most prescribed antibiotic class being macrolides (63.2%), followed by fluoroquinolones (18.2%) and aminoglycosides (13.9%). Combination medications with a steroid and antibiotic were administered to 4.4% of the patients.

During the study period, we recorded 444 endophthalmitis cases out of 1,811,977 IVTs (1/4082 injections, 0.0245%) (Tableau 9). The incidence of endophthalmitis following anti-VEGF and corticosteroid injections was 0.0204% and 0.0667%, respectively. Patients with endophthalmitis following corticosteroid IVTs were younger than those infected after anti-VEGF agents: 73 (65–80) vs. 79 (71–84) years ( $P<.001$ ). No statistical differences were found for age, sex and diabetes when considering IVTs with or without endophthalmitis. In univariate analysis, acute postintra vitreal injection endophthalmitis was more likely to occur in younger patients, in females, with corticosteroid IVTs, non-prefilled anti-VEGF syringes (versus prefilled ranibizumab), and at the beginning of the study period (Tableau 10). In

multivariable analysis acute endophthalmitis after IVTs was more likely to occur in females (IRR, 1.28; 95% CI, 1.04–1.59), with corticosteroids (IRR, 3.21; 95% CI, 2.33–4.44) and with non-prefilled syringes of anti-VEGF, regardless of the drug injected (ranibizumab, IRR, 1.63; 95% CI, 1.15–2.30; aflibercept, IRR, 1.82; 95% CI, 1.25–2.66) (Tableau 11).

### 10.2.2.8 *Discussion*

In this study examining a large number of IVTs, we observed a postinjection endophthalmitis rate of 0.0245% (1/4082 injections). This rate is in agreement with other reports, ranging from 0.02% to 0.08% (Shah et al. 2011; Fileta et al. 2014; Dossarps et al. 2015; Rayess et al. 2016). After adjusting for agent class or type, preparation of the drug (prefilled vs. non-prefilled syringes), sex, age, use of topical antibiotic prophylaxis, and diabetes, an association between endophthalmitis incidence and the type of drug injected was found.

Corticosteroids, and more specifically the dexamethasone implant, were associated with over three times more endophthalmitis cases than anti-VEGF agents. This finding is in line with a previous study that found a threefold higher risk of endophthalmitis following triamcinolone injection than following anti-VEGF administration (Mishra et al. 2018) and a medical-administrative study (national US medical claims database) that found a sevenfold higher risk (VanderBeek et al. 2015). Several reasons have been postulated to explain this difference. First, due to their immunosuppressive properties (Pastor et al. 2008; Cheung et al. 2012), steroids could lead to greater susceptibility to bacterial endophthalmitis (Bucher et al. 2005). Second, the gauge of the needle of the dexamethasone implant is larger than that of anti-VEGF agents (22 gauge versus 30 or 32 gauge), inducing a larger scleral wound, which could lead to a greater risk of bacterial penetration in the vitreous (Gupta et al. 2009; Czajka et al. 2016).

One finding in this study, previously not reported to our knowledge, was the difference in the risk of postinjection endophthalmitis due to the preparation type. The prefilled syringe – available only for ranibizumab – had decreased the rate of endophthalmitis after IVTs,

specifically, by 40% compared with room preparation of non-prefilled ranibizumab and by 46% for aflibercept, only available as a non-prefilled medication. Even though the superiority of a ready-to-use material prepared by a pharmaceutical company versus a homemade preparation has been demonstrated to decrease endophthalmitis incidence after cataract surgery (Creuzot-Garcher et al. 2016), to the best of our knowledge, this is the first time that the relative risk of the anti-VEGF agent preparation type on endophthalmitis after IVTs has been identified, although it had been previously hypothesized (VanderBeek et al. 2015). The main reason could lie in fewer manipulations and the professional preparation in a controlled environment, leading to better safety and accuracy. This is in line with previous descriptions of endophthalmitis outbreak associated with repackaged bevacizumab (Sheyman et al. 2013; Edison et al. 2015). This association, though, does not mean a cause and effect. While numerous potential confounders were adjusted in the analyses, there could be other confounding factors which contributed in part or completely to the results, which also were associated with the use of prefilled syringes. For example, the year of injection was not included in the multivariable analysis, but there were more cases of endophthalmitis in the earlier years, before prefilled syringes were available. Thus, it is possible that confounding factors, such as greater attention to use of antiseptics over the injection site or greater overall experience with injections in the latter years when prefilled syringes became available, accounted for the decreased rate. Also, the absolute rate of endophthalmitis without prefilled syringes was quite low, which could influence the cost effectiveness of prefilled syringes.

In univariate analysis, we found a significant association between the early years of the study and endophthalmitis. This period effect is a consequence of the change in the presentation of the ranibizumab syringe. Indeed, the year of injection and the type of drug

were highly correlated. Therefore, this variable was not included in the multivariable analysis. The variable age did not remain significant in multivariable analyses, probably because the agent injected was significantly dependent on the patient's age.

Women were at greater risk of developing endophthalmitis. Few studies on endophthalmitis following IVTs report the patients' gender. Moshfeghi et al. found a sex ratio for endophthalmitis of six females to two males (Moshfeghi et al. 2003), and in a case series, Irigoyen et al. found 12 female and eight male cases (Irigoyen et al. 2012).

Our study showed no significant association between endophthalmitis and diabetes. This finding contradicts the controversial hypothesis that, because of relative immune suppression, diabetic patients were at higher risk for endophthalmitis (Shah et al. 2011; Rayess et al. 2016), but supports previous findings reported by VanderBeek et al. (VanderBeek et al. 2015), where diabetes was not associated with endophthalmitis risk after IVTs.

Similarly, no significant association between endophthalmitis after IVTs and the use of topical antibiotic prophylaxis was found in our cohort. Topical antibiotics applied before or after the injection have been the standard clinical practice for many years. However, several reports on large series and systematic reviews have led to the conclusion that antibiotic prophylaxis for IVTs is no longer recommended (Bhavsar et al. 2012; Benoist d'Azy et al. 2016). The guidelines on the perioperative strategy to minimize the risk of post-IVT endophthalmitis have been updated, and in France a topical antibiotic is no longer recommended following anti-VEGF IVTs (Creuzot et al. 2014). We would probably need a

longer observational period to measure the influence of this change in recommendations in France.

We acknowledge several limitations to this study. First, post-IVT endophthalmitis diagnosis was made on a clinical basis and not on bacteriology identification. This could lead to misclassification if sterile endophthalmitis or uveitis were clinically diagnosed as endophthalmitis. However, this rate is very close to what was found in a previous study, in France, examining 310,000 IVTs with data collected from 25 centers (Dossarps et al. 2015). Furthermore, sterile endophthalmitis is mostly associated with triamcinolone injections, which account for only 0.2% of the IVTs collected in the present study (Jonisch et al. 2008). A recent database study reported an incidence of 0.012% of noninfectious endophthalmitis after IVTs (Daien et al. 2018). Furthermore, the same caveat was found in other studies (VanderBeek et al. 2015). It should be noted that biological confirmation is missing in 40% of post-IVT endophthalmitis cases, as reported by Lyall (Lyall et al. 2012). Second, given that the definition of diabetes was based on an algorithm, we could not fully ascertain that all patients were classified in the proper group. To avoid this uncertainty, we used a validated algorithm, based on long-term disease and hospital diagnostic codes as well as the drugs used (Goueslard et al. 2016). Third, we limited our main outcome measures to infectious events occurring after 42 days, as defined by the Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (EVS) (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995). However, we support previous findings that most acute endophthalmitis cases occur within the first 2 weeks. In our study, 90% of endophthalmitis cases occurred within this timeframe. When considering only acute endophthalmitis following intravitreal injection occurring within 15 days, we drew the same conclusion in the univariate and multivariable analyses, except for the increased risk in



females in univariate analysis (data not shown). Fourth, the agent injected was unknown in 3.6% of the IVTs; other studies have reported this weakness in up to 10% of cases (VanderBeek et al. 2015). Interestingly, the results did not change after including them as a specific agent category in the statistical analysis (data not shown). Fifth, our findings cannot fully extend to another country; French guidelines for IVTs are somewhat different from American guidelines, for example (Bodaghi et al. 2012; Avery et al. 2014). In France, it is recommended to perform IVTs in a dedicated room wearing sterile gloves. By contrast, similar recommendations in the two countries are topical povidone-iodine use, surgical mask wear, and no topical antibiotics (Jonisch et al. 2008). Sixth, certain variables such as the number of IVTs before endophthalmitis could not be reliably analyzed because some patients may have been treated with bilateral injections. However, a recent study did not identify an increased risk of endophthalmitis with each successive IVT (Daien et al. 2018). Seventh, the conclusions drawn from big data always need to be interpreted cautiously due to their limitations, as has already been pointed out in the ophthalmic literature (Coleman 2015). Indeed, it is important to point out that an association does not necessarily mean a cause and effect and while numerous potential confounders were adjusted in the analyses, other confounders, not included or studied could be associated with the risk of endophthalmitis.

The strength of this study is the large collection of IVTs registered in a single administrative database. The subgroup size is large enough to detect a statistically significant difference between exposure groups. Moreover, the French medical-administrative database includes all patients, especially those who are usually excluded from clinical trials (older patients with

comorbidities) or from Medicare studies (younger patients with diabetes, for example) (Fung et al. 2011), who could be at different risk for endophthalmitis.

In conclusion, this study supports previous findings on the higher incidence of post-IVT endophthalmitis with corticosteroids vs. anti-VEGF agents. It also demonstrates a nearly halved rate of endophthalmitis following IVTs with a prefilled anti-VEGF agent syringe, although this association does not necessarily mean there is a cause and effect relationship between prefilled syringes and decreased rate of endophthalmitis.

**10.2.2.9 Tables***Tableau 10. Baseline Demographics of Patients with Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015*

Number of patients	254,927
Age, yrs	79 (70–85)
Sex, female	153,976 (60.4%)
Number of injections	5 (3–10)
Follow-up, days	302 (63–277)
Diabetic patients, n (%)	68,604 (26.9%)
Insulin-dependent diabetic patients, n (%)	31,512 (45.9%)

Continuous variables are displayed as median (interquartile range). Categorical variables are displayed as number (percentage).

Tableau 11. Acute Endophthalmitis Incidence After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015

		<b>Intravitreal injections without endophthalmitis</b>	<b>Intravitreal injections with endophthalmitis</b>	<b>Crude incidence (%)</b>
<b>Agent</b>				
	Aflibercept	392 082	94	0.0240
	Bevacizumab	2 592	0	0.0000
	Ranibizumab	1 284 785	249	0.0194
	Non-prefilled ranibizumab	969 790	207	0.0213
	Prefilled ranibizumab	314 995	42	0.0133
	Dexamethasone	60 689	41	0.0675
	Triamcinolone	3 747	2	0.0533
	Unknown	67 638	58	0.0857
<b>Year</b>				
	2012	266 313	47	0.0176
	2013	473 544	139	0.0293
	2014	543 432	137	0.0252
	2015	528 244	121	0.0229

Tableau 12. Univariate Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015

Variable		Univariate Poisson regression	
		IRR (95% CI)	P-value
Age category (reference = under 70), yrs			.01
	70–79	0.84 (0.65–1.07)	
	80–84	0.80 (0.61–1.04)	
	85+	0.64 (0.48–0.84)	
Sex (reference = female)			
	Male	0.87 (0.71–1.06)	.16
Diabetes (reference = no diabetes)			
	Diabetes	1.08 (0.88–1.34)	.46
Insulin-dependent (reference = non-insulin-dependent diabetes)			
	Insulin-dependent diabetes	1.04 (0.73–1.50)	.82
Topical antibiotic prophylaxis (reference = none)			
	Topical antibiotic prophylaxis	0.88 (0.72–1.09)	.26
Antibiotic prophylaxis (reference = antibiotic alone)			
	Topical antibiotic corticosteroid combination	1.67 (1.08–2.58)	.06
Agent class (reference = anti-vascular endothelial growth factor agents)			
	Corticosteroids	3.26 (2.38–4.48)	<.001
Agent preparation (reference = prefilled ranibizumab) <sup>a</sup>			<.001
	Non-prefilled ranibizumab	1.60 (1.14–2.25)	
	Aflibercept	1.80 (1.24–2.61)	
	Dexamethasone	5.06 (3.27–7.83)	
	Triamcinolone	4.00 (0.96–16.57)	
Year (reference = 2012)			.01
	2013	1.67 (1.20–2.32)	
	2014	1.43 (1.03–1.99)	
	2015	1.30 (0.93–1.82)	

IRR = incidence rate ratio; CI = confidence interval.

Missing data for agent class and specific agent, n = 67,657

<sup>a</sup> Since no endophthalmitis occurred after bevacizumab intravitreal injections, these 2592 injections were not considered for the by-agent analysis.

Tableau 13. Multivariable Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015

	Multivariable Poisson regressions			
	IRR (95% CI)	P-value	IRR (95% CI)	P-value
	<b>Model 1</b>		<b>Model 2</b>	
Model 1 (n = 1,744,201)				
Agent class (reference = anti-vascular endothelial growth factor agent)				
Corticosteroids	3.21 (2.33–4.44)	<.001		
Model 2 (n = 1,741,609) <sup>a</sup>				
Agent preparation (reference = prefilled ranibizumab)				
Non-prefilled ranibizumab			1.63 (1.15–2.30)	<.001
Aflibercept			1.82 (1.25–2.66)	
Dexamethasone			5.04 (3.23–7.86)	
Triamcinolone			3.98 (0.96–16.45)	
Covariates in the two models				
Sex (reference = female)				
Male	0.78 (0.63–0.96)	.02	0.78 (0.63–0.96)	.02
Age category (reference = under 70), yrs				
70–79	1.00 (0.75–1.32)		0.97 (0.74–1.29)	
80–84	0.97 (0.71–1.31)		0.95 (0.70–1.28)	
85 +	0.78 (0.57–1.07)		0.77 (0.56–1.05)	
Diabetes (reference = no diabetes)				
Diabetes	1.04 (0.83–1.32)	.72	1.06 (0.84–1.34)	.60
Topical antibiotic prophylaxis (reference = none)				
Topical antibiotic prophylaxis	0.92 (0.73–1.16)	.49	0.89 (0.71–1.12)	.34

IRR = incidence rate ratio; CI = confidence interval.

<sup>a</sup>Since no endophthalmitis occurred after bevacizumab intravitreal injections, these 2592 injections were not considered for the by-agent analysis.

### 10.3 Axe 3 - L'antibioprophylaxie après IVT modifie-t-elle le risque

**d'endophtalmie ? Une étude longitudinale de type cohorte analytique à partir des données du SNIIRAM.**

Article soumis au *Jama Ophthalmology*

**Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, AM Bron, V Daien, PH Gabrielle, C Quantin & C Creuzot-Garcher

#### 10.3.1 Résumé

**Importance** : L'augmentation importante du nombre d'injections intravitréennes (IVT) réalisées s'est accompagnée d'un besoin croissant de procédures sécuritaires. Le manque de preuves concernant l'intérêt d'une antibioprophylaxie souligne l'importance des études à grande échelle.

**Objectif** : Étudier le rôle de l'antibioprophylaxie dans la réduction du risque d'endophtalmie aiguë après injections intravitréennes.

**Conception** : Étude de cohorte, sur la population française, entre 2009 et 2018.

**Participants** : Patients recevant des injections intravitréennes de corticostéroïdes ou d'agents anti-VEGF.

**Exposition** : Antibioprophylaxie topique.

**Critère de jugement principal** : Incidence de l'endophtalmie aiguë dans les 6 semaines suivant l'injection intravitréenne à travers les codes de facturation d'une base de données nationale.

**Résultats :** Un total de 5 291 420 IVT a été réalisé sur 605 434 patients. Le taux d'antibioprophylaxie après IVT a progressivement diminué au cours de la période d'étude et surtout depuis la publication de l'absence d'indication d'antibioprophylaxie en 2014 (2009 : 84,6%, 2014 : 75,1%, 2015 : 56,9%, 2018 : 27,4%). Une endophtalmie aiguë est survenue dans 1 274 cas (taux d'incidence = 0,0241 %). L'analyse univariée sur données répétées n'a pas mis en évidence de différence de risque en fonction du statut de l'antibioprophylaxie ou des classes thérapeutiques, à l'exception d'un risque accru après une prophylaxie par fluoroquinolones et aminoglycosides. Cette augmentation du risque n'a pas été retrouvée dans l'analyse multivariée et était liée à l'utilisation d'associations fixes de fluoroquinolones et d'aminoglycosides avec des stéroïdes topiques (IRR 1,89 ; IC 95 % 1,57-2,27, antibiotiques associés à des stéroïdes).

**Conclusions et pertinence :** Ces résultats sont cohérents avec la littérature. Les taux d'endophtalmie avec ou sans prophylaxie antibiotique sont similaires. Éviter l'antibioprophylaxie permettrait de réduire les coûts et les risques de résistance aux antibiotiques. L'utilisation d'une combinaison d'une prophylaxie antibiotique avec des stéroïdes double le risque d'endophtalmie et devrait être évitée.



### 10.3.2 Antibiotic prophylaxis and intravitreal injections: impact on the incidence of acute endophthalmitis. A nationwide study in France from 2009 to 2018.

Florian Baudin, MD, <sup>1,2</sup> Eric Benzenine, MSc, <sup>3,4</sup> Anne-Sophie Mariet, MD, PhD, <sup>3,4,5,6,7</sup> Inès Ben Ghezala, MD, PhD, <sup>1,2</sup> Alain M. Bron, MD, <sup>1,8</sup> Vincent Daien, MD, PhD, <sup>9,10</sup> Pierre-Henry Gabrielle, MD, PhD, <sup>1,8</sup> Catherine Quantin, MD, PhD, <sup>3,4,5,6,7</sup> Catherine Creuzot-Garcher, MD, PhD <sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Dijon, France.

<sup>2</sup> EA7460, PEC2, Cerebral and Cardiovascular Epidemiology, and Physiopathology, Dijon, France

<sup>3</sup> Biostatistics and Bioinformatics (DIM), University Hospital, Dijon, France.

<sup>4</sup> Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>5</sup> INSERM, CIC 1432, Dijon, France.

<sup>6</sup> Dijon University Hospital, Clinical Investigation Center, Clinical Epidemiology/Clinical Trials Unit, Dijon, France.

<sup>7</sup> Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France.

<sup>8</sup> Eye and Nutrition Research Group, Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>9</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Montpellier, France.

<sup>10</sup> Inserm U1061, University of Montpellier, Montpellier, France.

#### 10.3.2.1 *Abbreviations and acronyms:*

CI = confidence interval; IRR = incidence rate ratio; IVT = intravitreal injection; VEGF = vascular endothelial growth factor.

#### 10.3.2.2 *Acknowledgement*

**Financial support:** This study was supported by the CHU de Dijon Bourgogne, and we would like to thank the European Commission and the "Conseil Régional de Bourgogne Franche Comté" for their financial support. The funding organization had no role in the design or conduct of this research.

**Financial Disclosure(s):** The authors have made the following disclosures:

E.B., A.S.M, I.B., C.Q. have nothing to disclose.

F.B.: Consultant – Novartis, Théa.

A.M.B.: Consultant – Aerie, Allergan, Bausch & Lomb, Carl Zeiss Meditec, Horus Pharma, Théa.

V.D.: Consultant - Bayer, Horus Pharma, Novartis, Théa.

P.H.G.: Consultant - Alcon, Alimera, Bayer, Carl Zeiss Meditec, Novartis, Roche, Théa.

C.C.G.: Consultant - Allergan, Bayer, Horus Pharma, Novartis, Roche, Théa.

**Contributions and Access to data:**

Conception and design: Creuzot-Garcher, Quantin, Bron, Baudin

Data extraction: Benzenine, Baudin

Analysis and interpretation: Mariet, Quantin, Baudin, Creuzot-Garcher, Daien, Gabrielle, Bron, Ben Ghezala

Obtained funding: Creuzot-Garcher, Quantin, Baudin

Had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis: Creuzot-Garcher, Quantin

### 10.3.2.3 *Key points*

**Question:** What is the impact of antibiotic prophylaxis on the risk of acute endophthalmitis following intravitreal injections?

**Findings:** Endophthalmitis rates with or without antibiotic prophylaxis are similar. The combination of antibiotics and steroids almost doubles the risk of endophthalmitis

**Meaning:** Avoiding antibiotic prophylaxis would reduce the risks of antibiotic resistance in case of an endophthalmitis.

### 10.3.2.4 Abstract

**Importance:** The dramatic increase in intravitreal injections (IVTs) has been accompanied by an increased need for safer procedures. The lack of evidence surrounding antibiotic prophylaxis emphasizes the importance of large-scale studies.

**Objective:** To study the role of antibiotic prophylaxis in reducing the risk of acute endophthalmitis after intravitreal injections.

**Design:** Cohort study, in France, between 2009 to 2018.

**Setting:** Population-based.

**Participants:** Patients undergoing intravitreal injections of corticosteroid or anti-VEGF agents.

**Exposure:** Topical antibiotic prophylaxis.

**Main Outcome Measure:** Incidence of acute endophthalmitis within 6 weeks after intravitreal injection through billing codes from a national database.

**Results:** A total of 5,291,420 IVTs were performed on 605,434 patients. The rate of antibiotic prophylaxis after IVT has progressively decreased over the study period and especially since the publication of the absence of indication for antibiotic prophylaxis in 2014 (2009: 84.6%, 2014: 75.1%, 2015: 56.9%, 2018: 27.4%). Acute endophthalmitis occurred in 1,274 cases (incidence rate = 0.0241%). Univariate analysis on repeated data did not find any difference in risk depending on the status of antibiotic prophylaxis or therapeutic classes, except for an increased risk after fluoroquinolones and aminoglycosides prophylaxis. This increased risk

was not found in multivariable analysis and was related to the use of fixed combinations of fluoroquinolones and aminoglycosides with topical steroids (IRR 1.89; 95% CI 1.57-2.27, antibiotics associated with steroids).

***Conclusions and Relevance:*** These results are consistent with the literature. Endophthalmitis rates with or without antibiotic prophylaxis are similar. Avoiding antibiotic prophylaxis would reduce the costs and risks of antibiotic resistance. The use of a combination of antibiotic prophylaxis with steroids doubles the risk of endophthalmitis and should be avoided.

### **10.3.2.5 Introduction**

Intravitreal injections have dramatically improved the visual prognosis of patients suffering from various ocular conditions, such as Age-Related Macular Degeneration, Diabetes, and Venal Occlusion. Resulting in a rapidly growing number of patients treated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents or corticosteroids. In France, more than 500 000 injections and 150 000 unique patients are injected annually.<sup>1</sup> One of the most dreaded complications is endophthalmitis but it is thankfully occurring at a low rate of 0.0245%.<sup>1</sup> Reducing the rate of endophthalmitis is of major concern. However, there is little evidence that the use of topical antibiotics reduces the rate of endophthalmitis after IVT. The use of povidone-iodine on the ocular surface has yet been the only proven effective procedure in reducing the risk of endophthalmitis.<sup>2,3</sup> In the lack of evidence,<sup>3-5</sup> French Guidelines were modified in 2014, and antibiotic prophylaxis is no longer mandatory.<sup>6</sup> We sought to determine whether antibiotic prophylaxis had a role in the incidence rate of acute endophthalmitis following intravitreal injections in a routine practice setting. Due to the low rates of endophthalmitis and the multiple antibiotics, a large cohort study was needed at the scale of a nation over several years through the French Medical administrative database. In the present study, we aimed to study the role of antibiotic prophylaxis in reducing the risk of acute endophthalmitis after intravitreal injections in France from 2009 to 2018.

## 10.3.2.6 *Material and Methods*

### 10.3.2.6.1 Data Source

This study is part of the French Epidemiology and Safety (EPISAFE) collaborative program.<sup>7</sup> This project emerged from recognizing a limitation of current epidemiological or interventional studies in determining the effects of different ophthalmic procedures, particularly in rare events. Unique in Europe, if not the world, the French National Health Data System (SNDS) was created in 2016 to develop health data and represents a significant advance in analyzing and improving population health.<sup>8</sup> Managed by the French National Health Insurance Fund (*Caisse Nationale de l'Assurance Maladie*, Cnam), the SNDS includes data from the *Assurance Maladie* (base of the national interregime information system of the Assurance Maladie, SNIIRAM); hospital data (base of the program for the medicalization of information systems - PMSI); as well as databases on deaths, and disability, collecting data for the whole country, i.e., 66 million inhabitants. The high quality of this database has previously been evaluated and used in several epidemiological studies.<sup>9-12</sup> The present study was approved by the French Institute of Health Data (registration number 115306, 01/24/2019) and by the French Data Protection Authority (registration number D.R. 2019-100, 04/12/2019). This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. The study was registered on the Clinical Trial site under the reference NCT03635268.

### 10.3.2.6.2 Data Extraction

The data set for this study included all patients in the database who received at least one IVT from 1 January 2007 to 31 December 2018. Data were not included when a look-back period or follow-up of 42 days was unavailable or when the patient died within the 42-day follow-

up period. Procedures performed before 2009 were used to verify the uniqueness of cause, medical history, and medical consumption since the exact dates of hospitalization were unavailable for 2007 and 2008. As a result, only index dates between 12 February 2009 and 19 November 2018 were considered. IVTs were tracked with the billing code for IVT (BGLB001, Common Classification of Medical Procedures), used as the index date. Endophthalmitis were tracked with the billing codes H440 or H441 (*Purulent endophthalmitis, Other endophthalmitis*, 10<sup>th</sup> edition of the International Classification of Diseases) within 42 days after the injection index date.<sup>13</sup> Endophthalmitis following other surgeries, other exogenous and traumatic causes or endogenous secondary to infectious pathologies were excluded. The patient's sex, age at the beginning of treatment, injections, endophthalmitis, and diabetic and insulin-dependent status were collected based on hospitalization discharge code, long-term disease, and chronic treatments.<sup>14</sup> Informations concerning the injections were the therapeutic class, drug injected, prefilled or not, the use of antibiotic prophylaxis and its therapeutic class, and whether it was a fixed combination of topical antibiotic therapy and topical steroid. The drugs injected during the study period were ranibizumab (0.5 mg/0.05 mL; Lucentis®; Novartis Pharma SAS, Basel, Switzerland), bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL; Avastin®; Roche, Basel, Switzerland), aflibercept (2 mg/0.05 mL; Eylea®; Bayer HealthCare, Berlin, Germany), pegaptanib (Macugen®, Pfizer, Inc., Eyetech Pharmaceuticals Inc., United States), triamcinolone acetonide (4 mg/0.1 mL; Kenacort®; Bristol-Myers Squibb, New York, NY, USA), and dexamethasone implant (0.7 mg; Ozurdex®; Allergan SAS, Irvine, CA, USA). To study the impact of the date of injection on the occurrence of endophthalmitis in multivariable analysis, the variable period separated in two the cohort, before and after 2014, in relation to the univariate results of lower IRR after 2014, and to the authorization of the



prefilled syringe of ranibizumab as well as the recommendations on the lack of interest of antibiotic prophylaxis after IVT of the French Society of Ophthalmology in 2014.

#### 10.3.2.6.3 Statistical Analysis

According to a Kolmogorov-Smirnov normality test, most of the continuous variables did not follow a normal distribution. Therefore, medians (interquartile range (IQR)) were provided for continuous variables, and nonparametric tests were used for comparison. Numbers (percentage) were provided for categorical variables, and the chi-square test was performed to compare percentages. We estimated incidence rates as the number of events per 100 injection procedures. Incidence rate ratios (IRRs) were estimated using Poisson regressions. Using a univariate Poisson regression, we first analyzed the relationships between the variables and endophthalmitis occurrence. Multivariable Poisson regressions were then performed, adjusting for potential confounders: sex, age, diabetes, drugs, drug preparation, and topical antibiotic prophylaxis. Analyses were based on repeated-measures Poisson regression models accounting for dependencies between repeated observations on the same subject and collinearity between concurrent antibiotic prophylaxis. These models estimated the association between the variables studied and the outcome using IRRs and the corresponding 95% confidence intervals (CIs). Selecting the multivariable model was based on statistically associated covariate in univariate regression and comparing several candidate models based on the Quasilikelihood under the Independence model Criterion (QIC), proposed by Pan, used to compare GEE models.<sup>15</sup> Statistical significance was set at  $P < .05$  (two-tailed tests). Data processing and statistical analyses were performed using the SAS statistical analysis software package (SAS Enterprise Guide® version 7.1; and SAS version 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

### 10.3.2.7 Results

From 2009 to 2018, 5,291,420 IVTs were performed and analyzed in the present study, after excluding IVTs with insufficient look-back or lacking 42 days of follow-up and IVTs concomitant to ocular surgery (Tableau 12). Those IVTs were performed on 605,434 patients aged at treatment initiation of 78.0 (IQR, 68.0-84.0). Nearly two-thirds were women (58.8%). Most IVTs were anti-VEGF injections, accounting for 91.0% of all procedures, 4.1% were corticosteroids, and 4.9% were not identified in the database. The most frequently injected agent was ranibizumab (63.1% of all injections), followed by aflibercept (27.5%) (see *Figure 13*). Topical antibiotic prophylaxis was given in 57.0% of all injections, the most prescribed antibiotic class being macrolides (57.0%), followed by aminoglycosides (21.8%), and fluoroquinolones (20.3%). Combination medications with antibiotics and steroids were administered to 5.4% of the IVTs. Steroid injections were most likely to be performed with antibiotic prophylaxis (77.1% vs 74.6% for anti-VEGF,  $P < .001$ ). The prevalence of IVTs performed with antibiotic prophylaxis decreased during the study period (*Figure 14*). If 84.6% of IVTs benefited from antibiotic prophylaxis in 2009, this rate has progressively decreased, especially since 2014 and the publication of recommendations on the absence of indication for antibiotic prophylaxis (2014: 75.1%, 2015: 56.9%, 2018: 27.4%).

We recorded 1,274 endophthalmitis cases during the study period out of 5,291,420 IVTs (1/4153 injections, 0.0241%). The incidence of endophthalmitis following anti-VEGF and corticosteroid injections was 0.0197% and 0.0699%, respectively *Figure 15* depicts the proportion of IVTs under antibiotic prophylaxis and its corresponding endophthalmitis rates per year. Endophthalmitis occurred mostly after fluoroquinolones, aminoglycosides, and

macrolides antibioprophyaxis owing to their more frequent prescription (189, 222, 439, respectively). None or few endophthalmitis were observed under less prescribed antibiotic prophylaxis such as phenicole, polypeptide, fusidic acid, rifamycin (0, 1, 2, 8, respectively). No statistical differences were found for sex and diabetes, taking into account insulin-dependent status, when considering IVTs with or without endophthalmitis. Patients with endophthalmitis were significantly younger than those without (78 years (70-84) vs. 79 (71-85),  $P < .001$ ). With antibiotic prophylaxis, endophthalmitis occurred earlier than without, 6.6 days ( $\pm 7.8$ ) vs. 7.8 ( $\pm 8.6$ ), respectively ( $P = .01$ ). In univariate analysis, acute post intravitreal injection endophthalmitis was more likely to occur in younger patients, with steroid IVTs, non-prefilled anti-VEGF syringes (versus prefilled ranibizumab), and at the beginning of the study period with decreasing IRR over the years (Tableau 13). There was no association when the role of antibiotic prophylaxis on the occurrence of endophthalmitis was examined in univariate analysis, regardless of the type of antibiotic ( $P = .06$ ). However, injection performed with antibiotic prophylaxis by aminoglycosides or fluoroquinolones yielded a greater risk of endophthalmitis than without prophylaxis (IRR, 1.36; 95% CI, 1.18-1.57;  $P < .001$ ; IRR, 1.22; 95% CI, 1.05-1.42;  $P = .02$ , respectively). Other antibiotics did not decrease or increase the risk of post-IVT endophthalmitis. A major finding was that IVTs, whose prophylaxis was with a combination of an antibiotic and steroids, were at higher risk of endophthalmitis than without prophylaxis (incidence of 0.044%, IRR, 1.89; 95% CI, 1.57-2.27;  $P < .001$ ), independent of the therapeutic class injected. Other variables positively associated with the occurrence of endophthalmitis (i.e., increasing the risk of endophthalmitis) were steroid IVTs, with a significant increase in risk after dexamethasone and triamcinolone injection (IRR, 2.83; 95% CI, 2.30–3.50, and 10.83; 7.69–15.26, respectively). Variables negatively associated with endophthalmitis (i.e., decreasing the risk of endophthalmitis)

were older age, prefilled ranibizumab vs. non-prefilled, years after 2014 (except 2018) ( $P < .001$ ). Variables not associated in univariate analysis with a change in risk of endophthalmitis were gender, diabetic status, including insulin-dependent diabetes.

In multivariable analysis, after the variables selection process, acute endophthalmitis after IVTs was more likely to occur with steroids IVTs of dexamethasone and triamcinolone (IRR, 2.86; 95% CI, 2.31–3.53, and 10.23; 7.25–14.43, respectively) and with antibiotic prophylaxis of a compound of topical aminoglycoside and steroids (1.50; 1.21–1.86) (Tableau 13). The increased risk of endophthalmitis found in univariate analysis after prophylaxis with aminoglycosides or fluoroquinolones was not present anymore in multivariable analysis. This increased risk was, in fact, related to the use of fixed formulations combined with topical steroids. Furthermore, antibiotic prophylaxis alone did not modify the risk of endophthalmitis, i.e., no protective or risk role. Endophthalmitis was less likely to occur in males, and with prefilled ranibizumab than non-prefilled ranibizumab.

### **10.3.2.8 Discussion**

In this study examining a large number of IVTs, we observed a low postinjection endophthalmitis rate of 0.0241% (1/4153 injections). As previously published, an association between endophthalmitis incidence and the type of drug injected and the preparation was found, steroids and non-prefilled syringes being at higher risks of endophthalmitis.<sup>1,16,17</sup>

Despite endophthalmitis, which consists of a major infection and inflammation reaction of the eye, being one of the most dreaded complication after IVTs, there is a long-running controversy on the effectiveness of antibiotic prophylaxis. None of the previously published data were powered enough to conclude on a low signal. Moreover, published studies suggest that endophthalmitis were at higher risk of bacterial resistance following antibiotic prophylaxis,<sup>18,19</sup> due to the modification and selection of the normal conjunctival flora from repeated antibiotic treatments.<sup>20</sup> In the literature, topical antibiotics were shown to increase the risk of resistance, increase the minimum inhibitory level at the conjunctival flora,<sup>19</sup> and do not reach the needed aqueous humor or intravitreal concentration for a bactericidal, therapeutic effect.<sup>21,22</sup> In a randomized study of eyes treated with topical antibiotics after repeated injections, fluoroquinolone resistance reached 67-85% after one year.<sup>23</sup> Our team's study of 316,576 intravitreal injections in France reported an overall endophthalmitis rate of 0.021%, for which antibiotic or antiseptic prophylaxis was associated with increased rates of endophthalmitis in both univariate ( $P=.02$ ) and multivariable ( $P=.001$ ) analyses.<sup>24</sup> In 2016, Benoist d'Azy et al. conducted a meta-analysis that did not find a difference in risk with endophthalmitis.<sup>25</sup> Moreover, Menchini et al., found that it could increase the risk of endophthalmitis.<sup>26</sup> As a result, the proportion of IVTs performed with

antibiotic prophylaxis decreased with time, and national guidelines were modified. In France, a topical antibiotic is no longer recommended following anti-VEGF IVTs.<sup>6</sup> In our study, no significant association between endophthalmitis after IVTs and the use of topical antibiotic prophylaxis was found in our cohort, except for steroid-associated antibiotics, which were, in univariate analysis, at a higher risk of endophthalmitis for anti-VEGF IVTs. Indeed, the combination of antibiotics and steroids almost doubles the risk of endophthalmitis (IRR=1.89). Their immunosuppressive properties easily explain this increased risk,<sup>5,27</sup> increasing the risk of bacterial<sup>28</sup> and fungal endophthalmitis.<sup>29</sup>

In light of the previously published data on the lack of benefit from antibiotic prophylaxis, French guidelines were edited in 2014. This resulted in a significant reduction in post-IVT antibiotic prophylaxis, as shown in our study (see Figure 15). Without any subsequent increase in the risk of endophthalmitis. Our results are consistent with the observations of Torres-Costa et al.<sup>30</sup> Retinal specialists have changed their practice, with a recent survey revealing that only 10.9% use antibiotics before injection and 16.6% after injection, a substantial decrease from the results of a similar survey in 2011.<sup>31,32</sup>

Povidone-iodine has been the only antiseptics technique that has been proven to decrease the risk of endophthalmitis.<sup>33</sup> Unfortunately, we couldn't test this association due to the nature of our data and the lack of information on antiseptics protocol.

We recognize some limitations to this study, which are partly inherent in medical-administrative database studies. First, concerning the event under study, acute post-IVT endophthalmitis was defined by the presence of a hospital stay for endophthalmitis. In France, the practice is to admit patients with endophthalmitis to the hospital. In addition, the

consumption of care (procedures, hospitalizations, and medication) was verified in those cases. Finally, although we could not have a biological confirmation of the diagnosis, it is essential to note that it is missing in almost half of the cases in the literature.<sup>34</sup> Once these checks have been made; it is apparent that the incidence found in our national cohort is very close to that found in the literature.<sup>35-37</sup> Also, we could not acknowledge if the antibiotic prophylaxis was performed, before, around or after the IVTs and its duration. However, this did not appear to modify the risk of endophthalmitis.<sup>25,38</sup> Another potential limitation was the lack of information on factors such as patient adherence to their drops once prescriptions were delivered, although this was not likely to differ across the board between eyes receiving various prophylactic regimens. We do not have information on the asepsis protocol, the conditions for performing the IVT. However, over time, quality controls and standardization have improved these fields, and the result has been captured mainly by the adjustment for the year of the IVT.<sup>39</sup> Moreover, we could not adjust our data on systemic or local infectious risk factors such as immunosuppression, except for diabetic status, or conjunctiva at risk. Then, we limited our main outcome measures to infectious events occurring in the following 42 days, as defined by the Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (EVS).<sup>13</sup> However, we support previous findings that most acute endophthalmitis cases occur within the first 2 weeks, 90% of endophthalmitis cases. Furthermore, our findings cannot fully extend to another country; French guidelines for IVTs are somewhat different from American guidelines.<sup>39,40</sup> In France, performing IVTs in a dedicated room wearing sterile gloves is recommended. By contrast, similar recommendations in the two countries are topical povidone-iodine use, surgical mask wear, and no topical antibiotics.<sup>39,41,42</sup> Finally, the conclusions drawn from big data must be interpreted cautiously due to their limitations, as has already been pointed out in the ophthalmic literature.<sup>43</sup> Indeed, it is important to point

out that an association does not necessarily mean a cause and effect. While numerous potential confounders were adjusted in the analyses, other confounders not included or studied could be associated with the risk of endophthalmitis.

The strength of this study is the large collection of IVTs registered in a single administrative database over 10 years. The subgroup size is large enough to detect a statistically significant difference between exposure groups, in a quasi-exhaustive population, without exclusion criteria as found in RCTs (patients at increased risk of adverse events) or from Medicare studies (younger patients).

In conclusion, this study found that antibiotic prophylaxis around the IVT procedure is unnecessary in lowering the risk of endophthalmitis and could be detrimental in selecting resistant germs in the conjunctival flora with more aggressive endophthalmitis cases, as found in the literature. In addition, using a combination of antibiotic prophylaxis with steroids doubles the risk of endophthalmitis and should be avoided.



### 10.3.2.9 Tables

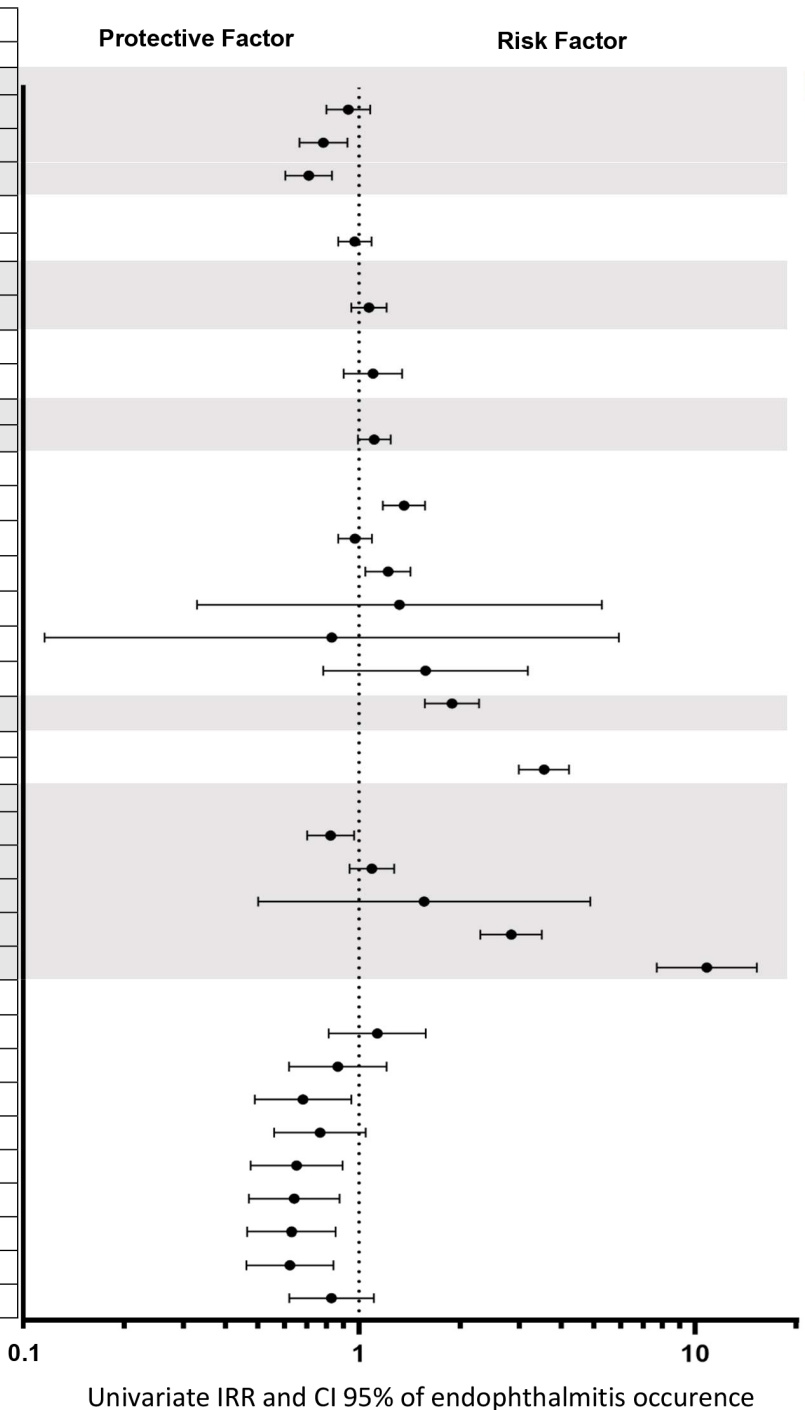
Tableau 14. Baseline Demographics of Patients with Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2009 to 2018

<b>Characteristics</b>	<b>Patient Data (n = 605,434)</b>
Age, yrs	79 (69–85)
Sex, female	356,196 (58.8%)
Number of injections	5 (3–11)
Follow-up, days	304 (61-1035)
Diabetic patients, n (%)	187,918 (31.0%)
Insulin-dependent diabetic patients, n (%)	93,556 (49.8%)

Continuous variables are displayed as median (interquartile range). Categorical variables are displayed as number (percentage)

Tableau 15. Univariate and Multivariable Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2009 to 2018

Variable	Univariate Poisson regression		Multivariable Poisson regression	
	IRR (95% CI)	P-value	IRR (95% CI)	P-value
<b>Age category (reference = under 70), yrs</b>		<b>&lt;.001</b>		
70–79	0.93 (0.80–1.08)			
80–84	0.78 (0.66–0.92)		<b>Age category (reference = under 84), yrs</b>	
85+	0.71 (0.60–0.83)		0.88 (0.77–1.02)	<b>.07</b>
<b>Sex (reference = female)</b>				
Male	0.97 (0.87–1.09)	.62	<b>0.87 (0.77–0.99)</b>	<b>.03</b>
<b>Diabetes (reference = no diabetes)</b>				
Diabetes	1.07 (0.95–1.21)	.26		
<b>Insulin-dependent (reference = non-insulin-dependent diabetes)</b>				
Insulin-dependent diabetes	1.10 (0.90–1.34)	.35		
<b>Topical antibiotic prophylaxis (reference = none)</b>				
Topical antibiotic prophylaxis	1.11 (0.99–1.24)	.06		
<b>Antibiotic prophylaxis (reference = none)<sup>a</sup></b>			Aminoglycosides associated with topical steroids: <b>1.50 (1.21–1.86)</b>	<b>.002</b>
Aminoglycosides	1.36 (1.18–1.57)	<b>&lt;.001</b>		
Macrolides	0.97 (0.87–1.09)	.64		
Fluoroquinolones	1.22 (1.05–1.42)	<b>.01</b>	1.16 (0.98–1.37)	.11
Fusidic acid	1.32 (0.33–5.28)	.70		
Polypeptides	0.83 (0.12–5.92)	.85		
Rifamycins	1.58 (0.78–3.18)	.30		
<b>Antibiotics associated with steroids (reference = none)</b>	<b>1.89 (1.57–2.27)</b>	<b>&lt;.001</b>		
<b>Agent class (reference = anti-vascular endothelial growth factor agents)</b>				
Corticosteroids	3.55 (2.99–4.22)	<b>&lt;.001</b>		
<b>Agent preparation (reference = non-prefilled ranibizumab)<sup>b</sup></b>		<b>&lt;.001</b>		<b>&lt;.001</b>
Prefilled ranibizumab	<b>0.82 (0.70–0.97)</b>		<b>0.85 (0.72–0.99)</b>	
Aflibercept	1.09 (0.94–1.27)		1.13 (0.97–1.31)	
Pegaptanib	1.56 (0.50–4.88)		1.51 (0.48–4.70)	
Dexamethasone	<b>2.83 (2.30–3.50)</b>		<b>2.86 (2.31–3.53)</b>	
Triamcinolone	<b>10.83 (7.69–15.26)</b>		<b>10.23 (7.25–14.43)</b>	
<b>Year (reference = 2009)</b>		<b>&lt;.001</b>		
2010	1.13 (0.81–1.58)			
2011	0.86 (0.62–1.21)			
2012	0.68 (0.49–0.95)			
2013	0.77 (0.56–1.05)			
2014	0.65 (0.48–0.89)			
2015	0.64 (0.47–0.87)			
2016	0.63 (0.47–0.85)			
2017	0.62 (0.46–0.84)			
2018	0.83 (0.62–1.11)			



IRR = incidence rate ratio; CI = confidence interval.

Missing data for agent class and specific agent, n = 259,802

0.1

1

10

Univariate IRR and CI 95% of endophthalmitis occurrence

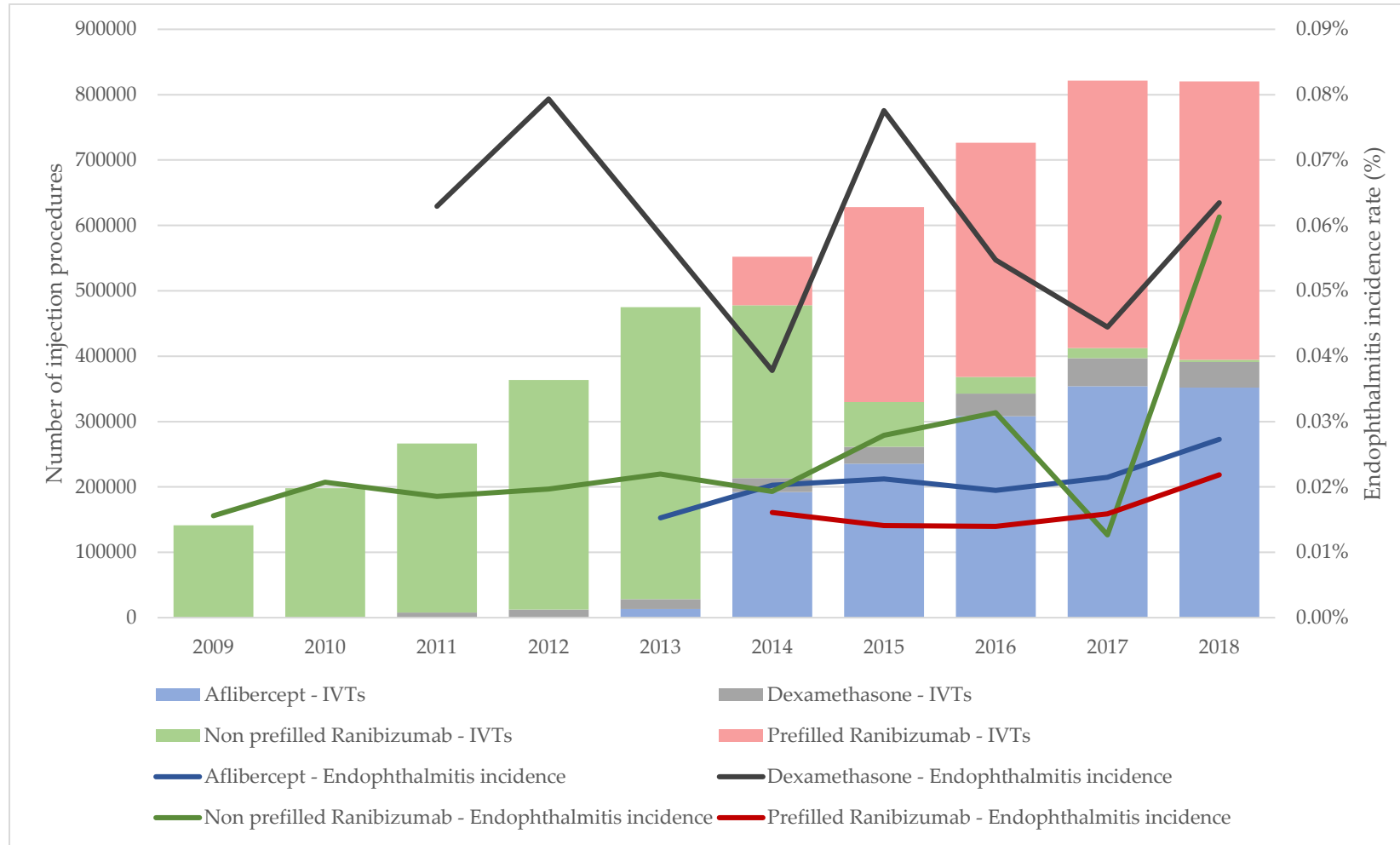
Multivariable Poisson regression with variable selection based on significantly associated with the event and on the Quasilikelihood under the Independence model Criterion (QIC), proposed by Pan, used to compare GEE models.<sup>15</sup>

<sup>a</sup>Since we recorded only one prescription of phenicol antibiotic, univariate analysis is not shown for this class.

<sup>b</sup>Since no endophthalmitis occurred after bevacizumab intravitreal injections, these 13,562 injections were not considered for the by-agent analysis..

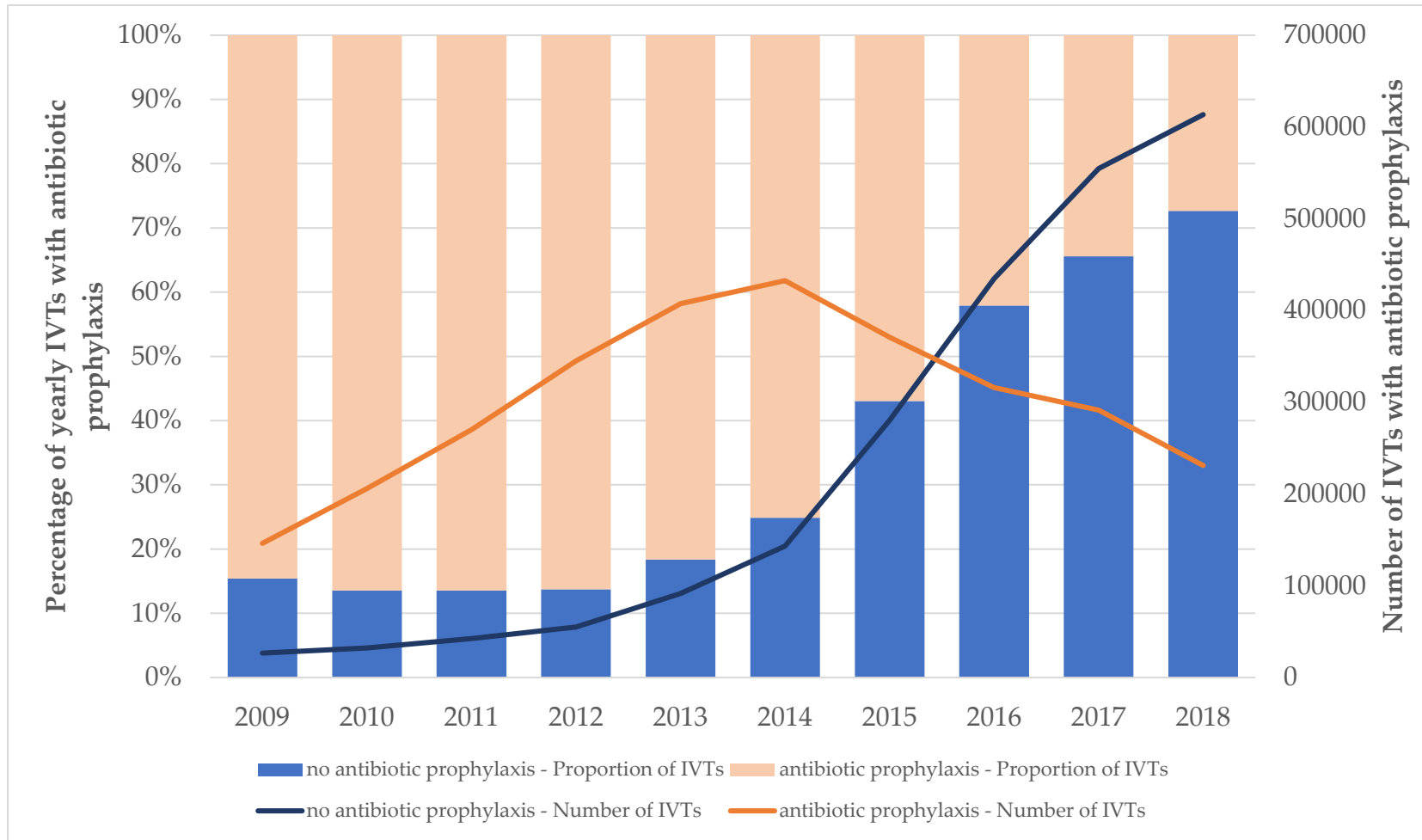
### 10.3.2.10 Figures

Figure 13. IVTs treatment proportion and their relative endophthalmitis incidence rate



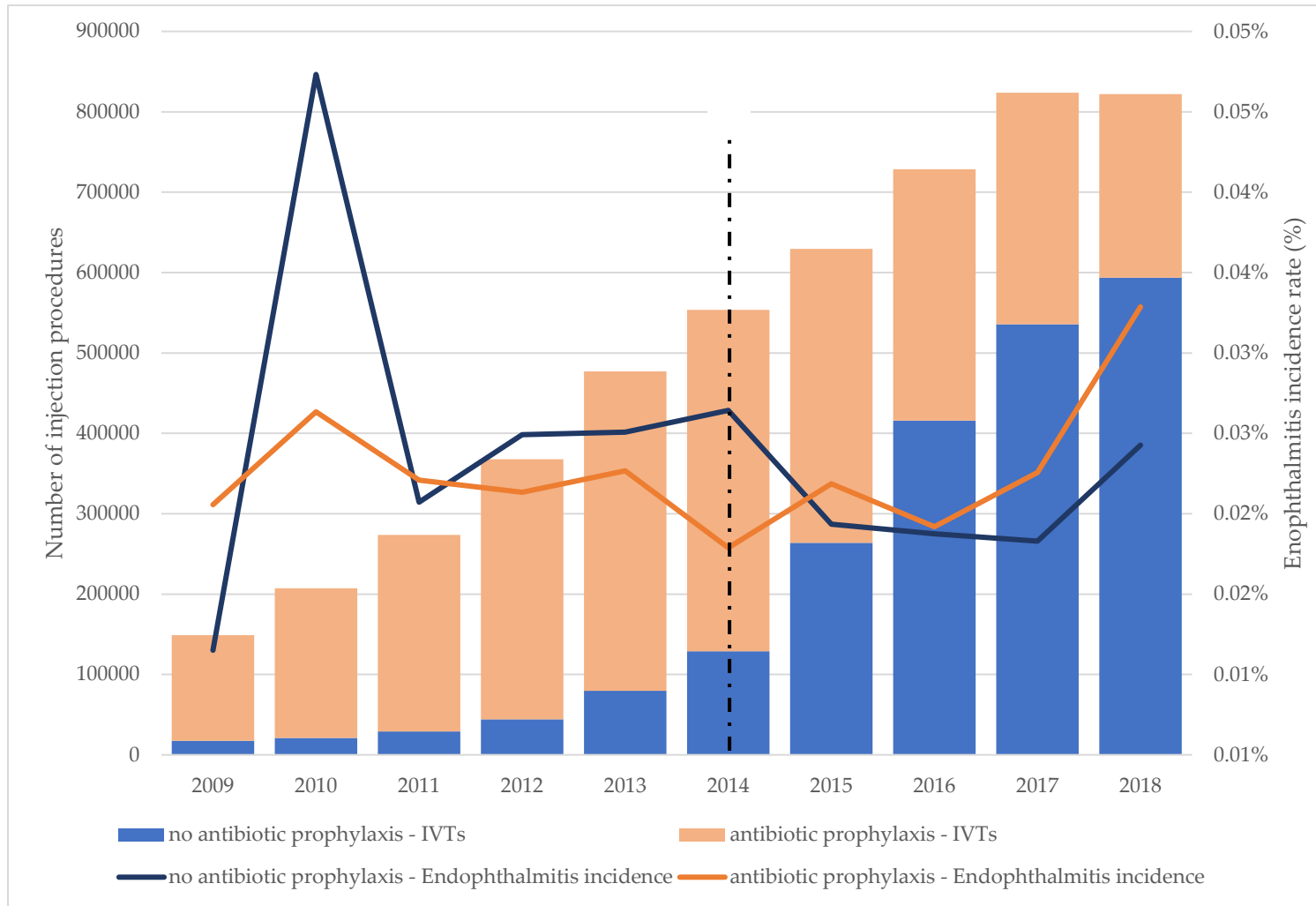
Due to the low proportion of IVTs with triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab, those are not displayed in this figure. The years 2009 and 2018 are incomplete to allow the required 42 days of lookback and follow-up.

Figure 14. Proportion of IVT performed under antibiotic prophylaxis year



The years 2009 and 2018 are incomplete to allow the required 42 days of lookback and follow-up.

Figure 15. Proportion of IVT performed under antibiotic prophylaxis per year and corresponding endophthalmitis rate per year.



a. 2014, 2<sup>nd</sup> quarter, publication of the French guidelines on the absence of benefit from antibiotic prophylaxis and prefilled ranibizumab availability

The years 2009 and 2018 are incomplete to allow the required 42 days of lookback and follow-up.

## 11 Discussion

### 11.1 Principaux résultats

La progression de ce travail de thèse au cours des trois articles présentés a permis d'avancer sur notre connaissance d'un évènement rare, mais potentiellement dévastateur qu'est l'endophtalmie après les procédures ophtalmologiques.

Le premier travail présenté, portant sur les variations épidémiologiques des proportions de procédures causatives d'endophtalmie nous éclaire sur le profil des patients venant consulter pour un tableau d'endophtalmie (Baudin et al. 2022). Il confirme tout d'abord la fréquence d'endophtalmies après procédures ophtalmologiques, à environ 1 endophtalmie pour 2000 procédures. Ce qui, eu égard au nombre élevé de procédures réalisées par jour en France, révèle une fréquence non négligeable d'observation des endophtalmies. Les incidences observées dans notre population à l'échelle nationale sont conformes avec celles rapportées dans la littérature (Behndig et al. 2011; Keay et al. 2012; Lyall et al. 2012; Cao et al. 2013). L'incidence des endophtalmies par grandes classes de procédure permettra d'éclairer le patient quant aux risques encourus après ces procédures. Concernant les évolutions observées sur une décennie, ce travail confirme les observations locales et celles de la littérature d'une augmentation de la part d'endophtalmie liée aux IVTs, en lien avec une augmentation du nombre de procédures réalisées (Williams 2014). Dans le même temps, la proportion observée d'endophtalmies liées aux chirurgies de cataracte a diminué, liée à cette augmentation du nombre d'IVTs réalisées. Mais également à un geste plus sécuritaire avec une amélioration des techniques de microchirurgie, d'asepsie et l'utilisation à partir de 2012 d'une préparation d'antibiotique (cefuroxime) (Chang et al. 2007; Friling et al. 2013; Creuzot-

Garcher et al. 2016). Il est intéressant de noter que les endophtalmies survenaient plus précocement après les procédures intravitréennes et plus tardivement après chirurgie filtrante, ce qui permettra de guider le suivi postopératoire à recommander en fonction des types de procédures. Par ailleurs, le taux d'endophtalmies après chirurgies vitréorétiniennes est resté le plus élevé des chirurgies programmées et a peu évolué sur la période (hors procédures sclérales ou du globe pouvant être réalisées en urgence après traumatisme).

Le deuxième travail a porté sur les modulateurs du risque d'endophtalmie après IVT (Baudin et al. 2018). Le rationnel de cette question de recherche était la connaissance imparfaite de l'épidémiologie des endophtalmies aiguës après IVTs et de la remise en question de ses facteurs de risques tels que le diabète, l'âge, la réalisation d'une antibioprophylaxie. Par ailleurs, la mise à disposition à partir de 2015 d'une préparation préremplie de ranibizumab nous a interrogé sur le gain en termes de sécurité de ce nouveau conditionnement sur le risque d'endophtalmie. Puisqu'il paraissait évident qu'un conditionnement non prérempli, nécessitant donc plus de manipulations, pouvait être à plus grand risque de contamination. Cependant ce rôle bénéfique du conditionnement prérempli n'avait pas encore été démontré. Ce travail a donc mis en évidence l'intérêt d'une présentation préremplie, à l'origine d'une diminution de près de moitié du risque d'endophtalmie. Par ailleurs, l'augmentation du risque d'endophtalmie après injection de corticoïdes a été confirmée (VanderBeek et al. 2015; Mishra et al. 2018). La physiopathologie est facilement expliquée par d'une part les propriétés immunosuppressives des corticoïdes et d'autre part par une brèche sclérale de plus grande taille pour les implants de dexaméthasone (Pastor et al. 2008; Gupta et al. 2009; Cheung et al. 2012; Czajka et al. 2016). Un facteur de risque largement débattu dans la littérature concernait le sur risque d'endophtalmie chez les patients diabétiques (Shah et al. 2011; VanderBeek et al. 2015; Rayess et al. 2016). Notre étude n'a pas montré de



modification du risque d'endophtalmie après IVT chez les patients diabétiques. Cela est particulièrement impactant sur les recommandations qui pourront être établies par les sociétés savantes, alors que certaines équipes continuent d'adapter des procédures d'antibioprophylaxie en fonction du statut diabétique du patient .

Cependant, ce précédent travail bien que représentant une population de grande taille ne nous a pas permis d'étudier certains modulateurs du risque d'endophtalmie telle que l'antibioprophylaxie. En effet, il existait de trop nombreuses modalités d'association des antibiotiques ne permettant pas, étant donné que « seulement » 444 cas d'endophtalmie ont été analysés, de conclure sur le rôle protecteur ou à risque de l'antibioprophylaxie. Par ailleurs, la période à l'étude était un moment de transition vers l'arrêt d'une antibioprophylaxie, avec notamment la publication des recommandations de la SFO sur l'absence d'indication d'une antibioprophylaxie en 2014 {Creuzot, 2014 #364}. Cela a donc été le sujet de notre troisième travail portant sur l'impact de l'antibioprophylaxie sur le risque d'endophtalmie sur une période plus importante, de 2009 à 2018. En effet, l'utilisation répétée d'antibiotiques pour couvrir la procédure d'IVT pourrait être liée à l'apparition de résistance dans la flore bactérienne conjonctivale, et donc, si elle ne diminuait pas le risque d'endophtalmie, permettrait d'observer des endophtalmies plus graves, car moins bien traitables. En conséquence les sociétés savantes ont mis à jour leurs recommandations, sur la non-nécessité d'une antibioprophylaxie (Bhavsar et al. 2012; Creuzot et al. 2014; Benoist d'Azy et al. 2016). Notre étude, portant sur un nombre plus conséquent d'IVT, plus de 5 millions, a retrouvé que quelque soit l'antibiotique utilisé celui-ci ne modifiait pas le risque d'endophtalmie. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques en association fixe avec des corticoïdes doublerait presque le risque d'endophtalmie et sont donc à proscrire. Cette étude a également permis d'observer que, en lien avec les publications d'étude préalable sur l'absence d'intérêt d'une antibioprophylaxie et les

recommandations des sociétés savantes, la fréquence de réalisation d'une antibioprofylaxie a fortement diminué au cours du temps. Notre étude renouvelle ce message fort sur l'absence d'indication d'une antibioprofylaxie et alerte sur les risques liés à l'utilisation d'association fixe antibiotique-corticoïde dans la prophylaxie des endophtalmies après IVT.

## 11.2 Limites et forces

### 11.2.1 La définition de l'évènement, l'endophtalmie

La définition de l'évènement c'est-à-dire la survenue d'une endophtalmie est issue des codes de diagnostic d'hospitalisation, indépendamment des résultats des tests bactériologiques. Cependant, il faut noter que dans la littérature, la confirmation des tests de laboratoire fait défaut dans 40% des cas d'endophtalmie post-IVT, comme l'a rapporté Lyall (Lyall et al. 2012). Notre étude FRIENDS retrouvait une confirmation dans 43% des cas sur la ponction vitréenne à l'admission sur d'authentiques endophtalmies post-traumatiques avec des présentations cliniques peu équivoques (Cornut et al. 2013). Ce taux de positivité montait à 60% en cas d'analyse PCR sur le matériel de vitrectomie. Le risque d'un diagnostic erroné d'une réponse inflammatoire stérile, endophtalmie stérile, ne peut pas être totalement exclu, mais il devrait être faible, car l'incidence de l'endophtalmie après les procédures est comparable à la littérature. Par ailleurs ce risque de biais de classification est faible étant donné la faible proportion d'endophtalmie stérile après IVT, estimé à 0.012% après IVT par exemple (Daien et al. 2018), et plus volontiers après des injections de triamcinolone acetonide, peu représenté dans notre cohorte (Jonisch et al. 2008). De plus, les cas d'endophtalmie identifiés ont été vérifiés en fonction du type de soins qu'ils ont reçu - visites médicales, procédures effectuées, hospitalisations toutes causes confondues, consommation de médicaments - afin de limiter le risque d'erreur.

En ce qui concerne les diagnostics d'endophtalmie des patients hospitalisés identifiés dans la base de données de 2007 à 2018, 6 477 cas d'endophtalmie ne répondaient pas aux critères d'inclusion, et leur consommation de soins a été soigneusement examinée. Les deux tiers étaient des endophtalmies vraies, dont la moitié est survenue après 42 jours, et les autres avaient des causes

exogènes (pathologies cornéennes infectieuses, ulcéreuses ou traumatiques) ou endogènes. Un quart étaient probablement des erreurs de codage dans des contextes uvéitiques. Enfin, pour un sixième des cas d'endophtalmie non inclus, il a été impossible de déterminer l'origine de l'erreur de classification.

### **11.2.2 Limite de recherche d'endophtalmie de 42 jours**

Nous avons limité notre critère de jugement principal à la survenue d'évènements infectieux après 42 jours, tels que définis par l'EVS (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group 1995). Ce délai pour la recherche d'endophtalmie aiguë est le plus communément admis et retenu dans les études.

Cependant certaines études se focalisent sur les endophtalmies survenues dans les 2 semaines après la procédure. Nous avons donc vérifié dans notre cohorte de patients traités par injections intravitréennes entre 2012 et 2015 et les résultats retrouvés étaient les mêmes en analyses univariées et multivariées. À noter que 90% des cas d'endophtalmies survenaient dans les 15 jours.

### **11.2.3 Étude des évolutions de procédure et d'asepsie**

L'impact des changements de technique en l'absence de modification du code de procédure n'a pas pu être étudié et n'a été supposé pour les périodes d'intérêt que sur la base des changements de pratique, par exemple pour la vitrectomie pars plana. De même, les modifications du protocole d'antiseptie n'ont pas pu être étudiées, car elles ne sont pas codées dans notre base de données nationale. Cependant, il n'y a pas eu de changements notables dans les protocoles d'antiseptie pour les IVTs et les chirurgies au cours de la période d'étude (Creuzot et al. 2014; Creuzot-Garcher et al. 2016).

De même il n'était pas possible de connaître la technique opératoire pour les chirurgies vitréo-rétiniennes et il ne nous a donc pas été possible d'évaluer l'impact du passage vers les chirurgies sans suture sur le risque d'endophtalmie (Hu et al. 2009). L'analyse repose alors uniquement sur les consommations du matériel de vitrectomie passant du 20G à une quasi-totalité de 23 ou 25G. Toutefois les modifications de pratiques (abandon des sutures, incision biseautée) ont fait l'objet d'évolution progressive des pratiques et ont pu interférer avec certains résultats. Par ailleurs, en cas d'association d'actes multiples il faudra prendre en compte que dans la plupart des cas seuls les 2 actes les plus valorisés financièrement seront renseignés. En effet, la plupart des chirurgiens ne mentionnent que deux codes car le troisième code n'est pas pris en compte par les organismes payeurs. Enfin, concernant la réalisation d'une antibioprofylaxie intracaméculaire lors de la réalisation d'une chirurgie cataracte, alors qu'il s'agissait d'un code en sus permettant de s'assurer de sa réalisation ([BELB001](#)), depuis 2019, sa valorisation est intégrée dans le nouveau code de chirurgie de cataracte et ne peut donner lieu au codage en supplément ([BFGA427](#)).

### 11.2.4 Définition des variables

En ce qui concerne les produits injectés, l'attribution d'un produit à une injection réalisée était basée sur les dates de délivrance des produits en fonction de la date d'injection. Bien que la base ne permette de savoir avec certitude si certains traitements ont été consommés, pour les injections d'anti-VEGF et de corticoïdes, très onéreux, il est très peu probable que les produits délivrés n'aient pas été utilisés. L'agent injecté était inconnu dans 3,6 % à 4,9 % des IVTs ; d'autres études ont signalé cette faiblesse dans jusqu'à 10 % des cas (VanderBeek et al. 2015). Il est intéressant de noter que les résultats n'ont pas changé après leur inclusion en tant que catégorie d'agent spécifique dans l'analyse statistique de sensibilité.

Ensuite, la définition du diabète était basée sur un algorithme, et nous ne pouvions pas nous assurer totalement que tous les patients étaient classés dans le bon groupe. Pour éviter cette incertitude, nous avons utilisé un algorithme validé, basé sur la maladie à long terme et les codes de diagnostic de l'hôpital, ainsi que sur les médicaments utilisés (Goueslard et al. 2016). La fiabilité de cet algorithme a été testée dans le cadre de notre étude sur le risque d'endophtalmie en fonction du statut prérempli. En effet, 97,3% des patients présentant un code diagnostic rattaché au diabète en hospitalisation bénéficiaient d'une prise en charge en affection de longue durée, de plus, un traitement au long cours était recherché pour définir le patient comme diabétique.

### **11.2.5 Bilatéralité et répétition des injections**

Certaines variables telles que le nombre d'IVT avant l'endophtalmie n'ont pu être analysées de manière fiable, car certains patients ont pu être traités par des injections bilatérales. Car, en effet, il n'existe pas de code spécifique selon la latéralité des injections. Ainsi, l'endophtalmie était affectée à la procédure la plus proche de celle-ci. Nous rappelons ici que les endophtalmies survenaient dans la majorité des cas quelques jours après la procédure, ce qui est conforme à la littérature. Par ailleurs, il n'a pas été possible d'étudier un effet cumulatif sur le risque d'endophtalmie, le nombre d'injections par œil avant la survenue de l'évènement ne pouvant être connu. Cependant Daien et al. avaient précédemment démontré une absence d'effet cumulatif (Daien et al. 2018).

Ainsi l'utilisation des bases de données médico-administratives françaises pour l'étude des procédures ophtalmologiques répétées, concernant un organe bilatéral, ne permettra que l'étude des évènements systémiques (risque d'accident vasculaire, de fausse couche ...) ou bien un risque local rapproché de la procédure (telle que l'endophtalmie aiguë). Une évolution des procédures de codage intégrant la latéralité permettra d'explorer d'autres thématiques. Le problème se pose moins

en revanche pour des procédures uniques par œil, comme par exemple la chirurgie de cataracte, où un double codage de procédure pour chirurgie de cataracte « standard » permettra de déterminer qu'un œil puis l'autre a été opéré.

### **11.2.6 Généralisation des conclusions**

Nos résultats ne peuvent pas forcément se transposer entièrement à un autre pays ; les recommandations françaises concernant les IVTs sont quelque peu différentes des recommandations américaines. En France, il est recommandé de réaliser les IVTs dans une salle dédiée en portant des gants stériles. En revanche, il est recommandé de façon similaire dans les deux pays de recourir à la povidone iodée topique, au port d'un masque chirurgical et l'utilisation d'antibiotiques topiques n'est pas recommandée.

### **11.2.7 La relation cause-effet à partir des Big Data**

Enfin, les conclusions tirées des Big Data doivent toujours être interprétées avec prudence en raison de leurs limites, comme cela a déjà été souligné dans la littérature (Coleman 2015). En effet, il est important de souligner qu'une association ne signifie pas nécessairement une relation cause-effet et bien que de nombreux facteurs de confusion potentiels ont été ajustés dans les analyses, d'autres facteurs de confusion, non inclus ou étudiés pourraient être associés au risque d'endophtalmie. Si de tels résultats peuvent être compatibles avec un lien de causalité, l'éventail des scénarios possibles accompagnant les données d'observation limite l'interprétation des différences significatives au domaine des associations plutôt qu'à celui des effets causaux. Ces résultats doivent donc faire l'objet d'analyse complémentaires issues d'autres populations ou d'autres modalités d'étude (analyse rétrospective ou étude issue des registres par exemple).

### **11.3 L'endophtalmie, une complication rare, au pronostic sombre, où l'épidémiologie sur Big Data permet d'identifier d'importants modulateurs**

Le présent travail de thèse a permis d'approfondir nos connaissances sur, d'une part l'épidémiologie des endophtalmies après procédures ophtalmologiques et, d'autre part, les déterminants de la survenue d'une endophtalmie. Bien que rare et ne survenant qu'après une procédure sur 2000 ces endophtalmies ont la plupart du temps un pronostic sombre.

L'identification du type de produit comme un déterminant des endophtalmies, les corticoïdes étant plus à risque que les anti-VEGF incitera à la prudence dans leur utilisation et à une information des patients. De plus, la diminution du risque grâce au conditionnement prérempli pourra conduire les laboratoires à aller vers ce type de conditionnement, pour les injections intravitréennes, mais également pour les autres procédures ophtalmologiques. Cela permettrait de limiter les manipulations et donc le risque de contamination. Enfin, la réalisation d'une antibioprofylaxie après IVT n'est pas nécessaire pour la réduction du risque d'endophtalmie. L'utilisation d'association d'antibiotique et de corticoïdes est à proscrire.



## 11.4 Retombées et perspectives

Peu de temps après la publication de nos résultats sur l'intérêt d'un conditionnement prérempli, VanderBeek confirmait aux États-Unis ceux-ci, en les comparant dans le JAMA (VanderBeek 2019). Cet argument a pu influencer sur la demande d'autorisation et la mise en production de seringues préremplies d'aflibercept par le groupe Bayer (FDA 2022), cela au bénéfice de la sécurité du patient. Cet article a par ailleurs été cité plusieurs fois dans des travaux portant sur la sécurité et l'efficacité des différents anti-VEGF et corticoïdes, leur conditionnement et les moyens de prévention des endophtalmies.

Le travail portant sur l'épidémiologie des endophtalmies après procédures ophtalmologiques devrait, quant à lui, participer à l'amélioration des connaissances épidémiologiques et aux informations au patient et leur praticien.

Le travail portant sur l'intérêt d'une antibioprophylaxie pour couvrir le geste d'IVT vient confirmer le signal retrouvé dans les précédentes études, pour lesquelles les effectifs ne permettaient pas de conclure. Heureusement, les sociétés savantes avaient déjà publié des recommandations dans ce sens. Une communication sera réalisée sur, d'une part l'absence d'intérêt d'une antibioprophylaxie, encore réalisée dans près de 30% des IVTs en 2018, et d'autre part l'augmentation du risque si prescription d'une association antibiotique-corticoïde.

Si ce travail a permis d'étayer nos connaissances sur les endophtalmies, il reste de nombreuses thématiques non élucidées sur les questions qui pourront faire l'objet de recherches futures telles que la place de l'antibiothérapie topique dans les autres procédures ophtalmologiques, le risque d'endophtalmie associé avec les pathologies dysimmunitaires, l'impact des troubles de la surface oculaire (sécheresse, conjonctivites allergiques, blépharites) sur la survenue d'endophtalmie...

## 12 Conclusions

L'utilisation des Big Data, sous la forme des bases médico-administratives françaises quasi exhaustives, a permis de répondre à plusieurs problématiques sans lesquelles cela n'aurait été possible. Tout d'abord, de définir l'incidence des endophtalmies après procédures ophtalmologiques sans biais sur des modalités de recrutement spécifiques des répondants (centres tertiaires, questionnaires ...). Ainsi, les observations locales d'une modification des tendances de prévalence des procédures causales ont été confirmées au niveau national. La description fiable de l'incidence des endophtalmies permettra alors d'identifier des situations critiques de recrudescence de cas. La connaissance du délai de survenue après la procédure permettra d'adapter les consultations, ou prises d'informations, postopératoires afin d'alerter au plus vite en cas de signes évocateurs d'une endophtalmie. Ensuite, l'existence d'un sur risque en cas d'IVT d'anti-VEGF non prérempli n'aurait pas été possible autrement qu'à partir de l'observation d'un nombre important d'endophtalmies, ce qui n'avait encore pas été réalisé. La réduction importante, de quasiment 50%, du risque d'endophtalmie aux conséquences lourdes avec les seringues préremplies est tout au bénéfice du patient. Par ailleurs, cette étude confirme le sur risque important après injections de corticoïdes nécessitant une vigilance particulière et une sélection des patients traités. De même, une discussion avec le patient à risque infectieux augmenté nécessitant un traitement par corticoïdes pourra être engagée. Enfin, pour s'affranchir de l'incertitude statistique liée aux multiples associations d'antibioprophylaxies après IVT, une cohorte nationale sur 10 ans, étudiant plus de 5 millions d'IVT était nécessaire. Il en ressort que l'antibioprophylaxie ne baisse pas le risque d'endophtalmie après IVT et augmenterait même le risque d'endophtalmie en cas de prescription d'une association antibiotique-corticoïde, qui est à proscrire.

## 13 Références

(2021): The IRIS Registry: Ophthalmology's Big Dive into Big Data - PIE.

AAO (2022): Endophthalmitis - EyeWiki. <https://eyewiki.aao.org/Endophthalmitis>. Published 2022. Updated 2022/05/11/. Accessed June 2022.

Acar N, Z Kapran, YB Unver, T Altan & S Ozdogan (2008): Early postoperative hypotony after 25-gauge sutureless vitrectomy with straight incisions. *Retina* **28**: 545-552.

Agrawal S, M Joshi & JB Christoforidis (2013): Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm.* **2013**: 943409.

Al-Torbak AA, S Al-Shahwan, I Al-Jadaan, A Al-Hommadi & DP Edward (2005): Endophthalmitis associated with the Ahmed glaucoma valve implant. *Br. J. Ophthalmol.* **89**: 454-458.

Aldebert G, JL Faillie, D Hillaire-Buys, T Mura, I Carriere, C Delcourt, C Creuzot-Garcher, M Villain & V Daien (2018): Association of Anticholinergic Drug Use With Risk for Late Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol* **136**: 770-778.

American Academy of Ophthalmology (2014): IRIS Registry - American Academy of Ophthalmology.

An JA, O Kasner, DA Samek & V Lévesque (2014): Evaluation of eyedrop administration by inexperienced patients after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* **40**: 1857-1861.

Anderson WJ, NFS da Cruz, LH Lima, GG Emerson, EB Rodrigues & GB Melo (2021): Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous* **7**: 37.

Arnould L, A Seydou, C Binquet, PH Gabrielle, C Chamard, L Bretillon, AM Bron, N Acar & C Creuzot-Garcher (2022): Macular Pigment and Open-Angle Glaucoma in the Elderly: The Montrachet Population-Based Study. *J Clin Med* **11**.

Arnould L, A Seydou, PH Gabrielle, C Guenancia, C Tzourio, A Bourredjem, Y El Alami, V Daien, C Binquet, AM Bron & C Creuzot-Garcher (2019): Subfoveal Choroidal Thickness, Cardiovascular History, and Risk Factors in the Elderly: The Montrachet Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **60**: 2431-2437.

Arshinoff SA & M Modabber (2016): Dose and administration of intracameral moxifloxacin for prophylaxis of postoperative endophthalmitis. *J. Cataract Refract. Surg.* **42**: 1730-1741.

Auffray C, R Balling, I Barroso, L Bencze, M Benson, J Bergeron, E Bernal-Delgado, N Blomberg, C Bock, A Conesa, S Del Signore, C Delogne, P Devilee, A Di Meglio, M Eijkemans, P Flicek, N Graf, V Grimm, HJ Guchelaar, YK Guo, IG Gut, A Hanbury, S Hanif, RD Hilgers, Á Honrado, DR Hose, J Houwing-Duistermaat, T Hubbard, SH Janacek, H Karanikas, T Kievits, M Kohler, A Kremer, J Lanfear, T Lengauer, E Maes, T Meert, W Müller, D Nickel, P Oledzki, B Pedersen, M Petkovic, K Pliakos, M Rattray, IM JR, R Schneider, T Sengstag, X Serra-Picamal, W Spek, LA Vaas, O van Batenburg, M Vandelaer, P Varnai, P Villoslada, JA Vizcaíno, JP Wubbe & G Zanetti (2016): Making sense of big data in health research: Towards an EU action plan. *Genome Med.* **8**: 71.

Avery RL, SJ Bakri, MS Blumenkranz, AJ Brucker, ET Cunningham, Jr., DJ D'Amico, PU Dugel, HW Flynn, Jr., KB Freund, JA Haller, JM Jumper, JM Liebmann, CA McCannel, WF Mieler, CN Ta & GA Williams (2014): Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina* **34 Suppl 12**: S1-s18.

Ayers JW, JL Westmaas, EC Leas, A Benton, Y Chen, M Dredze & BM Althouse (2016): Leveraging Big Data to Improve Health Awareness Campaigns: A Novel Evaluation of the Great American Smokeout. *JMIR Public Health Surveill* **2**: e16.

Ayyala RS, AR Bellows, JV Thomas & BT Hutchinson (1997): Bleb infections: clinically different courses of "blebitis" and endophthalmitis. *Ophthalmic Surg. Lasers* **28**: 452-460.

Bala C (2016): Intracameral antibiotic: the Vancomycin conundrum. *Clin Exp Ophthalmol* **44**: 753-754.

- Barry P, Cordovés L & Gardner S (2013): ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. ESCRS. <https://www.es CRS.org/downloads/Endophthalmitis-Guidelines.pdf>. Published 2013. Accessed May 2022.
- Baudin F, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2022): Epidemiology of Acute Endophthalmitis after Intraocular Procedures: A National Database Study. *Ophthalmol Retina*.
- Baudin F, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, V Daien, PH Gabrielle, C Quantin & CP Creuzot-Garcher (2021): Impact of COVID-19 lockdown on surgical procedures for retinal detachment in France: a national database study. *Br. J. Ophthalmol*.
- Baudin F, E Benzenine, AS Mariet, AM Bron, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2018): Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth Factor Agents in a Nationwide Study in France. *JAMA Ophthalmol* **136**: 1352-1358.
- Baumal CR, RF Spaide, L Vajzovic, KB Freund, SD Walter, V John, R Rich, N Chaudhry, RR Lakhanpal, PR Oellers, TK Leveque, BK Rutledge, M Chittum, T Bacci, AB Enriquez, NJ Sund, ENP Subong & TA Albini (2020): Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology* **127**: 1345-1359.
- Behndig A, P Montan, U Stenevi, M Kugelberg & M Lundstrom (2011): One million cataract surgeries: Swedish National Cataract Register 1992-2009. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**: 1539-1545.
- Belin PJ & DW Parke, 3rd (2020): Complications of vitreoretinal surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **31**: 167-173.
- Ben Ghezala I, AS Mariet, E Benzenine, AM Bron, F Baudin, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2020): Incidence of acute postoperative endophthalmitis following macular surgery in France between 2006 and 2016. *Acta Ophthalmol* **98**: e333-e338.
- Ben Ghezala I, AS Mariet, E Benzenine, PH Gabrielle, F Baudin, AM Bron, C Quantin & CP Creuzot-Garcher (2021): Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in France from 2010 to 2016: seasonal and geographical variations. *Br. J. Ophthalmol*.
- Benoist d'Azy C, B Pereira, G Naughton, F Chiambaretta & F Dutheil (2016): Antibioprophylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **11**: e0156431.
- Bezin J, M Duong, R Lassalle, C Droz, A Pariente, P Blin & N Moore (2017): The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **26**: 954-962.
- Bhavsar AR, JM Googe, Jr., CR Stockdale, NM Bressler, AJ Brucker, MJ Elman, AR Glassman & N Diabetic Retinopathy Clinical Research (2009): Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch. Ophthalmol.* **127**: 1581-1583.
- Bhavsar AR, DR Sandler & RC Gentile (2013): Intravitreal injections, antibiotics and endophthalmitis. *Eye (Lond.)* **27**: 1426-1427.
- Bhavsar AR, CR Stockdale, FL Ferris, 3rd, AJ Brucker, NM Bressler, AR Glassman & N Diabetic Retinopathy Clinical Research (2012): Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch. Ophthalmol.* **130**: 809-810.
- Bodaghi B, JF Korobelnik, I Cochereau, J Hajjar, F Goebel, N Dumarcet & Afssaps (2012): [Intravitreal injections: AFSSAPS guide to good practice]. *J. Fr. Ophtalmol.* **35**: 69-71.
- Böhning D, K Mylona & A Kimber (2015): Meta-analysis of clinical trials with rare events. *Biom. J.* **57**: 633-648.
- Borkar DS, A Obeid, DC Su, PP Storey, X Gao, CD Regillo, RS Kaiser, SJ Garg, J Hsu & G Wills Post Injection Endophthalmitis Study (2018): Endophthalmitis Rates after Bilateral Same-Day Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Am. J. Ophthalmol.* **194**: 1-6.
- Borkar DS, TD Wibbelsman, PM Buch, SB Rapuano, A Obeid, AC Ho, J Hsu, CD Regillo, BD Ayres, KM Hammersmith, PK Nagra, IM Raber, CJ Rapuano & ZA Syed (2019): Endophthalmitis Rates and Clinical Outcomes Following Penetrating and Endothelial Keratoplasty. *Am. J. Ophthalmol.* **205**: 82-90.

- Boyer DS, YH Yoon, R Belfort, Jr., F Bandello, RK Maturi, AJ Augustin, XY Li, H Cui, Y Hashad & SM Whitcup (2014): Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* **121**: 1904-1914.
- Brockhaus L, D Goldblum, L Eggenschwiler, S Zimmerli & C Marzolini (2019): Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**: 1364-1369.
- Bron AM, AS Mariet, E Benzenine, L Arnould, V Daien, JF Korobelnik, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2017): Trends in operating room-based glaucoma procedures in France from 2005 to 2014: a nationwide study. *Br. J. Ophthalmol.* **101**: 1500-1504.
- Brown DM, PK Kaiser, M Michels, G Soubrane, JS Heier, RY Kim, JP Sy & S Schneider (2006): Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* **355**: 1432-1444.
- Bryant D, TC Havey, R Roberts & G Guyatt (2006): How many patients? How many limbs? Analysis of patients or limbs in the orthopaedic literature: a systematic review. *J. Bone Joint Surg. Am.* **88**: 41-45.
- Bucher RS, E Hall, DM Reed, JE Richards, MW Johnson & DN Zacks (2005): Effect of intravitreal triamcinolone acetonide on susceptibility to experimental bacterial endophthalmitis and subsequent response to treatment. *Arch. Ophthalmol.* **123**: 649-653.
- Cai T, L Parast & L Ryan (2010): Meta-analysis for rare events. *Stat. Med.* **29**: 2078-2089.
- Cao H, L Zhang, L Li & S Lo (2013): Risk factors for acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **8**: e71731.
- Caronia RM, JM Liebmann, R Friedman, H Cohen & R Ritch (1996): Trabeculectomy at the inferior limbus. *Arch. Ophthalmol.* **114**: 387-391.
- Carrière I, C Delcourt, V Daien, K Pérès, C Féart, C Berr, ML Ancelin & K Ritchie (2013): A prospective study of the bi-directional association between vision loss and depression in the elderly. *J. Affect. Disord.* **151**: 164-170.
- Chamard C, H Huguet, AM Bron, C Creuzot-Garcher, E Nogue, M Villain, N Nagot, I Carrière, T Mura & V Daien (2021): Cataract extraction and intraocular pressure-lowering agents delivery: A nationwide French study between 2005 and 2017. *Eur. J. Ophthalmol.*: 11206721211044328.
- Chamard C, S Larrieu, C Baudouin, A Bron, M Villain & V Daien (2020): Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008-2016. *Acta Ophthalmol* **98**: e876-e881.
- Chang DF, R Braga-Mele, N Mamalis, S Masket, KM Miller, LD Nichamin, RB Packard, M Packer & ACC Committee (2007): Prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery: results of the 2007 ASCRS member survey. *J. Cataract Refract. Surg.* **33**: 1801-1805.
- Chang DF & N Mamalis (2018): Guidelines for the cleaning and sterilization of intraocular surgical instruments. *J. Cataract Refract. Surg.* **44**: 765-773.
- Chaturvedi R, KW Wannamaker, PJ Riviere, AM Khanani, CC Wykoff & DL Chao (2019): Real-World Trends in Intravitreal Injection Practices among American Retina Specialists. *Ophthalmol Retina* **3**: 656-662.
- Chen D, Y Lian, L Cui, F Lu, Z Ke & Z Song (2010): Sutureless vitrectomy incision architecture in the immediate postoperative period evaluated in vivo using optical coherence tomography. *Ophthalmology* **117**: 2003-2009.
- Chen E, MY Lin, J Cox & DM Brown (2011): Endophthalmitis after intravitreal injection: the importance of viridans streptococci. *Retina* **31**: 1525-1533.
- Chen G, R Tzekov, W Li, F Jiang, S Mao & Y Tong (2019): INCIDENCE OF ENDOPHTHALMITIS AFTER VITRECTOMY: A Systematic Review and Meta-analysis. *Retina* **39**: 844-852.

- Chen JK, RN Khurana, QD Nguyen & DV Do (2009): The incidence of endophthalmitis following transconjunctival sutureless 25- vs 20-gauge vitrectomy. *Eye (Lond.)* **23**: 780-784.
- Chen JY, MN Jones, S Srinivasan, TJ Neal, WJ Armitage & SB Kaye (2015): Endophthalmitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* **122**: 25-30.
- Chen SD, J Lochhead, B McDonald & CK Patel (2004): Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone injection for the treatment of pseudophakic cystoid macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.* **88**: 843-844.
- Chen SD, Q Mohammed, B Bowling & CK Patel (2004): Vitreous wick syndrome--a potential cause of endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone through the pars plana. *Am. J. Ophthalmol.* **137**: 1159-1160; author reply 1160-1151.
- Chen Y-C, H-Y Yeh, J-C Wu, I Haschler, T-J Chen & T Wetter (2011): Taiwan's National Health Insurance Research Database: administrative health care database as study object in bibliometrics. *Scientometrics* **86**: 365-380.
- Cheung CS, AW Wong, A Lui, PJ Kertes, RG Devenyi & WC Lam (2012): Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* **119**: 1609-1614.
- Chiang A, RS Kaiser, RL Avery, PU Dugel, D Elliott, SP Shah, J Heier, J Duker, AY Hu, SD Schwartz, IU Scott, JS Pollack, LJ Faia & GA Williams (2011): Endophthalmitis in microincision vitrectomy: outcomes of gas-filled eyes. *Retina* **31**: 1513-1517.
- Ciulla TA, MB Starr & S Masket (2002): Bacterial endophthalmitis prophylaxis for cataract surgery: an evidence-based update. *Ophthalmology* **109**: 13-24.
- Cohen SM, HW Flynn, Jr., TG Murray & WE Smiddy (1995): Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. The Postvitrectomy Endophthalmitis Study Group. *Ophthalmology* **102**: 705-712.
- Cohen SY, L Kodjikian, F Devin, MN Delyfer, C Dot, H Oubraham, S Razavi, R Tadayoni, B Bodaghi, LS Aho, AM Rogues, M Soulias-Leveziel & JF Korobelnik (2020): Avis d'experts : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes. Recommandations de la Société française d'ophtalmologie et de la Société française d'hygiène hospitalière. *J. Fr. Ophtalmol.* **43**: 59-62.
- Coleman AL (2015): How Big Data Informs Us About Cataract Surgery: The LXXII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am. J. Ophthalmol.* **160**: 1091-1103.
- Colleaux KM & WK Hamilton (2000): Effect of prophylactic antibiotics and incision type on the incidence of endophthalmitis after cataract surgery. *Can. J. Ophthalmol.* **35**: 373-378.
- Collins R (2012): What makes UK Biobank special? *Lancet* **379**: 1173-1174.
- Combey de Lambert A, N Campolmi, P-L Cornut, F Aptel, C Creuzot-Garcher, C Chiquet & ftFIES Group (2013): Baseline Factors Predictive of Visual Prognosis in Acute Postoperative Bacterial Endophthalmitis in Patients Undergoing Cataract Surgery. *JAMA Ophthalmology* **131**: 1159-1166.
- CONSTANCES Cohort (2022): Constances | Améliorer la santé de demain. <https://www.constances.fr/conduct-project-ongoing.php>. Published 2022. Updated 2022/05/02/. Accessed May 2022.
- CoReDS T (2020): L'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) du SNDS | Consultation Recherche Données de Santé - CoReDS. Consultation Recherche Données de Santé - CoReDS Web site. <http://s1.eq22.fr/outil/egb>. Published 2020. Updated 2020/12/13/. Accessed May 2022.
- Cornut P-L, EB Youssef, A Bron, G Thuret, P Gain, C Burillon, J-P Romanet, F Vandenesch, M Maurin, C Creuzot-Garcher & C Chiquet (2013): A multicentre prospective study of post-traumatic endophthalmitis. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **91**: 475-482.
- Couch SM & SJ Bakri (2009): Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema. *Clin. Ophthalmol.* **3**: 41-47.

- Cougnard-Grégoire A, J-F Korobelnik, M-N Delyfer, V Rigalleau, V Daien, C Creuzot-Garcher & C Delcourt (2020): Trends in the Use of Eye Care Services in Adults Treated for Diabetes between 2008 and 2017 in France: A Nationwide Study. *Ophthalmic Res.* **63**: 452-459.
- Cougnard-Grégoire A, BM Merle, JF Korobelnik, MB Rougier, MN Delyfer, M Le Goff, C Samieri, JF Dartigues & C Delcourt (2016): Olive Oil Consumption and Age-Related Macular Degeneration: The Alienor Study. *PLoS One* **11**: e0160240.
- Cox JT, D Elliott & L Sobrin (2021): Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections. *J Clin Med* **10**.
- Creuzot-Garcher C, E Benzenine, AS Mariet, A de Lazzer, C Chiquet, AM Bron & C Quantin (2016): Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014. *Ophthalmology* **123**: 1414-1420.
- Creuzot-Garcher C, C Binquet, S Daniel, L Bretillon, N Acar, A de Lazzer, L Arnould, C Tzourio, AM Bron & C Delcourt (2016): The Montrachet Study: study design, methodology and analysis of visual acuity and refractive errors in an elderly population. *Acta Ophthalmol* **94**: e90-97.
- Creuzot-Garcher CP, AS Mariet, E Benzenine, V Daien, JF Korobelnik, AM Bron & C Quantin (2019): Is combined cataract surgery associated with acute postoperative endophthalmitis? A nationwide study from 2005 to 2014. *Br. J. Ophthalmol.* **103**: 534-538.
- Creuzot-Garcher CP, M Srour, F Baudin, V Daien, C Dot, S Nghiem-Buffet, J-F Girmens, N Coulombel, A Ponthieux & C Delcourt (2022): Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmology Science* **2**.
- Creuzot C, A Bron, I Cochereau, M Labetoulle & B Bodaghi (2014): Indication of antibiotic prophylaxis during intravitreal injections. *Société Française d'Ophthalmologie*. <http://www.sfo.asso.fr/files/files/FICHE-INFO-MEDECCIN/Indication%20of%20antibiotic%20prophylaxis%20during%20intravitreal%20injections.pdf>. Published 2014. Accessed November 13, 2017.
- Czajka MP, E Byhr, G Olivestedt & EM Olofsson (2016): Endophthalmitis after small-gauge vitrectomy: a retrospective case series from Sweden. *Acta Ophthalmol* **94**: 829-835.
- Daien V, I Carriere, R Kawasaki, JP Cristol, M Villain, P Fesler, K Ritchie & C Delcourt (2014): Malnutrition and retinal vascular caliber in the elderly: the POLA study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **55**: 4042-4049.
- Daien V, JF Korobelnik, C Delcourt, A Cougnard-Gregoire, MN Delyfer, AM Bron, I Carriere, M Villain, JP Daures, S Lacombe, AS Mariet, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2017): French Medical-Administrative Database for Epidemiology and Safety in Ophthalmology (EPISAFE): The EPISAFE Collaboration Program in Cataract Surgery. *Ophthalmic Res.* **58**: 67-73.
- Daien V, A Le Pape, D Heve, I Carriere & M Villain (2015): Incidence and Characteristics of Cataract Surgery in France from 2009 to 2012: A National Population Study. *Ophthalmology* **122**: 1633-1638.
- Daien V, A Le Pape, D Heve, I Carriere & M Villain (2015): Incidence, Risk Factors, and Impact of Age on Retinal Detachment after Cataract Surgery in France: A National Population Study. *Ophthalmology* **122**: 2179-2185.
- Daien V, A Le Pape, D Heve, M Villain & D Bremond Gignac (2017): Incidence and Characteristics of Congenital Cataract Surgery in France from 2010 to 2012: The EPISAFE Program. *Ophthalmic Res.* **58**: 114-116.
- Daien V, V Nguyen, RW Essex, N Morlet, D Barthelmes, MC Gillies & G Fight Retinal Blindness! Study (2018): Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **125**: 66-74.
- Daien V, L Papinaud, C Domerg, S Lacombe, JP Daures & M Villain (2016): Incidence and Characteristics of Cystoid Macular Edema after Cataract Surgery. *Ophthalmology* **123**: 663-664.
- Daien V, L Papinaud, MC Gillies, C Domerg, N Nagot, S Lacombe, JP Daures, I Carriere & M Villain (2016): Effectiveness and Safety of an Intracameral Injection of Cefuroxime for the Prevention of Endophthalmitis After Cataract Surgery With or Without Perioperative Capsular Rupture. *JAMA Ophthalmol* **134**: 810-816.

## Références

---

- Daien V, K Pérès, M Villain, A Colvez, C Delcourt & I Carrière (2011): Visual impairment, optical correction, and their impact on activity limitations in elderly persons: the POLA study. *Arch. Intern. Med.* **171**: 1206-1207.
- Dash S, SK Shakyawar, M Sharma & S Kaushik (2019): Big data in healthcare: management, analysis and future prospects. *Journal of Big Data* **6**: 54.
- Dave VP, A Pathengay, S Basu, N Gupta, S Basu, V Raval, T Das, S Sharma, A Mathai, R Narayanan, J Chhablani, P Sharma, M Tyagi, D Balakrishnan, S Jalali, PK Rani & RR Pappuru (2016): Endophthalmitis After Pars Plana Vitrectomy: Clinical Features, Risk Factors, and Management Outcomes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* **5**: 192-195.
- Dave VP, A Pathengay, SG Schwartz & HW Flynn, Jr. (2014): Endophthalmitis following pars plana vitrectomy: a literature review of incidence, causative organisms, and treatment outcomes. *Clin. Ophthalmol.* **8**: 2183-2188.
- De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A & Merlière Y (2009): The Echantillon généraliste de bénéficiaires: representativeness, scope and limits. *Prat Organ Soins* **40**: 213-223.
- Delyfer MN, MB Rougier, S Leoni, Q Zhang, F Dalbon, J Colin & JF Korobelnik (2011): Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**: 271-278.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research N, MJ Elman, H Qin, LP Aiello, RW Beck, NM Bressler, FL Ferris, 3rd, AR Glassman, RK Maturi & M Melia (2012): Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* **119**: 2312-2318.
- Dickersin K & Yi Min (1993): Publication bias: the problem that won't go away. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **703**: 135-146; discussion 146-138.
- Didier R, M Gouysse, H Eltchaninoff, H Le Breton, P Commeau, G Cayla, N Glatt, B Glatt, M Gabbas, P Tuppin, L Liepchitz, M Boussac, B Iung & M Gilard (2020): Successful linkage of French large-scale national registry populations to national reimbursement data: Improved data completeness and minimized loss to follow-up. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **113**: 534-541.
- Dossarps D, AM Bron, P Koehrer, LS Aho-Glele, C Creuzot-Garcher & FRCRnet (2015): Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *Am. J. Ophthalmol.* **160**: 17-25 e11.
- Dufournet J, C Chiquet, M Bouisse, P Francois, A Bron, B Boussat, V Daien, T Bourcier, PY Robert & F Aptel (2022): National Health Care data system analysis of glaucoma surgery activity in France in 2016. *Acta Ophthalmol* **100**: e478-e490.
- Durand ML (2013): Endophthalmitis. *Clin. Microbiol. Infect.* **19**: 227-234.
- Durand ML (2017): Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin. Microbiol. Rev.* **30**: 597-613.
- Edison LS, HO Dishman, MJ Tobin-D'Angelo, CR Allen, AY Guh & CL Drenzek (2015): Endophthalmitis outbreak associated with repackaged bevacizumab. *Emerg. Infect. Dis.* **21**: 171-173.
- Eifrig CW, IU Scott, HW Flynn, Jr., WE Smiddy & J Newton (2004): Endophthalmitis after pars plana vitrectomy: Incidence, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Am. J. Ophthalmol.* **138**: 799-802.
- Endophthalmitis Study Group ESoC & S Refractive (2007): Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J. Cataract Refract. Surg.* **33**: 978-988.
- Endophthalmitis Vitrectomy Study Group (1995): Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch. Ophthalmol.* **113**: 1479-1496.
- Englander M, TC Chen, EI Paschalis, JW Miller & IK Kim (2013): Intravitreal injections at the Massachusetts Eye and Ear Infirmary: analysis of treatment indications and postinjection endophthalmitis rates. *Br. J. Ophthalmol.* **97**: 460-465.
- ESCRS (2007): Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: results of the ESCRS multicenter study and identification of risk factors. *J. Cataract Refract. Surg.* **33**: 978-988.



## Références

---

- European Commission (2016): Study on Big Data in Public Health, Telemedicine and Healthcare. [https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-12/bigdata\\_report\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-12/bigdata_report_en_0.pdf). Published 2016. Accessed April 2022.
- Eurostat (2020): Hospital discharges by diagnosis, day cases, total number. eurostat. [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH\\_CO\\_DISCH3\\_custom\\_967087/default/line?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CO_DISCH3_custom_967087/default/line?lang=en). Published 2020. Accessed 18/05/2021, 2021.
- Fagot JP, A Boutrelle, P Ricordeau, A Weill & H Allemand (2011): HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance. *Vaccine* **29**: 3610-3616.
- Far PM, SC Yeung, PL Farimani, J Qian, AQ Zhang, PJ Kertes, Y You & P Yan (2021): TAP AND INJECT VERSUS PARS PLANA VITRECTOMY FOR POSTPROCEDURAL ENDOPTHALMITIS: A Meta-analysis. *Retina* **41**: 2009-2016.
- FDA (2022): FDA Approves EYLEA® (aflibercept) Injection Prefilled Syringe | Regeneron Pharmaceuticals Inc. <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-eylear-aflibercept-injection-prefilled-syringe>. Published 2022. Updated 2022/05/30/. Accessed May 2022.
- Fileta JB, IU Scott & HW Flynn, Jr. (2014): Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* **45**: 143-149.
- Fineman MS, J Hsu, MJ Spirn & RS Kaiser (2013): Bimanual assisted eyelid retraction technique for intravitreal injections. *Retina* **33**: 1968-1970.
- Fintelmann RE & A Naseri (2010): Prophylaxis of postoperative endophthalmitis following cataract surgery: current status and future directions. *Drugs* **70**: 1395-1409.
- Fong AH & CK Chan (2017): Presumed Sterile Endophthalmitis After Intravitreal Triamcinolone (Kenalog)-More Common and Less Benign Than We Thought? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* **6**: 45-49.
- Freiberg FJ, T Brynskov, MR Munk, TL Sorensen, S Wolf, MA Wirth, M Becker & S Michels (2017): LOW ENDOPTHALMITIS RATES AFTER INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTIONS IN AN OPERATION ROOM: A Retrospective Multicenter Study. *Retina* **37**: 2341-2346.
- Friedman DA, JO Mason, 3rd, T Emond & G McGwin, Jr. (2013): Povidone-iodine contact time and lid speculum use during intravitreal injection. *Retina* **33**: 975-981.
- Friedrich JO, NK Adhikari & J Beyene (2007): Inclusion of zero total event trials in meta-analyses maintains analytic consistency and incorporates all available data. *BMC Med. Res. Methodol.* **7**: 5.
- Friling E, M Lundstrom, U Stenevi & P Montan (2013): Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national study. *J. Cataract Refract. Surg.* **39**: 15-21.
- Fujii GY, E De Juan, Jr., MS Humayun, TS Chang, DJ Pieramici, A Barnes & D Kent (2002): Initial experience using the transconjunctival sutureless vitrectomy system for vitreoretinal surgery. *Ophthalmology* **109**: 1814-1820.
- Fung V, R Brand, J Newhouse & J Hsu (2011): Using Medicare Data for Comparative Effectiveness Research – Opportunities and Challenges. *The American journal of managed care* **17**: 488-496.
- Garg P, A Roy & S Sharma (2017): Endophthalmitis after cataract surgery: epidemiology, risk factors, and evidence on protection. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **28**: 67-72.
- Garg SJ, M Dollin, P Storey, JD Pitcher, 3rd, NH Fang-Yen, J Vander, J Hsu & T Post-Injection Endophthalmitis Study (2016): Microbial Spectrum and Outcomes of Endophthalmitis after Intravitreal Injection Versus Pars Plana Vitrectomy. *Retina* **36**: 351-359.
- Gedde SJ, LW Herndon, JD Brandt, DL Budenz, WJ Feuer, JC Schiffman & G Tube Versus Trabeculectomy Study (2012): Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am. J. Ophthalmol.* **153**: 804-814 e801.

- Gillies MC, R Walton, J Liang, JJ Arnold, I McAllister, N Morlet, A Hunyor, R Guymer, J Keeffe, R Essex, A Herrera-Bond, B Glastonbury, JM Simpson & D Barthelmes (2014): Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the fight retinal blindness! Project. *Retina* **34**: 188-195.
- Goldberg RA, HW Flynn, Jr., D Miller, S Gonzalez & RF Isom (2013): Streptococcus endophthalmitis outbreak after intravitreal injection of bevacizumab: one-year outcomes and investigative results. *Ophthalmology* **120**: 1448-1453.
- Gollogly HE, DO Hodge, JL St Sauver & JC Erie (2013): Increasing incidence of cataract surgery: population-based study. *J. Cataract Refract. Surg.* **39**: 1383-1389.
- Goueslard K, J Cottenet, AS Mariet, M Giroud, Y Cottin, JM Petit & C Quantin (2016): Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* **15**: 15.
- Gower EW, K Lindsley, SE Tulenko, AA Nanji, I Leyngold & PJ McDonnell (2017): Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2**: Cd006364.
- Green-Simms AE, NS Ekdawi & SJ Bakri (2011): Survey of intravitreal injection techniques among retinal specialists in the United States. *Am. J. Ophthalmol.* **151**: 329-332.
- Greenberg JP, P Belin, J Butler, D Feiler, C Mueller, A Tye, SM Friedlander, GG Emerson, PJ Ferrone & G Aflibercept Sterile Inflammation Research (2019): Aflibercept-Related Sterile Intraocular Inflammation Outcomes. *Ophthalmol Retina* **3**: 753-759.
- Greenfield DS (1998): Bleb-related ocular infection. *J. Glaucoma* **7**: 132-136.
- Group CR, DF Martin, MG Maguire, GS Ying, JE Grunwald, SL Fine & GJ Jaffe (2011): Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* **364**: 1897-1908.
- Grzybowski A & P Brona (2017): Povidone-iodine is still a premium antiseptic measure in ocular surgery. *Acta Ophthalmol* **95**: e253-e254.
- Gupta A, HO Orlans, SJ Hornby & IC Bowler (2014): Microbiology and visual outcomes of culture-positive bacterial endophthalmitis in Oxford, UK. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **52**: 1825-1830.
- Gupta OP, JI Maguire, RC Eagle, Jr., SJ Garg & GE Gonye (2009): The competency of pars plana vitrectomy incisions: a comparative histologic and spectrophotometric analysis. *Am. J. Ophthalmol.* **147**: 243-250.e241.
- Hahn P, MM Chung, HW Flynn, Jr., SS Huang, JE Kim, TH Mahmoud, SR Sadda & PU Dugel (2015): Postmarketing analysis of aflibercept-related sterile intraocular inflammation. *JAMA Ophthalmol* **133**: 421-426.
- Haller JA, F Bandello, R Belfort, Jr., MS Blumenkranz, M Gillies, J Heier, A Loewenstein, YH Yoon, ML Jacques, J Jiao, XY Li & SM Whitcup (2010): Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* **117**: 1134-1146.e1133.
- Han DP, SR Wisniewski, LA Wilson, M Barza, AK Vine, BH Doft & SF Kelsey (1996): Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am. J. Ophthalmol.* **122**: 1-17.
- Hanf M, C Quantin, P Farrington, E Benzenine, NM Hocine, M Velten, P Tubert-Bitter & S Escolano (2013): Validation of the French national health insurance information system as a tool in vaccine safety assessment: application to febrile convulsions after pediatric measles/mumps/rubella immunization. *Vaccine* **31**: 5856-5862.
- Hannappe MA, F Baudin, AS Mariet, PH Gabrielle, L Arnould, AM Bron & C Creuzot-Garcher (2022): Mid-Term Impact of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents on Intraocular Pressure. *J Clin Med* **11**.
- Haripriya A, DF Chang & RD Ravindran (2017): Endophthalmitis Reduction with Intracameral Moxifloxacin Prophylaxis: Analysis of 600 000 Surgeries. *Ophthalmology* **124**: 768-775.
- Haripriya A, RD Ravindran, AL Robin, AG Shukla & DF Chang (2022): Changing operating room practices: the effect on postoperative endophthalmitis rates following cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol.*

- Health Data Hub (2022): Dépenses des établissements de santé dans le SNDS | Documentation du SNDS. [https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/etablissements\\_sante.html#les-etablissements-publics](https://documentation-snds.health-data-hub.fr/fiches/etablissements_sante.html#les-etablissements-publics). Published 2022. Updated 2022/05/11/. Accessed 05/11/2022.
- Herrinton LJ, NH Shorstein, JF Paschal, L Liu, R Contreras, KL Winthrop, WJ Chang, RB Melles & DS Fong (2016): Comparative Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis in Cataract Surgery. *Ophthalmology* **123**: 287-294.
- Hu AY, JL Bourges, SP Shah, A Gupta, CR Gonzales, SC Oliver & SD Schwartz (2009): Endophthalmitis after pars plana vitrectomy a 20- and 25-gauge comparison. *Ophthalmology* **116**: 1360-1365.
- Ibrahim JG, M-H Chen, SR Lipsitz & AH Herring (2005): Missing-Data Methods for Generalized Linear Models. *Journal of the American Statistical Association* **100**: 332-346.
- Ip MS, IU Scott, GC Brown, MM Brown, AC Ho, SS Huang, FM Recchia & O American Academy of (2008): Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* **115**: 1837-1846.
- Irigoyen C, K Ziahosseini, G Morphis, T Stappler & H Heimann (2012): Endophthalmitis following intravitreal injections. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **250**: 499-505.
- Jackson D, M Law, T Stijnen, W Viechtbauer & IR White (2018): A comparison of seven random-effects models for meta-analyses that estimate the summary odds ratio. *Stat. Med.* **37**: 1059-1085.
- Jacobs DJ, T Leng, HW Flynn, Jr., W Shi, D Miller & SJ Gedde (2011): Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: presentation and outcome by culture result. *Clin. Ophthalmol.* **5**: 739-744.
- Jonas JB (2005): Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol. Scand.* **83**: 645-663.
- Jonisch J, JC Lai, VA Deramo, AJ Flug & DM Fastenberg (2008): Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone acetonide. *Br. J. Ophthalmol.* **92**: 1051-1054.
- Juncal VR, CLM Francisconi, F Altomare, DR Chow, LR Giavedoni, RH Muni, AR Berger & DT Wong (2019): Same-Day Bilateral Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections: Experience of a Large Canadian Retina Center. *Ophthalmologica* **242**: 1-7.
- Kagan J (2022): Medicare. Investopedia Web site. <https://www.investopedia.com/terms/m/medicare.asp#citation-36>. Published 2022. Updated 2022/03/09/. Accessed 25 Apr 2022.
- Kanclerz P & WG Myers (2022): Chlorhexidine and other alternatives for povidone-iodine in ophthalmic surgery: review of comparative studies. *J. Cataract Refract. Surg.* **48**: 363-369.
- Keay L, EW Gower, SD Cassard, JM Tielsch & OD Schein (2012): Postcataract surgery endophthalmitis in the United States: analysis of the complete 2003 to 2004 Medicare database of cataract surgeries. *Ophthalmology* **119**: 914-922.
- Keenan TD, CJ Wotton & MJ Goldacre (2012): Trends over time and geographical variation in rates of intravitreal injections in England. *Br. J. Ophthalmol.* **96**: 413-418.
- Kernt M, AS Neubauer, RG Liegl, CA Lackerbauer, KH Eibl, CS Alge, MW Ulbig & AK A (2009): Intracameral moxifloxacin: in vitro safety on human ocular cells. *Cornea* **28**: 553-561.
- Kessner R, S Golan & A Barak (2014): Changes in the etiology of endophthalmitis from 2003 to 2010 in a large tertiary medical center. *Eur. J. Ophthalmol.* **24**: 918-924.
- Keynan Y, Y Finkelman & P Lagace-Wiens (2012): The microbiology of endophthalmitis: global trends and a local perspective. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**: 2879-2886.

## Références

---

- Kim CH, MF Chen & AL Coleman (2017): Adjunctive steroid therapy versus antibiotics alone for acute endophthalmitis after intraocular procedure. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2**: CD012131.
- Kim SJ & HS Toma (2011): Ophthalmic antibiotics and antimicrobial resistance a randomized, controlled study of patients undergoing intravitreal injections. *Ophthalmology* **118**: 1358-1363.
- Kirkwood BR & JAC Sterne (2003): *Essential medical statistics*. Malden, Mass. Blackwell Pub.
- Kiss S, PU Dugel, AM Khanani, MS Broder, E Chang, GH Sun & A Turpcu (2018): Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin. Ophthalmol.* **12**: 1625-1635.
- Koehrer P, AM Bron, C Chiquet, G Thuret, B Delbosc, JP Berrod, T Bourcier, A Sauer, L Jonval, P D'Athis & C Creuzot-Garcher (2016): Early versus delayed intravitreal betamethasone as an adjuvant in the treatment of presumed postoperative endophthalmitis: a randomised trial. *Br. J. Ophthalmol.* **100**: 1076-1080.
- Kuriyan AE, J Sridhar, HW Flynn, Jr., WE Smiddy, TA Albin, AM Berrocal, RK Forster, PJ Belin & D Miller (2014): Endophthalmitis caused by *Enterococcus faecalis*: clinical features, antibiotic sensitivities, and outcomes. *Am. J. Ophthalmol.* **158**: 1018-1023.
- Kuriyan AE, KD Weiss, HW Flynn, Jr., WE Smiddy, AM Berrocal, TA Albin & D Miller (2014): Endophthalmitis caused by streptococcal species: clinical settings, microbiology, management, and outcomes. *Am. J. Ophthalmol.* **157**: 774-780.e771.
- Kuss O (2015): Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat. Med.* **34**: 1097-1116.
- Lacy M, TH Kung, JP Owen, RT Yanagihara, M Blazes, S Pershing, LG Hyman, RN Van Gelder, AY Lee & CS Lee (2022): Endophthalmitis Rate in Immediately Sequential versus Delayed Sequential Bilateral Cataract Surgery within the Intelligent Research in Sight (IRIS®) Registry Data. *Ophthalmology* **129**: 129-138.
- Lai KW, TL Foo, W Low & G Naidu (2012): Surgical hand antisepsis-a pilot study comparing povidone iodine hand scrub and alcohol-based chlorhexidine gluconate hand rub. *Ann Acad Med Singap* **41**: 12-16.
- Lainay C, E Benzenine, J Durier, B Daubail, M Giroud, C Quantin & Y Bejot (2015): Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke* **46**: 190-196.
- Lalwani GA, HW Flynn, Jr., IU Scott, CM Quinn, AM Berrocal, JL Davis, TG Murray, WE Smiddy & D Miller (2008): Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* **115**: 473-476.
- Lane SS, RH Osher, S Masket & S Belani (2008): Evaluation of the safety of prophylactic intracameral moxifloxacin in cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* **34**: 1451-1459.
- Lemley CA & DP Han (2007): Endophthalmitis: a review of current evaluation and management. *Retina* **27**: 662-680.
- Levine MN & JA Julian (2008): Registries that show efficacy: good, but not good enough. *American Society of Clinical Oncology*: 5316-5319.
- Levinson JD, AL Giangiacomo, AD Beck, PB Pruett, HM Superak, MJ Lynn & AP Costarides (2015): Glaucoma Drainage Devices: Risk of Exposure and Infection. *Am. J. Ophthalmol.* **160**: 516-521.e512.
- Li T, J Sun, J Min, S Zhou, X Zhu, H Jia & X Sun (2021): Safety of Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Intravitreal Injection in Office-Based vs Operating Room Settings: A Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* **139**: 1080-1088.
- Li X, MA Zarbin, PD Langer & N Bhagat (2018): POSTTRAUMATIC ENDOPHTHALMITIS: An 18-Year Case Series. *Retina* **38**: 60-71.
- Libre PE & S Mathews (2017): Endophthalmitis prophylaxis by intracameral antibiotics: In vitro model comparing vancomycin, cefuroxime, and moxifloxacin. *J. Cataract Refract. Surg.* **43**: 833-838.

## Références

---

- Lin L-Y, C Warren-Gash, L Smeeth & P-C Chen (2018): Data resource profile: the National Health Insurance Research Database (NHIRD). *Epidemiol Health* **40**: e2018062-e2018062.
- Lin ZJ, Y Li, JW Cheng & XH Lu (2012): Intraoperative mitomycin C versus intraoperative 5-fluorouracil for trabeculectomy: a systematic review and meta-analysis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **28**: 166-173.
- Lorgis L, J Cottenet, G Molins, E Benzenine, M Zeller, H Aube, C Touzery, J Hamblin, A Gudjoncik, Y Cottin & C Quantin (2013): Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation* **127**: 1767-1774.
- Lowder C, R Belfort, Jr., S Lightman, CS Foster, MR Robinson, RM Schiffman, XY Li, H Cui & SM Whitcup (2011): Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch. Ophthalmol.* **129**: 545-553.
- Lu LJ, X Chen & RA Adelman (2020): Clinical Etiologies, Microbial Spectrum, Antibiotic Susceptibilities, and Visual Acuity Outcomes of Acute Endophthalmitis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* **36**: 534-539.
- Lum F, O Schein, AP Schachat, RL Abbott, HD Hoskins, Jr. & EP Steinberg (2000): Initial two years of experience with the AAO National Eyecare Outcomes Network (NEON) cataract surgery database. *Ophthalmology* **107**: 691-697.
- Lundstrom M, E Friling & P Montan (2015): Risk factors for endophthalmitis after cataract surgery: Predictors for causative organisms and visual outcomes. *J. Cataract Refract. Surg.* **41**: 2410-2416.
- Lundstrom M, G Wejde, U Stenevi, W Thorburn & P Montan (2007): Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. *Ophthalmology* **114**: 866-870.
- Lyll DA, A Tey, B Foot, ST Roxburgh, M Viridi, C Robertson & CJ MacEwen (2012): Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye (Lond.)* **26**: 1517-1526.
- Maguire MG, DF Martin, GS Ying, GJ Jaffe, E Daniel, JE Grunwald, CA Toth, FL Ferris, 3rd & SL Fine (2016): Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* **123**: 1751-1761.
- Maia M, ME Farah, RN Belfort, FM Penha, AA Lima Filho, FB Aggio & R Belfort, Jr. (2007): Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br. J. Ophthalmol.* **91**: 1122-1124.
- Manyika J CM, Brown B, (2011): Big data: The next frontier for innovation, competition, and productivity. [www.mckinsey.com/mgi](http://www.mckinsey.com/mgi). Published 2011. Accessed 20 May 2022.
- Marr B (2018): How Much Data Do We Create Every Day? The Mind-Blowing Stats Everyone Should Read. *Forbes*.
- Mason RH, BG Ballios & P Yan (2020): Noninfectious endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide: clinical case and literature review. *Can. J. Ophthalmol.* **55**: 471-479.
- McCannel CA (2011): Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* **31**: 654-661.
- Medicaid (2022): Eligibility | Medicaid. <https://www.medicicaid.gov/medicaid/eligibility/index.html>. Published 2022. Updated 2022/04/25/. Accessed 25. Apr. 2022.
- Medicare.gov (2022): What's Medicare? | Medicare. <https://www.medicare.gov/what-medicare-covers/your-medicare-coverage-choices/whats-medicare>. Published 2022. Updated 2022/04/25/. Accessed 24 Jun. 2022.
- Mehta H, A Tufail, V Daien, AY Lee, V Nguyen, M Ozturk, D Barthelmes & MC Gillies (2018): Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog. Retin. Eye Res.* **65**: 127-146.
- Melo GB, PJ Bispo, CV Regatieri, MC Yu, AC Pignatari & AL Hofling-Lima (2010): Incidence of endophthalmitis after cataract surgery (2002-2008) at a Brazilian university-hospital. *Arq. Bras. Oftalmol.* **73**: 505-507.

## Références

---

- Melo GB, N Cruz, GG Emerson, FA Rezende, CH Meyer, S Uchiyama, J Carpenter, HF Shiroma, ME Farah, M Maia & EB Rodrigues (2021): Critical analysis of techniques and materials used in devices, syringes, and needles used for intravitreal injections. *Prog. Retin. Eye Res.* **80**: 100862.
- Menchini F, G Toneatto, A Miele, S Donati, P Lanzetta & G Virgili (2018): Antibiotic prophylaxis for preventing endophthalmitis after intravitreal injection: a systematic review. *Eye (Lond.)* **32**: 1423-1431.
- Merani R, ZE McPherson, AP Luckie, JS Gilhotra, J Runciman, S Durkin, J Muecke, M Donaldson, A Aralar, A Rao & PE Davies (2016): Aqueous Chlorhexidine for Intravitreal Injection Antisepsis: A Case Series and Review of the Literature. *Ophthalmology* **123**: 2588-2594.
- Meredith TA, CA McCannel, C Barr, BH Doft, E Peskin, MG Maguire, DF Martin, JL Prenner & G Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research (2015): Postinjection endophthalmitis in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* **122**: 817-821.
- Merle BMJ, A Cougnard-Grégoire, JF Korobelnik, W Schalch, S Etheve, MB Rougier, C Féart, C Samieri, MN Delyfer & C Delcourt (2021): Plasma Lutein, a Nutritional Biomarker for Development of Advanced Age-Related Macular Degeneration: The Alienor Study. *Nutrients* **13**.
- Mezad-Koursh D, M Goldstein, G Heilwail, S Zayit-Soudry, A Loewenstein & A Barak (2010): Clinical characteristics of endophthalmitis after an injection of intravitreal antivascular endothelial growth factor. *Retina* **30**: 1051-1057.
- Milder E, J Vander, C Shah & S Garg (2012): Changes in antibiotic resistance patterns of conjunctival flora due to repeated use of topical antibiotics after intravitreal injection. *Ophthalmology* **119**: 1420-1424.
- Miller D, PM Flynn, IU Scott, EC Alfonso & HW Flynn, Jr. (2006): In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch. Ophthalmol.* **124**: 479-483.
- Miller JJ, IU Scott, HW Flynn, Jr., WE Smiddy, TG Murray, A Berrocal & D Miller (2008): Endophthalmitis caused by *Bacillus* species. *Am. J. Ophthalmol.* **145**: 883-888.
- Mirzania D, TL Fleming, CB Robbins, HL Feng & S Fekrat (2021): Time to Presentation after Symptom Onset in Endophthalmitis: Clinical Features and Visual Outcomes. *Ophthalmol Retina* **5**: 324-329.
- Mishra C, P Lalitha, G Rameshkumar, R Agrawal, PK Balne, M Iswarya, NB Kannan & K Ramasamy (2018): Incidence of Endophthalmitis after Intravitreal Injections: Risk Factors, Microbiology Profile, and Clinical Outcomes. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **26**: 559-568.
- Mones J, SK Srivastava, GJ Jaffe, R Tadayoni, TA Albin, PK Kaiser, FG Holz, JF Korobelnik, IK Kim, C Prunte, TG Murray & JS Heier (2021): Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolicizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* **128**: 1050-1059.
- Moshfeghi AA, IU Scott, HW Flynn, Jr. & CA Puliafito (2004): Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* **138**: 489-492.
- Moshfeghi DM, PK Kaiser, IU Scott, JE Sears, M Benz, JP Sinesterra, RS Kaiser, SJ Bakri, RK Maturi, J Belmont, PM Beer, TG Murray, H Quiroz-Mercado & WF Mieler (2003): Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am. J. Ophthalmol.* **136**: 791-796.
- National Eye Institute (2019): Cataract Data and Statistics. National Eye Institute. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/resources-for-health-educators/eye-health-data-and-statistics/cataract-data-and-statistics>. Published 2019. Accessed 18/05/2021, 2021.
- Neffendorf JE, N Kumaran, T Sandinha, RS Wong, DAH Laidlaw & TH Williamson (2021): Safety of intracameral cefuroxime in pars plana vitrectomy. *Eye (Lond.)* **35**: 2601-2606.

- Nentwich MM, CN Ta, TC Kreutzer, B Li, F Schwarzbach, YM Yactayo-Miranda, A Kampik & H Miño de Kaspar (2015): Incidence of postoperative endophthalmitis from 1990 to 2009 using povidone-iodine but no intracameral antibiotics at a single academic institution. *J. Cataract Refract. Surg.* **41**: 58-66.
- Neumann A, G Maura, A Weill, P Ricordeau, F Alla & H Allemand (2014): Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **23**: 240-250.
- Nguyen QD, DM Brown, DM Marcus, DS Boyer, S Patel, L Feiner, A Gibson, J Sy, AC Rundle, JJ Hopkins, RG Rubio, JS Ehrlich, Rise & RR Group (2012): Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* **119**: 789-801.
- Nicholson Laura B, T Kim Brian, J Jardón, W Townsend-Pico, C Santos, A Moshfeghi Andrew, A Albin Thomas, D Elliott & L Sobrin (2014): Severe Bilateral Ischemic Retinal Vasculitis Following Cataract Surgery. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* **45**: 338-342.
- Norregaard JC, H Thoning, P Bernth-Petersen, TF Andersen, JC Javitt & GF Anderson (1997): Risk of endophthalmitis after cataract extraction: results from the International Cataract Surgery Outcomes study. *Br. J. Ophthalmol.* **81**: 102-106.
- Oakley CL & BJ Vote (2016): Aqueous chlorhexidine (0.1%) is an effective alternative to povidone-iodine for intravitreal injection prophylaxis. *Acta Ophthalmol* **94**: e808-e809.
- Ogura Y, J Roider, JF Korobelnik, FG Holz, C Simader, U Schmidt-Erfurth, R Vitti, AJ Berliner, F Hiemeyer, B Stemper, O Zeitz, R Sandbrink & GS Group (2014): Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study. *Am. J. Ophthalmol.* **158**: 1032-1038.
- Olson RJ, R Braga-Mele, SH Chen, KM Miller, R Pineda, JP Tweeten & DC Musch (2017): Cataract in the Adult Eye Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* **124**: P1-P119.
- Ormerod LD, LE Becker, RJ Cruise, HI Grohar, BG Paton, AR Frederick, Jr., TM Topping, JJ Weiter, SM Buzney & AS Baker (1993): Endophthalmitis caused by the coagulase-negative staphylococci. 2. Factors influencing presentation after cataract surgery. *Ophthalmology* **100**: 724-729.
- Ormerod LD, DD Ho, LE Becker, RJ Cruise, HI Grohar, BG Paton, AR Frederick, Jr., TM Topping, JJ Weiter, SM Buzney & et al. (1993): Endophthalmitis caused by the coagulase-negative staphylococci. 1. Disease spectrum and outcome. *Ophthalmology* **100**: 715-723.
- Packer M, DF Chang, SH Dewey, BC Little, N Mamalis, TA Oetting, A Talley-Rostov, SH Yoo & ACC Committee (2011): Prevention, diagnosis, and management of acute postoperative bacterial endophthalmitis. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**: 1699-1714.
- Palmer LJ (2007): UK Biobank: bank on it. *Lancet* **369**: 1980-1982.
- Pancholy M, PP Storey, HJ Levin, A Obeid, SN Patel, B Kuley, J Hsu, MJ Spirn, M Fineman, MA Klufas, O Gupta, AC Ho & SJ Garg (2021): Endophthalmitis following Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: Changes in Incidence and Outcomes over a 9-Year Period. *Curr. Eye Res.* **46**: 1370-1377.
- Park JC, B Ramasamy, S Shaw, RHL Ling & S Prasad (2014): A prospective and nationwide study investigating endophthalmitis following pars plana vitrectomy: clinical presentation, microbiology, management and outcome. *Br. J. Ophthalmol.* **98**: 1080.
- Park MS, SJ Kim, CY Chung, IH Choi, SH Lee & KM Lee (2010): Statistical consideration for bilateral cases in orthopaedic research. *J. Bone Joint Surg. Am.* **92**: 1732-1737.
- Parke li DW, F Lum & WL Rich (2017): The IRIS® Registry : Purpose and perspectives. *Ophthalmologie* **114**: 1-6.
- Pastor JC, MJ Del Nozal, E Zamarron & M Garcia (2008): Solubility of triamcinolone acetonide and other anti-inflammatory drugs in silicone oil: implications for Therapeutic Efficacy. *Retina* **28**: 1247-1250.



- Pastorino R, C De Vito, G Migliara, K Glocker, I Binenbaum, W Ricciardi & S Boccia (2019): Benefits and challenges of Big Data in healthcare: an overview of the European initiatives. *Eur. J. Public Health* **29**: 23-27.
- Patel SN, J Hsu, MD Sivalingam, A Chiang, RS Kaiser, S Mehta, CH Park, CD Regillo, A Sivalingam, JF Vander, AC Ho, SJ Garg & G Wills Post-Injection Endophthalmitis Study (2021): The Impact of Physician Face Mask Use on Endophthalmitis After Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Am. J. Ophthalmol.* **222**: 194-201.
- Patel SN, PP Storey, M Pancholy, A Obeid, TD Wibbelsman, H Levin, J Hsu, SJ Garg, JP Dunn & JF Vander (2019): Changes in Management Based on Vitreous Culture in Endophthalmitis After Intravitreal Anti-vascular Endothelial Growth Factor Injection. *Am. J. Ophthalmol.* **207**: 224-231.
- Pollack JS & N Sabherwal (2019): Small gauge vitrectomy: operative techniques. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **30**: 159-164.
- Pop B, B Fetica, ML Blaga, AP Trifa, P Achimas-Cadariu, CI Vlad & A Achimas-Cadariu (2019): The role of medical registries, potential applications and limitations. *Med Pharm Rep* **92**: 7-14.
- Ravindran RD, R Venkatesh, DF Chang, S Sengupta, J Gyatsho & B Talwar (2009): Incidence of post-cataract endophthalmitis at Aravind Eye Hospital: Outcomes of more than 42 000 consecutive cases using standardized sterilization and prophylaxis protocols. *J. Cataract Refract. Surg.* **35**: 629-636.
- Rayess N, A Obeid, PP Storey, J Juliano, E Rahimy, AA Moshfeghi, S Garg & J Hsu (2019): LONG-TERM VISUAL OUTCOMES AND CLINICAL FEATURES AFTER ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR INJECTION-RELATED ENDOPHTHALMITIS. *Retina* **39**: 2070-2076.
- Rayess N, E Rahimy, CP Shah, JD Wolfe, E Chen, FC DeCroos, P Storey, SJ Garg & J Hsu (2016): Incidence and clinical features of post-injection endophthalmitis according to diagnosis. *Br. J. Ophthalmol.* **100**: 1058-1061.
- Rayess N, E Rahimy, P Storey, CP Shah, JD Wolfe, E Chen, FC DeCroos, SJ Garg & J Hsu (2016): Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am. J. Ophthalmol.* **165**: 88-93.
- Razeghinejad MR, SJ Havens & LJ Katz (2017): Trabeculectomy bleb-associated infections. *Surv. Ophthalmol.* **62**: 591-610.
- Reibaldi M, A Pulvirenti, T Avitabile, V Bonfiglio, A Russo, C Mariotti, C Bucolo, R Mastropasqua, G Parisi & A Longo (2018): Pooled Estimates of Incidence of Endophthalmitis after Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents with and without Topical Antibiotic Prophylaxis. *Retina* **38**: 1-11.
- Relhan N, A Pathengay, SG Schwartz & HW Flynn, Jr. (2017): Emerging Worldwide Antimicrobial Resistance, Antibiotic Stewardship and Alternative Intravitreal Agents for the Treatment of Endophthalmitis. *Retina* **37**: 811-818.
- Robbins CB, J Ma, HL Feng & S Fekrat (2020): Clinical Decision Making and Visual Outcomes in Endophthalmitis Treated with Systemic Corticosteroids. *Ophthalmol Retina* **4**: 1103-1108.
- Rosenfeld PJ, DM Brown, JS Heier, DS Boyer, PK Kaiser, CY Chung & RY Kim (2006): Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* **355**: 1419-1431.
- Sachdeva MM, A Moshiri, HA Leder & AW Scott (2016): Endophthalmitis following intravitreal injection of anti-VEGF agents: long-term outcomes and the identification of unusual micro-organisms. *J Ophthalmic Inflamm Infect* **6**: 2.
- Save Sight Registries (2022): About - Save Sight Registries. <https://savesightregistries.org/about>. Published 2022. Updated 2022/02/15/. Accessed 25. Apr. 2022.
- Scailteux L-M, C Droitcourt, F Balusson, E Nowak, S Kerbrat, A Dupuy, E Drezen, A Happe & E Oger (2019): French administrative health care database (SNDS): The value of its enrichment. *Therapies* **74**: 215-223.
- Schimmel AM, D Miller & HW Flynn, Jr. (2013): Endophthalmitis isolates and antibiotic susceptibilities: a 10-year review of culture-proven cases. *Am. J. Ophthalmol.* **156**: 50-52.e51.



- Schwartz SG, HW Flynn, Jr., A Grzybowski, N Relhan & FL Ferris, 3rd (2016): Intracameral Antibiotics and Cataract Surgery: Endophthalmitis Rates, Costs, and Stewardship. *Ophthalmology* **123**: 1411-1413.
- Scott IU, HW Flynn, N Acar, S Dev, S Shaikh, RA Mitra, JF Arevalo, A Kychenthal & A Kunselman (2011): Incidence of endophthalmitis after 20-gauge vs 23-gauge vs 25-gauge pars plana vitrectomy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* **249**: 377-380.
- Scott IU, HWJ Flynn, S Dev, S Shaikh, RA Mitra, JF Arevalo, A Kychenthal & NUR Acar (2008): ENDOPHTHALMITIS AFTER 25-GAUGE AND 20-GAUGE PARS PLANA VITRECTOMY: Incidence and Outcomes. *Retina* **28**.
- Shafer T. (2017): The 42 V's of Big Data and Data Science.
- Shah CP, SJ Garg, JF Vander, GC Brown, RS Kaiser, JA Haller & T Post-Injection Endophthalmitis Study (2011): Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology* **118**: 2028-2034.
- Shen NJ, SC Pan, WH Sheng, KL Tien, ML Chen, SC Chang & YC Chen (2015): Comparative antimicrobial efficacy of alcohol-based hand rub and conventional surgical scrub in a medical center. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **48**: 322-328.
- Sheng Y, W Sun, Y Gu, J Lou & W Liu (2011): Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995-2009. *J. Cataract Refract. Surg.* **37**: 1715-1722.
- Sheyman AT, BZ Cohen, AH Friedman & JM Ackert (2013): An outbreak of fungal endophthalmitis after intravitreal injection of compounded combined bevacizumab and triamcinolone. *JAMA Ophthalmol* **131**: 864-869.
- Shimada H, H Nakashizuka, T Hattori, R Mori, Y Mizutani & M Yuzawa (2008): Incidence of endophthalmitis after 20- and 25-gauge vitrectomy causes and prevention. *Ophthalmology* **115**: 2215-2220.
- Sicular S (2013): Gartner's Big Data Definition Consists of Three Parts, Not to Be Confused with Three "V"s - Svetlana Sicular.
- Simonett JM, RY Choi & CJ Flaxel (2021): Filtering-Associated Endophthalmitis after Trabeculectomy or Tube-Shunt Implant. *Ophthalmol Retina* **5**: 279-284.
- Simonett JM, A Igelman, SC Taylor, JP Campbell, TS Hwang, P Lin, AK Lauer & CJ Flaxel (2019): Culture-Proven Endophthalmitis After Intravitreal Injection: A 10-Year Analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* **50**: 33-38.
- Simunovic MP, RB Rush, AP Hunyor & AA Chang (2012): Endophthalmitis following intravitreal injection versus endophthalmitis following cataract surgery: clinical features, causative organisms and post-treatment outcomes. *Br. J. Ophthalmol.* **96**: 862-866.
- Singh R, S Davoudi & S Ness (2022): Preventive factors, diagnosis, and management of injection-related endophthalmitis: a literature review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*: 1-18.
- Singh RP, H Bando, OF Brasil, DR Williams & PK Kaiser (2008): Evaluation of wound closure using different incision techniques with 23-gauge and 25-gauge microincision vitrectomy systems. *Retina* **28**: 242-248.
- Small KW, EM Tran, CA Garabetian, J Avetisjan, TJ Walsh & FS Shaya (2019): Fungal Endophthalmitis after Intravitreal Injections of Triamcinolone Contaminated by a Compounding Pharmacy: Five-Year Follow-up of 23 Patients. *Ophthalmol Retina* **3**: 133-139.
- Soliman MK, G Gini, F Kuhn, M Iros, B Parolini, S Ozdek, Z Michalewska, S Bopp, RA Adelman, AB Sallam & G European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study (2019): International Practice Patterns for the Management of Acute Postsurgical and Postintravitreal Injection Endophthalmitis: European Vitreo-Retinal Society Endophthalmitis Study Report 1. *Ophthalmol Retina* **3**: 461-467.
- Song A, IU Scott, HW Flynn, Jr. & DL Budenz (2002): Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology* **109**: 985-991.

## Références

---

- Souied EH, PU Dugel, A Ferreira, R Hashmonay, J Lu & SP Kelly (2016): Severe Ocular Inflammation Following Ranibizumab or Aflibercept Injections for Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Claims Database Analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* **23**: 71-79.
- Speaker MG & JA Menikoff (1991): Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* **98**: 1769-1775.
- Speaker MG, FA Milch, MK Shah, W Eisner & BN Kreiswirth (1991): Role of External Bacterial Flora in the Pathogenesis of Acute Postoperative Endophthalmitis. *Ophthalmology* **98**: 639-650.
- Sridhar J, AE Kuriyan, HW Flynn, Jr. & D Miller (2015): ENDOPHTHALMITIS CAUSED BY PSEUDOMONAS AERUGINOSA: Clinical Features, Antibiotic Susceptibilities, and Treatment Outcomes. *Retina* **35**: 1101-1106.
- Stijnen T, TH Hamza & P Ozdemir (2010): Random effects meta-analysis of event outcome in the framework of the generalized linear mixed model with applications in sparse data. *Stat. Med.* **29**: 3046-3067.
- Taban M, A Behrens, RL Newcomb, MY Nobe, G Saedi, PM Sweet & PJ McDonnell (2005): Acute endophthalmitis following cataract surgery: a systematic review of the literature. *Arch. Ophthalmol.* **123**: 613-620.
- Tabandeh H, F Boscia, A Sborgia, L Ciraci, P Dayani, C Mariotti, C Furino & HW Flynn, Jr. (2014): Endophthalmitis associated with intravitreal injections: office-based setting and operating room setting. *Retina* **34**: 18-23.
- Tan EL & NH Johari (2021): Comparative in vitro evaluation of the antimicrobial activities of povidone-iodine and other commercially available antiseptics against clinically relevant pathogens. *GMS Hyg Infect Control* **16**: Doc05.
- Ticho U & A Ophir (1993): Late complications after glaucoma filtering surgery with adjunctive 5-fluorouracil. *Am. J. Ophthalmol.* **115**: 506-510.
- Torres-Costa S, D Ramos, E Brandão, Â Carneiro, V Rosas, A Rocha-Sousa, F Falcão-Reis & M Falcão (2021): Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis. *Eur. J. Ophthalmol.* **31**: 600-606.
- Tuppin P, L de Roquefeuil, A Weill, P Ricordeau & Y Merlière (2010): French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **58**: 286-290.
- Uhr JH, D Xu, E Rahimy & J Hsu (2019): Current Practice Preferences and Safety Protocols for Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmol Retina* **3**: 649-655.
- UK Biobank (2022): Enable your research. <https://www.ukbiobank.ac.uk/enable-your-research>. Published 2022. Updated 2022/05/02/. Accessed May 2022.
- University of Michigan (2022): Accessing CMS Data | Health and Retirement Study. <https://hrs.isr.umich.edu/data-products/restricted-data/cms-data>. Published 2022. Updated 2022/07/12/. Accessed July 2022.
- Van Buskirk EM (1996): Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. *Am. J. Ophthalmol.* **122**: 751-752.
- VanderBeek BL (2019): The Argument for Sterile Loading of All Intravitreal Injections and the Benefit of Replicated Results. *JAMA Ophthalmol.*
- VanderBeek BL, SG Bonaffini & L Ma (2015): The Association between Intravitreal Steroids and Post-Injection Endophthalmitis Rates. *Ophthalmology* **122**: 2311-2315.
- VanderBeek BL, SG Bonaffini & L Ma (2015): Association of compounded bevacizumab with postinjection endophthalmitis. *JAMA Ophthalmol* **133**: 1159-1164.
- Vayena E, J Dzenowagis, JS Brownstein & A Sheikh (2018): Policy implications of big data in the health sector. *Bull. World Health Organ.* **96**: 66-68.
- Vaziri K, K Kishor, SG Schwartz, AS Maharaj, DM Moshfeghi, AA Moshfeghi & HW Flynn, Jr. (2015): Incidence of bleb-associated endophthalmitis in the United States. *Clin. Ophthalmol.* **9**: 317-322.

## Références

---

- Waheed S, DC Ritterband, DS Greenfield, JM Liebmann, JA Seedor & R Ritch (1998): New patterns of infecting organisms in late bleb-related endophthalmitis: a ten year review. *Eye (Lond.)* **12 ( Pt 6)**: 910-915.
- Wallin O, AM Al-ahramy, M Lundstrom & P Montan (2014): Endophthalmitis and severe blebitis following trabeculectomy. Epidemiology and risk factors; a single-centre retrospective study. *Acta Ophthalmol* **92**: 426-431.
- Wang F, S Yu, K Liu, FE Chen, Z Song, X Zhang, X Xu & X Sun (2013): Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China. *Ophthalmology* **120**: 355-361.
- Wejde G, P Montan, M Lundstrom, U Stenevi & W Thorburn (2005): Endophthalmitis following cataract surgery in Sweden: national prospective survey 1999-2001. *Acta Ophthalmol. Scand.* **83**: 7-10.
- Wells JA, AR Glassman, AR Ayala, LM Jampol, LP Aiello, AN Antoszyk, B Arnold-Bush, CW Baker, NM Bressler, DJ Browning, MJ Elman, FL Ferris, SM Friedman, M Melia, DJ Pieramici, JK Sun & RW Beck (2015): Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N. Engl. J. Med.* **372**: 1193-1203.
- West ES, A Behrens, PJ McDonnell, JM Tielsch & OD Schein (2005): The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology* **112**: 1388-1394.
- Wickremasinghe SS, K Michalova, J Gilhotra, RH Guymer, CA Harper, TY Wong & S Qureshi (2008): Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **115**: 1911-1915.
- Wilkins M, A Indar & R Wormald (2005): Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. The Cochrane database of systematic reviews **2005**: CD002897-CD002897.
- Williams GA (2014): IVT Injections: Health Policy Implications. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/ivt-injections-health-policy-implications>. Published 2014. Accessed December 2019, 2019.
- Williams PD, D Chong, T Fuller & D Callanan (2016): NONINFECTIOUS VITRITIS AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF ANTI-VEGF AGENTS: Variations in Rates and Presentation by Medication. *Retina* **36**: 909-913.
- Wilson BD, N Relhan, D Miller & HW Flynn, Jr. (2019): GRAM-NEGATIVE BACTERIA FROM PATIENTS WITH ENDOPTHALMITIS: DISTRIBUTION OF ISOLATES AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITIES. *Retin. Cases Brief Rep.* **13**: 54-56.
- Winickoff DE (2006): Genome and nation: iceland's health sector database and its legacy. *Innovations: Technology, Governance, Globalization* **1**: 80-105.
- Witkin AJ, DF Chang, JM Jumper, S Charles, D Elliott, RS Hoffman, N Mamalis, KM Miller & CC Wykoff (2017): Vancomycin-Associated Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis: Clinical Characteristics of 36 Eyes. *Ophthalmology* **124**: 583-595.
- Witkin AJ, AR Shah, RE Engstrom, MM Kron-Gray, CR Baumaal, MW Johnson, DI Witkin, J Leung, TA Albin, AA Moshfeghi, IR Batlle, L Sobrin & D Elliott (2015): Postoperative Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis: Expanding the Clinical Spectrum and Possible Association with Vancomycin. *Ophthalmology* **122**: 1438-1451.
- Wu L, MH Berrocal, JF Arévalo, C Carpentier, FJ Rodriguez, A Alezzandrini, ME Farah, JA Roca, M Maia, M Saravia, V Morales-Cantón, F Graue-Wiechers & JA Cardillo (2011): Endophthalmitis after pars plana vitrectomy: results of the Pan American Collaborative Retina Study Group. *Retina* **31**: 673-678.
- Wykoff CC, HW Flynn, Jr. & DP Han (2011): Allergy to povidone-iodine and cephalosporins: the clinical dilemma in ophthalmic use. *Am. J. Ophthalmol.* **151**: 4-6.
- Xu K, EK Chin, SR Bennett, DF Williams, EH Ryan, S Dev, RA Mitra, PA Quiram, JB Davies, DW Parke, 3rd, JB Johnson, HL Cantrill & DRP Almeida (2018): Endophthalmitis after Intravitreal Injection of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors: Management and Visual Outcomes. *Ophthalmology* **125**: 1279-1286.

- Xu K, R Mousa, A Loewenstein, A Barak, EK Chin & DRP Almeida (2020): Management and Visual Outcomes of Acute Bacterial Endophthalmitis Following Intravitreal Injection of Contaminated Bevacizumab in a Single Day. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* **51**: 346-352.
- Yamane S, K Kadonosono, M Inoue, S Kobayashi, Y Watanabe & A Arakawa (2011): Effect of intravitreal gas tamponade for sutureless vitrectomy wounds: three-dimensional corneal and anterior segment optical coherence tomography study. *Retina* **31**: 702-706.
- Yannuzzi NA, NZ Gregori, PJ Rosenfeld, N Relhan, NA Patel, N Si, D Miller, SR Dubovy, WE Smiddy, SG Schwartz & HW Flynn, Jr. (2018): Endophthalmitis Associated With Intravitreal Injections of Anti-VEGF Agents at a Tertiary Referral Center: In-House and Referred Cases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* **49**: 313-319.
- Yannuzzi NA, NA Patel, N Relhan, KD Tran, N Si, TA Albin, AM Berrocal, JL Davis, WE Smiddy, J Townsend, D Miller & HW Flynn, Jr. (2018): Clinical Features, Antibiotic Susceptibilities, and Treatment Outcomes of Endophthalmitis Caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Ophthalmol Retina* **2**: 396-400.
- Yin VT, DJ Weisbrod, KT Eng, C Schwartz, R Kohly, E Mandelcorn, WC Lam, N Daneman, A Simor & PJ Kertes (2013): Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol* **131**: 456-461.
- Yoder DM, IU Scott, HW Flynn, Jr. & D Miller (2004): Endophthalmitis caused by *Haemophilus influenzae*. *Ophthalmology* **111**: 2023-2026.
- Zahid S, DC Musch, LM Niziol, PR Lichter & G Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (2013): Risk of endophthalmitis and other long-term complications of trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am. J. Ophthalmol.* **155**: 674-680, 680 e671.
- Zaletel M, M Kralj, M Magajne & P Doupi (2015): Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Ljubljana: National Institute of Public Health: 17-39.
- Zare Sakhvidi MJ, J Yang, E Lequy, J Chen, K de Hoogh, N Letellier, M Mortamais, A Ozguler, D Vienneau, M Zins, M Goldberg, C Berr & B Jacquemin (2022): Outdoor air pollution exposure and cognitive performance: findings from the enrolment phase of the CONSTANCES cohort. *Lancet Planet Health* **6**: e219-e229.
- Zheng CX, MR Moster, MA Khan, A Chiang, SJ Garg, Y Dai & M Waisbourd (2017): INFECTIOUS ENDOPHTHALMITIS AFTER GLAUCOMA DRAINAGE IMPLANT SURGERY: Clinical Features, Microbial Spectrum, and Outcomes. *Retina* **37**: 1160-1167.
- Zins M, S Bonenfant, M Carton, M Coeuret-Pellicer, A Guéguen, J Gourmelen, M Nachtigal, A Ozguler, A Quesnot, C Ribet, G Rodrigues, A Serrano, R Sitta, A Brigand, J Henny & M Goldberg (2010): The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health* **10**: 479-479.

## 14 Travaux sur base de données et intégration dans l'équipe de recherche

### de recherche

#### 14.1 Travaux sur le SNDS

##### 14.1.1 Décollements de rétine et COVID

Notre travail intitulé "Impact of COVID-19 Lockdown on Surgical Procedures for Retinal Detachments in France: A National Database Study" (Baudin et al. 2021) a montré que le confinement contre la COVID-19 a été responsable d'une diminution du nombre de procédures chirurgicales pour décollement de la rétine sans aucune activité compensatoire après confinement en France. Ces résultats peuvent contribuer à une meilleure sensibilisation à la gestion des urgences liées au décollement de la rétine. Les données étaient issues du PMSI, *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*. Celui-ci a été publié dans le British Journal of Ophthalmology.

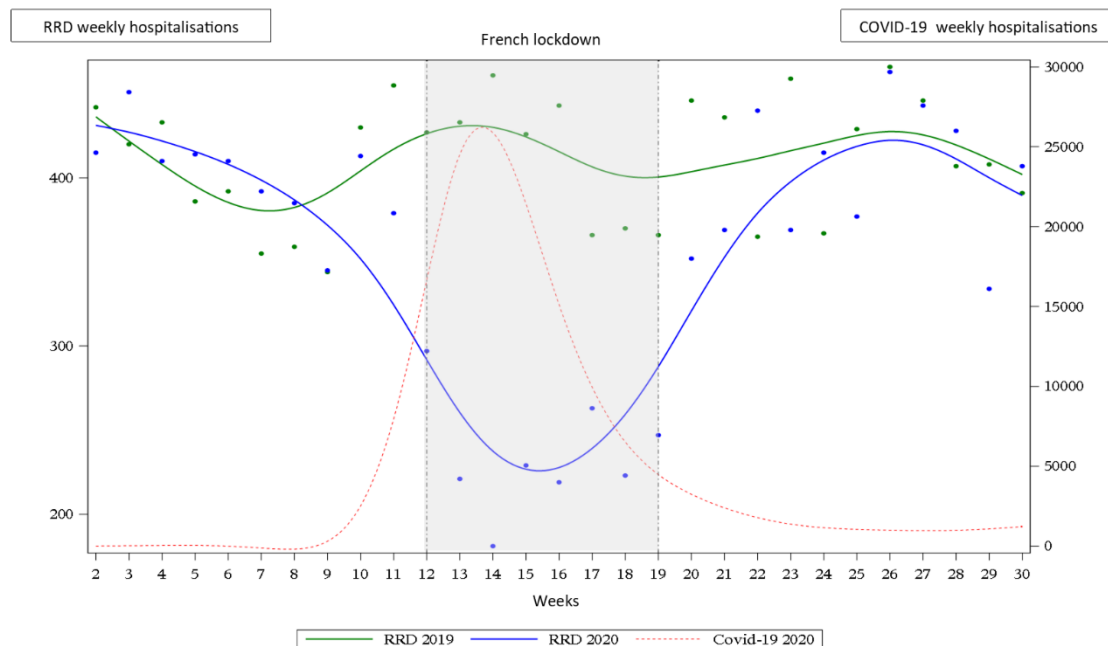


Figure 16. Number of RRD cases managed per week in 2019 and 2020 in France

**Baudin F, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, V Daien, PH Gabrielle, C Quantin & CP Creuzot-Garcher (2021):** Impact of COVID-19 lockdown on surgical procedures for retinal detachment in France: a national database study. *Br. J. Ophthalmol.*

### 14.1.2 Incidence et prévalence de la DMLA

L'étude LANDSCAPE a permis à partir du SNDS de décrire la prévalence et l'incidence de la DMLA néovasculaire en France, ainsi que les caractéristiques de la population de patients concernés. La prévalence était d'environ 1% de la population de plus de 50 ans, et augmentait avec l'âge.

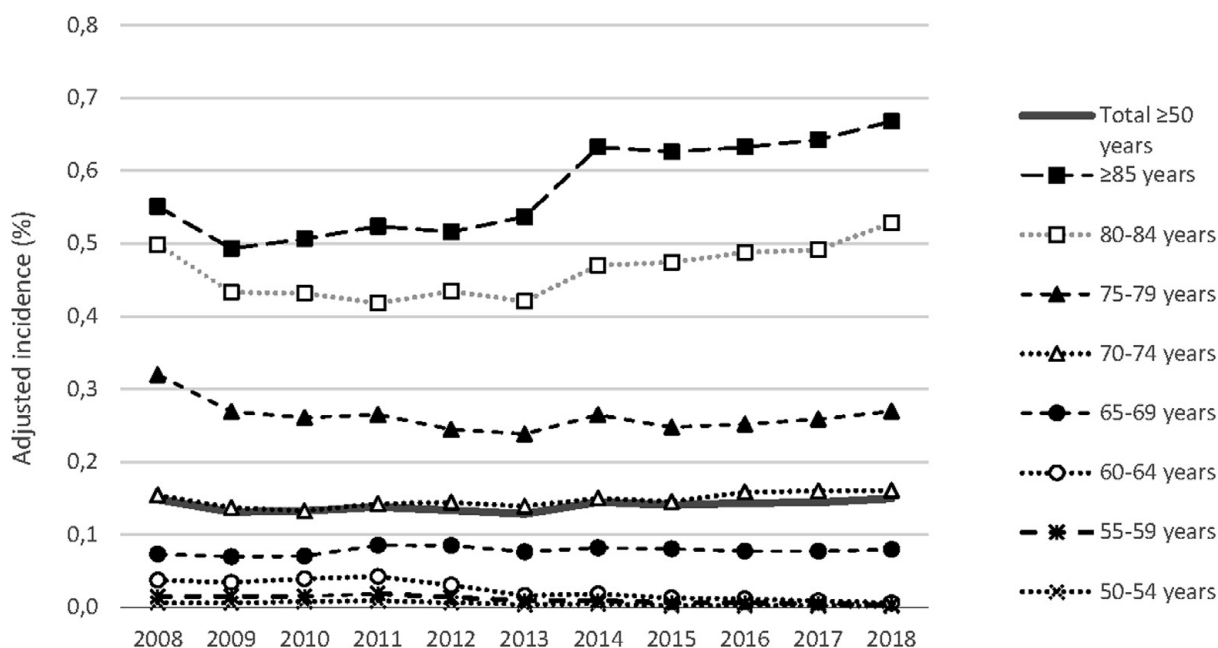


Figure 17. Incidence de la DMLA néovasculaire en France de 2008 à 2018 et par catégorie d'âge

Par ailleurs, l'incidence et la prévalence n'étaient pas influées par la région d'habitation ou la densité en médecin, généralistes ou ophtalmologistes.

Cette étude dépasse les limites des études descriptives européennes précédentes dont les effectifs étaient limités à quelques milliers de patients à l'étude et de durées de recueil plus restreints. Elle apporte des éléments de connaissances pertinentes pour les décisions en santé publique.

Ce travail a été publié dans *Ophthalmology Science*.

Creuzot-Garcher CP, M Srour, **F Baudin**, V Daien, C Dot, S Nghiem-Bufferet, J-F Girmens, N Coulombel, A Ponthieux & C Delcourt (2022): Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmology Science*

### 14.1.3 Antiparkinsoniens et DMLA

Notre étude, en collaboration avec les équipes de l'Institut de la Vision de Paris et du CHU Croix-Rousse de Lyon, a montré que le fait d'être sous dopa et dérivé de dopa diminuait le nombre d'IVTs nécessaires pendant la première et la deuxième année après le diagnostic de DMLA exsudative. L'effet était plus important au cours de la deuxième année qu'au cours de la première année, probablement parce que les patients naïfs d'anti-VEGF sont initiés avec un régime fixe au cours de la première année et que le régime de traitement est ensuite adapté à l'activité de la pathologie. Une augmentation de la dose quotidienne de dopa et de dérivés de la dopa et d'agonistes de la dopamine était associée à moins d'IVT au cours de la première année pour les premiers et au cours de la première et de la deuxième année pour les seconds. Cette étude a nécessité l'utilisation du SNIIRAM.

Une publication conjointe avec les résultats concordants *in vitro* des équipes de l'Institut de la Vision et du CHU la Croix-Rousse est en cours de rédaction.

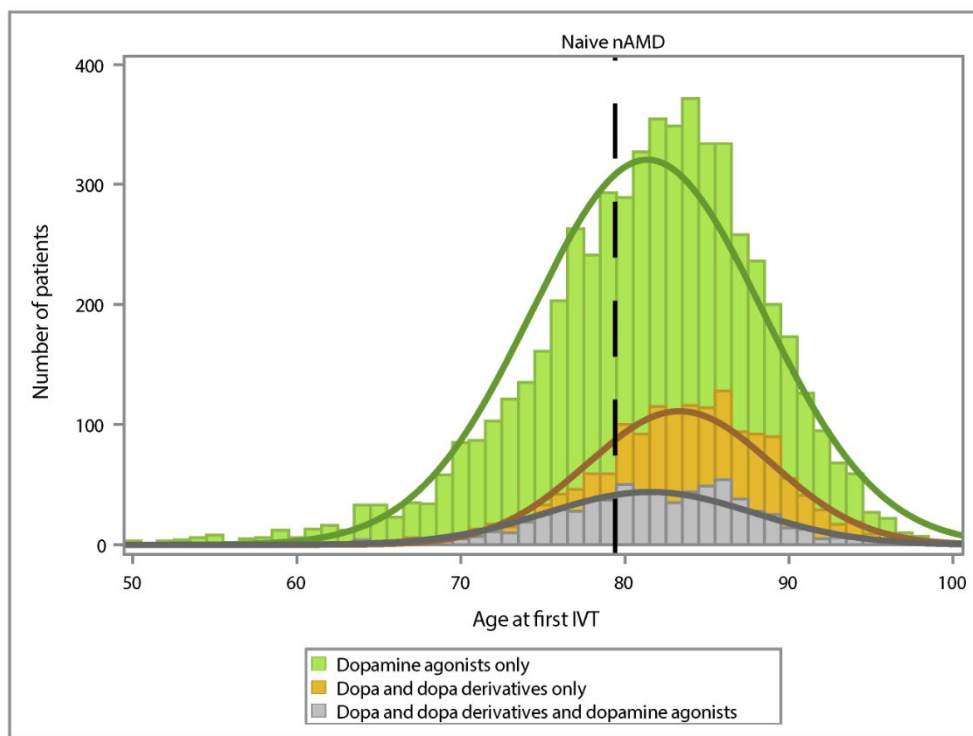


Figure 18. Âge à la première IVT en fonction du traitement antiparkinsonien

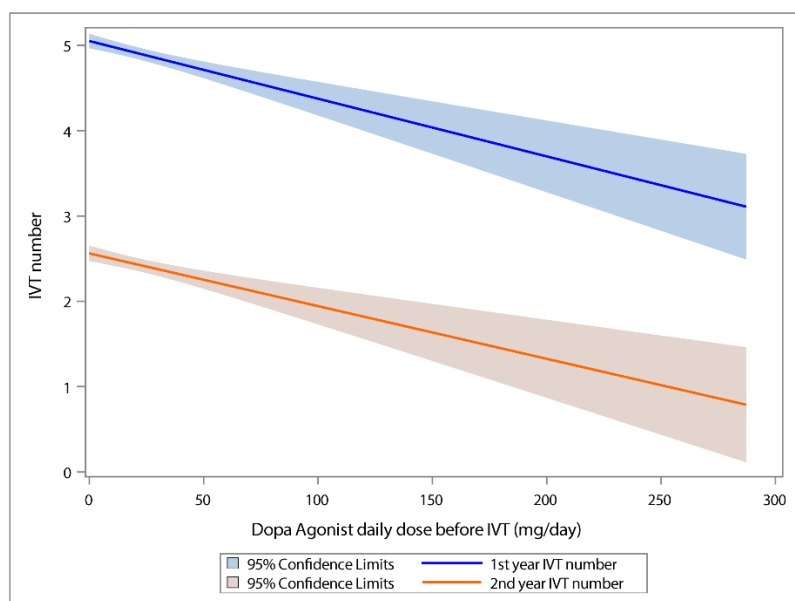


Figure 19. Nombre d'IVTs annuelle réalisées en fonction de la dose journalière d'agoniste dopaminergique

Une étude ancillaire portant sur les patients traités par anticholinergiques qui, dans notre étude, ont un âge de déclaration de la DMLA exsudative plus précoce que la population générale est en cours. Ces résultats avaient également été retrouvés par l'équipe de Daien et al. (Aldebert et al. 2018).



## 14.2 Registres et dossiers médicaux numériques

### 14.2.1 IVT et HTIO

Un algorithme d'extraction et de formatage des données depuis les dossiers médicaux électroniques a permis d'identifier et suivre les variations de pression des patients injectés unilatéralement par un seul type d'anti-VEGF. Une modélisation mixte prenant en compte l'œil adelphe non injecté et ses variations de pression a permis de retrouver une sécurité pressionnelle des injections répétées intraoculaires d'anti-VEGF avec une variation de pression négligeable sur le plan clinique.

L'automatisation du processus d'inclusion et de mesure des critères de jugement a permis de limiter un potentiel biais de sélection et de mesure. La prise en compte de l'œil controlatéral non injecté par modélisation mixte permet des conclusions robustes sur les résultats de cette étude.

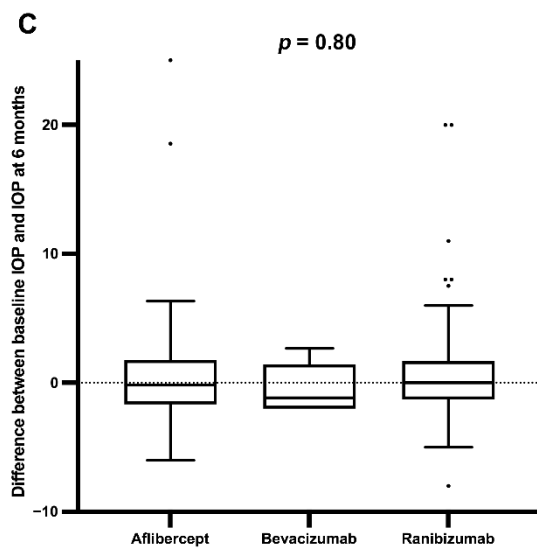


Figure 20. Variation de pression intraoculaire à 6 mois en fonction de l'agent anti-VEGF utilisé dans les yeux traités.

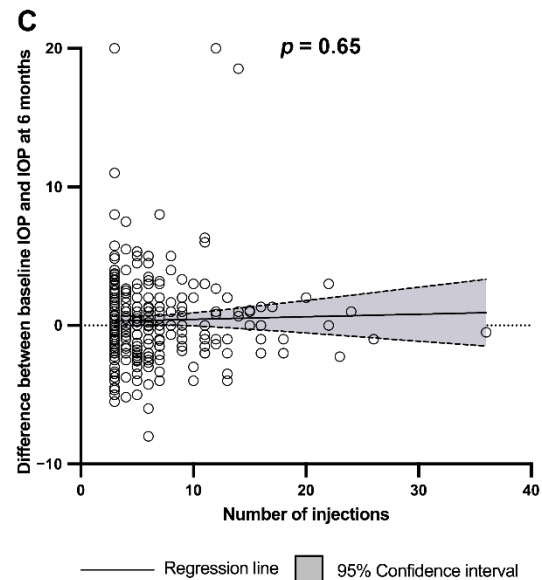


Figure 21. Variation de pression intraoculaire à 6 mois en fonction du nombre d'injections.

Ce travail a été publié dans le *Journal of Clinical Medicine*.

Hannappe MA, F Baudin, AS Mariet, PH Gabrielle, L Arnould, AM Bron & C Creuzot-Garcher (2022): Mid-Term Impact of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents on Intraocular Pressure. *J Clin Med*

### 14.2.2 FRB

Les équipes du projet EPISAFE collaborent avec le FRB dans le recueil de données pour le registre et la production de travaux scientifiques.

Ma participation consistait en l'organisation de l'inclusion de données locales et le transfert vers le registre FRB, l'automatisation du processus d'export et de mise à jour des données depuis le logiciel métier et enfin la contribution aux travaux publiés.

- Bhandari S, V Nguyen, S Fraser-Bell, H Mehta, F Viola, **F Baudin**, PH Gabrielle, C Creuzot-Garcher, M Gillies & D Barthelmes (2020): Ranibizumab or Aflibercept for Diabetic Macular Edema: Comparison of 1-Year Outcomes from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology* **127**: 608-615.
- Nguyen V, M Puzo, J Sanchez-Monroy, PH Gabrielle, CC Garcher, **F Baudin**, B Wolff, L Castelnovo, G Michel, L O'Toole, D Barthelmes & MC Gillies (2021): ASSOCIATION BETWEEN ANATOMICAL AND CLINICAL OUTCOMES OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION TREATED WITH ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR. *Retina* **41**: 1446-1454.

## 14.3 Autres travaux et participations

### 14.3.1 Tutorat

- Participation aux travaux de recherche du service auprès des médecins, internes, orthoptistes
- Tutorat d'une étudiante en Master 2, Caroline Conese, interne d'ophtalmologie, à partir des bases de données nationales (SNDS et EBG) sur les sujets :
  - IVT et risques systémiques : *le risque d'accident vasculaire après injections intravitréennes d'anti-VEGF*
  - COVID-19 et sécheresse oculaire : *la sécheresse oculaire est-elle un facteur de risque de transmission COVID-19 ?*

### 14.3.2 Autres travaux

1. Arnould L, C Guenancia, A Bourredjem, C Binquet, PH Gabrielle, P Eid, **F Baudin**, R Kawasaki, Y Cottin, C Creuzot-Garcher & S Jacquir (2021): Prediction of Cardiovascular Parameters With Supervised Machine Learning From Singapore "I" Vessel Assessment and OCT-Angiography: A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol* **10**: 20.
2. Arnould L, C Guenancia, PH Gabrielle, S Pitois, **F Baudin**, T Pommier, M Zeller, AM Bron, C Creuzot-Garcher & Y Cottin (2020): Influence of cardiac hemodynamic variables on retinal vessel density measurement on optical coherence tomography angiography in patients with myocardial infarction. *J. Fr. Ophtalmol.* **43**: 216-221.
3. Arnould L, D Haddad, **F Baudin**, PH Gabrielle, M Sarossy; AM Bron, B Aliahmad & C Creuzot-Garcher (2022): Repeatability and reproducibility of a quantitative assessment of the retinal vascular network fractal dimension measured with swept-source optical coherence tomography. *Diagnostics* n/a.
4. angiography in healthy eyes: a proof-of-concept
5. Barrenechea E, C Deschasse, **F Baudin**, AM Bron & C Creuzot Garcher (2017): [Retinal phacomias in tuberous sclerosis in a 18-year old patient]. *J. Fr. Ophtalmol.* **40**: 898-900.
6. **Baudin F**, G Assad, C Meillon, P Koehrer, A Bron & C Creuzot (2016): Normal values for fundus perimetry with the MAIA microperimeter and short-term repeatability evaluation. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **94**: n/a-n/a.
7. **Baudin F**, E Benzenine, AS Mariet, I Ben Ghezala, V Daien, PH Gabrielle, C Quantin & CP Creuzot-Garcher (2021): Impact of COVID-19 lockdown on surgical procedures for retinal detachment in France: a national database study. *Br. J. Ophthalmol.*
8. **Baudin F**, A Chemaly, L Arnould, E Barrénéchea, L Lestable, AM Bron & C Creuzot-Garcher (2021): Quality-of-Life Improvement After Scleral Lens Fitting in Patients With Keratoconus. *Eye Contact Lens* **47**: 520-525.
9. **Baudin F**, C Deschasse, PH Gabrielle, JP Berrod, Y Le Mer, C Arndt, R Tadayoni, MN Delyfer, M Weber, D Gaucher, M Saleh, C Chiquet & C Creuzot-Garcher (2021):

- Functional and anatomical outcomes after successful repair of macula-off retinal detachment: a 12-month follow-up of the DOREFA study. *Acta Ophthalmol.*
10. Ben Ghezala I, AS Mariet, E Benzenine, PH Gabrielle, **F Baudin**, AM Bron, C Quantin & CP Creuzot-Garcher (2021): Incidence of rhegmatogenous retinal detachment in France from 2010 to 2016: seasonal and geographical variations. *Br. J. Ophthalmol.*
  11. Ben Ghezala I, AS Mariet, E Benzenine, PH Gabrielle, **F Baudin**, C Quantin & C Creuzot-Garcher (2022): Incidence of rhegmatogenous retinal detachment following macular surgery in France between 2006 and 2016. *Am. J. Ophthalmol.* n/a.
  12. Carré C, **F Baudin**, B Buteau, L Martine, S Grégoire, G Vasku, O Berdeaux, A Béduneau, Y Pellequer, J Jamoussi, C Desrumeaux, S Aho, AM Bron, N Acar, C Creuzot-Garcher & PH Gabrielle (2022): Effects of topical docosahexaenoic acid on postoperative fibrosis in an animal model of glaucoma filtration surgery. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* n/a.
  13. Charlot A, **F Baudin**, M Tessier, S Lebrize, V Hurand, D Megroian, L Arnould, I Ben-Ghezala, AM Bron, PH Gabrielle & C Creuzot-Garcher (2022): Mobile Telemedicine Screening for Diabetic Retinopathy Using Nonmydriatic Fundus Photographs in Burgundy: 11 Years of Results. *J Clin Med* **11**.
  14. Chauvet T, E Haritnian, **F Baudin**, P Collotte & L Nové-Josserand (2020): The Invisible MGHL Test: Diagnostic Value and Benefits for the Repair of Retracted Subscapularis Tears. *Am. J. Sports Med.* **48**: 2144-2150.
  15. Chauvet T, L Labattut, R Colombi, **F Baudin**, E Baulot & P Martz (2022): Arthroscopic Trillat technique for chronic post-traumatic anterior shoulder instability: outcomes at 2 years of follow-up. *J. Shoulder Elbow Surg.* **31**: e270-e278.
  16. Chemaly A, L Arnould, A Seydou, PH Gabrielle, **F Baudin**, N Acar & C Creuzot-Garcher (2021): Plasma fatty acids and primary open-angle glaucoma in the elderly: the Montrachet population-based study. *BMC Ophthalmol.* **21**: 146.
  17. Creuzot-Garcher CP, M Srour, **F Baudin**, V Daien, C Dot, S Nghiem-Bufferet, J-F Girmens, N Coulombel, A Ponthieux & C Delcourt (2022): Incidence and Prevalence of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in France between 2008 and 2018: The LANDSCAPE Study. *Ophthalmology Science* **2**: 100114.
  18. Deschasse C, **F Baudin**, PH Gabrielle, AM Bron & C Creuzot-Garcher (2017): [Spasm of iris dilator muscle or tadpole-shaped pupil]. *J. Fr. Ophtalmol.* **40**: 522-523.
  19. Ducray V, **F Baudin**, Q de Bosredon, V Theillac, C Creuzot-Garcher & L Arnould (2022): [Interface fluid syndrome secondary to ocular contusion in a post-femtoLASIK patient]. *J. Fr. Ophtalmol.*
  20. Faroux L, T Blanpain, P Nazeyrollas, S Tassan-Mangina, V Heroguelle, C Tourneau, **F Baudin** & D Metz (2018): Effect of Modern Dose-Reduction Technology on the Exposure of Interventional Cardiologists to Radiation in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc. Interv.* **11**: 222-223.
  21. Faroux L, T Blanpain, P Nazeyrollas, S Tassan-Mangina, V Heroguelle, C Tourneau, **F Baudin** & D Metz (2018): Reduction in exposure of interventional cardiologists to ionising radiation over a 10-year period. *Int. J. Cardiol.* **259**: 57-59.
  22. Gabrielle PH, **F Baudin**, I Ben Ghezala, C Meillon, AM Bron, L Arnould & C Creuzot-Garcher (2022): Bilateral acute macular neuroretinopathy in a young woman after the first dose of Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. *Am J Ophthalmol Case Rep* **25**: 101281.

23. Gabrielle PH, A Seydou, L Arnould, N Acar, H Devilliers, **F Baudin**, I Ben Ghezala, C Binquet, AM Bron & C Creuzot-Garcher (2019): Subretinal Drusenoid Deposits in the Elderly in a Population-Based Study (the Montrachet Study). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **60**: 4838-4848.
24. Guillemin M, J Blanc, **F Baudin**, D Haddad, AM Bron & C Creuzot-Garcher (2020): [Bilateral peripupillary cysts in a 30 year-old patient]. *J. Fr. Ophtalmol.* **43**: 373-375.
25. Hurand V, J-B Ducloyer, **F Baudin**, S Aho, M Weber, L Kodjikian, F Devin, P-H Gabrielle, C Creuzot-Garcher, P Massin & CRN for the (2022): IMPACT study: Impact of adherence to anti-VEGF intravitreal injections for macular disease during COVID 19-related confinement in France. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* n/a.
26. Maupin E, **F Baudin**, L Arnould, A Seydou, C Binquet, AM Bron & CP Creuzot-Garcher (2020): Accuracy of the ISNT rule and its variants for differentiating glaucomatous from normal eyes in a population-based study. *Br. J. Ophthalmol.* **104**: 1412-1417.
27. Merad M, F Vérité, **F Baudin**, IB Ghezala, C Meillon, AM Bron, L Arnould, P Eid, C Creuzot-Garcher & PH Gabrielle (2022): Cystoid Macular Edema after Rhegmatogenous Retinal Detachment Repair with Pars Plana Vitrectomy: Rate, Risk Factors, and Outcomes. *J Clin Med* 11.
28. Nové-Josserand L, T Chauvet, **F Baudin**, A Godenèche, P Collotte, TD Vieira & E Haritnian (2021): Subcapularis tendon tear: A structure-based arthroscopic description. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* **107**: 102757.
29. Seydou A, L Arnould, PH Gabrielle, **F Baudin**, IB Ghezala, AM Bron, N Acar & C Creuzot-Garcher (2022): Plasma Fatty Acids Pattern and Dry Eye Disease in the Elderly: The Montrachet Population-Based Study. *Nutrients*.

## 15 Annexes

Tableau 16. Annexe 1. Liste des actes ophtalmologiques considérés

PROCEDURES REGROUPEES	CODE CCAM	DEFINITION	
<b>BIOPSIE</b>	BGHA001	Biopsie de l'œil et de l'orbite	
	BDCA003	Suture d'une plaie linéaire non transfixiante de la cornée	
<b>CHIRURGIE DE CORNEE</b>	BDCA004	Suture d'une plaie linéaire transfixiante de la cornée	
	BDCA001	Suture d'une plaie non linéaire de la cornée	
	BDCA002	Suture de plaies multiples unilatérales ou bilatérales de la cornée	
	BDGA005	Ablation d'un corps étranger profond [stromal] de la cornée	
	BDGA002	Ablation de corps étrangers profonds [stromaux] multiples unilatéraux ou bilatéraux de la cornée	
	BDGA004	Ablation de corps étrangers superficiels et profonds multiples unilatéraux ou bilatéraux de la cornée	
	BDFA002	Kératectomie lamellaire	
	BDFA004	Excision de fistule du limbe de la cornée	
	BDFA003	Exérèse de tumeur du limbe de la cornée sans greffe de cornée	
	BDFA001	Exérèse de tumeur du limbe de la cornée avec greffe de cornée	
	BDFL001	Exérèse de lésion de la cornée	
	BDMA001	Autokératoplastie par rotation	
	BDMA008	Kératoplastie transfixiante [Transplantation cornéenne transfixiante]	
	BDMA003	Kératoplastie transfixiante [Transplantation cornéenne transfixiante], avec extraction extracapsulaire du cristallin	
	BDMA900	Kératoplastie lamellaire avec conjonctivoplastie [Transplantation cornéoconjonctivale]	
	BDLA002	Pose de kératoprothèse en un temps	
	BDLA003	Pose de kératoprothèse biocolonisable	
	BDMA002	Kératoplastie lamellaire profonde [Transplantation cornéenne lamellaire]	
	<b>CHIRURGIE DU CRISTALLIN</b>	BFGA003	Extraction extracapsulaire manuelle du cristallin, sans implantation de cristallin artificiel
		BFGA002	Extraction extracapsulaire manuelle du cristallin, avec implantation de cristallin artificiel dans la chambre postérieure de l'œil

PROCEDURES REGROUPEES	CODE CCAM	DEFINITION
	BFGA008	Extraction extracapsulaire du cristallin par phakoémulsification, sans implantation de cristallin artificiel
	BFGA004	Extraction extracapsulaire du cristallin par phakoémulsification, avec implantation de cristallin artificiel dans la chambre postérieure de l'œil
	BFGA009	Extraction intracapsulaire du cristallin, sans implantation de cristallin artificiel
	BFGA006	Extraction intracapsulaire ou extracapsulaire du cristallin, avec implantation de cristallin artificiel dans la chambre antérieure de l'œil en cas d'impossibilité d'implantation dans la chambre postérieure
	BFGA010	Extraction du cristallin par sclérotomie postérieure [pars plana] [Phakophagie]
	BFGA007	Extraction de cristallin subluxé ou ectopique
	BFGA001	Extraction de cristallin luxé
	BFPA002	Capsulotomie ou exérèse partielle ou totale de reliquats de la capsule du cristallin, par kératectomie
	BFLA001	Implantation secondaire d'un cristallin artificiel non suturé
	BFLA003	Implantation secondaire d'un cristallin artificiel suturé
	BFLA004	Implantation secondaire de cristallin artificiel sur un œil pseudophake
	BFKA001	Changement de matériel implanté dans le segment antérieur de l'œil
	BFEA001	Repositionnement de cristallin artificiel ou de lentille intraoculaire
<b>CHIRURGIE FILTRANTE</b>	BEPB001	Goniotomie oculaire, par voie transsclérale
	BEPA003	Trabéculotomie, par sclérotomie
	BEJB004	Drainage de l'humeur aqueuse de l'œil
	BEGA002	Ablation de système mécanique de drainage de l'humeur aqueuse
	BEMA008	Correction chirurgicale d'une fistule ou d'un drainage de l'humeur aqueuse
	BEFA008	Trabéculectomie [Sclérectomie transfixiante]
	BGFA014	Sclérectomie profonde non transfixiante ou sclérokératectomie profonde, sans viscocanaliculoplastie
	BGFA900	Sclérectomie profonde non transfixiante ou sclérokératectomie profonde, avec viscocanaliculoplastie
<b>CHIRURGIE DU GLOBE</b>	BHMA001	Réparation de plaie linéaire perforante du bulbe [globe] oculaire, avec suture cornéosclérale
	BHMA002	Réparation de plaie non linéaire perforante du bulbe [globe] oculaire intéressant au moins 3 des structures suivantes : cornée, sclère, iris, corps ciliaire, cristallin, corps vitré, rétine
<b>CHIRURGIE REFRACTIVE</b>	BELA002	Pose d'implant à but réfractif dans la chambre antérieure de l'œil
	BDLA005	Pose d'implant intracornéen [anneau] à but réfractif

PROCEDURES REGROUPEES	CODE CCAM	DEFINITION
<b>CHIRURGIE DU SEGMENT ANTERIEUR</b>	BEHB001	Ponction de la chambre antérieure de l'œil [humeur aqueuse]
	BENA001	Destruction de lésion de l'iris ou du corps ciliaire
	BENA002	Destruction partielle du corps ciliaire
	BEPA001	Libération de synéchies et/ou de brides du segment antérieur de l'œil, par kératotomie
	BEJB002	Évacuation de collection de la chambre antérieure de l'œil, par voie transsclérale ou par voie transcornéenne sans irrigation-aspiration automatisée
	BEJB001	Évacuation de collection de la chambre antérieure de l'œil, par voie transsclérale ou par voie transcornéenne avec irrigation-aspiration automatisée
	BELB001	Injection de substance inerte ou organique dans la chambre antérieure de l'œil, par voie transcornéenne [Reformation de la chambre antérieure]
	BEPA004	Iridotomie ou iridectomie périphérique ou sectorielle sans laser
	BEGA003	Ablation de corps étranger intraoculaire du segment antérieur avec réparation de plaie perforante de l'œil intéressant au moins 2 des structures suivantes : cornée, iris, cristallin
	BEGA004	Ablation secondaire de corps étranger du segment antérieur de l'œil
	BEFA007	Résection ou réintégration secondaire de hernie de l'iris
	BEFA001	Exérèse de lésion de l'iris
	BEFA004	Exérèse de lésion du corps ciliaire
	BEFA009	Iridocyclectomie pour tumeur du corps ciliaire
	BEFA003	Exérèse d'une invasion épithéliale de la chambre antérieure de l'œil, sans autogreffe
	BEFA005	Exérèse d'une invasion épithéliale de la chambre antérieure de l'œil, avec autogreffe cornéenne ou cornéosclérale
	BEEA001	Corépraxie
	BEMA002	Plastie de la pupille ou de l'iris, sans laser
	BEEA002	Réinsertion de la racine de l'iris
	BFGA005	Ablation de matériel implanté dans le segment antérieur de l'œil
<b>CHIRURGIE SCLERALE</b>	BGFA012	Exérèse de lésion de la sclère
	BGCA002	Suture de plaie de la sclère
	BGSA002	Fermeture de fistule de la sclère
	BGMA900	Renforcement scléral postérieur de l'œil par autogreffe tissulaire



PROCEDURES REGROUPEES	CODE CCAM	DEFINITION
	BGMA901	Renforcement scléral postérieur de l'œil par matériau de synthèse
	BGHB002	Ponction de la choroïde
	BGHB001	Ponction du corps vitré à l'aiguille
	BGHB003	Ponction du corps vitré par aspiration-section automatisée
	BGLB002	Injection de gaz dans le corps vitré
	BGJB001	Évacuation de collection de la choroïde, par voie transsclérale
	BGNA001	Destruction de lésion chorioretinienne par agent physique, par sclérotomie
	BGJA002	Évacuation de collection subrétinienne, par rétinotomie
	BGPA001	Rétinotomie relaxante et/ou dissection de membrane rétroretinienne
	BGFA002	Exérèse de néovaisseaux choroïdiens de topographie maculaire, par rétinotomie
	BGFA004	Exérèse de tumeur de la choroïde sans iridocyclectomie
	BGFA007	Exérèse de tumeur de la choroïde avec iridocyclectomie
	BGFA001	Vitrectomie par sclérotomie postérieure, sans coagulation de la rétine
	BGFA009	Vitrectomie par sclérotomie postérieure, avec endocoagulation de la rétine avec laser ou par diathermie sans tamponnement
	BGFA006	Vitrectomie par sclérotomie postérieure, avec coagulation transsclérale de la rétine sans tamponnement
	BGFA010	Vitrectomie par sclérotomie postérieure, avec coagulation de la rétine et tamponnement interne provisoire
	BGFA011	Vitrectomie par sclérotomie postérieure, avec extraction du cristallin
	BGFA005	Vitrectomie par sclérotomie postérieure, avec dissection du cortex vitréen [pelage] et tamponnement interne par gaz
	BGFA003	Vitrectomie avec dissection des membranes, coagulation et tamponnement intraoculaire ou indentation transsclérale, pour rétinopathie du prématuré
	BGGA003	Ablation de matériel implanté ou de matériel d'indentation du segment postérieur de l'œil, extériorisé
	BGGA004	Ablation de matériel implanté ou de matériel d'indentation du segment postérieur de l'œil, non extériorisé
	BGGA005	Ablation d'huile de silicone intravitréenne
	BGGA002	Ablation secondaire de corps étranger du segment postérieur de l'œil sans électroaimant
	BGGA001	Ablation secondaire de corps étranger du segment postérieur de l'œil avec électroaimant
	BGBA001	Tamponnement interne du segment postérieur de l'œil par fossette colobomateuse ou par trou maculaire, pour décollement de rétine
<b>CHIRURGIE VITREORETINIEN NE</b>		

PROCEDURES REGROUPEES	CODE CCAM	DEFINITION
	BGDA008	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire sans indentation, avec tamponnement interne par gaz
	BGDA004	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale limitée à un quadrant, sans tamponnement
	BGDA003	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale limitée à un quadrant, avec tamponnement interne par gaz
	BGDA002	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale sur plus d'un quadrant, sans tamponnement
	BGDA001	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale sur plus d'un quadrant, avec tamponnement interne par gaz
	BGDA005	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale sur 360° [cerclage], sans tamponnement
	BGDA006	Rétinopexie par coagulation par cryoapplication ou avec laser extraoculaire avec indentation sclérale sur 360° [cerclage], avec tamponnement interne par gaz
	BGDA007	Indentation transsclérale par ballonnet
	BGMA003	Modification d'indentation sclérale pour décollement de rétine persistant
	BGPA002	Dissection de la membrane épirétinienne et/ou de la membrane vitrée [hyaloïde]
	BGPA003	Section ou libération de brides, de membranes et/ou d'adhérences vitréorétiniennes postopératoires
	BGMA002	Opération rétinovitréenne associant au moins 4 des actes suivants : coagulation, vitrectomie, endocoagulation avec laser, rétinotomie, tamponnement interne, échange fluide-gaz, dissection de brides, rétinectomie
	BGMA001	Opération rétinovitréenne associant une indentation et au moins 4 des actes suivants : coagulation, vitrectomie, endocoagulation avec laser, rétinotomie, tamponnement interne, échange fluide-gaz, dissection de brides
	BGBA002	Tamponnement intraoculaire provisoire par utilisation peropératoire de perfluorocarbone
	BGFA008	Vitrectomie mécanique complémentaire, par abord antérieur
<b>INJECTION INTRAVITREENN E</b>	BGLB001	Injection d'agent pharmacologique dans le corps vitré