



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de la prise en charge de l'œdème maculaire post-opératoire au
Centre Hospitalier Universitaire de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 2 juillet à 14 heures
au Pôle Recherche

par Maëlle BEERT - LECOUTERE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Assesseurs :

Madame le Docteur Alexia FOUQUART

Monsieur le Docteur Damien LANNOY

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

AVERTISSEMENT

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

RESUME

Contexte : L'œdème maculaire post-opératoire (OMPO) est une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle survenant entre 1 et 6 mois après la chirurgie. Il semble être la conséquence d'une rupture des barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne en lien avec un processus inflammatoire per et post-opératoire causé par l'acte chirurgical, parfois majoré par un terrain.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez des patients du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU) présentant un OMPO. Nous avons recueilli les données de 26 yeux à partir des dossiers médicaux telles que l'acuité visuelle, l'épaisseur maculaire centrale et la pression intra-oculaire : avant la chirurgie, au diagnostic et lors des différentes récurrences. Les traitements instaurés lors du diagnostic et au cours du suivi étaient récupérés afin de retracer la prise en charge globale. Le coût et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces traitements étaient aussi évalués.

Résultats : Quatre principales lignes thérapeutiques ressortent de notre étude : la 1^{ère} dominée par l'association acétazolamide-AINS et/ou AIS en collyre ; la 2^{ème} représentée majoritairement par l'injection de corticoïdes par voie sous conjonctivale ; la 3^{ème} menée par l'injection de corticoïdes par voie intra-vitréenne ; la 4^{ème} rassemblant les traitements de dernière intention correspondant aux traitements plus rares et moins conventionnels que sont les injections d'anti-VEGF, la chirurgie et l'interféron. Chaque ligne thérapeutique permettait une globale diminution de l'épaisseur maculaire centrale, une augmentation de l'acuité visuelle et une résolution de l'œdème dans quasiment la moitié des cas. Les corticoïdes

provoquaient une hypertonie intra-oculaire dans plus de la moitié des cas. Le coût augmentait globalement avec l'escalade thérapeutique et beaucoup de traitements étaient prescrits hors AMM.

Conclusion : Notre étude a permis d'objectiver l'escalade thérapeutique mise en place au CHU de Lille pour traiter l'OMPO, qui s'avère similaire aux données de la littérature. Il semble intéressant d'identifier au préalable les caractéristiques et le terrain des patients pour adapter au mieux la prise en charge thérapeutique et de reconnaître les œdèmes récalcitrants pour mettre en place des traitements moins conventionnels au besoin, et d'éviter la chronicisation de l'œdème et les possibles séquelles anatomiques et/ou fonctionnelles.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION	3
I. GENERALITES	5
A. Anatomie de l'œil.....	5
B. Définition de l'œdème maculaire post-opératoire.....	8
C. Historique.....	9
II. EPIDEMIOLOGIE	10
A. Selon les définitions.....	10
B. Selon les chirurgies.....	11
1. Chirurgie de la cataracte.....	11
2. Chirurgie vitréo-rétinienne.....	13
C. Selon les facteurs de risque.....	14
III. PHYSIOPATHOLOGIE	16
A. Histopathologie (2).....	16
1. La barrière hémato-aqueuse.....	17
2. La barrière hémato-rétinienne interne.....	18
3. La barrière hémato-rétinienne externe.....	20
4. Les cellules gliales et les péricytes.....	22
B. Théories (23,38).....	22
1. Inflammatoire.....	23
2. Tractionnelle.....	24
3. Phototoxique.....	24
IV. CLINIQUE	24
A. L'acuité visuelle.....	25
B. Les métamorphopsies et le scotome.....	25
C. L'examen en lampe à fente de la chambre antérieure.....	26
D. L'examen du fond d'œil.....	26
V. PARACLINIQUE (15,23)	27
A. L'angiographie à la fluorescéine.....	27
B. L'OCT maculaire.....	28
C. Le Laser Cell Flare Meter.....	29
VI. DIFFERENTES THERAPEUTIQUES	29
A. Prévention.....	30

B.	Collyres anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, associés à l'administration par voie orale d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique	31
C.	Injection de stéroïdes par voie péri oculaire	32
D.	Injection intra vitrénne (IVT) de stéroïdes ou d'anti-VEGF	32
E.	Administration d'interféron alpha.....	33
F.	Vitrectomie	34
VII.	EFFETS INDESIRABLES	35
A.	Corticoïdes.....	35
B.	Collyres AINS	36
C.	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	36
D.	Injection intra-vitrénne.....	36
E.	Vitrectomie	37
F.	Interféron alpha.....	37
	MATERIELS ET METHODES	38
I.	TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE	38
II.	RECUEIL DES DONNEES	39
III.	PROTOCOLE D'ETUDE	40
IV.	ANALYSE STATISTIQUE	42
V.	ETHIQUE	43
	RESULTATS	44
I.	CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION	44
II.	DONNEES OPERATOIRES	46
A.	Données pré-opératoires.....	46
B.	Les chirurgies	46
III.	LES LIGNES THERAPEUTIQUES	49
A.	1 ^{ère} ligne thérapeutique	51
B.	2 ^{ème} ligne thérapeutique.....	54
C.	3 ^{ème} ligne thérapeutique	56
D.	4 ^{ème} ligne thérapeutique	58
E.	Synthèse des lignes thérapeutiques.....	58
IV.	COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES	59
A.	Hypertension intra oculaire	59
B.	Autres effets indésirables	60
V.	COUT DES TRAITEMENTS ET AMM	61

DISCUSSION	65
I. POPULATION ETUDIEE	65
II. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES TRAITEMENTS	67
A. Collyres AINS	67
B. Corticoïdes.....	68
C. DIAMOX®.....	70
D. Anti-VEGF	71
E. Interféron alpha.....	71
F. Chirurgie.....	72
III. LIGNES THERAPEUTIQUES	72
A. 1 ^{ère} ligne.....	72
B. 2 ^{ème} ligne	74
C. 3 ^{ème} ligne.....	74
D. 4 ^{ème} ligne.....	75
IV. PARAMETRES DE SUIVI	76
A. Epaisseur maculaire centrale.....	76
B. Acuité visuelle	76
V. LES LIMITES DE L'ETUDE	77
CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE	81

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AV : Acuité visuelle

BAV : Baisse d'acuité visuelle

BHA : Barrière hémato-aqueuse

BHR : Barrière hémato-rétinienne

BHRi : Barrière hémato-rétinienne interne

BHR_e : Barrière hémato-rétinienne externe

CHU : Centre hospitalier universitaire

EMC : Epaisseur maculaire centrale

EP : Epithélium pigmentaire

EPR : Epithélium pigmentaire rétinien

HTA : Hypertension artérielle

HTIO : Hypertension intra-oculaire

IFN : Interféron

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IVT : Injection intravitréenne

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MLI : membrane limitante interne

SD - OCT : Tomographie par cohérence optique en domaine spectral

OM : Œdème maculaire

OMPO : Œdème maculaire post-opératoire

PEC : Pseudo-exfoliation capsulaire

PIO : Pression intra-oculaire

VBLM : Voit bouger la main

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

INTRODUCTION

L'œdème maculaire post-opératoire est une des causes les plus fréquentes de baisse d'acuité visuelle après une chirurgie de la cataracte, mais également dans les suites d'autres chirurgies oculaires telles que la vitrectomie, la chirurgie d'une membrane épirétinienne ou d'un décollement de rétine. (1)

Cette complication est aussi appelée « Syndrome d'Irvine-Gass » lorsqu'elle apparaît spécifiquement à la suite d'une chirurgie de la cataracte.

L'œdème maculaire post-opératoire est principalement la conséquence d'une rupture des barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne, notamment en lien avec des processus inflammatoires per et post-opératoires causés par le geste chirurgical.

Sa prise en charge thérapeutique a évolué au cours des dernières années avec l'arrivée de nouveaux traitements mais aussi de nouvelles techniques chirurgicales.

(2)

L'approche thérapeutique graduelle actuelle est la suivante :

- 1^{ère} ligne : instillation de collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens, associée à la prise per os d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique.
- 2^{ème} ligne : injection péri-oculaire (par voie sous-conjonctivale ou sous-ténonienne postérieure) ou per os de corticoïdes.
- 3^{ème} ligne : injection intra-vitréenne de corticoïdes ou d'anti-VEGF (inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).
- 4^{ème} ligne : injection d'interféron alpha (par voie systémique sous-cutanée ou par voie locale en collyre ou par injection sous-conjonctivale).

- 5^{ème} ligne : chirurgie par vitrectomie, plus ou moins associée à un pelage de la membrane limitante interne.

La chirurgie de la cataracte est l'une des chirurgies les plus courantes dans le monde et la plus fréquente en France avec plus de 800 000 interventions par an. (3,4)

La prévention de l'œdème maculaire post-opératoire ainsi que son traitement demeurent donc une préoccupation depuis plusieurs décennies.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 26 yeux de 25 patients du CHU de Lille pour évaluer les différentes lignes thérapeutiques de l'œdème maculaire apparu dans les suites de la chirurgie oculaire.

Nous allons donc définir dans un premier temps l'œdème maculaire post-opératoire, sa présentation clinique et paraclinique ainsi que les différentes prises en charge thérapeutiques possibles, puis nous détaillerons les différentes modalités de recueil de nos résultats avant de les analyser. Enfin, nous discuterons avec l'aide des différentes publications de la littérature, avant de conclure sur les approches possibles et l'indication de ces différentes thérapeutiques.

I. GENERALITES

A. Anatomie de l'œil

L'œil est habituellement divisé en deux parties, que l'on nomme également « segments » :

Le segment antérieur : qui est la zone comprise entre la cornée en avant et le cristallin inclus en arrière. Il est composé de différentes structures (**Figure 1**) (5) :

- La cornée : un tissu conjonctif transparent avasculaire, ayant un pouvoir dioptrique le plus convergent de l'œil.
- L'iris et la pupille : ayant un rôle de régulation de la quantité de lumière atteignant les photorécepteurs de la rétine en modifiant le diamètre du sphincter pupillaire, résultant de l'activité des muscles de constricteurs et dilatateurs de l'iris.
- Le cristallin : l'élément le plus postérieur du segment antérieur, lentille biconvexe, ayant le deuxième pouvoir dioptrique convergent le plus important de l'œil, relié aux muscles ciliaires par les fibres de la zonule, permettant par un système de contractions des modifications de courbure du cristallin aboutissant à l'accommodation.
- Les corps ciliaires : composés des muscles ciliaires cités ci-dessus et des procès ciliaires, siège principal de la barrière hémato-aqueuse, dont le rôle est de produire l'humeur aqueuse qui est le contenu liquidien principal du segment antérieur assurant sa nutrition, composé d'eau et de nutriments, s'éliminant principalement par la voie trabéculaire au niveau de l'angle irido-

cornéen et également en moindre proportion par la voie uvéo-sclérale. Une fois produite, cette humeur aqueuse arrive directement dans la chambre postérieure (située entre l'iris et le cristallin), puis rejoint la chambre antérieure (espace compris entre l'iris et la cornée) par la pupille avant d'être éliminée . (6)

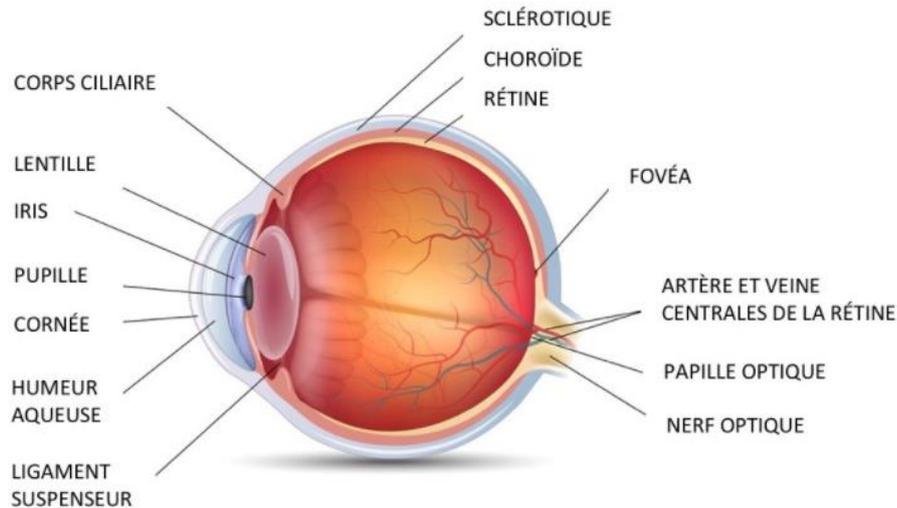


Figure 1. Anatomie de l'œil et ses principaux éléments

Le segment postérieur : qui est la zone délimitée en avant par le cristallin, en arrière par la rétine, comprenant également différentes structures :

- Le vitré : gel transparent qui occupe 80% du volume de l'œil, composé d'eau, de collagène et d'acide hyaluronique. Il est entouré d'une fine membrane par lequel il s'attache en avant au cristallin par sa capsule postérieure et plus en arrière à différents endroits de la rétine.
- La rétine neuro sensorielle : couramment divisée en deux parties principales que sont le pôle postérieur et la rétine périphérique. Le pôle postérieur regroupe la macula, située entre la papille et les

arcades vasculaires temporales, qui contient en son centre la fovéa. Cette dernière est spécialisée pour l'acuité visuelle à haute résolution et pour la vision des couleurs par sa grande concentration en cônes, elle présente une dépression centrale appelée la fovéola ainsi qu'une zone avasculaire centrale. Les jonctions serrées des cellules endothéliales des vaisseaux rétinien dérivant de l'artère centrale de la rétine qui la nourrissent constituent la barrière hémato-rétinienne interne.

- L'épithélium pigmentaire rétinien : une monocouche de cellules pigmentées qui participe aux fonctions de la rétine en permettant la transduction de la lumière et également en assurant un maintien de l'espace sous-rétinien par la barrière hémato-rétinienne externe qu'il constitue par ses jonctions serrées. Cette couche cellulaire est en continuité avec celle de l'épithélium pigmentaire du corps ciliaire et de l'iris, formant ici la barrière hémato-aqueuse.
- La membrane de Bruch : membrane basale de l'EPR.
- La choroïde : permettant un deuxième apport vasculaire à l'œil par le biais des artères ciliaires postérieures.

Tous ces éléments sont contenus dans un tissu constitué principalement de collagène et d'une matrice de protéoglycane contenant des fibres élastiques : la sclère, rejoignant en avant la cornée au niveau de limbe cornéo-scléral. (7)

B. Définition de l'œdème maculaire post-opératoire

L'œdème maculaire est une accumulation de liquide dans les couches rétiniennes, intra ou extra-cellulaire, responsable d'une baisse d'acuité visuelle de la vision centrale lorsqu'il est cliniquement significatif.

L'œdème maculaire post-opératoire est le plus souvent défini grâce à la tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD - OCT) par **(Figure 2)** (8):

- ✓ Soit une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale comparativement à la valeur préopératoire de plus de 30% ou de 3 déviations standard (DS).
- ✓ Soit la présence de kystes liquidiens intra-rétiens, associée à une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale dans les suites opératoires.
- ✓ Soit une augmentation de l'épaisseur supérieure à 200 µm au niveau de la fovéa.

Il est responsable d'une baisse d'acuité visuelle apparaissant généralement entre 1 et 6 mois, le plus souvent entre 4 et 6 semaines après une chirurgie oculaire, après une amélioration transitoire de la vision. Il peut s'agir également d'une limitation de l'amélioration de l'acuité visuelle attendue habituellement après la chirurgie. (2)

Son diagnostic est suspecté cliniquement par cette acuité visuelle limitée associée à l'examen en lampe à fente de l'inflammation en chambre antérieure et de la perception d'un remaniement maculaire au fond de l'œil dilaté réalisé à l'aide d'un verre de contact ou d'une lentille d'examen sans contact. Il est confirmé ensuite par différentes techniques d'imagerie disponibles que sont l'angiographie à la fluorescéine et surtout l'OCT. (9–11)

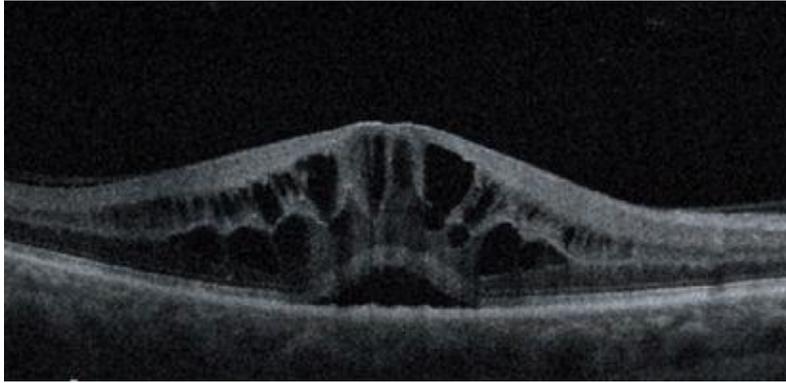


Figure 2. Œdème maculaire post-opératoire avec présence de kystes intra-rétiens et d'un décollement séreux sous-rétinien

C. Historique

L'œdème maculaire post-opératoire a été décrit pour la première fois dans les suites d'une chirurgie de la cataracte par Irvine en 1953 , puis caractérisé par Gass et Norton en 1966 par angiographie à la fluorescéine.

Irvine décrivait un syndrome apparaissant le plus souvent entre 1 à 2 mois après la chirurgie jusqu'à plus de deux ans après, associant une irritation fluctuante de l'œil sur une période plus ou moins longue, une rupture de la hyaloïde avec formation d'adhérences vitréennes en regard, une incarceration du vitré en chambre antérieure jusqu'au lieu d'incision exerçant possiblement des tractions sur l'iris, et une baisse d'acuité visuelle secondaire à des opacités vitréennes ou à une certaine dégénérescence maculaire : le reflet fovéolaire était absent et laissait place à un remaniement jaunâtre (12).

Puis, l'utilisation de l'angiographie quelques années après par Gass et Norton avec l'injection intra-veineuse de fluorescéine chez les patients, a permis d'apporter des informations complémentaires pour le diagnostic de ce syndrome en montrant une

fuite tardive de colorant dans la zone péri fovéolaire prenant une forme assez caractéristique circulaire et pétaloïde de l'OMPO. (13)

Fin du XXème siècle, la tomographie par cohérence optique apparait comme un nouvel outil diagnostique de cet œdème maculaire (14). Il s'agit alors d'une méthode non invasive et sans contact, donnant d'avantage de précision sur la morphologie du vitré et de la rétine notamment en fournissant des images en coupe transversale de la rétine, et permettant également d'obtenir des mesures qualitatives et quantitatives de l'épaisseur et du volume de la macula. (15)

II. EPIDEMIOLOGIE

A. Selon les définitions

L'incidence de l'OMPO cliniquement significatif (acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10) diagnostiqué par imagerie type OCT dans les suites d'une chirurgie de la cataracte par phacoémulsification se situe entre 0,6 et 2,6 % selon différentes études, même si elle tend de plus en plus à diminuer avec les nouvelles techniques opératoires. (16,17)

Cependant, l'incidence des OMPO infracliniques est incertaine. Elle dépend des différentes imageries utilisées dans les suites opératoires pour poser le diagnostic : angiographie à la fluorescéine ou OCT .

Concernant l'angiographie, l'incidence des OMPO subcliniques est estimée entre 9 et 25%. Cependant, pour des questions éthiques et logistiques, il est difficile de réaliser

un examen invasif systématique à tout patient opéré asymptomatique d'une chirurgie oculaire sans complication pour estimer cette incidence.

L'avènement de l'OCT permet également de diagnostiquer cet OMPO subclinique chez tous les patients opérés de manière non invasive, avec une bonne répétabilité et des critères quantitatifs et qualitatifs. Cependant, les multiples définitions diagnostiques de l'OMPO par OCT citées préalablement amènent donc à différentes données d'incidence selon différentes études, mais aussi selon les différents délais de réalisation des examens par rapport à l'intervention. (17)

B. Selon les chirurgies

1. Chirurgie de la cataracte

Concernant la chirurgie de la cataracte (**Figure 3**) (3), l'amélioration des techniques opératoires a permis de voir diminuer l'incidence de cette complication.

A l'époque, les premières méthodes de traitement se faisait par « couching » : cette technique d'abaissement du cristallin a été utilisée pendant des milliers d'années et jusqu'au milieu du XVIIIème siècle en Europe et reste très rarement pratiquée aujourd'hui dans certains pays du monde peu développés où l'incidence de l'OMPO n'est pas évaluable.

Les différentes méthodes d'extraction extra-capsulaire apparaissent dès le milieu du XVIIIème siècle, puis rapidement arrivent celles avec extraction intra-capsulaire qui sont restées une technique courante jusqu'à la fin du siècle dernier.

Par la suite, au lieu de se contenter de retirer uniquement la cataracte, les premiers implants intra-oculaires sont mis en place milieu du XXème siècle.

Peu de temps après, apparaissent le microscope opératoire, les visqueux, et enfin une nouvelle technique d'extraction extra-capsulaire par phacoémulsification (**Figure 4**) : devenue la technique la plus utilisée dans les pays industrialisés aujourd'hui, utilisant une sonde à ultrasons émulsifiant et aspirant la cataracte, réalisable avec des petites incisions (3). Grâce à cette nouvelle méthode, la forme, le volume et la pression intra-oculaire sont globalement stables lors du geste chirurgical, réduisant ainsi le traumatisme et donc l'inflammation. L'utilisation d'une incision beaucoup plus petite qu'auparavant ne nécessite pas de suture par monofilament dans la grande majorité des cas et permet également de diminuer les phénomènes irritatifs et inflammatoires.

Le risque d'OMPO était compris entre 6 et 23% pour les extractions intra-capsulaires avec implant à support irien et se rapproche aujourd'hui de 1% pour les extractions extra-capsulaires avec implantation intracapsulaire par phacoémulsification.

L'énergie utilisée ainsi que la durée opératoire jouent également sur l'incidence de l'OMPO subclinique. (2,18)

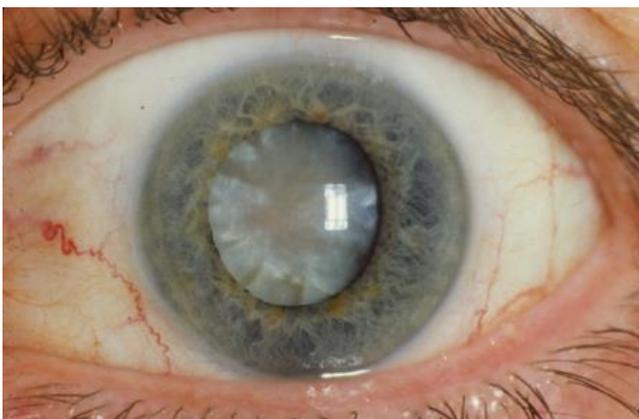


Figure 3. Cataracte

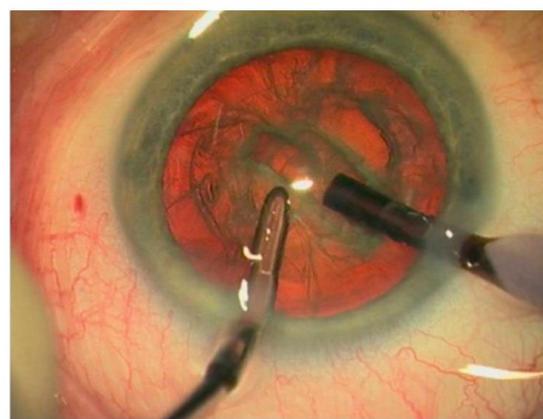


Figure 4. Ablation par phacoémulsification

2. Chirurgie vitréo-rétinienne

Il existe peu d'études concernant l'incidence de l'OMPO concernant ce type de chirurgie.

Une étude prospective réalisée sur une centaine de patients rapporte une incidence globale d'OMPO diagnostiqué par OCT de 47% toute chirurgie vitréo-rétinienne confondue à 1 mois : elle est estimée à 64% pour la chirurgie de membrane épirétinienne et à 29% pour la chirurgie d'hémorragie intra-vitréenne et de trou maculaire. (19)

Dans une étude rétrospective, l'incidence de l'OM après vitrectomie pour cure de MER idiopathique était de 12,8 % à 12 mois. Le nombre d'OM retrouvés dans les suites de la chirurgie combinée à celle de la cataracte, ou réalisée chez des patientes ayant bénéficié auparavant d'une chirurgie de la cataracte, était augmenté mais de manière non significative. (20)

Dans une autre étude prospective, étudiant les modifications structurelles de la macula chez des patients ayant subi un tamponnement par huile pour diverses chirurgies oculaires, 19,6% présentaient un OM sous huile qui s'était résolu après l'ablation d'huile, plus ou moins combinée à une chirurgie de pelage de MER-MLI, sans récurrence sauf pour 2% d'entre eux. L'incidence de l'OM était corrélée avec la durée du tamponnement. (21)

C. Selon les facteurs de risque

Il est important d'identifier les différents facteurs de risque d'OMPO pour intervenir sur leur prévention. Certaines maladies systémiques, prédispositions oculaires et complications per-opératoires favorisent l'apparition d'œdème maculaire (22,23) :

- Le diabète: il augmenterait le risque quasiment par deux, qu'il existe une rétinopathie diabétique sous-jacente ou non. (24,25)
- Un terrain uvéitique: l'étiologie de l'uvéite a un impact important sur le risque de développer un OMPO. Le contrôle de l'inflammation préalable à la chirurgie est recommandé pour une durée d'au moins 3 mois avant l'intervention. (26,27)
- Des antécédents d'hypertension artérielle et d'occlusion de la veine centrale de la rétine : l'HTA serait un facteur de risque de développement d'œdème maculaire post-opératoire. Par ailleurs, non contrôlée, elle favorise le déséquilibre du diabète. Elle est aussi un des principaux facteurs de risque d'OVCR, elle-même pourvoyeuse d'OMPO.
- Un traitement par analogues de prostaglandines et le syndrome de pseudo-exfoliation capsulaire (PEC) : une corrélation entre l'utilisation d'analogues de prostaglandine et l'apparition d'OMPO est à plusieurs reprises suggérée notamment chez des patients atteints d'un syndrome de PEC mais reste controversée. Cependant, l'administration d'analogues de prostaglandines type latanoprost semble responsable d'une rupture de la BHA et donc d'une augmentation de l'OMPO à l'angiographie (28–30). Les yeux atteints de PEC seraient prédisposés à une augmentation du Flare et donc à une prolongation de l'inflammation postopératoire, responsable d'une augmentation du risque

d'OMPO notamment lorsqu'ils sont associés à un glaucome, moins en tant que facteur de risque indépendant. Ils sont également plus à risque de désinsertion zonulaire. (31)

- Des antécédents de chirurgie oculaire type MER, décollement de rétine : une étude prospective retrouve une incidence d'OMPO de 26 % à 1 mois et 5 % à 3 mois chez des patients opérés de cataracte ayant déjà subi auparavant une vitrectomie pour chirurgie de MER. (32)
- Des complications per-opératoires : incarceration ou traumatisme de l'iris, issue de vitré, rupture capsulaire, chute du noyau cristallinien, désinsertion zonulaire. Toute complication confondue, l'OMPO apparaît en moyenne chez un tiers des patients opérés. Les cataractes traumatiques sont également plus à risque (33,34).
- Un antécédent d'Irvine-Gass : les patients ayant présenté un OM à la suite d'une chirurgie de cataracte sont plus à risque d'en développer un également sur l'autre œil pour une même chirurgie sans complication. (35)
- Le site d'implantation : l'incidence d'OMPO est plus importante lorsque l'implant est clipsé à l'iris. L'implantation en chambre antérieure est également plus à risque qu'en chambre postérieure. L'aphakie favorise également l'OMPO.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Histopathologie (2)

L'œdème maculaire post-opératoire est causé principalement par une rupture des barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne. Le terme de « barrière » est utilisé de manière générale lors qu'il s'agit d'un transport contrôlé des différents éléments contenus dans le sang.

La barrière hémato-rétinienne est divisée en deux parties :

- Interne (BHRi) : il s'agit d'un échange contrôlé entre le sang des vaisseaux rétiniens et la rétine neurosensorielle, cible principale des traitements de l'OMPO.
- Externe (BHRe): lorsque qu'on parle des échanges ayant lieu au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien entre le sang issu de la choriocapillaire et la partie la plus externe de la rétine.

Ces deux mécanismes sont souvent intriqués et contribuent au maintien de l'absence de fluide intra-rétinien, et donc au maintien de l'acuité visuelle.

Un autre système est impliqué, assuré en grande partie par les cellules gliales (astrocytes et cellules de Müller).

En temps normal, les différents flux entrant dans la rétine proviennent du vitré, du flux sanguin des vaisseaux rétiniens et de la choriocapillaire. Une des voies principales de drainage se fait par résorption au niveau de l'EPR puis par élimination vers la choroïde.

Ces barrières fonctionnent grâce à leur jonctions intercellulaires qui sont perturbées lors d'un geste chirurgical mais qui peuvent également être fragilisées en amont chez des patients atteints de pathologies chroniques.

1. La barrière hémato-aqueuse

La BHA se situe au niveau du corps ciliaire et de l'iris. Elle est principalement composée d'une monocouche de cellules formant un épithélium pigmentaire dans la continuité de celui de la BHRé. Elle sépare l'humeur aqueuse dite primaire, du sang dont elle est issue. Sa composition en chambre postérieure est pauvre en éléments figurés comparativement à celle du sang, ce qui démontre sa sélectivité. A l'inverse, elle possède certaines molécules, telle que l'acide ascorbique, en concentration bien supérieure à celle du sang ce qui montre qu'il ne s'agit pas uniquement d'un simple mécanisme de diffusion - filtration du sang au niveau des capillaires ciliaires mais qu'il co-existe un transport actif au niveau de l'épithélium ciliaire de cette barrière. Des échanges existent aussi en chambre antérieure entre l'humeur aqueuse et les capillaires iriens, même si leur contribution à la formation de l'humeur aqueuse primaire est considérée comme négligeable car inférieure à 10%. La rupture de cette barrière hémato-aqueuse, que ce soit au niveau du corps ciliaire comme au niveau de l'iris, lors d'une chirurgie oculaire par exemple, conduit à la production de l'humeur aqueuse seconde. Sa composition se rapproche alors de celle du sang, elle est plus riche en protéines : cliniquement nous pouvons les observer en lampe à fente par le phénomène de Tyndall. Cette rupture de la BHA est le résultat d'un relâchement des jonctions serrées au niveau de l'EP ciliaire et des jonctions serrées des cellules endothéliales par modification de leur géométrie due à la vasodilatation des capillaires iriens provoquée notamment par la libération de prostaglandines dans l'œil qui a lieu lors des traumatismes oculaires responsables d'une rupture de la BHA,

telle qu'une chirurgie oculaire. Différents mécanismes (blessure de l'iris et du cristallin, libération de médiateurs chimiques endogènes tels que VEGF, prostaglandines, histamine etc.) amènent à une rupture de la BHA, ce qui explique la cascade inflammatoire que peut occasionner une intervention chirurgicale.

Par ailleurs, certaines molécules diffusent dans le vitré, d'autant plus lors de complications chirurgicales telles qu'une rupture capsulaire cristallinienne, amplifiant alors le mécanisme inflammatoire de la rupture des barrières hémato-rétiniennes également occasionnée lors d'une chirurgie oculaire. (36,37)

2. La barrière hémato-rétinienne interne

La BHRi présente un haut degré de contrôle de perméabilité assuré par les jonctions serrées et adhérentes des cellules endothéliales formant des capillaires rétiens non fenêtrés. Il est aussi garanti par le rôle des cellules gliales et des péricytes entourant ces capillaires, qui renforcent leur cohésion par la production d'angiopoïétine 1 responsable en partie de la fabrication des protéines constituant les jonctions serrées des cellules endothéliales. L'expression de ces jonctions débute à la 24ème semaine de grossesse, et ne cesse d'augmenter au niveau du tissu neuronal qu'est la rétine mais également au niveau des cellules de l'EPR qui forme la BHRe. Une quarantaine de protéines compose ces jonctions serrées, transmembranaires et intracellulaires, dont le mécanisme n'est pas encore élucidé pour toutes.

Les principales protéines transmembranaires constituant les jonctions serrées situées au pôle apical des cellules endothéliales sont :

- Les claudines : elles sont présentes au niveau des cellules endothéliales et contribuent à la BHRi.

- Les occludines : la première protéine identifiée, ayant également un rôle au niveau de la BHRi. Par ailleurs, une étude sur des cellules endothéliales bovines traitées par VEGF a permis d'identifier plusieurs sites de phosphorylation des occludines conduisant à leur ubiquitination (marquage des protéines à détruire par l'organisme) et donc à une endocytose de ces jonctions serrées augmentant alors la perméabilité vasculaire. Une mutation de ces sites de phosphorylation permet d'empêcher l'endocytose induite par le VEGF, confirmant le lien entre la présence de VEGF et la perte d'étanchéité de cette barrière (36) (**Figure 5**).
- Les molécules d'adhésion jonctionnelle = JAM.

Ces protéines sont reliées au cytosquelette des cellules par les protéines de la famille *zonulae occludens* (ZO). Celles-ci dirigent l'insertion de certaines protéines au niveau des membranes et ont donc un rôle essentiel dans la formation des jonctions de la BHR.

Les jonctions adhérentes se trouvent au pôle basal des cellules et laissent un minime espace intercellulaire où l'on retrouve notamment les cadhérines, principales protéines transmembranaires de ces jonctions, qui interagissent avec des protéines cytoplasmiques.

Les cellules endothéliales présentent également des récepteurs aux glucocorticoïdes habituellement dans un état inactif, qui une fois activés par des glucocorticoïdes, favorisent l'étanchéité de la BHR augmentant la teneur en protéines des jonctions serrées. Par ailleurs, ces corticoïdes modifient également la phosphorylation des occludines et participent donc à la restauration de la perméabilité vasculaire.

La perméabilité transcellulaire serait également augmentée par le biais d'invaginations au niveau de la membrane plasmique appelées cavéoles. Des études chez le singe injecté par du VEGF-A ont permis de constater une augmentation du nombre de cavéoles et de la diffusion du colorant en angiographie à la fluorescéine à ce niveau.

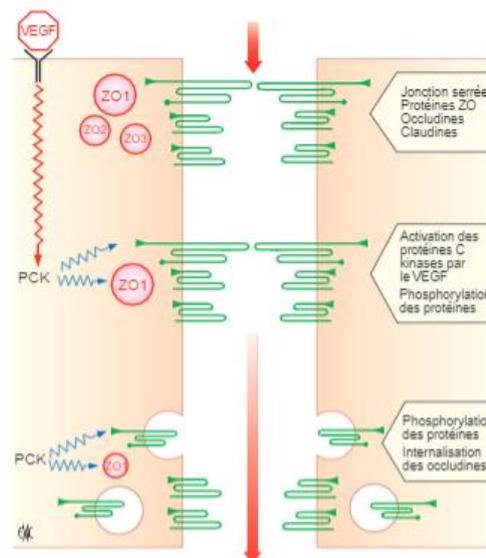


Figure 5 – Mécanisme d'action du VEGF sur la BHR. Phosphorylation des protéines ZO et des occludines – ubiquitination et endocytose de ces protéines – ouverture des jonction serrées et augmentation de la perméabilité tissulaire.

3. La barrière hémato-rétinienne externe

L'OMPO se définit principalement par un épaissement de l'EMC, associé le plus souvent à la présence de kyste intra-rétiniens mais aussi parfois à la présence de liquide sous rétinien.

La BHRe est constituée d'un épithélium pigmentaire : une monocouche cellulaire à jonctions serrées et adhérentes, formées aussi par des protéines transmembranaires, des *zonulae occludens* et des *zonulae adherens*. Il existe également au niveau des espaces intercellulaires des structures jonctionnelles telles

que les desmosomes et les gap-junctions permettant les échanges de métabolites et d'électrolytes. Le tout est renforcé en partie par la membrane limitante externe, qui représente la jonction entre les cellules gliales de Müller et les segments internes des photorécepteurs, où ont récemment été trouvés des protéines similaires aux jonctions serrées et adhérentes de la BHR. Elle participe donc également au contrôle de la perméabilité des protéines et des différents éléments du sang au niveau des couches externes de la rétine. Des anomalies de la MLE, comme une diminution de la présence de l'occludine et une dissociation entre les cellules, seraient associées à un œdème des cellules gliales de Müller ainsi qu'à la formation de kyste intra-rétiniens. De plus, l'atteinte de la MLE serait corrélée à une augmentation de la teneur intra vitréenne en VEGF.

Enfin, il existe également des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des choriocapillaires, mais ceux-ci présentent des fenestrations diaphragmées permettant un transport sélectif et contrôlé, mais une étanchéité différente de celle de la BHRi.

Cette BHRe limite et contrôle donc le passage du liquide issu de la choriocapillaire vers l'espace sous-rétinien, mais une des fonctions principales de l'EPR est aussi la résorption du liquide sous-rétinien, c'est à dire le transport de fluide de l'espace sous-rétinien vers la choroïde.

Il semble de même exister un flux hydrique transcellulaire reposant sur différents mécanismes agissant au niveau des membranes apicales et basales des cellules polarisées de l'EPR. Ce transport d'eau implique de nombreux transporteurs d'ions dont des canaux ioniques calciques-dépendant. Or, ces canaux régulent l'expression du VEGF suggérant à nouveau la responsabilité de cette cytokine dans l'OM au niveau de la BHRe.

4. Les cellules gliales et les péricytes

Concernant les cellules gliales dont les principales sont celles de Müller, s'étendant sur toute l'épaisseur de la rétine, elles permettent également l'élimination des fluides vers le vitré ou les vaisseaux rétinien grâce aux canaux aqueux de type aquaporine et aux canaux potassiques. Lors de phénomènes inflammatoires, différents facteurs altèrent ces canaux, diminuent l'élimination des fluides et participent alors à l'OM intracellulaire par ballonnisation des cellules gliales.

Ces cellules et les péricytes expriment par ailleurs une protéine kinase d'ancrage 12 qui augmente la production d'angiopoïétine 1 et diminue celle du VEGF-A, permettant d'assurer également l'étanchéité de la BHR.

B. Théories (23,38)

La pathogénie de cet OMPO est multifactorielle, mais la théorie inflammatoire semble être la principale. Le traumatisme qu'induit une chirurgie oculaire libère une quantité importante de médiateurs inflammatoires responsables d'une rupture des barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne.

Des tractions vitréo-rétiniennes participent également à son développement et/ou son entretien. (39)

1. Inflammatoire

Lors de la chirurgie oculaire, le fait de s'introduire dans le segment antérieur comme postérieur entraîne une libération importante de médiateurs pro-inflammatoires (40) (**Figure 6**) .

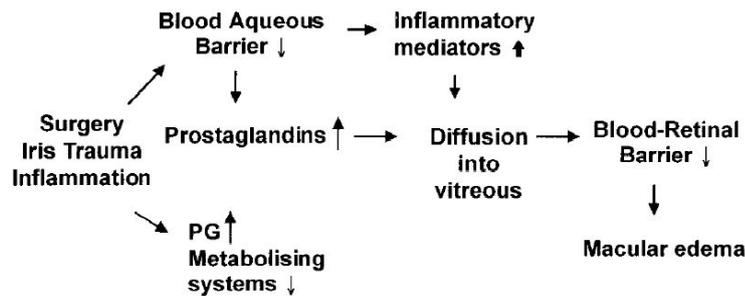


Figure 6. Effet du traumatisme chirurgical sur la production de prostaglandines

Les principaux en cause sont les prostaglandines.

Les cytokines (IL-1B, IL-6, IL-8, MCP-1, le chemokine ligand 2) sont fortement impliquées dans l'apparition de l'OM, tout comme d'autres médiateurs de l'inflammation tels que la sérotonine, la bradykinine, la substance P, l'histamine, le platelet-activating factor (PAF) et les leucotriènes.

D'autres substances inflammatoires sont également secrétées comme le VEGF et l'insuline-like growth factor-1 (IGF-1), notamment lorsque le tissu irien serait lésé lors des manipulations intra-oculaires.

Ces molécules pro-inflammatoires, par rupture des barrières, diminuent donc leur l'étanchéité et augmentent la perméabilité au liquide extra-cellulaire responsable d'OM. L'efficacité de l'utilisation des anti-inflammatoires en prévention primaire comme en thérapeutique soutient cette hypothèse.

2. Tractionnelle

Une connexion entre le vitré et la rétine existe par le biais de fibres vitréennes présentes au niveau des cellules gliales de Müller.

Des prédispositions oculaires telles qu'une MER, des complications per-opératoires telles qu'une rupture capsulaire postérieure avec issue ou incarceration de vitré dans le segment antérieur ou encore des modifications vitréennes par chirurgie du segment postérieur entraîneraient des forces de traction vitréo-rétinienne favorisant le développement ou l'entretien de cet œdème.

Une vitrectomie plus ou moins associée au pelage des membranes épirétinienne ou limitante interne peut être proposée pour lever ces adhérences vitréo-maculaires.

3. Phototoxique

La littérature suggère un effet photo-traumatique possible de l'EPR par la lumière du microscope opératoire, qui léserait donc la BHRé et favoriserait l'apparition de cet OMPO. L'hypothèse de la phototoxicité de rayonnement ultraviolet lors de l'ablation de la cataracte est controversée car des études utilisant un filtre anti-UV sur les microscopes opératoires ne semblent pas prévenir l'apparition de cette complication.

IV. CLINIQUE

Les patients présentant un OMPO vont le plus souvent rapporter une dégradation secondaire de l'acuité visuelle après une amélioration post-opératoire précoce ou une limitation d'augmentation de cette AV.

Les signes fonctionnels sont en rapport avec une atteinte de la macula. La baisse d'acuité visuelle à type de scotome central, les métamorphopsies et les micropsies forment la triade symptomatique évocatrice du syndrome maculaire. (41) Il peut également s'accompagner d'autres symptômes tels qu'un trouble de la vision des couleurs – dyschromatopsie, un éblouissement à la lumière – photophobie, une diminution de la sensibilité aux contrastes. (42)

Les signes cliniques sont une mauvaise récupération de l'acuité visuelle lors de l'examen, une inflammation du segment antérieur et des modifications du pôle postérieur au fond d'œil dilaté.

A. L'acuité visuelle

L'acuité visuelle est la base de toute démarche diagnostique en ophtalmologie. Elle se définit par la capacité de discrimination de l'œil, on parle du minimum séparable c'est-à-dire de la plus petite distance entre deux points. Il existe plusieurs type d'échelle pour mesurer l'acuité visuelle, nous utiliserons dans notre étude celle de Monoyer pour la vision de loin. Les micropsies (perception plus petite des lettres ou des chiffres) peuvent également être remarquées par le patient lors de la lecture avec l'œil atteint comparativement à l'œil adelphe.

B. Les métamorphopsies et le scotome

Les métamorphopsies sont définies par la déformation des lignes perçues par le patient et le scotome se présente comme une tache foncée fixe dans le centre de

son champ visuel. Ils peuvent être mis en évidence facilement par la grille d'Amsler lors de l'examen clinique.

Le scotome est idéalement objectivé par la réalisation d'un champ visuel central, examen paraclinique qui n'est pas fait en pratique dans le cadre d'une suspicion d'OMPO, idem pour le test de la vision des couleurs et des contrastes.

C. L'examen en lampe à fente de la chambre antérieure

L'examen en lampe à fente par le biais d'un biomicroscope peut retrouver une légère hyperhémie conjonctivale, possiblement concentrée en regard du limbe formant un cercle périkératique. Lors d'une rupture de la BHA, des protéines se retrouvent en chambre antérieure, cet effet Tyndall peut être subjectivement évalué par leur observation et leur comptage.

D. L'examen du fond d'œil

L'examen du fond d'œil se fait le plus souvent dilaté, au biomicroscope à l'aide d'une lentille, et peut retrouver une perte du reflet fovéolaire habituel associée à des petits remaniements kystiques autour. (10)

V. PARACLINIQUE (15,23)

A. L'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine a longtemps été considérée comme le « Gold standard » (test de référence – meilleur test disponible à un moment donné) pour le diagnostic de l'OMC avant l'arrivée de l'OCT. Il s'agit d'une méthode invasive, permettant l'acquisition d'images du fond d'œil par photographie de la lumière émise par la fluorescéine injectée préalablement par voie intra-veineuse, excitée par la lumière bleue.

En temps normal, les vaisseaux rétiens sont imperméables à la fluorescéine, contrairement aux capillaires de la choroïde qui laissent diffuser du colorant naturellement caché par l'interface opaque que crée l'EPR sain et donc non décelable angiographiquement. Par conséquent, l'altération des jonctions de la paroi vasculaire rétinienne (BHRi) et/ou de l'EPR (BHRé) entraîne une diffusion anormale de cette fluorescéine, qui augmente progressivement pendant toute la séquence angiographique, même aux temps tardifs.

Le diagnostic de l'OM se fait par l'observation de l'aspect assez typique d'une diffusion en pétale de fleurs du colorant dans la zone péri fovéolaire: lors la phase initiale, on retrouve une petite dilatation des capillaires péri fovéaux avec une fuite en regard. Puis, l'accumulation de fluorescéine dans les phases plus tardives donne l'aspect classique pétaloïde de l'œdème maculaire (2) (**Figure 7**). Il peut exister également une hyperfluorescence papillaire plus tardive.



Figure 7. Aspect pétaloïde de l'OMPO en angiographie à la fluorescéine

B. L'OCT maculaire

L'OCT est aujourd'hui un examen clé du diagnostic. Il s'agit d'une méthode non invasive, sans contact, reproductible, permettant une analyse à la fois qualitative et quantitative de l'EMC et de son volume. Elle permet également l'analyse de l'interface vitréo-rétinienne.

Il s'agit d'une technique d'interférométrie rapide utilisant une onde lumineuse proche de l'infrarouge permettant une acquisition multiple de coupes transversales de la rétine à haute résolution de l'ordre du micromètre (supérieure à celle de l'échographie ou de l'IRM) et des reconstructions en 3D de la rétine (43). Cette haute définition et l'augmentation de la vitesse d'acquisition ont été permises depuis l'apparition de la tomographie par cohérence optique en domaine spectral (OCT-SD).

Cette imagerie permet l'analyse des différentes couches de la rétine : l'OMC apparaît souvent comme une augmentation de l'EMC associée à la présence de logettes intra-rétiniennes se situant au niveau des couches plexiformes externes et nucléaires

internes. Elle permet aussi de voir s'il existe une accumulation de liquide sous-rétinien et une éventuelle atteinte de la lignée des photorécepteurs et de l'EPR.

C. Le Laser Cell Flare Meter

Mis en place à la fin du XX siècle, il permet de quantifier l'inflammation en chambre antérieure de manière objective en y mesurant le taux de protéines et de cellules présentes.

L'angiographie à la fluorescéine du segment antérieur a été délaissée au profit de ce laser pour quantifier cette inflammation lors d'une rupture de la BHA, puisqu'il est non invasif, plus facile et plus rapide à utiliser sur le plan clinique.

VI. DIFFERENTES THERAPEUTIQUES

Le but du traitement est la récupération fonctionnelle qui passe par la récupération anatomique, ce pour quoi les patients sont habituellement suivis d'une part par l'évaluation de l'acuité visuelle mais également par l'évolution de l'OM en SD-OCT.

Le traitement est également mis en place car même si certains OMPO pourraient éventuellement disparaître spontanément, des séquelles anatomiques irréversibles et donc fonctionnelles peuvent avoir lieu lors d'un OM chronique non traité.

Le but de cette escalade thérapeutique est d'améliorer l'acuité visuelle du patient ou du moins de la maintenir pour améliorer son pronostic en évitant la perte de vision notamment chez les OMPO chroniques.

A. Prévention

L'interrogatoire a alors son importance pour évaluer les différents facteurs de risque du patient et leur prise en charge.

Il est notamment suggéré de contrôler l'inflammation d'un patient uvéitique pour une durée d'au moins trois mois préalable à la chirurgie. Il est également recommandé de traiter et de contrôler un œdème maculaire qu'il soit diabétique, inflammatoire, vasculaire ou d'autre étiologie avant le geste.

Un traitement post opératoire préventif est d'ailleurs prescrit chez tout patient bénéficiant d'une chirurgie oculaire, à base de collyres anti-inflammatoires stéroïdiens ou non, pour une durée plus ou moins longue selon le type de chirurgie et le terrain du patient (33).

Pour une chirurgie de la cataracte sénile sans antécédent particulier, il est préconisé un traitement par AINS, collyre de référence actuellement pour la prévention de l'Irvine-Gass, pour une durée de 2 à 4 semaines.

Pour cette même chirurgie avec un terrain à risque, l'association de collyres AINS et AIS est recommandée, et prolongée notamment chez les diabétiques pour une durée de 2 à 3 mois.

Il n'y a pas de recommandation particulière pour la chirurgie du segment postérieur, mais l'utilisation d'AIS et/ou AINS est également préconisée en prévention.

B. Collyres anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, associés à l'administration par voie orale d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique

Il s'agit généralement de la première ligne thérapeutique de l'OMPO. L'efficacité des AINS a été prouvée dans de nombreuses études : ils inhibent la cyclo-oxygénase, enzyme qui permet habituellement la formation de prostaglandines par dégradation de l'acide arachidonique.

Les corticostéroïdes limitent aussi la libération de prostaglandines en inhibant également la cyclo-oxygénase, ainsi que la phospholipase A2. Ils sont par ailleurs efficaces en jouant sur d'autres médiateurs de l'inflammation tels que les interleukines IL-1B et IL- 6, et sur la perméabilité vasculaire en rétro-contrôlant l'expression du gène VEGF.

La dose initiale prescrite est généralement importante et de courte durée, puis une décroissance progressive s'en suit pour éviter le risque de récurrence.

L'association de ces deux molécules est notamment utilisée chez les patients avec terrain à risque en ayant un effet synergique.

Ces collyres sont souvent prescrits en association avec la prise d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique per os. Ces molécules jouent sur la distribution polarisée de l'anhydrase carbonique présente au niveau de l'EPR et augmentent ainsi la résorption du fluide rétinien à travers l'épithélium vers l'espace choroïdien par un système de pompage. (40)

C. Injection de stéroïdes par voie péri oculaire

En deuxième ligne, les corticoïdes retard comme la triamcinolone peuvent être administrés par voie péri-oculaire : sous conjonctivale (0,3 ml) ou sous ténonienne postérieure (1ml). C'est une procédure assez simple permettant d'administrer une dose plus importante de stéroïdes avec une libération prolongée évitant les effets secondaires systémiques.

En effet, l'utilisation per os est également possible en cas de difficulté de traitement local ou autre impossibilité, mais reste très peu utilisée dans le cadre de l'OMPO en raison des effets secondaires, de même pour les AINS per os.

D. Injection intra vitrénne (IVT) de stéroïdes ou d'anti-VEGF

En troisième ligne, les stéroïdes peuvent être injectés directement dans le vitré via un implant biodégradable à libération prolongée de dexaméthasone de 0,7 mg (OZURDEX®) pour une durée de 3 à 4 mois en moyenne. Ce geste est légèrement plus invasif que les précédents (**Figure 8**). Certaines études montrent des résultats d'efficacité similaire en deuxième ligne à la place de la voie péri-oculaire.

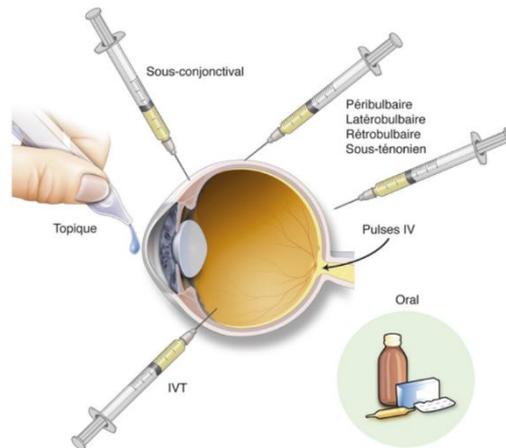


Figure 8. Différentes voies d'administration possibles des corticoïdes

Les IVT d'anti-VEGF tels que le bevacizumab (AVASTIN®), le ranibizumab (LUCENTIS®) et l'affibercept (EYLEA®), inhibent le VEGF ce qui diminue la perméabilité vasculaire et répare donc l'étanchéité de la BHR. Cependant leur efficacité semble moins prouvée que l'OZURDEX pour l'OMPO.

E. Administration d'interféron alpha

L'interféron alpha est une glycoprotéine à activité antitumorale, immunomodulatrice et antivirale, utilisée le plus souvent dans le traitement des infections virales, des troubles hématologiques et de certaines tumeurs solides.

L'IFN alpha est utilisé en ophtalmologie pour certaines pathologies du segment antérieur (tumeur conjonctivale, ulcère de Mooren, conjonctivite vernale) et du segment postérieur (choroïdopathie serpiginieuse, œdème maculaire diabétique, uvéitique, post-infectieux ou post-opératoire) (44).

Il peut donc être utilisé en 4^{ème} ligne pour les œdèmes maculaires post-opératoires réfractaires. Il semble être une alternative prometteuse chez les patients échappant aux traitements précédents.

Les trois molécules les plus utilisées sont assez similaires : l'IFN alpha 2a (ROFERON®), le peginterféron alpha 2a (PEGASYS®) et l'IFN pégylé alpha 2b (VIRAFERON®). Il ne ressort pas à priori de différence entre ces trois substances en termes de sûreté ou d'efficacité. (45)

L'IFN est le plus souvent administré par voie sous-cutanée selon les différents protocoles de la littérature, mais peut également être instillé ou injecté localement.

Il existe alors une amélioration anatomique et fonctionnelle assez rapide souvent objectivable dès 1 mois.

Le mécanisme est encore peu élucidé, mais des études sur des rétines bovines montreraient que l'IFN alpha jouerait un rôle sur la BHRi en améliorant l'étanchéité de l'endothélium vasculaire rétinien abimé par l'inflammation (46).

F. Vitrectomie

Cette chirurgie est proposée pour lever les adhérences vitréennes existantes chez les patients résistants aux traitements conventionnels et notamment chez ceux présentant un syndrome de traction vitréo-maculaire entretenant cet OMPO. (47)

VII. EFFETS INDESIRABLES

Comme toute thérapeutique, chacun de ces différents traitements comporte des risques et des effets plus ou moins indésirables dus à la molécule ou au type d'administration. Nous citerons ici les principaux par catégorie, en plus de l'hypersensibilité possible commune à toute thérapeutique.

A. Corticoïdes

Les corticoïdes peuvent être responsables de plusieurs effets indésirables dépendant de leur voie d'administration :

- Per os, ils peuvent induire une rétention d'eau, une hypertension artérielle, une hypokaliémie, une surexcitation - euphorie, des troubles du sommeil (à prendre le matin), un syndrome dépressif (à l'arrêt du traitement), une dérégulation du diabète, des troubles digestifs, une aggravation d'une cataracte préexistante ou encore une majoration de la tension intra-oculaire (moindre que par voie locale).
- Localement et notamment par voie sous conjonctivale et intra-vitréenne, ils peuvent provoquer une hypertonie intraoculaire (HTIO) (le plus souvent modérée et contrôlée par des collyres anti glaucomateux), l'apparition d'une cataracte ou l'aggravation d'une cataracte préexistante. Il n'induisent pas de complication systémique.

B. Collyres AINS

Les collyres AINS sont à risque d'induire une kératite (avec possibilité d'ulcération plus ou moins importante et profonde) ou une hyperhémie conjonctivale.

C. Inhibiteur de l'anhydrase carbonique

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique per os peuvent provoquer une hypokaliémie, une élévation de la glycémie, des lithiases, une insuffisance rénale ou encore des troubles neuropsychiques.

D. Injection intra-vitréenne

Le risque le plus courant des IVT est l'apparition d'une hémorragie sous-conjonctivale qui est sans conséquence et se résorbe en quelques jours ou semaines sans traitement.

Les risques d'endophtalmie (1 pour 1000 malgré les précautions rigoureuses d'asepsie, nécessité le plus souvent d'une hospitalisation avec la mise en place d'antibiotiques par voie locale et systémique, à suspecter devant l'association d'une BAV, d'une rougeur et d'une douleur) et de décollement de rétine sont plus rares mais aussi plus graves. Parmi les produits injectés, nous retrouvons :

- Les corticoïdes, comme la dexaméthasone sous forme d'implant.
- Les anti-VEGF, dont le passage dans le sang est infime. Il n'y a pas actuellement de preuve d'augmentation du risque vasculaire général.

E. Vitrectomie

Cette chirurgie est à risque d'endophtalmie, de déchirure rétinienne et décollement de rétine.

F. Interféron alpha

Par voie systémique, les effets indésirables les plus courants sont le syndrome grippal, la leucopénie, le syndrome dépressif et l'augmentation des enzymes hépatiques. Le patient peut également présenter des arthralgies ou des problèmes cardiovasculaires. Ces effets sont surtout dose-dépendant. Il est important que le patient ait un suivi clinique et biologique réguliers. Par ailleurs, il est conseillé de réaliser une radiographie pulmonaire avant d'initier le traitement (44). Dans de rares cas, des complications ophtalmologiques telles qu'une neuropathie optique ou des complications vasculaires rétinienne peuvent être retrouvées (48–50).

Cette molécule est le plus souvent injectée par voie sous-cutanée, ce qui peut occasionner un inconfort ou une réaction locale au point d'injection (rougeur, induration, douleur etc.).

MATERIELS ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE ET POPULATION ETUDIEE

Nous avons mené une étude rétrospective, longitudinale, observationnelle et monocentrique au sein du service d'Ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Les patients consultant dans le cadre de leur suivi de septembre 2020 à mai 2021, présentant un œdème maculaire symptomatique dans les suites d'une chirurgie oculaire, dont la prise en charge était effectuée dans le service ont été inclus.

Les critères de non-inclusion étaient le non-respect des critères d'inclusion.

Les patients étaient exclus s'ils présentaient une autre étiologie d'œdème maculaire (dans le cadre d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge, d'une rétinopathie diabétique, d'une rétinopathie hypertensive, d'une OVCR, d'une tumeur ou d'une uvéite) ou si trop de données principales étaient manquantes.

Une angiographie était réalisée de manière non systématique après accord du patient, en cas de doute sur l'étiologie de l'œdème lorsque le praticien référent le jugeait nécessaire afin d'éliminer un diagnostic différentiel.

Le recrutement des sujets et le recueil des informations ont été réalisés sur étude des dossiers médicaux, en récupérant les données de l'OCT et les comptes-rendus opératoires.

II. RECUEIL DES DONNEES

En premier lieu pour chaque patient, nous avons relevé dans les dossiers médicaux les données telles que l'âge, le sexe, la latéralité, les antécédents médicaux et chirurgicaux considérés facteurs de risque d'OMPO dans la littérature, le type de chirurgie responsable et les données pré-opératoires.

En parallèle, en reprenant les comptes-rendus opératoires de chaque chirurgie, nous avons recensé les gestes effectués et les éventuelles complications per-opératoires ainsi que le site d'implantation en cas de chirurgie du cristallin.

Les effets indésirables liés au traitement ont également été recueillis.

Le délai entre la chirurgie et le diagnostic de l'œdème a été calculé.

Lors de chaque récurrence ou changement thérapeutique, les données suivantes étaient analysées :

- Meilleure acuité visuelle corrigée de loin (l'échelle décimale de Monoyer a été utilisée dans notre étude et nous avons exprimé les résultats en fraction décimale. Cependant, cette échelle étant impropre aux analyses statistiques, les valeurs d'acuité visuelle ont été converties en LogMar afin d'obtenir une échelle linéaire logarithmique pour étudier les évolutions standardisées).
- Examen en lampe à fente du segment antérieur et du fond d'œil (afin d'éliminer des complications et de vérifier la tolérance des traitements).
- Pression intra-oculaire en millimètre de mercure (mm Hg) au tonomètre à aplplanation de Goldman et/ou au tonomètre à air. Un traitement hypotonisant (collyres voire chirurgie) était mis en place si nécessaire.

- Acquisitions de coupes maculaires par l'OCT (Spectralis d'Heidelberg Engineering) afin de recueillir les épaisseurs maculaires centrales (en micromètre (μm)) et les caractéristiques de l'œdème à chaque visite (présence de logettes, d'un épaissement maculaire isolé et/ou d'un décollement séreux rétinien).

III. PROTOCOLE D'ETUDE

Nous travail décrit la prise en charge thérapeutique de l'OMPO symptomatique au CHU de Lille lors du diagnostic et des éventuelles récives. Il évalue également la tolérance des traitements, ses coûts et son cadre de prescription.

Nous avons d'abord relevé les différentes lignes thérapeutiques mises en place pour chaque patient lors du diagnostic et au cours du suivi de l'OMPO. Nous avons ensuite évalué :

- l'EMC avant et après chaque thérapeutique.
- l'acuité visuelle de loin avant et après chaque thérapeutique.
- la tolérance des traitements en analysant notamment la pression intraoculaire chez les patients traités par corticoïdes.
- le coût global mensuel de chaque traitement et son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Tous les patients connaissent le diagnostic établi et la nécessité d'une escalade thérapeutique au besoin.

Une nouvelle ligne thérapeutique était proposée en cas de récive (réapparition de logettes intra rétinienne - de décollement séreux rétinien et/ou de réaugmentation

de l'EMC après une réponse favorable avec une résolution plus ou moins complète de l'OMPO), d'un échec thérapeutique (augmentation de l'œdème sous traitement) ou d'un évènement intercurrent (intolérance au traitement, motivation du patient, efficacité insuffisante).

La périodicité du suivi variait selon le traitement instauré. En effet, une fois le plateau d'efficacité obtenu, une décroissance progressive des traitements (collyres et/ou per os) suivie d'une surveillance était discutée. Les contrôles étaient le plus souvent mensuels. En cas d'injection sous-conjonctivale de corticoïdes, les patients étaient revus en général vers le 15^{ème} jour puis mensuellement. Les patients sous injection intra-vitréenne de corticoïdes (délai moyen d'efficacité 3-4 mois) étaient contrôlés le plus souvent à M1, M2, M4 puis mensuellement. Le suivi des patients bénéficiant d'injections intra-vitréennes d'anti-VEGF était mensuel. Concernant la chirurgie, les patients étaient revus à J7 puis mensuellement. Les patients sous interféron étaient suivis mensuellement.

Les traitements par collyres et per os étaient pris à domicile par le patient à raison d'une goutte 3 fois par jour en moyenne pour les collyres, d'1/2 comprimé 3 fois par jour pour l'acétazolamide per os (DIAMOX®) et d'une posologie d'au moins 0,5mg/kg/j pour les corticoïdes per os.

Les injections sous-conjonctivales de corticoïdes étaient de 0,2 à 0,3 mL de Triamcinolone (KENACORT RETARD®). Elles étaient précédées d'une anesthésie topique et parfois d'une anesthésie sous-conjonctivale à la xylocaïne selon les praticiens.

Les IVT d'Ozurdex® se sont déroulées conformément aux recommandations de l'HAS. L'injection était réalisée dans des conditions d'asepsie avec double désinfection péri-oculaire, palpébrale et conjonctivale à la povidone iodée à 5%, dans

une salle dédiée. L'implant d'Ozurdex® était mis en place après anesthésie topique avec l'injecteur à usage unique de 22 Gauges dans la cavité vitrénne par la pars plana entre 3.5 à 4 millimètres du limbe, en tunnelisant la sclère afin d'éviter un reflux vitréen. A la fin du geste, il était instillé un traitement antibiotique topique.

Concernant les IVT d'anti-VEGF, l'injection était réalisée dans les mêmes conditions d'asepsie et d'anesthésie. L'injection se faisait perpendiculairement à la sclère avec une aiguille 30 gauges. En fin d'intervention, un traitement antibiotique était mis en place selon les praticiens.

Les injections sous-cutanée d'interféron étaient réalisées par une infirmière à domicile. Concernant le ROFERON®, la dose initiale était de 3 MUI 3 fois par semaine ; pour le PEGASYS 90®, elle était de 90µg par semaine. Un prélèvement sanguin était demandé régulièrement pour vérifier la tolérance. Une radiographie thoracique était prescrite avant la mise en place du traitement.

La chirurgie consistait en une vitrectomie associée ou non à un pelage de la membrane limitante interne (MLI) si des tractions vitréo-rétiniennes étaient présentes.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres quantitatifs ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard (SD).

L'analyse descriptive a été réalisée en deux temps. Tout d'abord, nous avons réalisé une analyse en intention de traiter : à la suite de chaque nouveau traitement prescrit, nous avons décrit l'évolution des paramètres « EMC » et « AV », la durée de survie

sans récurrence et le médicament en question. Dans un deuxième temps, nous avons effectué une analyse en per protocole de la toxicité des corticoïdes en comparant l'effet des différents types de corticoïdes sur la PIO. Si une HTIO apparaissait, elle était toujours postérieure à la prise de corticoïdes.

Au vu du faible nombre de patients et de la multiplicité des médicaments, il était impossible d'effectuer des tests statistiques fiables, le risque d'erreur alpha étant non maîtrisable.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R v3.6.3 et les figures ont été réalisées avec le package ggplot2.

V. ETHIQUE

S'agissant d'une étude rétrospective utilisant des données collectées en routine, l'obtention du consentement écrit des patients n'a pas été jugée nécessaire.

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION

L'étude a été menée sur 26 yeux de 25 patients traités entre mai 2010 et juillet 2020
(Figure 9) (Tableau I).

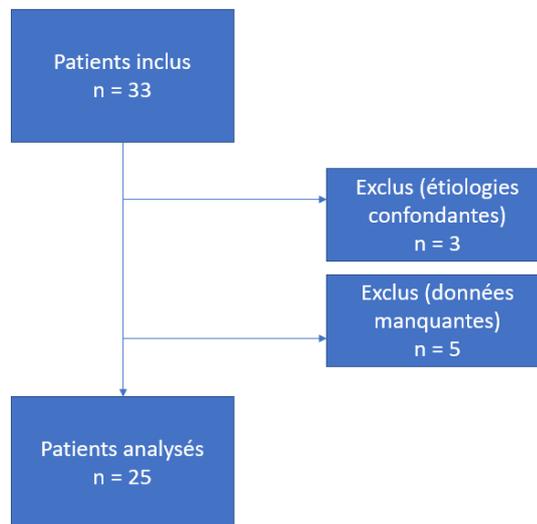


Figure 9.Sélection des patients (Flowchart)

L'âge moyen lors du diagnostic de l'OMPO était de 65,92(13,3) ans avec des extrêmes allant de 40 à 88 ans. Il existait une légère prédominance masculine avec 42,3% de femmes et 57,7% d'hommes, mais une égalité en termes de latéralité (50% étaient des yeux droits et 50% étaient des yeux gauches).

Concernant les antécédents principaux des patients : 5 patients (19,2%) étaient diabétiques et 2 patients (7,7%) présentaient une rétinopathie diabétique, 8 patients (30,8%) étaient hypertendus, 3 patients (11,5%) avaient des antécédents d'uvéïte, 7 patients (26,9%) avaient des antécédents de membrane épirétinienne (MER), 7 patients (26,9%) présentaient un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) et 7

patients (26,9%) étaient sous traitement par prostaglandines. De plus, 4 patients (15,4%) avaient bénéficié d'une chirurgie filtrante, 3 patients (11,5%) avaient des antécédents de chirurgie du segment postérieur, 2 patients (7,7%) avaient un antécédent de syndrome d'Irvine-Gass sur l'œil controlatéral.

Tableau I. Caractéristiques des patients inclus

	Population
Yeux étudiés, n	26
Sexe, n (%)	
❖ Femme	11 (42,3)
❖ Homme	15 (57,7)
Latéralité, n (%)	
❖ Droit	13 (50)
❖ Gauche	13 (50)
Age (en années), moyenne (SD)	65,92 (13,30)
ATCD, n (%)	
❖ Diabète	5 (19,2)
❖ Rétinopathie diabétique	2 (7,7)
❖ HTA	8 (30,8)
❖ Uvéite	3 (11,5)
❖ Syndrome dépressif	1 (3,8)
❖ OVCR	1 (3,8)
❖ MER	7 (26,9)
❖ PEC	1 (3,8)
❖ GPAO	7 (26,9)
❖ Prostaglandines	7 (26,9)
❖ Syndrome d'Irvine Gass controlatéral	2 (7,7)
❖ Chirurgie filtrante	4 (15,4)
❖ Chirurgie segment postérieur	4 (15,4)
❖ IP	2 (7,7)

II. DONNEES OPERATOIRES

A. Données pré-opératoires

L'acuité visuelle médiane initiale était de 4/10^{ème} allant des extrêmes de « Perception lumineuse positive » à 10/10^{ème}.

La pression intra oculaire moyenne initiale était de 17,17(±7,43) mmHg.

L'EMC moyenne initiale était de 302,50 (±63,32) μm (**Figure 10**).

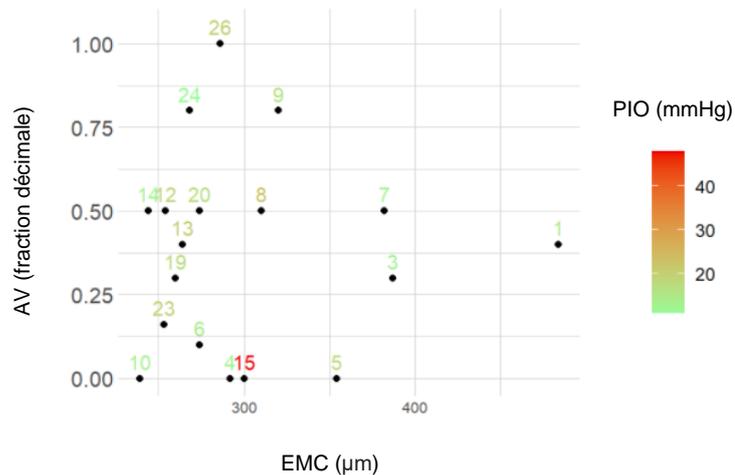


Figure 10. Caractéristiques des patients avant la chirurgie

B. Les chirurgies

Concernant les chirurgies responsables des OMPO (**Figure 11**) :

- 19 patients (73,1%) avaient bénéficié d'une chirurgie de la cataracte par phacoémulsification.
- 3 patients (11,5%) avaient été opérés d'un décollement de rétine.

- 2 patients (7,7%) avaient eu une chirurgie combinée (cataracte à ciel ouvert et kératoplastie transfixiante).
- 1 patient (3,8%) avait été opéré d'une explantation - réimplantation.
- 1 patient (3,8%) avait bénéficié d'une sclérectomie non perforante (SNP).

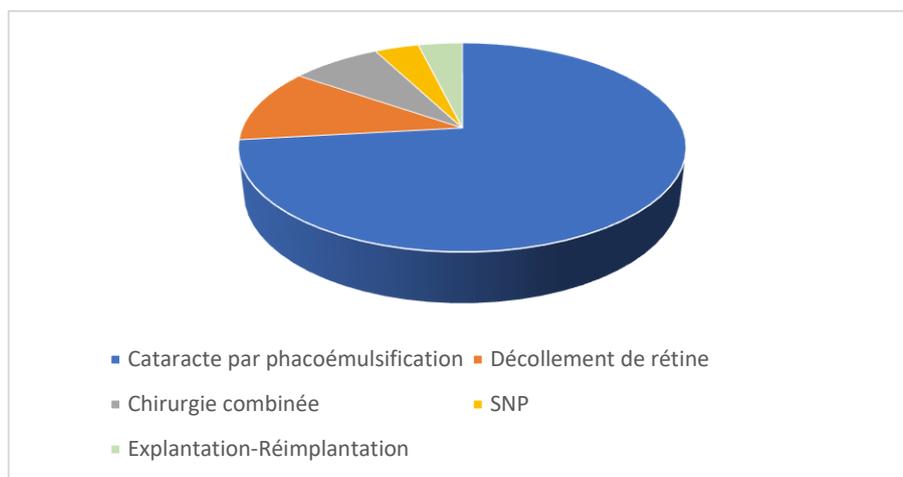


Figure 11. Chirurgies responsables d'OMPO

Concernant la correction de l'aphakie et le site d'implantation (ce qui concerne 24 yeux : chirurgie de la cataracte, décollement de rétine, explantation-réimplantation)

(Figure 12) :

- 15 yeux (63%) ont eu un implant dans le sac.
- 5 yeux (21%) ont eu un implant dans le sulcus.
- 2 yeux (8%) ont eu un implant clipsé à l'iris.
- 1 œil (4%) a eu un implant suturé à la sclère.
- 1 œil (4%) est resté aphake après la chirurgie.

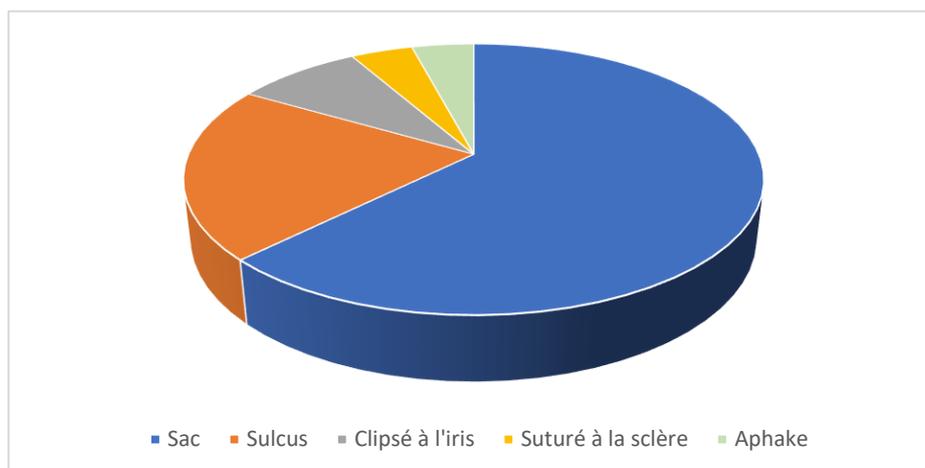


Figure 12. Correction de l'aphakie et site d'implantation

Concernant les gestes et les complications per-opératoires (sachant qu'un compte-rendu opératoire n'était pas disponible), le **Tableau II** récapitule les évènements :

- Traumatisme de l'iris (4 patients : 2 patients présentaient un Floppy Iris Syndrome, 2 ont bénéficié de levées de synéchies, 2 patients ont nécessité la mise en place de crochets iriens).
- Glaucome malin (1 patient).
- Chirurgie de décollement de rétine (3 patients : la cryo-application a été utilisée une fois, la mise en place d'huile de silicone a été réalisée 2 fois et le tamponnement par gaz 1 fois).
- Modification per-opératoire du protocole chirurgical avec réalisation d'une vitrectomie (6 patients).
- Désinsertion zonulaire (4 patients).
- Incision cornéenne élargie (9 patients).

Tableau II. Gestes et complications per-opératoires

	Population
Yeux, n	25
Traumatisme iris, n (%)	4 (16)
Glaucome malin, n (%)	1 (4)
Hypotonie, n (%)	0 (0)
Cryo-application, n (%)	1 (4)
Gaz, n (%)	1 (4)
Huile, n (%)	2 (8)
Issue de vitré, n (%)	4 (16)
Vitrectomie, n (%)	6 (24)
Désinsertion zonulaire, n (%)	4 (16)
Elargissement incision, n (%)	9 (36)

Le traitement post-opératoire comportait habituellement des collyres AINS et/ou AIS, parfois associés à une pommade corticoïde. Un seul patient avait bénéficié d'une injection sous-conjonctivale de corticoïdes.

III. LES LIGNES THERAPEUTIQUES

Le délai médian d'apparition de l'OMPO était chiffré à 2,5 mois avec des extrêmes allant de 1 à 36 mois. Cela signifie que 50% des OMPO avaient été diagnostiqués à cette période (**Figure 13**).

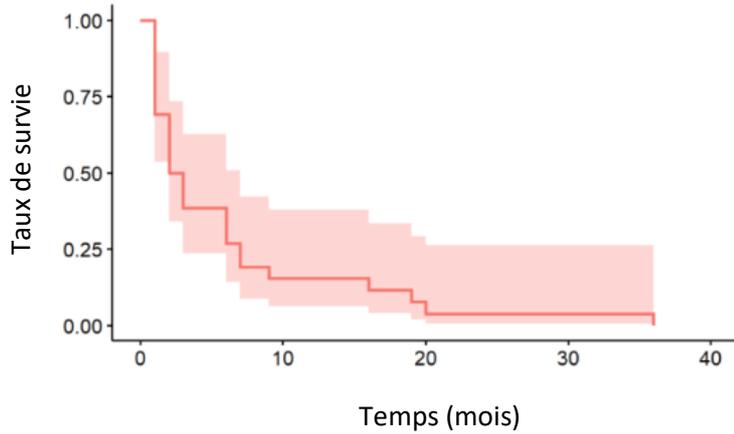


Figure 13. Délai d'apparition de l'œdème maculaire post-opératoire (Médiane de survie)

L'acuité visuelle médiane le jour du diagnostic était de 4/10^{ème}, allant de « perception lumineuse positive » à 7/10^{ème}.

L'EMC moyenne le jour du diagnostic était de 470 μm (**Figure 14**).

Les OMPO se présentaient en majorité sous la forme de logettes intra-rétiniennes (81%), puis sous la forme de logettes intra-rétiniennes associées à un décollement séreux sous-rétinien pour 15% d'entre eux, et de façon plus rare (4%) sous la forme d'un épaissement maculaire isolé (passant de 274 μm à 352 μm , soit une augmentation d'environ 30%).

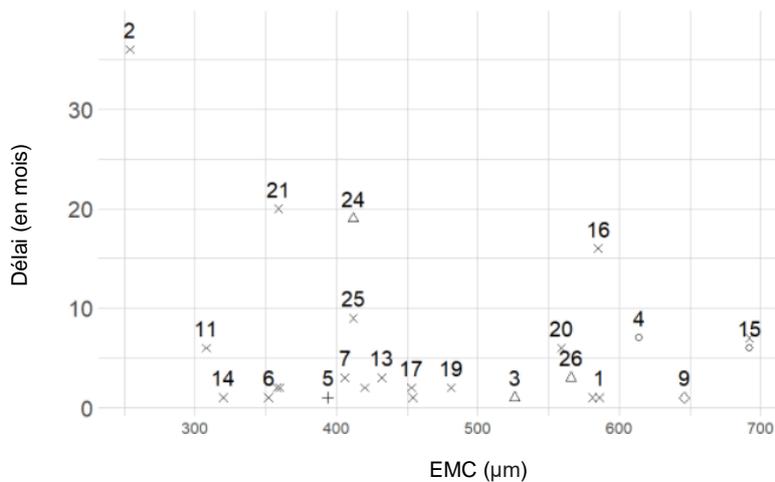


Figure 14. Répartition des patients en fonction du délai d'apparition de l'OMPO et de l'EMC

A. 1^{ère} ligne thérapeutique

Pour les 26 yeux, un traitement était prescrit le jour du diagnostic de l'OMPO. Cette première ligne thérapeutique était représentée par les traitements suivants (**Figure 15**) :

- Collyres AINS (15 yeux, soit 58%) : 1 en monothérapie, 11 en bithérapie avec du Diamox®, 1 en bithérapie avec des AIS en collyre, 2 en trithérapie avec du Diamox® et des AIS en collyre. Parmi eux, 8 (53%) ont récidivé (1 en monothérapie, 5 en bithérapie avec du Diamox®, 2 en trithérapie).
- DIAMOX® (14 yeux, soit 54%) : 1 en monothérapie, 11 en bithérapie avec de AINS en collyre, 2 en trithérapie avec des AINS et des AIS en collyre. Parmi eux, 8 (57%) ont récidivé (1 en monothérapie, 5 en bithérapie, 2 en trithérapie).
- IVT d'anti-VEGF (1 œil, soit 4%), sans récurrence. L'acuité visuelle est passée de « Compte Les Doigts » à 1/10^{ème} et l'EMC de 614 µm à 301 µm.
- Corticoïdes (12 yeux, soit 46%) : 5 par voie sous-conjonctivale, 1 IVT, 3 en monothérapie par collyre, 1 en collyre en bithérapie avec des AINS en collyre, 2 sous collyres en trithérapie avec du Diamox® et des AINS en collyre. Parmi eux, 8 (67%) ont récidivé (2 sous collyres en monothérapie, 2 en trithérapie, 3 par voie SC, 1 IVT).

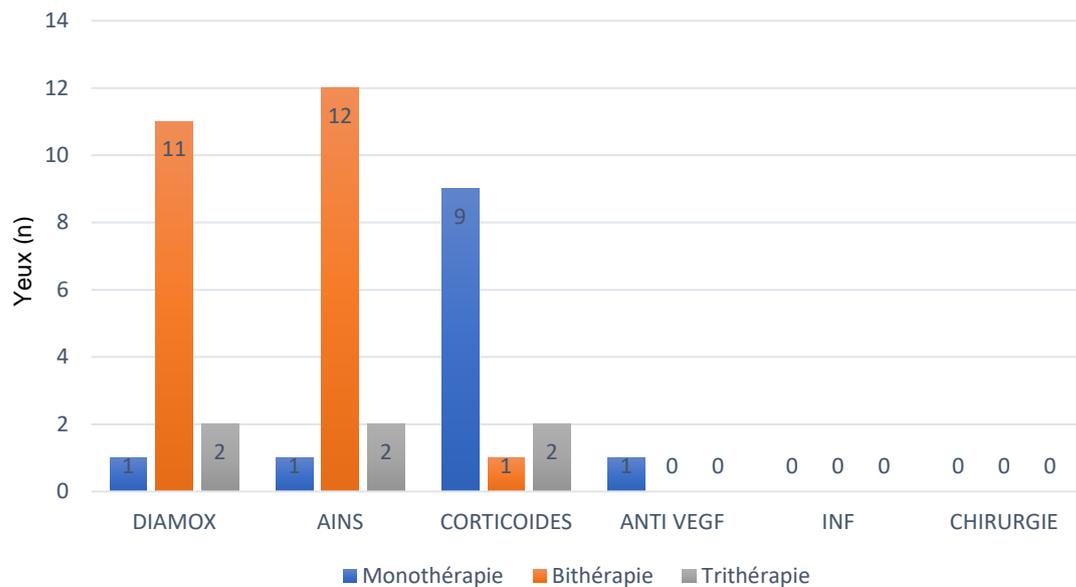


Figure 15. 1ère ligne thérapeutique

A la fin de cette première ligne thérapeutique, 15 yeux (58%) ont récidivé.

Huit yeux ont récidivé dans le groupe sous corticoïdes (67%) (2 sous trithérapie, 3 par voie SC, 1 IVT, 2 en monothérapie collyre) avec un délai médian de 4 mois **vs** 7 yeux (50%) dans le groupe sans corticoïdes avec un délai médian de 2 mois (**Figure 16**).

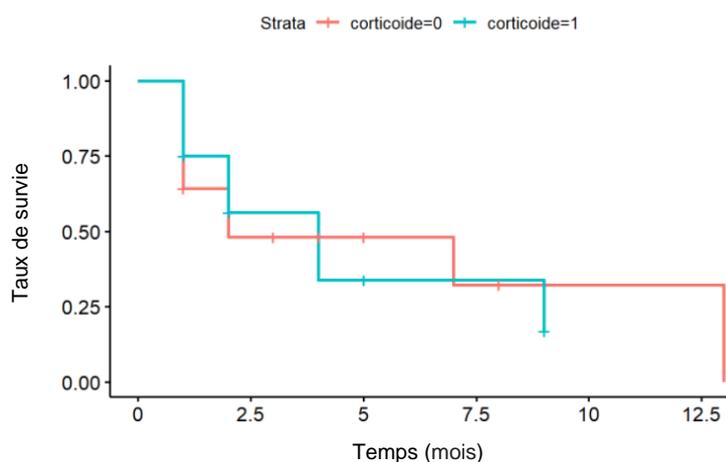


Figure 16. Délai de récurrence des corticoïdes vs les autres traitements en 1ère ligne thérapeutique (Médiane de survie)

Nous avons également analysé le délai de récurrence médian entre les patients qui n'étaient pas sous AINS ni sous DIAMOX® (combinaison 0), ceux qui étaient sous l'un des deux traitements (combinaison 1) et ceux sous les 2 traitements (combinaison 3) :

- Pour la combinaison 0 : 8 yeux sur 13 (62%) récidivent à 4 mois.
- Pour la combinaison 1 : 2 yeux sur 2 (100%) récidivent à 2 mois.
- Pour la combinaison 2 : 5 yeux sur 11 (45%) récidivent à 2 mois.

L'EMC et l'acuité visuelle ont été comparées entre les patients ayant récidivé la 1^{ère} fois et ceux n'ayant pas récidivé à la fin de leur suivi.

L'EMC moyenne était de 444 µm chez les patients ayant récidivé et de 348 µm chez les patients n'ayant pas récidivé. En se comparant aux valeurs de l'EMC le jour du diagnostic de l'œdème, on retrouve une légère augmentation de 8% dans le groupe ayant récidivé et une diminution moyenne de 30 % dans le groupe asséché.

Concernant l'acuité visuelle, elle est chiffrée autour d'une médiane de 3/10^{ème} chez les patients ayant récidivé et de 7/10^{ème} chez les patients asséchés, soit une augmentation de l'acuité visuelle convertie en LogMar de 69% chez les patients asséchés et de 7% chez ceux ayant récidivé.

Nous avons aussi analysé en intention de traiter les traitements mis lors du diagnostic :

- Sur 12 yeux sur lesquels nous ne voulions pas mettre de DIAMOX® initialement : 2 yeux (17%) en ont finalement eu jusqu'à leur récurrence suivante ou leur fin de suivi.

- Sur 11 yeux sur lesquels nous ne voulions pas mettre d'AINS initialement : 4 yeux (36%) en ont finalement eus jusqu'à leur récurrence suivante ou leur fin de suivi.
- Sur 14 yeux sur lesquels ne voulions pas mettre de corticoïdes initialement : 5 yeux (36%) en ont finalement eus jusqu'à leur récurrence suivante ou leur fin de suivi.

B. 2^{ème} ligne thérapeutique

Le délai médian de récurrence après la 1^{ère} ligne thérapeutique était de 3 mois (**Figure 17**).

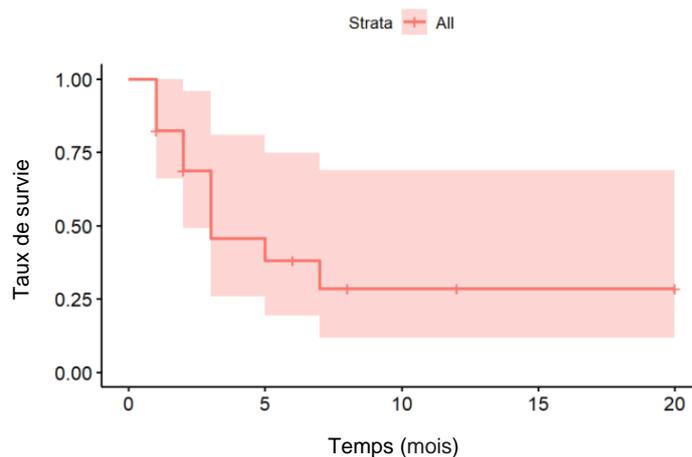


Figure 17. Délai d'apparition de la 1^{ère} récurrence (médiane de survie)

Parmi ces 15 yeux, les traitements suivants ont été instaurés (**Figure 18**) :

- Collyres AINS (3 yeux, soit 20%) : 1 en bithérapie avec des AIS en collyre, 2 en bithérapie avec du DIAMOX®. Parmi eux, 2 (67%) ont récidivé (2 en bithérapie avec du DIAMOX®).

- Corticoïdes (9 yeux, soit 60%) : 5 par voie sous-conjonctivale, 1 IVT, 1 en bithérapie avec du DIAMOX®, 1 en bithérapie avec des AINS, 1 per os. Parmi eux, 4 (44%) ont récidivé (3 par voie SC, 1 per os).
- DIAMOX® (3 yeux, soit 20%) : 2 en bithérapie avec des collyres AINS et 1 en bithérapie avec des collyres AIS. Parmi eux, 2 (67%) en bithérapie avec les AINS ont récidivé.
- IVT d'anti-VEGF (2 yeux, soit 13%). Elles ont été efficaces pour l'un des deux. Pour l'œdème sur lequel le traitement a fonctionné, l'acuité visuelle est passée de 2/10^{ème} à 4/10^{ème} et l'EMC de 354 µm à 292 µm ; pour celui sur lequel le traitement n'a pas bien fonctionné, l'acuité visuelle est restée stable à VBLM et l'EMC est passée de 526 µm à 504 µm.
- INF (1 œil, soit 7%), sans récurrence : l'acuité visuelle est passée de CLD à 1/10^{ème} et l'EMC de 526 µm à 243 µm.
- Chirurgie (1 œil, soit 7%). L'œdème s'est résolu à 1 mois (l'acuité visuelle est passée de 6/10^{ème} à 5/10^{ème} et l'EMC est passée de 425 µm à 372 µm), puis a récidivé à 2 mois.

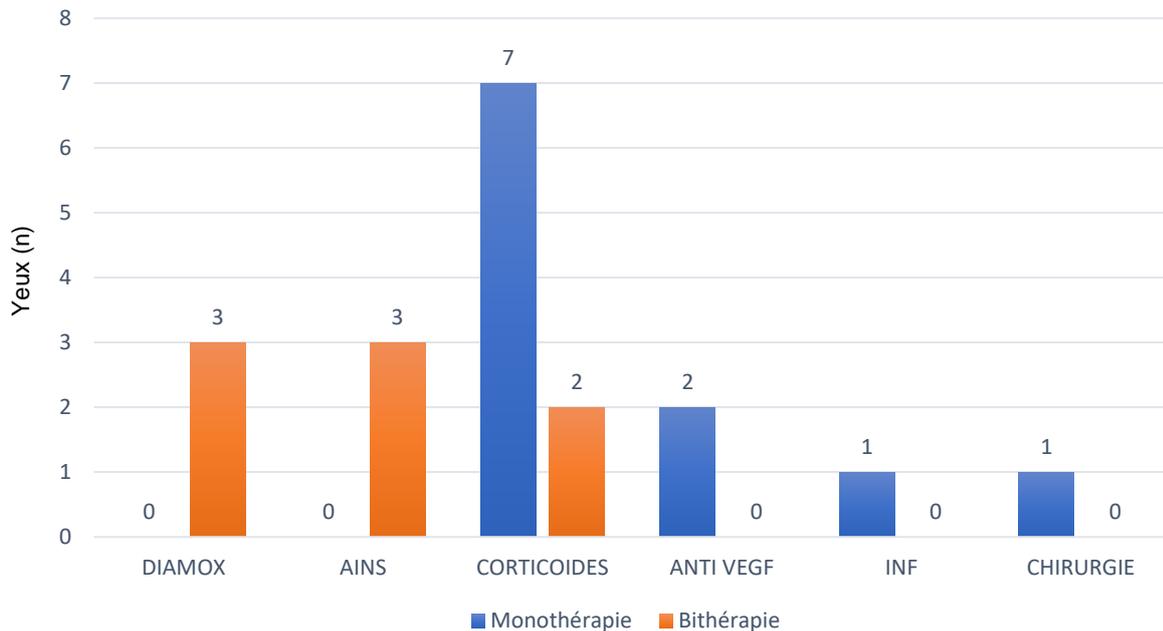


Figure 18. 2ème ligne thérapeutique

Concernant cette 2^{ème} ligne thérapeutique, l'EMC moyenne était de 453 μ m chez les patients ayant récidivé et de 316 μ m chez les patients asséchés. Cela représentait une augmentation de 15% dans le groupe ayant récidivé et une diminution de 22% dans le groupe asséché. La médiane de l'acuité visuelle était chiffrée à 2/10^{ème} chez les patients ayant récidivé et à 7/10^{ème} chez les patients n'ayant pas récidivé. Cela représentait une augmentation moyenne de l'acuité visuelle convertie en LogMar de 52% chez les patients asséchés et une diminution de 34% chez ceux ayant récidivé.

C. 3^{ème} ligne thérapeutique

Suite à la 2^{ème} ligne thérapeutique, huit yeux ont récidivé (53%) et ont bénéficié des traitements suivants (**Figure 19**) :

- Collyres AINS (1 œil) en bithérapie avec des AIS en collyre, sans récurrence.
- Corticoïdes (6 yeux) : 4 IVT, 1 en bithérapie avec des AINS en collyre, 1 SC. Parmi les 6, un œdème a récidivé (17%) à la suite d'une IVT.
- IVT d'anti VEGF (1 œil). L'AV est passée de 4/10^{ème} à 7/10^{ème} et l'EMC de 642 μ m à 359 μ m, puis l'œdème a récidivé et a été mis sous INF.
- INF (1 œil). L'AV est passée de 2/10^{ème} à 5/10^{ème} et l'EMC de 440 μ m à 313 μ m.

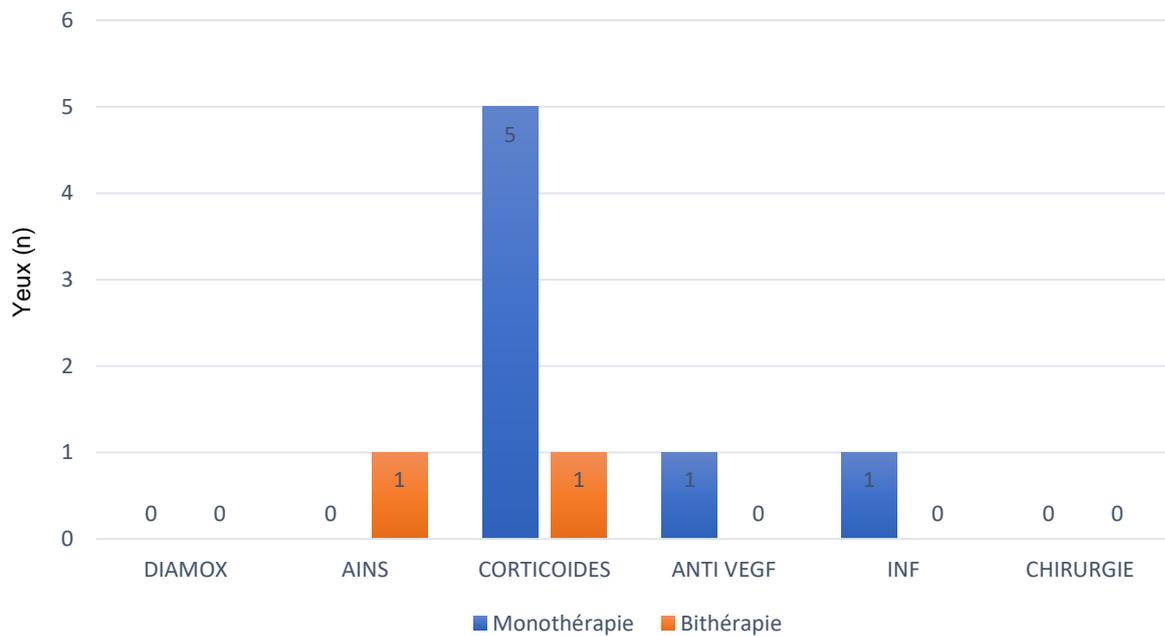


Figure 19. 3ème ligne thérapeutique

D. 4^{ème} ligne thérapeutique

Deux yeux ont récidivé une troisième fois et ont bénéficié des traitements suivants :

- Injection sous - conjonctivale de corticoïdes permettant de passer d'une acuité visuelle de 6/10^{ème} à 7/10^{ème} et d'une EMC de 381 μ m à 347 μ m.
- Interféron permettant de passer d'une acuité visuelle de 3/10^{ème} à 6/10^{ème} et d'une EMC de 498 μ m à 329 μ m.

E. Synthèse des lignes thérapeutiques

La **Figure 20** synthétise la prise en charge de l'OMPO de notre étude et permet de visualiser quelle modalité de traitement est majoritairement prescrite selon les lignes thérapeutiques.

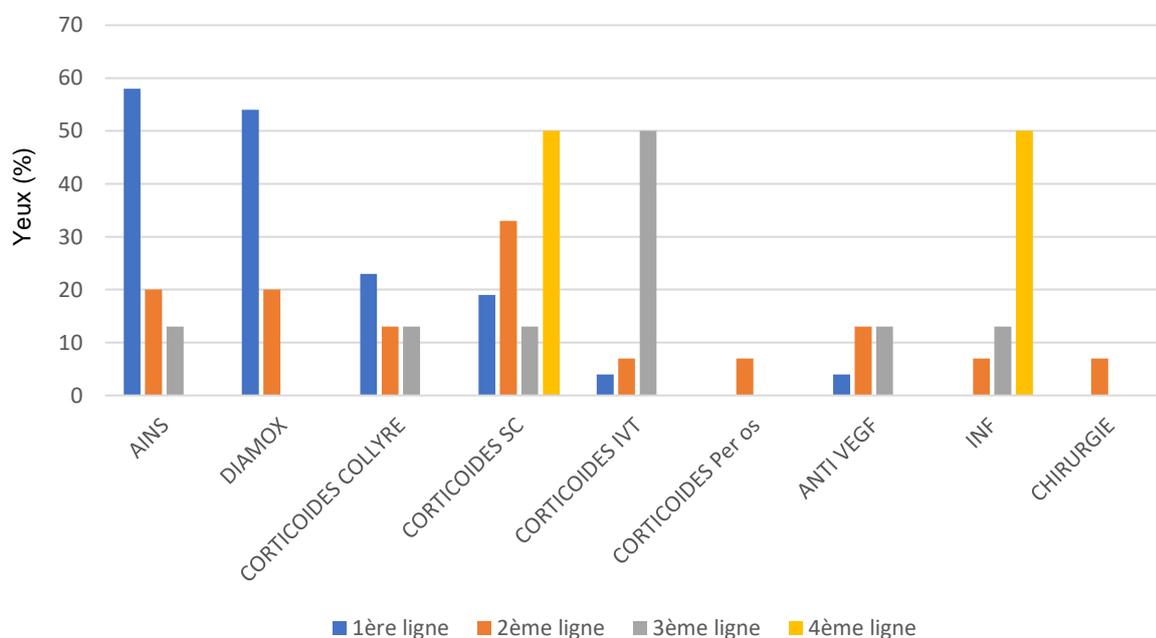


Figure 20. Modalités thérapeutiques selon les lignes de traitements

IV. COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Tout traitement comporte un risque. Le **Tableau III** récapitule l'ensemble des complications relevées chez nos patients.

A. Hypertension intra oculaire

Au total, 19 yeux ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes et 9 d'entre eux (47%) ont présenté une HTIO. Le risque relatif de présenter une hypertonie par rapport aux autres yeux de l'étude était de 1,9[1,2 ;2,9] (**Figure 21**).

- Dix yeux ont reçu des corticoïdes sous forme de collyre et 5 d'entre eux (50%) ont présenté une hypertonie. Le risque relatif de présenter une HTIO par rapport aux autres yeux de l'étude était de 1,5[0,7 ;2,9].
- Une injection sous - conjonctivale de corticoïdes a été réalisée sur 14 yeux, 8 d'entre eux (57%) ont présenté une HTIO. Le risque relatif était de 2,1[1,1 ;4,0].
- Les corticoïdes ont été injectés par voie intra-vitréenne sur 6 yeux et aucun n'a présenté d'HTIO.
- Un œdème a été traité par corticoïdes per os et aucune hypertonie n'est apparue.

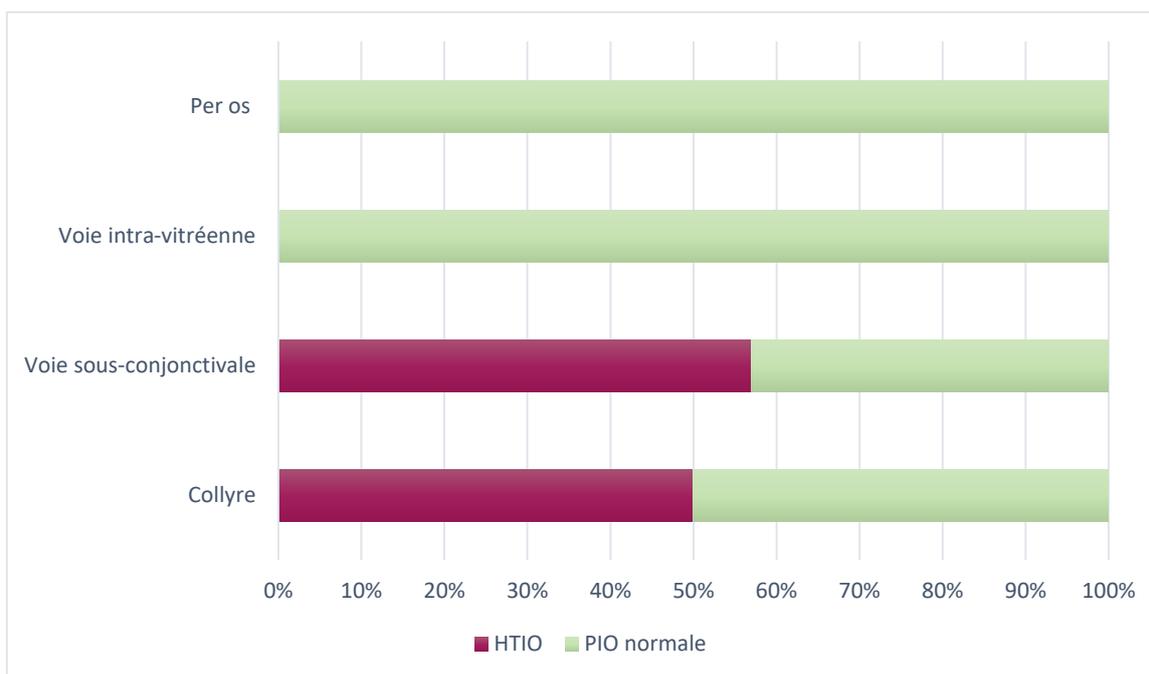


Figure 21. Répartition des HTIO en fonction de la voie d'administration des corticoïdes.

La majorité (78%) des HTIO se sont résolues sous collyres hypotonisants. Certaines ont nécessité un retrait de la plaque de KENACORT® au bloc opératoire (11%), d'autres (11%) ont bénéficié d'une chirurgie avec pose d'un implant XEN®.

B. Autres effets indésirables

Une patiente (3,8%) a présenté une asthénie associée à une perte de poids sous interféron (ROFERON® 3MIU), ce qui a nécessité un arrêt du traitement.

Deux patients (7,7%) ont présenté une insuffisance rénale légère à modérée sous DIAMOX®, ce qui a amené à l'arrêt du traitement dans les 2 cas. Une reprise chez l'un d'entre eux a été proposée avec une surveillance rapprochée (car contre-indication aux corticoïdes). Deux patients (7,7%) ont présenté une intolérance au DIAMOX®, ce qui a amené à l'arrêt du traitement. Un patient (3,8%) a présenté une crise de goutte sous DIAMOX® et le traitement a également été interrompu.

Tableau III. Complications thérapeutiques

	Population
HTIO, n (%)	8 (30,8)
Allergie – intolérance	2 (7,7)
Insuffisance rénale	2 (7,7)
Crise de goutte	1 (3,8)
Perte de poids	1 (3,8)
Asthénie	1 (3,8)

V. COUT DES TRAITEMENTS ET AMM

Concernant les collyres AINS de notre étude : l'ACULAR® possède l'AMM dans la prévention et le traitement de l'inflammation oculaire dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte, l'INDOCOLLYRE® a l'AMM dans la prévention des manifestations inflammatoires liées à la chirurgie et l'OCUFEN® a l'AMM dans la prévention de l'OMPO après une chirurgie de la cataracte. Nous avons recherché leur coût mensuel (**Tableau IV**) :

- Le prix du flacon de 5 mL d'INDOCOLLYRE® et d'ACULAR® est de 3 euros. Un flacon contient environ 100 gouttes et la posologie initiale est d'environ 3 gouttes par jour, suivie d'une décroissance mensuelle progressive. Le coût mensuel est d'environ 3 euros.
- Le prix des boîtes d'unidoses d'INDOCOLLYRE® et d'OCUFEN® est de 3 euros/20 unidoses (jetables immédiatement après usage), soit un coût d'environ 15 euros par mois.

Concernant les corticoïdes en collyre utilisés dans notre étude :

- Le TOBRADEX® a l'AMM dans le traitement de toute inflammation de l'œil dans les suites opératoires, ce qui pourrait inclure l'OMPO. Le prix d'un flacon de 5 mL est de 3 euros (environ 100 gouttes – posologie 3 gouttes par jour avec décroissance mensuelle progressive). Le coût mensuel est autour de 3 euros.
- Le DEXAFREE® n'a pas l'AMM pour l'OMPO et se présente sous forme d'unidoses (1 boîte de 30 unidoses à 4 euros) avec un coût mensuel autour de 12 euros.

Le DIAMOX® est utilisé dans notre étude comme inhibiteur de l'anhydrase carbonique per os. Il n'a pas l'AMM pour l'OMPO mais pour la diminution de l'hypertonie oculaire par élimination de l'humeur aqueuse de l'œil. La boîte de 24 comprimés coûte 3,70 euros et la posologie est en général d'1/2 cp 3 fois par jour avec décroissance mensuelle progressive. Cela revient à un coût d'environ 4 euros par mois.

Le CORTANCYL® a été utilisé dans notre étude comme corticoïdes per os. Il ne possède pas l'AMM pour l'OMPO mais pour le traitement des uvéites intermédiaires et postérieures sévères. Son prix est de 2,35 euros la boîte de 20 cp à 20 mg (posologie 0,5mg/kg/j puis décroissance progressive), ce qui amène à un coût mensuel proche de 5 euros.

Les injections par voie sous-conjonctivale de stéroïdes se font avec du KENACORT RETARD® ne possédant pas l'AMM dans l'OMPO. L'acte coûte environ 16,37 euros et le produit autour de 2 euros. Cela revient à 18 euros pour une efficacité de 2-3 mois en injectant entre 0,2 et 0,3 mL, soit un coût de 7 euros par mois.

L'OZURDEX® ne possède pas l'AMM pour l'OMPO mais pour le traitement de l'œdème maculaire inflammatoire non infectieux. Le coût de l'implant est de 960 euros. Le coût de l'IVT est de 145 euros (83,60 euros l'acte BGLB001 + 60,95 euros l'acte FSE 2). Son efficacité dure entre 3 et 4 mois selon les patients, soit un coût d'environ 315 euros par mois.

Concernant les IVT d'anti-VEGF, le coût de l'IVT est également de 145 euros pour une efficacité de 2 mois en moyenne. L'EYLEA® ne possède pas l'AMM pour l'OMPO et le prix du produit est de 640 euros, soit un coût mensuel autour de 390 euros. Le LUCENTIS® ne possède pas l'AMM pour l'OMPO et le prix du produit est de 606 euros, soit un coût mensuel de 375 euros. L'AVASTIN® ne possède pas l'AMM pour l'OMPO et le prix du produit est de 100 euros, soit un coût mensuel de 120 euros.

La chirurgie est proposée lorsqu'il existe une traction vitréo-maculaire responsable en partie de la chronicité de l'OMPO. L'acte coûte environ 220 euros pour une durée d'efficacité très variable.

Concernant l'interféron, il n'a pas l'AMM pour le traitement de l'OMPO. L'acte d'injection sous-cutanée par une IDE coûte 4,73 euros. Nous avons prescrit les molécules suivantes :

- PEGASYS 90 ® dont le prix est de 90 euros la seringue pré-remplie. A raison d'une injection hebdomadaire, le coût est d'environ 350 euros mensuel.
- ROFERON A 3 MUI ® (arrêt de la commercialisation en juin 2020) dont le prix est de 22 euros la seringue pré-remplie. La posologie est de 3 fois par semaine, soit un coût mensuel de 300 euros.

Tableau IV. Coût et AMM des traitements

	Estimation du coût mensuel (acte + produit) (euros)	Coût de l'acte d'injection (euros)	AMM
AINS collyre			
• ACULAR®	3	0	+ - Prévention et traitement
• OCUFEN®	15	0	Prévention
• INDOCOLLYRE®	3 (flacon) – 15 (unidoses)	0	+ - Prévention
AIS collyre			
• DEXAFREE®	12	0	0
• TOBRADEX®	3	0	+ - Traitement
Corticoïdes SC –	7	16,37	0
KENACORT®			
Corticoïdes IV –	315	83,60 (BGLB001) +	+ - Traitement
OZURDEX®		60,95 (FSE 2) =	
		144,55	
Corticoïdes per os –	4	0	+ - Traitement
CORTANCYL®			
IAC per os - DIAMOX®	5	0	0
IVT anti-VEGF			
• EYLEA®	390	144,55	0
• LUCENTIS®	375	144,55	0
• AVASTIN®	120	144,55	0
INF			
• ROFERON®	300	4,73	0
• PEGASYS 90®	400	4,73	0
Chirurgie	220 (l'acte)	0	0

DISCUSSION

Notre étude a permis d'objectiver les différentes lignes thérapeutiques de prise en charge de l'œdème maculaire post-opératoire au CHU de Lille. Nous avons également évalué le retentissement de ces traitements sur l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle, vérifié leur tolérance ainsi qu'estimé leur coût et leur cadre de prescription.

Nous avons mené une étude dite de « vraie vie » afin d'appréhender les différentes modalités de prise en charge possibles. En effet, devant la fréquence de la chirurgie oculaire et des éventuelles conséquences fonctionnelles et anatomiques de l'OMPO, il semblait intéressant d'étudier l'ensemble traitements de base existant de nos jours, ainsi que les traitements non conventionnels entrant dans une démarche d'escalade thérapeutique.

Nous avons ensuite comparé nos résultats à ceux de la littérature.

I. POPULATION ETUDIEE

L'âge moyen de notre population était de 66 ans, ce qui correspond au premier pic de chirurgie de la cataracte en France (51). La majorité des chirurgies de notre étude était représentée par la phacoémulsification. Certaines étaient réalisées chez des patients aux antécédents d'uvéite ou de chirurgie de décollement de rétine. Sachant que ces antécédents peuvent précipiter l'apparition de la cataracte, cela a pu légèrement rajeunir la moyenne d'âge de notre population.

Dans notre série, les facteurs de risque de développer un OMPO les plus représentés étaient l'hypertension artérielle, la membrane épirétinienne, le traitement du GPAO par analogues des prostaglandines, le diabète puis l'antécédent de chirurgie oculaire ou d'épisode uvéitique. Ces facteurs de risque sont connus comme étant pourvoyeurs d'OMPO comme en traite une étude rétrospective multicentrique portant sur 81984 yeux sur 4 ans ; cependant, l'instillation de prostaglandines n'était pas associée à un risque plus élevé dans cette étude (52). Une revue de la littérature à ce sujet suggère que l'utilisation d'analogues de prostaglandines n'était pas non plus associée au développement d'un OMPO, mais que cependant, il fallait être prudent sur les yeux complexes présentant d'autres facteurs de risque (53). En effet d'après *Miyake*, le latanoprost en post-opératoire précoce accélérerait la rupture de la BHA et favoriserait l'apparition de l'OMPO (54). Le rôle de ces collyres reste donc discuté.

Le délai d'apparition médian de l'OMPO était de 2,5 mois avec des extrêmes allant de 1 à 36 mois. Les études rapportent un délai d'apparition le plus souvent entre 1 et 6 mois, notamment entre 4 et 6 semaines pour la chirurgie de la cataracte (2,55). Cependant, certains œdèmes pourraient apparaître très tardivement avec l'intérêt d'un bilan paraclinique complet pour établir le diagnostic, jusqu'à 11 ans après la chirurgie selon une étude de cas (56).

Concernant les chirurgies, la majorité était représentée par celle de la cataracte. Cela n'est pas forcément dû au fait qu'elle soit la chirurgie la plus responsable d'OMPO parmi les autres, mais elle est surtout la plus fréquente (57). De plus, la majorité de ces chirurgies a présenté des complications per-opératoires ou s'est réalisée chez un patient à risque. Cela peut expliquer cette représentation plus importante. Pour exemple, plus d'un tiers des chirurgies de notre étude a nécessité un élargissement

d'incision ce qui favoriserait l'inflammation. En effet, les chirurgies de cataracte par phacoémulsification permettent aujourd'hui de petites incisions qui semblent diminuer le risque inflammatoire et donc celui d'apparition d'un OMPO. De même, nous avons relevé des complications per-opératoires telles qu'un traumatisme de l'iris, une désinsertion zonulaire, ou encore une issue de vitré. Ce dernier incident amène à réaliser une vitrectomie supplémentaire et augmente donc le temps opératoire ainsi que le traumatisme oculaire, favorisant l'apparition d'un OMPO (58).

En grande partie lié aux complications per-opératoires, le site d'implantation joue également sur le risque inflammatoire per et post-opératoire. Dans notre étude, 21% des yeux avaient un implant dans le sulcus, 8% avaient un implant clipsé à l'iris, 4% un implant fixé à la sclère et 4% était resté aphake, ce qui est également plus à risque d'OMPO.

II. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES TRAITEMENTS

A. Collyres AINS

L'efficacité des collyres AINS est bien documentée, notamment en prévention (59). Des études en double aveugle contre placebo montrent que l'instillation de collyres AINS pour une durée de 3 mois permet l'amélioration de l'acuité visuelle chez des patients présentant un OMPO (60,61).

Dans notre étude, ils semblent également fonctionner. En effet, en étant prescrits chez plus de la moitié des patients en première intention, majoritairement en association à l'acétazolamide, ils ont permis une résolution de l'œdème chez quasiment la moitié des patients. En deuxième ligne, ils assèchent 33% des

œdèmes. Ils semblent moins efficaces lorsqu'ils sont prescrits plus tardivement, probablement car l'œdème est alors chronique et plus résistant. Il n'est quasiment pas utilisé en 3^{ème} ligne thérapeutique et n'est pas prescrit en dernière intention.

Par ailleurs, le délai de récurrence médian est de 2 mois dans notre série. Il s'agit d'un traitement à domicile, l'observance du patient n'est peut-être pas optimale ou la décroissance a été initiée trop vite. Or, un arrêt trop précoce ou trop brutal du traitement peut conduire plus facilement à une récurrence. Il est donc important d'évaluer l'observance et d'effectuer une décroissance progressive pour optimiser l'efficacité du traitement et diminuer le risque de récurrence.

De plus, il est peu coûteux et présente l'AMM au moins dans la prévention de l'OMPO. Il est facile d'utilisation et peu nocif, aucun effet indésirable majeur n'a été relevé.

B. Corticoïdes

Les corticoïdes fonctionnent sur l'OMPO (62,63). Dans notre étude, ils sont surtout prescrits sous forme de collyre en mono-bi ou trithérapie en 1^{ère} ligne et résolvent un tiers (33%) des OMPO. En 2^{ème} ligne, ils sont majoritairement administrés par voie sous-conjonctivale avec le KENACORT RETARD®. Or, la triamcinolone semble efficace dans le traitement des inflammations oculaires (64). De par son site d'injection, elle permettrait une concentration plus élevée de médicament au niveau du vitré et de la rétine d'après *Weijtens et al* (65). En effet, elle a permis de résoudre la moitié (56%) des OMPO dans notre série, quasiment le double de la voie topique. L'injection de triamcinolone semble également efficace par voie intra-vitréenne comme le montre une étude prospective par *Lee et Yang* (66). Cependant, elle n'est

pas pratiquée dans notre étude en raison des risques de complications (nocivité du composant, HTIO, pseudo-endophtalmie). En 3^{ème} ligne, les corticoïdes sont prescrits en grande proportion (75%). Ils sont administrés sous la forme d'implant intra-vitréen de dexaméthasone dans 67% des cas, et permettent de résoudre 83% des œdèmes.

Le coût des corticoïdes est très variable selon la voie d'administration. Il passe du simple en collyre, au double par voie sous-conjonctivale, et peut-être multiplié par 100 par voie intra vitréenne.

Concernant les effets indésirables, les corticoïdes augmenteraient la PIO en diminuant l'excrétion de l'humeur aqueuse par modification de la matrice extracellulaire du trabéculum. Tous les corticoïdes peuvent provoquer une élévation de la PIO quel que soit le mode d'administration (67). D'après *Armaly et al.* (68), 30 à 40% des patients mis sous collyres corticoïdes présenteraient une HTIO et cette fréquence augmenterait si les patients sont glaucomateux. Il est donc important de rechercher les facteurs de risque du patient et d'éviter de traiter tout patient présentant un glaucome. En effet, dans notre étude, les corticoïdes sont à risque non négligeable d'induire une HTIO. Elle apparaît chez quasiment la moitié des yeux traités et 33% d'entre eux présentaient des antécédents de GPAO. La voie sous-conjonctivale ainsi que la voie topique ont provoqué une hypertonie, non retrouvée dans notre série limitée pour la voie intra-vitréenne et per os. On suppose que le risque d'hypertonie dépend de la molécule utilisée (acétonide de triamcinolone > dexaméthasone), de sa dose et de sa proximité d'injection par rapport au trabéculum (2). Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude récente comparant l'efficacité de l'implant de dexaméthasone versus des collyres AINS : la PIO n'était pas significativement différente entre les deux groupes après 6 mois de traitement

(69). La voie d'administration est donc également à prendre en compte au niveau du coût comme du risque d'HTIO au moment de la prescription.

Les corticoïdes n'ont globalement pas l'AMM pour le traitement de l'OMPO, cependant de nombreuses études l'utilisent pour traiter ce type d'œdème. De plus, les corticoïdes sont fréquemment prescrits en ophtalmologie pour le traitement des inflammations oculaires, ce qui peut être étendu à l'OMPO au vu de sa part inflammatoire dont nous avons parlé précédemment.

C. DIAMOX®

Le DIAMOX® semble également efficace dans la littérature (70). L'utilisation d'acétazolamide per os semble être bénéfique sur l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire dans l'œdème maculaire cystoïde inflammatoire (71). En 1^{ère} ligne dans notre étude, il est majoritairement prescrit en association avec les collyres AINS et permet de résoudre 43% des OMPO. En 2^{ème} ligne, seul 1 œdème sur 3 disparaît. Sa prescription et son efficacité sont globalement parallèles aux collyres AINS car ils sont utilisés en bithérapie dans environ 75% des cas. Des effets indésirables connus tels qu'une insuffisance rénale, une crise de goutte (72,73), ou encore une intolérance digestive ont nécessité d'interrompre le traitement dans notre étude. Ces incidents se sont résolus à l'arrêt de la prise. Cette molécule est peu onéreuse et prescrite hors AMM. Cependant, de nombreuses études confirment son intérêt dans le traitement de l'OMPO.

D. Anti-VEGF

Les IVT d'anti-VEGF semblent également fonctionner sur l'OMPO d'après plusieurs études récentes dont une étude rétrospective de 2020 portant sur 59 patients injectés par bevacizumab, ranibizumab et aflibercept (74,75). Celle de *Barone et al.* retrouve une augmentation de l'acuité visuelle et une baisse de l'EMC significatives après injection de bevacizumab en intra vitréen (76). A l'inverse, d'autres séries de cas comme celle de *Spitzer et al.* ont trouvé que ces injections étaient inefficaces (77). Dans notre étude, elles sont réalisées chez 4 patients au total et 2 ont rapidement récidivé. Ces injections ont permis de diminuer l'EMC d'environ 32%. Nous n'avons pas relevé d'effet indésirable majeur. En dehors du bevacizumab, il s'agit d'un traitement qui reste onéreux et qui n'a pas l'AMM pour l'OMPO.

E. Interféron alpha

Les INF semblent fonctionner sur les OMPO résistants aux traitements conventionnels dans des études récentes dont le rapport de cas de *Maleki et al.* en 2018 (78). En 2020, une étude observationnelle rétrospective portant sur 24 yeux de 20 patients montrent une diminution significative de l'EMC associée à une augmentation significative de l'acuité visuelle chez des patients présentant des œdèmes réfractaires, sans effet secondaire sévère notable (79). *Deuter* suggère également leur efficacité sur ce type d'œdème (80–82). Ils sont aussi utilisés chez des patients présentant des uvéites résistantes à des traitements par corticoïdes (83) et semblent efficaces notamment dans la maladie de Behçet (84). Ils sont utilisés chez 3 patients au total dans notre étude et ont permis de diminuer l'EMC de 40%, sans notion de récurrence à ce jour (1 patient en surveillance, 2 en cours de traitement). Des effets indésirables ont été retrouvés dans notre étude : le traitement a été arrêté

chez une patiente présentant une perte de poids et une asthénie intense, sachant que les interférons peuvent provoquer des troubles de l'humeur (85). Cette patiente présentait des antécédents de syndrome dépressif, ce qui a probablement pu favoriser l'apparition de ces effets indésirables.

F. Chirurgie

La vitrectomie associée ou non au pelage de la MLI semble efficace sur les œdèmes résistants (86) et permettrait d'améliorer l'acuité visuelle comme le montre *Fung* (87). En effet, le vitré est un réservoir inflammatoire dans lequel les cytokines circulent et la chirurgie permet donc de diminuer cette charge inflammatoire (88) tout en levant les tractions vitréo-maculaires. Cet acte opératoire n'a été réalisé que chez un patient. Lors du contrôle à un mois, l'œdème avait disparu avec une diminution de l'EMC de 12%. Il a récidivé lors du contrôle suivant. Nous n'avons pas relevé de complication majeure dans les suites opératoires.

III. LIGNES THERAPEUTIQUES

Nous avons donc analysé les différentes lignes thérapeutiques instaurées au CHU de Lille. La prise en charge de l'OMPO est une véritable escalade thérapeutique (55).

A. 1^{ère} ligne

La première ligne thérapeutique utilisée dans notre étude est représentée majoritairement par l'association DIAMOX® et collyres AINS, suivie des corticoïdes

par voie topique, ce qui est souvent retrouvé dans la littérature (40,55,89–91).

L'association AINS-DIAMOX® est un traitement facile, efficace, peu onéreux et globalement bien toléré, justifiant sa prescription en première intention. Un suivi biologique mensuel est nécessaire pour surveiller la fonction rénale sous DIAMOX®.

Suite à ces traitements de 1^{ère} intention, nous avons retrouvé chez les patients asséchés une augmentation de 69% de l'acuité visuelle convertie en LogMar et une diminution de 30% de l'EMC.

Nous pouvons remarquer que cette bithérapie était parfois associée aux collyres AIS. L'efficacité de cette trithérapie ne ressort pas forcément dans notre étude, mais sa prescription peut être expliquée par l'action supplémentaire des corticoïdes sur la voie des leucotriènes alors que les AINS n'agissent que sur les prostaglandines (92–94).

Les corticoïdes étaient également prescrits en monothérapie en 1^{ère} intention. En analysant la **Figure 16**, on remarque que l'efficacité des corticoïdes de première ligne et celle de l'association DIAMOX®-AINS est relativement similaire, mais que le délai de récurrence est doublé chez les corticoïdes. Par ailleurs, en comparant les différentes combinaisons de traitement, l'utilisation des collyres AINS et du DIAMOX® semble beaucoup plus efficace en association que prescrit seul. De plus, en regardant de plus près l'analyse en intention de traiter, on se rend compte que le Diamox® semble être majoritairement considéré comme un traitement uniquement de première ligne. Cela semble moins le cas pour les AIS et les collyres AINS : en effet, si l'un de ces traitements avait échoué, l'autre était proposé dans plus d'un tiers des cas avant de prescrire des traitements plus lourds et moins conventionnels.

B. 2^{ème} ligne

La deuxième ligne thérapeutique était dominée dans notre étude par les corticoïdes, notamment par la voie sous-conjonctivale. Cette voie d'administration semble plus efficace sur les œdèmes récidivants que la voie topique, car elle permet au médicament d'atteindre plus facilement le lieu de traitement comme nous l'avons expliqué précédemment (95). Cette 2^{ème} ligne thérapeutique a permis une diminution de 22% de l'EMC et une augmentation de 52% de l'acuité visuelle convertie en LogMar chez les patients asséchés. Ce traitement est facilement prescrit en deuxième intention car il est efficace, peu coûteux et diffuse progressivement suite à l'injection réalisée en consultation. Cela évite tout traitement à domicile au patient pour une durée variant de 2 à 3 mois selon la dose injectée. Cependant, il est légèrement plus invasif que le traitement de première ligne et présente un risque d'HTIO non négligeable puisqu'une hypertension est apparue chez la moitié des patients sous traitement.

C. 3^{ème} ligne

Cette troisième ligne est également dominée par les corticoïdes (75%), notamment sous la forme d'implant de dexaméthasone par voie intra vitrénienne (67%). Ce traitement semble efficace dans notre étude car il résout 75% des œdèmes sous traitement. Cependant, il est plus invasif et plus à risque (endophtalmie) que la voie sous-conjonctivale, et beaucoup plus onéreux (jusqu'à 40 fois). Comme pour la voie sous-conjonctivale et la voie topique, il peut être responsable d'hypertonie et doit être évité chez les patients glaucomateux. Cependant, aucun patient n'a présenté d'HTIO dans notre étude. Il ne possède pas l'AMM spécifiquement pour l'OMPO mais pour le traitement de l'inflammation du segment postérieur de l'œil de type non infectieuse,

dont fait partie le syndrome d'Irvine Gass (96,97). La plupart des études concernant l'utilisation de l'OZURDEX® dans le traitement de l'OMPO toute chirurgie confondue montre une amélioration significative sur le plan visuel, comme d'après *Dutra Medeiros et al* (62) ou encore l'étude multicentrique EPISODIC avec un gain de plus de 15 lettres chez 61,2% des patients (63,98–100).

D. 4^{ème} ligne

Cette 4^{ème} ligne peut regrouper les autres traitements de l'étude, prescrits de façon rare ou en dernière intention. Il s'agit des IVT d'anti-VEGF, des injections sous-cutanée d'INF ou de la chirurgie. Ces traitements non conventionnels apparaissent assez tôt parfois dans notre démarche thérapeutique car ils ont été prescrits :

- chez des patients contre indiqués aux corticoïdes car glaucomateux, chez qui l'association DIAMOX®-AINS a échoué ou chez qui le DIAMOX® n'était pas toléré (le cas de 2 anti-VEGF).
- chez des patients chez qui le DIAMOX® et/ou les AINS ont échoué ou le DIAMOX® n'a pas été toléré, ou qui ont présenté une hypertonie aux corticoïdes (le cas d'un anti-VEGF et d'un INF).
- chez un patient chez qui uniquement les corticoïdes ont été utilisés, mais où l'œdème présentait une part tractionnelle non négligeable (une chirurgie a donc été programmée).
- chez un patient chez qui les collyres AINS, les corticoïdes et les anti-VEGF ont échoué (l'INF a finalement été mis en place).

Ces thérapeutiques sont plutôt proposées en dernière intention et au cas par cas, car elles sont plus invasives et plus coûteuses. De plus, la prescription de ces

traitements est hors AMM, mais semble justifiée quand on constate leur efficacité dans plusieurs études préalablement citées sur les œdèmes récalcitrants.

Sur le même principe d'immunothérapie que l'interféron, l'infliximab (anti-TNF alpha) administré par voie intra-vitréenne pourrait être efficace sur les OMPO résistants comme le suggère une série de cas de *Wu et al.* en 2012 (101). Cependant, cela n'a pas été confirmé.

IV. PARAMETRES DE SUIVI

A. Epaisseur maculaire centrale

En analysant l'EMC, on remarque que plus on avance dans le temps, plus les patients récidivant présentent un œdème important. En effet, chez ces patients l'EMC reste relativement stable lors de la première récurrence mais augmente de 15% lors de la récurrence suivante. Par ailleurs, chez les patients asséchés, l'EMC récupère moins bien au fil du temps avec une diminution moyenne de 30% suite à la 1^{ère} ligne thérapeutique vs 22% après la seconde. Cela peut s'expliquer car l'œdème devient chronique et résistant, avec une architecture rétinienne altérée présentant des barrières plus fragiles et plus perméables, influant donc sur la récupération anatomique et fonctionnelle.

B. Acuité visuelle

En analysant l'acuité visuelle, on se rend compte que comme l'EMC, les patients récupèrent moins bien au fil du temps. Convertie en LogMar, on retrouve une augmentation de 69% suite à la 1^{ère} ligne thérapeutique vs 52% après la 2^{ème} ligne

dans le groupe asséché. Chez les patients récidivant, elle reste globalement stable suite à la 1^{ère} ligne thérapeutique mais diminue de 34% après la seconde.

V. LES LIMITES DE L'ETUDE

Il s'agit d'un recrutement rétrospectif des patients à la lecture des dossiers médicaux lors de leurs consultations de routine. Le recrutement ne pouvait donc pas être exhaustif.

De plus, concernant les cataractes, la majorité des OMPO apparaît entre 1 et 6 mois dans la littérature et notamment entre 4 à 6 semaines. Dans notre étude, le diagnostic a été porté vers 2,5 mois mais l'œdème ne peut être daté précisément. En effet, tous les patients n'étaient pas suivis de façon rapprochée avec des acquisitions OCT régulières systématiques en post-opératoire, ce qui aurait pu être le cas au cours d'une étude prospective. Cela aurait probablement augmenté le nombre de patients car davantage d'OMPO auraient été diagnostiqués, dont les asymptomatiques sachant qu'un épaissement rétinien constaté en OCT peut ne pas être cliniquement parlant. Or, notre étude a porté uniquement sur les OMPO symptomatiques, ce qui a réduit notre effectif. De plus, des patients ont été exclus devant le manque de données importantes (5 patients) et suite à d'autres étiologies d'œdème confondantes (3 patients), ce qui a pu diminuer encore l'effectif. Il est donc difficile d'analyser en termes de statistiques et d'extrapoler nos résultats, cependant notre démarche thérapeutique semble en accord avec la littérature.

Il existe un autre biais dans notre étude. En effet, les patients ayant subi une chirurgie de décollement de rétine avec tamponnement par huile, sont opérés une

seconde fois d'une chirurgie endoculaire pour son ablation. Or, tout traumatisme chirurgical multiple entraîne une rupture des barrières. Ce geste peut donc à la fois permettre une diminution de l'OMPO quand on voit que l'œdème est fonction de la durée du tamponnement sous huile d'après *Bae et al.* (21), mais il peut aussi amplifier le phénomène inflammatoire puisqu'il s'agit d'une nouvelle intervention. Il en est de même pour le traitement de l'OMPO par chirurgie (vitrectomie/pelage MLI). En effet, cela peut améliorer l'œdème en levant la part tractionnelle et en diminuant la charge inflammatoire vitrénne (47). Cependant, cela occasionne un nouveau traumatisme chirurgical et donc un nouveau phénomène inflammatoire *d'après Kim et al.* (19,20), ce qui peut expliquer l'évolution favorable initiale puis la récurrence chez notre patient.

CONCLUSION

L'œdème maculaire post-opératoire est une cause fréquente et grave de baisse d'acuité visuelle dans les suites d'une chirurgie oculaire. La fréquence de cette complication tend à diminuer avec les nouvelles techniques opératoires. Cependant, de par la fréquence de cette chirurgie et notamment celle de la cataracte, elle reste une complication courante. Même si l'évolution des OMPO est spontanément favorable dans la majorité des cas, ils peuvent également laisser des séquelles permanentes. En effet, l'inflammation et l'œdème chronique favorisent l'altération des photorécepteurs et peuvent provoquer des séquelles définitives retentissant sur l'acuité visuelle. Ainsi, un traitement précoce conditionne en partie le pronostic fonctionnel.

Notre étude objective l'existence de traitements « de base » couramment prescrits en première intention (acétazolamide, AINS, corticoïdes), et d'autres traitements moins conventionnels tels que les anti-VEGF, la chirurgie et même peu connus comme l'interféron. Ce panel de traitements est intéressant à connaître car les moins usités semblent également fonctionner sur les OMPO récalcitrants. Chaque thérapeutique a des avantages et des inconvénients. Il est donc important de mesurer le bénéfice-risque pour chaque patient en fonction de leurs caractéristiques, de leurs antécédents et de leur souhait concernant les modalités d'administration. Ces différents facteurs font qu'il n'existe pas de consensus défini aujourd'hui pour la prise en charge de l'OMPO, et que même s'il existe dans la littérature une escalade thérapeutique globale assez similaire à celle que l'on retrouve dans notre étude, la prescription reste au cas par cas.

Au-delà de ces critères, il est important de se rendre compte que la mise en œuvre de la majorité de ces traitements se fait hors AMM, principalement pour les traitements non conventionnels. La pharmaco-économie doit également avoir sa place aujourd'hui dans notre démarche thérapeutique et il est important de prendre en compte le coût de ces traitements et de les comparer à leur résultat médical.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bandello F, Parodi MB, Fasce F, Bolognesi G, Mauceri P, Spinelli A, et al. New perspectives in the management of post-surgical macular edema. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 1 avr 2012;6(1):73-9.
2. Rapport SFO 2016 - Œdèmes maculaires.
3. Davis G. The Evolution of Cataract Surgery. *Mo Med.* févr 2016;113(1):58-62.
4. Nassim B. Haute Autorité de santé. 2018;55.
5. Découvrez tout sur l'oeil, son anatomie, son fonctionnement.
6. Société française d'ophtalmologie, Dufier J-L, Kaplan J. Oeil et génétique: [rapport présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2005.
7. Rapport SFO 2018 - Rétine et vitré.
8. Rolland M, Delyfer M-N. Syndrome d'Irvine-Gass : existe-t-il des facteurs prédictifs ? Comment l'éviter ? 2020;3.
9. Cunha-Vaz J, Coscas G. Diagnosis of macular edema. *Ophthalmologica.* 2010;224 Suppl 1:2-7.
10. Staurenghi G, Invernizzi A, de Polo L, Pellegrini M. Macular edema. Diagnosis and detection. *Dev Ophthalmol.* 2010;47:27-48.
11. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular Edema: Definition and Basic Concepts. *Dev Ophthalmol.* 2017;58:1-10.
12. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* mai 1953;36(5):599-619.
13. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol.* nov 1966;76(5):646-61.
14. Guo S, Patel S, Baumrind B, Johnson K, Levinsohn D, Marcus E, et al. Management of pseudophakic cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* avr 2015;60(2):123-37.
15. Jittpoonkuson T, Garcia PMT, Rosen RB. Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol.* sept 2010;94(9):1197-200.
16. McCafferty S, Harris A, Kew C, Kassm T, Lane L, Levine J, et al. Pseudophakic cystoid macular edema prevention and risk factors; prospective study with adjunctive once daily topical nepafenac 0.3% versus placebo. *BMC Ophthalmol.* 20 févr 2017;17(1):16.
17. Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S. Prevalence of optical coherence tomography-diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clin Exp Ophthalmol.* avr 2012;40(3):282-7.

18. Anastasilakis K, Mourgela A, Symeonidis C, Dimitrakos SA, Ekonomidis P, Tsinopoulos I. Macular edema after uncomplicated cataract surgery: a role for phacoemulsification energy and vitreoretinal interface status? *Eur J Ophthalmol.* juin 2015;25(3):192-7.
19. Kim SJ, Martin DF, Hubbard GB, Srivastava SK, Yan J, Bergstrom CS, et al. Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* août 2009;116(8):1531-7.
20. Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, Monfardini A, Baldi A, Cesana BM, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* janv 2015;253(1):47-56.
21. Bae SH, Hwang JS, Yu HG. Comparative analysis of macular microstructure by spectral-domain optical coherence tomography before and after silicone oil removal. *Retina.* oct 2012;32(9):1874-83.
22. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:557-634.
23. Zur D, Loewenstein A. Postsurgical Cystoid Macular Edema. *Dev Ophthalmol.* 2017;58:178-90.
24. Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Oliver M. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol.* avr 1992;76(4):221-4.
25. Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina.* juin 2007;27(5):621-8.
26. Llop SM, Papaliodis GN. Cataract Surgery Complications in Uveitis Patients: A Review Article. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(1):64-9.
27. Estafanous MF, Lowder CY, Meisler DM, Chauhan R. Phacoemulsification cataract extraction and posterior chamber lens implantation in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol.* mai 2001;131(5):620-5.
28. Panteleontidis V, Detorakis ET, Pallikaris IG, Tsilimbaris MK. Latanoprost-Dependent Cystoid Macular Edema Following Uncomplicated Cataract Surgery in Pseudoexfoliative Eyes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 9 mars 2010;1-5.
29. Yeh PC, Ramanathan S. Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* oct 2002;28(10):1814-8.
30. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* août 2002;47 Suppl 1:S203-218.
31. Ilveskoski L, Taipale C, Holmström EJ, Tuuminen R. Macular edema after cataract surgery in eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* sept 2019;29(5):504-9.
32. Mylonas G, Sacu S, Deák G, Dunavoelgyi R, Buehl W, Georgopoulos M, et al. Macular edema following cataract surgery in eyes with previous 23-gauge vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol.* févr 2013;155(2):253-259.e2.

33. El Gharbawy SA, Darwish EA, Abu Eleinen KG, Osman MH. Efficacy of addition of nepafenac 0.1% to steroid eye drops in prevention of post-phaco macular edema in high-risk eyes. *Eur J Ophthalmol.* juill 2019;29(4):453-7.
34. De Maria M, Iannetta D, Cimino L, Coassin M, Fontana L. Measuring Anterior Chamber Inflammation After Cataract Surgery: A Review of the Literature Focusing on the Correlation with Cystoid Macular Edema. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:41-52.
35. Shields MK, Adler PA, Fuzzard DRW, Chalasani R, Teong JMY. A Case of Acute Bilateral Irvine-Gass Syndrome following Uncomplicated Phacoemulsification, Demonstrated with Optical Coherence Tomography. *Case Rep Ophthalmol.* avr 2015;6(1):143-8.
36. Patte M, Sillaire I, Pauchard E, Coulangeon LM, Kantelip B, Bacin F. Barrières hémato-oculaires.
37. Mentès J, Erakgun T, Afrashi F, Kerçi G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica.* déc 2003;217(6):408-12.
38. Bertelmann T, Witteborn M, Mennel S. [Pseudophakic cystoid macular oedema]. *Klin Monbl Augenheilkd.* août 2012;229(8):798-811.
39. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* janv 2012;23(1):26-32.
40. Wolfensberger TJ, Herbort CP. Treatment of cystoid macular edema with non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. *Doc Ophthalmol.* 1999;97(3-4):381-6.
41. Cohen S-Y, Gualino V, Bruneau S. Maladies maculaires.
42. Bischoff P. [Macular edema: from symptom to diagnosis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* mai 1999;214(5):311-6.
43. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, éditeur. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics.*
44. Lewczuk N, Zdebik A, Bogusławska J. Interferon Alpha 2a and 2b in Ophthalmology: A Review. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(5):259-72.
45. Couret C, Servant M, Lebranchu P, Hamidou M, Weber M. Efficacy and Safety of Interferon Alpha 2A and Pegylated Interferon Alpha 2A in Inflammatory Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):329-36.
46. Gillies MC, Su T. Interferon- α 2b Enhances Barrier Function of Bovine Retinal Microvascular Endothelium in Vitro. *Microvascular Research.* mai 1995;49(3):277-88.
47. Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* sept 1999;128(3):317-23.
48. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Interferon Alfa-associated Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology.* févr 2011;118(2):408-411.e2.
49. Berg KT, Nelson B, Harrison AR, McLoon LK, Lee MS. Pegylated Interferon Alpha-Associated Optic Neuropathy. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* juin 2010;30(2):117-22.

50. Ailem N, Gendron G, De Monchy I, Lecuen N, Tahiri R, Offret H, et al. 591 Neuropathies optiques au cours du traitement par interféron alpha. *Journal Français d'Ophtalmologie*. avr 2009;32:1S178-9.
51. DP_Cataracte.pdf.
52. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery. *Ophthalmology*. févr 2016;123(2):316-23.
53. Hernstadt DJ, Husain R. Effect of prostaglandin analogue use on the development of cystoid macular edema after phacoemulsification using STROBE statement methodology. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. avr 2017;43(4):564-9.
54. Miyake K. Latanoprost Accelerates Disruption of the Blood-Aqueous Barrier and the Incidence of Angiographic Cystoid Macular Edema in Early Postoperative Pseudophakias. *Arch Ophthalmol*. 1 janv 1999;117(1):34.
55. Kodjikian L, Bellocq D, Bodaghi B. Management of Irvine-Gass syndrome. *Journal Français d'Ophtalmologie*. nov 2017;40(9):788-92.
56. Jakob-Girbig J, Hahner L, Meller D. Very-late-onset-Irvine-Gass-Syndrom.
57. Cataracte. Inserm - La science pour la santé.
58. Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery: Current Opinion in *Ophthalmology*. févr 2000;11(1):65-72.
59. Hariprasad S. Treatment of cystoid macular edema with the new-generation NSAID nepafenac 0.1%. *OPHTH*. janv 2009;147.
60. Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of Ketorolac Tromethamine 0.5% Ophthalmic Solution for Chronic Aphakic and Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*. avr 1987;103(4):479-86.
61. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Kraff MC, Yannuzzi LA, Campo RV, et al. Improvement in Visual Acuity in Chronic Aphakic and Pseudophakic Cystoid Macular Edema After Treatment With Topical 0.5% Ketorolac Tromethamine. *American Journal of Ophthalmology*. nov 1991;112(5):514-9.
62. Dutra Medeiros M, Navarro R, Garcia-Arumí J, Mateo C, Corcóstegui B. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine-Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 7 mai 2013;54(5):3320-4.
63. Bellocq D, Pierre-Kahn V, Matonti F, Burillon C, Voirin N, Dot C, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC-2 study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(3):333-41.
64. Athanasiadis Y, Tsatsos M, Sharma A, Hossain P. Subconjunctival triamcinolone acetonide in the management of ocular inflammatory disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. août 2013;29(6):516-22.
65. Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EGWM, Romijn FPHTM, et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *American Journal of Ophthalmology*. août 1999;128(2):192-7.

66. Lee W-F, Yang C-M. Intravitreal triamcinolone injection for macular edema secondary to increased retinal vascular permeability. *J Formos Med Assoc.* sept 2004;103(9):692-700.
67. Glaucome cortisonique.
68. Armaly MF. Effect of Corticosteroids on Intraocular Pressure and Fluid Dynamics: I. The Effect of Dexamethasone* in the Normal Eye. *Arch Ophthalmol.* 1 oct 1963;70(4):482.
69. Guclu H, Pelitli Gurlu V. Comparison of topical nepafenac 0.1% with intravitreal dexamethasone implant for the treatment of Irvine-Gass syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(2):258-67.
70. Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of Chronic Macular Edema With Acetazolamide. *Archives of Ophthalmology.* 1 sept 1988;106(9):1190-5.
71. Pepple KL, Nguyen MH, Pakzad-Vaezi K, Williamson K, Odell N, Lee C, et al. RESPONSE OF INFLAMMATORY CYSTOID MACULAR EDEMA TO TREATMENT USING ORAL ACETAZOLAMIDE. *Retina.* mai 2019;39(5):948-55.
72. Résumé des caractéristiques du produit - DIAMOX 250 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments.
73. DIAMOX. VIDAL.
74. Akay F, Işık MU, Akmaz B, Güven YZ. Comparison of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents and treatment results in Irvine-Gass syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(10):1586-91.
75. Lin C-J, Tsai Y-Y. USE OF AFLIBERCEPT FOR THE MANAGEMENT OF REFRACTORY PSEUDOPHAKIC MACULAR EDEMA IN IRVINE-GASS SYNDROME AND LITERATURE REVIEW. *Retin Cases Brief Rep.* Winter 2018;12(1):59-62.
76. Barone A, Russo V, Prascina F, Noci ND. SHORT-TERM SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB FOR PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA. *Retina.* janv 2009;29(1):33-7.
77. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* janv 2008;34(1):70-5.
78. Maleki A, Aghaei H, Lee S. Topical interferon alpha 2b in the treatment of refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol Case Rep.* juin 2018;10:203-5.
79. Dimopoulos S, Deuter CME, Blumenstock G, Zierhut M, Dimopoulou A, Voykov B, et al. Interferon Alpha for Refractory Pseudophakic Cystoid Macular Edema (Irvine-Gass Syndrome). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(2):315-21.
80. Deuter CME, Gelisken F, Stübiger N, Zierhut M, Doycheva D. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm.* juin 2011;19(3):216-8.
81. Deuter CME, Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Doycheva DG, Zierhut M. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol.* juill 2009;93(7):906-13.

82. Deuter CME, Koetter I, Guenaydin I, Stuebiger N, Zierhut M. INTERFERON ALFA-2A: A NEW TREATMENT OPTION FOR LONG LASTING REFRACTORY CYSTOID MACULAR EDEMA IN UVEITIS?: A Pilot Study. *Retina*. sept 2006;26(7):786-91.
83. Butler NJ, Suhler EB, Rosenbaum JT. Interferon alpha 2b in the treatment of uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. avr 2012;20(2):86-90.
84. Eser-Ozturk H, Sullu Y. The Results of Interferon-Alpha Treatment in Behçet Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2 avr 2020;28(3):498-504.
85. Debien C, De Chouly De Lenclave MB, Foutrein P, Bailly D. [Alpha-interferon and mental disorders]. *Encephale*. août 2001;27(4):308-17.
86. Peyman GA, Canakis C, Livir-Rallatos C, Conway MD. The effect of internal limiting membrane peeling on chronic recalcitrant pseudophakic cystoid macular edema: a report of two cases. *American Journal of Ophthalmology*. avr 2002;133(4):571-2.
87. Fung WE. Vitrectomy for Chronic Aphakic Cystoid Macular Edema. *Ophthalmology*. août 1985;92(8):1102-11.
88. Liversidge J, Dick A, Cheng Y-F, Scott GB, Forrester JV. Retinal Antigen Specific Lymphocytes, Tcr-Gamma Delta T Cells and Cd5 + B Cells Cultured from the Vitreous in Acute Sympathetic Ophthalmitis. *Autoimmunity*. janv 1993;15(4):257-66.
89. Catier A, Tadayoni R, Massin P, Gaudric A. Intérêt de l'acétazolamide associé aux anti-inflammatoires dans le traitement de l'œdème maculaire postopératoire. *Journal Français d'Ophthalmologie*. déc 2005;28(10):1027-31.
90. Sivaprasad S, Bunce C, Jyothi S. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
91. Sivaprasad S, Bunce C, Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Eyes and Vision Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
92. Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*. janv 1992;36(4):259-84.
93. Sanders DR. Steroidal and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents: Effect on Postsurgical Inflammation and Blood-Aqueous Humor Barrier Breakdown. *Arch Ophthalmol*. 1 oct 1984;102(10):1453.
94. Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery: Current Opinion in *Ophthalmology*. févr 2003;14(1):39-43.
95. Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FPHTM, Cohen AF, Lentjes EGWM, van Meurs JC. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology*. oct 2002;109(10):1887-91.
96. Parier DV. n Un patient de 60 ans est adressé par son ophtalmologiste traitant pour syndrome d'Irvine Gass rebelle après un mois de traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) local et Diamox® per os. 2015;9:4.

97. Lowder C. Dexamethasone Intravitreal Implant for Noninfectious Intermediate or Posterior Uveitis. *Arch Ophthalmol.* 9 mai 2011;129(5):545.
98. Bellocq D, Korobelnik J-F, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol.* juill 2015;99(7):979-83.
99. Bellocq D, Pierre-Kahn V, Matonti F, Burillon C, Voirin N, Dot C, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including Irvine–Gass syndrome: the EPISODIC-2 study. *Br J Ophthalmol.* 17 mai 2016;bjophthalmol-2016-308544.
100. Fenicia V, Balestrieri M, Perdicchi A, MauriziEnrici M, DelleFave M, Recupero SM. Intravitreal injection of dexamethasone implant and ranibizumab in cystoid macular edema in the course of irvine-gass syndrome. *Case Rep Ophthalmol.* mai 2014;5(2):243-8.
101. Wu L, Fernando Arevalo J, Hernandez-Bogantes E, Roca JA. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol.* juin 2012;32(3):235-43.

AUTEUR : Nom : BEERT-LECOUTERE

Prénom : Maëlle

Date de soutenance : vendredi 2 juillet 2021 à 14 heures

Titre de la thèse : Evaluation de la prise en charge de l'œdème maculaire post-opératoire au Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine

DES d'Ophtalmologie

Mots-clés : œdème maculaire post-opératoire, escalade thérapeutique

RESUME :

Contexte : L'œdème maculaire post-opératoire (OMPO) est une cause fréquente de baisse d'acuité visuelle survenant entre 1 et 6 mois après la chirurgie. Il semble être la conséquence d'une rupture des barrières hémato-aqueuse et hémato-rétinienne en lien avec un processus inflammatoire per et post-opératoire causé par l'acte chirurgical, parfois majoré par un terrain.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez des patients du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU) présentant un OMPO. Nous avons recueilli les données de 26 yeux à partir des dossiers médicaux telles que l'acuité visuelle, l'épaisseur maculaire centrale et la pression intra-oculaire : avant la chirurgie, au diagnostic et lors des différentes récidives. Les traitements instaurés lors du diagnostic et au cours du suivi étaient récupérés afin de retracer la prise en charge globale. Le coût et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces traitements étaient aussi évalués.

Résultats : Quatre principales lignes thérapeutiques ressortent de notre étude : la 1^{ère} dominée par l'association acétazolamide-AINS et/ou AIS en collyre ; la 2^{ème} représentée majoritairement par l'injection de corticoïdes par voie sous conjonctivale ; la 3^{ème} menée par l'injection de corticoïdes par voie intra-vitréenne ; la 4^{ème} rassemblant les traitements de dernière intention correspondant aux traitements plus rares et moins conventionnels que sont les injections d'anti-VEGF, la chirurgie et l'interféron. Chaque ligne thérapeutique permettait une globale diminution de l'épaisseur maculaire centrale, une augmentation de l'acuité visuelle et une résolution de l'œdème dans quasiment la moitié des cas. Les corticoïdes provoquaient une hypertonie intra-oculaire dans plus de la moitié des cas. Le coût augmentait globalement avec l'escalade thérapeutique et beaucoup de traitements étaient prescrits hors AMM.

Conclusion : Notre étude a permis d'objectiver l'escalade thérapeutique mise en place au CHU de Lille pour traiter l'OMPO, qui s'avère similaire aux données de la littérature. Il semble intéressant d'identifier au préalable les caractéristiques et le terrain des patients pour adapter au mieux la prise en charge thérapeutique et de reconnaître les œdèmes récalcitrants pour mettre en place des traitements moins conventionnels au besoin, et d'éviter la chronicisation de l'œdème et les possibles séquelles anatomiques et/ou fonctionnelles.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND

Asseseurs : Madame le Docteur Alexia FOUQUART et Monsieur le Docteur Damien LANNOY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE