

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2012**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**PLACE DE L'IMPLANT INTRAVITREEN DE DEXAMETHASONE**  
**DANS LA PRISE EN CHARGE DES OEDEMES MACULAIRES DES**  
**OCCLUSIONS VEINEUSES CENTRALES DE LA RETINE**

**Présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 2012**

**Par Camille Rambaud**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric HACHULLA**  
**Monsieur le Docteur Nicolas FRANQUET**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes traditionnels.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verrons pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs Pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# SOMMAIRE

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| TABLE DES ABBREVIATIONS.....                               | 13 |
| PREMIERE PARTIE : Introduction.....                        | 15 |
| 1. Rappel anatomique : la vascularisation rétinienne ..... | 15 |
| Le réseau artériel.....                                    | 15 |
| Le réseau veineux .....                                    | 16 |
| Le réseau capillaire .....                                 | 17 |
| 2. Occlusion de la veine centrale de la rétine .....       | 19 |
| Définition des OVR .....                                   | 19 |
| Epidémiologie .....                                        | 20 |
| Physiopathologie .....                                     | 21 |
| Facteurs de risque d'OVCR .....                            | 22 |
| Sexe.....                                                  | 22 |
| Age .....                                                  | 22 |
| Tabagisme.....                                             | 22 |
| Surpoids.....                                              | 22 |
| Glaucome à angle ouvert et hypertonie oculaire .....       | 22 |
| Hypertension artérielle .....                              | 22 |
| Diabète .....                                              | 22 |
| Hyperlipidémie.....                                        | 23 |
| Syndrome d'apnée du sommeil .....                          | 22 |
| Anomalies de l'hémostase .....                             | 23 |
| Maladies inflammatoires.....                               | 23 |
| Bilan initial.....                                         | 24 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Histoire naturelle.....                                               | 24 |
| Acuité visuelle .....                                                 | 24 |
| Conversion de la forme perfusée à la forme non perfusée .....         | 25 |
| Néovascularisation .....                                              | 25 |
| Œdème maculaire.....                                                  | 25 |
| Atteinte de l'œil adelphe .....                                       | 25 |
| 3. Œdème maculaire.....                                               | 26 |
| Physiopathologie de l'œdème maculaire dans les OVCR.....              | 26 |
| Le VEGF .....                                                         | 27 |
| Les voies de l'inflammation.....                                      | 28 |
| Pronostic et évolution naturelle .....                                | 28 |
| Traitements des oedemes maculaires .....                              | 30 |
| Laser.....                                                            | 30 |
| Corticoïdes systémiques.....                                          | 30 |
| Corticothérapie périoculaire.....                                     | 31 |
| Triamcinolone.....                                                    | 32 |
| Ranibizumab .....                                                     | 33 |
| Dexamethasone.....                                                    | 34 |
| 4. Implant intravitréen de dexaméthasone : Ozurdex <sup>R</sup> ..... | 36 |
| Présentation .....                                                    | 36 |
| Composition .....                                                     | 36 |
| Technique d'injection .....                                           | 37 |
| Indications / Contre-indications .....                                | 38 |
| Pharmacocinétique / Pharmacodynamique.....                            | 38 |
| 5. Retraitement .....                                                 | 40 |
| 6. Conclusion.....                                                    | 41 |

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>DEUXIEME PARTIE : Etude originale.....</b>                           | <b>42</b> |
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                                | <b>42</b> |
| <b>MATERIEL ET METHODES .....</b>                                       | <b>44</b> |
| 1. Méthodologie générale .....                                          | 44        |
| 2. Patients .....                                                       | 44        |
| 3. Variables cliniques.....                                             | 44        |
| 4. Traitement par Ozurdex <sup>R</sup> .....                            | 45        |
| 5. Suivi ophtalmologique .....                                          | 45        |
| 6. Définition des effets du traitement par Ozurdex <sup>R</sup> .....   | 48        |
| 7. Récidive .....                                                       | 49        |
| 8. Réinjection .....                                                    | 49        |
| 9. Analyse statistique.....                                             | 49        |
| 10. Ethique.....                                                        | 50        |
| <b>RESULTATS.....</b>                                                   | <b>50</b> |
| 1. Description générale de la population de l'étude.....                | 51        |
| 2. Effets de la première injection .....                                | 52        |
| Facteurs associés à la réponse à OZ1 .....                              | 56        |
| 3. Deuxième injection.....                                              | 57        |
| Description de la population ayant bénéficié d'une seconde injection .. | 57        |
| Effets de la deuxième injection.....                                    | 58        |
| Facteurs associés à la réinjection : Analyse univariée .....            | 61        |
| Facteurs associés à la réinjection : analyse multivariée.....           | 62        |
| <b>DISCUSSION.....</b>                                                  | <b>63</b> |
| 1. Principaux résultats et points forts de l'étude.....                 | 63        |
| 2. Limites de l'étude .....                                             | 64        |
| 3. Comparaison à l'étude GENEVA.....                                    | 66        |
| 4. Principaux résultats et hypothèses physiopathologiques .....         | 67        |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| CONCLUSION .....                        | 71 |
| TROISIEME PARTIE : Discussion .....     | 72 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS : Tableaux..... | 77 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS : Figures.....  | 78 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                     | 79 |

## TABLE DES ABBREVIATIONS

|        |                                              |
|--------|----------------------------------------------|
| AGF :  | Angiographie à la Fluorescéine               |
| AMM :  | Autorisation de Mise sur le Marché           |
| AV :   | Acuité Visuelle                              |
| BAV :  | Baisse d'Acuité Visuelle                     |
| CHRU : | Centre Hospitalier Régional et Universitaire |
| CLD :  | Compte Les Doigts                            |
| DMLA : | Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age        |
| FO :   | Fond d'Œil                                   |
| HAS :  | Haute Autorité de Santé                      |
| HR :   | Hazard Ratio                                 |
| HTA :  | Hypertension Artérielle                      |
| IC :   | Intervalle de Confiance                      |
| LAF :  | Lampe à fente                                |
| MAVC : | Meilleure Acuité Visuelle Corrigée           |
| MER :  | Membrane Epi-Rétinienne                      |
| OBVR : | Occlusion de Branche Veineuse de la Rétine   |
| OCT :  | Tomographie en Cohérence Optique             |
| OM :   | Œdème Maculaire                              |
| OP :   | Œdème Papillaire                             |
| OR :   | Odd Ratio                                    |
| OVCR : | Occlusion Veineuse Centrale de la Rétine     |
| OZ1 :  | Première injection d'Ozurdex <sup>R</sup>    |
| OZ2 :  | Deuxième injection d'Ozurdex <sup>R</sup>    |
| SAS :  | Syndrome d'Apnée du Sommeil                  |

SD: Déviation Standard  
TO: Tonus Oculaire  
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor  
VLMB : Voit La Main Bouger



# **PREMIERE PARTIE : Introduction**

## **1. Rappel anatomique : la vascularisation rétinienne (1)**

### *Le réseau artériel :*

Chez l'homme la rétine est vascularisée jusqu'à l'Ora Seratta. Elle possède un réseau vasculaire artériel et veineux, mais ne possède pas de vaisseaux lymphatiques.

La vascularisation rétinienne émerge de l'artère centrale de la rétine, branche de l'artère ophtalmique (elle-même étant issue de la carotide interne), et aboutit au réseau artériel rétinien. L'artère centrale longe la face externe du nerf optique et traverse, dans sa portion inféro-médiane, la dure mère et l'arachnoïde à 10 mm +/- 5 mm postérieurement au globe oculaire, puis chemine dans l'espace sous arachnoïdien. Après avoir gagné le centre du nerf optique, 2 à 3 mm en arrière du globe, l'artère centrale chemine conjointement avec la veine centrale de la rétine, en nasal de celle-ci dans l'axe du nerf optique. Après le passage par la lame criblée l'artère centrale émerge au centre de la papille où elle se divise en branche supérieure et branche inférieure. Chacune de ces branches se subdivise en une artère temporale et nasale ; ces dernières se séparent en artères secondaires (artérioles) et se distribuent dans les quadrants correspondants de la rétine (Figure 1).

Le réseau artériel rétinien est un réseau terminal, exempt d'anastomoses entre les artérioles, et par conséquent, sans possibilité de suppléance artérielle en cas d'occlusion.

**Figure 1 : Photographie du fond d'œil**



*Source : Ophtalmologie, Hôpital Huriez, Lille*

#### *Le réseau veineux :*

Les veines rétiniennes accompagnent les artères en les croisant par endroits. Elles convergent dans la région péripapillaire formant la veine centrale de la rétine. En quittant le globe, la veine centrale de la rétine traverse le nerf optique, drainant le sang dans la veine ophtalmique, puis dans le sinus caverneux.

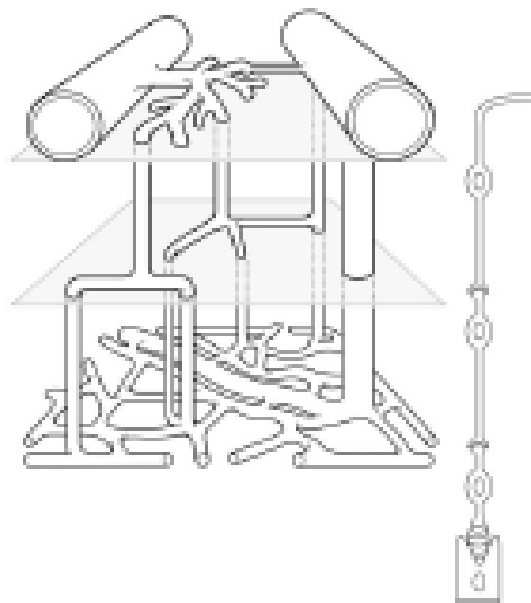
La veine est entourée d'une adventice qui, au niveau des croisements artérioveineux est commune à celle de l'artère. Dans la rétine interne, l'adventice fusionne avec la membrane limitante interne. Ces rapports anatomiques étroits entre les veines et les artères rétiniennes représentent un risque d'occlusion, aussi bien au niveau des croisements artérioveineux intrarétiniens qu'au niveau du trajet commun de ces vaisseaux le long du nerf optique. Un flux sanguin veineux ralenti se manifeste par un aspect veineux monoliforme (« en chapelet de saucisse »).

Les vaisseaux terminaux, à savoir les artérioles précapillaires et les veinules post capillaires, sont contigües au lit capillaire. Bien qu'il n'existe pas de shunt artérioveineux au niveau de la rétine normale, les artérioles terminales et les veinules

situées autour de la fovéa et à la périphérie rétinienne sont reliées par des capillaires anastomotiques.

#### *Le réseau capillaire :*

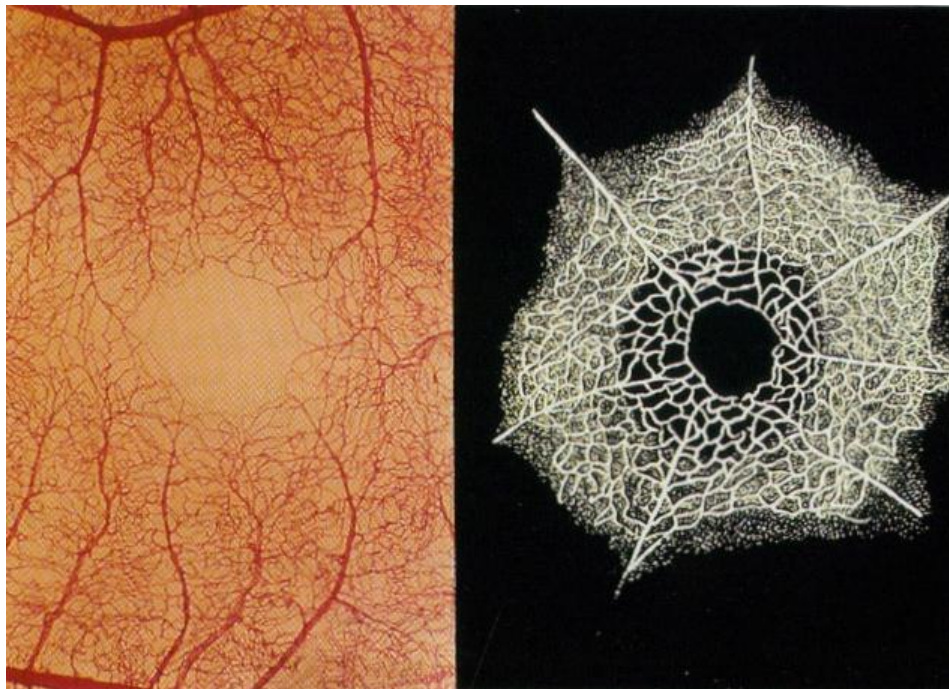
Les capillaires sont issus des artérioles. Le réseau capillaire s'organise en trois couches superposées et interconnectées ; la première se situe à la surface interne de la rétine dans la couche des cellules ganglionnaires, distribuée essentiellement le long des vaisseaux temporaux. Les deux autres couches sont réparties, l'une dans la couche nucléaire interne et l'autre dans la couche plexiforme externe. Le réseau profond est richement anastomotique et à ce niveau les capillaires se regroupent progressivement en veinules post-capillaires. Ces veinules forment une angulation à angle droit vers la surface de la rétine, et s'abouchent directement sous les veines principales. Cette disposition explique pourquoi le retentissement des OVR est maximal au niveau de la couche plexiforme externe (Figure 2).



**Figure 2 :** Structure tridimensionnelle des capillaires rétiniens chez le rongeur. L'artériole est en haut à gauche et la veinule en haut à droite de l'image. A droite les couches cellulaires rétiniennes correspondantes (2).

Dans la zone périfovéolaire et à la périphérie rétinienne les capillaires sont répartis en une seule couche. Absent de la zone fovéolaire, c'est au niveau de la macula que le réseau capillaire est le plus dense. Les capillaires périfovéolaires anastomotiques connectent les artérioles terminales aux veinules, laissant une région avasculaire centrale de 400 à 500  $\mu\text{m}$  de diamètre (Figure 3)

**Figure 3 :** Zone avasculaire centrale (3)



L'approvisionnement de la fovéa en nutriments et en oxygène dépend donc entièrement de la choriocapillaire.

## **2. Occlusion de la veine centrale de la rétine**

### ***Définition des OVR***

On distingue deux types d'occlusions veineuses rétinienne : les occlusions intra neurales situées au niveau ou en arrière de la lame criblée, pour lesquelles on distingue les occlusions veineuses centrales de la rétine, et les occlusions d'une héli-veine centrale de la rétine (en cas de variation anatomique consistant en une veine centrale de la rétine dupliquée). Les occlusions extra neurales sont représentées par les occlusions de branches veineuses au niveau d'un croisement artérioveineux ou au bord d'une excavation papillaire (4).

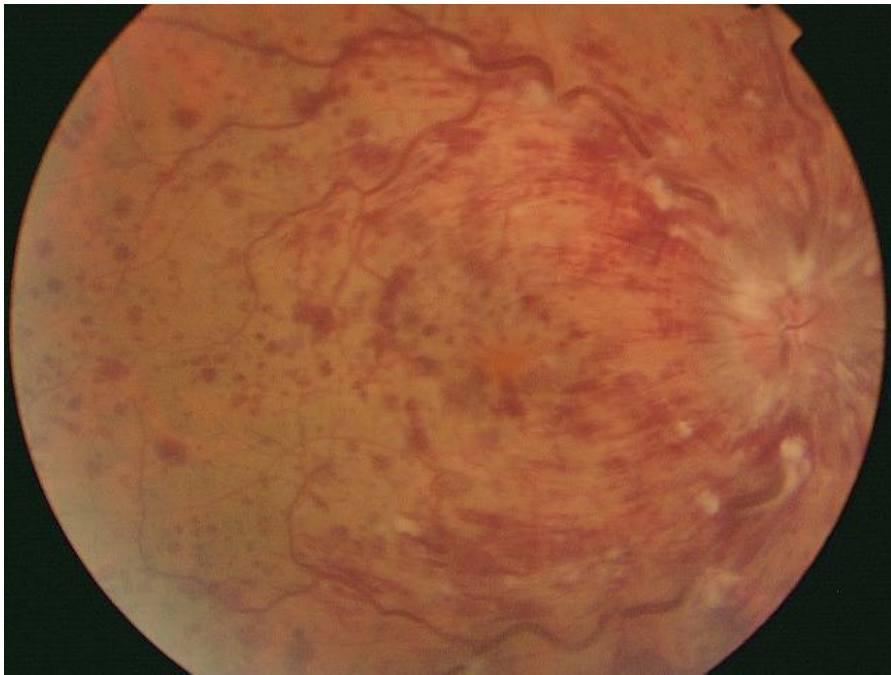
La définition de l'OVCR est clinique. Elle se caractérise généralement par un œdème et une hyperhémie papillaire, une augmentation de la dilatation et de la tortuosité de toutes les veines rétinienne, des hémorragies profondes et superficielles étendues, des exsudats rétinien blancs ressemblant à des petits flocons de coton et un œdème rétinien (5, 6) (Figure 4).

On distingue la forme perfusée (non ischémique) de la forme non perfusée (ischémique) en fonction des territoires de non perfusion observés en angiographie à la fluorescéine (5).

L'OBVR présente des caractéristiques similaires mais se limite à une section de la rétine (6). Elle est due à une compression d'une branche veineuse rétinienne par une branche artérielle au niveau d'un croisement artérioveineux. A ce niveau l'artère et la veine partagent la même gaine adventitielle inextensible. En cas d'OBVR la veine est comprimée par une artère dont le diamètre est augmenté par les modifications anatomiques secondaires à l'artériosclérose.

L'OVCR évolue de manière progressive et chronique. La forme chronique se définit par la présence de veines rétinienne occluses ou de veines rétinienne fantômes, ou d'anastomoses vasculaires au niveau de la papille (6).

**Figure 4: OVCR**



*Source : Ophtalmologie, Hôpital Huriez, CHRU de Lille*

### ***Epidémiologie (6)***

Les occlusions veineuses rétiniennes sont la deuxième cause de baisse de vision due à une maladie vasculaire rétinienne après la rétinopathie diabétique.

La prévalence des OVR dans la population générale est de 5,2/1000, soit 0,8/1000 pour les OVCR et 4,42/1000 pour les OBVR. La prévalence des OVCR augmente avec l'âge. Elle est de 0,7/1000 entre 50 et 59 ans ; 1,7/1000 entre 60 et 69 ans ; 2,9/1000 entre 70 et 79 ans ; et de 5,44/1000 après 80 ans.

## **Physiopathologie**

Il s'agit d'une maladie obstructive veineuse rétinienne. Le mécanisme est encore mal connu et plusieurs hypothèses existent concernant la pathogénèse de l'OVCR.

Tout d'abord il pourrait s'agir d'une compression de la veine par l'artère centrale de la rétine dans leur trajet commun au sein du nerf optique où elles partagent la même gaine fibreuse.

Des études histopathologiques retrouvent un thrombus dans la plupart des cas d'OVCR au niveau de la lame criblée ou juste en arrière de celle-ci, associé à une artériosclérose de l'artère centrale de la rétine (7). Le mécanisme de formation du thrombus serait une stagnation du sang veineux. Ces études anatomopathologiques pâtiennent cependant d'un important biais de recrutement puisqu'il s'agit de dissections post mortem sur des formes cliniques anciennes. Le thrombus pourrait donc être primitif ou secondaire au ralentissement du flux veineux (8).

D'autres mécanismes ont été évoqués, comme des maladies dégénératives ou inflammatoires de la paroi veineuse centrale de la rétine entraînant une fibrose de la paroi veineuse par extension de la fibrose adventitielle de l'artère. Une fibrose de la paroi veineuse a été constatée 3 mois après une OBVR expérimentale chez le chien (9). Par ailleurs des facteurs hémodynamiques comme l'hypotension artérielle et la dyscrasie sanguine pourraient également jouer un rôle (5).

Le rétrécissement du calibre veineux secondaire à l'épaississement de la paroi artérielle est dans la plupart des cas le *primum movens* des OVR, à quoi s'ajoutent les autres facteurs de risque (1).

Les observations cliniques et angiographiques ne mettent que rarement en évidence une interruption complète du flux veineux (10). L'OVCR perfusée se produit probablement plus en arrière de la lame criblée, là où les collatérales plus nombreuses permettent de réduire l'occlusion (11).

Les conséquences d'une occlusion de branche veineuse rétinienne ont été décrites chez l'animal (12):

-Modification du débit sanguin rétinien :

Il existe une constriction précoce des artérioles entraînant une réduction du débit sanguin, dans les suites immédiates d'une OVR, et ce malgré l'hypoxie tissulaire qui est un facteur vasodilatateur.

-Rupture de la barrière hématorétinienne :

De manière expérimentale, une rupture de la barrière hématorétinienne survient immédiatement après la création de l'OVR, se traduisant par une fuite de fluorescéine à travers les capillaires et les veinules affectés (1).

### ***Facteurs de risque d'OVCR***

*Sexe* : Les hommes sont plus souvent affectés (11).

*Age* : plus de 90% des OVR touchent des patients âgés de plus de 50 ans. La prévalence augmente avec l'âge. Elle est de 0,7/1000 entre 50 et 59 ans, et de 5,44/1000 après 80 ans (6).

*Surpoids* : Wong and al retrouvent un odd ratio de 3,88 pour les patients obèses (13).

*Tabagisme* : Un OR de 4,43 est retrouvé chez les patients fumeurs (14).

*Glaucome à angle ouvert et hypertonie oculaire*: le ralentissement du flux veineux induit par l'hypertonie intraoculaire serait responsable du risque augmenté d'OVCR dans le glaucome (15).

*Hypertension artérielle* : 65% des patients de plus de 50 ans atteints d'OVR souffrent également d'HTA (16).

*Diabète* : Une association a été retrouvée entre OVCR et diabète. De plus le rôle aggravant du diabète dans l'évolution de la maladie a été mis en évidence (17).



*Hyperlipidémie* : des recherches ont montré que 71,4% de l'ensemble des patients ayant présenté une OVR sont atteints d'hypercholestérolémie (18).

*Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)*: Selon des données récentes la prévalence du SAS parmi les patients ayant une OVR serait de 37%. (Élévation de la pression veineuse dans le nerf optique) (19).

*Anomalies de l'hémostase* : Il n'existe pas de lien de causalité certain entre les anomalies de l'hémostase et l'OVR.

Une méta-analyse en 2005 a étudié le rôle des déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S, des mutations du facteur V Leyden et G20210A de la prothrombine, de la MTHFR, de l'hyperhomocystéinémie ainsi que des anticorps antiphospholipides (anticardiolipine et anticoagulant circulant) dans la survenue d'occlusions veineuses rétinienne. Parmi les 138 études non prospectives évaluées, 26 ont été retenues comme correspondant aux critères d'étude cas contrôle satisfaisante. Deux associations significatives ont été retrouvées, l'une avec l'hyperhomocystéinémie (OR=8,9 ; IC95=5,7-13,7) et l'autre avec les anticorps anticardiolipines (OR=3,9 ; IC95=2,3-6,7).

*Maladies inflammatoires* : les maladies inflammatoires qui entraînent ou sont associées à une vascularite rétinienne constituent un lien rare avec les OVR. Dans ces conditions les OVR se manifestent souvent à côté d'un site d'inflammation granulomateuse rétinienne, ou adoptent une distribution périphérique impliquant de nombreux petits vaisseaux. Les sujets plus jeunes ont tendance à être plus touchés. La sarcoïdose, la toxoplasmose, la tuberculose, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux disséminé, la périartérite noueuse, la granulomatose de Wegener et le syndrome de Goodpasture comptent parmi les maladies à envisager (21).

Par ailleurs l'OVR est associée à des accidents ischémiques cérébraux et cardiovasculaires (22).

## ***Bilan initial***

Il s'agit d'un sujet controversé et certaines équipes effectuent un bilan minimaliste avec mesure de la TA et dosage de la glycémie à jeun, alors que d'autres effectuent un bilan complet des facteurs de risques cardiovasculaires et de retentissement de l'artériosclérose ainsi qu'un bilan d'hémostase avec recherche d'hyperhomocystéinémie et d'anticorps antiphospholipides.

Le document de consensus concernant la prise en charge des OVR stipule que le traitement doit comporter l'identification des facteurs de risque modifiables et leur prise en charge médicale. Le traitement des affections sous-jacentes est nécessaire pour prévenir la survenue d'évènements non oculaires, tels que l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral, et réduire le risque d'occlusion veineuse de l'œil adelphe. Il convient donc d'effectuer un bilan cardiovasculaire à la recherche d'HTA, de maladies cardiovasculaires, de diabète sucré, d'hyperlipidémie et de thrombophilie (5).

## ***Histoire naturelle (23-25)***

### *Acuité visuelle :*

Il est impossible d'établir un pronostic visuel définitif avant le 4ème mois.

Le niveau initial d'acuité visuelle est un bon élément prédictif de l'acuité visuelle finale et du risque de néovascularisation. En effet, si l'acuité visuelle est au départ de 5/10 ou plus elle restera bonne ( $\geq 5/10$ ) dans 65% des cas et chutera à moins de 1/10 dans 10% des cas. Le risque de néovascularisation du segment antérieur est de 5% environ.

A l'inverse, si l'acuité visuelle est abaissée dès le départ à moins de 1/10 elle se maintient à ce niveau dans 80% des cas avec rubéose irienne dans 54 % des cas (26).

#### *Conversion de la forme perfusée à la forme non perfusée :*

Le Central Vein Occlusion Study Group (CVOS) (24) a retrouvé 15% d'évolution de la forme perfusée à la forme non perfusée au cours des 4 premiers mois. Au total, après 3 ans il a été constaté que 34% des patients ont développé une forme non perfusée de l'OVCR. Le risque de passage à une forme non-perfusée est maximal au 4ème mois et diminue ensuite progressivement pendant toute la durée du suivi.

#### *Néovascularisation :*

Dans l'étude du groupe CVOS, parmi les yeux initialement classés comme non perfusés ou avec une perfusion indéterminée, 34% ont développé une néovascularisation de l'iris ou de l'angle, contre 10% des yeux initialement classés comme perfusés.

#### *Œdème maculaire:*

C'est une complication majeure à la fois de la forme perfusée et de la forme non perfusée des OVCR. Il n'existe pas d'étude permettant d'affirmer le risque de développer un œdème maculaire au cours d'une OVCR. Les études se focalisent sur la résolution de l'œdème maculaire au cours du temps. Il est retrouvé 30% de résolution spontanée à 15 mois dans les formes perfusées et entre 0% et 73% de résolution spontanée à 15 mois dans les formes non perfusées (6).

#### *Atteinte de l'œil adelphe :*

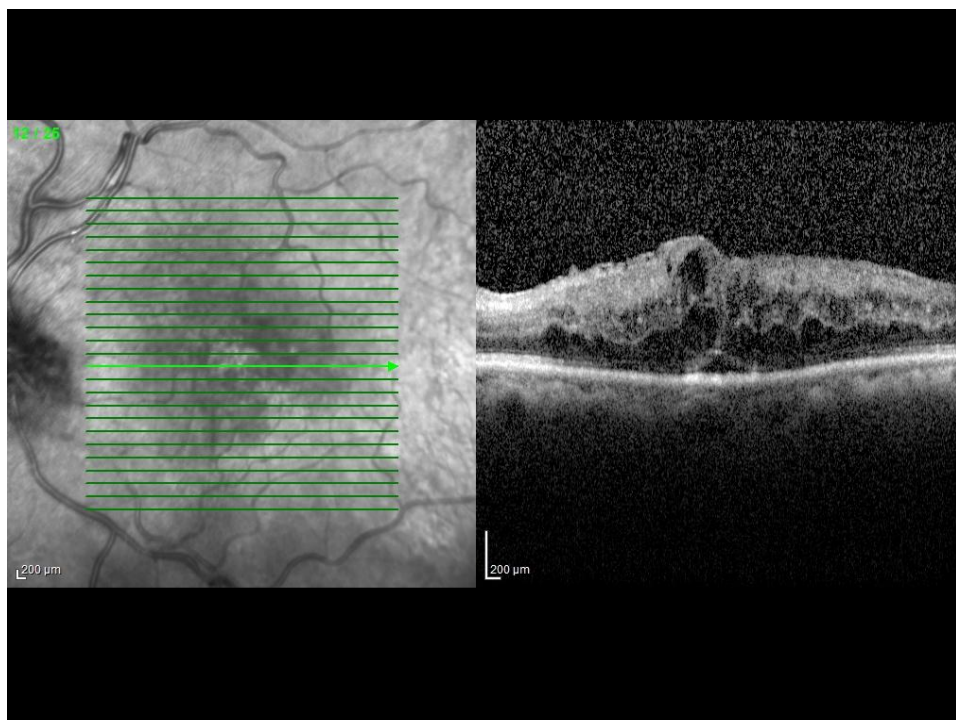
1,4% des OVCR développent une OVCR de l'œil adelphe après trois ans de suivi, et 5% développent une OVR (branche ou veine centrale) de l'œil adelphe (6).

### 3. Œdème maculaire

L'OM est défini par un épaissement de la rétine maculaire (Figure 5). C'est la principale cause de baisse d'acuité visuelle dans les OVCR (27).

En cas d'œdème chronique supérieur à 8 mois, la baisse de vision devient permanente du fait des dommages locaux intra et intercellulaires (28).

**Figure 5 :** OCT d'un œdème maculaire compliquant une OVCR



*Source : Ophtalmologie, Hôpital Huriez, CHRU de Lille*

#### ***Physiopathologie de l'œdème maculaire dans les OVCR (26)***

L'œdème maculaire est la conséquence d'une rupture de la barrière hématorétinienne interne, entraînant une exsudation massive de protéines et de lipides plasmatiques dans l'espace extracellulaire. Le gradient de pression oncotique ainsi créé va retenir le liquide principalement dans l'espace intercellulaire (29). De cette accumulation de liquide résulte un épaissement de la rétine, appelé œdème maculaire.

La barrière hématorétinienne est constituée pour l'essentiel par les cellules endothéliales des capillaires rétiens qui forment une barrière étanche grâce à leurs jonctions serrées. Il existe des échanges qui se font à travers ces jonctions serrées (intercellulaires) mais aussi à travers le cytoplasme des cellules endothéliales (trans-cellulaire). Ces échanges sont sensibles à de multiples stimuli, provenant notamment du sang ou des cellules rétiennes environnantes, qui vont modifier la barrière hématorétinienne.

La rupture de la barrière hématorétinienne dans les OVR est due à plusieurs mécanismes intriqués. L'augmentation de la pression veineuse n'explique pas à elle seule les mécanismes de cette rupture.

Les modifications rhéologiques secondaires à l'OVR sont détectées par les cellules endothéliales et déclenchent une cascade biologique non spécifique aux OVR mais commune aux œdèmes maculaires de différentes origines. La participation de nombreux facteurs de croissance tels que le VEGF a été mise en évidence, ainsi que celle de molécules participant aux voies biologiques de l'inflammation telles que certaines prostaglandines (PGE1, PGE2 et PGF2 $\alpha$ ), leucotrienes (LTB4, LTC4, LTD4) et cytokines (IL-1 $\beta$ , IGF-1, IL-6, SDF-1, TNF- $\alpha$ ) (30, 31).

#### *Le VEGF :*

L'ischémie rétinienne résultant des territoires de non perfusion capillaire va entraîner la synthèse de VEGF, qui contribue à la vasculogénèse et à l'angiogénèse pour le maintien de l'oxygénation et de l'approvisionnement nutritif de la rétine. Les OVR peuvent induire des augmentations de la concentration intravitréenne de VEGF à des taux particulièrement importants (32), expliquant la fréquence des rubéoses et glaucomes néovasculaires dans cette pathologie (33). L'augmentation de la concentration intravitréenne de VEGF dans les OVR est corrélée à la sévérité clinique (34).

Il semblerait que l'augmentation du VEGF puisse contribuer à son tour à l'hypertrophie des cellules endothéliales, qui pourrait être une cause d'aggravation de la non perfusion capillaire (35). Il a été montré chez le lapin que des injections intravitréennes de VEGF induisent une vasodilatation, une tortuosité vasculaire, une augmentation de la perméabilité vasculaire, de la néovascularisation et des

hémorragies intravitréennes (36). Par ailleurs, le VEGF agit par plusieurs mécanismes sur la barrière hématorétinienne entraînant une phosphorylation accrue de certaines protéines de régulation des jonctions serrées comme Zona occludens-1 (ZO-1).

L'action de nombreux facteurs de croissance et médiateurs de l'inflammation sur la BHR passe en partie par leur action sur l'expression du VEGF (37, 38).

#### *Les voies de l'inflammation :*

L'inflammation intraoculaire peut aboutir à une rupture de la BHR. Il existe dans les OVR une inflammation de la paroi vasculaire qui joue un rôle clé dans la formation de l'œdème maculaire. La présence de médiateurs de l'inflammation (prostaglandine, angiotensine II, cytokines IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , chemokines, MMPs, interleukines, selectines P et E, VCAM-1 et ICAM-1), ayant une action sur la BHR, confirme le rôle de ce mécanisme dans la formation de l'œdème maculaire, mais le mécanisme précis n'est pas à ce jour élucidé (39-41). La contribution de l'angiotensine II, médiateur clé de l'inflammation, ne fait plus de doute, et ses effets sont les suivants : infiltration leucocytaire dans l'espace périvasculaire, augmentation de la perméabilité vasculaire et réarrangement de la matrice extracellulaire (42).

Il existe dans les OVR une augmentation de l'adhésion des leucocytes à la paroi vasculaire. Les leucocytes adhérents et roulants pourraient induire des occlusions définitives des capillaires en sécrétant des médiateurs inflammatoires. Ces médiateurs amplifieraient la réaction cellulaire, participeraient à l'involution capillaire, et seraient ainsi impliqués dans l'angiogénèse oculaire en cas d'OVCR (43).

#### ***Pronostic et évolution naturelle***

L'évolution et le pronostic de l'œdème maculaire peuvent être étudiés de manière fonctionnelle avec l'évolution de l'acuité visuelle, ou de manière anatomique, grâce à la tomographie en cohérence optique (OCT) (26).

L'évolution de l'acuité visuelle a été évoquée dans le chapitre sur le pronostic général des OVCR.

L'OCT visualise en temps réel et instantanément les microstructures tissulaires de la rétine sur une ou plusieurs coupes antéropostérieures. Les images sont obtenues en deux ou trois dimensions et représentent des variations de ces réflexions (et diffusions) de la lumière, soit dans un plan de section (antéropostérieur ou frontal), soit dans un volume de tissu.

L'OCT permet de quantifier les modifications de l'épaisseur rétinienne et le volume de l'œdème maculaire cystoïde. Il fournit des informations supplémentaires, sur la localisation du liquide accumulé : soit principalement dans les couches rétinienne, soit dans l'espace sous rétinien.

L'atteinte initiale des couches externes de la rétine semble être caractéristique des occlusions veineuse rétinienne (26), et pourrait être expliquée par l'anatomie des capillaires rétiens. Les conséquences d'une hyperpression brutale dans le secteur veineux sont tout d'abord observées au niveau des veinules post capillaires qui se situent dans le réseau profond, au niveau de la plexiforme externe. Les fluides extracellulaires gagnent ensuite les couches plus internes et se répartissent dans toute la rétine (26, 44).

Il semble exister une épaisseur maculaire limite à partir de laquelle les chances de récupérer une bonne acuité visuelle s'amenuisent (26): si l'épaisseur rétinienne centrale (épaisseur de la rétine neurosensorielle sans celle du décollement séreux sous rétinien éventuellement associé) dépasse 700 $\mu$  au cours du suivi, alors l'espoir d'avoir une acuité visuelle supérieure ou égale à 5/10ème est pratiquement nul. De plus, dans ces cas, la rétine périphérique est ischémique dans 79% des cas, avec ischémie maculaire dans 27% des cas.

En OCT, les conséquences d'une ischémie apparaissent après quelques jours sous forme d'un amincissement rétinien avec une hypereflectivité modérée aux dépens des couches de la rétine interne où se trouvent les cellules ganglionnaires (45). Les formes non perfusées majeures, à l'opposé, s'accompagnent en règle d'un œdème très accentué et d'un profond bouleversement de toutes les couches rétinienne. Elles évoluent de manière très sévère avec une fausse régression de l'épaisseur qui est une atrophie majeure et irréversible des couches internes, bien visible après quelques mois.

Parfois, dans les œdèmes maculaires, le rétablissement thérapeutique d'une épaisseur normale n'aboutit à une augmentation de l'acuité visuelle que de manière retardée et partielle (26). Une partie de la baisse d'acuité visuelle est donc expliquée par d'autres phénomènes tels que l'altération de l'homéostasie et de la détoxification rétinienne (46). Ces altérations aboutissent à un dysfonctionnement de la rétine avec mort cellulaire et atrophie, souvent masqué par l'épaississement lié à l'œdème et ne devenant visible qu'après disparition spontanée ou thérapeutique de l'œdème. Aucun traitement actuel ne vise cette phase d'altération de la rétine, après rupture de la barrière hématorétinienne. Un moyen d'agir contre ces altérations est théoriquement le traitement plus précoce de l'OM.

Enfin les complications potentielles liées à un œdème maculaire cystoïde persistant peuvent être : l'atrophie et les altérations pigmentaires centrales, la fibrose sous rétinienne, la fibrose pré-rétinienne ou encore le trou lamellaire et le trou maculaire de pleine épaisseur, d'où la nécessité de traiter l'OM avant l'apparition de ces complications tardives.

### ***Traitement des œdèmes maculaires***

#### *LASER :*

Le Central Vein Occlusion Study Group a publié des recommandations en 1997, démontrant qu'il n'existe pas de bénéfice à la réalisation d'une photocoagulation laser en grid maculaire par rapport à l'abstention thérapeutique pour le traitement des œdèmes maculaires secondaires aux OVCR (24).

Par conséquent, pendant de nombreuses années les patients présentant un OM dû à une OVCR étaient surveillés et bénéficiaient d'une photocoagulation panrétinienne en cas d'apparition d'une néovascularisation irienne et/ou rétinienne.

#### *CORTICOIDES SYSTEMIQUES :*

La corticothérapie orale ou intraveineuse a été essayée pour le traitement de l'OM secondaire aux OVCR (47). Dans certains cas ce traitement était efficace, notamment chez les patients jeunes chez qui une part inflammatoire était suspectée.



Ce traitement entraînait parfois une diminution de l'œdème maculaire et papillaire, mais l'effet était transitoire et l'œdème revenait à la diminution ou à l'arrêt du traitement. La récurrence de l'œdème était parfois plus importante que l'œdème initial, à cause de l'effet rebond. Par ailleurs les nombreux effets secondaires de cette thérapeutique ont amené à ne pas recommander la corticothérapie systémique dans cette indication (25).

#### *CORTICOTHERAPIE PERIOCLAIRE :*

La corticothérapie topique, péribulbaire, et sous conjonctivale entraîne des concentrations intravitréennes en corticoïde sub-optimales avec une très courte demi-vie (environ 3-5 heures), et est associée à des concentrations dans le sérum en corticoïdes relativement élevées, comme montré dans le tableau 1, ce qui peut potentiellement être accompagné d'effets secondaires systémiques (48).

**Tableau 1 :** Les modalités d'administration traditionnelles de dexaméthasone entraînent des concentrations intravitréennes sub-optimales et des concentrations sériques élevées.

| Voie d'administration | Dose (mg) | Vitré C <sub>max</sub> (ng/mL) | Sérum C <sub>max</sub> (ng/mL) |
|-----------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
| Orale                 | 7.5       | 5.2                            | 61.6                           |
| Topique               | 0.5*      | 1.1                            | 0.7                            |
| Péribulbaire          | 3.8       | 13                             | 60                             |
| Sous conjonctivale    | 1.9       | 72.5                           | 32.4                           |

\*10 gouttes d'une solution de dexaméthasone 0.1% toutes les heures.

C<sub>max</sub> : concentration maximum.

### TRIAMCINOLONE :

Le rapport numéro 5 du Standard Care versus Corticoïde for Rétinal Vein Occlusion Study (SCORE), publié en 2009, a été une avancée majeure dans la prise en charge des OVCR, proposant pour la première fois avec un rationnel suffisant un traitement pour les œdèmes maculaires secondaires aux OVCR. Cette étude randomisée et multicentrique portant sur 271 patients, comparait des doses de 1mg et 4mg de triamcinolone (injectées en intravitréen) à la surveillance, jusqu'alors traitement de référence, dans les œdèmes maculaires des OVCR perfusées. Les résultats montraient un bénéfice net à l'injection de triamcinolone, avec respectivement 27%, 26% et 7% des participants ayant un gain d'acuité visuelle de 15 lettres ou plus à un an. Les chances d'obtenir un gain d'acuité visuelle de 15 lettres ou plus à un an étaient 5 fois plus grandes dans les groupes traités, et il n'existait pas de différence d'efficacité entre le groupe 1mg et 4mg (Tableau 2). Les taux d'élévation du tonus intraoculaire et de progression de la cataracte n'étaient pas statistiquement différents dans les groupes observation et 1mg, mais significativement plus élevés dans le groupe 4 mg (25, 49).

**Tableau 2 : Résultats des modifications de l'acuité visuelle à 12 mois**

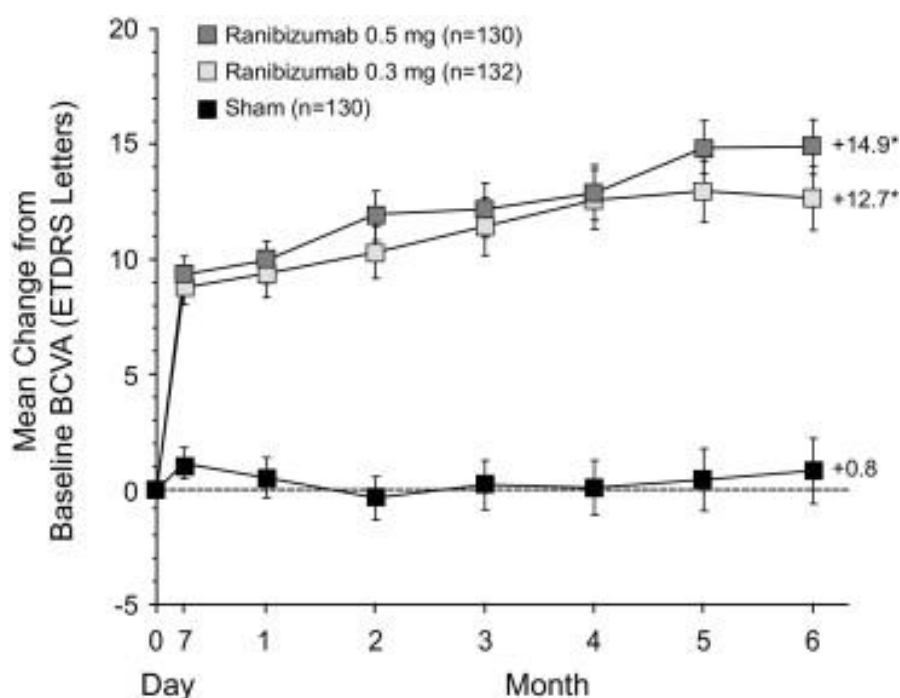
| Changement du score d'AV (EDTRS) | Observation<br>(n=73) | 1 mg<br>(n=83) | 4 mg<br>(n=82) |
|----------------------------------|-----------------------|----------------|----------------|
| Gain au 12eme mois               |                       |                |                |
| ≥15                              | 6.8                   | 26.5           | 25.6           |
| 10-14                            | 8.2                   | 14.5           | 9.8            |
| 5-9                              | 11.0                  | 9.6            | 13.4           |
| Moyenne (IC 95%)                 | -12.1                 | -1.2           | -1.2           |

D'après le tableau 4 du rapport 5 de l'étude SCORE (49)

## RANIBIZUMAB :

Le Ranibizumab est un inhibiteur non sélectif du VEGF produit par le laboratoire Novartis et commercialisé sous le nom de Lucentis<sup>R</sup>. En 2010, une autre étude capitale pour la prise en charge des OM des OVCR a été publiée, l'essai CRUISE, évaluant l'efficacité d'injections intravitréennes de Ranibizumab dans cette indication comparée à des injections simulées (50).

**Figure 6 :** Modification de l'acuité visuelle au cours du temps après injection intravitréenne mensuelle de ranibizumab, étude CRUISE (50)



Cette étude a été prolongée et les résultats à 24 mois ont été présentés à l'American Academy en 2011 sous le nom d'étude HORIZON. Après injection mensuelle en deux doses (0,3 mg et 0,5mg) pendant les 6 premiers mois, le Ranibizumab a permis un gain moyen d'acuité visuelle de 12,7 et 14,9 lettres respectivement, et 0,8 lettres pour l'injection simulée, à 6 mois. Pour les injections de 0,3mg et 0,5mg, 46,2% et 47,7% des patients respectivement ont eu un gain d'acuité visuelle supérieure à 15

lettres à 6 mois contre 16,2% dans le groupe d'injections simulées (Figure 6). Au bout des 6 premiers mois, les patients ont été inclus dans une phase ouverte de prolongation, avec 6 mois supplémentaires de suivi et un traitement selon le besoin. Les résultats à 1 an suggèrent un maintien du gain visuel. Le Ranibizumab a obtenu une AMM européenne dans le traitement de l'OM compliquant les OVR en juin 2011, sans remboursement par la sécurité sociale pour le moment en France.

#### *DEXAMETHASONE :*

La dexaméthasone est une petite molécule hydrosoluble, rapidement éliminée dans le vitré puisque sa demie vie intravitréenne chez l'homme est estimée à 5,5 heures (51). Pour éviter des réinjections trop fréquentes, un implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone a été développé sous le nom commercial d'Ozurdex<sup>R</sup> par le laboratoire Allergan (Figure 7). Comparée à l'acétonide de triamcinolone, la dexaméthasone présente moins de toxicité rétinienne (52, 53) et entraîne moins d'hypertonie, notamment à cause d'une affinité moins grande pour le trabeculum.

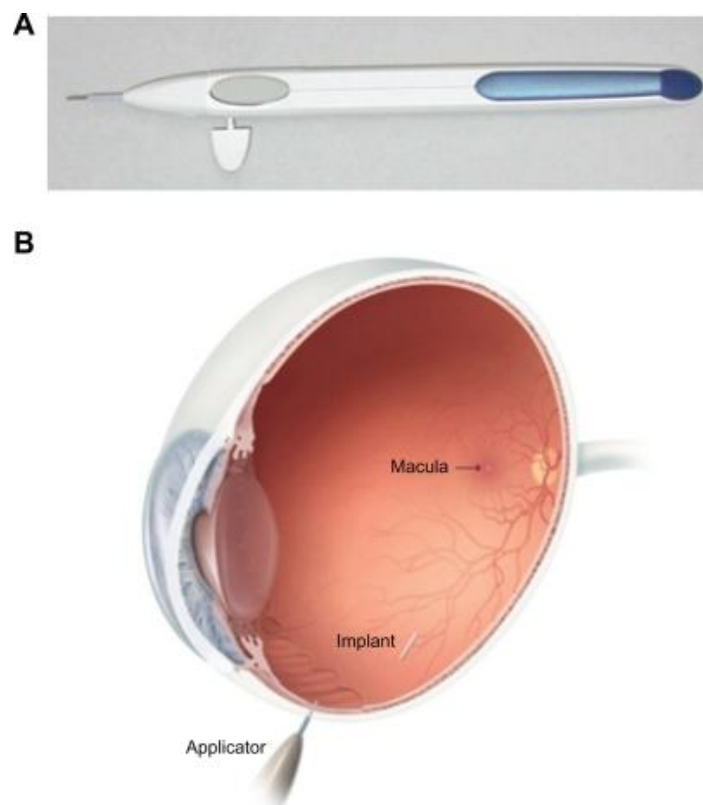
L'étude GENEVA (54, 55) est une étude randomisée, contrôlée, multicentrique, dont les premiers résultats ont été publiés en 2010, évaluant l'efficacité des implants intravitréens de dexaméthasone à deux dosages différents (350µg ou 700µg), dans le traitement des œdèmes maculaires secondaires aux OVR (OBVR et OVCR). Au total 1267 patients ont été inclus. Après une seule injection, le temps pour atteindre un gain  $\geq 15$  lettres était significativement plus court dans les groupes traités que dans le groupe contrôle. Le pourcentage de récupération  $\geq 15$  lettres était significativement plus grand dans les groupes traités que dans le groupe contrôle à J30 et J90 de l'injection. En moyenne les patients ont gagné 9 et 10 lettres (respectivement dans les groupes 350µg et 700µg) à J60 de l'injection dans le sous-groupe OVCR ; résultats significativement meilleurs que dans le groupe injection simulée. Au total, 29% et 33% des patients ont gagné  $\geq 15$  lettres contre 9% dans le groupe injection simulée. L'implant de dexaméthasone améliore l'acuité visuelle, avec un effet maximal au bout de 2 mois, avant un déclin progressif pour revenir aux valeurs de référence à 6 mois. Une amélioration de l'acuité visuelle peut être obtenue efficacement par une seconde injection au 6ème mois avec une efficacité et un taux d'effets secondaires similaires, excepté pour ce qui est de la progression de la cataracte. Les patients ayant été randomisés dans le groupe placebo lors des 6

premiers mois de l'étude répondent à une injection à J180, mais moins bien que le groupe ayant été traité dès le départ, laissant suggérer que la rétine maculaire a subi des altérations structurelles et fonctionnelles liées à l'œdème maculaire non traité initialement.

A J60 de l'injection, 15% des patients présentaient une PIO  $\geq 25$  mmHg et une variation par rapport à la pression initiale  $\geq 10$  mmHg. Après 12 mois, seuls 1,2% des patients a subi une intervention liée à l'hypertonie et 0,9% des patients a été opéré de la cataracte.

La publication de ces résultats a permis au laboratoire Allergan d'obtenir l'AMM le 27/7/2010 dans le traitement des œdèmes maculaires secondaires aux occlusions veineuses rétinienne.

**Figure 7 :** Système de délivrance de l'implant intravitréen de dexaméthasone (48)



**A :** Applicateur. **B :** Localisation approximative de l'implant dans le vitré.

#### 4. Implant intravitréen de dexaméthasone : Ozurdex<sup>R</sup>

##### **Présentation**

Il s'agit d'un implant intravitréen biodégradable à libération prolongée, muni d'un applicateur à usage unique, pré-rempli, contenant 0,7mg de dexaméthasone. L'implant est en forme de tige, mesurant 0,46mm de diamètre et 6 mm de long.

##### **Composition**

La dexaméthasone est l'un des corticoïdes les plus puissants (Tableau 3).

**Tableau 3** (56)

| <b>Corticostéroïde</b> | <b>Puissance relative</b> |
|------------------------|---------------------------|
| Cortisone              | 0,8                       |
| Cortisol               | 1                         |
| Prednisone             | 4                         |
| Méthylprednisolone     | 5                         |
| Triamcinolone          | 5                         |
| Betaméthasone          | 25                        |
| Dexaméthasone          | 25                        |
| Fluocinolone acétonide | 25                        |

L'implant Ozurdex<sup>R</sup> est composé d'un copolymère biodégradable d'acide lactique et d'acide glycolique contenant de la dexaméthasone, sans conservateur. Le copolymère relargue graduellement la dose totale de dexaméthasone pendant plusieurs mois après l'injection à travers la pars plana, (48) et se transforme progressivement en eau et dioxyde de carbone (57).

### ***Technique d'injection***

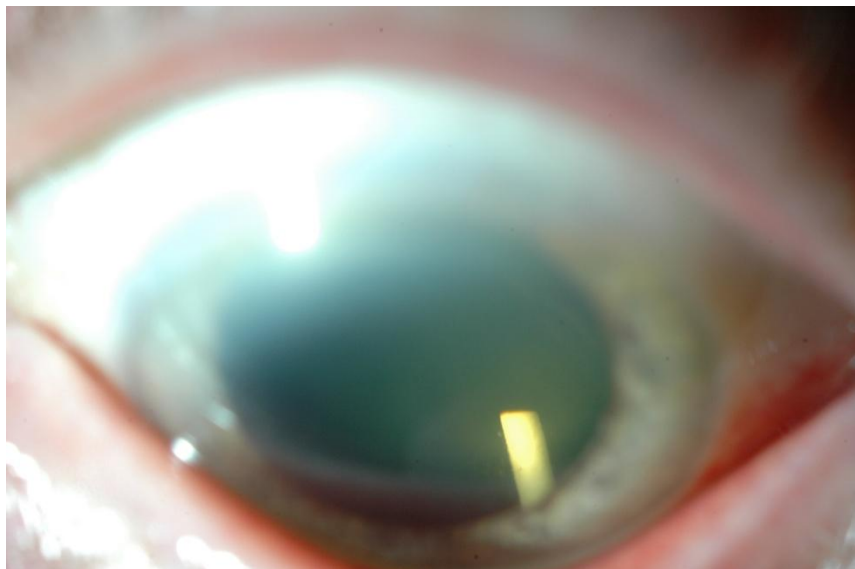
L'AMM stipule que l'Ozurdex<sup>R</sup> doit être administré par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes. La procédure d'injection doit être réalisée dans des conditions d'asepsie incluant le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ opératoire stérile et d'un speculum à paupière stérile.

Une antibiothérapie par voie locale à large spectre doit être administrée avant et le jour même de l'injection. Une anesthésie locale adaptée doit être administrée.

Une fois installé, en maintenant le biseau de l'aiguille vers le haut à l'opposé de la sclère, il faut insérer l'aiguille dans la sclère sur environ 1 mm, puis la rediriger vers le centre de l'œil dans la cavité vitrénne, jusqu'à ce que la gaine de silicone soit en contact avec la conjonctive. Ensuite il faut exercer une pression lente sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic.

A la suite de l'injection les patients doivent recevoir une antibiothérapie topique à large spectre.

**Figure 8 :** implant Ozurdex<sup>R</sup> visible en lampe à fente



*Source : Professeur Labalette, Ophtalmologie, CHRU Lille*

## ***Indications / Contre-indications***

Selon l'AMM obtenue le 27/07/2010 l'Ozurdex<sup>R</sup> est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un œdème maculaire suite à une OBVR ou une OVCR. L'Ozurdex<sup>R</sup> est également indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse.

Selon l'AMM, les contre-indications sont les suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.
- infection péri-oculaire ou oculaire active ou suspectée, incluant notamment la plupart des maladies virales de la cornée et de la conjonctive, dont la kératite épithéliale active à herpès simplex (kératite dendritique), la vaccine, la varicelle, les infections mycobactériennes et les mycoses.
- glaucome avancé ne pouvant être correctement maîtrisé par la seule prise de médicaments.

Il n'existe pas de critère d'acuité visuelle dans l'AMM de ce traitement, mais l'étude GENEVA a retenu les patients ayant une acuité visuelle comprise entre 20/200 et 20/50 à l'œil étudié.

Par ailleurs l'étude GENEVA a exclu les patients glaucomateux traités par plus d'une molécule hypotonisante. La notice recommande donc de ne pas administrer l'Ozurdex<sup>R</sup> chez ces patients.

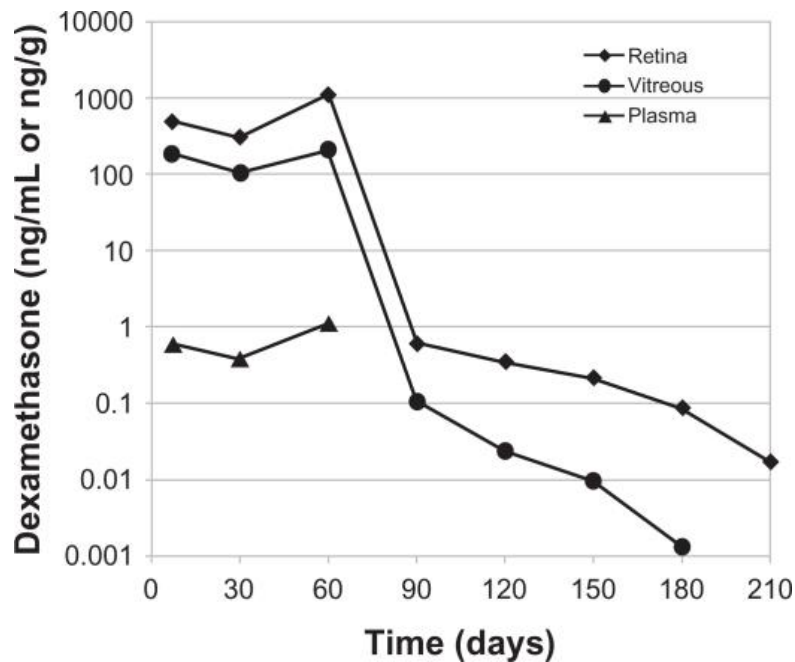
Enfin il est précisé dans la partie mises en garde et précautions d'emploi que l'Ozurdex<sup>R</sup> n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'un œdème maculaire consécutif à une OVR avec ischémie rétinienne significative. Pour cette raison l'Ozurdex<sup>R</sup> n'est pas recommandé chez ces patients.

## ***Pharmacocinétique / Pharmacodynamique***

Une étude réalisée chez le singe sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'Ozurdex<sup>R</sup> (58) affirme que l'injection intravitréenne de dexaméthasone implique une activité biologique de la dexaméthasone pendant 6 mois, avec un pic d'activité pendant les 2 premiers mois (Figure 9).



**Figure 9 :** Concentration de dexaméthasone en fonction du temps après injection d'Ozurdex<sup>R</sup> dans la rétine, le vitré et le plasma chez le singe (58)



Ces résultats corroborent les résultats de l'étude GENEVA avec un pic d'efficacité et d'hypertonie au 60ème jour.

La dexaméthasone exerce ses effets dans l'OVCR à travers une modulation des cytokines inflammatoires (IL6, IL8, MCP1), y compris le VEGF (59). Elle permet de supprimer l'inflammation en inhibant l'œdème, les dépôts de fibrine, la fuite capillaire et la migration phagocytaire de la réponse inflammatoire. Par ailleurs elle a une action stabilisatrice sur la BHR en agissant directement sur le cycle des protéines des jonctions serrées (38, 60).

## **Retraitement**

Les résultats de l'étude GENEVA (54, 55) montrent que « la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale était significativement plus importante avec Ozurdex<sup>R</sup> en comparaison avec le placebo, à tous les points de mesure ».

L'AMM mentionne : « Lors du retraitement comme lors du traitement initial, la réponse maximale a été observée au 60ème jour de la phase ouverte. Les taux de réponse cumulée étaient supérieurs lors de la période en ouvert chez les patients ayant reçu deux injections consécutives d'Ozurdex<sup>R</sup>, par comparaison avec les patients n'ayant pas reçu d'injection d'Ozurdex<sup>R</sup> durant la période initiale. La proportion de répondeurs à chaque point de mesure restait toujours plus importante après le second traitement qu'après le premier traitement. En revanche, lorsque le traitement est retardé de 6 mois on observe une proportion plus faible de répondeurs, à tous les points de mesure de la phase ouverte, par rapport aux patients ayant reçu une seconde injection d'Ozurdex<sup>R</sup>. »

Le rapport de la commission de transparence de l'HAS, publié le 17 novembre 2010, en vue d'une inscription sécurité sociale et collectivités, reprend certains éléments de l'AMM (61). Il y est dit qu' « une administration ultérieure peut être envisagée chez les patients qui présentent une réponse au traitement suivie d'une perte d'acuité visuelle et qui, selon l'avis de leur médecin, pourraient bénéficier d'un nouveau traitement sans être exposés à un risque significatif. Les patients chez qui une amélioration de la vision est maintenue ne doivent pas être traités à nouveau, ainsi que les patients présentant une détérioration de la vision qu'Ozurdex<sup>R</sup> ne parvient pas à ralentir. »

« Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois sont très limitées. »

## **5. Conclusion**

Ce travail a pour objectif d'évaluer l'implant intravitréen de dexaméthasone dans les œdèmes maculaires compliquant les OVCR dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital Huriez au CHRU de Lille, après 10 mois d'utilisation courante de ce traitement.

## DEUXIEME PARTIE : Etude originale

### INTRODUCTION

L'OVCR représente la seconde cause de pathologie vasculaire rétinienne après la rétinopathie diabétique, avec une prévalence allant de 0,1% à 0,5% de la population adulte (23). L'œdème maculaire est une complication rencontrée communément dans cette pathologie. Il peut être persistant et difficile à traiter, et c'est la cause la plus fréquente de baisse d'acuité visuelle dans ces conditions. Le processus aboutissant à sa formation implique de nombreux médiateurs de l'inflammation comme les cytokines, facteurs de croissance et molécules d'adhésion intracellulaires. Ceux-ci sont à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, de la rupture de la barrière hématorétinienne, du remodelage de la matrice extracellulaire et de l'augmentation de l'expression des facteurs proangiogéniques (26).

Jusqu'aux années 2000, les praticiens n'avaient pas d'autre choix que d'effectuer une surveillance rapprochée des patients afin de dépister une néovascularisation rétinienne et/ou irienne, sans avoir à disposition de thérapeutique validée, ciblée sur l'œdème maculaire (24). Les résultats de récentes études randomisées et contrôlées ont montré que les thérapies intravitréennes par les anti-VEGF et les corticoïdes (triamcinolone et dexaméthasone), peuvent être bénéfiques dans le traitement de l'œdème maculaire des OVCR. Ces études ont aussi montré que des injections répétées sont souvent nécessaires pour contrôler l'œdème maculaire et augmenter les chances d'améliorer l'acuité visuelle (49, 50, 54, 55).

L'implant intravitréen biodégradable à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex<sup>R</sup>, Allergan) réduit l'œdème maculaire et augmente l'acuité visuelle chez le patients ayant une OVCR, avec un effet prolongé jusqu'à 6 mois après une seule injection. Le traitement par cet implant est bien toléré. L'hypertonie cortico-induite qui est retrouvée chez certains patients est transitoire et contrôlée le plus souvent avec succès par un traitement hypotonisant local, et la progression de la cataracte à 6 mois après une première injection est rare. L'efficacité et les effets secondaires

associés à une deuxième injection à 6 mois sont équivalents à ceux de la première injection, excepté pour ce qui est de la progression de la cataracte (54).

L'AMM de l'Ozurdex<sup>R</sup> dans les OVCR s'appuie sur les résultats des études princeps montrant l'efficacité du traitement pour des formes cliniques avec une acuité visuelle relativement conservée (entre 20/50 et 20/200), des comorbidités locales modérées (glaucome traité par  $\leq 1$  molécule hypotonisante) et n'ayant pas été traité au préalable pour l'OM. Les critères d'inclusions de ces études excluent de ce fait une part importante de la population atteinte d'OVCR (23, 24), et il serait utile d'évaluer ce traitement chez des patients présentant des formes plus sévères, chez qui d'autres traitements ont pu être essayés, dans les conditions réelles de la pratique ophtalmologique.

Dans ce travail nous rapportons l'expérience de 10 mois d'utilisation de l'Ozurdex<sup>R</sup> en pratique courante au CHRU de Lille. Nous avons évalué les effets du traitement chez des catégories de patients pour lesquelles l'AMM recommande de ne pas traiter (formes ischémiques d'OVCR), et n'ayant pas été étudiés dans les études princeps ( $AV \geq 1$  logmar, glaucomes traités par plus d'une molécule hypotonisante) (54, 55). Nous avons par ailleurs évalué l'efficacité pour des œdèmes maculaires  $\geq 700\mu$ , qui représentent un facteur de risque d'évolution défavorable (26). Enfin nous avons étudié l'efficacité et la tolérance du traitement et du retraitement dans des délais de moins de 6 mois, et nous avons recherché des facteurs influençant les décisions de réinjection.

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Méthodologie générale

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital Huriez au centre hospitalier régional et universitaire de Lille.

## 2. Patients

Les critères d'inclusion sont :

- OM compliquant une OVCR, traité par injection intravitréenne d'Ozurdex<sup>R</sup>.
- Injection réalisée entre le 12 Mai 2011 (date de la première IVT d'Ozurdex<sup>R</sup> pour une OVCR dans le service) et le 15 décembre 2011.

Nous avons inclus un seul œil par patient. Si les deux yeux étaient éligibles nous n'avons gardé que celui dont l'œdème maculaire était le plus récent.

Les critères d'exclusion sont :

- Durée de suivi inférieure ou égale à 3 mois.
- Présence d'une autre pathologie maculaire concomitante (Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), Membrane épi-rétinienne (MER)) ou coexistence d'une rétinopathie diabétique.

Nous avons recueilli les données d'examens de contrôle jusqu'au 26 mars 2012.

## 3. Variables cliniques

Pour tous les patients nous avons décrit l'âge, le sexe, la présence d'HTA, de dyslipidémie, de diabète et le traitement par anticoagulants et/ou antiagrégants plaquettaires. Nous avons ensuite relevé l'œil atteint, la présence de glaucome ainsi que le nombre de traitements hypotonisants prescrits.

#### 4. Traitement par Ozurdex<sup>R</sup>

Les injections intravitréennes d'Ozurdex<sup>R</sup> se sont déroulées conformément aux recommandations de l'HAS. Au bloc opératoire, sous anesthésie topique, après désinfection cutanée, des culs de sac conjonctivaux à la Bétadine<sup>R</sup> et mise en place d'un champ opératoire, une injection intravitréenne d'un implant de 0,7mg de dexaméthasone a été réalisée en tunélisant la sclère afin d'éviter un reflux vitréen. En fin d'intervention le patient a reçu un traitement topique antibio-corticoïde et un pansement oculaire a été mis en place. Le patient a par ailleurs reçu une ordonnance d'antibiothérapie topique par azythromycine à débiter le matin de l'injection et à continuer matin et soir pour une durée totale de trois jours (Figure 10).

**Figure 10 : Ozurdex<sup>R</sup>**



*Source : Manuel d'utilisation de l'Ozurdex<sup>R</sup>, Allergan*

#### 5. Suivi ophtalmologique

Les échelles d'acuité visuelle utilisées étaient les échelles décimales de Monoyer pour la vision de loin. Il s'agit d'échelles non linéaires, impropres aux travaux statistiques. Les valeurs d'acuité visuelle ont donc été converties en acuité visuelle angulaire (Angle Minimal de Résolution ou MAR), afin d'exprimer l'acuité visuelle sur une échelle linéaire logarithmique (Logmar) (Tableau 4). L'échelle logarithmique présente l'avantage d'avoir une progression arithmétique linéaire avec un intervalle régulier entre les lignes, à la différence de l'acuité décimale. Ainsi l'acuité visuelle

moyenne peut être obtenue en réalisant la moyenne des acuités visuelles exprimées en unités logarithmiques (Tableau 4).

Les patients ont bénéficié d'un examen en lampe à fente avec recherche de rubéose irienne. Le tonus oculaire a été mesuré au tonomètre à aplanation de Goldman et/ou au tonomètre à air. Lorsque le médecin référent l'a jugé nécessaire, le patient a bénéficié d'une angiographie à la fluorescéine (TOPCON TRC50-IX Mydriatic Retinal Camera) pour rechercher une ischémie rétinienne, ainsi que d'une tomographie en cohérence optique (OCT III Stratus<sup>R</sup> Time Domain, Zeiss).

Les éléments de l'examen ophtalmologique lors de la décision de traitement par Ozurdex<sup>R</sup> ont été relevés, à savoir: acuité visuelle, épaisseur maculaire centrale en OCT et tonus oculaire. Nous avons recherché si le patient avait bénéficié d'autres traitements au préalable pour l'œdème maculaire, s'il présentait avant l'IVT d'Ozurdex<sup>R</sup> un OM  $\geq 700 \mu$  ou une acuité visuelle  $\geq 1$  (Logmar).

Nous avons appelé forme ischémique : la présence d'une ischémie rétinienne à l'angiographie à la fluorescéine et/ou d'une rubéose irienne et/ou si le patient avait bénéficié d'une photocoagulation panrétinienne.

Les délais entre l'apparition des symptômes et le diagnostic par un ophtalmologiste du CHRU de Lille ont été calculés, et la cause d'un délai supérieur à 90 jours a été recherchée. Deux causes étaient possibles pour un retard de diagnostic : le patient avait consulté plus de 90 jours après la BAV ; le médecin traitant ou l'ophtalmologiste traitant avait adressé le patient plus de 90 jours après la BAV. L'ancienneté de l'œdème maculaire a été calculée en se référant au temps séparant le début de la BAV du traitement par Ozurdex<sup>R</sup>.

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers des patients (examen ophtalmologique initial puis lors du suivi par l'ophtalmologiste responsable du patient). Les dossiers des patients éligibles ont été identifiés grâce aux fichiers de traçabilité du bloc opératoire.

Les données ont été collectées dans un tableur Excel<sup>TM</sup> (Microsoft Corporation, USA).



**Tableau 4 : Comparatif des échelles d'acuité visuelle**

| Angle de résolution<br>minimum = MAR | Log MAR | Monoyer             | ETDRS score |
|--------------------------------------|---------|---------------------|-------------|
| 200                                  | 2,3     | 1/200 = VBLM        |             |
| 120                                  | 2,1     | 1/120               |             |
| 100                                  | 2,0     | 1/100 = CLD à 30 cm |             |
| 80                                   | 1,9     | 1/80                |             |
| 60                                   | 1,8     | 1/60                |             |
| 50                                   | 1,7     | 1/50 = CLD à 1 m    |             |
| 40                                   | 1,6     | 1/40                | 5           |
| 30                                   | 1,5     | 1/30 = CLD à 2 m    | 10          |
| 25                                   | 1,4     | 1/25                | 15          |
| 20                                   | 1,3     | 1/20                | 20          |
| 16                                   | 1,2     | 1/16                | 25          |
| 12,5                                 | 1,1     | 1/12                | 30          |
| 10                                   | 1,0     | 1/10                | 35          |
| 8                                    | 0,9     | 1.25/10             | 40          |
| 6,3                                  | 0,8     | 1.6/10              | 45          |
| 5                                    | 0,7     | 2/10                | 50          |
| 4                                    | 0,6     | 2.5/10              | 55          |
| 3,2                                  | 0,5     | 3.2/10              | 60          |
| 2,5                                  | 0,4     | 4/10                | 65          |
| 2                                    | 0,3     | 5/10                | 70          |
| 1,6                                  | 0,2     | 6.3/10              | 75          |
| 1,25                                 | 0,1     | 8/10                | 80          |
| 1                                    | 0,0     | 10/10               | 85          |
| 0,8                                  | -0,1    | 12.5/10             | 90          |
| 0,63                                 | -0,2    | 16/10               | 95          |
| 0,5                                  | -0,3    | 20/10               | 100         |

## **6. Définition des effets du traitement par Ozurdex<sup>R</sup>**

Les effets de la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup> - et de la seconde injection d'Ozurdex<sup>R</sup> pour ceux qui en ont bénéficié – ont été définis selon trois critères distincts utilisés dans la littérature (55, 62):

- Amélioration de l'acuité visuelle définie par une diminution  $\geq 0,3$  Logmar (soit un doublement de l'acuité visuelle)
- Epaisseur maculaire  $\leq 250 \mu$
- Diminution de l'épaisseur maculaire  $\geq 200 \mu$

La diminution de l'acuité visuelle  $\geq 0,3$  Logmar correspond au même intervalle qu'une amélioration de 15 lettres dans l'échelle d'acuité visuelle ETDRS. L'intérêt de considérer cet intervalle en échelle logarithmique est de pouvoir prendre en compte des acuités visuelles  $< 0$  lettres, non chiffrables en ETDRS.

Nous avons décrit les effets secondaires de l'injection à savoir le nombre de patients ayant présenté un tonus oculaire  $\geq 21$  mmHg ainsi que le nombre de traitements hypotonisants qui ont dû être ajoutés.

Nous avons étudié ces critères à J7 du traitement (sauf pour les réinjections car il existait trop de données manquantes) et à M2 qui correspond au pic d'efficacité du traitement. Quand les données de l'examen clinique à M2 n'étaient pas disponibles, nous nous sommes servis des données de l'examen à M1, correspondant à un pic d'efficacité proche de celui retrouvé à M2 dans la littérature (55). Nous avons recherché si « l'efficacité de l'injection sur l'AV » correspondant à une amélioration de l'AV  $\geq 0,3$  Logmar était différente de « l'efficacité sur l'OCT » correspondant à une diminution de l'épaisseur maculaire  $\geq 200 \mu$ .

Pour chaque injection nous avons recherché des facteurs prédictifs de la réponse au traitement en analyse des résultats par sous-groupes.

## **7. Récidive**

Nous avons défini un critère « récidive » pour l'OCT et pour l'AV correspondant à une augmentation des valeurs à deux examens consécutifs.

## **8. Réinjection**

Les patients ont été réinjectés si nécessaire à la discrétion de l'ophtalmologiste référent, sur la base de critères fonctionnels (AV), anatomiques (examen clinique et/ou OCT et/ou angiographie) et en concertation avec le patient. Nous avons pris en compte les réinjections ayant eu lieu avant le 20 janvier 2012.

## **9. Analyse statistique**

Dans un premier temps nous avons décrit les caractéristiques de la population de l'étude.

Dans un second temps nous avons décrit la réponse à la deuxième injection d'Ozurdex<sup>R</sup> et les effets secondaires du traitement selon les critères précédemment définis. Nous avons utilisé le test de Mann-Whitney pour les comparaisons de médianes. Nous avons ensuite comparé les pourcentages de réponse anatomique (critère d'OCT) et de réponse fonctionnelle (critère d'AV) au traitement à l'aide du test du chi<sup>2</sup> de Mc Nemar en séries appariées, les deux mesures ne pouvant être considérées comme indépendantes.

La troisième étape a consisté à rechercher les facteurs potentiellement associés à la réponse à la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup> à M1/M2, à la fois sur un critère fonctionnel (AV) et sur un critère anatomique (OCT).

Nous avons utilisé un modèle logistique avec calcul des Odds Ratio (OR) pour l'analyse univariée et multivariée. Pour l'analyse multivariée nous avons retenu les variables avec un  $p < 0,2$  en analyse univariée, en mettant 1 variable dans le modèle pour 7 événements (63). Les variables prédictives potentielles étaient : AV  $\geq 1$  (Logmar), OCT  $\geq 700\mu$ , OM  $\geq 90j$ , forme ischémique.

Lors du quatrième temps, nous avons décrit la population de patients ayant bénéficié d'une deuxième injection au cours du suivi.

La cinquième étape consistait à décrire les effets de la deuxième injection d'Ozurdex<sup>R</sup> d'une part en terme d'efficacité et d'autre part en terme d'effets indésirables.

La sixième étape étudie la cinétique de réinjection dans un modèle de survie, l'évènement d'intérêt étant la réinjection, et le délai étant l'intervalle de temps séparant la première et la deuxième injection. La cinétique de réinjection a été décrite par la courbe de Kaplan-Meyer. Nous avons ensuite recherché les facteurs associés à la réinjection dans un modèle de Cox, avec calcul de Hazard ratio (HR), en analyse univariée puis multivariée. Pour l'analyse multivariée nous avons retenu les variables avec un  $p < 0,2$  en analyse univariée, en mettant une variable dans le modèle pour 7 évènements (63). Les variables prédictives potentielles étaient: AV  $\geq 1$  (Logmar), OCT  $\geq 700\mu$ , OM  $\geq 90J$ , forme ischémique, pseudophakie à J0, efficacité de la première injection.

Les analyses statistiques ont été effectuées sur le logiciel Stata/SE version 12 (StataCorp, College station, TX, USA)

## **10. Ethique**

L'obtention du consentement écrit des patients n'a pas été jugée nécessaire pour cette étude rétrospective utilisant des données collectées en routine.

# RESULTATS

## 1. Description générale de la population de l'étude

Au total, 29 patients ont été inclus, 14 femmes (48%) et 15 hommes (52%). L'âge moyen est de 64 ans (SD=10,6), et la durée moyenne de suivi est de 149 jours (SD=58). Les caractéristiques de la population ayant bénéficié d'une première injection d'Ozurdex<sup>R</sup> sont résumées dans le tableau 5.

**Tableau 5** : Description de la population au moment de la première injection

| VARIABLE                                                     | (N=29)     |
|--------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Comorbidités</b>                                          |            |
| HTA (N, %)                                                   | 24 (86%)   |
| Dyslipidémie (N, %)                                          | 17 (63%)   |
| Diabète (N, %)                                               | 2 (7%)     |
| Traitement AC et/ou AAP (N, %)                               | 17 (63%)   |
| <b>Antécédents ophtalmologiques</b>                          |            |
| Phake (N, %)                                                 | 24 (86%)   |
| Glaucome (N, %)                                              | 10 (35%)   |
| Nombre de traitement hypotonisant (N, %)                     |            |
| 0                                                            | 18 (65%)   |
| 1                                                            | 5 (18%)    |
| 2                                                            | 4 (14%)    |
| 3                                                            | 1 (3%)     |
| <b>Examen à J0</b>                                           |            |
| Latéralité (% OD) : (N, %)                                   | 14 (48%)   |
| AV (Logmar) : moyenne, SD                                    | 0.92 (0.5) |
| OCT (μ): moyenne, SD                                         | 597 (111)  |
| TO (mmHg): moyenne, SD                                       | 14.4 (2.8) |
| Forme ischémique (N, %)                                      | 11 (38%)   |
| OM > 700 (N, %)                                              | 13 (46%)   |
| AV Logmar ≥ 1 (N, %)                                         | 10 (35%)   |
| Traitements de l'OM reçu avant l'Ozurdex <sup>R</sup> (N, %) | 12 (44%)   |

Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'œdème maculaire compliquant une OVCR par un ophtalmologiste au CHRU de Lille était en moyenne de 80 jours (SD = 166). La cause retrouvée était dans 38% des cas un retard de consultation dû au patient et dans 62% des cas dû au fait que le patient était préalablement suivi pour cette pathologie par son ophtalmologiste traitant.

L'ancienneté de l'œdème maculaire au moment de la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup> (délai entre le début des symptômes et le traitement par Ozurdex<sup>R</sup>) était en moyenne de 458 jours (7j à 1888j). Au total, 69% des patients traités avaient un œdème maculaire  $\geq 90$  jours.

## 2. Effets de la première injection

A M1/M2, 48% des patients ont une amélioration de l'acuité visuelle supérieure à 0,3 logmar, et 44% présentent une épaisseur maculaire centrale  $\leq 250\mu$ .

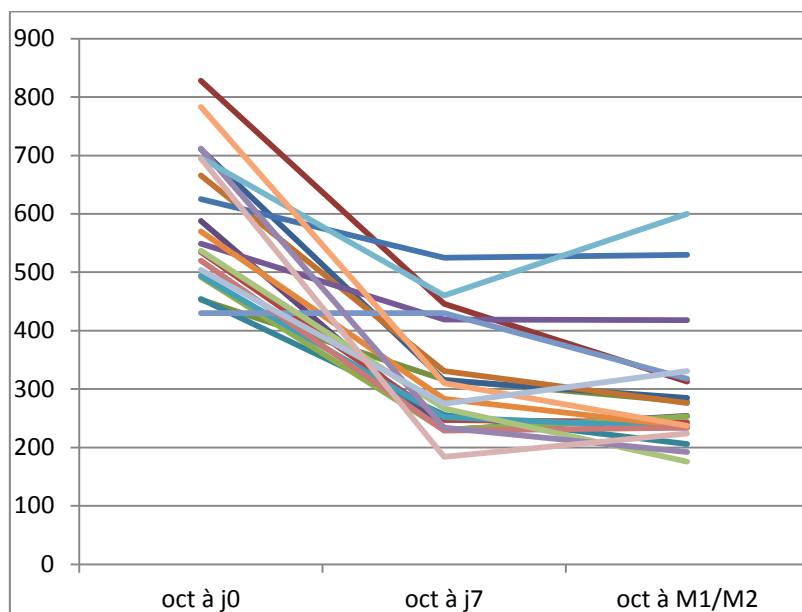
Au cours du suivi, aucun patient n'a eu une augmentation du tonus oculaire non contrôlée par des traitements topiques. Les critères d'efficacité et de toxicité de la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup> sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6:** Effets de la première injection

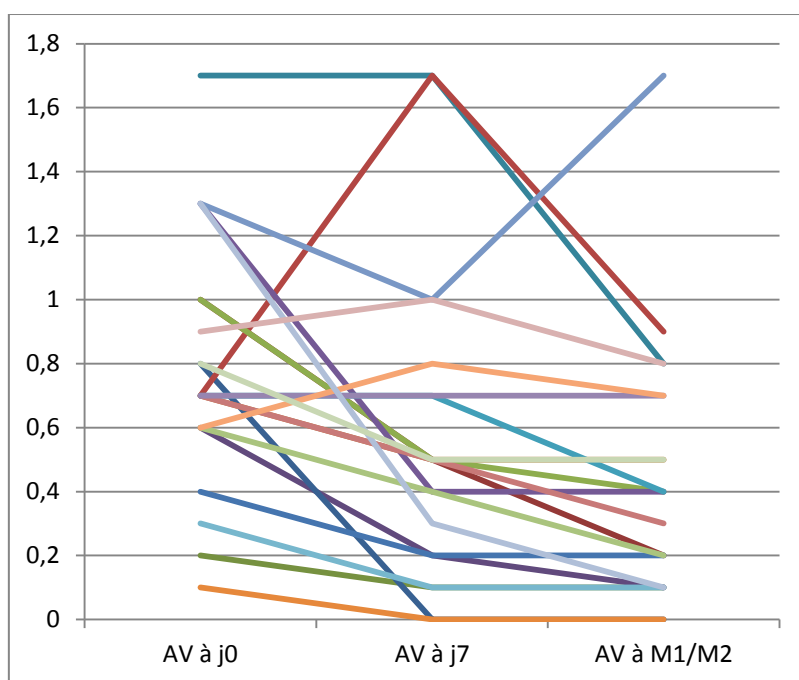
|                                                           | J7          | M1/M2       |
|-----------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| <b>Efficacité</b>                                         |             |             |
| Amélioration AV $\geq 0,3$ logmar (N, %)                  | 9/22 (41%)  | 13/27 (48%) |
| OCT $\leq 250\mu$ (N, %)                                  | 6/20 (30%)  | 12/27 (44%) |
| Diminution OCT $\geq 200\mu$ (N, %)                       | 15/19 (79%) | 21/27 (78%) |
| <b>Toxicité</b>                                           |             |             |
| TO $\geq 21$ (N, %)                                       | 3/22 (13%)  | 8/27 (29%)  |
| Nombre moyen de traitements hypotonisants ajoutés (N, SD) |             | 0,6 (1,2)   |

Les critères de récidence (augmentation des valeurs à deux examens consécutifs) ne sont retrouvés chez aucun des patients comme montré dans les figures 11 et 12.

**Figure 11** : Evolution de l'épaisseur maculaire centrale en OCT après OZ1

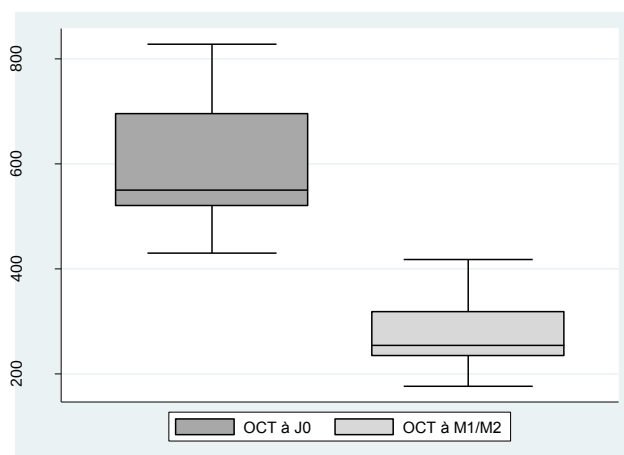


**Figure 12** : Evolution de l'AV après OZ1



Les valeurs de l'acuité visuelle et de l'OCT à J0 et à M1/M2 de la première injection sont synthétisées dans les figures 13 et 14.

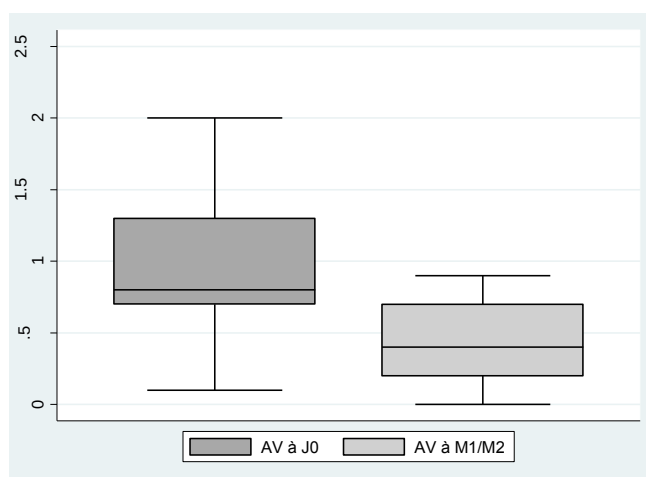
**Figure 13 : OZ 1: effets sur les valeurs de l'OCT**



Médianes : JO =550μ vs M1/M2 =254μ ( $p<0.0001$ )

Nous retrouvons une diminution statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) de l'épaisseur maculaire centrale mesurée à l'OCT entre J0 et M1/M2 de la première injection. La diminution moyenne de l'épaisseur maculaire entre j0 et M1/M2 est de 316μ (SD=134μ).

**Figure 14 : OZ 1: effets sur l'AV**



Médianes : J0=0.8 logmar vs M1/M2= 0.4 logmar ( $p=0.001$ )



Nous retrouvons une amélioration statistiquement significative ( $p = 0,001$ ) de l'acuité visuelle entre J0 et M1/M2 de la première injection. L'amélioration moyenne de l'acuité visuelle est de 0,34 Logmar (SD= 0,38 Logmar).

Les résultats de l'analyse comparée de la réponse anatomique et de la réponse fonctionnelle sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7**

|                            | Delta OCT $\geq 200\mu$ |     |          |
|----------------------------|-------------------------|-----|----------|
|                            | Oui                     | Non | Total    |
| Delta AV $\geq 0,3$ Logmar |                         |     |          |
| Oui                        | 10                      | 3   | 13 (48%) |
| Non                        | 11                      | 3   | 14       |
| Total                      | 21 (78%)                | 6   | 27       |

La fréquence de réponse sur le critère anatomique « efficacité sur l'OCT » est plus élevée que sur le critère fonctionnel « efficacité sur l'AV ». (78% vs 48%,  $p=0.03$ ).

### ***Facteurs associés à la réponse à OZ1***

Nous avons recherché en analyse univariée si des variables testées sont associées de manière significative à la réponse à la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup> à M1/M2. (Tableau 8).

**Tableau 8:** Facteurs associés à l'efficacité d'OZ1 à M1/M2

(Analyse univariée)

| Variable à J0      | Variable à M1M2                 |                                 |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                    | AV $\geq 0,3$ Logmar<br>(OR, p) | OCT $\leq 250$ $\mu$<br>(OR, p) |
| Forme ischémique   | 3.1 (0.18)                      | 9.1 (0.02)                      |
| OM $> 700$ $\mu$   | 5.9 (0.04)                      | 0.6 (0.46)                      |
| AV $\geq 1$ Logmar | 3.1 (0.18)                      | 2.0 (0.41)                      |
| OM $\geq 90$ jours | 0.9 (0.9)                       | 0.7 (0.71)                      |

Les patients présentant un OM  $\geq 700\mu$  répondent mieux pour le critère AV  $\geq 0,3$  logmar (OR=5.9, p=0.04) et les patients ayant une forme ischémique répondent mieux sur le critère OCT  $\leq 250$   $\mu$  (OR=9.1, p=0.02).

### 3. Deuxième injection

#### *Description de la population ayant bénéficié d'une seconde injection*

Au total, 14 patients ont bénéficié d'une réinjection avec un âge moyen de 65 ans. Nous retrouvons 57% de femmes et 43% d'hommes. Les caractéristiques de la population ayant bénéficié d'une réinjection d'Ozurdex<sup>R</sup> sont décrites dans le tableau 9.

**Tableau 9**

---

#### **DESCRIPTION POPULATION BENEFICIAANT D'UNE REINJECTION (N=14)**

---

##### ***Examen de décision de réinjection***

|                                                 |            |
|-------------------------------------------------|------------|
| AV : moyenne (Logmar) : moyenne, SD             | 0.7 (0.3)  |
| OCT : moyenne ( $\mu$ ) : moyenne, SD           | 658 (90)   |
| TO : moyenne (mmHg) : moyenne, SD               | 15.5 (3.4) |
| OM $\geq$ 700 $\mu$ avant la réinjection : N, % | 8 (57 %)   |
| AV $\geq$ 1 Logmar avant la réinjection : N, %  | 5 (35 %)   |
| Forme ischémique : N, %                         | 7 (50 %)   |

##### ***Antécédents ophtalmologiques***

|                                            |         |
|--------------------------------------------|---------|
| Glaucome : N, %                            | 7 (50%) |
| Nombre de traitements hypotonisants : N, % |         |
| 0                                          | 7 (50%) |
| 1                                          | 4 (29%) |
| 2                                          | 2 (14%) |
| 3                                          | 1 (7%)  |

---

### **Effets de la deuxième injection**

Pour 8 patients nous disposons des données de suivi à M1/M2 de la réinjection. L'analyse de l'efficacité de la deuxième injection d'Ozurdex<sup>R</sup> nous montre qu'à M1/M2, 50% des patients ont une amélioration de l'acuité visuelle supérieure à 0,3 logmar, et 50% présentent une épaisseur maculaire centrale  $\leq 250\mu$ .

Au cours du suivi aucun patient n'a eu une augmentation du tonus oculaire non contrôlée par des traitements topiques, et aucun patient n'a dû être opéré de cataracte.

Les critères d'efficacité et de toxicité de la deuxième injection d'Ozurdex<sup>R</sup> sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10 : Effets de la deuxième injection (N=8)**

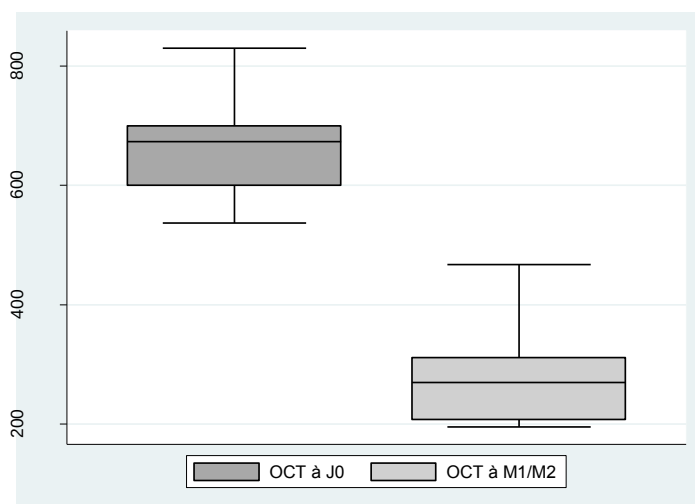
|                                                           | <b>M1/M2</b> |
|-----------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Efficacité</b>                                         |              |
| Amélioration AV $\geq 0,3$ logmar : N, %                  | 4 (50%)      |
| OCT $\leq 250 \mu$ : N, %                                 | 4 (50%)      |
| Diminution OCT $\geq 200 \mu$ : N, %                      | 8 (100%)     |
| <b>Toxicité</b>                                           |              |
| TO $\geq 21$ : N, %                                       | 2 (25%)      |
| Nombre de traitements hypotonisants ajoutés : moyenne, SD | 0,4 (1,1)    |

Pour 8 des 14 patients ayant bénéficié d'une réinjection, nous disposons de données suffisantes pour évaluer l'efficacité et la tolérance à M1/M2.

Dans un cas sur deux nous obtenons une amélioration de l'AV  $\geq 0,3$  logmar et une épaisseur maculaire centrale  $\leq 250 \mu$ , et dans tous les cas une diminution de l'épaisseur maculaire centrale  $\geq 200 \mu$ .

Les valeurs de l'acuité visuelle et de l'OCT à J0 et à M1/M2 de la deuxième injection sont synthétisées dans les figures 15 et 16.

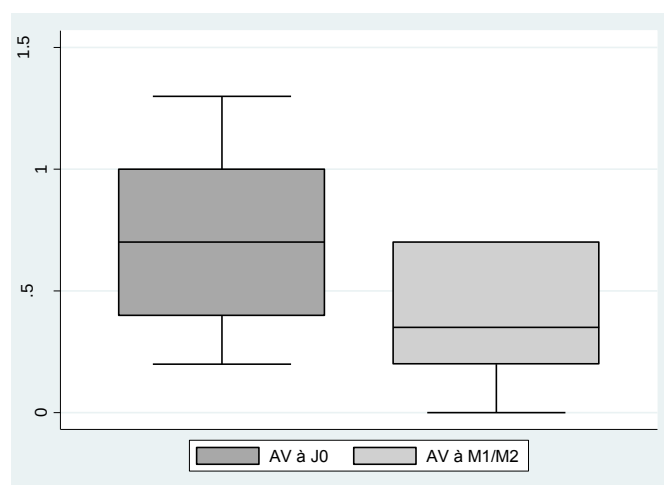
**Figure 15 : OZ 2: effets sur les valeurs de l'OCT**



Médiane J0 = 673μ vs M1/M2= 238μ ( $p < 0.001$ )

Nous retrouvons une diminution statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) de l'épaisseur maculaire centrale mesurée à l'OCT entre J0 et M1/M2 de la deuxième injection. La diminution moyenne de l'épaisseur maculaire est de 389 μ (SD=124μ).

**Figure 16 : OZ 2 : effets sur l'AV**

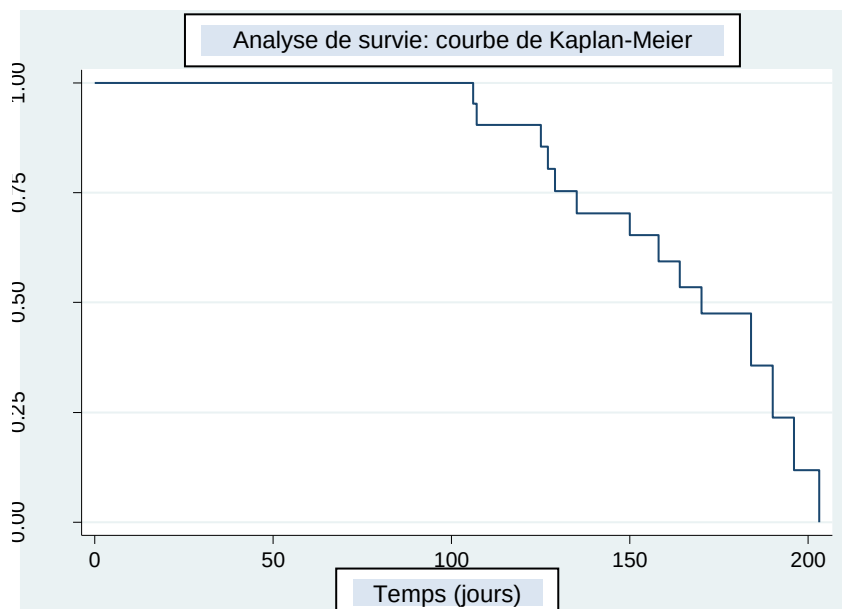


Médiane J0 = 0.7 logmar vs M1/M2 = 0.4 logmar ( $p = 0.04$ )

Nous retrouvons une amélioration statistiquement significative ( $p = 0,04$ ) de l'acuité visuelle entre J0 et M1/M2 de la deuxième injection. L'amélioration moyenne de l'AV est de 0,21 logmar (SD = 0,27).

Le délai moyen entre la première et la deuxième injection d'Ozurdex<sup>R</sup> est de 153 jours (SD = 34), avec des délais allant de 105 jours à 206 jours (Figure 17).

**Figure 17 : Cinétique des réinjections**



L'ancienneté de l'œdème maculaire lors de la deuxième injection d'Ozurdex<sup>R</sup> (depuis le début de symptômes jusqu'à la deuxième injection) est de 555 jours en moyenne (113j à 1948 j).

### ***Facteurs associés à la réinjection : Analyse univariée***

Parmi les variables étudiées seul l'OM  $\geq$  90 jours est associé de manière significative à la réinjection ( $p=0,07$ ). Les patients présentant un OM  $\geq$  90 jours étaient moins réinjectés (HR=0,3) (Tableau 11).

**Tableau 11** : Facteurs associés à la réinjection: analyse univariée

| Variable à J0              | Réinjection (HR, p) |
|----------------------------|---------------------|
| Forme ischémique           | 0.6 (0.51)          |
| OM > 700 $\mu$             | 1.04 (0.94)         |
| AV $\geq$ 1 (Logmar)       | 1.1 (0.81)          |
| OM $\geq$ 90 jours         | 0.3 (0.07)          |
| Phake                      | 4.5 (0.16)          |
| Efficacité d'OZ1 sur AV*   | 0.7 (0.6)           |
| Efficacité d'OZ1 sur OCT** | 1.3 (0.6)           |

*\*Efficacité d'OZ1 sur AV = Amélioration  $\geq$  0,3 logmar à M1/M2 de la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup>*

*\*\*Efficacité d'OZ1 sur OCT= OCT  $\leq$  250  $\mu$  à M1/M2 de la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup>*

Nous ne retrouvons pas de corrélation entre l'efficacité d'OZ1 sur l'OCT ou sur l'AV et l'existence d'une réinjection.

### ***Facteurs associés à la réinjection : analyse multivariée***

En analyse multivariée, nous retrouvons deux tendances ( $p = 0,2$ ). Pour l'OM  $\geq 90$  jours au moment de la première injection, nous retrouvons un Hazard Ratio de 0,4 ce qui correspond à un effet protecteur. Chez les patients phakes à j0, nous retrouvons un Hazard Ratio de 3,7 ce qui correspond à une augmentation du risque de réinjection (Tableau 12).

**Tableau 12**

| Variable      | Hazard ratio (IC 95) | p   |
|---------------|----------------------|-----|
| OM > 90j à j0 | 0,4                  | 0,2 |
| Phake à j0    | 3,7                  | 0,2 |



# DISCUSSION

Ce travail montre l'utilisation de l'Ozurdex<sup>R</sup> au CHRU de Lille au cours de la première année ayant suivi l'AMM et le remboursement par la sécurité sociale de ce traitement. Nous avons étudié l'efficacité, la toxicité ainsi que les facteurs influençant le retraitement dans la réalité de l'exercice clinique quotidien sur une période de 10 mois.

## 1. Principaux résultats et points forts de l'étude

L'intérêt de la nature rétrospective de ce travail est de montrer la manière dont ce nouveau traitement est utilisé en réalité, sans protocole d'inclusion ni protocole de suivi. Ainsi ce travail correspond aux résultats que chaque praticien peut être amené à rencontrer dans son activité courante.

Nous remarquons que le traitement est efficace sur l'épaisseur rétinienne et sur l'AV à M1/M2, avec une efficacité plus importante sur l'anatomie que sur la fonction.

Il ne semble pas exister de différence d'efficacité à M1/M2 de la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup> pour les critères  $AV \geq 0,3$  Logmar et  $OCT \leq 250\mu$  chez les patients présentant une acuité visuelle non chiffrable en ETDRS ainsi que pour les OM anciens. Pour les œdèmes maculaires de plus de  $700\mu$  nous retrouvons une plus grande efficacité sur le critère  $AV \geq 0,3$  Logmar ( $OR=5.9$  ;  $p=0.04$ ). Pour les formes ischémiques nous retrouvons une plus grande efficacité sur le critère  $OCT \leq 250\mu$  ( $OR=9,1$  ;  $p=0,02$ ) sans qu'il ne semble exister de différence d'efficacité sur le critère  $AV \geq 0,3$  Logmar. Par ailleurs, les patients glaucomateux ayant plus d'une molécule hypotonisante présentent une bonne tolérance.

Dans ce travail nous remarquons que les résultats de l'examen à M1/M2 ne présagent pas du risque de réinjection. Il apparaît nécessaire dans le suivi de l'œdème maculaire de l'OVCR traitée par Ozurdex<sup>R</sup> d'effectuer :

- un examen à J7 pour rechercher une efficacité précoce et des effets secondaires notamment une endophtalmie ou une atteinte oculaire liée à la technique d'injection ;
- un examen à M2 pour évaluer le pic d'efficacité et le pic d'hypertonie ;

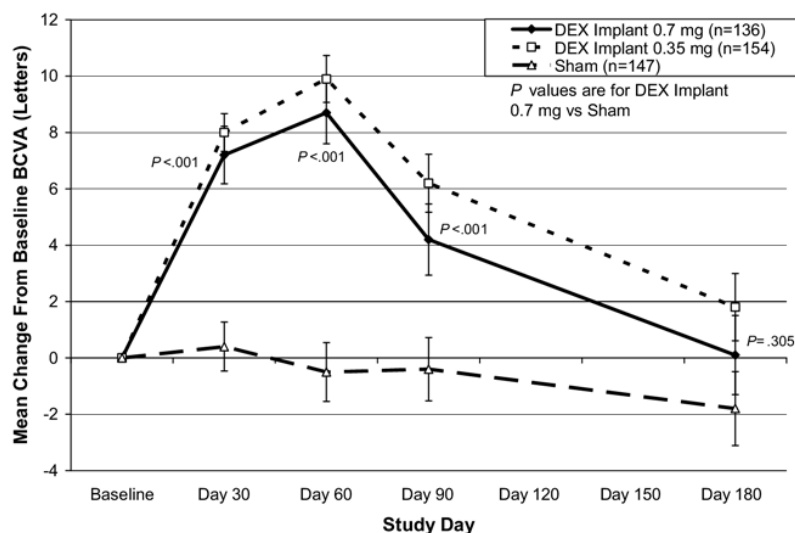
- un suivi régulier ultérieur afin de rechercher une récurrence et d'évaluer la nécessité d'un retraitement.

Ceci n'est valable que pour l'évaluation de l'œdème maculaire et le suivi doit être adapté au patient et à la forme clinique de la maladie.

## 2. Limites de l'étude

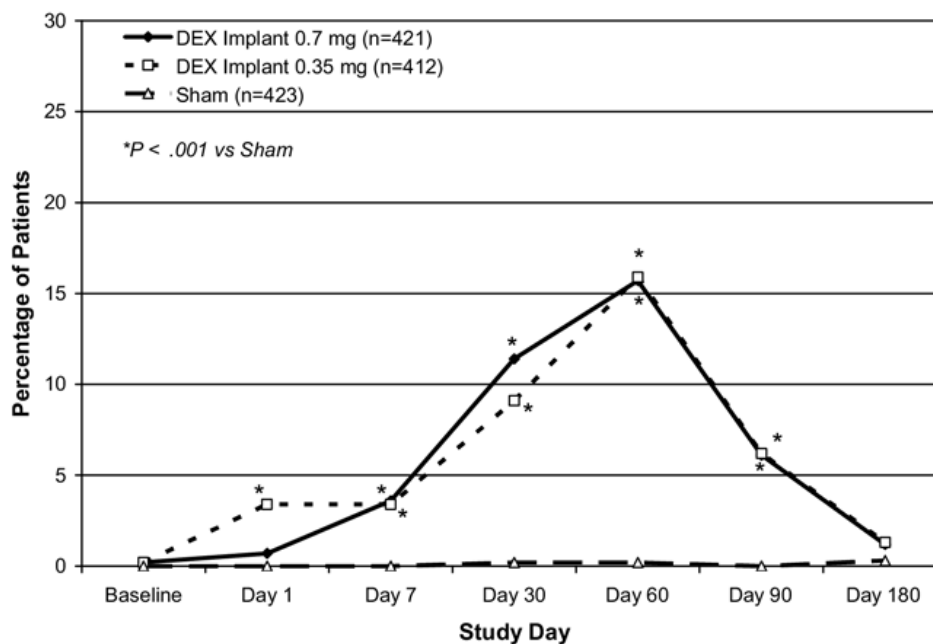
Cette étude est rétrospective, monocentrique, sans suivi protocolisé des patients. L'examen à M2 de l'IVT semble être le plus pertinent puisqu'il correspond au pic d'efficacité et d'hypertonie (Figures 18 et 19). Etant donnée la nature rétrospective de ce travail et l'absence de protocole de suivi standardisé il existe de nombreuses données manquantes. Quand nous ne disposons pas des données de l'examen à M2, nous nous sommes servi des données de l'examen de M1 qui correspond au pic d'efficacité et d'hypertonie le plus proche de ce qui est retrouvé à M2, bien que légèrement inférieur (Figures 18 et 19). Ce biais aurait donc une tendance à minimiser nos résultats en termes d'efficacité et de toxicité.

**Figure 18 :** Changement moyen par rapport à l'acuité visuelle initiale dans l'étude GENEVA (55)



Sur ce schéma nous voyons que le pic d'efficacité se situe à M2, avec un pic proche à M1 et plus bas à M3.

**Figure 19** : Pourcentage de PIO  $\geq 25$  mmHg en fonction du temps dans l'étude GENEVA (55)



Sur ce schéma nous voyons que le pic d'hypertonie se situe à M2, avec un pic proche à M1 et plus bas à M3.

Nous disposons d'un recul limité. Il paraît nécessaire au vu de l'évolution naturelle de la maladie d'effectuer plusieurs réinjections afin de « passer le cap » de l'œdème maculaire. Un recul plus grand permettrait d'évaluer le taux de cataracte et l'influence d'une exposition prolongée aux corticoïdes puisque nous savons que le taux de glaucome cortico-induit augmente avec l'exposition aux corticoïdes (64).

Nous disposons d'un effectif limité, notamment concernant la population réinjectée, qui implique un manque de puissance dans nos analyses. Nous n'avons pas pu réaliser d'analyse en multivarié des facteurs associés à l'efficacité de OZ1 en raison d'un manque d'événements d'intérêt, sachant qu'il est habituellement recommandé de mettre une variable dans le modèle pour au moins 7 événements (63). Il serait intéressant d'affiner ces résultats en répliquant les analyses sur une plus grande cohorte de patients afin de valider les tendances observées et de réaliser des analyses multivariées.

Nous n'avons pas pu évaluer le critère de récurrence après traitement car nous n'avons pas suivi les patients selon un protocole établi par avance. Si nous définissons ce critère comme l'augmentation d'une valeur (OCT ou AV) à deux examens consécutifs, il n'existe aucune récurrence dans notre effectif.

### **3. Comparaison à l'étude GENEVA**

Nous avons choisi de n'étudier que les OVCR, en excluant les OBVR. En effet depuis la publication de la BVOS (65) et de la CVOS (24) le traitement de référence de l'OBVR est le laser focal et celui de l'OVCR l'observation, ce qui est sous tendu par des mécanismes et des pronostics différents nécessitant des évaluations séparées.

Les critères d'inclusion de ce travail sont plus larges que ceux de l'étude GENEVA (54). L'étude GENEVA n'inclue que les patients dont l'AV est comprise entre 20/50 et 20/200, soit seulement 48% des patients présentant une OVCR (24). Nous avons inclus les patients sans restriction concernant l'acuité visuelle initiale car pour des acuités visuelles initialement très basses, une amélioration de 0,3 logmar ou plus entraîne un bénéfice réel, même si le gain n'est pas chiffrable en acuité visuelle ETDRS (ce qui est moins parlant).

Contrairement à l'étude GENEVA, nous avons inclus les formes ischémiques - pour lesquelles l'AMM stipule qu'il n'est pas recommandé de traiter - car il existe 34% de conversion à la forme ischémique à 3 ans (24), et qu'il est donc important de connaître l'efficacité de ce traitement dans ces cas. L'Ozurdex<sup>R</sup> possède un effet anti-VEGF qui aide à la restitution de l'intégrité de la BHR au niveau maculaire mais qui agit également sur la rétine périphérique, ce qu'il conviendrait d'évaluer dans une autre étude.

Nous avons inclus, contrairement à GENEVA, les œdèmes maculaires de plus de 9 mois (durée moyenne des OM = 453 jours, 69% ≥ 90 jours), car n'ayant pas de restrictions concernant la forme perfusée ou non de l'OVCR dans l'inclusion de nos patients, nous ne pâtissons pas non plus de l'atteinte des photorécepteurs due à un œdème maculaire de longue date. En outre l'arrivée de ce nouveau traitement sur le marché a été l'occasion pour les médecins du service de proposer une prise en

charge a des patients présentant un œdème maculaire ancien en échec thérapeutique avec les traitements conventionnels, ou réinjectés de manière trop fréquente avec les anti-VEGF.

Nous avons inclus des patients ayant déjà reçu auparavant un traitement corticoïde sous conjonctival et/ou anti-VEGF intravitréen, pour lesquels il est difficile d'évaluer l'influence de ces traitements préalables et de l'ancienneté de l'OM sur les résultats que nous obtenons. Il paraît plausible d'affirmer que les traitements antérieurement reçus ont apporté un bénéfice pour la préservation des photorécepteurs en limitant l'œdème maculaire. Dans ce travail, les œdèmes maculaires sont donc anciens, mais leur potentiel fonctionnel est probablement meilleur qu'un œdème maculaire de même ancienneté et naïf de tout traitement.

La population incluse comporte 36% de patients glaucomateux au moment de la décision de traitement. Contrairement à l'étude GENEVA, nous avons inclus les patients ayant comme traitement plus d'une molécule hypotonisante. Ils représentent 17% des patients ayant bénéficié de la première injection. Il paraît important de bien connaître la tolérance du traitement chez ces patients puisqu'il existe une corrélation connue entre glaucome et OVR.

#### **4. Principaux résultats et hypothèses physiopathologiques**

Les patients ont été vus par un ophtalmologiste en moyenne 80 jours après l'apparition des symptômes liés à l'OM. Dans un tiers des cas ce délai était imputable au patient, soit qu'il ait tardé à consulter, soit qu'il n'ait pas pu consulter avant ; et dans deux tiers des cas ce délai était imputable à l'ophtalmologiste traitant. Les délais de consultation dus aux patients sont difficilement compressibles, et liés entre autre à des campagnes d'information sur la nécessité de consulter en cas de BAV. Pour les délais imputables à l'ophtalmologiste traitant, ils sont probablement associés d'une part aux plannings de consultation chargés, mais pour une certaine part aussi au fait que pendant longtemps il n'existait pas de traitement de ces OM, et qu'ils n'étaient pas habitués à adresser leurs patients pour cette nouvelle thérapeutique. Ce délai devrait donc prochainement diminuer avec la diffusion des retours d'expérience sur l'Ozurdex<sup>R</sup>.

L'analyse de l'efficacité montre une amélioration de l'AV de plus de 0,3 logmar dans 48% des cas, contre 29% à M2 dans l'étude GENEVA, ce qui pourrait être dû au fait que nous avons inclus des acuités visuelles plus basses présentant une tendance à avoir une meilleure récupération visuelle (OR=3,1), sans que ce résultat ne soit statistiquement significatif ( $p=0,18$ ). Les OVCR présentant une acuité visuelle basse sont de mauvais pronostic (24). Cependant les possibilités d'obtenir une amélioration de l'AV  $\geq 0,3$  logmar pour les AVi  $\geq 1$  logmar n'est pas décrit dans l'étude GENEVA. Nos résultats semblent montrer qu'il est légitime de traiter les patients présentant une AV  $\geq 1$  logmar.

Les OVCR de forme ischémique présentent un mauvais pronostic fonctionnel (24). Les possibilités d'obtenir une amélioration de l'AV  $\geq 0,3$  logmar pour les formes ischémiques n'est pas décrite dans GENEVA. Les recommandations, corroborées par l'AMM, sont de ne pas traiter par Ozurdex<sup>R</sup> les formes ischémiques d'OVCR (66). Cependant nous remarquons que l'inclusion des patients ayant une forme ischémique n'impacte pas l'efficacité du traitement à la baisse puisqu'il semble y avoir également une tendance (OR=3,1), non significative ( $p=0,18$ ), à obtenir une meilleure réponse fonctionnelle. Nos résultats semblent donc légitimer le traitement des patients présentant une forme ischémique d'OVCR.

Nous avons recherché des facteurs associés à l'efficacité de la première injection d'Ozurdex<sup>R</sup>, et il apparaît que les œdèmes maculaires dont l'épaisseur initiale est  $\geq 700\mu$  ont plus de chances d'avoir un gain d'AV  $\geq 0,3$  à M1/M2 (OR=5,9,  $p=0,04$ ). Il est montré dans la littérature que dans 79% des cas d'OM  $\geq 700\mu$ , l'OVCR est de forme ischémique avec ischémie maculaire dans 27% des cas. Par ailleurs, dans ces cas, les chances de retrouver une AV  $\geq 5/10$  est quasiment nulle (67). Malgré le mauvais pronostic de ces formes cliniques, nos résultats montrent qu'il est fondé de proposer une injection intravitréenne d'implant à libération prolongée de dexaméthasone. La libération plus importante de VEGF dans les formes ischémiques entraîne des épaississements maculaires plus importants, mais les lésions induites par l'ischémie maculaire peuvent être retardées comme il est habituel de voir dans la maculopathie ischémique du diabétique. En effet, le degré d'ischémie est variable et la rétine externe reste perfusée par la choroïde. Ainsi ces œdèmes maculaires de plus de  $700\mu$  ont une fonction très altérée qui peut bien récupérer dans un premier temps, avant qu'une possible atteinte liée à l'ischémie ne s'installe.

Les formes ischémiques ont un OR de 9,1 ( $p=0,02$ ) d'arriver à une épaisseur maculaire  $\leq 250 \mu$  à M1/M2. Pour ces patients, la diminution de l'épaisseur rétinienne résulte de l'association des effets du traitement et des effets de l'atrophie rétinienne associée à l'ischémie.

L'étude de la toxicité du traitement s'est focalisée sur l'hypertonie. En effet l'étude de l'opacification cristallinienne liée au traitement ne nous a pas semblé pertinente car nous n'avons pas un recul suffisant pour voir apparaître les cataractes corticoinduites. De plus il s'agit d'un travail rétrospectif avec une évaluation du grade d'opacification cristallinienne subjectif, non relevée de manière systématique par les examinateurs et difficile à grader avec précision.

Le pic d'hypertonie a été démontré, survenant à M2 du traitement. Nous retrouvons 29% de tonus  $\geq 21\text{mmHg}$  à M1/M2 avec 0,6 molécule hypotonisante ajoutée en moyenne à M1/M2. Tous les patients ayant présenté une hypertonie ont été contrôlés rapidement par l'adjonction d'une ou deux molécules hypotonisantes sans qu'aucun n'ait nécessité de chirurgie filtrante.

Chez les patients réinjectés, la deuxième injection a été réalisée en moyenne 153 jours après la première. Il s'agit d'un nouveau traitement pour lequel les praticiens avaient initialement de la retenue à effectuer deux injections trop rapprochées, ne disposant que de peu de recul sur cette nouvelle thérapeutique. Nous avons remarqué en fin de période d'inclusion une tendance à réduire le délai de réinjection. L'expérience des praticiens, tant pour la technique d'injection que pour l'efficacité du produit sur leurs patients, est sans doute à l'origine de cette réduction des délais.

L'analyse des facteurs associés à une réinjection montre que les patients ayant un œdème maculaire de plus de 90 jours ont une tendance ( $\text{OR}=0.4$  ;  $p=0.2$ ) à être moins réinjectés que les autres. Chez ces patients, il paraît plausible que l'efficacité soit moindre en terme de gain d'acuité visuelle lors de la première injection étant données les altérations de la rétine associées à l'ancienneté de l'œdème maculaire. Devant l'absence d'efficacité de la première injection, les ophtalmologistes référents n'ont donc pas proposé de seconde injection.

Enfin, l'analyse des facteurs associés à une réinjection ne montre pas de corrélation avec l'efficacité sur l'AV ou sur l'OCT de la première injection, c'est-à-dire que le

succès d'une première injection n'influe pas sur le risque d'être réinjecté. En effet d'autres facteurs rentrent en compte : l'âge, la tolérance, la disponibilité du patient, sa motivation, etc.

L'efficacité et la tolérance de la deuxième injection d'Ozurdex<sup>R</sup> semblent équivalentes à celle de la première injection, avec une diminution majorée de l'épaisseur maculaire  $\geq 200\mu$  (100%). Les deux populations ne sont cependant pas comparables et l'effectif des patients réinjectés est de petite taille (N=8). Ces résultats corroborent ceux des résultats à un an de l'étude GENEVA, qui montrent que l'efficacité et la tolérance d'une deuxième injection à 6 mois est similaire à celle de la première injection.



## CONCLUSION

Ce travail correspond aux résultats que chaque praticien peut être amené à rencontrer dans son activité courante.

Nous remarquons que les implants intravitréens de dexaméthasone sont efficaces et bien tolérés dans le traitement des OVCR bien que nous ayons inclus des formes plus sévères que dans l'étude princeps. Il ne semble pas exister de différence d'efficacité pour des catégories de patients qui étaient exclues de l'étude GENEVA, à savoir les formes ischémiques d'OVCR et les patients ayant une acuité visuelle initiale basse ( $\geq 1$  logmar). Par ailleurs le profil de tolérance est bon pour les patients glaucomateux traités par plus d'une molécule hypotonisante.

La place de cette nouvelle thérapeutique dans le traitement des OM d'autres étiologies ainsi que l'efficacité comparée avec les anti-VEGF reste à déterminer et sera l'objet de prochaines publications.

## TROISIEME PARTIE : Discussion

Au cours d'une OVCR, l'œdème maculaire est une cause majeure de perte de vision. Jusqu'à l'obtention de l'AMM pour un implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex<sup>R</sup>) puis pour un anti-VEGF (Lucentis<sup>R</sup>), le traitement standard était l'observation et la surveillance. Le grid maculaire n'a pas fait la preuve de son efficacité dans cette indication et la surveillance rapprochée avait comme principal intérêt de dépister et de traiter les formes ischémiques et la néovascularisation.

Dans ce travail nous n'avons pris en compte que les OVCR. En effet, depuis la publication des conclusions du Branch Vein Occlusion Study group (BVOS) en 1984 (69) le traitement standard des OM dus aux OBVR est le laser focal. La prise en charge et le pronostic de l'œdème maculaire dans ces deux formes d'OVR n'étant pas la même il convient d'évaluer distinctement tout nouveau traitement pour ces deux formes. Il s'agit là d'une limite de l'étude GENEVA, qui n'a pas évalué l'efficacité de l'Ozurdex<sup>R</sup> comparé au laser focal dans les OBVR et qui n'a pas distingué OBVR et OVCR dans son critère principal d'efficacité, même si une analyse de sous-groupe a été réalisée.

Aujourd'hui nous disposons de différentes thérapeutiques ciblées sur l'œdème maculaire et ayant fait la preuve de leur efficacité. L'Ozurdex<sup>R</sup> présente l'avantage d'avoir une efficacité prolongée par rapport aux anti-VEGF et d'agir sur les voies de l'inflammation, mais présente l'inconvénient d'une injection nécessitant un apprentissage avec par ailleurs des effets secondaires notables comme l'hypertonie et la cataracte pour lesquelles nous ne disposons actuellement que de peu de recul. Les anti-VEGF quant à eux nécessitent des réinjections plus fréquentes mais ne présentent pas les inconvénients des effets secondaires locaux et leur injection est plus facile.

Concernant l'Ozurdex<sup>R</sup>, la principale limite à la diminution du délai de réinjection est l'hypertonie dont le pic survient à M2 et dont le risque décroît progressivement

jusqu'à M6 (54, 55). Chez le singe, on a démontré que la pharmacocinétique de l'Ozurdex<sup>R</sup> distingue deux phases: une première phase de haute concentration intravitréenne allant de J0 à J60, puis une deuxième phase de faible concentration allant de J90 à J180 (58). La pharmacocinétique n'est pas différente chez le patient vitréctomisé (70). Dans ce contexte, il paraît donc possible de proposer une réinjection avant le 6ème mois contrairement au protocole de l'étude GENEVA, cependant une réinjection avant le 3ème mois pourrait impliquer une très haute concentration intravitréenne de dexaméthasone et se compliquer d'hypertonie réfractaire.

Le délai optimal de réinjection en cas de persistance ou de récurrence de l'OM reste à déterminer et devrait être adapté à chaque patient, mais ce travail ainsi que les premiers résultats d'études en cours similaires montrent la possibilité de réinjecter avant le 6ème mois. Par ailleurs il semble possible de proposer si nécessaire une réinjection à partir du 3ème mois en l'absence d'effets secondaires consécutifs à la 1ère injection.

Nous sommes donc à un tournant dans la prise en charge des OVCR, avec deux axes thérapeutiques efficaces sur l'œdème maculaire.

Le bénéfice de l'Ozurdex<sup>R</sup> a été évalué dans le sous-groupe OVCR de l'étude GENEVA entre 8 et 9 lettres ETDRS au pic d'activité à J60. Au total 29% des patients de la population générale de l'étude présentent un gain d'acuité visuelle  $\geq 15$  lettres au pic d'activité. Le bénéfice de Lucentis<sup>R</sup> a été évalué dans l'étude CRUISE (50) avec un gain moyen de 14,9 lettres après une IVT mensuelle pendant les 6 premiers mois de 0,5 mg de ranibizumab.

Ces résultats, certes tout à fait importants, doivent être relativisés. En effet il s'agit d'une à trois lignes d'acuité visuelle en moyenne pour des procédures qui présentent des risques immédiats et retardés pour la dexaméthasone, et qui sont lourdes et répétées pour le ranibizumab. Cependant les patients présentant une AV basse ont un réel bénéfice à obtenir une amélioration de 0,3 Logmar, même si il s'agit de passer de CLD à 1 mètre à CLD à 30 cm puisqu'il s'agit d'un doublement de l'acuité visuelle. Ils ont fréquemment des comorbidités générales (liée à l'âge, cardiovasculaires, diabète) et il est donc important de préserver le maximum d'une acuité

visuelle souvent diminuée du fait des comorbidités locales (glaucome, cataracte) afin de favoriser le plus possible le maintien de leur autonomie.

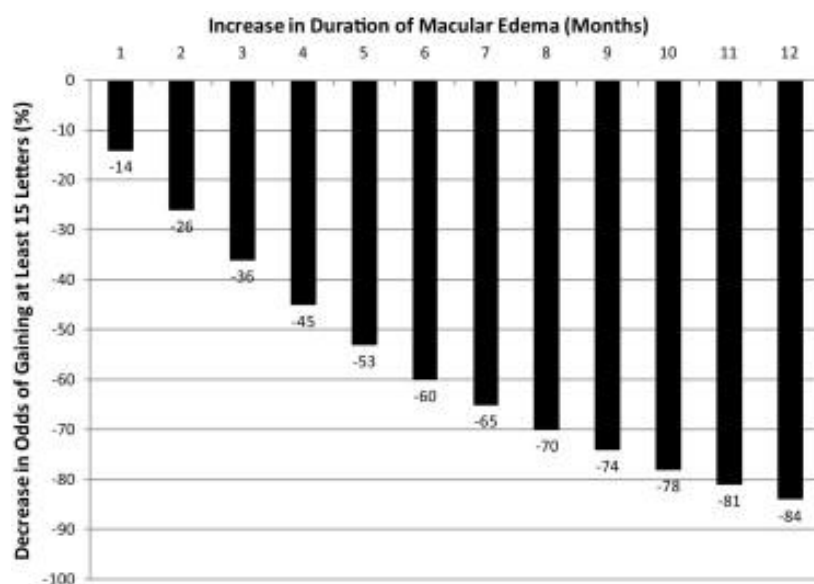
Par ailleurs, l'efficacité ne se mesure pas uniquement sur l'acuité visuelle mais également sur le maintien d'une anatomie rétinienne minimisant les dégâts au long cours sur les photorécepteurs, et permettant ainsi de passer le cap de l'œdème maculaire des OVCR.

Dans l'étude GENEVA, les patients randomisés dans le groupe sham pendant les 6 premiers mois de l'étude répondent à une injection retardée au 6ème mois, mais moins bien que les patients ayant été traité dès la première phase de l'étude (54). Ces résultats montrent que le traitement de l'œdème maculaire des OVCR doit avoir un double objectif : d'une part l'amélioration rapide et prolongée de l'acuité visuelle du patient afin de maintenir le plus possible une autonomie et un confort de vision, et d'autre part la préservation d'une anatomie et d'une physiologie rétinienne la plus normale possible afin de prévenir la survenue des séquelles fonctionnelles associées à un OM prolongé.

Les traitements actuellement disponibles sont des traitements symptomatiques agissant sur l'OM, or il semble également exister un rôle important de l'altération de l'homéostasie et de la détoxification rétinienne dans la dégradation de l'AV associée aux OVR (46).

Récemment, on a montré que le traitement précoce de l'œdème maculaire par Ozurdex<sup>R</sup> dans les OVR améliore le gain final d'acuité visuelle (62) (Figure 20).

**Figure 20 :** Chances d’obtenir un gain d’AV de 15 lettres en fonction de l’ancienneté de l’OM (62)



Actuellement, le traitement précoce est la principale arme thérapeutique contre les altérations rétiniennes dues à un œdème maculaire persistant.

Dans l’avenir nous pouvons espérer une meilleure connaissance des mécanismes de l’OM, de l’atteinte des photorécepteurs associée aux OVR et du mécanisme de leur formation, afin de développer des thérapeutiques plus ciblées et plus performantes.

Les principales causes d’œdème maculaires sont le diabète, l’inflammation et les OVR. Il existe d’autres étiologies mais dans tous les cas il est retrouvé un mécanisme commun de formation de l’œdème. Comme dans l’OVR, il y a initialement une rupture de la BHR dont la genèse et l’entretien est médiée par des molécules des voies de l’inflammation ainsi que par le VEGF.

Si l’œdème maculaire ne peut être isolé de sa pathologie causale, il peut toutefois être envisagé comme une maladie en soi avec une thérapeutique commune indépendamment de la cause.

Les corticoïdes et les anti-VEGF ciblent les principaux mécanismes d’altération de la barrière hématorétinienne et sont tous deux à l’étude dans différentes étiologies

d'œdèmes maculaires : l'OVR, l'œdème maculaire diabétique, les œdèmes maculaires associés aux uvéites et le syndrome d'Irvine-Gass.

Ces deux classes thérapeutiques ont obtenu une AMM dans le traitement des OM compliquant les OVR mais sans que l'une des deux molécules n'ait prouvé de supériorité par rapport à l'autre puisque les études princeps ne sont pas comparables : les populations de ces études sont différentes en termes d'AV initiale, d'épaisseur centrale rétinienne initiale, d'ancienneté des OVR incluses et le critère de jugement principal est différent.

Le rapport de la commission de transparence de l'HAS à propos de l'Ozurdex<sup>R</sup> publié le 17 novembre 2010 stipule que l'efficacité de la dexaméthasone en implant intravitréen est modeste et limité dans le temps, que son intérêt de santé publique est faible, que son rapport efficacité/effets indésirables est moyen mais qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques (L'AMM du Lucentis<sup>R</sup> dans cette indication n'a été obtenue que quelques mois après) le service médical rendu par cette thérapeutique est important.

Une étude comparant le ranibizumab à l'implant intravitréen de dexaméthasone dans la prise en charge des œdèmes maculaires des OBVR est en cours, menée par le laboratoire Allergan sous le nom de COMO, et permettra sans doute de mieux connaître la place de chacune de ces thérapeutiques dans le traitement de cette pathologie.

Ces thérapeutiques représentent un réel progrès scientifique et apportent beaucoup pour la prise en charge des patients en ophtalmologie, mais il faut garder à l'esprit qu'elles agissent sur le symptôme et non sur la cause et que la prévention des facteurs de risque d'occlusion veineuse rétinienne reste la première ligne du traitement.

## TABLE DES ILLUSTRATIONS : Tableaux

|                                                                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLEAU 1 : LES MODALITES D'ADMINISTRATION TRADITIONNELLES DE<br>DEXAMETHASONE ENTRAINENT DES CONCENTRATIONS<br>INTRAVITRENNES SUB-OPTIMALES ET DES CONCENTRATIONS<br>SERIQUES ELEVEES..... | 31 |
| TABLEAU 2 : RESULTATS DES MODIFICATIONS DE L'ACUITE VISUELLE<br>A 12 MOIS.....                                                                                                              | 32 |
| TABLEAU 3: PUISSANCE RELATIVE DES DIFFERENTS CORTICOSTEROIDES                                                                                                                               | 36 |
| TABLEAU 4: COMPARATIF DES ECHELLES D'ACUITE VISUELLE .....                                                                                                                                  | 47 |
| TABLEAU 5: DESCRIPTION DE LA POPULATION AU MOMENT DE LA<br>PREMIERE INJECTION.....                                                                                                          | 51 |
| TABLEAU 6: EFFETS DE LA PREMIERE INJECTION.....                                                                                                                                             | 52 |
| TABLEAU 7: ANALYSE COMPAREE DES EFFETS ANATOMIQUES ET<br>FONCTIONELS DE OZ1 .....                                                                                                           | 55 |
| TABLEAU 8: FACTEURS ASSOCIES A L'EFFICACITE D'OZ1 A M1/M2 .....                                                                                                                             | 56 |
| TABLEAU 9: DESCRIPTION DE LA POPULATION BENEFICIANT D'UNE<br>DEUXIEME INJECTION .....                                                                                                       | 57 |
| TABLEAU 10: EFFETS DE LA DEUXIEME INJECTION.....                                                                                                                                            | 58 |
| TABLEAU 11: FACTEURS ASSOCIES A LA REINJECTION: ANALYSE<br>UNIVARIEE .....                                                                                                                  | 61 |
| TABLEAU 12: FACTEURS ASSOCIE A LA REINJECTION: ANALYSE<br>MULTIVARIEE .....                                                                                                                 | 62 |

# TABLE DES ILLUSTRATIONS : Figures

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURE 1: PHOTOGRAPHIE DU FOND D'ŒIL .....                                                                                                                               | 16 |
| FIGURE 2: STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE DES CAPILLAIRES RETINIENS<br>CHEZ LE RONGEUR.....                                                                                  | 17 |
| FIGURE 3: ZONE AVASCULAIRE CENTRALE (3).....                                                                                                                             | 18 |
| FIGURE 4: OVCR.....                                                                                                                                                      | 20 |
| FIGURE 5: OCT D'UN ŒDEME MACULAIRE COMPLIQUANT UNE OVCR .....                                                                                                            | 26 |
| FIGURE 6: MODIFICATION DE L'ACUITE VISUELLE AU COURS DU TEMPS<br>APRES INJECTION INTRAVITREENNE MENSUELLE DE RANIBIZUMAB,<br>ETUDE CRUISE (50) .....                     | 33 |
| FIGURE 7: SYSTEME DE DELIVRANCE DE L'IMPLANT INTRAVITREEN DE<br>DEXAMETHASONE (48).....                                                                                  | 35 |
| FIGURE 8: IMPLANT OZURDEX <sup>R</sup> VISIBLE EN LAMPE A FENTE.....                                                                                                     | 37 |
| FIGURE 9: CONCENTRATION DE DEXAMETHASONE EN FONCTION DU TEMPS<br>APRES INJECTION D'OZURDEX <sup>R</sup> DANS LA RETINE, LE VITRE ET LE<br>PLASMA CHEZ LE SINGE (58)..... | 39 |
| FIGURE 10: OZURDEX <sup>R</sup> .....                                                                                                                                    | 45 |
| FIGURE 11: EVOLUTION DES VALEURS DE L'EPAISSEUR MACULAIRE<br>CENTRALE A L'OCT APRES OZ1.....                                                                             | 53 |
| FIGURE 12: EVOLUTION DES VALEURS DE L'AV APRES OZ1.....                                                                                                                  | 53 |
| FIGURE 13: OZ 1: EFFETS SUR LES VALEURS DE L'OCT .....                                                                                                                   | 54 |
| FIGURE 14: OZ 1: EFFETS SUR L'AV .....                                                                                                                                   | 54 |
| FIGURE 15: OZ 2: EFFETS SUR LES VALEURS DE L'OCT .....                                                                                                                   | 59 |
| FIGURE 16: OZ 2: EFFETS SUR L'AV .....                                                                                                                                   | 59 |
| FIGURE 17: CINETIQUE DES REINJECTIONS .....                                                                                                                              | 60 |
| FIGURE 18: CHANGEMENT MOYEN PAR RAPPORT A L'ACUITE VISUELLE<br>INITIALE DANS L'ETUDE GENEVA (55).....                                                                    | 64 |
| FIGURE 19: POURCENTAGE DE PIO $\geq$ 25 MMHG EN FONCTION DU TEMPS<br>DANS L'ETUDE GENEVA (55) .....                                                                      | 65 |
| FIGURE 20: CHANCES D'OBTENIR UN GAIN D'AV DE 15 LETTRES EN<br>FONCTION DE L'ANCIENNETE DE L'OM .....                                                                     | 75 |



# BIBLIOGRAPHIE

1. Pournaras JC. Pathologies vasculaires oculaires. Rapport de la société française d'ophtalmologie. Masson. 2008.
2. Paques M, Tadayoni R, Sercombe R, Laurent P, Genevois O, Gaudric A, et al. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Nov;44(11):4960-7.
3. Kanski JJ, Milewski SA, Bertil E, Tanner V. Les pathologies du fond d'oeil. Elsevier. 2006.
4. Hayreh SS. Occlusion of the central retinal vessels. *Br J Ophthalmol*. 1965 Dec;49(12):626-45.
5. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica*. 2011;226(1):4-28.
6. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):313-9 e1.
7. Green WR, Chan CC, Hutchins GM, Terry JM. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:371-422.
8. Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol*. 1997 Aug;81(8):698-704.
9. Tameesh MK, Lakhanpal RR, Fujii GY, Javaheri M, Shelley TH, D'Anna S, et al. Retinal vein cannulation with prolonged infusion of tissue plasminogen activator (t-PA) for the treatment of experimental retinal vein occlusion in dogs. *Am J Ophthalmol*. 2004 Nov;138(5):829-39.
10. Coscas G, Dhermy P. Occlusions veineuses réiniennes. Rapport de la société française d'ophtalmologie. Masson. 1978.
11. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol*. 1994 Apr 15;117(4):429-41.

12. Donati G, Pournaras JC, Pizzolato GP, Tsacopoulos M. Decreased nitric oxide production accounts for secondary arteriolar constriction after retinal branch vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Jun;38(7):1450-7.
13. Wong TY, Larsen EK, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BE, et al. Cardiovascular risk factors for retinal vein occlusion and arteriolar emboli: the Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005 Apr;112(4):540-7.
14. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2000;98:133-41; discussion 41-3.
15. Hayreh SS, Zimmerman MB, Beri M, Podhajsky P. Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2004 Jan;111(1):133-41.
16. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1996 May;114(5):545-54.
17. Mansour AM, Walsh JB, Goldberger S, Henkind P. Role of diabetes mellitus on the natural history of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 1992;204(2):57-62.
18. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1993 Sep 15;116(3):286-96.
19. Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, et al. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2010 Dec;128(12):1533-8.
20. Christoffersen NL, Larsen M. Pathophysiology and hemodynamics of branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1999 Nov;106(11):2054-62.
21. Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A. Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J*. 2008 Dec;38(12):904-10.
22. Tsaloumas MD, Kirwan J, Vinall H, O'Leary MB, Prior P, Kritzinger EE, et al. Nine year follow-up study of morbidity and mortality in retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2000 Dec;14(Pt 6):821-7.
23. McIntosh RL, Rogers SL, Lim L, Cheung N, Wang JJ, Mitchell P, et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1113-23 e15.

24. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997 Apr;115(4):486-91.
25. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983 May;90(5):484-7.
26. Glacet-Bernard A. Occlusions veineuses réiniennes: Bulletin des Sociétés d'Ophtalmologie de France. 2011.
27. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2008 Dec;2(4):919-30.
28. Coscas G, Gaudric A. Natural course of nonaphakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984 May;28 Suppl:471-84.
29. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol*. 1999;97(3-4):239-49.
30. Hardarson SH, Stefansson E. Oxygen saturation in central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2010 Dec;150(6):871-5.
31. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Sone T, Hori S. Increase of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humour of patients with macular oedema and central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol*. 2010 Sep;88(6):646-51.
32. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
33. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*. 2009;4(12):e8158.
34. Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2002 Dec;120(12):1644-50.
35. Hofman P, van Blijswijk BC, Gaillard PJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol*. 2001 Jun;119(6):861-6.

36. Wong CG, Rich KA, Liaw LH, Hsu HT, Berns MW. Intravitreal VEGF and bFGF produce florid retinal neovascularization and hemorrhage in the rabbit. *Curr Eye Res.* 2001 Feb;22(2):140-7.
37. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002 Nov 1;20(21):4368-80.
38. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 1998 Jan 12;341(2-3):309-15.
39. Noma H, Funatsu H, Mimura T, Harino S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2009 Jan;116(1):87-93.
40. Funk M, Kriechbaum K, Prager F, Benesch T, Georgopoulos M, Zlabinger GJ, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Mar;50(3):1025-32.
41. Viores SA, Derevjani NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol.* 1999;97(3-4):217-28.
42. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit.* 2005 Jun;11(6):RA194-205.
43. Paques M, Boval B, Richard S, Tadayoni R, Massin P, Mundler O, et al. Evaluation of fluorescein-labeled autologous leukocytes for examination of retinal circulation in humans. *Curr Eye Res.* 2000 Jul;21(1):560-5.
44. Ota M, Tsujikawa A, Kita M, Miyamoto K, Sakamoto A, Yamaike N, et al. Integrity of foveal photoreceptor layer in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2008 Nov-Dec;28(10):1502-8.
45. Sarda V, Nakashima K, Wolff B, Sahel JA, Paques M. Topography of patchy retinal whitening during acute perfused retinal vein occlusion by optical coherence tomography and adaptive optics fundus imaging. *Eur J Ophthalmol.* 2011 Sep-Oct;21(5):653-6.

46. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Muller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 May;245(5):627-36.
47. Hayreh SS. Venous occlusive disease: management 25 years ago. *Retina*. 2006 Jul-Aug;26(6 Suppl):S51-62.
48. Herrero-Vanrell R, Cardillo JA, Kuppersmann BD. Clinical applications of the sustained-release dexamethasone implant for treatment of macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:139-46.
49. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, Blodi BA, Fisher M, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009 Sep;127(9):1101-14.
50. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-33 e1.
51. Gan IM, Ugahary LC, van Dissel JT, van Meurs JC. Effect of intravitreal dexamethasone on vitreous vancomycin concentrations in patients with suspected postoperative bacterial endophthalmitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Nov;243(11):1186-9.
52. Nabih M, Peyman GA, Tawakol ME, Naguib K. Toxicity of high-dose intravitreal dexamethasone. *Int Ophthalmol*. 1991 Jul;15(4):233-5.
53. Narayanan R, Mungcal JK, Kenney MC, Seigel GM, Kuppersmann BD. Toxicity of triamcinolone acetonide on retinal neurosensory and pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Feb;47(2):722-8.
54. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2453-60.
55. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1134-46 e3.

56. Hardman JG. The pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press. 1996.
57. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol. 2007 Mar;125(3):309-17.
58. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Jan;52(1):80-6.
59. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. Exp Eye Res. 2005 Feb;80(2):249-58.
60. Leopold I. Nonsteroidal and Steroidal anti-inflammatory agents. Press R, editor. New York 1985.
61. Ozurdex 700 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur. Rapport de la commission de transparence de l'HAS. 2010.
62. Yeh WS, Haller JA, Lanzetta P, Kuppermann BD, Wong TY, Mitchell P, et al. Effect of the Duration of Macular Edema on Clinical Outcomes in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant. Ophthalmology. 2012 Feb 21.
63. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. Am J Epidemiol. 2007 Mar 15;165(6):710-8.
64. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. Ophthalmic Res. 2012;47(2):66-80.
65. Patz A. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. Am J Ophthalmol. 1984 Sep 15;98(3):374-5.
66. Glacet-Bernard A, Coscas G, Zourdani A, Soubrane G, Souied EH. Steroids and macular edema from retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol. 2010 Nov 11;21(S6):37-44.
67. Martinet V, Guigui B, Glacet-Bernard A, Zourdani A, Coscas G, Soubrane G and al. Macular edema in central retinal vein occlusion: correlation between optical coherence tomography, angiography and visual acuity. Int Ophthalmol. 2012 May 6.

68. Shulman S, Ferencz JR, Gilady G, Ton Y, Assia E. Prognostic factors for visual acuity improvement after intravitreal triamcinolone injection. *Eye (Lond)*. 2007 Aug;21(8):1067-70.
69. Shilling JS, Jones CA. Retinal branch vein occlusion: a study of argon laser photocoagulation in the treatment of macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 1984 Mar;68(3):196-8.
70. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011 May;31(5):915-23.





**AUTEUR :** RAMBAUD Camille

**Date de soutenance :** 27 Juin 2012

**Titre :** Place de l'implant intravitréen de dexaméthasone dans la prise en charge des œdèmes maculaires des occlusions veineuses centrales de la rétine.

**Thèse, Médecine, Lille, 2012**

**Cadre de classement :** DES Ophtalmologie

**Mots-clés :** Occlusion veineuse centrale de la rétine, œdème maculaire, dexaméthasone, implant intravitréen, Ozurdex<sup>R</sup>, acuité visuelle.

#### **INTRODUCTION :**

Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un implant intravitréen de dexaméthasone dans la prise en charge des œdèmes maculaires (OM) des occlusions veineuses centrales de la rétine (OVCR) dans les conditions réelles de la pratique de l'ophtalmologie.

#### **MATERIELS ET METHODES :**

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant 29 patients présentant un OM secondaire à une OVCR, traités par Ozurdex<sup>R</sup>, entre Mai et décembre 2011. Au total 14 patients ont bénéficiés d'une deuxième injection sur cette période. Les paramètres étudiés au cours du suivi sont : Les antécédents généraux et ophtalmologiques, l'acuité visuelle, le tonus oculaire et l'épaisseur maculaire centrale à l'OCT initiale et après traitement ; l'âge, la durée de l'OM, l'ischémie rétinienne, le délai de traitement et de retraitement. Les résultats ont été étudiés à j0, J7 et M1/M2 des injections.

#### **RESULTATS :**

L'amélioration moyenne de l'AV après la première injection est de 0,34 logmar. Le traitement améliore significativement l'AV et l'OCT à M1/M2. On note une plus grande efficacité sur l'OCT que sur l'AV ( $p=0,032$ ). Les OM  $\geq 700\mu$  répondent mieux au critère « amélioration de l'AV  $\geq 0,3$  logmar » ( $p=0,04$ ), et les formes ischémiques répondent mieux au critère « OCT  $\leq 250\mu$  » ( $p=0,002$ ), à M1/M2. Il ne semble pas exister de différence dans l'amélioration de l'AV pour les AV initiales  $\geq 1$  logmar et pour les formes ischémiques, bien qu'une tendance à une meilleure réponse soit retrouvée. Au total 17% des patients étaient traités au moment de l'injection par plus d'une molécule hypotonisante, et aucun patient n'a présenté d'hypertonie non maîtrisée médicalement. Les patients présentant un œdème maculaire  $\geq 90$  jours ont une tendance à être moins réinjectés ( $p=0,2$ ). Les résultats de la deuxième injection sont comparables à ceux de la première injection.

#### **CONCLUSION :**

Ce travail correspond aux résultats que chaque praticien peut être amené à rencontrer dans son activité courante. Les implants intravitréens de dexaméthasone sont efficaces et bien tolérés dans le traitement des OM compliquant les OVCR, y compris pour des catégories de patients présentant des formes cliniques et des comorbidités plus sévères que les patients inclus dans l'étude princeps ayant abouti à l'obtention de l'AMM.

#### **Composition du Jury :**

|                     |                                              |
|---------------------|----------------------------------------------|
| <b>Président :</b>  | Monsieur le Professeur Jean-François Rouland |
| <b>Assesseurs :</b> | Monsieur le Professeur Pierre Labalette      |
|                     | Monsieur le Professeur Eric Hachulla         |
|                     | Monsieur le Docteur Nicolas Franquet         |