



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et tolérance d'injections multiples d'implants intravitréens de
dexaméthasone dans les occlusions veineuses rétinienne : étude
bicentrique observationnelle de 19 patients**

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2014 à 18 heures

Au Pôle Formation

Par Jérémie Desserre

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-François Rouland

Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre Labalette

Monsieur le Docteur Damien Lannoy

Monsieur le Docteur Younes Serghini

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Jean-François Rouland

Avertissement

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

TABLE DES MATIERES

Remerciements	4
Remerciements personnels.....	8
Table des Matières.....	9
Résumé.....	11
Introduction	13
.I. Rappel sur la vascularisation rétinienne (1).....	17
A. Macrocirculation rétinienne	17
B. Microcirculation rétinienne	19
C. Zone avasculaire centrale (6).....	21
.II. Histologie des vaisseaux rétiens	22
.III. Physiologie du débit sanguin rétinien (8).....	24
.IV. L'occlusion de veine de la rétine (OVCR)	26
A. Généralités.....	26
B. Epidémiologie	26
C. Facteurs de risque.....	27
D. Physiopathologie	32
E. Clinique	35
F. Angiographie à la fluorescéine	42
G. Diagnostics différentiels	44
.V. Prise en charge médicale d'une Occlusion Veineuse Rétinienne	47
.VI. Traitements des Occlusions Veineuses Rétiniennes.....	49
.VII. L'œdème maculaire	54
A. Physiopathologie	54
B. Clinique	56
C. Angiographie.....	57
D. Tomographie à Cohérence Optique (OCT)	58
.VIII. Traitements des œdèmes maculaires des OVR	61
A. Photocoagulation maculaire par laser Argon	61
B. Les Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	62
C. Le Ranibizumab (Lucentis®)	76

D. Le Bevacizumab Avastin®	83
E. L'Aflibercept Eylea®	85
Matériels et méthodes.....	88
A. Critères d'inclusion et d'exclusion	88
B. Recueil des données.....	89
C. Critères de réinjection.....	90
D. Protocole d'injection.....	90
E. Critères d'analyse	91
F. Mesures des résultats	91
G. Analyse statistique	91
Résultats.....	93
A. Caractéristiques générales de la population.....	93
B. Facteurs de risques	93
C. Délais.....	93
D. Cristallin.....	95
E. Ensemble de la population.....	97
F. Hyperpression intra-oculaire	99
G. Chirurgie.....	100
H. Sous-groupe des OVCR (14 patients)	101
I. Sous-groupe des OBVR (5 patients)	104
J. Patients antérieurement traités.....	107
Discussion.....	108
A. Efficacité sur l'acuité visuelle	108
B. Efficacité sur l'épaisseur maculaire.....	109
C. Analyse en sous-groupe	110
D. Profils de réponse	112
E. Délai de réinjection	114
F. Cataracte	115
G. Hyperpression intra-oculaire	117
Conclusion.....	122
Liste des abréviations.....	123
Table des Illustrations	125
Annexes.....	132

RESUME

Introduction : L'œdème maculaire lié à l'occlusion de veine rétinienne est une cause fréquente d'altération visuelle. Un certain nombre de patients évolue vers la chronicité avec des récurrences plus ou moins rapprochées. L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'élargir avec au choix des molécules anti-VEGF, avec un protocole d'injection initial mensuel, et l'Ozurdex®, implant à libération prolongée intravitréenne de dexaméthasone, efficace pendant 4 à 6 mois. Malgré des études initiales prometteuses, les injections itératives d'Ozurdex® demeurent peu étudiées en termes d'efficacité et de tolérance.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective observationnelle de 19 patients du CHRU de Lille et du CH de Lens, entre mai 2011 et février 2014.

Objectif principal : Comparer l'efficacité de l'Ozurdex® entre la 1ère injection et 3ème injection chez 19 patients multi-traités par Ozurdex® pour un œdème maculaire compliquant une occlusion de veine rétinienne, en se basant sur les acuités visuelles et épaisseurs maculaires centrales en Tomographie à Cohérence Optique (OCT) à M2 de chaque injection. Objectifs secondaires : Evaluer le pourcentage de cataracte et d'hypertonie intraoculaire, le délai de réinjections, comparer les groupes naïfs et non-naïfs de traitement.

Résultats : Nous avons inclus 19 yeux de 19 patients, ayant bénéficié de trois injections successives d'Ozurdex®. Il n'existait aucune différence significative de gain visuel ou de diminution d'épaisseur maculaire centrale entre la 1ère et la 3ème injection, ni dans les sous-groupes OVCR et OBVR. Les récurrences œdémateuses apparaissaient plus importantes, sans être plus précoces, chez les patients ayant un œdème maculaire antérieurement traité. Chez les patients phaqes, le taux de phacoémulsification était de 91% après 4 injections. Après les trois injections, l'hypertonie intra-oculaire était traitée par une molécule hypotonisante par patient en moyenne.

Conclusion : L'implant intravitréen de dexaméthasone possède une efficacité reproductible sur plusieurs injections, aucune tachyphylaxie n'a été mise en évidence. L'évolution de la cataracte est importante, une sanction chirurgicale est nécessaire après 3-4 injections. L'hypertonie intra-oculaire se majore mais reste maîtrisable par instillations d'hypotonisants locaux. Bien que, dans notre pratique, la place de chaque thérapeutique tende à se définir, il est essentiel d'élargir nos connaissances sur leur utilisation à long terme.

INTRODUCTION

L'occlusion veineuse rétinienne (OVR) est la deuxième cause mondiale de pathologie vasculaire rétinienne menaçant la fonction visuelle. Il s'agit d'une pathologie fréquente, associée à l'âge et aux principaux facteurs de risque cardio-vasculaires. Ses mécanismes physiopathogéniques sont polyfactoriels et restent imprécis. L'OVR se présente comme une atteinte visuelle unilatérale rapide avec un œil blanc non douloureux. L'examen du fond d'œil permet le diagnostic en retrouvant une dilatation et une tortuosité veineuse, un œdème papillaire, des hémorragies rétinienne et des nodules cotonneux.

Les complications telles que l'œdème maculaire et la néovascularisation rétinienne et irienne peuvent aboutir au classique « glaucome néovasculaire du 100^e jour » dont le pronostic est très péjoratif.

En fonction de la topographie, deux grandes atteintes s'opposent dans leur pronostic et leurs complications : les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR) et les occlusions de branches veineuses rétinienne (OBVR).

L'œdème maculaire se constitue par l'accumulation de liquide plasmatique dans les espaces extra- et intra-cellulaires des couches rétinienne. La macula, centre de la fonction visuelle précise centrale, est capitale mais fragilisée par l'existence de la zone avasculaire centrale (ZAC), zone de moindre résorption des fluides extracellulaires.

Plusieurs médiateurs jouent un rôle primordial dans la survenue de cet œdème, comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ou certaines cytokines

inflammatoires qui contribuent à rompre la barrière hématorétinienne interne et à favoriser la pérennisation de l'œdème maculaire.

Une des premières importantes études prospectives contrôlées dans le traitement des œdèmes maculaires des OVCR, la Central Vein Occlusion Study (CVOS) n'a pas permis de prouver l'efficacité de la photocoagulation maculaire au laser argon. A partir de 2002, la triamcinolone acétonide en injections intravitréennes a permis d'améliorer l'acuité visuelle et le profil maculaire. Les effets secondaires tels que le développement de la cataracte et l'hypertonie oculaire étaient assez fréquents.

Les molécules d'anti-VEGF comme pegaptanib (Macugen®) ou le bevacizumab (Avastin®), efficaces dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), ont été utilisées "hors Autorisation de Mise sur le Marché" dans les œdèmes maculaires (OM) secondaires à des OVR.

En février 2010, l'étude GENEVA, publiée dans Ophthalmology avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un implant de dexaméthasone à libération prolongée: Ozurdex® dans les œdèmes maculaires compliquant les OVCR et les OBVR. Les résultats montraient une amélioration significative de la meilleure acuité visuelle corrigée dans les groupes traités. La meilleure acuité visuelle corrigée restait supérieure dans les groupes ayant bénéficié du traitement par dexaméthasone par comparaison au placebo pendant les 6 mois de l'étude.

Par ailleurs, les effets indésirables restaient restreints puisque l'augmentation de la pression intraoculaire maximale au deuxième mois chez 16% de l'effectif traité par dexaméthasone, était transitoire et régressée. Enfin, l'évolution de la cataracte était constatée pour 7.3 % des patients traités sans différence au groupe placebo. De

nombreux patients ont pu alors bénéficier de ce traitement dans les œdèmes maculaires compliquant les OVR.

En juin 2012, l'anti-VEGF ranibizumab (Lucentis®) prescrit dans la DMLA, a vu ses indications s'élargir aux traitements des œdèmes maculaires compliquant les OVR. Les études CRUISE et BRAVO publiées dans *Ophthalmology* en 2010 ont permis de démontrer l'efficacité et la bonne tolérance de l'utilisation du produit dans les œdèmes maculaires secondaires des OVCR et OBVR. Il existait une amélioration significative de l'acuité visuelle à 6^{ème} mois (M6) et une régression de l'épaisseur maculaire centrale à l'OCT chez les patients sous ranibizumab contre témoins.

Plus récemment, en septembre 2013, un nouvel anti-VEGF aflibercept (Eylea®) reçoit également une AMM dans les OM secondaires aux OVCR et dans la DMLA néovasculaire.

Lors de ces cinq dernières années, la prise en charge des maculopathies s'est vue considérablement étayée. Le choix dans cet arsenal thérapeutique pour l'ophtalmologiste apparaît délicat puisque aucune étude comparative à grande échelle n'a pour le moment abouti. Des études sur le moyen/long terme sont importantes et permettent d'apprécier la reproductibilité et l'innocuité des traitements. Ainsi les études HORIZON à 24 mois et RETAIN à 48 mois ont permis d'objectiver de bons résultats du ranibizumab dans le traitement des OM secondaires aux OVR. Les études récentes sur l'utilisation reconduite de l'Ozurdex® étant rétrospectives, restreintes et composées de patients hétérogènes, retrouvent des résultats inhomogènes.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'implant intravitréen de dexaméthasone Ozurdex® après 3 injections successives sur une cohorte rétrospective de 19 patients traités pour un œdème maculaire lié à une OVCR ou une OBVR de mai 2011 à février 2014.

.I. Rappel sur la vascularisation rétinienne (1)

La vascularisation rétinienne est assurée par un système artério-veineux terminal pour les deux tiers internes de la rétine et par la choriocapillaire, à travers l'épithélium pigmentaire, pour le tiers externe de la rétine, comprenant les photorécepteurs.

L'examen du fond d'œil permet la visualisation de ces deux réseaux distincts (2) :

- l'entrée des vaisseaux réiniens au centre de la tête du nerf optique.
- la couleur orangée est due à la vascularisation de la choroïde située sous l'épithélium pigmentaire.
- les vaisseaux réiniens sont à la surface interne de la rétine.

Les vaisseaux réiniens forment un circuit terminal sans réseau de suppléance entre l'artère centrale de la rétine et la veine centrale de la rétine.

A. Macrocirculation rétinienne

Le système artériel

Le système artériel rétinien débute par l'artère centrale de la rétine (ACR), issue de l'artère ophtalmique, naissante elle-même de l'artère carotide interne (ACI). Elle suit le trajet de la veine centrale de la rétine (VCR) dans le nerf optique puis traverse la lame criblée, en pénétrant dans le globe pour accéder sur la face interne de la rétine. Dans 10 % des cas sa division a lieu dans la partie intra-neurale (3).

Ainsi, l'ACR se situe en nasal de la VCR au niveau de la tête du nerf optique. Son calibre moyen maximal est de 180µm. Elle se divise en branches supérieure et inférieure puis pour chacune, en branches temporale et en nasale.

.

Pour environ 10 à 20% de la population, on note l'existence d'une artère cilio-rétinienne (véritable contingent choroïdien) qui permet une vascularisation plus ou moins large inter-papillomaculaire (4).

L'ACR se divise en artères de 2ème et 3ème ordre pour enfin se résoudre dans des artérioles pré-capillaires liées à un riche réseau de capillaires rétiens.

Le système veineux

Les veinules post-capillaires acheminent le sang désoxygéné vers les branches veines qui se rejoignent pour former la veine centrale de la rétine qui naît avant ou après la lame criblée (variantes anatomiques).

Le diamètre du système veineux est supérieur au diamètre artériolaire, il est également de couleur rouge sombre comparativement au système artériel. Chaque branche de la VCR possède la même topographie de vascularisation par quadrant que le système artériel. Au niveau des croisements, elles partagent une adventice commune, d'où la possibilité d'un écrasement de la veine par l'artère. A l'examen du fond d'œil, les veines paraissent plus sombres et plus tortueuses que les artères.

Au niveau de la tête du nerf optique, la VCR présente un diamètre de 200µ. Elle rejoint la veine ophtalmique qui se termine dans la veine jugulaire interne.

B. Microcirculation rétinienne

Entre l'ACR et la VCR, le système vasculaire rétinien est constitué de microvaisseaux de diamètre inférieur à 150µm. Ceux-ci forment une entité fonctionnelle.

Le système artériolaire

Les artérioles rétiniennes ont un diamètre moyen de 100µm. Elles permettent de créer une résistance à l'écoulement sanguin.

Le système capillaire

Les études histologiques retrouvent des capillaires rétiniens organisés en réseau sur trois niveaux (5) correspondant aux différentes couches cellulaires de la rétine (figure 1) :

- Un réseau superficiel situé en regard de la couche des cellules ganglionnaires qui comprend également les artérioles et les veinules principales.
- Un réseau profond richement anastomotique cheminant au niveau de la couche plexiforme externe, au-dessus des photorécepteurs. La couche plexiforme externe représente la limite entre le réseau choroïdien externe et le réseau rétinien interne.

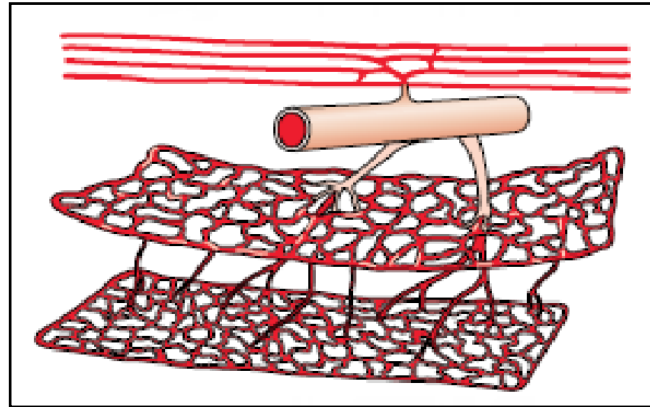


Figure 1. Schéma de la circulation capillaire intra-rétinienne avec deux niveaux d'organisation - Paques M, Massin P, Gaudric A et Vicaud E'. Physiologie des vaisseaux rétiens. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-024-C-20, 1998, 6 p.

L'endothélium des capillaires est continu et limite le milieu sanguin au tissu rétinien, formant la barrière hématorétinienne interne. La jonction des cellules endothéliales est permise par les zonula occludens. Elles contiennent des vésicules de pinocytose témoignant de leur activité métabolique.

La connaissance de cette organisation tridimensionnelle est indispensable à la bonne compréhension de la physiopathologie des OVR.

Le système veinulaire

Les veinules, par une organisation centripète, naissent du système capillaire organisé en réseaux parallèles au sein de la rétine. Elles assurent l'évacuation des déchets métaboliques et sont le siège d'interactions immunologiques.

C. Zone avasculaire centrale (6)

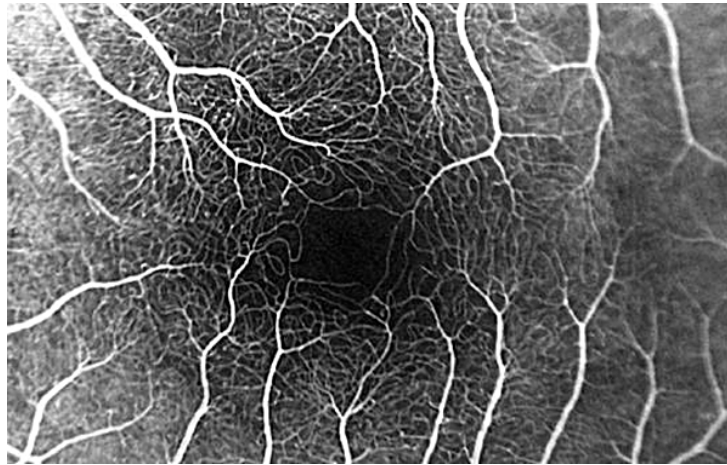


Figure 2. Zone avasculaire centrale normale à l'angiographie à la fluorescéine (<http://webvision.med.utah.edu/2011/08/foveal-avascular-zone>)

Au niveau de la macula, le réseau capillaire s'amincit progressivement jusqu'à ne devenir qu'une seule couche capillaire au niveau de la fovéa.

La fovéola, la zone la plus centrale de la fovéa, concentre la plus grande densité de cônes permettant la vision centrale et la perception des détails précis.

Il s'agit de la « zone avasculaire centrale » (figure 2) dépourvue de vascularisation rétinienne de taille variable 500 μ m et dépendante du système choriocapillaire externe.

Etant dépourvue de système vasculaire rétinien, cette zone est sensible à toute pathologie de la barrière hématorétinienne interne. Une extravasation liquidienne ne peut totalement être résorbée et constitue une zone de moindre résorption des liquides extracellulaires. En cas d'extravasation liquidienne, l'œdème rétinien apparaît alors avec une propension particulière pour cette zone centrale de la rétine (7).

.II. Histologie des vaisseaux rétiens

Artérioles et veinules sont formées des trois couches classiques communes à l'ensemble des vaisseaux de même calibre de l'organisme : endothélium, média et adventice.

Les capillaires rétiens présentent une histologie qui leur est propre, différente des autres capillaires de l'organisme :

- Les capillaires ne sont pas fenestrés et les cellules endothéliales sont reliées entre elles par des « tight-junctions ». Cette organisation représente la barrière hématorétinienne interne (figure 3).
- Les cellules endothéliales sont adjacentes aux cellules gliales qui ont un rôle structural mais également trophique par sécrétion de substances vaso-actives (GDNF, TGF- β , TNF- α , VEGF). Celles-ci influencent l'étanchéité de la BHR interne.
- Les péricytes, équivalents de la média musculaire sont particulièrement denses afin de contrôler le diamètre capillaire en se contractant.

Artérioles et veinules entretiennent des rapports étroits, de la papille jusqu'à l'équateur, par des fibres adventitielles communes au niveau de chaque croisement. Cette disposition est appelée gaine adventitielle « commune ». Cette disposition anatomique est à la source un potentiel conflit. En effet en cas de rigidification d'une artériole (hypertension artérielle), à partir du croisement, nous pouvons constater une compression et une dilatation de la veinule. De la même façon, une dilatation veinulaire peut entraîner une compression artériolaire.

Ainsi le système veinulaire s'organise par ramification à la surface de la rétine jusqu' à la papille. Les veinules sont étroitement liées aux fibres optiques en définissant un système d'ancrage par le passage alternatif au-dessus et en-dessous de celles-ci.

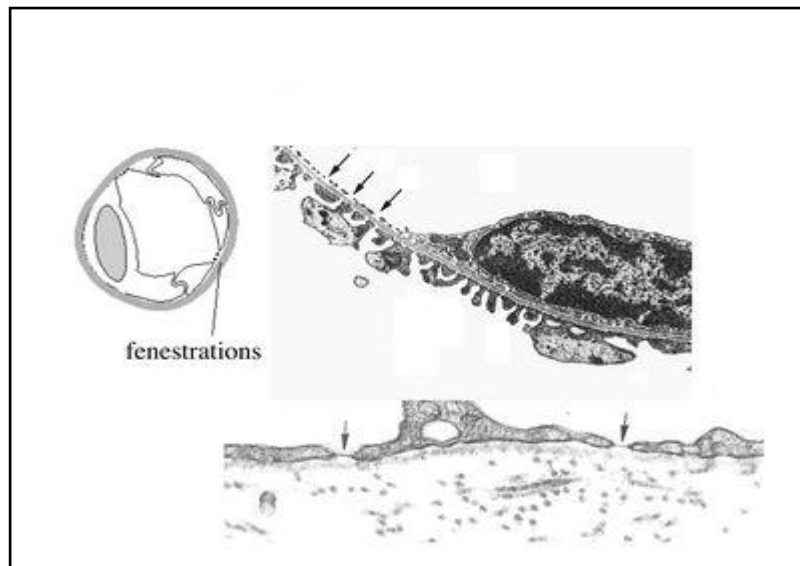


Figure 3. Représentation histologiques des cellules endothéliales formant les capillaires fenestrés (<http://medlib.bu.edu/histology/i/20904loa.jpg>)

Du fait de cette organisation, la dilatation veinulaire, est responsable de tortuosité visible en biomicroscopie, mais aussi de nodules cotonneux en réalisant une obstruction du flux axoplasmique des fibres optiques.

.III. Physiologie du débit sanguin rétinien (8)

La régulation du débit sanguin rétinien est complexe et reste en partie incomprise.

Le débit sanguin rétinien (Q) est égal à la pression de perfusion moyenne (PPm) divisée par la résistance moyenne du vaisseau (Rm).

Dans l'œil, la PPm dans l'ACR est égale à la différence entre la pression artérielle et la pression intraoculaire.

La résistance moyenne du vaisseau (Rm) varie en fonction du coefficient de viscosité du sang (η), à la longueur du vaisseau (L) et inversement au diamètre du vaisseau à la puissance 4.

$$Q = \frac{PPm \pi d^4}{8 \eta L}$$

Soit la loi de Poiseuille :

Il existe une autorégulation du débit sanguin rétinien ; ainsi l'adaptation aux variations de la PPm se fait par la modification de la Rm. Classiquement, la limite supérieure de l'autorégulation est atteinte pour une élévation de 40 % de la pression artérielle et pour une pression intraoculaire de 30 mmHg.

En considérant la loi de Poiseuille, le débit se régule donc par des modifications de la viscosité du sang, par vasoconstriction ou vasodilatation.

Dans la plupart des tissus périphériques, la longueur des vaisseaux varie par la contraction/décontraction des sphincters au niveau des bifurcations artériolaires.

La microcirculation rétinienne est exempte de sphincters et n'est pas innervée. Ainsi, le seul mécanisme autorégulant est intra-rétinien par une variation de diamètre artériolaire. La vasoconstriction autorégulatrice est déclenchée par l'étirement pariétal du vaisseau entraînant une constriction réflexe des cellules musculaires lisses, la libération de NO et de médiateurs endothélium-dépendants ou synthétisés par les cellules gliales.

L'autorégulation du débit sanguin est donc un mécanisme physiologique purement intra-rétinien, permettant à la rétine de maintenir son débit sanguin constant sur des variations de la PA (Pression Artérielle).

En condition pathologique, c'est lorsque la viscosité sanguine ou la pression artérielle sont trop élevées que nous assistons à une réduction du débit sanguin rétinien. Les mécanismes d'autorégulation du débit sanguin rétinien étant dépassés, les premiers signes d'occlusion veineuse rétinienne peuvent apparaître.

.IV. L'occlusion de veine de la rétine (OVCR)

A. Généralités

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) représentent la deuxième cause mondiale de rétinopathie vasculaire menaçant la fonction visuelle après la rétinopathie diabétique (9).

Elles comprennent :

- Les occlusions de veine centrale de la rétine (OVCR).
- Les occlusions veineuses hémisphériques ou héli-occlusions veineuses rétinienne (OVHR).
- Les occlusions de branches veineuses rétinienne (OBVR).

B. Epidémiologie

On estime que la prévalence des occlusions veineuses rétinienne en France est de 5,2 ‰ (dont 0,8 ‰ d'OVCR) soit environ 285 000 cas en France en 2011, dont 51 000 cas d'OVCR.

Il s'agit de 16,4 millions de personnes atteintes d'OVR dans le monde (9).

L'incidence des OVR est évaluée à 40 000 nouveaux cas annuels dont 10 000 nouveaux cas d'OVCR.

C. Facteurs de risque

L'âge

Dans 90% des cas, l'OVR survient chez des patients de plus de 50 ans. Dans l'étude de Rogers et al. (9) la prévalence des OVCR est de 0 ‰ entre 30 et 40 ans, de 0,69‰ entre 50 et 59 ans, de 1,67‰ entre 60 et 69 ans, de 2,87‰ entre 70 et 79 ans et de 5,44‰ au-delà de 80 ans.

Le sexe

L'étude de Stem et al. (10) parue en février 2013 dans *Ophthalmology* retrouve que les femmes ont 25 % de risque en moins de développer une OVCR que les hommes (HR, 0.75; 95% CI, 0.66-0.85).

L'ethnie

La même étude mentionne que les patients d'origine Africaine auraient un risque augmenté de 58 % par rapport aux sujets caucasiens (HR, 1.58; 95% CI, 1.25-1.99).

L'hypertonie oculaire et le glaucome

D'après « Beaver Dam Eye Study » (11), les patients atteints d'hypertonie oculaire ou de glaucome chronique avaient un risque relatif multiplié par 3 de présenter une OVR. Pour Hayreh et al (12), avec une étude de 674 cas d'OVR dont 548 d'OVCR, la

prévalence du glaucome et de l'hypertonie oculaire était significativement plus élevée chez les patients avec OVCR que dans la population générale (8,8% de cas de glaucome avéré et 15,7% de cas d'hypertonie oculaire). De nombreuses études ont prouvé le lien entre hypertonie/glaucome et OVR, ce qui en fait un des principaux facteurs d'association à une OVR (11).

L'hypertension artérielle (HTA)

L'HTA est le principal facteur de risque vasculaire d'OVR, toutes formes confondues. Une récente étude longitudinale retrouve un HR de 1.66 (IC 95%, 1.11–1.67) d'OVR chez les patients ayant une HTA isolée (10). Elle agirait en rigidifiant les parois artériolaires et donc en favorisant la compression veineuse dans la lame criblée ou au niveau des croisements artério-veineux, ce qui faciliterait l'obstruction veineuse. L'HTA constituerait également un facteur pronostique puisque plus fréquemment retrouvée dans les cas d'OVR ischémiques (13).

Le diabète

Le diabète a longtemps été un facteur de risque d'OVR controversé. Dans l'étude de Klein et al (11), il est identifié comme facteur de risque d'OVR et particulièrement d'OVCR avec un Odd-Ratio de 6,35, ceci se retrouve également dans la méta-analyse de O'Mahoney (14).

Cependant, de nombreuses études n'ont pas retrouvé cette association.

Toutefois, une étude récente met en évidence une distinction entre patients atteints d'un diabète simple (HR, 0.87; IC 95% : 0.73–1.04) et ceux souffrant d'un diabète compliqué d'atteintes micro-angiopathiques (HR, 1.53 ; IC 95% : 1.28–1.84). Le diabète compliqué serait associé un risque augmenté d'OVR (10).

La dyslipidémie

C'est un facteur de risque controversé. La dyslipidémie favoriserait les dommages pariétaux et l'artériosclérose, et agirait également sur le contenu vasculaire en augmentant la viscosité sanguine.

Le tabagisme

C'est également un facteur de risque discuté, fréquemment retrouvé dans les études mais non formellement identifié comme facteur de risque d'OVR. Dans l'étude de Hayreh (12), le tabagisme serait un facteur de mauvais pronostic en aggravant le vasospasme et la conversion vers une forme ischémique d'OVR.

L'obésité

Elle a été identifiée comme facteur de risque d'OVR avec un Odd-Ratio entre 2 et 4 (15,16).

Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS)

Depuis quelques années, le SAS est reconnu comme facteur de risque de plusieurs pathologies ophtalmologiques. Il a fait l'objet de quelques observations cliniques dans les cas d'OVR et doit être recherché de façon systématique à l'interrogatoire (ronchopathie, apnées nocturnes, céphalées et hypersomnolence diurne) (17,18).

Les facteurs de risques veineux

D'après la méta-analyse de Janssen, l'hyperhomocystéinémie (OR=8,9 ; IC95=5,7-13,7) et les taux élevés d'anticorps anti-phospholipides (OR=3,9 ; IC95=2,3-6,7) seraient associés à une augmentation du risque de survenue d'une OVR, bien qu'ils soient présents de manière non spécifique chez les patients artérioscléreux (19).

En revanche, l'imputabilité des thrombophilies héréditaires (déficit en antithrombine III, déficit en protéines C ou S, mutation du facteur V Leiden, mutation GP20210A) dans la survenue des OVR reste débattue. La recherche de ces mutations n'est pas systématique en pratique.

Lorsqu'une OVR atteint un sujet jeune (moins de 50 ans), sans antécédent, certains praticiens peuvent proposer tout de même la recherche de ces anomalies biologiques.

Les états d'hyperviscosité sanguine (polyglobulie, hémoglobinopathies) ne sont que rarement retrouvés dans les OVR. Ils sont recherchés puisque facilement retrouvés à l'interrogatoire et par le dosage de la Numération Formule Sanguine (NFS).

Facteurs de risques possibles

La contraception œstro-progestative, la migraine, la fibrillation auriculaire, la prise d'antiagrégants ou d'anticoagulants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ont été retrouvés comme pourvoyeurs d'OVR dans certaines études menées sur de faibles échantillons qui mériteraient d'être confirmées par des analyses prospectives plus larges (20).

Causes locales

Des compressions externes rétrobulbaires, drüsens papillaires, dysversions papillaires ont également été décrites dans la survenue d'OVR.

Maladies inflammatoires

Les vascularites rétinienne constituent un lien rare avec les OVR. Les OVR sont adjacents à un site inflammatoire granulomateux rétinien, ou adoptent une distribution périphérique impliquant des petits vaisseaux. Les sujets plus jeunes ont tendance à être plus touchés. Citons la sarcoïdose, la toxoplasmose, la tuberculose, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Behçet, la périartérite noueuse, la granulomatose de Wegener comptent parmi les maladies à envisager (21).

D. Physiopathologie

L'occlusion veineuse rétinienne

La pathogénie des OVR et plus particulièrement celle des OVCR sont encore mal comprises à l'heure actuelle.

L'artériosclérose du système artériel, favorisée par les troubles tensionnels et glycémiques, serait à l'origine de la rigidification de la paroi artérielle avec son adventice. Sa relation étroite avec la veine favoriserait une obstruction mécanique veineuse au niveau d'un croisement artério-veineux pour une OBVR et dans la lame criblée pour l'OVCR (figure 4). C'est ce conflit qui produirait la turbulence du flux veineux et les lésions endothéliales veineuses et capillaires. Le ralentissement circulatoire local permettrait l'agrégation érythrocytaire sur les zones endothéliales lésées (4). Ainsi une hyperviscosité sanguine due à un taux d'hématocrite élevé pourrait dans certaines conditions locales engendrer un ralentissement circulatoire. Cette disposition physiopathologique aboutirait à terme à la formation d'un thrombus intraveineux, entraînant une occlusion. Cette évolution physiopathologique permettrait d'expliquer le large éventail de sévérité des OVR (22).

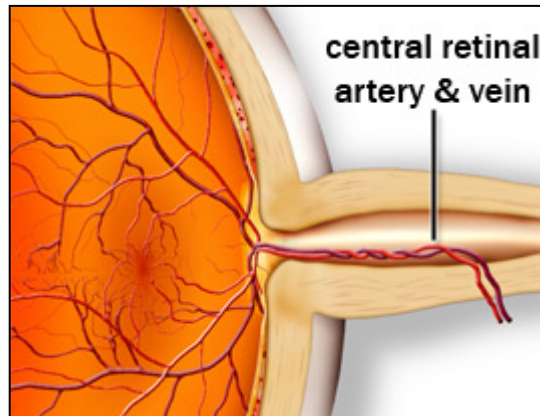


Figure 4. Schématisation de la relation topographie étroite entre l'artère et la veine centrale de la rétine - prédisposition anatomique d'OVCR (<http://maculacenter.com/eye-disease/retinal-vein-occlusion/>)

D'autres mécanismes surajoutés peuvent augmenter le ralentissement circulatoire tels que l'hypertonie oculaire/glaucome ou l'hypotension artérielle. En cas de SAS, différents mécanismes sont envisagés pour expliquer une OVR : les pics hypertensifs au cours d'apnées, la vasodilatation artérielle secondaire à l'hypoxie, ou l'hyperviscosité avec un taux d'hématocrite élevé et également l'œdème papillaire d'une hyperpression intracrânienne (17).

Ainsi l'OVR est la conséquence d'une cascade multifactorielle physiopathologique. En l'absence de mécanismes de compensation (augmentation du débit cardiaque, hémodilution), l'irrigation rétinienne diminue alors inexorablement vers la constitution des premiers signes d'OVR.

Le principe du traitement des OVR constitue à limiter les facteurs généraux. La viscosité sanguine dans le tissu rétinien peut être diminuée par l'hémodilution isovolémique.

Une OVR engendre un retentissement pathologique sur l'ensemble de son territoire de drainage. La stase veineuse se complique ainsi :

- d'une extravasation dans les milieux intra et extracellulaires, macroscopiquement responsable de l'œdème maculaire.
- d'un ralentissement du flux artério-veineux avec ischémie des cellules rétinienne.

Œdème maculaire (OM) et décollement séreux rétinien

L'extravasation plasmatique et les modifications rhéologiques sont responsables de la libération de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-6, l'IL-8 ou le MCP-1 qui provoquent une rupture de la barrière hématorétinienne interne (22). Ainsi il existe une cascade inflammatoire autonome rendant compte de la pérennisation de l'œdème maculaire et/ou d'un décollement séreux rétinien.

L'ischémie rétinienne

Le ralentissement extrême du flux sanguin au niveau des capillaires rétiens peut aboutir à l'ischémie rétinienne. Face à cette souffrance hypoxique, les cellules rétiennes secrètent de multiples facteurs pro-angiogéniques dont le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) mais aussi des cytokines pro-inflammatoires. La production de VEGF favorise la prolifération de néovaisseaux afin de maintenir l'oxygénation du tissu rétinien. Ces néovaisseaux anormaux concourent à l'envahissement des structures intraoculaires telles que le vitrée, l'iris ou l'angle irido-cornéen.

L'altération de la fonction visuelle

L'altération de la fonction visuelle peut être la conséquence de différents mécanismes :

- Chronicisation inflammatoire de l'œdème maculaire responsable de la mort des photorécepteurs et de l'altération de l'épithélium pigmentaire.

- Non-perfusion rétinienne (NPR) qui engendre une mort cellulaire (photorécepteurs) : maculopathie ischémique.

- Complications néovasculaires par non-perfusion capillaire périphérique : hémorragie intravitréenne, glaucome néovasculaire, décollement rétinien tractionnel, phtyose...

- Membrane épi-maculaire secondaire à l'inflammation locale et à la chronicité de l'œdème maculaire.

E. Clinique

Signes fonctionnels

La baisse d'acuité visuelle est le principal mode de découverte d'une OVCR. Elle est variable d'un simple flou visuel s'améliorant dans la journée (23), à des métamorphopsies à une baisse profonde de l'acuité visuelle en cas de bas débit artériel. L'installation est plus ou moins rapide avec souvent une dégradation en quelques jours.

Signes cliniques

L'examen du fond d'œil dilaté permet d'évoquer le diagnostic devant la tétrade classique (4) :

- Dilatations et tortuosités veineuses. Les veines sont plus sombres du fait de la présence de sang désoxygéné.
- Hémorragies rétiniennes qui peuvent être superficielles, en flammèches typiquement jusqu'à la périphérie dans l'ensemble du territoire occlus ou rondes et profondes dans le territoire péri-veineux témoignant d'une forme plutôt ischémique.
- Nodules cotonneux par interruption du flux axoplasmique des fibres optiques (figure 5).
- Œdème rétinien (opacification rétinienne) secondaire à la rupture de la barrière hématorétinienne interne. Le liquide s'accumule dans la couche plexiforme interne, externe et nucléaire interne de la rétine en formant des logettes intra-réiniennes constituant l'œdème maculaire cystoïde. Lorsque le neuro-épithélium se scinde de l'épithélium pigmentaire, il s'agit d'un décollement séreux rétinien (DSR).

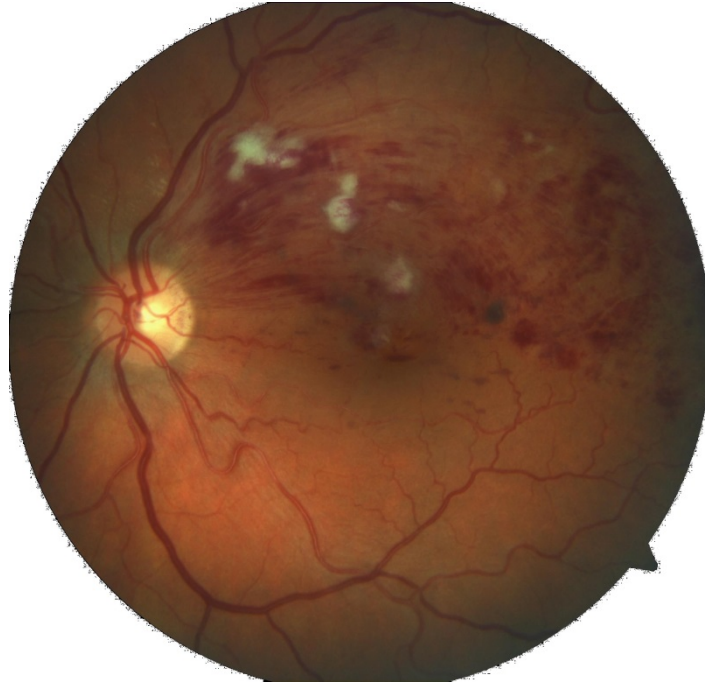


Figure 5. Photographie du fond d'œil : occlusion de branche veineuse avec nodules cotonneux, hémorragies en flammèches, en plaques et œdème rétinien (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

Nous retrouvons également de manière non spécifique (4) :

- un œdème papillaire : élévation de la pression veineuse provoquant une vasodilatation du système capillaire anastomosant le réseau épipapillaire et la choroïde.

- une circulation collatérale : boucles veineuses péri-papillaires lors d'une OVCR ou au niveau d'un croisement artério-veineux pour les OBVR. Pour les OVCR, il s'agit d'un véritable shunt opto-ciliaire (figure 6), qui tend à restaurer une pression veineuse normale. Il ne s'agit pas d'une néovascularisation vitréenne, mais bien de la dilatation d'un réseau capillaire existant.

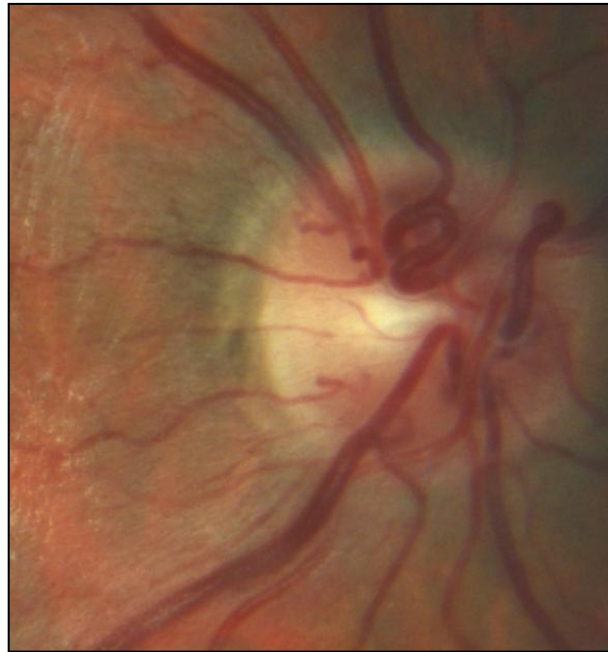


Figure 6. Shunt optociliaire - formation d'une circulation collatérale en réponse à une occlusion veineuse centrale chronique (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

- des exsudats secs et une étoile maculaire : chronicité de l'œdème papillaire dans les OVCR, ou de l'OM dans les OBVR.

- un blanc péri-veineux : opacification blanchâtre péri-veinulaire maculaire due à un bas débit artériel récent, forme de mauvais pronostic avec risque de conversion ischémique, visible dans les OVCR.

Les trois topographies d'OVR ont chacune des spécificités cliniques et évolutives :

Occlusion de la Veine Centrale de la Rétine (OVCR) : forme plus sévère avec une obstruction au niveau de la lame criblée. Il existe une forme ischémique initiale dans 10% des cas. La guérison est possible par formation de collatérales (shunt optociliaire). La

conversion ischémique de la forme dite « œdémateuse » est à redouter dans 20 à 30% des cas (figure 7).



Figure 7. OVCR dilatation et tortuosités du réseau veineux hémorragies en flammèches et rondes, œdème maculaire (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

Occlusion Hémisphérique de la Veine centrale de la Rétine (OHVR) : variante anatomique de l'OVCR, il s'agit de la conséquence d'une veine centrale dupliquée avant la lame criblée (10-20%). Des formes ischémiques sont possibles mais moins fréquentes. Elle est moins grave, la guérison est également possible.

Occlusion de Branche Veineuse Rétinienne (OBVR) : plus fréquente, majoritairement temporale supérieure (figure 8), mais peut épargner la macula ou être purement maculaire. La néovascularisation irienne est exceptionnelle, mais les néovaisseaux rétiens sont possibles. Il existe toujours des séquelles visibles à type vaisseaux déshabités ou de syndrome de rétraction. Il faut craindre une chronicisation de l'œdème maculaire et de la présence d'ectasies veineuses qui sont source d'exsudation.

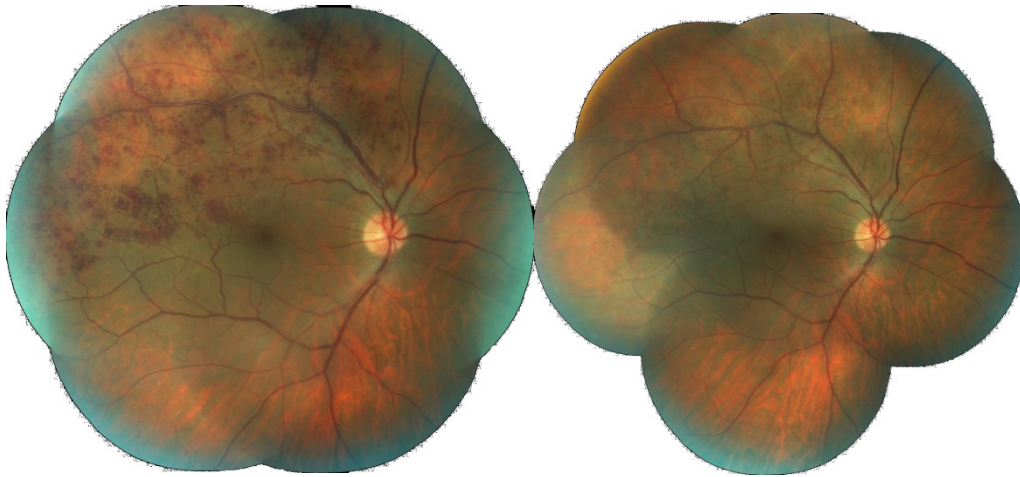


Figure 8. A gauche : Occlusion de branche veineuse temporale supérieure, à droite: évolution favorable à 3 mois par régulation de la PA (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

Sont distinguées deux formes cliniques d'OVCR (4,22) : les formes œdémateuses dites « bien perfusées » et les formes ischémiques « non-perfusées » avec un pronostic plus grave du fait de l'évolution rapide d'une néovascularisation rétinienne et irienne.

Formes œdémateuses

Il s'agit des OVCR « bien perfusées ». La baisse d'acuité visuelle est moins profonde que dans les formes ischémiques. L'examen du FO retrouve des hémorragies moins nombreuses, une tortuosité et une dilatation veineuse, un œdème rétinien et papillaire et des nodules cotonneux le long des arcades.

Leur pronostic est plutôt favorable.

- Ainsi, 25% des patients affectés par une OVCR de forme œdémateuse récupèrent une acuité visuelle supérieure à 8/10^e (24) avec l'installation d'une circulation de suppléance souvent péripapillaire qui permet une revascularisation des territoires.

- Chronicité de l'œdème maculaire pour 30 % avec destruction des cellules photoréceptrices, prolifération de l'épithélium pigmentaire, fibrose sous rétinienne, atrophie maculaire, développement d'une membrane épi-maculaire tractionnelle.
- Conversion ischémique dans 20-30 % des cas.

Formes ischémiques

Plus rares au stade initial (10%), elles sont plus sévères avec une acuité visuelle inférieure à 1/10^e. Au fond d'œil, les hémorragies sont nombreuses, profondes, en flaqes, il existe des nodules cotonneux inter-papillomaculaires (figure 9). L'œdème maculaire est souvent important supérieur à 700µm. Sa gravité vient de la rapidité de la néovascularisation et de ses conséquences dévastatrices.



Figure 9. OVCR ischémique : tortuosités veineuses, hémorragies, exsudats cotonneux majeurs (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

F. Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine est souvent réalisée à 1 mois et après le début de la symptomatologie mais également pendant le suivi en cas de baisse d'acuité visuelle, pour évaluer la perfusion capillaire.

Mais elle n'est pas indispensable au diagnostic, ni à la surveillance. En effet, certains auteurs s'appuient sur l'acuité visuelle initiale, l'aspect du fond d'œil (topographie des nodules cotonneux, forme hémorragique importante) et sur l'importance de l'œdème maculaire à l'OCT pour juger du risque ischémique (24).

La néovascularisation est alors surveillée, régulièrement en fonction du risque, par un examen en Lampe à Fente (LAF) à fort grossissement. Un signe précurseur de néovascularisation irienne est la dilatation capillaire de la collerette irienne (réponse vasodilatatrice hormonale angiogénique) avant la formation du lacis néovasculaire sphinctérien (4). Une gonioscopie permet de retrouver dans 10 % des cas, des néovaisseaux angulaires sans atteinte irienne. L'examen du fond d'œil avec analyse de la papille et des arcades vasculaires doit rechercher des néovaisseaux pré-rétiniens.

L'angiographie irienne peut également aider à mettre en évidence une rubéose irienne, passée inaperçue à l'examen en lampe à fente.

L'angiographie à la fluorescéine prend toute son importance en cas de doute diagnostique, pour confirmer la présence de néovaisseaux pré-rétiniens ou prépapillaires ou pour expliquer une perte fonctionnelle. Il est possible de mettre en évidence un élargissement de la zone avasculaire centrale signe de non-perfusion maculaire. L'atteinte maculaire anatomique et fonctionnelle est irréversible amenant une atrophie maculaire bien visible à l'OCT.

Lors d'une OVR, l'angiographie dynamique peut mettre en évidence un phénomène de flux veinulaire pulsatile et de turbulence veineuse. Cette pulsatilité veineuse est due à la transmission du pouls artériel à travers les capillaires et les veinules post-capillaires. Aux temps précoces, il existe un retard du transit du colorant dans le réseau veineux. La diffusion du colorant est manifeste au niveau des parois veineuses (courbures), et au niveau du lit capillaire dilaté, c'est un signe de la rupture de la barrière hématorétinienne interne. L'œdème maculaire, simple conséquence de la rupture de la barrière hématorétinienne, sera mis en évidence par l'OCT. Il existe des zones de non-perfusion par le colorant de réseau capillaire, en périphérie des territoires occlus et/ou maculaires. L'ischémie maculaire est définie par un élargissement de la zone avasculaire centrale en angiographie.

Au stade aigu dans les formes ischémiques, l'effet masque des hémorragies peut limiter la visibilité des zones de non-perfusion capillaire.

Selon l'extension des zones de non-perfusion, on distingue les formes bien perfusées des formes ischémiques (figure 10).

La Central Vein Occlusion Study (CVOS) distingue les formes œdémateuses et les formes ischémiques non-perfusées à partir de 10 surfaces papillaires (3 diamètres papillaires). La classification de Glacet et Coscas (25) différencie :

- Forme ischémique minimale si inférieure à 10 Diamètres Papillaires (DP).
- Forme ischémique modérée de 10 DP à 100 DP.
- Forme ischémique marquée supérieure à 100 DP.
- Forme ischémique massive supérieure à 200 DP.

La topographie de la non-perfusion est variable, elle peut être périphérique sur 360°, ou seulement temporale (englobant parfois la macula), ou limitée au pôle postérieur.

De nombreuses OVR peuvent être qualifiées de “mixtes” avec la présence de zones bien perfusées au sein de territoires ischémiques à l’angiographie.

La distinction entre les deux formes n’a qu’une valeur pronostique faible puisqu’il existe un pourcentage important de conversion ischémique. Le risque de conversion ischémique a été estimé à 15% à 4 mois par la CVOS (24).

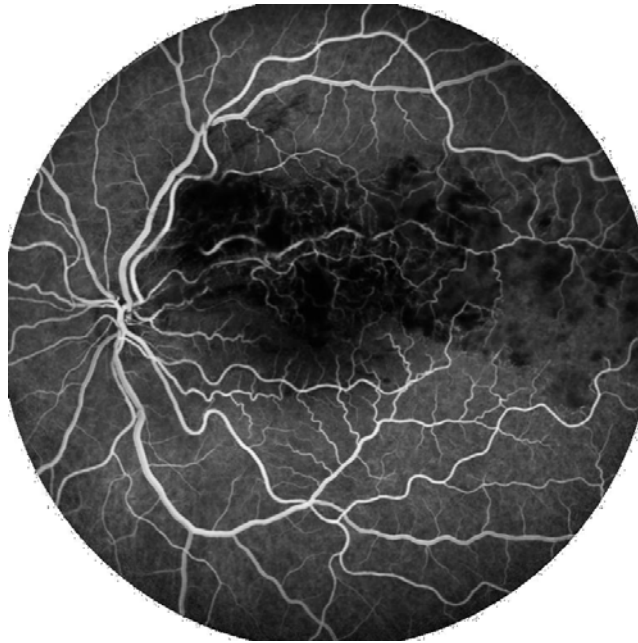


Figure 10. Angiographie à la fluorescéine d'une OBVR : les territoires de non-perfusion capillaire restent sombres (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

G. Diagnostics différentiels

Exclure un diagnostic différentiel est un temps diagnostique essentiel par l'interprétation des caractéristiques sémiologiques de l'atteinte et par l'analyse du fond d'œil adelphe. Voici les diagnostics à considérer :

- OVCR ayant un bas débit aigu :

- association avec une occlusion de l'artère centrale de la rétine ou une occlusion isolée de l'artère cilio-rétinienne

- les hémorragies rétinienne caractéristiques des OVR peuvent ne devenir évidentes que secondairement
- Ischémie oculaire chronique sur sténose carotidienne :
 - hémorragies profondes (rondes) relativement peu nombreuses
 - artères sont souvent grêles et de diamètres irréguliers
 - hypotonie oculaire est fréquente
 - néovascularisation du segment antérieur
 - dilatation veineuse peut être présente
 - absence de collatérale sur la tête du nerf optique, pas d'hémorragie superficielle, tableau discret
 - angiographie : micro-anévrysmes au centre des hémorragies
- Fistules artério-veineuses carotido-caverneuses par augmentation la pression veineuse orbitaire (mime le tableau d'OVCR) :
 - chémosis et/ou céphalées
 - œdème papillaire
 - souffle vasculaire
 - dilatation vaisseaux épiscléaux en tête de méduse
- Rétinopathie diabétique pré-proliférante :
 - dilatation veineuse modérée de l'ensemble des veines rétinienne avec des hémorragies, un œdème maculaire, des nodules cotonneux
 - bilatéral, plus ou moins symétrique. La dilatation veineuse est typiquement irrégulière, en chapelet (veines dites moniliformes)
 - association possible avec OVR
- Rétinopathie hypertensive est bilatérale
 - un œdème papillaire important et des hémorragies péripapillaires

- une exsudation sous-rétinienne très marquée
- hémorragies périphériques à distance de l'œdème papillaire
- Syndrome d'hyperviscosité
- Vascularite lors d'atteintes postérieures inflammatoires : engainements péri-veineux.

.V. Prise en charge médicale d'une Occlusion Veineuse Rétinienne

La consultation ophtalmologique initiale devant toute OVCR doit permettre de :

- Rechercher et traiter les facteurs de risque généraux et locaux
- Mesurer la pression intraoculaire des 2 yeux
- Faire le bilan des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, holter TA, diabète, dyslipidémie...) et bilan biologique.
- En fonction du terrain : bilan de thrombophilie discuté, polysomnographie nocturne.
- Rechercher des complications ophtalmologiques : glaucome néovasculaire (gonioscopie), rubéose irienne, néovaisseaux angulaires, ischémie rétinienne et néovascularisation rétinienne (angiographie) et œdème maculaire (OCT).
- Classer l'OVCR en forme "bien perfusée", "ischémique" ou "mixte" en évaluant le risque de néovascularisation. AV initial, importance OM, sévérité du tableau, étendue de la non-perfusion capillaire à l'angiographie.
- Informer sur les facteurs de risque, les complications à moyen/long terme, les thérapeutiques et organiser le suivi.

Dès le diagnostic, il est impératif d'organiser une prise en charge multidisciplinaire autour du patient avec le médecin traitant et/ou le cardiologue afin d'évaluer ou réévaluer son statut cardiovasculaire.

Ainsi sont proposés une mesure de la tension artérielle, un holter TA ou une MAPA (Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle), un ECG (Electrocardiogramme)...., en fonction du terrain.

Le bilan biologique comprend une NFS (Numération Formule Sanguine), une VS (Vitesse de Sédimentation), une glycémie et un bilan lipidique à jeun.

S'il s'agit d'un sujet de moins de 50 ans ou d'une forme bilatérale, un bilan plus large devra être pratiqué, comprenant en particulier protidémie, électrophorèse des protéines sanguines, recherche de lupus (anticorps antinucléaires, anticorps antiphospholipides), radiographie du thorax (dépistage de la sarcoïdose), et un bilan de thrombophilie pour certains auteurs.

Les consultations mensuelles de surveillance s'articulent sur la recherche et le suivi :

- des complications néovasculaires du segment antérieur (Tonus Oculaire TO, LAF, gonioscopie).
- de l'œdème maculaire par la mesure de l'épaisseur fovéolaire centrale, du mapping maculaire et son suivi comparatif par tomographie en cohérence optique (OCT).
- de l'imagerie du fond d'œil par rétinophotographies panoramiques couleur et anérythre : importance des hémorragies, de la tortuosité, des nodules cotonneux, de l'œdème papillaire.
- de l'analyse de l'étendue de la non-perfusion rétinienne par l'angiographie à la fluorescéine.

.VI. Traitements des Occlusions Veineuses Rétiniennes

Le traitement idéal doit tenir compte :

- des facteurs ophtalmologiques prédisposants d'OVR (hypertonie oculaire) et généraux (facteurs de risque cardiovasculaires).
- améliorer la circulation artério-veineuse en levant l'obstacle ou en diminuant la viscosité sanguine dans les capillaires occlus.
- limiter les complications telles que la conversion ischémique et les atteintes néovasculaires.

Aucun traitement curatif des OVCR n'est actuellement validé.

Les antiagrégants plaquettaires (acétylsalicylique per os), les anticoagulants et les fibrinolytiques (streptokinase, urokinase et rt-PA) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur la récupération visuelle alors que le risque hémorragique n'est pas nul. L'aspirine est souvent prescrite en prévention primaire cardiovasculaire (26).

Afin de diminuer la viscosité sanguine locale, l'hémodilution isovolémique a été étudiée dans le traitement des OVCR. L'érythrocytaphérèse réalisée en une seule séance est mieux tolérée et plus rapide que la soustraction de sang total (27). Cette méthode a donné de bons résultats dans une étude comparative récente avec un gain de 1.7 lignes EDTRS, et un taux de conversion ischémique de 11% dans le groupe traité pour un groupe contrôle avec une perte de 2.3 lignes EDTRS et 50% de conversion ischémique.

L'efficacité était aussi significative pour la diminution de l'épaisseur maculaire. Le pourcentage de patients ayant un œdème maculaire récidivant pourrait être diminué de 30 %. Ainsi pour les patients ayant un taux d'hématocrite supérieur à 38%, l'objectif était de 32 %. Le traitement devait être institué chez un patient ayant une baisse d'acuité inférieure à 1 mois secondaire à une OVR ou OBVR avec une ischémie rétinienne inférieure à 50% à l'angiographie. En pratique, il s'agit de remplacer une quantité prédéfinie d'hématies par l'administration d'un soluté d'hydroxy-éthyl-amidon (Voluven®).

La mise en pratique courante est lourde et il existe de nombreuses contre-indications telles que l'insuffisance coronarienne, respiratoire, rénale ou bien l'arythmie cardiaque. Il est très difficile de généraliser cette pratique.

Lors de l'examen initial, une éventuelle hypertonie oculaire peut être dépistée. Elle doit évoquer un glaucome néovasculaire si elle est unilatérale du côté de l'OVR ou bien un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) ou plus rarement fermé, plus volontiers bilatéral. Le traitement permet de limiter l'atteinte structurelle papillaire de l'hypertonie oculaire. Par contre, il n'a pas été prouvé que la diminution de la PIO puisse améliorer l'acuité visuelle ou limiter le risque d'atteinte contralatérale à long terme. Au contraire une PIO trop basse pourrait diminuer le retour veineux et favoriser l'OVR.

Sur le plan général, la recherche et le traitement d'une hypertension artérielle, d'un diabète et d'une dyslipidémie doit être systématique permettant de limiter le risque d'accidents cardiovasculaires.

Chez les sujets jeunes ou lors d'atteinte bilatérale, une thrombophilie peut être recherchée, mais cette attitude n'est pas recommandée par la plupart des auteurs.

Toute surveillance d'une OVR impose la recherche systématique d'une rubéose irienne par un examen attentif de l'iris à fort grossissement en LAF et l'examen minutieux de l'angle irido-cornéen en gonioscopie. L'association d'hypertonie oculaire et de rubéose irienne évoluant vers des douleurs oculaires profondes oriente vers le diagnostic de glaucome néovasculaire « glaucome hémorragique du 100ème jour ».

L'examen du fond d'œil dilaté permet de rechercher les signes de néovascularisation rétinienne : néovascularisation prépapillaire ou prérétinienne, hémorragie intravitréenne préférentiellement inférieure.

Le traitement des complications néovasculaires est basé sur la photocoagulation rétinienne au laser Argon. L'objectif est de réaliser une destruction des photorécepteurs de la rétine périphérique. En effet, les cellules photoréceptrices devenant ischémiques, secrètent le VEGF, hormone pro-angiogénique. Ainsi, la fréquence des séances et le nombre d'impacts sont fixés en fonction de la sévérité de l'atteinte et de la tolérance du patient. En cas de glaucome néovasculaire avéré ou de rubéose irienne, la panphotocoagulation est traditionnellement réalisée en 15 jours. Sont effectuées 4 à 6 séances de 750 à 1000 impacts, avec une puissance de 200 mW à 400 mW, sur une durée de 0.05 s à 0.3 s et un diamètre de 200 à 400 μ m. Il a été montré l'intérêt de l'injection intravitréenne de l'anti-VEGF bevacizumab (Avastin®) (28) dès le diagnostic, qui permet de retarder directement la prolifération permettant la réalisation plus progressive de la panphotocoagulation.

Celle-ci peut initialement être rendue difficile du fait d'un trouble des milieux (œdème de cornée, hémorragie intra-vitréenne) ou bien en raison de larges plages rétinienne hémorragiques ou œdématisées, diminuant l'efficacité du laser.

Une étude menée par Campochiaro et al. parue dans *Ophthalmology* en 2013 (29), sur les zones de non-perfusion rétinienne (NPR) en angiographie à la fluorescéine, a été réalisée à partir des patients atteints d'OVR de CRUISE et BRAVO. Il existait une diminution des zones de non-perfusion chez les patients injectés régulièrement par ranibizumab par rapport aux témoins. Les conclusions présentaient le ranibizumab avec une action sur la diminution des zones de non-perfusion. En plus du rôle pro-angiogénique connu, le VEGF pourrait également contribuer à la progression de la NPR et de l'ischémie et ainsi former une boucle de rétrocontrôle positif favorisant l'ischémie et sa propre production. Ces résultats intéressants sont corrélés à ceux d'une étude sur les patients atteints de rétinopathie diabétique en 2014, où l'anti-VEGF paraissait diminuer la progression de la non-perfusion rétinienne (30).

L'étude RAVE-trial de Brown et al. publiée en septembre 2014 dans *Retina*, propose de suivre 20 patients ayant une OVCR ischémique « à risque important de néovascularisation » traités mensuellement pendant 9 mois puis surveillés tous les mois avec possibilité de traitement « pro re nata » PRN par ranibizumab. Avec une moyenne de 24 mois, 9 patients ont développé une néovascularisation irienne. Le ranibizumab a retardé la survenue la néovascularisation sans l'empêcher (31).

De même, Wykoff et al. étudie l'évolution de la NPR des OVCR ischémiques chez 12 patients, traités par ranibizumab avec une angiographie à la fluorescéine grand champ. Il constate une évolution de NPR avec une augmentation moyenne de 8.1% de l'aire non-perfusée ; il n'existait pas de différence entre les yeux se compliquant de néovascularisation et ceux sans complication (32).

Par comparaison, il est admis que l'utilisation anti-VEGF hors AMM est bénéfique dans la rétinopathie diabétique au stade proliférant en particulier dans les complications de glaucome néovasculaire, d'hémorragie intravitréenne persistante et précédant une vitrectomie. Sa durée d'action courte ne permet pas d'éviter la panphotocoagulation et il existe également un risque tractionnel en cas de voiles fibrovasculaires pré-rétiniens (33).

Toutefois, une baisse d'acuité visuelle centrale en lien avec un œdème maculaire nécessite une prise en charge spécifique.

.VII. L'œdème maculaire

L'œdème maculaire (OM) est un épaississement pathologique de la rétine en lien à une accumulation de liquide plasmatique extracellulaire et intracellulaire au niveau des couches rétinienne principalement fovéolaires.

A. Physiopathologie

L'œdème maculaire n'est pas spécifique d'une pathologie. Il s'observe dans les pathologies vasculaires rétinienne telles que la rétinopathie diabétique, les occlusions vasculaires ou les pathologies inflammatoires comme les uvéites intermédiaires et postérieures, les rétinopathies hypertensives, les rétinopathies pigmentaires. Il est également connu dans les œdèmes post-chirurgicaux (syndrome d'Irvine-Gass), les syndromes tractionnels vitréo-maculaires, les télangiectasies juxta-fovéolaires maculaires.

Le primum movens physiopathologique de l'œdème maculaire est une rupture de la barrière hématorétinienne interne (BHR).

La BHR interne est formée par les cellules endothéliales reliées entre elles par des occlusions serrées, ou « tight-junctions », par leur membrane basale et par les péricytes qui les entourent.

Dans les conditions physiologiques, les nutriments véhiculés dans les capillaires traversent activement cette barrière par un système de transport intracellulaire vésiculaire (pinocytose) des cellules endothéliales.

A l'opposé, l'épithélium pigmentaire avec son rôle de pompe pour les liquides et les produits du catabolisme rétinien permet un fonctionnement optimal des photorécepteurs. Les cellules de l'épithélium pigmentaire reliées par des jonctions « zonula occludens » constituent la barrière hématorétinienne externe.

Toute pathologie vasculaire ou inflammatoire aboutit à une redistribution des tight-junctions des cellules endothéliales et une perte d'étanchéité de la BHR interne. Les liquides et les protéines contenus dans les capillaires diffusent librement dans les espaces rétiens. L'accumulation de liquide forme un œdème rétinien qui préférentiellement extracellulaire (notamment au niveau des couches plexiforme externe, plexiforme interne et nucléaire interne) mais aussi intracellulaire (œdème cytotoxique). La formation de logettes liquidiennes intra-rétiennes est prédisposée par l'orientation horizontale des fibres de Henlé. La zone fovéolaire est une zone anatomique toute particulière permettant la pérennisation de cet œdème du fait d'une forte concentration de cellules à forte activité métabolique (150000 cônes/mm² au niveau de la fovéola) et d'une zone dite avasculaire centrale, présentant une résorption des fluides moins importante.

Les capacités de résorption de l'épithélium pigmentaire sont dépassées à partir de 2 mL/jour, l'œdème rétinien s'installe, prenant soit une forme cystoïde en cas de formation de logettes, soit non-cystoïde ou parfois la forme d'un décollement séreux de la rétine (DSR). Le DSR pourrait être une complication de la rupture de la BHR externe, les études apparaissent controversées sur son caractère pronostique péjoratif.

Différents processus vasculaires, inflammatoires, métaboliques ou mécaniques peuvent participer conjointement à la rupture de la BHR interne.

Dans les occlusions veineuses rétinienne, il est admis que la synthèse de VEGF par les cellules rétinienne apparaît précocement en réponse au stress ischémique. Le VEGF intervient dans la phosphorylation des protéines (occludine) présentes au niveau des jonctions serrées des cellules endothéliales favorisant ainsi la rupture de la BHR interne. L'hyperviscosité sanguine locale en synergie avec l'interruption du flux veineux rétinien est responsable de l'augmentation de la pression hydrostatique favorisant le remodelage de la BHR interne par l'afflux de liquide dans les espaces extracellulaires rétiens.

L'altération endothéliale est responsable de l'adhésion leucocytaire (ICAM-1) et favoriserait une cascade inflammatoire faisant intervenir de nombreuses interleukines (IL-6, IL-8) et le MCP-1 majorant le passage d'ions et de métabolites dans l'espace rétinien auto-entretenant l'œdème rétinien. La réponse inflammatoire des tissus endothéliaux ou neuro-rétiens lésés, apparaît elle-même, délétère aux structures rétiennes.

B. Clinique

L'OM se manifeste cliniquement par un flou visuel, une baisse d'acuité visuelle centrale variable prédominant souvent en vision de près. Est décrit également une perte de la vision des contrastes et des couleurs. Plus rarement, peuvent s'y ajouter des métamorphopsies ou un scotome central.

L'examen du fond d'œil dilaté permet d'objectiver une altération du reflet maculaire, une zone d'épaississement rétinien fovéolaire et éventuellement la présence d'exsudats secs périfovéolaires (signes de chronicité). Cette technique est examinateur-dépendant et

ne permet pas de quantifier l'épaisseur de l'OM au cours du suivi, ni de diagnostiquer les œdèmes maculaires minimes.

C. Angiographie

L'angiographie à la fluorescéine (AGF) permet d'objectiver l'OM et de le surveiller.

Sémiologiquement, l'AGF permet de différencier les OM « cystoïdes » et « non-cystoïdes » :

- L'OM cystoïde est défini par un aspect « en pétales de fleur » aux temps tardifs de l'angiographie, dû à l'accumulation de fluorescéine au sein des logettes de la couche plexiforme externe de la macula (figure 11).

- L'OM non-cystoïde est moins caractérisable. Il s'agit d'une hyperfluorescence hétérogène mal limitée de la zone maculaire.

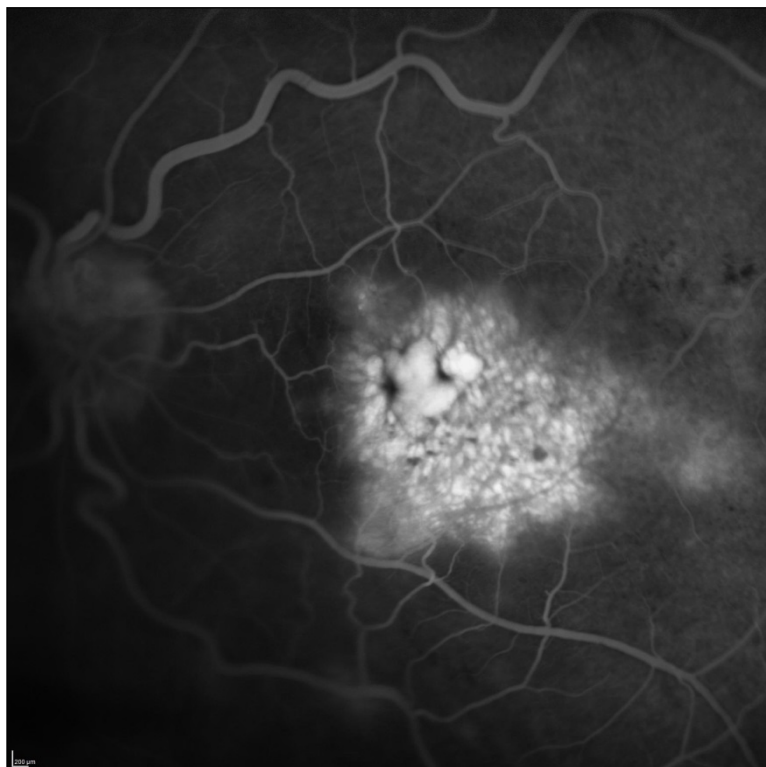


Figure 11. Œdème maculaire mixte : cystoïde centrale (prise de fluorescéine pétaloïde) et non-cystoïde (temporo-maculaire) (source : service ophtalmologique CHRU de Lille).

D. Tomographie à Cohérence Optique (OCT)

Depuis quelques années, la Tomographie en Cohérence Optique (OCT) a largement intégré la pratique quotidienne pour le diagnostic et le suivi des OM.

L'OCT est une technique non-invasive permettant l'obtention de coupes quasi-histologiques de la rétine en deux ou trois dimensions.

Elle est basée sur le principe de l'interférométrie : une source laser est projetée sur un miroir semi-réfléchissant orienté à 45°, ce qui permet la division de la lumière en deux faisceaux distincts, l'un orienté vers une surface de référence, l'autre vers la rétine. Les deux faisceaux réfléchis sont ensuite recueillis par un spectroscopie qui va entraîner une création d'interférences.

Après traitement mathématique de ces interférences, par analyse temporelle (Time Domain) ou plus récemment, par la « transformation de Fourier » l'OCT-SD (Spectral Domain) permet, en fonction de la fréquence des rayons réfléchis par les différentes couches rétinienne, l'obtention d'une image en section antéro-postérieure de la microstructure rétinienne. Les appareils commercialisés actuels dits « SD » ont une résolution de 5 μm à 7 μm près. Comparativement à l'ancienne génération dite « Time Domain », la génération SD est caractérisée par une amélioration de la vitesse d'acquisition (50 à 100 fois plus rapide), d'une résolution passant de 512 scans à 4000 scans par coupe, de la possibilité de réaliser une sommation d'image pour la construction de coupe Haute Définition (HD), et de la reconstruction en 3D.

L'OCT permet une évaluation quantitative et qualitative de l'OM (figure 12). Il a été montré qu'une différence de 8 μm d'épaisseur rétinienne en OCT-SD pouvait être considérée significative (34).

Les premiers stades de l'OM sont caractérisés par une disparition de la dépression fovéolaire et un épaissement péri-fovéolaire.

L'OM cystoïde conjugue un épaissement rétinien associé à des logettes hyporéfectives prédominant dans les couches plexiformes, nucléaires internes et externes de la rétine (figure 13).

L'OCT peut mettre en évidence l'existence d'une lame hyporéfective située entre l'épithélium pigmentaire et la rétine neurosensorielle, appelée décollement sous-rétinien.

A noter qu'il n'existe pas de corrélation entre le niveau d'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale. La fonction visuelle peut être évaluée en analysant le respect de la ligne IS/OS des photorécepteurs.

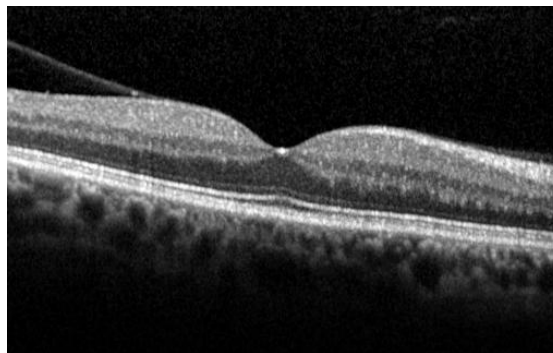


Figure 12. OCT maculaire : macula normale - représentation quasi-histologique des différentes couches rétinienne (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

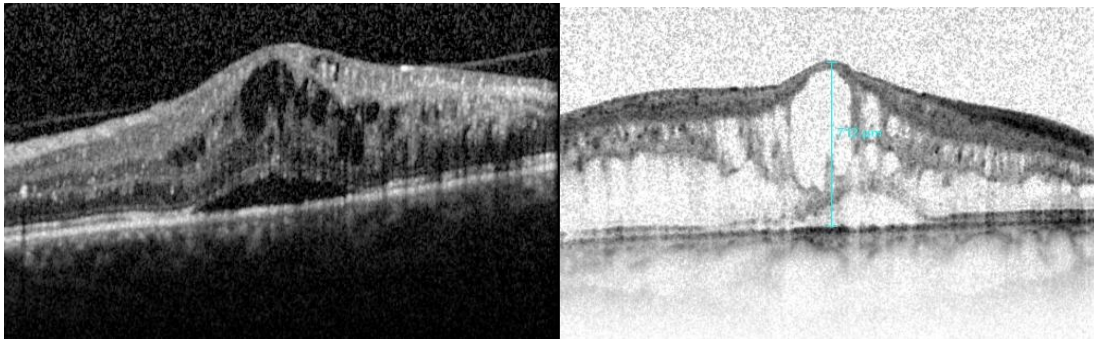


Figure 13. Coupe OCT d'œdèmes maculaires : déstructuration, épaissement de la rétine, logettes intra-rétiniennes (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

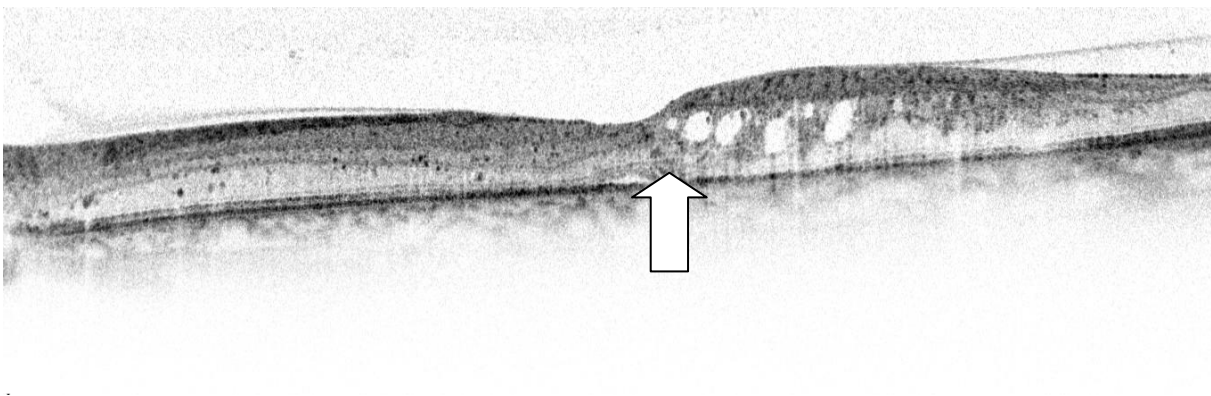


Figure 14. Coupe HD maculaire objectivant des logettes intra-rétiniennes, perte de continuité de la ligne des photorécepteurs (flèche blanche) (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

L'OM volumineux d'une OVCR, est volontiers associé à un DSR. L'altération de la structure rétinienne liée à un OM persistant ou chronique devient irréversible par apoptose des photorécepteurs. La baisse d'acuité visuelle peut être la conséquence directe de l'ischémie maculaire, de la destruction mécanique des photorécepteurs (figure 14), de l'apparition d'une membrane épi-maculaire, de la survenue d'un trou lamellaire (ouverture du toit de l'œdème maculaire).

.VIII. Traitements des œdèmes maculaires des OVR

L'évolution spontanée de l'OM compliquant les OVCR œdémateuses a été étudiée dans la CRVO Study. Celui-ci peut régresser spontanément sans intervention médicale dans 9% des cas à un an, 20% des cas à 2 ans et 24% des cas à 3 ans (24).

De nombreux traitements ont été évalués dans la prise en charge des OM compliquant les OVCR.

A. Photocoagulation maculaire par laser Argon

La CRVO Study (24) a comparé l'efficacité du traitement par photocoagulation maculaire par laser Argon contre placebo dans les OM compliquant les OVCR. Celui-ci n'a pas fait la preuve de son efficacité dans cette indication. Par contre, la Branch Vein Observation Study Group (BVOS Group) a mis en évidence une efficacité dans les OBVR. Ainsi la photocoagulation au laser Argon est réalisée en grille sur l'ensemble de la surface de l'œdème et des anomalies microvasculaires. Les paramètres utilisés sont un diamètre de 150 à 200 μm , une durée de 0.1 s et une puissance de 80 à 150 mW. La localisation de la zone à traiter peut être guidée par les clichés angiographiques (4,35).

B. Les Anti-inflammatoires stéroïdiens

1. Propriétés pharmacologiques

Les stéroïdes ont des propriétés largement utilisées dans de nombreuses affections avec un processus inflammatoire principal ou secondaire. Les propriétés pharmacologiques recherchées sont :

- anti-inflammatoire
- réduction la perméabilité vasculaire
- inhibition de l'adhésion leucocytaire
- inhibition la synthèse de cytokines anti-inflammatoires et du VEGF
- absence activité minéralocorticoïde

L'activité anti-inflammatoire est dépendante des molécules, par exemple la dexaméthasone est 25 fois plus active que l'hydrocortisone et 5 fois plus que la triamcinolone acétonide ou que la méthylprednisolone. Différentes voies sont fréquemment employées en ophtalmologie: bolus intraveineux, injections péri-bulbaire, sous-conjonctivale, sous-ténonienne, intravitréenne, topique locale et également par voie entérale.

Il existe des effets adverses ophtalmologiques connus : cataracte, hypertonie, retard de cicatrisation cornéen, risque infectieux bactérien, viral et mycotique augmenté, chorioretinite séreuse centrale.

2. Cataracte (36)

Par l'intermédiaire d'un récepteur glucocorticoïde dans le cristallin, la présence de corticoïdes favorise l'évolution d'une cataracte. Dans une étude, il a été remarqué qu'une seule injection intravitréenne de triamcinolone acétonide (TA) provoquait une atteinte sous-capsulaire postérieure, alors qu'après de multiples injections, l'atteinte des différentes couches cristalliniennes était équivalente. L'incidence est corrélée à la durée et la dose cumulée. 75 % des patients développent une cataracte sous-capsulaire postérieure avec 16 mg par jour de prednisolone per os, par contre une dose inférieure à 10 mg par jour n'apporte que peu de risque, malgré l'arrêt du traitement, on note une évolution de l'opacification du cristallin. Il existe des facteurs de risque notamment le diabète déséquilibré, l'inflammation mais aussi le bas âge.

3. Hyper-pression intraoculaire (HPIO)

La iatrogénie des corticoïdes sur le tonus oculaire est connue depuis les années 1950. Armaly et Becker décrivent 3 groupes de répondeurs en fonction de leur réponse à l'administration topique de dexaméthasone : « fort-répondeurs » soit 4-6% de la population, avec une PIO au-dessus de 31 mmHg, les « répondeurs modérés » soit 30 % de la population entre 20 et 31 mmHg et les « répondeurs faibles » pour 60 % de la population avec une PIO inférieure à 20 mmHg (37). Sont incriminées toutes les voies d'administration : locale, intraoculaire, péri-oculaire, systémique, transcutanée, intranasale, ou par inhalation.

Les stéroïdes agiraient sur la matrice extracellulaire du maillage trabéculaire en provoquant un déséquilibre entre la synthèse de protéines telles que l'élastine, les glycosaminoglycanes, la fibronectine, la laminine ou le collagène de type IV et l'inhibition de métalloprotéinases (38). La dexaméthasone inhiberait également la phagocytose des impuretés piégées dans le réseau trabéculaire. Ainsi les modifications dans la microstructure du réseau trabéculaire (formation de réseau d'actine et dépôts de protéines) limiterait la prolifération des cellules trabéculaires, et ainsi favoriserait l'obstruction mécanique de l'humeur aqueuse.

La myocilline, protéine synthétisée à partir du gène appelé « trabecular meshwork-inducible glucocorticoid response » (TIGR), est présente dans le trabéculum de l'œil sain mais aussi glaucomateux. Elle est exprimée au niveau intra et extracellulaire. La mutation du gène de la myocilline serait responsable des glaucomes juvéniles mais aussi de 3 à 5 % des GPAO. Il est intéressant de savoir, qu'après exposition à la dexaméthasone, l'expression du gène de la myocilline est 100 fois plus importante au niveau du trabéculum. Le lien direct physiopathologique n'est cependant pas éclairé.

Les facteurs de risques connus sont les antécédents personnels et familiaux de glaucome cortico-induit ou de GPAO, de diabète, de myopie forte, les âges extrêmes et les atteintes auto-immunes telles que les connectivites (polyarthrite rhumatoïde).

Ainsi l'incidence HPIO cortico-induite est de 5% chez les patients sans antécédent familial de GPAO et 90 % en cas de GPAO familial.

L'hypertonie est réversible à l'arrêt du traitement, mais peut se chroniciser et provoquer des lésions glaucomateuses irréversibles. L'hypertonie non-équilibrée peut nécessiter alors une escalade thérapeutique par cumulation de molécules hypotonisantes.

En cas de persistance d'HPIO, après arrêt des corticoïdes (exérèse des sous-conjonctivales de triamcinolone ou vitrectomie), une chirurgie filtrante ou une trabéculoplastie par SLT (Selective Laser Trabeculoplasty) peuvent être entreprises.

Il existe donc une réelle indication à une surveillance régulière chez tous les patients traités par corticoïdes en sachant qu'il existe une relation linéaire entre la puissance de l'activité anti-inflammatoire et la durée du traitement avec le risque d'hypertonie. Il est nécessaire de prendre en compte les facteurs de risques potentiels. Ainsi pour certains patients à risque, peut être envisagé un test à la dexaméthasone en collyre sur 4 semaines pour dépister les « fort-répondeurs ».

La voie topique des corticoïdes reste la plus simple mais présente l'inconvénient d'une pénétration tissulaire faible. Les concentrations deviennent très faibles au niveau du pôle postérieur.

L'intérêt de la voie intravitréenne est essentiel par la délivrance d'une dose suffisante mais aussi la limitation des effets secondaires généraux. Nous savons que la voie sous-conjonctivale ou péri-bulbaire entraîne des effets systémiques certains notamment hyper glycémiqes. En effet, des études ont montré qu'il existait un taux équivalent au niveau de l'œil controlatéral après une injection sous conjonctivale de dexaméthasone, ou que la concentration sérique était équivalente entre 4 mg en sous-conjonctivale et l'administration de 40 mg de prednisolone per os.

Il est reconnu que la demi-vie intravitréenne est diminuée en cas de vitrectomie ou de pseudophakie (39).

4. Triamcinolone Acétonide (TA)

Début 2002, l'utilisation d'injections intravitréennes de triamcinolone acétonide (TA) s'est répandue dans de nombreuses indications. L'étude SCORE (40) a permis d'objectiver son efficacité chez les patients atteints d'OM sur OVCR. Ainsi, les corticoïdes ont une action inhibitrice sur le VEGF stabilisant la BHR interne, ainsi qu'un rôle vasoconstricteur, limitant la perméabilité capillaire (41). L'action anti-inflammatoire des corticoïdes limiterait la genèse et la chronicisation de l'œdème maculaire : l'étude SCORE sur les injections intravitréennes de triamcinolone dans les OVCR a permis de conclure à une efficacité sur l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire. Le taux d'effets indésirables était incontestable (cataracte, hypertension intraoculaire, pseudo-endophtalmie...). Il a également été utilisé dans les œdèmes maculaires diabétiques et dans les uvéites non-infectieuses du pôle postérieur.

5. Dexaméthasone : L'implant intravitréen Ozurdex®

Malgré son activité anti-inflammatoire très importante, la dexaméthasone a la particularité d'être soluble avec une demi-vie très courte. A partir des travaux étayés par l'ingénierie des biomatériaux, il a été développé un système « retard » sous forme d'un implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone : l'Ozurdex® (Allergan, Inc., Irvine, CA). Il se présente comme un dispositif d'injection intravitréenne à usage unique contenant un implant en polymère avec 700 µg de dexaméthasone. Il a obtenu l'AMM depuis juillet 2010, dans le traitement des œdèmes maculaires compliquant les OVCR et les OBVR. En septembre 2012, il a également l'autorisation d'utilisation dans le traitement des uvéites postérieures non-infectieuses.

L'implant (0,46 mm - 6 mm) est préchargé dans un applicateur, directement prêt à l'injection intravitréenne, à sa sortie du conditionnement stérile (figure 15).

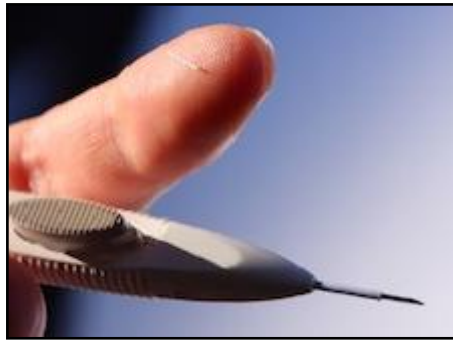


Figure 15. Applicateur contenant l'implant intravitréen de dexaméthasone Ozurdex® (<http://www.optometry.co.uk/news-and-features/news/?article=2972>)

L'implant intravitréen est constitué d'un système de libération prolongée de la dexaméthasone. Il s'agit d'un polymère solide d'acide poly-lactique-co-glycolique (figure 16) capable de se biodégrader en acide lactique et en acide glycolique puis en eau et dioxyde de carbone. La dégradation du polymère permet la libération de la quantité totale de dexaméthasone sur plusieurs mois. Les études pharmacodynamiques réalisées chez l'animal, retrouvent une concentration maximale de dexaméthasone pendant 2 mois expliquant un effet burst pharmacologique initial, puis une libération prolongée à des taux plus faibles jusqu'à 6 mois.

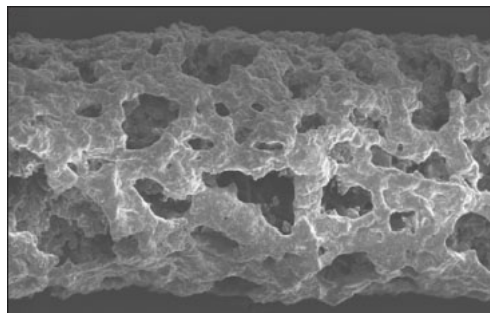


Figure 16. Représentation de structure polymérisée d'acide poly-lactique-co-glycolique http://www.retinalphysician.com/content/archive/2012/May/images/RP_May_A15_Fig01.jpg

L'injection du produit doit être effectuée par un ophtalmologiste dans des conditions d'asepsie strictes, au bloc opératoire. Après une désinfection locale à la povidone iodée à 5%, un champ stérile et un blépharostat sont disposés au niveau de l'œil à traiter. Un repérage à 3,5-4 mm du limbe est effectué. Après décalage de la conjonctive bulbaire, l'aiguille 22 Gauges est introduite à 3,5-4 mm du limbe cornéo-scléral, au niveau de la pars plana et orientée vers le centre du globe oculaire (figure 17).

L'implant est libéré dans le segment postérieur par une lente pression sur un bouton sécurisé. Une simple pression des berges du site d'injection à la pince de Bonn permet l'étanchéité. Le patient peut signaler sa présence dans son axe visuel, en fonction des mouvements oculaires. L'ophtalmologiste peut également l'objectiver dans la cavité vitréenne à l'examen du fond d'œil dilaté et parfois même à l'examen en lampe à fente (figure 18).

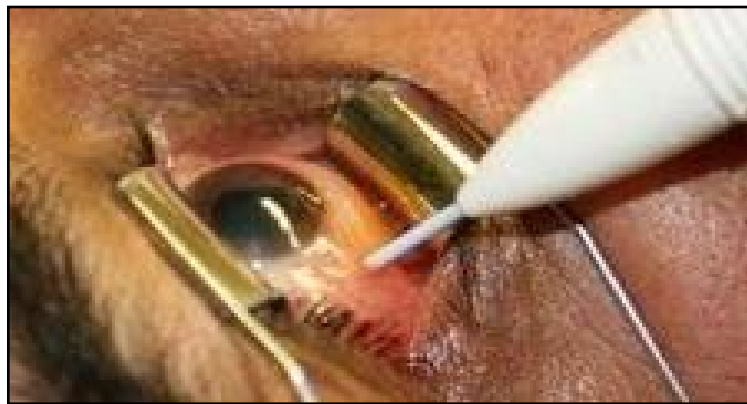


Figure 17. Mode d'injection de l'implant intravitréen de dexaméthasone (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

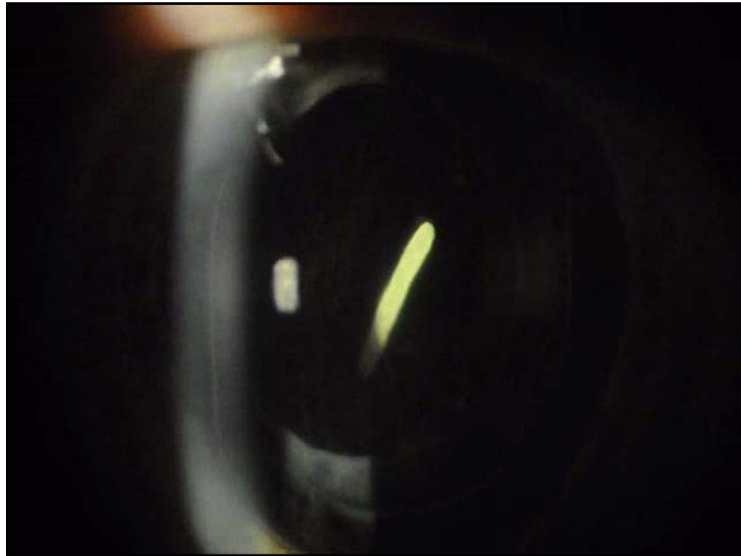


Figure 18. Implant Ozurdex® dans la cavité vitréenne chez patient pseudophrakie visible en LAF (source : service ophtalmologique CHRU de Lille)

La dose recommandée est d'une injection intra-vitréenne dans le vitré de l'œil affecté. La notice descriptive du produit mentionne toutefois la possibilité de réinjections ultérieures en cas de récurrence de la baisse d'acuité visuelle en lien avec l'OM.

Les contre-indications au produit sont l'hypersensibilité à la dexaméthasone, l'existence d'une infection oculaire (kératite herpétique latente...), d'un glaucome évolué non-équilibré par hypotonisants locaux ; les yeux présentant un risque de passage de l'implant dans la chambre antérieure de l'œil (rupture capsulaire postérieure, aphakie, iridectomie...).

Les effets secondaires reconnus en lien avec l'utilisation du produit sont :

- Fréquents et maîtrisables : l'hémorragie sous-conjonctivale, l'augmentation de la pression intraoculaire, le développement de la cataracte.

- Rares et plus sévères : endophtalmie, inflammation oculaire, le décollement de rétine, injection du dispositif dans le cristallin, trou maculaire.

6. L'étude GENEVA

L'étude GENEVA (Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal vein occlusion with Macular Edema) a été publiée en juin 2010 dans Ophthalmology par Haller JA. et al. (42,43).

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, qui étudie l'efficacité et la tolérance d'Ozurdex® pour deux dosages (0,35 mg et 0,7 mg de dexaméthasone) dans les œdèmes maculaires compliquant les OVCR et les OBVR.

• Matériel et Méthodes

Dans cette étude, 1267 patients ont été inclus : 34% d'OVCR et 66% d'OBVR. Les patients étaient randomisés en trois groupes : 0,35 mg d'OZURDEX® (n=414), 0,7 mg d'OZURDEX® (n=427) et « injections simulées » (n=426). Sur l'ensemble, 17% des patients présentaient un œdème maculaire inférieur à 3 mois à l'inclusion.

Dans l'étude princeps, le suivi était de 6 mois après l'injection de l'implant. Lors de la seconde phase d'étude à 12 mois, les patients éligibles ont bénéficié d'un retraitement par OZURDEX® 0,7 mg avec un suivi de 6 mois supplémentaires.

Le critère d'efficacité principal était le temps nécessaire pour obtenir une amélioration ≥ 15 lettres sur l'échelle ETDRS de la meilleure acuité visuelle corrigée. D'autres critères étaient étudiés comme la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à l'acuité visuelle initiale, la réduction de l'épaisseur maculaire centrale mesurée en OCT après injection ou le pourcentage d'effets secondaires des traitements.

A l'inclusion, l'acuité visuelle moyenne était de 54 lettres à l'échelle ETDRS (soit 2,5/10ème) pour une épaisseur maculaire centrale moyenne à l'OCT de 550 μm .

- Résultats

Après traitement, le temps nécessaire à un gain de ≥ 15 lettres sur l'échelle ETDRS était significativement inférieur dans les groupes « Ozurdex® 0,35 et 0,7 mg » par rapport au groupe « injections simulées » ($p < 0,001$).

En moyenne, la meilleure acuité visuelle était obtenue dans les groupes « Ozurdex® » entre M1 et M3 avec un pic d'efficacité sur l'acuité visuelle obtenu à M2.

Il n'existait pas de différence significative entre les groupes Ozurdex® 0,35 mg et 0,7 mg.

La réduction moyenne de l'épaisseur de l'œdème maculaire était significativement plus importante à M3 dans le groupe « 0.7 mg » avec -208 μm (+/-201) et dans le groupe

Ozurdex® 0.35 mg » avec $-177 \mu\text{m}$ (± 197) que dans le groupe « injections simulées » : $-85 \mu\text{m}$ (± 173), mais la différence n'était plus significative à M6.

L'analyse en sous-groupe a montré une efficacité plus importante dans le traitement des OBVR que pour les OVCR. Il existait même une amélioration spontanée de l'acuité visuelle dans le groupe « injections simulées » chez les patients présentant un OM compliquant une OBVR et non retrouvée pour les OVCR.

Par ailleurs, l'efficacité était toujours meilleure chez les patients dont l'œdème maculaire était plus récent (< 90 jours).

Pour la tolérance, l'élévation de la pression intraoculaire, était significativement plus élevée dans le groupe « Ozurdex® 0,7 mg » (16% des patients) à M2 mais absente à M6. Pour la majorité des patients, l'élévation de la pression intraoculaire était parfaitement maîtrisée par instillation d'un collyre hypotonisant sur une courte période.

La douleur oculaire au moment de l'injection ressentie était également plus importante dans les groupes « Ozurdex® ».

Enfin, aucune différence significative pour une évolution de la cataracte entre les différents groupes traités dans la première phase de l'étude. Par contre, la deuxième partie de l'étude retrouvait une augmentation significative du nombre de cataractes dans le groupe ayant bénéficié de deux injections d'Ozurdex® 0,7 mg.

Les résultats de cette étude ont permis à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par l'EMA (Agence Européenne des médicaments) et l'AFSAAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).

Cependant, cette étude présentait différentes limites:

- Absence de distinction OVCR et OBVR alors que les pronostics visuels de ces deux pathologies sont différents.
- Non-distinction entre OVCR de formes « œdémateuse » ou « ischémique » malgré leurs pronostics visuels différents.
- Absence d'acuité visuelle disponible entre M3 et M6, ce qui sous-estime le délai de survenue des récives d'OM après injection d'Ozurdex®.
- Efficacité et tolérance inconnues du médicament à moyen terme, après de multiples injections.

7. Etudes rétrospectives sur l'Ozurdex®

Depuis ces deux premières études, de nombreuses études rétrospectives nous ont permis d'ajuster nos connaissances sur l'efficacité et les effets secondaires du produit (tableau 1).

Ainsi il est apparu que le pic d'efficacité était situé à 2 mois, qu'il existait une récive œdémateuse entre 4 et 6 mois. De nombreuses inconnues lors des injections répétées persistent notamment le pourcentage de chirurgie cristallinienne, le taux d'hypertonie, la

tachyphylaxie du produit, l'efficacité d'une association avec d'autres thérapeutiques (anti-VEGF, laser maculaire).

	Année	Age	Patients	Délai	OVCR	Analyse	Injections	Gain d'acuité visuelle	Evolution cataracte	Elévation PIO (%)	Réinjection (mois)	EMC finale
Haller	2010	64.7	1267	17% < 3 mois	34.4%	6	1	29% > 3 lignes	7.3%	16%	6	562
Haller	2011	-	997	-	-	12	2	32% 3> lignes	29.8%	15.4%	6	-
Moisseiev (44)	2012	68,35	17	-	17.7%	50.5	1-2	+0.06 logMAR	35.2%	5.9%	-	496
L.Querques (45)	2013	63.3	33	16.9 mois	78.8%	2	2	-0.17 logMAR	24.2%	36.4%	-	627
Coscas (46)	2013	65.8	128	48.4% < 6 mois	45.3%	6	2+	-	3.9%	16.4%	5.9/8.7	528.25
Krivosic (47)	2014	66.12	55	-	54%	2	2+	- 0.15logMAR	-	26%	5	589
Matonti (48)	2013	71.2	220	-	40.4%	3	2+	50.8% sup 3> lignes	6.8%	-	5.3	641.86

Tableau 1. Résultats des études prospectives et rétrospectives sur l'Ozurdex®

8. Autres indications de l'Ozurdex®

L'Ozurdex® est également utilisé pour d'autres pathologies. L'étude prospective MEAD sur trois ans a permis récemment l'obtention d'une autorisation par l'EMA dans les maculopathies diabétiques (49). Il est également utilisé, par certains auteurs pour les télangiectasies juxta-fovéolaires (50), les neuropathies optiques ischémiques non artéritiques (51), les œdèmes maculaires réfractaires post-chirurgicaux (52). Les résultats sont parfaitement encourageants. Une étude prospective comparative est actuellement en cours sur l'utilisation de l'Ozurdex® dans les décollements rétiens compliqués de prolifération vitréo-rétinienne. Deux groupes sont constitués dont un traité par vitrectomie, tamponnement par huile et injection d'Ozurdex® et l'autre sans injection. Le critère jugement principal sera la stabilité rétinienne à 6 mois après l'ablation d'huile.

C. Le Ranibizumab (Lucentis®)

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est une protéine naturellement sécrétée par l'organisme. C'est un facteur pro-angiogénique stimulant la croissance de nouveaux réseaux vasculaires tissulaires permettant l'oxygénation indispensable aux cellules eucaryotes.

Lors d'une OVR, la sécrétion du VEGF joue le rôle d'une pierre angulaire en réponse à l'hypoxie des photorécepteurs car il va moduler la perméabilité vasculaire et favoriser l'extravasation de liquide dans la rétine et former l'œdème maculaire. Il

développe également la synthèse de néovaisseaux anormaux responsables des complications des OVR (hémorragie intravitréenne, rubéose irienne, glaucome néovasculaire).

Il existe 4 sous-types de VEGF (VEGF-A à VEGF-D) avec plusieurs isoformes pour chaque sous-type. Ces molécules peuvent se fixer sur 2 récepteurs : VEGF-R1 permettant la migration des cellules endothéliales et VEGF-R2 favorisant la prolifération des cellules endothéliales.

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs, limitant l'effet du VEGF-A. Il est le fruit de l'ingénierie de la biologie moléculaire puisque il est produit par des bactéries *E. Coli* pourvu d'un ADN recombinant.

Le produit est conditionné en flacon à usage unique de 2,3 mg de ranibizumab dans 0,23 mL de solution. Il doit être injecté dans des conditions stériles par un ophtalmologiste expérimenté.

Le contenu est prélevé à l'aide d'une seringue de 1mL puis injecté à l'aide d'une aiguille de 30 Gauges après avoir purgé les bulles d'air jusqu'au repère 0,05 mL. L'injection est réalisée à 3,5-4 mm du limbe cornéo-scléral dans la cavité vitréenne, au travers de la pars plana.

Dans la DMLA exsudative, il existe différents protocoles de traitement, les études initiales ANCHOR ET MARINA (53,54) étaient basées sur des injections mensuelles pendant deux ans. L'étude PRONTO, établissant un protocole PRN basé

sur la clinique et les imageries OCT, a retrouvé une efficacité avec 5.6 injections la première année, et 9.9 injections sur les 2 ans.

L'AMM a également été étendue dans les indications d'occlusion veineuse rétinienne, de maculopathie diabétique ou de néovascularisation du myope fort.

La plupart des effets indésirables sont liés à la procédure d'injection intravitréenne : douleurs au point d'injection, hyperhémie conjonctivale et hémorragie sous-conjonctivale, augmentation transitoire de la pression intraoculaire, corps flottants (détachement postérieur du vitré, hémorragie intravitréenne...).

Les effets secondaires locaux sévères sont rares : endophtalmies, déchirures et décollements de rétine, cataractes traumatiques iatrogènes...

Il existe un passage systémique de la molécule, avec des concentrations sériques 90 000 fois inférieures aux concentrations intravitréennes. Certains effets indésirables généraux ont été suspectés en raison de l'effet anti-angiogénique. Dans toutes les études concernant le ranibizumab, on note un faible taux de survenue d'accidents ischémiques (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) mais sans signification statistique. Enfin, les études pharmacocinétiques sur les anti-VEGF concluent à une demi-vie réduite dans les yeux vitrectomisés (55).

1. L'étude CRUISE

L'étude CRUISE (54,56) (Central Retinal vein occlusion Study : Evaluation of Efficacy and Safety), est une étude de phase III, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance des

injections intravitréennes de ranibizumab dans les œdèmes maculaires compliquant une OVCR. La première phase de l'étude a duré 6 mois.

392 patients étaient randomisés en trois groupes :

- injections de 0,3 mg de ranibizumab mensuelles pendant 6 mois.
- injections de 0,5 mg de ranibizumab mensuelles pendant 6 mois.
- injections simulées mensuelles pendant 6 mois.

Le critère de jugement principal était l'amélioration de l'acuité visuelle ETDRS au 6ème mois. Etaient étudiés également des variables fonctionnelles (acuité visuelle) et anatomiques (l'épaisseur fovéolaire).

Les résultats étaient sans ambiguïté puisque l'amélioration moyenne de l'acuité visuelle des patients injectés par le ranibizumab de 0,3 mg et 0,5 mg était de 12,7 [9,9 ; 15,4] et 14,9 [12,6 ; 17,2] lettres EDTRS alors que pour le groupe « injections simulées » l'amélioration était de 0,8 lettres en moyenne [-2 ; 3,6] ($p < 0,0001$). L'amélioration était constatée dès le 7ème jour après la première injection.

A 6 mois, le pourcentage de patients présentant une acuité visuelle supérieure à 20/40 était de 43,9% dans le groupe 0,3mg de ranibizumab, 46,9% dans le groupe 0,5mg de ranibizumab et 20,8% dans le groupe « injections simulées » ($p < 0,0001$).

Au 6ème mois, la réduction de l'épaisseur fovéolaire était de -433,7 μ m (-484,9 à -382,6) dans le groupe 0,3 mg de ranibizumab, de -452,3 μ m (-497 à -407,6) dans le groupe 0,5 mg de ranibizumab et de -167,7 μ m (-221,5 à -114) dans le groupe injections simulées ($p < 0,05$).

L'étude CRUISE conclut à une amélioration rapide de l'acuité visuelle et de l'œdème maculaire compliquant une OVCR après injections intravitréennes de 0,3 et 0,5 mg de ranibizumab.

Dans une deuxième phase de l'étude (51), tous les patients qui présentaient une acuité visuelle $\leq 20/40$ (5/10^e) ou une épaisseur maculaire centrale ≥ 250 μm pouvaient recevoir une injection intravitréenne de ranibizumab 0,5 mg selon un protocole PRN.

A un an de l'inclusion, le gain d'acuité visuelle était de +13,9 lettres ETDRS dans les groupes initialement traités par 0,3 et 0,5 mg de ranibizumab pour +7,3 lettres dans le groupe contrôle.

De plus, l'efficacité anatomique du ranibizumab était particulièrement marquée dans le groupe contrôle avec une amélioration significative de l'épaisseur maculaire centrale en OCT après la première injection de ranibizumab à M6.

Il existait un maintien de l'efficacité fonctionnelle et anatomique de la molécule chez les patients traités pour œdème maculaire sur OVCR mais avec une efficacité plus importante chez les patients traités précocement.

L'étude SHORE publiée en juillet 2014, (57) comparait un groupe avec le modèle PRN à partir de 6 injections mensuelles et un groupe avec poursuite d'injections mensuelles de ranibizumab dans le traitement des OM sur RVO. L'efficacité fonctionnelle et anatomique est retrouvée statistiquement comparable à 7 mois et à 15 mois.

2. L'étude BRAVO

L'étude BRAVO (58) a été construite sur le même modèle que l'étude CRUISE mais concernait uniquement les patients ayant présenté un œdème maculaire sur OBVR. Le pronostic de l'affection étant moins sévère, l'efficacité du ranibizumab sur l'acuité visuelle et la réduction de l'œdème maculaire était démontré avec un nombre d'injections moins important.

Les études CRUISE et BRAVO ont permis l'obtention de l'AMM et le remboursement du ranibizumab dans le traitement des OM compliquant les OVCR et les OBVR depuis juin 2012.

3. L'étude HORIZON

L'étude HORIZON (59) était la prolongation des études CRUISE et BRAVO avec analyse des principaux critères d'efficacité et de tolérance du ranibizumab à 2 ans.

Dans cette étude, 304 patients issus de l'étude CRUISE ont été inclus. Tous les patients étaient injectés par ranibizumab 0,5 mg selon le protocole PRN avec un suivi trimestriel.

A 2 ans, dans le groupe OVCR, on observait une baisse d'acuité visuelle de -4,2 lettres ETDRS, -5,2 lettres et -4,1 lettres respectivement dans les groupes « injections simulées / 0,5 mg ranibizumab », « 0,3 mg / 0,5 mg ranibizumab » et « 0,5 mg / 0,5 mg ranibizumab ». De plus, le nombre d'injections intravitréennes nécessaires pour obtenir ces résultats était respectivement de 2,9 ; 3,8 et 3,5.

Par contre, il existait une stabilité de l'AV dans le groupe OBVR avec pour les mêmes groupes +0.9, -2.3 et -0.7 lettres. Il n'existait pas de nouveaux effets secondaires en lien avec l'utilisation du ranibizumab.

Il existe une détérioration de la meilleure acuité visuelle corrigée chez les patients traités par ranibizumab pour œdème maculaire sur OVCR lors de la 2ème année avec un suivi trimestriel, un suivi plus rapproché semble indiqué.

4. L'étude RETAIN

Issus des études CRUISE et BRAVO, 34 patients atteints d'OBVR et 32 d'OVCR, ont été traités par le ranibizumab en cas de récurrence œdémateuse (60).

Après un suivi moyen de 49 mois, 17 des 34 patients OBVR (50%) avaient une résolution de l'œdème (absence de liquide intra-rétinien pendant 6 mois). Les patients ont bénéficié de leur dernière injection dans les 2 ans après l'initiation du traitement dans 76% des cas. Le nombre moyen d'injections était de 3,2 injections chez les patients « non guéris » au cours de la quatrième année. Dans les deux groupes, environ 80% avaient une acuité visuelle corrigée finale supérieure ou égale à 20/40.

Pour les OVCR, après un suivi moyen de 49,7 mois, 14 des 32 patients OVCR (44%) avaient une résolution de l'œdème maculaire. Le nombre moyen d'injections était 5.9 pour les patients « non guéris » lors de la quatrième année. Les patients avec résolution de l'œdème de la maladie bénéficiaient d'une plus grande amélioration de l'AV (25,2 vs 4,3; lettres $P = 0,002$).

Bien que les effectifs soient réduits, cette étude à long terme montre une résolution de la maladie dans quasiment la moitié des cas, plus largement dans les

OBVR que les OVCR. Les patients peuvent être ainsi stabilisés sur le plan anatomique, grâce à un protocole PRN.

L'étude de Thach A. et al. parue dans *Ophthalmology* en 2014 (61) montre de manière rétrospective, à partir des patients inclus dans les études CRUISE et BRAVO, qu'il existe une différence de gain significatif d'AV entre les patients ayant été traités, dès l'inclusion, par ranibizumab que ceux ayant été traités après avoir été dans le groupe contrôle. Ces résultats suggèrent donc qu'un traitement précoce de l'œdème maculaire permettrait des gains fonctionnels plus importants (62).

Comme la durée de l'œdème, plusieurs facteurs pronostiques ont été mis en évidence : l'acuité visuelle initiale, l'âge du patient, l'association avec une rétinopathie diabétique (21).

D. Le Bevacizumab Avastin®

Le bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc.) est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF. Il est commercialisé, par les laboratoires Roche, dans le traitement contre le cancer du poumon, du sein, du rein, de l'ovaire et du glioblastome.

Il est utilisé, hors AMM, dans les formes exsudatives de la DMLA, par voie intravitréenne à 1,25 mg / 0,05 ml ; plusieurs études rétrospectives CATT (62) ou IVAN (63) ont décrit une efficacité qui semblerait équivalente au ranibizumab.

Citons une étude de non-infériorité dans la DMLA exsudative récemment publiée dans *Ophthalmology* en septembre 2014. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée et comparant bevacizumab et ranibizumab sur 371 patients; les auteurs retrouvaient un nombre d'injections et une efficacité similaires. Il existait une

différence significativement supérieure d'infarctus myocardiques dans le groupe ranibizumab (64).

Plusieurs études plus limitées ont montré une certaine efficacité dans les OM des OVR :

Hikichi et al., en 2014 (65), recense 89 yeux traités pour OM sur une OBVR, injectés par bevacizumab régulièrement avec un examen tous les trois mois. Un an après la première injection, l'AV est améliorée de manière significative à $0,33 \log\text{MAR} \pm 0,21$ ($p = 0,001$) et à $0,34 \log\text{MAR} \pm 0,21$ ($p = 0,001$) à 2 ans après la première injection. La moyenne d'injection était de $3,8 \pm 1,5/\text{année}$ sur les 2 ans.

Epstein et al, propose en 2012 (66) une étude prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée sur 6 mois, comparant injection de bevacizumab toutes les 6 semaines et injections simulées chez 60 patients atteints d'OM secondaires à OVCR. À partir du 6ème mois, tous les patients ont reçu des injections intraoculaires de bevacizumab toutes les 6 semaines pendant 6 mois.

A la fin du suivi, 18 des 30 patients (60,0%) dans le groupe bevacizumab / bevacizumab (bz/bz) avaient un gain d'AV ≥ 15 lettres contre 10 des 30 patients (33,3%) dans le groupe sham/bevacizumab (sh / bz) ($p < 0,05$). A 12 mois, le gain moyen d'AV était de 16.0 lettres dans le groupe bz / bz contre 4,6 lettres dans le groupe sh / bz ($p < 0,05$). La diminution moyenne pour le centre de l'épaisseur rétinienne était de $435 \mu\text{m}$ dans le groupe bz / bz comparativement à $404 \mu\text{m}$ dans le groupe sh / bz ($p = \text{non significatif}$). Aucun effet adverse ophtalmologique ou général n'a été déclaré.

E. L'Aflibercept Eylea®

L'aflibercept intravitréen (VEGF Trap-Eye; Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY; and Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Germany) est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. Il est dirigé contre le VEGF-A et le PlGF (Placenta Growth Factor).

Deux essais parallèles, COPERNICUS (49) et GALILEO (67,68) ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'injection d'aflibercept intravitréenne pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'OVCR.

Récemment l'étude Copernicus avec un suivi à 2 ans a conclu à d'intéressants résultats (64) :

Le premier groupe était constitué de 114 patients injectés avec 2 mg d'aflibercept tous les mois et le deuxième groupe de 74 patients traités par des injections simulées tous les mois jusqu'à la 24ème semaine. Entre la 24ème et la 52ème semaine, un suivi mensuel était réalisé pendant lequel les patients des deux groupes ont pu bénéficier d'un protocole PRN de 2mg d'aflibercept. Entre la 52ème et 100ème semaine, les patients ont été évalués au moins tous les trimestres et injectés en PRN avec 2mg d'aflibercept.

Dans chaque groupe respectivement, la proportion de patients avec un gain $\geq$ 15 lettres et le gain d'AV étaient :

- à la semaine 24 : 56,1% contre 12,3% (P <0,001) et +17,3 contre -4,0 lettres (P <0,001),

- à la semaine 52 : 55,3% contre 30,1% ($P < 0,001$) et +16,2 contre + 3.8 lettres ($p < 0,001$),

- à la semaine 100 : 49,1% contre 23,3% ($P < 0,001$) et 13,0 vs 1,5 lettres ($p < 0,0001$).

Le nombre moyen d'injections était de $2,7 \pm 1,7$ contre $3,9 \pm 2,0$ entre la 24ème et la 52ème semaine et $3,3 \pm 2,1$ contre $2,9 \pm 2,0$, entre la 52ème et 100ème semaine.

Il existe une conservation du gain d'AV chez les patients injectés régulièrement et plus précocement par aflibercept, au fil des semaines malgré un suivi plus espacé.

L'AMM a été accordée dans les formes humides de la DMLA en avril 2013, puis en septembre 2013 pour les OM secondaires au OVCR, avec un protocole initial de trois injections et un suivi tous les 2 mois possible.

Le ranibizumab et les implants intravitréens de dexaméthasone ont seuls l'AAM dans le traitement des OM secondaires à l'OVCR et à l'OBVR, l'aflibercept possède également une AMM dans le traitement des OVCR. La photocoagulation maculaire par laser Argon est proposé pour les OM réfractaires sur OBVR. En première intention, est proposé l'anti-VEFG (ranibizumab ou aflibercept) pour les patients jeunes, phaqes, à risque de néovascularisation, ayant une hypertonie intraoculaire non contrôlée alors que l'implant de dexaméthasone peut être proposé chez les patients pseudophaques, avec un suivi mensuel difficile, ou des OM résistant aux anti-VEGF (69).

Ainsi devant les multiples possibilités thérapeutiques il est intéressant d'obtenir les résultats d'études prospectives contrôlées et randomisées. Il est important

d'élargir nos connaissances sur l'évolution fonctionnelle de ces patients chroniques traités à long terme, ainsi que sur la tolérance thérapeutique et l'incidence de complications néovasculaires. Citons les études en cours de réalisation comparant dexaméthasone et bevacizumab (NCT01231633) ou dexaméthasone et ranibizumab (COMRADE-B/-C/Extension, NCT01396057, NCT01396083, NCT01580020, et COMO, NCT01427751).

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, bi-centrique, observationnelle d'une cohorte unique de 19 patients traités par injections d'Ozurdex® pour un œdème maculaire lié à une occlusion veineuse rétinienne (OVR). Nous avons examiné les dossiers des patients traités pour OVR entre mai 2011 et février 2014 au Centre Hospitalier de Lens et au Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille.

A. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nos critères d'inclusion étaient les suivants : œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse centrale rétinienne (OVCR) ou une occlusion de branche de veine rétinienne (OBVR) avec un retentissement fonctionnel tel que l'acuité visuelle initiale devait être inférieure à 20/32 (échelle de Snellen) soit 6.3/10ème (échelle décimale).

Les patients devaient avoir été traités à trois reprises minimum par injections d'intra-vitréennes d'implants Ozurdex® au cours de leur suivi.

Les patients étaient exclus si leur baisse d'acuité visuelle était secondaire à une affection oculaire associée. Par exemple, nous avons exclus, les patients ayant au moment du diagnostic initial, une dystrophie cornéenne, une cataracte, une dégénérescence maculaire liée à l'âge, une rétinopathie diabétique ou une membrane épi-maculaire. Une occlusion veineuse rétinienne compliquée d'une néovascularisation active confirmée par angiographie à la fluorescéine n'était pas incluse.

B. Recueil des données

Pour chaque patient, nous avons recueilli l'âge, le sexe, le type d'occlusion veineuse, la notion d'hyperpression intra-oculaire ou de glaucome, d'hypertension artérielle, d'une chirurgie cristallinienne antérieure, la nécessité de traitements maculaires antérieurs.

Nous avons considéré pour chaque patient, le délai entre la baisse d'acuité visuelle et l'injection intra-vitréenne d'Ozurdex®.

Lors du diagnostic initial, et lors des visites de contrôle à M1, M2, M4 et M6, un examen ophtalmologique complet était effectué, comprenant la meilleure acuité visuelle corrigée de loin en échelle décimale, le tonus oculaire, la biomicroscopie du fond d'œil.

Les acquisitions maculaires par l'OCT Spectralis d'Heidelberg Engineering (Spectralis; Heidelberg engineering, Heidelberg, Allemagne; spectrale OCT / SLO; OPKO-OTI, Miami, Floride, États-Unis) pour le CHRU de Lille et le Topcon 3D OCT 2000 (Topcon Corporation, Tokyo, Japan) nous ont permis de recueillir les épaisseurs maculaires centrales à chaque visite.

Une imagerie angiographique (HRA Heidelberg Engineering) après injection à la fluorescéine était réalisée initialement et lors du suivi, à la discrétion de chaque praticien, afin de dépister les zones rétinienne ischémiques et les complications néovasculaires.

C. Critères de réinjection

Une réinjection d'Ozurdex® était indiquée devant une récurrence de l'œdème maculaire à la guise de chaque praticien. Nous avons pris en compte le délai de réinjection comme le délai entre chaque injection effective d'Ozurdex®. Pour le suivi de chaque injection, le nombre de molécules hypotonisantes instillées a été recueilli, mais également la réalisation de chirurgie cristallinienne et de membrane épimaculaire ou de photocoagulation rétinienne.

D. Protocole d'injection

Tous les patients ont été traités par implants d'Ozurdex® comprenant de la dexaméthasone à libération prolongée de 0,7 mg au moins trois fois au cours de leur suivi. L'implant Ozurdex® était injecté avec un injecteur à usage unique de 22 Gauge, après anesthésie locale, dans la cavité vitréenne par la pars plana à 3.5-4mm du limbe. Ces injections étaient effectuées dans une salle opératoire.

Les patients ont bénéficié d'une antibioprophylaxie par azythromycine collyre Azyter® encadrant le geste, un jour avant et 2 jours après. Une double désinfection péri-oculaire, palpébrale et conjonctivale a été réalisée à la povidone iodée à 5%, pendant trois minutes avant l'injection.

E. Critères d'analyse

Le critère de jugement principal était la différence d'acuité visuelle à M2 de la troisième injection et à M2 de la première injection ainsi que la différence d'épaisseur maculaire centrale.

Nous avons pu déterminer également pour chaque injection les effets secondaires à savoir le nombre de molécules hypotonisantes nécessaires ou bien la réalisation de phacoémulsification et de pelage de membrane épi-maculaire.

F. Mesures des résultats

Les mesures recueillies comprenaient l'acuité visuelle corrigée et l'épaisseur maculaire centrale à J0 et à M2 de chaque injection. J0 a été défini comme le jour où a été indiquée l'injection d'Ozurdex®. Nous évaluons également la proportion de gain supérieur à 15 lettres sur l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée, et la proportion présentant une aggravation.

G. Analyse statistique

Pour l'analyse statistique, toutes les valeurs de l'acuité visuelle, recueillies en décimales, ont été converties en échelle log MAR. Les épaisseurs maculaires centrales étaient relevées à partir des acquisitions OCT en μm .

L'ensemble du travail statistique a été réalisé grâce au logiciel SAS (SAS Institute Inc., Cary) par l'équipe de biostatistiques du Pr A. Duhamel du CHRU de

Lille. Le test de significativité t-Student a été utilisé pour l'ensemble des variables quantitatives étudiées. Une différence était considérée significative pour $p < 0.05$.

RESULTATS

A. Caractéristiques générales de la population

Sur la période de mai 2011 à février 2014, 19 yeux de 19 patients ont pu être inclus sur les deux centres hospitaliers soit 11 patients au CHRU de Lille et 8 patients au CH de Lens.

Le groupe était constitué de 11 femmes (57.9%) et de 8 hommes (42.11%).

L'âge moyen des patients était de 69.42 ± 12.34 années. L'âge médian était de 70 ans (36 à 94 ans).

L'œil gauche était atteint dans 63.2 % des cas.

L'occlusion veineuse centrale rétinienne touchait 14 patients, soit 73.7 % des cas, 5 patients ont été traités pour une OBVR soit 26.3%.

B. Facteurs de risques

L'HTA connue et traitée a été retrouvée chez 11 patients (57.9 %).

Parmi nos patients, 4 étaient traités pour un glaucome ou une hyperpression intra-oculaire (21.05%).

C. Délais

Le délai moyen entre la baisse d'acuité visuelle et la première injection était de 3.97 mois +/- 2.58.

Il existait 8 patients avec un délai inférieur ou égal à 3 mois (42%), 10 patients avec un œdème de 3 à 6 mois (52,63%) et un patient supérieur à 6 mois (5,2%).

Le délai moyen de la maladie occlusion veineuse rétinienne était de 7,65 mois +/- 8,15.

Les délais moyens de réinjection étaient de :

- 5.47 +/- 1.39 mois (3-9) pour la 1ère injection.
- 5.68 +/- 2.11 mois (3-12) pour la 2ème injection.
- 6.16 +/- 2.36 mois (3-12) pour la 3ème injection.

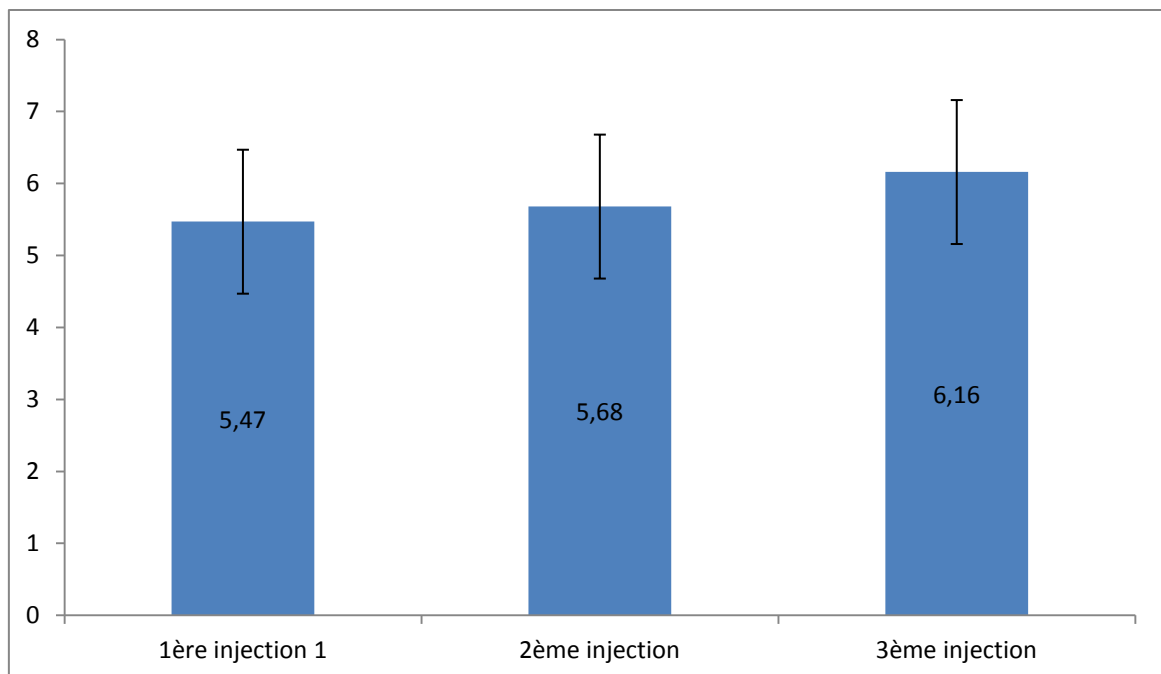


Tableau 2. Délai (mois) entre chaque injection

A l'examen initial, avant leur première injection d'Ozurdex® :

- 12 patients étaient naïfs de tout traitement (63.16 %).
- 5 patients avaient bénéficié d'anti-VEGF (26.3 %).
- 2 patients avaient été traités par anti-VEGF et des injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide Kenacort Retard® 40mg/1mL (10.5 %).

D. Cristallin

Concernant le statut cristallinien :

- 8 patients (42,1 %) étaient pseudo-paques
- 11 patients (57.9%) étaient paques

Caractéristiques	(N=19)
Origine	52,63% CHRU / 47,37 % CHL
Age	69,42 ans (12,34)
Sexe	H 42,11% / F 57,89%
HTA (N, %)	11 (57,89%)
Occlusion	73,68 % OVCR / 26,32% OBVR
Patients naïfs (N, %)	12 (63,2%)

Antécédents ophtalmologiques

Phaque (N, %)	11 (57,89%)
Glaucome (N, %)	4 (21,5%)

Examen initial

Latéralité : OD (N, %)	7 (36,84%)
AV (log Mar) : moyenne, SD	0.94 (0.39)
OCT (µm): moyenne, SD	605,58 (112,69)
Délai d'œdème maculaire (mois)	3.97 (2.58)
Délai I1	5.47 (1.39)
Délai I2	5.68 (2.11)
Délai I3	6.16 (2.36)

Tableau 3. Tableau récapitulatif des données recueillies

E. Ensemble de la population

Il existait une différence significative d'acuité visuelle entre :

- M2 de la 3ème injection et à J0 de la 1ère injection : $-0,39 \log \text{MAR}$ $p=0,0005$

Mais aussi pour chaque injection :

- M2 et J0 de la 1ère injection : $-0,51 \log \text{MAR}$ $p = 0,0001$

- M2 et J0 de la 2ème injection : $-0,20 \log \text{MAR}$ $p = 0,006$

- M2 et J0 de la 3ème injection : $-0,21 \log \text{MAR}$ $p = 0,0293$

Par contre, il n'existait aucune différence significative entre l'acuité visuelle à M2 de chaque injection :

- entre M2 de la 1ère injection et de la 2ème: $0,052 \log \text{MAR}$ $p = 0,31$

- entre M2 de la 3ème et de la 1ère : $0,12 \log \text{MAR}$ $p = 0,0871$

- entre M2 de la 2ème et la 3ème : $0,073 \log \text{MAR}$ $p = 0,15$

Les acuités visuelles successives sont représentées dans le diagramme suivant :

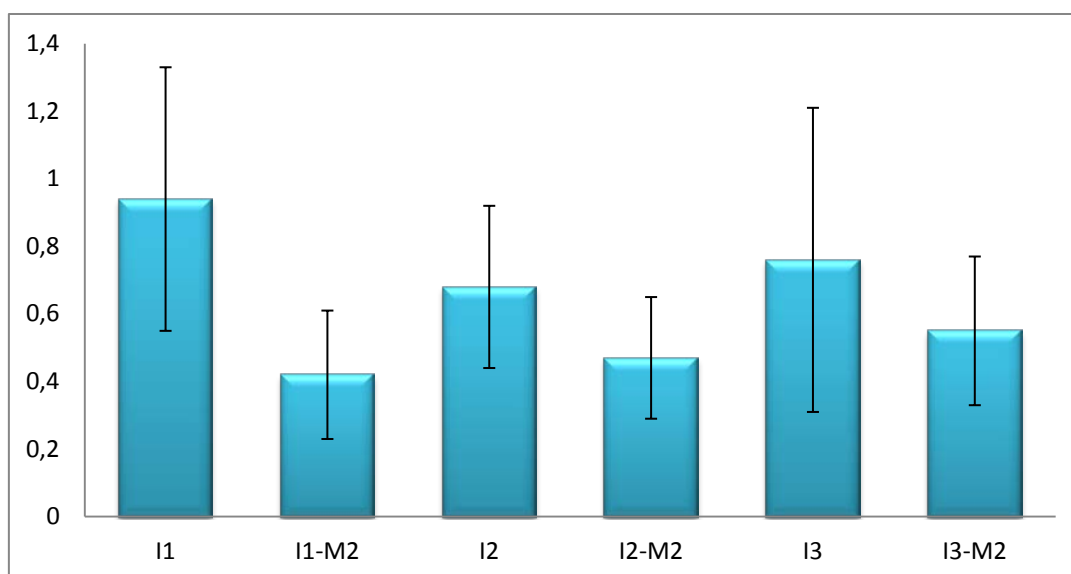


Tableau 4. Acuité visuelle en log MAR avant et à M2 de chaque injection

Il existait une diminution significative de l'épaisseur maculaire centrale entre :

- M2 de la 3ème injection et à J0 de la 1ère injection : $-301,26 \mu\text{m}$ $p = 0,0001$

Mais également après chaque injection, entre :

- M2 et J0 de la 1ère injection : $-348,21 \mu\text{m}$ $p = 0,0001$
- M2 et J0 de la 2ème injection : $-282,15 \mu\text{m}$ $p = 0,0001$
- M2 et J0 de la 3ème injection : $-312,10 \mu\text{m}$ $p = 0,0001$

Par contre, il n'existait aucune différence significative entre :

- entre M2 de la 1ère injection et de la 2ème: $+ 11,05 \mu\text{m}$ $p = 0,47$
- entre M2 de la 2ème et la 3ème : $+ 35,89 \mu\text{m}$ $p = 0,0889$
- entre M2 de la 1ère et de la 3ème : $+46,94 \mu\text{m}$ $p = 0,0884$

Les épaisseurs maculaires centrales successives sont représentées dans le diagramme suivant :

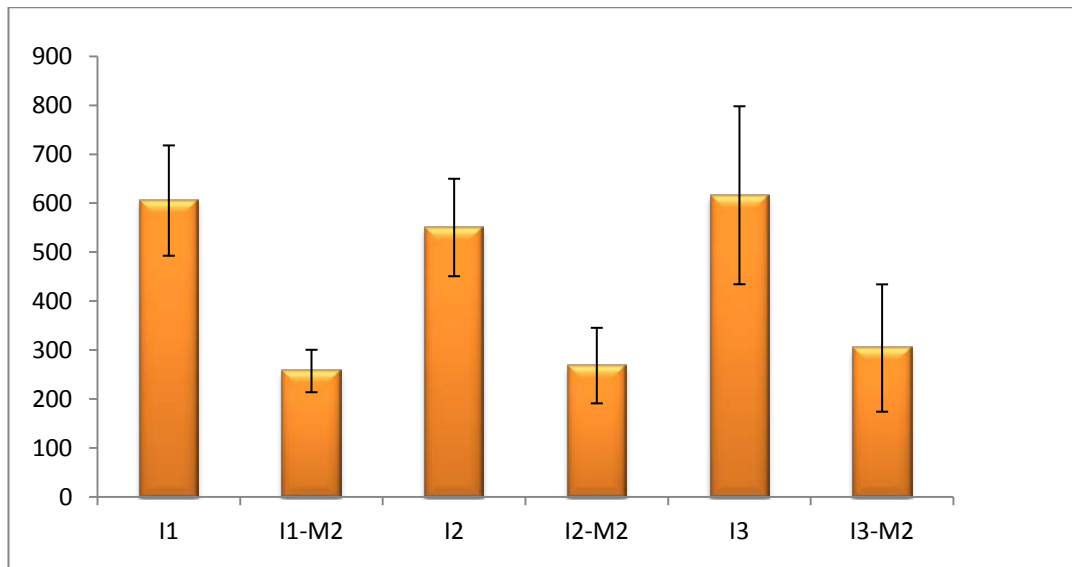


Tableau 5. Epaisseur maculaire en μm avant et à M2 pour chaque injection

F. Hyperpression intra-oculaire

Après la troisième injection, 11 patients ont bénéficié d'une thérapie hypotonisante locale soit 64.7 %

Le nombre moyen de molécules hypotonisantes par patient après chaque injection était :

- 0.63 +/- 0.76 molécule après la première injection
- 0.79 +/- 0.85 molécule après la seconde injection
- 1 +/- 0.94 molécule après la troisième injection

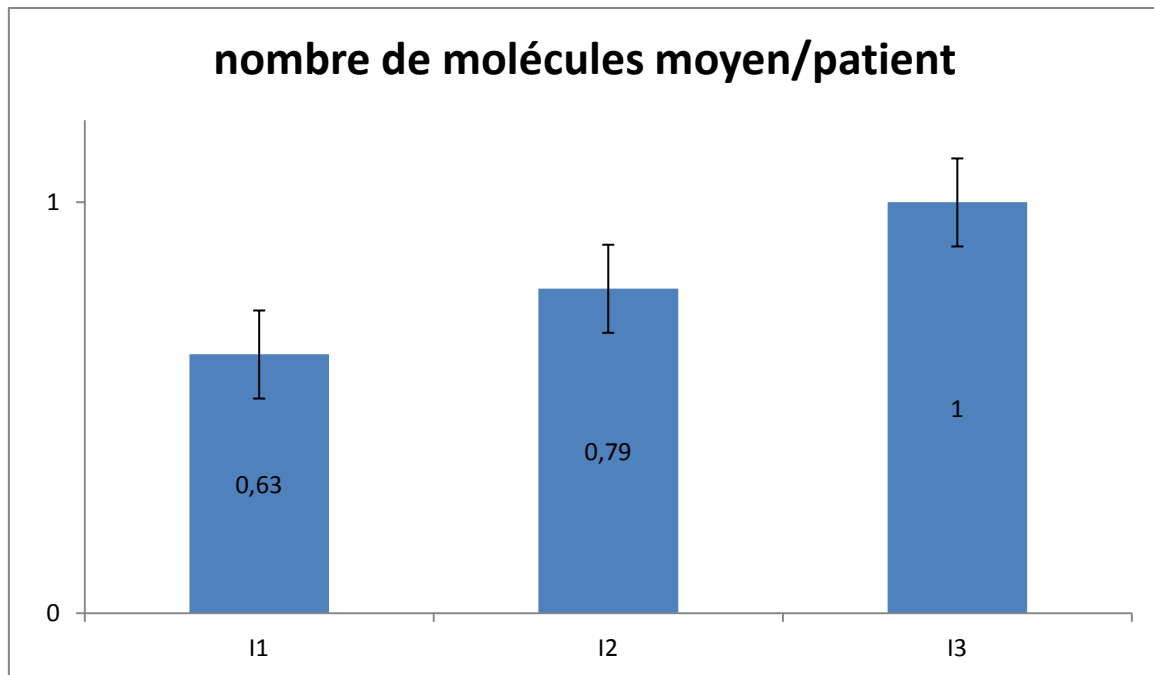


Tableau 6. Représentation du nombre de molécules moyen par patient pour chaque injection

Parmi les 4 patients glaucomateux traités initialement par monothérapie, 3 patients nécessitaient une bithérapie après la troisième injection.

Parmi les 15 patients sans traitement initial, 46.7% ont développé une hyperpression intra-oculaire.

- 5 patients avaient 2 molécules instillées.
- 2 patients avaient 1 molécule instillée.
- 8 patients sans traitement hypotonisant.

G. Chirurgie

Pour les 11 patients phaqes, 10 ont bénéficié d'une phacoémulsification soit

- 2 patients après la 1ère injection.
- 2 patients après la 2ème injection.
- 3 patients après la 3ème injection.

- 3 patients après la 4ème injection

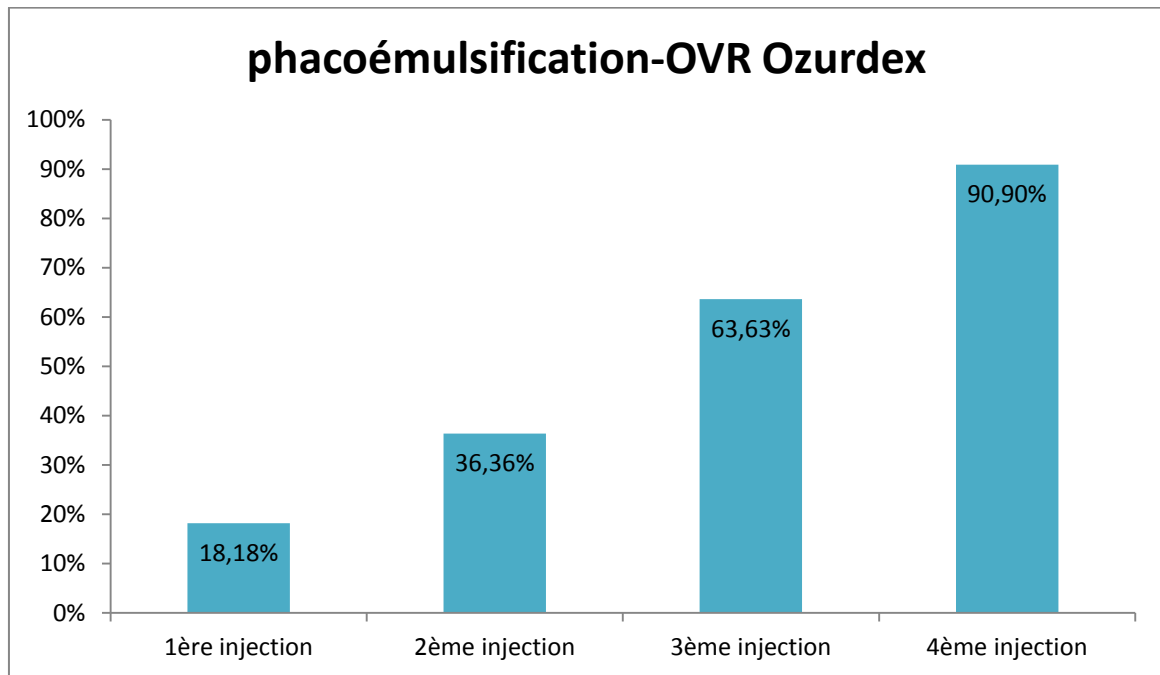


Tableau 7. Pourcentage de phacoémulsification réalisée après chaque injection

Sur l'ensemble de notre cohorte, 4 patients ont bénéficié de chirurgie de membrane épi-maculaire après la troisième injection intravitréenne, dont une chirurgie combinée (phacoémulsification et pelage de membrane épi-maculaire).

H. Sous-groupe des OVCR (14 patients)

Il existe une différence significative d'acuité visuelle entre :

- M2 de la 3ème injection et à J0 de la 1ère injection : -0,408 logMAR p =0,0036.

Mais aussi pour chaque injection :

- M2 et J0 de la 1ère injection : -0,55 log MAR p 0,0002

- M2 et J0 de la 2ème injection : -0,28 log MAR p =0,0025

- M2 et J0 de la 3ème injection : - 0,26 log MAR p = 0,0463

Par contre, il n'existait aucune différence significative entre l'acuité visuelle à M2 de chaque injection :

- entre M2 de la 1ère injection et de la 2ème: 0,0607 log MAR p = 0,29
- entre M2 de la 2ème et la 3ème : 0,082 log MAR p = 0,1528

Il existait une perte de gain significative entre la 3ème et la 1ère injection :

- entre M2 de la 3ème et de la 1ère : 0,14 log MAR p = 0,0461

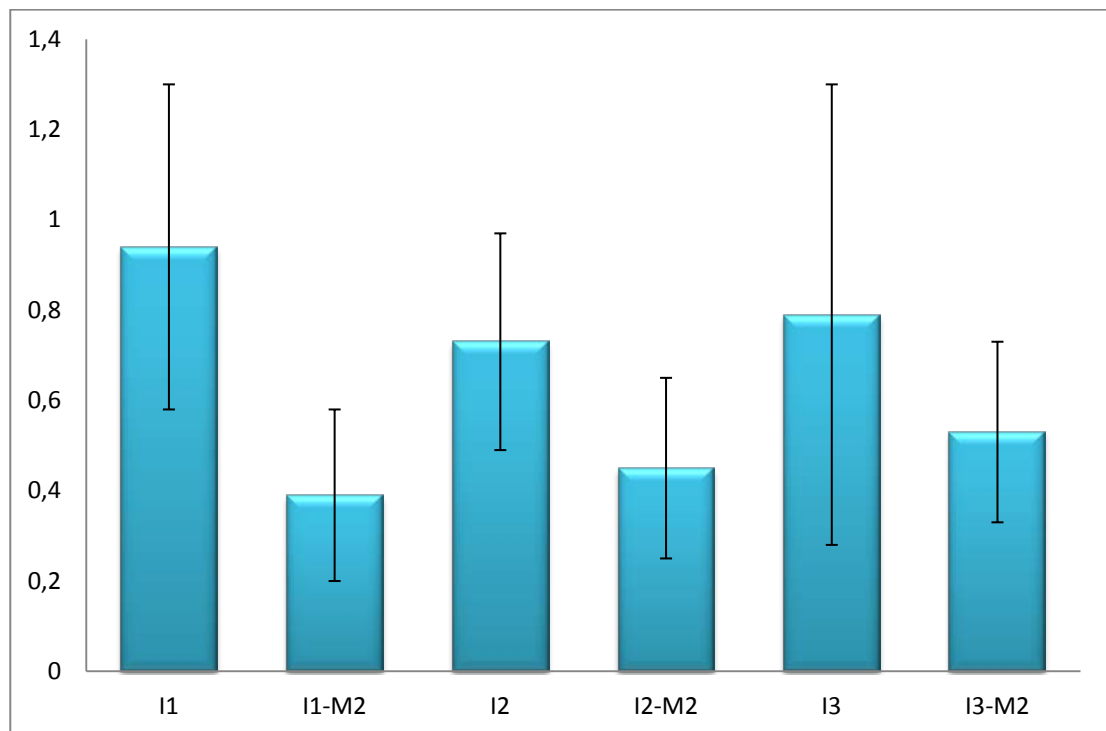


Tableau 8. Acuité visuelle en log MAR avant et à M2 de chaque injection

Il existe une différence significative d'épaisseur maculaire centrale entre :

- M2 de la 3ème injection et à J0 de la 1ère injection : -290,14 μ m p=0,0001

Mais également pour chaque injection, à :

- M2 et J0 de la 1ère injection : $-340,64 \mu\text{m}$ $p=0,0001$
- M2 et J0 de la 2ème injection : $-286,92 \mu\text{m}$ $p=0,0001$
- M2 et J0 de la 3ème injection : $-349,64 \mu\text{m}$ $p=0,0001$

Par contre, il n'existait aucune différence significative entre :

- entre M2 de la 1ère injection et de la 2ème: $+ 22 \mu\text{m}$ $p=0,22$
- entre M2 de la 2ème et la 3ème : $+ 28,5 \mu\text{m}$ $p=,2260$
- entre M2 de la 1ère et de la 3ème : $+50,5 \mu\text{m}$ $p=0,12$

Les épaisseurs maculaires centrales successives sont représentées dans le diagramme suivant :

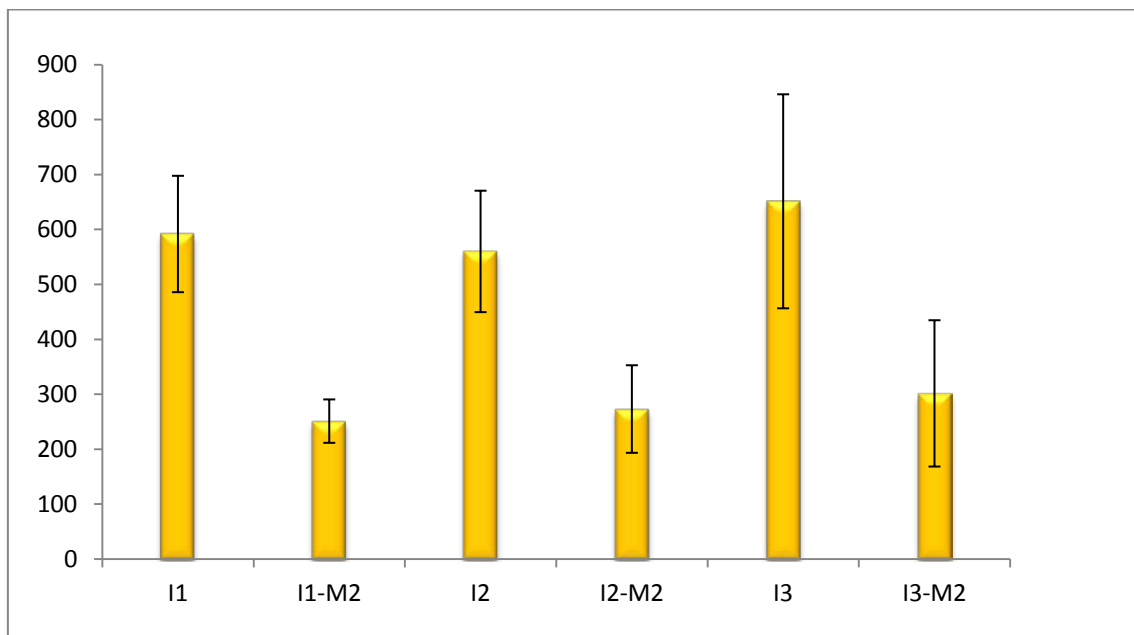


Tableau 9. Epaisseur maculaire en μm avant et à M2 pour chaque injection

I. Sous-groupe des OBVR (5 patients)

Il existe une différence significative d'acuité visuelle entre :

- M2 de la 3ème injection et à J0 de la 1ère injection : $-0,342 \log \text{MAR}$ $p=0,0796$
- M2 et J0 de la 1ère injection : $-0,422 \log \text{MAR}$ $p=0,1884$

Mais nous observons une absence de gain d'acuité visuelle significatif pour la 2ème et 3ème injection :

- M2 et J0 de la 2ème injection : $-0,004 \log \text{MAR}$ $p=0,97$
- M2 et J0 de la 3ème injection : $-0,07 \log \text{MAR}$ $p=0,0890$

De même, il n'existait aucune différence significative entre l'acuité visuelle à M2 de chaque injection :

- entre M2 de la 1ère injection et de la 2ème: $0,03 \log \text{MAR}$ $p=0,831$
- entre M2 de la 3ème et de la 1ère : $0,08 \log \text{MAR}$ $p=0,7235$
- entre M2 de la 2ème et la 3ème : $0,05 \log \text{MAR}$ $p=0,7080$

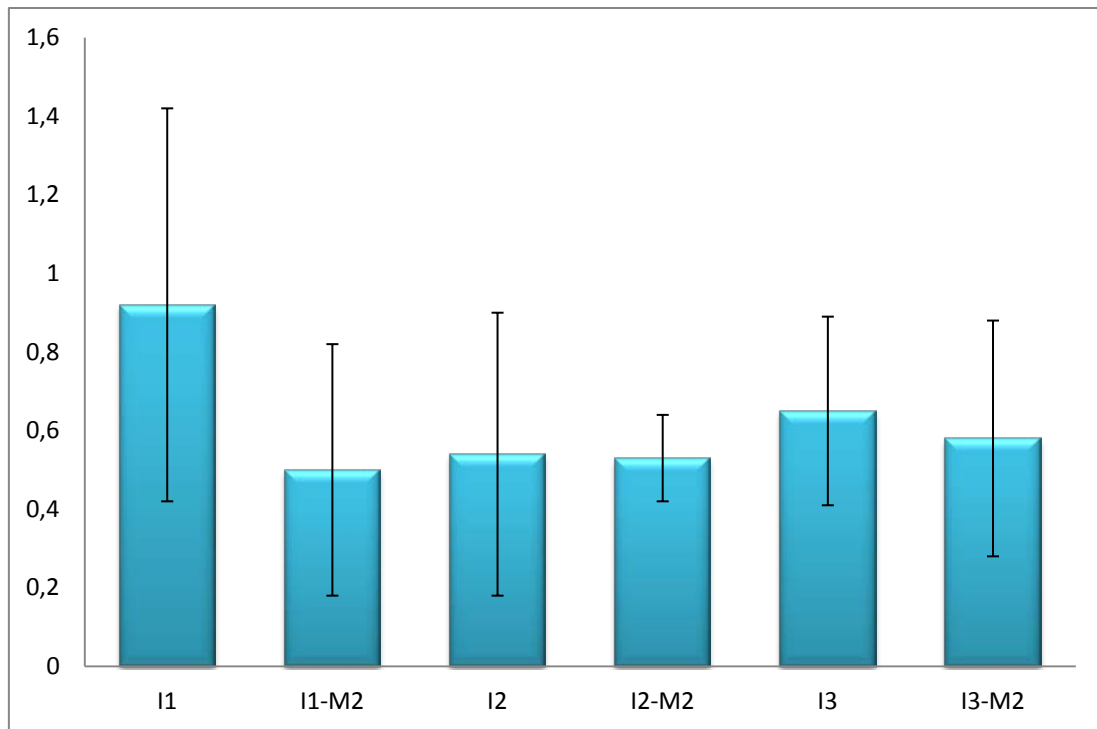


Tableau 10. Acuité visuelle en log MAR avant et à M2 de chaque injection

Il existe une différence significative d'épaisseur maculaire centrale entre :

- M2 de la 3ème injection et à J0 de la 1ère injection : $-332,4 \mu\text{m}$ $p = 0,0281$

Mais également pour chaque injection, à :

- M2 et J0 de la 1ère injection : $-369.4 \mu\text{m}$ $p = 0,0013$
- M2 et J0 de la 2ème injection : $-268.8 \mu\text{m}$ $p = 0,0009$
- M2 et J0 de la 3ème injection : $-207 \mu\text{m}$ $p = 0,026$

Par contre, il n'existait aucune différence significative entre :

- entre M2 de la 1ère injection et de la 2ème: $-19.6 \mu\text{m}$ $p = 0,5382$
- entre M2 de la 2ème et la 3ème : $+56.6 \mu\text{m}$ $p = 0,28$
- entre M2 de la 1ère et de la 3ème : $+37 \mu\text{m}$ $p = 0,54$

Les épaisseurs maculaires centrales successives sont représentées dans le diagramme suivant :

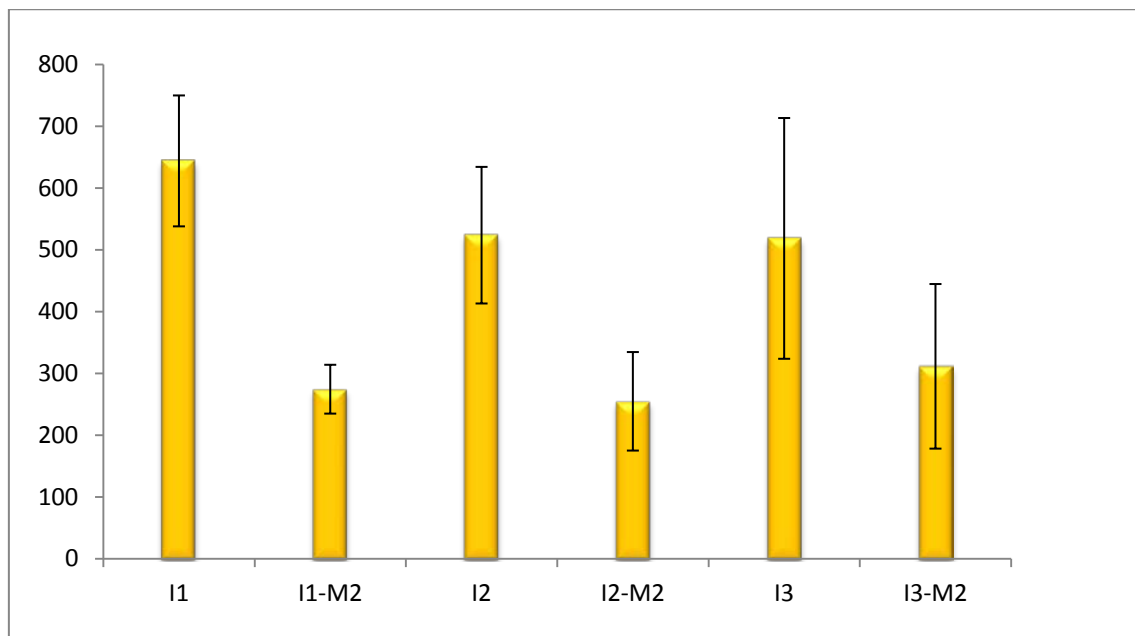


Tableau 11. Epaisseur maculaire en μm avant et à M2 pour chaque injection

Nous avons constaté un gain d'acuité visuelle supérieur à 15 lettres :

- chez 12 patients sur l'ensemble du groupe soit 63.15%.
- 3 patients avec OBVR sur les 5 soit 60%
- 9 patients avec OVCR sur les 14 soit 64.2 %

2 patients atteints d'OVCR ont eu une perte d'acuité visuelle, un des deux patients avait bénéficié ensuite d'une chirurgie de membrane épi-maculaire. Trois patients dont 2 atteints d'OVCR avaient une acuité visuelle finale équivalente.

A noter qu'un patient a été traité pour endophtalmie après une injection d'Ozurdex®.

On objectivait tout de même un gain d'AV de 0,6 log MAR.

J. Patients antérieurement traités

Chez les 12 patients naïfs de traitement, le délai de la première injection était de : 3.46 +/- 1.78 semaines.

Pour les 7 patients ayant déjà eu un traitement anti-œdémateux : le délai de la première injection était de : 4.86 +/- 3.58 semaines

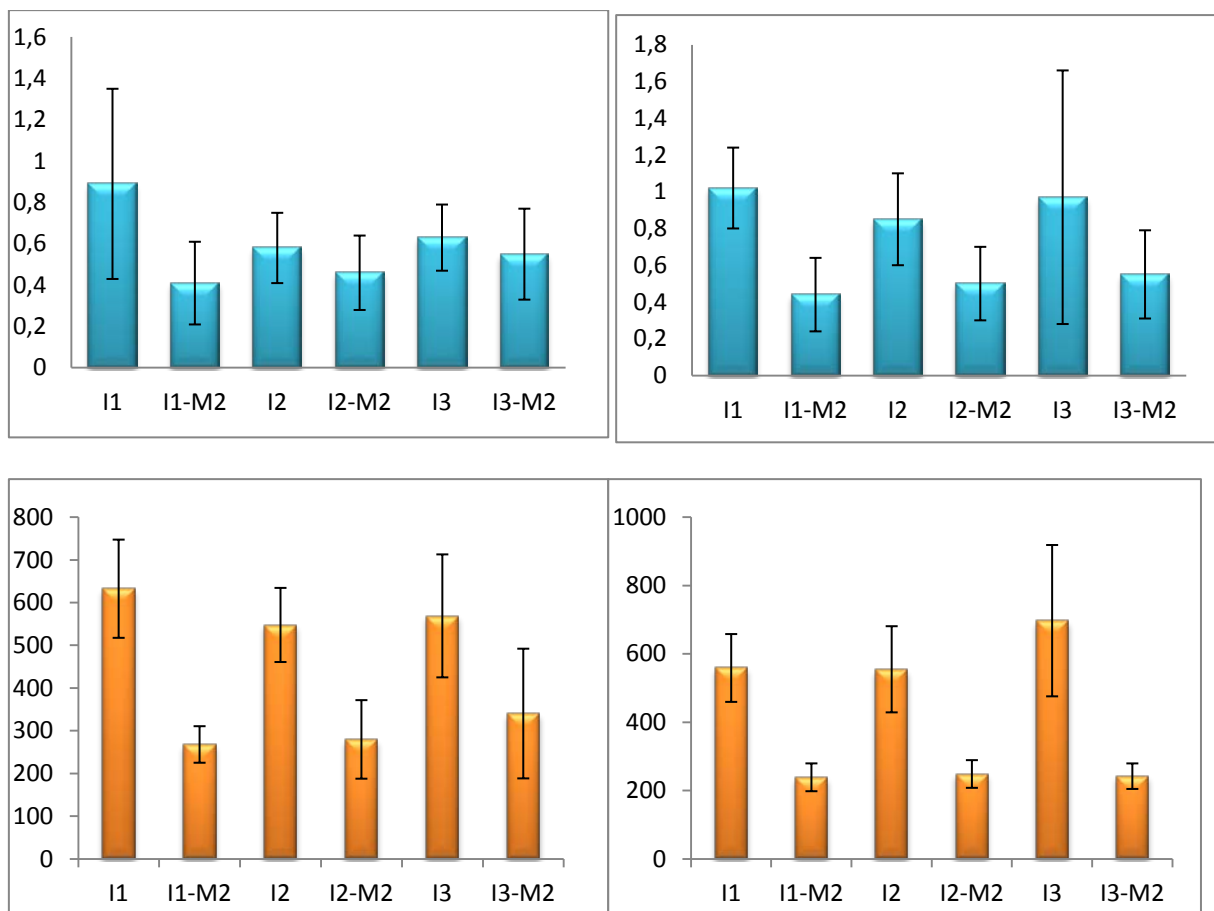


Tableau 12. Comparaison AV et EMC entre les groupes naïfs (à gauche) et non-naïfs (à droite)

Un traitement photocoagulant sectoriel ou pan-rétinien a été réalisé chez 10 patients durant leur suivi. Aucun patient n'a bénéficié de traitement photocoagulant maculaire focal par laser Argon. Aucun patient n'a présenté une néovascularisation irienne ou rétinienne.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'analyser l'efficacité d'un traitement intravitréen par dexaméthasone reconduit à trois reprises dans les occlusions veineuses rétiniennes, ainsi que d'évaluer sa tolérance. Ces résultats ont été comparés à ceux des études déjà réalisées.

L'originalité de cette étude est de sélectionner des patients ayant un minimum de trois injections intravitréennes. Ainsi elle permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance chez des patients « répondeurs-récidivants ». A l'inverse, nous savons qu'il existe une proportion de patients qualifiés de « bons-répondeurs » chez qui nous observons une guérison rapide.

La caractéristique notable supplémentaire est le taux important d'OVCR de 73,68 %, en effet les OVCR ont un profil de réponse moins favorable que les OBVR.

Notre cohorte comporte donc des patients, majoritairement des OVCR, ayant un profil particulièrement récurrent de récurrence.

L'âge moyen retrouvé est sensiblement similaire à celui des études soit 69.4 ans (36-90).

A. Efficacité sur l'acuité visuelle

Sur l'ensemble de la population, il existe un gain d'acuité visuelle significatif de $-0.39 \log \text{MAR}$ ($p=0,0005$) entre le pic d'efficacité de la 3ème injection et l'examen initial, pour le sous-groupe d'OVCR à $-0,408 \log \text{MAR}$ ($p=0,0036$) mais non significatif pour le sous-groupe d'OBVR : $-0,342 \log \text{MAR}$ ($p=0,0796$). Il n'existe pas

de différence significative entre les pics d'efficacité à M2 pour les trois injections pour la population globale. Nous constatons, toutefois, une tendance non significative vers une perte de gain d'acuité visuelle.

Cette perte de gain d'acuité visuelle est significative en comparant le deuxième mois de la 3ème injection et de la 1ère injection pour le sous-groupe d'OVCR : + 0.14 log MAR ($p = 0.0461$).

Cette perte d'acuité visuelle pourrait être expliquée par l'effet cataractogène du produit. En effet, 6 patients ont dû bénéficier d'une phacoémulsification après la 3ème et la 4ème injection d'Ozurdex®. Elle peut être également secondaire à l'évolution naturelle négative des OVCR.

L'acuité visuelle initiale est de 0,94 log MAR, elle est inférieure à celle de l'étude de Haller and al. (0,6 log MAR), ou celle de Coscas et al.(46) (0,42 log MAR) ou Moisseiev et al. (55) (0,7 log MAR). Elle est similaire à l'acuité initiale de Matonti et al. (48) dans l'étude REMIDO (0,9 log MAR). Nous avons fait le choix de ne pas exclure les patients ayant une acuité visuelle inférieure à 1 log Mar ou 1/10ème, il s'agit de patients communément qualifiés « à risque de néovascularisation ».

B. Efficacité sur l'épaisseur maculaire

L'épaisseur maculaire retrouvée est de 605,58 μm (+/-112,69). Elle correspond à une moyenne des épaisseurs retrouvées dans les études analysant les injections répétées de L.Querques et al., Coscas et al., Krivosic et al.et Matonti et al. (45–48). Elle est par contre plus importante que celle décrite dans les études pilotes Geneva ou celle de Moisseiev et al. (42–44)

Nous observons une diminution de l'épaisseur maculaire significative à M2 de chaque injection sur l'ensemble de la population. L'épaisseur maculaire centrale n'est pas significativement différente à M2 de chaque injection, mais également au moment de la décision de réinjection.

Ainsi l'efficacité de l'Ozurdex® sur l'épaisseur maculaire centrale apparaît stable après chaque injection.

C. Analyse en sous-groupe

Si nous considérons l'ensemble de la population et le sous-groupe OVCR, il est intéressant de constater que l'épaisseur maculaire centrale n'est significativement pas différente au moment de chaque réinjection ; les récives œdémateuses étant aussi importantes que l'œdème initial.

Cependant, l'acuité visuelle au moment des réinjections reste inférieure à l'acuité visuelle initiale. Il existe donc une dissociation anatomique et fonctionnelle ; la récive œdémateuse maculaire apparaissant avant le retentissement fonctionnel. Il apparaît donc indispensable de réaliser une surveillance maculaire par OCT.

Contrairement aux OVCR, dans le sous-groupe des OBVR, l'œdème rétinien reste diminué au moment des réinjections, ce qui confirme la sévérité plus importante des OVCR. De même, l'acuité visuelle reste améliorée au moment de la décision de réinjection.

Notre étude a l'avantage de présenter un taux de patients naïfs important (63,12 %) avec une durée d'œdème maculaire inférieure à trois mois pour 42 % de nos patients et inférieure à 6 mois pour 94,73 %. L'étude Geneva (43) ne présentait

que 17 % de patients avec une OVR inférieure à 3 mois, quant à l'étude de Coscas et al., seulement 48,4% des OVR étaient inférieurs à 6 mois (46).

En comparant le profil de réponse des sous-groupes naïfs et non naïfs, nous observons une acuité visuelle initiale similaire avec une réponse fonctionnelle et anatomique similaire à la première injection. Il n'existe pas de différence significative d'efficacité sur l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire pour les trois injections. Il n'existe pas de différence significative entre les délais de réinjections.

Cependant, après les 2ème et 3ème injections, les patients naïfs observent des récurrences œdémateuses avec un retentissement fonctionnel moins important que les patients déjà précédemment traités.

Différents auteurs ont étudié l'importance de la durée de l'œdème maculaire comme facteur pronostique d'efficacité. En effet, l'étude de Geneva à 12 mois retrouvait un meilleur gain d'acuité visuelle dans le groupe ayant eu deux injections d'Ozurdex® à 6 mois d'intervalle que dans le groupe ayant eu une première injection simulée. Egalement l'étude de Yeh et al. (70) concluait à une association entre la durée de l'œdème maculaire et la récupération visuelle mais également avec la diminution de l'épaisseur maculaire. Il existait une association significative pour le sous-groupe OBVR et non pour l'OVCR.

La différence de profil de réponse des groupes naïfs et non naïfs, plaide pour une chronicité de l'œdème maculaire comme facteur favorisant une récurrence œdémateuse plus sévère, ce qui rend compte des hypothèses physiopathologiques de chronicisation inflammatoire de l'œdème maculaire.

L'efficacité de l'Ozurdex® a premièrement été démontrée dans les études prospectives randomisées Geneva avec analyse à 6 et 12 mois, où l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire étaient améliorées. Des études rétrospectives non

randomisées (44–47) mettent en avant une efficacité reconduite après plusieurs injections. Matonti et al. (71) décrit également une patiente maintenant une acuité visuelle à 20/50 après 4 injections successives.

Ainsi notre étude confirme que les réinjections successives d'Ozurdex® pour les œdèmes maculaires secondaires aux OVR permettent de conserver une acuité visuelle améliorée stable, avec une épaisseur maculaire centrale diminuée.

D'après les résultats de cette cohorte de 19 patients bénéficiant de trois injections, le phénomène de tachyphylaxie après injections répétées n'est pas mis en évidence.

D. Profils de réponse

Nous avons pu recueillir des données pour 5 de nos patients ayant bénéficié de 4 injections.

Pour le patient numéro 4, nous objectivons une acuité visuelle post-injection qui est stable, la réponse est parfaitement superposable. La récurrence œdémateuse et la baisse d'acuité visuelle sont plus importantes lorsque le délai de réinjection est de 6 mois pour la 4ème injection.

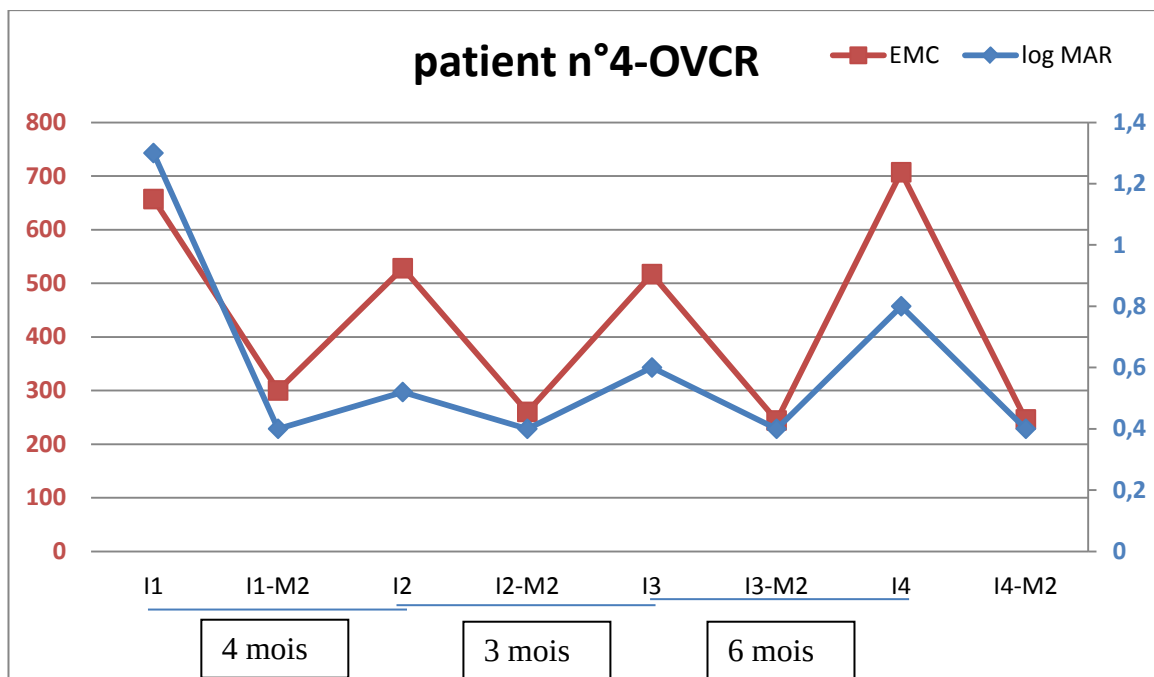


Tableau 13. Evolution de l'AV et l'EMC chez patient n°4

Le patient n°8 présente dans un premier temps une cataracte limitant sa récupération visuelle, puis une membrane épi-maculaire. La phacoémulsification puis le pelage de membrane épi-maculaire ainsi que la poursuite des injections d'Ozurdex® ont permis une bonne récupération visuelle et anatomique.

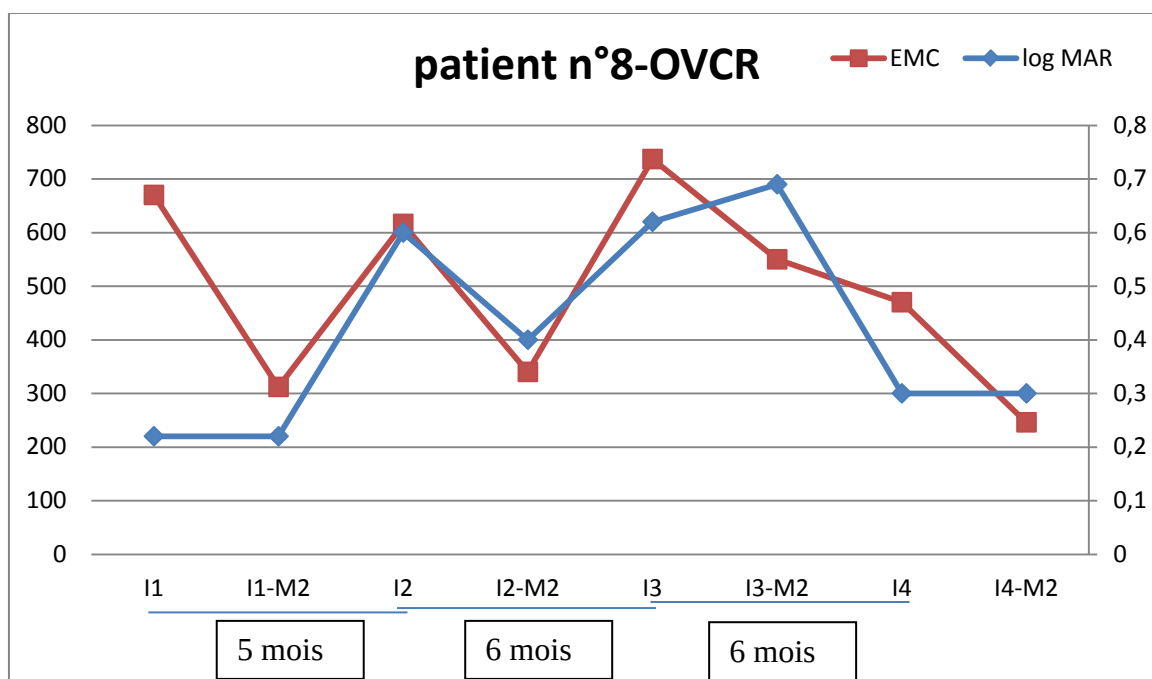


Tableau 14. Evolution de l'AV et l'EMC chez patient n°8

Une efficacité reproductible sur l'acuité visuelle et l'œdème maculaire au fil des trois injections est retrouvée pour l'ensemble des sous-groupes OVCR, OBVR, patients naïfs ou non-naïfs.

L'OVCR et la chronicité de l'œdème paraissent être des facteurs de récides plus importantes. Dans ces mêmes sous-groupes, nous n'objectivons pas de récide plus précoce mais la plupart des patients bénéficiaient d'un contrôle à 4 mois puis à 6 mois, il est probable qu'on ignore certaines récides.

E. Délai de réinjection

Notre étude met en évidence un délai moyen de réinjection de 5.77 mois. Il n'existe pas de différence significative entre les trois délais de réinjections, mais il existe une tendance vers des délais plus longs au fil des injections ; ceci est retrouvé dans l'étude de Coscas et al.

La durée maximale de l'efficacité du traitement a été évaluée à 6 mois avec un pic d'efficacité à 2 mois. Il existe une diminution d'activité à partir du 2ème mois, une récide œdémateuse est très fréquente entre 4 et 5 mois. Dans l'étude Solo, Bezatis et al. (72) concluent à une nécessité de réinjection à 16 semaines pour 50% de leur cohorte de 102 yeux. L'équipe de Mathew et al., (73) par un suivi mensuel des modifications OCT et micropérimétriques, et de la sensibilité au contraste, des OM traités par Ozurdex®, fixe un délai moyen de réinjection à 20 semaines. Plusieurs études ont montré l'efficacité et la sécurité d'un modèle PRN d'injection d'Ozurdex® (44–47).

Il est évident que la réinjection doit être le plus précoce possible dès le diagnostic de récurrence ; l'œdème maculaire étant délétère pour la structure rétinienne et la récupération fonctionnelle.

Le délai de réinjection est dépendant de deux durées. La première est l'intervalle de temps entre la récurrence effective et le diagnostic, qui peut être diminué en cas de mensuralisation des contrôles. En effet, les contrôles espacés de 2 mois peuvent nous laisser ignorants d'une récurrence pendant plusieurs semaines. La perte fonctionnelle étant lentement progressive, les patients ne consulteraient que tardivement en cas de gêne, à l'inverse des récurrences néovasculaires très symptomatiques de la DMLA.

La deuxième durée à prendre en considération varie en fonction de l'organisation de la séance d'injection qui peut s'étendre de quelques jours à une quinzaine de jours. Elle dépend de la disponibilité du système de soins et de celle du patient.

Ainsi le délai entre la récurrence effective et la date de réinjection peut s'étendre jusqu'à 2 mois. La mensuralisation des contrôles apparaît capitale.

F. Cataracte

Nous incluons un taux de patients phaqes important permettant une analyse assez précise du développement de la cataracte chez les patients multi-injectés par Ozurdex®.

Les études sur les multiples injections retrouvent un taux de développement de cataracte de 24.2 % pour L.Querques ou bien de 35.2% de phacoémulsification pour l'étude de Moisseiev et al. après un suivi de 50 mois. Dans le traitement de l'œdème

maculaire diabétique, une étude sur l'Ozurdex®, après un suivi de 3 ans et une moyenne de 4,1 injections, 67.9 % des patients ont bénéficié d'une phacoémulsification (74).

Concernant les injections intravitréennes répétées de triamcinolone acétonide (TA) :

- Cekic et al. (36) décrit que 11 sur 42 patients (26%) traités par injections de TA nécessitent une extraction cristallinienne à 15 mois. Une seule injection serait associée à un développement de cataracte sous-capsulaire postérieure, alors que toutes les couches seraient indifféremment atteintes après plusieurs injections.

- Dans l'étude Score, entre 12 et 18 mois, chez les patients ayant bénéficié d'injections intra vitréennes de triamcinolone acétonide à 4 mg, 27.5 % développent une cataracte, et 25.3 % bénéficient d'une phacoémulsification (40).

- Dans l'étude sur l'implant à libération prolongée de fluocinolone acétonide Retisert® dans le traitement des œdèmes maculaires sur OVR : 6/6 patients (100%) nécessitent une extraction cristallinienne à 2 ans, le taux est de 93 % dans l'étude sur les uvéites postérieures non-infectieuses.

- Dans l'étude FAME sur l'utilisation de la fluocinolone acétonide (Iluvien®) dans le traitement des œdèmes maculaires diabétiques sur une durée de trois, le taux de phacoémulsification était de 97 % (75).

Parmi nos 11 patients phaqes au diagnostic initial, 10 patients ont bénéficié d'une phacoémulsification lors du suivi après 4 injections : soit 18,18 % après la première injection, 36,36% après la deuxième injection, 63,63 % après la troisième, et 90,9% après la quatrième injection.

Ainsi le taux de phacoémulsification après plusieurs injections pourrait être plus important que celui décrit dans les premières études. La cataracte, tout de même, reste un effet adverse parfaitement maîtrisable. Il reste essentiel d'informer le patient

de cet effet secondaire, des conséquences fonctionnelles et des modalités thérapeutiques.

Il nous apparaît étonnant que les gains d'acuité visuelle post-thérapeutiques successifs ne soient pas impactés par l'aggravation de la cataracte. Nous constatons, une proportion de phacoémulsifications de 60% réalisée après la 3ème injection, certaines sont, toutefois, réalisées précocement dans le suivi. La répartition des phacoémulsifications au fil des injections doit ainsi limiter l'impact sur les mesures d'acuités visuelles finales.

Il aurait été intéressant également de recueillir les acuités visuelles à 4 mois de l'injection, ce qui était impossible du fait d'une surveillance non consensuelle.

Concernant la phacoémulsification, il n'existe pas de différence significative entre les groupes naïfs de traitement et antérieurement traités par injections intravitréennes.

L'intérêt de réaliser une phacoémulsification reste délicat à évaluer dans un contexte de maculopathie en cours de traitement, elle doit être basée sur l'évolutivité de la cataracte, l'œil controlatéral et le bénéfice fonctionnel escompté.

G. Hyperpression intra-oculaire

Pendant le suivi de la 3ème injection, 57.9% des patients ont une hypertonie intra-oculaire traitée par hypotonisants locaux, soit 43.7 % des patients non glaucomateux. Il apparaît y avoir une relation dose cumulée et hypertonie, puisque le nombre de molécules instillées par patient augmente après chaque injection. Aucun patient n'a nécessité de chirurgie filtrante ou de trabéculoplastie par laser Argon.

Concernant les injections intravitréennes de TA 4 mg, l'étude SCORE, 41% des patients traités avec par injection ont débuté un traitement hypotonisant pendant les 12 mois d'étude (40).

Alors que pour l'utilisation de l'Ozurdex®, les taux étaient moins importants : 15.4% Haller et al. dans l'étude à 12 mois, 36.4% pour L. Querques et al. et 26 % pour Krivosic et al. (43,45,47).

Pour les patients multi-injectés, les taux apparaissent plus importants :

- Dans l'étude Shasta de Capone et al. (76), sur 289 patients traités par 3.2 implants, 32.6% ont une élévation de la PIO supérieure à 10 mmHg et sont traités efficacement, une proportion de 1.7% a nécessité une chirurgie filtrante.

- L'étude Meyer et al. en 2013 (77) qui retrouve 69 % des patients ayant une PIO élevée de 5 mmHg et 50% avec une PIO augmentée de 10 mmHg.

Notre étude concorde avec les taux plus importants retrouvés dans la littérature, il est important de spécifier la facilité de maîtrise de ces hypertonies par hypotonisants locaux. Il reste difficile d'anticiper l'évolution du tonus des patients récidivants qui nécessiteront des injections répétées sur plusieurs années.

Cette étude est originale par la sélection de patients atteints d'OM, multi-injectés, sans limite d'acuité visuelle basse, pour la plupart par OVCR et naïfs de traitement. Elle reste limitée par le nombre de patients inclus bien que deux centres hospitaliers régionaux aient participé. Il n'existe pas de groupe comparé, il aurait pu être mis en place avec un groupe uniquement traité par ranibizumab pendant la même période.

Il aurait été intéressant d'évaluer l'efficacité à 3, 4, 5 et 6 mois, mais le suivi des patients n'est pas semblable et dépend du praticien. Afin de ne pas méconnaître une HPIO ou une récurrence œdémateuse, le suivi actuel recommandé après une injection d' Ozurdex® s'organise à M1, M3, M4, M5, et M6 avec une acuité visuelle, un tonus oculaire et une imagerie maculaire comparative par OCT. Il est important de réaliser une surveillance de la néovascularisation.

Certains points restent à clarifier par des analyses comparatives à long terme entre le Lucentis® et l'Ozurdex®. Nous savons, par l'étude RETAIN, qu'il existe une efficacité notable du Ranibizumab, à long terme, avec un taux de guérison de 44% à 4 ans. Le même type d'étude est nécessaire pour évaluer l'Ozurdex®.

Bien que le protocole d'injection soit soutenu, le ranibizumab permet d'obtenir une efficacité maculaire et fonctionnelle intéressante durable sans effet secondaire notable, il permet également de retarder la néovascularisation rétinienne et irienne. Une récente étude menée par Campochiaro et al. a démontré, à partir des patients des études CRUISE et BRAVO, l'effet bénéfique du ranibizumab sur la non-perfusion rétinienne dans les OVR, mais d'autres études limitent cet effet (29,31,32). L'Ozurdex pourrait également limiter l'évolution vers la néovascularisation (78).

Les effets secondaires de l'Ozurdex® sont maîtrisables sur la durée du suivi de cette étude, mais l'évolution de la PIO, lors de la répétition d'injections reste inconnue à plus long terme.

Certains auteurs ont décrit une potentielle tachyphylaxie, également décrite avec l'utilisation d'anti-VEGF. Une tachyphylaxie à l'Ozurdex® a été décrite dans 20

% des cas sur 20 patients traités, il s'agissait de patients présentant une réponse partielle après un premier traitement efficace (79). Les résultats de notre étude n'évoquent pas l'existence d'une certaine tachyphylaxie.

Bien que cette étude rétrospective prenne en considération des patients récidivants multi-traités, il existe des limites à savoir le défaut de comparabilité. Il était difficile de constituer un groupe de patients comparables traités exclusivement par une autre molécule. Le nombre de patients reste limité, en effet il existait une réticence à traiter par Ozurdex® de façon itérative les patients atteints d'OVR au début de sa commercialisation. Le motif de switch thérapeutique retrouvé était l'élévation pressionnelle bien qu'elle soit facilement régulée.

De plus, nous n'avons pas catégorisé les OVR ischémiques, œdémateuses ou en conversion, nous n'avons pu recueillir que la notion de photocoagulation rétinienne périphérique pour 10 patients soit 52.6%.

Une limite retrouvée également correspond à l'absence d'intégration des visions de près, en effet certains patients ont eu des améliorations de près plus importantes qu'en vision de loin. Elles n'ont pas pu être analysées du fait d'un grand nombre de données manquantes.

Enfin de nombreuses questions s'orientent sur l'association alternée de l'Ozurdex® et d'un anti-VEGF. L'étude de Mayer et al. (80) ne retrouve pas de différence entre l'efficacité de patients traités uniquement par bevacizumab et ceux injectés par bevacizumab/Ozurdex®, excepté un bénéfice pour les OBVR traités uniquement par Ozurdex®. L'étude de Lawrence P Lu et al. publiée en août 2014,

conclut à une meilleure et plus rapide efficacité sur la restitution fonctionnelle en faveur d'une thérapie séquentielle ranibizumab/Ozurdex® comparée à une monothérapie par Ozurdex® (81).

Ainsi l'intérêt d'une telle séquence est multiple puisqu'elle pourrait limiter l'effet-temps délétère de l'œdème maculaire par une efficacité rapide du ranibizumab, limiter la fréquence des récurrences imputables au protocole PRN par l'utilisation de la libération prolongée de l'Ozurdex®, et réaliser des fenêtres thérapeutiques de corticoïdes. Ainsi la synergie d'une telle association pourrait à terme clore le débat de la recherche du produit le plus efficace. L'expérience des dernières années nous indique que le switch thérapeutique est très fréquent pour les patients traités pour OVR de manière chronique.

CONCLUSION

Cette étude a donc mis l'accent sur une efficacité reproductible de l'Ozurdex® chez les patients atteints d'OM compliquant les OVR même sévères. Il existe après plusieurs injections une évolution certaine de la cataracte, qui nécessite d'être prise en charge parallèlement. L'hypertonie oculaire reste un effet secondaire non négligeable qui est parfaitement jugulé par une thérapeutique hypotonisante locale. A plus long terme, la sévérité et l'importance de l'HPIO reste à déterminer.

Les connaissances actuelles concordent sur le fait qu'il est crucial au vu de l'impact de la durée de l'œdème maculaire sur l'acuité visuelle finale, de traiter efficacement et rapidement ces patients. Un traitement prophylactique par photocoagulation périphérique rétinienne doit être entrepris s'il existe un risque de néovascularisation important ou une non-perfusion rétinienne angiographique manifeste. Le traitement par anti-VEGF intravitréen permet seulement de retarder son évolution.

En considérant les différents types de profils de patients, il apparaît essentiel de réaliser une surveillance mensuelle par OCT afin de dépister précocement une récurrence que le patient soit traité par anti-VEGF ou par Ozurdex®.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACI : Artère Carotide Interne

ACR : Artère Centrale de la Rétine

AFSAAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AV : Acuité Visuelle

BHR : Barrière hématorétinienne

CATT : Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CRP : Protéine C Réactive

CVOS : Central Vein Occlusion Study

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

DSR : Décollement séreux rétinien

ECG : Electrocardiogramme

EMA : Agence Européenne du Médicament

EMC : Epaisseur maculaire centrale

FO : Fond d'Œil

IL-6 : Interleukin-6

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert

HTA : Hypertension artérielle

IL-8 : Interleukin-8

LAF : Lampe A Fente

Log MAR : logarithme Minimal Angle Résolution

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

MCP-1 : Monocyte Chemotactic Protein 1

NFS : Numération Formule Sanguine

OBVR : Occlusion de Branches Veineuses Rétiniennes

OCT : Tomographie à Cohérence Optique

OM : Œdème Maculaire

OVCR : Occlusion Veineuse Centrale Rétinienne

OVHR : Occlusion Veineuse Hémisphérique rétinienne

OVR : Occlusion Veineuse Rétinienne

PA : Pression Artérielle

PIGF : Placenta Growth Factor

PIO : Pression intra-oculaire

PRN : Pro Re Nata

SLT : Selective Laser Trabeculoplasty

TO : Tonus Oculaire

VCR : Veine centrale de la rétine

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VS : Vitesse de Sédimentation

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1. SCHEMA DE LA CIRCULATION CAPILLAIRE INTRA-RETINIENNE AVEC DEUX NIVEAUX D'ORGANISATION - PAQUES M, MASSIN P, GAUDRIC A ET VICAUT E'. PHYSIOLOGIE DES VAISSEAUX RETINIENS. ENCYCL MED CHIR (ELSEVIER, PARIS), OPHTALMOLOGIE, 21-024-C-20, 1998, 6 P.	20
FIGURE 2. ZONE AVASCULAIRE CENTRALE NORMALE A L'ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCENCE (HTTP://WEBVISION.MED.UTAH.EDU/2011/08/FOVEAL-AVASCULAR-ZONE).....	21
FIGURE 3. REPRESENTATION HISTOLOGIQUES DES CELLULES ENDOTHELIALES FORMANT LES CAPILLAIRES FENESTRES (HTTP://MEDLIB.BU.EDU/HISTOLOGY/I/20904LOA.JPG)	23
FIGURE 4. SCHEMATISATION DE LA RELATION TOPOGRAPHIE ETROITE ENTRE L'ARTERE ET LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE - PREDISPOSITION ANATOMIQUE D'OVCR (HTTP://MACULACENTER.COM/EYE-DISEASE/RETINAL-VEIN-OCCLUSION/).....	33
FIGURE 5. PHOTOGRAPHIE DU FOND D'ŒIL : OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE AVEC NODULES COTONNEUX, HÉMORRAGIES EN FLAMMECHES, EN PLAQUES ET ŒDEME RETINIEN (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	37
FIGURE 6. SHUNT OPTOCILIAIRE - FORMATION D'UNE CIRCULATION COLLATERALE EN REPONSE A UNE OCCLUSION VEINEUSE CENTRALE CHRONIQUE (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	38
FIGURE 7. OVCR DILATATION ET TORTUOSITES DU RESEAU VEINEUX HÉMORRAGIES EN FLAMMECHES ET RONDES, ŒDEME MACULAIRE (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	39
FIGURE 8. A GAUCHE : OCCLUSION DE BRANCHE VEINEUSE TEMPORALE SUPERIEURE, A DROITE: EVOLUTION FAVORABLE A 3 MOIS PAR REGULATION DE LA PA (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	40
FIGURE 9. OVCR ISCHEMIQUE : TORTUOSITES VEINEUSES, HÉMORRAGIES, EXUDATS COTONNEUX MAJEURS (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	41
FIGURE 10. ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCENCE D'UNE OBVR : LES TERRITOIRES DE NON-PERFUSION CAPILLAIRE RESTENT SOMBRES (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	44
FIGURE 11. ŒDEME MACULAIRE MIXTE : CYSTOÏDE CENTRALE (PRISE DE FLUORESCENCE PETALOÏDE) ET NON-CYSTOÏDE (TEMPORO-MACULAIRE) (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE).	57
FIGURE 12. OCT MACULAIRE : MACULA NORMALE - REPRESENTATION QUASI-HISTOLOGIQUE DES DIFFERENTES COUCHES RETINIENNES (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	59
FIGURE 13. COUPE OCT D'ŒDEMES MACULAIRES : DESTRUCTURATION, EPAISSISSEMENT DE LA RETINE, LOGETTES INTRA-RETINIENNES (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	60
FIGURE 14. COUPE HD MACULAIRE OBJECTIVANT DES LOGETTES INTRA-RETINIENNES, PERTE DE CONTINUITE DE LA LIGNE DES PHOTORECEPTEURS (FLECHE BLANCHE) (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE).....	60
FIGURE 15. APPLICATEUR CONTENANT L'IMPLANT INTRAVITREEN DE DEXAMETHASONE OZURDEX® (HTTP://WWW.OPTOMETRY.CO.UK/NEWS-AND-FEATURES/NEWS/?ARTICLE=2972)	67
FIGURE 16. REPRESENTATION DE STRUCTURE POLYMERISEE D'ACIDE POLY-LACTIQUE-CO-GLYCOLIQUE HTTP://WWW.RETINALPHYSICIAN.COM/CONTENT/ARCHIVE/2012/MAY/IMAGES/RP_MAY_A15_Fig01.JPG	67
FIGURE 17. MODE D'INJECTION DE L'IMPLANT INTRAVITREEN DE DEXAMETHASONE (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	68
FIGURE 18. IMPLANT OZURDEX® DANS LA CAVITE VITREENNE CHEZ PATIENT PSEUDOPHAKIE VISIBLE EN LAF (SOURCE : SERVICE OPHTALMOLOGIQUE CHRU DE LILLE)	69

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ducasse A. L'orbite Anatomie clinique (tome 3. Tête et cou) Paris: Springer-Verlag (1996). p. 169-72.
2. Kanski JJ, Milewski SA, Bertil E, Tanner V. Les pathologies du fond d'oeil. Elsevier. 2006.
3. Ducasse A, Segal A, Mathot E, Favre F, Aigron JP. La papille optique. Aspects morphologiques (observés sur 300 angiographies). Bull Sociétés Ophtalmol Fr. 1988 Mar;88(3):437-41.
4. Paques M. Occlusions veineuses rétinienne. EMC - Ophtalmol. 2007 Jan;4(1):1-24.
5. Hayreh SS, Dass R. The ophthalmic artery : II. Intra-orbital course. Br J Ophthalmol. 1962 Mar;46(3):165-85.
6. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. EMC - Ophtalmol. 2009 Jan;6(1):1-14.
7. Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd. 2010;224 Suppl 1:8-15.
8. Kaufman PL, Levin LA, Alm A. Adler's Physiology of the Eye. Elsevier Health Sciences; 2011. 810 p.
9. 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.
10. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2013 Feb;120(2):362-70.
11. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2008 Apr;126(4):513-8.
12. 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.
13. Prisco D, Marcucci R, Bertini L, Gori AM. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. Eur J Intern Med. 2002 May;13(3):163-9.
14. O'Mahoney PRA, Wong DT, Ray JG. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. Arch Ophthalmol. 2008 May;126(5):692-9.
15. Wong TY, Larsen EKM, Klein R, Mitchell P, Couper DJ, Klein BEK, 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.
16. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. Arch Ophthalmol. 2006 May;124(5):726-32.

17. Govetto A, Domínguez R, Rojas L, Pereiro M, Lorente R. Bilateral and simultaneous central retinal vein occlusion in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Case Rep Ophthalmol*. 2014 May;5(2):150–6.
18. 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.
19. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005 Jun;93(6):1021–6.
20. Tilleul J, Glacet-Bernard A, Coscas G, Soubrane G, H Souied E. Circonstances de survenue des occlusions veineuses rétiniennes. *J Fr Ophtalmol*. 2011 May;34(5):318–24.
21. Yau JWY, 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. Rehak M, Wiedemann P. Retinal vein thrombosis: pathogenesis and management. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1886–94.
23. Paques M, Baillart O, Genevois O, Gaudric A, Lévy BI, Sahel J. Systolodiastolic variations of blood flow during central retinal vein occlusion: exploration by dynamic angiography. *Br J Ophthalmol*. 2005 Aug;89(8):1036–40.
24. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study. *Arch Ophthalmol*. 1993 Aug;111(8):1087–95.
25. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, Zourdani A, Lelong F, Samama MM. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology*. 1996 Apr;103(4):551–60.
26. 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.
27. Glacet-Bernard A, Atassi M, Fardeau C, Romanet J-P, Tonini M, Conrath J, et al. Hemodilution therapy using automated erythrocytapheresis in central retinal vein occlusion: results of a multi-center randomized controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Apr 1;249(4):505–12.
28. Ryu CL, Elfersy A, Desai U, Hessburg T, Edwards P, Gao H. The effect of antivascular endothelial growth factor therapy on the development of neovascular glaucoma after central retinal vein occlusion: a retrospective analysis. *J Ophthalmol*. 2014;2014:317694.
29. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013 Apr;120(4):795–802.
30. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, Rubio RG, Ehrlich JS. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1783–9.

31. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, Mariani AF, Croft DE, Schuetzle KL, et al. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion : The Rubeosis Anti-VEGF (RAVE) Trial. *Retina Phila Pa.* 2014 Sep;34(9):1728–35.
32. Wykoff CC, Brown DM, Croft DE, Major JC, Wong TP. Progressive retinal nonperfusion in ischemic central vein occlusion. *Retina Phila Pa.* 2014 Aug 6;
33. Benhmidoune L, McHachi A, Boukhrissa M, Chakib A, Rachid R, Elbelhadji M, et al. Injection intravitréenne de Bevacizumab dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante. *J Fr Ophtalmol.* 2013 Nov;36(9):758–63.
34. Comyn O, Heng LZ, Ikeji F, Bibi K, Hykin PG, Bainbridge JW, et al. Repeatability of Spectralis OCT measurements of macular thickness and volume in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Nov;53(12):7754–9.
35. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The Branch Vein Occlusion Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1984 Sep 15;98(3):271–82.
36. Çekiç O, Chang S, Tseng JJ, Akar Y, Barile GR, Schiff WM. Cataract Progression After Intravitreal Triamcinolone Injection. *Am J Ophthalmol.* 2005 Jun;139(6):993–8.
37. Armaly MF, Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Fed Proc.* 1965 Dec;24(6):1274–8.
38. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2012;47(2):66–80.
39. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Oct;46(10):3845–9.
40. 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.
41. Paques M, Krivosic V, Girmens J-F, Giraud C, Sahel J, Gaudric A. Decreased venous tortuosity associated with resolution of macular edema after intravitreal injection of triamcinolone. *Retina Phila Pa.* 2005 Dec;25(8):1099–101.
42. 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.
43. 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.
44. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye Lond Engl.* 2013 Jan;27(1):65–71.

45. Querques L, Querques G, Lattanzio R, Gigante SR, Del Turco C, Corradetti G, et al. Repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) for retinal vein occlusion. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 2013;229(1):21–5.
46. Coscas G, Augustin A, Bandello F, de Smet MD, Lanzetta P, Staurenghi G, et al. Retreatment with Ozurdex for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2013 Nov 20;24(1):1–9.
47. Krivosic V, Bheekie A, Michée S, Delyfer MN, Tadayoni R, Korobelnik JF. Dexamethasone intravitreal implants for retinal vein occlusion in a clinical setting. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014 Mar 1;n/a – n/a.
48. Matonti F, Meyer F, Guigou S, Barthelemy T, Dumas S, Gobert F, et al. Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013 Nov 1;91(7):e584–6.
49. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPENICUS study. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1024–32.
50. Loutfi M, Papathomas T, Kamal A. Macular oedema related to idiopathic macular telangiectasia type 1 treated with dexamethasone intravitreal implant (ozurdex). *Case Rep Ophthalmol Med*. 2014;2014:231913.
51. Alten F, Clemens CR, Heiduschka P, Eter N. Intravitreal dexamethasone implant [Ozurdex] for the treatment of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2014 Oct 2;
52. Georgalas I, Petrou P, Papakonstantinou D, Droumouchtsis V, Tservakis I. Post-operative refractory cystoid macular edema in a vitrectomized eye treated with slow-release dexamethasone implant (Ozurdex). *Cutan Ocul Toxicol*. 2014 Sep 8;1–3.
53. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57–65.e5.
54. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419–31.
55. Moisseiev E, Waisbourd M, Ben-Artzi E, Levinger E, Barak A, Daniels T, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(2):331–7.
56. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2041–9.
57. Campochiaro PA, Wyckoff CC, Singer M, Johnson R, Marcus D, Yau L, et al. Monthly Versus As-Needed Ranibizumab Injections in Patients with Retinal Vein Occlusion: The SHORE Study. *Ophthalmology*. 2014 Jul 21;
58. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102–12.e1.

59. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):802–9.
60. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS, Heier JS, et al. Long-term Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion Treated with Ranibizumab: The RETAIN Study. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):209–19.
61. Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1059–66.
62. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388–98.
63. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013 Mar;97(3):266–71.
64. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. *Ophthalmology*. 2014 Sep 13;
65. Hikichi T, Higuchi M, Matsushita T, Kosaka S, Matsushita R, Takami K, et al. Two-year outcomes of intravitreal bevacizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb;98(2):195–9.
66. Epstein DL, Algvere PV, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Benefit from bevacizumab for macular edema in central retinal vein occlusion: twelve-month results of a prospective, randomized study. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2587–91.
67. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzsch G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jan 7;bjophthalmol – 2012–301504.
68. Korobelnik J-F, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):202–8.
69. Ford JA, Clar C, Lois N, Barton S, Thomas S, Court R, et al. Treatments for macular oedema following central retinal vein occlusion: systematic review. *BMJ Open*. 2014 Feb 1;4(2):e004120.
70. Yeh W-S, 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 Jun;119(6):1190–8.
71. Matonti F, Hoffart L, Baeteman C, Denis D. Repeated treatment for macular edema in vein occlusion by intravitreal implant of dexamethasone. *Case Rep Ophthalmol*. 2012 Sep;3(3):339–42.

72. Bezatis A, Spital G, Höhn F, Maier M, Clemens CR, Wachtlin J, et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up - the SOLO study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013 Aug;91(5):e340–7.
73. Mathew R, Pearce E, Muniraju R, Abdel-Hay A, Abdul-Hey A, Sivaprasad S. Monthly OCT monitoring of Ozurdex for macular oedema related to retinal vascular diseases: re-treatment strategy (OCTOME Report 1). *Eye Lond Engl*. 2014 Mar;28(3):318–26.
74. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904–14.
75. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Implants: Long-Term Benefit in Patients with Chronic Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1892–903.e3.
76. Capone A, Singer MA, Dodwell DG, Dreyer RF, Oh KT, Roth DB, et al. Efficacy and safety of two or more dexamethasone intravitreal implant injections for treatment of macular edema related to retinal vein occlusion (Shasta study). *Retina Phila Pa*. 2014 Feb;34(2):342–51.
77. Meyer LM, Schönfeld C-L. Secondary glaucoma after intravitreal dexamethasone 0.7 mg implant in patients with retinal vein occlusion: a one-year follow-up. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Aug;29(6):560–5.
78. Sadda S, Danis RP, Pappuru RR, Keane PA, Jiao J, Li X-Y, et al. Vascular changes in eyes treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema after retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1423–31.
79. Parodi MB, Iacono P, Campa C, La Spina C, Triolo G, Lattanzio R, et al. Dexamethasone tachyphylaxis in the treatment of macular oedema. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014 May 1;92(3):e243–4.
80. Mayer WJ, Remy M, Wolf A, Kook D, Kampik A, Ulbig M, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab upload followed by a dexamethasone implant versus dexamethasone implant monotherapy for retinal vein occlusion with macular edema. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Für Augenheilkd*. 2012;228(2):110–6.
81. Iu LP, Zhao P, Yeung IY, Fung NS, Lee JW, Wong RL, et al. Sequential therapy with ranibizumab and dexamethasone intravitreal implant is better than dexamethasone monotherapy for macular oedema due to retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2014 Aug 19;bjophthalmol – 2014–305661.

ANNEXES

1) Tableau récapitulatif des données recueillies pour chaque patient :

œil	origine	sexe	age	coté	type_OVR	HTA	glaucome	cristallin	PPR	delai_I0	ttt
œil 1	1	2	84	2	2	1	0	0	0	2	0
œil 2	1	1	36	2	1	0	0	1	0	6	1,2
œil 3	1	2	72	2	1	1	0	1	0	1	0
œil 4	1	1	70	1	1	0	0	1	0	4	0
œil 5	1	2	72	1	1	1	1	1	0	3	0
œil 6	1	1	71	2	1	0	0	1	1	4	1
œil 7	1	1	60	2	2	0	0	0	1	6	0
œil 8	1	2	59	2	1	1	0	1	0	1	0
œil 9	1	2	70	1	1	0	1	0	1	2	1
œil 10	1	2	70	2	1	0	1	0	1	4	1
œil 11	1	1	63	1	2	0	0	1	1	3	0
œil 12	2	2	94	2	2	1	0	0	1	3,5	0
œil 13	2	1	81	1	1	1	0	0	1	6	0
œil 14	2	2	75	2	1	1	0	1	0	5	0
œil 15	2	2	63	1	1	1	1	0	0	12	1
œil 16	2	2	72	2	1	1	0	1	1	1	1
œil 17	2	2	82	2	1	1	0	0	0	5	0
œil 18	2	1	56	2	2	0	0	1	1	2	0
œil 19	2	1	69	1	1	1	0	1	0	5	1,2

Origine : chru lille = 1, lens= 2

Sexe : M = 1, F=2

Age (années)

Coté : Droit = 1, Gauche = 2

Type_OVR : centrale = 1 , Branche = 2

Cristallin : pseudo-phaque = 0 phaque = 1

PPR : panphotocoagulation rétinienne réalisée : oui =1
non = 0

HTA : 0/1

Glaucome : 0/1

delai_I0 : délai entre baisse acuité visuelle et 1^{ère} injection

ttt : traitements antérieurs : avastin = 1, kénacort = 2,
absence = 0

log_MAR_j0_I1 : logMAR initial avant 1^{ère} injection

EMC_j0_I1 : épaisseur maculaire central initiale avant 1^{ère} injection

log_MAR_M2_I1: logMAR à M2 après 1^{ère} injection

EMC_M2_I1 : épaisseur maculaire central à M2 après 1^{ère} injection

Pio_I1: nombre de molécules hypotonisantes pendant la période I1

delai_I1 : délai entre 1^{ère} et 2^{ème} injection

log_MAR_j0_I2 : logMAR initial avant 2^{ème} injection

EMC_j0_I2 : épaisseur maculaire central initiale avant 2^{ème} injection

log_MAR_m2_I2 : logMAR à M2 après 2^{ème} injection

EMC_M2_I2 : épaisseur maculaire central à M2 après 2^{ème} injection

Pio_I2 : nombre de molécules hypotonisantes pendant la période I2

delai_I2 : délai entre 2^{ème} et 3^{ème} injection

log_MAR_j0_I3 : logMAR initial avant 3^{ème} injection

EMC_j0_I3 : épaisseur maculaire central initiale avant 3^{ème} injection

log_MAR_M2_I3 : logMAR à M2 après 3^{ème} injection

EMC_M2_I3: épaisseur maculaire central à M2 après 3^{ème} injection

Pio_I3: nombre de molécules hypotonisantes pendant la période I3

delai_I3 : délai entre 3^{ème} et 4^{ème} injection

PKE : phakoémulsification non faite = 0, réalisée après 1^{ère} injection = 1, réalisée après 2^{ème} injection = 2,

réalisée après 3^{ème} injection = 3, après 4^{ème} injection = 4, x : patients non concernés car pseudo-phaqes à l'inclusion.

MER : 0 absence ou 1 : diagnostiquée après la 1^{ère} injection, 2 : diagnostiquée après la 2^{ème} injection, 3 :

diagnostiquée après la 3^{ème} injection

gain_jo_I1_M2_I3 : gain en nombre de lettres entre l'acuité visuelle initiale avant I1 et à M2 de I3

gain_sup_15I : gain sup à 15 lettres = 1, gain inf à 15 lettre = 0

œil	log_MAR_j0_I1	EMC_j0_I1	log_MAR_m2_I1	EMC_M2_I1	pio_I1	delai_I1	log_MAR_j0_I2	EMC_j0_I2	log_MAR_m2_I2	EMC_M2_I2	pio_I2
œil 1	0,70	533	0,77	292	0	6	0,62	543	0,52	312	0
œil 2	1,30	699	0,7	218	0	4	0,8	335	0,8	225	2
œil 3	1,30	783	0,10	287	0	4	0,52	765	0,22	517	0
œil 4	1,30	657	0,40	300	0	4	0,52	528	0,4	260	0
œil 5	0,35	673	0,3	240	1	5	0,3	519	0,1	241	1
œil 6	0,82	622	0,35	318	1	6	0,82	541	0,7	301	2
œil 7	0,70	693	0,62	305	0	5	0,6	550	0,52	357	0
œil 8	0,22	670	0,22	312	0	5	0,66	616	0,4	340	2
œil 9	1,00	535	0,1	243	2	6	1	604	0,4	257	2
œil 10	0,70	520	0,52	214	2	5	0,8	693	0,3	265	2
œil 11	0,70	623	0,52	258	1	3	0,46	595	0,4	224	1
œil 12	0,7	521	0,2	190	0	6	0,3	435	0,7	174	0
œil 13	0,6	596	0,6	256	0	5	0,9	578	0,4	260	0
œil 14	1	435	0,46	238	0	6	0,7	458	0,7	237	0
œil 15	1	534	0,6	191	1	6	0,7	508	0,6	191	1
œil 16	1	616	0,52	233	1	8	1,30	699	0,30	213	1
œil 17	1,3	559	0,3	211	2	9	0,70	492	0,60	229	0
œil 18	1,82	850	0,4	328	1	6	0,70	496	0,52	208	1
œil 19	1,3	387	0,3	256	0	5	0,52	506	0,40	289	0

œil	delai_I2	log_MAR_j0_I3	EMC_j0_I3	log_MAR_m2_I3	EMC_M2_I3	pio_I3	delai_I3	PKE	MER	gain_jo_I1_M2_I3	gain_sup_15l
œil 1	3	0,4	551	0,24	542	0	5	x	0	22	1
œil 2	6	1,3	692	0,52	232	2	3	3	0	40	1
œil 3	3	0,4	856	0,4	586	0	3	0	0	45	1
œil 4	3	0,6	517	0,4	244	0	6	3	0	45	1
œil 5	6	0,6	679	0,34	215	2	7	4	0	0	0
œil 6	4	0,1	573	0,7	314	2	6	4	0	5	0
œil 7	7	0,7	649	0,62	315	0	5	x	0	5	0
œil 8	6	0,62	737	0,69	550	2	6	2	3	-25	0
œil 9	4	0,7	620	0,52	240	2	4	x	3	25	1
œil 10	5	0,7	729	0,3	240	2	5	x	0	20	1
œil 11	5	0,46	503	0,35	263	2	3	4	0	17	1
œil 12	5	0,7	507	0,7	195	0	9	x	0	0	0
œil 13	5	0,7	607	0,7	481	1	6	x	0	-5	0
œil 14	7	0,7	359	0,4	242	0	12	1	0	30	1
œil 15	12	2,3	1155	1	224	1	6	x	3	0	0
œil 16	6	1	663	0,40	191	1	6	2	0	30	1
œil 17	8	0,7	482	0,70	210	0	10	x	0	30	1
œil 18	6	1	383	1,00	243	2	7	3	3	40	1
œil 19	7	0,7	450	0,40	255	0	8	1	0	45	1

2) Tableau récapitulatif des données recueillies pour chaque patient :

Monoyer	LogMAR	ETDRS
1/100 (CLD à 30 cm)	+2	
1/80		
1/60		
1/50 (CLD à 1 m)		
1/40		5
1/30		10
1/25		15
1/20	+1,3	20
1/16	+1,2	25
1/12	+1,1	30
1/10	+1	35
1,25/10	+0,9	40
1,6/10	+0,8	45
2/10	+0,7	50
2,5/10	+0,6	55
3,2/10	+0,5	60
4/10	+0,4	65
5/10	+0,3	70
6,3/10	+0,2	75
8/10	+0,1	80
10/10	0	85
12,5/10	-0,1	90
16/10	-0,2	95
20/10	-0,3	100

AUTEUR : Nom : DESSERRE**Prénom : Jérémy****Date de Soutenance : 31 octobre 2014****Titre de la Thèse : Efficacité et tolérance d'injections multiples d'implants intravitréens de dexaméthasone dans les occlusions veineuses rétinienne : étude bicentrique observationnelle de 19 patients****Thèse - Médecine - Lille 2014****Cadre de classement : thèse de doctorat****DES + spécialité : DES OPHTALMOLOGIE****Mots-clés : occlusion de veine rétinienne, œdème maculaire, dexaméthasone, multi-injectés, cataracte, hypertension-intraoculaire****Résumé :**

Introduction : L'œdème maculaire liée à l'occlusion de veine rétinienne est une cause fréquente d'altération visuelle. Un certain nombre de patients évoluent vers la chronicité avec des récurrences plus ou moins rapprochées. L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'élargir avec au choix des molécules anti-VEGF, avec un protocole d'injection initial mensuel, et l'Ozurdex®, implant à libération prolongée intravitréenne de dexaméthasone, efficace pendant 4 à 6 mois. Malgré des études initiales prometteuses, l'efficacité et la tolérance des injections itératives d'Ozurdex® demeurent peu étudiées.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective observationnelle de 19 patients du CHRU de Lille et du CH de Lens, entre mai 2011 et février 2014.

Objectif principal : Comparer l'efficacité de l'Ozurdex® entre la 1^{ère} injection et 3^{ème} injection chez 19 patients multi-traités par Ozurdex® pour un œdème maculaire compliquant une occlusion de veine rétinienne, en se basant sur les acuités visuelles et épaisseurs maculaires centrales en OCT à M2 de chaque injection. Objectifs secondaires : Evaluer le pourcentage de cataracte et d'hypertonie intraoculaire, le délai de réinjections, comparer les groupes naïfs et non-naïfs de traitement.

Résultats : Nous avons inclus 19 yeux, ayant bénéficié de trois injections successives d'Ozurdex®. Il n'existait aucune différence significative de gain visuel ou de diminution d'épaisseur maculaire centrale entre la 1^{ère} et la 3^{ème} injection, ni dans les sous-groupes OVCR et OBVR. Les récurrences œdémateuses apparaissaient plus importantes, sans être plus précoces, chez les patients ayant un œdème maculaire antérieurement traité. Chez les patients phaqes, le taux de phacoémulsification était de 91% après 4 injections. Après les trois injections, l'hypertonie intra-oculaire était traitée par une molécule hypotonisante par patient en moyenne.

Conclusion : L'implant intravitréen de dexaméthasone possède une efficacité reproductible sur plusieurs injections, aucune tachyphylaxie n'a été mise en évidence. Le développement de la cataracte est important, une sanction chirurgicale est nécessaire après 3-4 injections. L'hypertonie intra-oculaire se majore mais reste maîtrisable par instillations d'hypotonisants locaux. Bien que, dans notre pratique, la place de chaque thérapeutique tende à se définir, il est essentiel d'élargir nos connaissances sur leur utilisation à long terme.

Composition du Jury :**Président : Professeur Jean-François Rouland****Assesseurs : Professeur Pierre Labalette, Docteur Damien Lannoy, Docteur Younes Serghini**