

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Place de l'implant d'Acétonide de Fluocinolone dans le traitement de
l'œdème maculaire diabétique. Étude rétrospective multicentrique dans le
Nord-Pas-de-Calais.**

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre à 16h au Pôle Formation **par**
Oukacha TAKLIT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Julien BOULEAU

Madame le Docteur Farah TALBI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Table des matières

Remerciements	4
LISTES DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	10
I. Généralités	11
A. Le Diabète.....	11
B. L'œdème maculaire diabétique.....	11
II. Physiopathologie	14
A. Hyperglycémie chronique :.....	15
B. Rupture de la barrière hémato-rétinienne interne	15
C. Altération des mécanismes de réabsorption	17
D. Implications des facteurs systémiques.....	18
E. Interface vitréomaculaire.....	19
III. Diagnostic	19
A. Clinique	19
B. Paraclinique	22
C. Classification de l'OMD.....	27
IV. Les thérapeutiques actuelles	30
A. Contrôle des facteurs de risque systémiques	30
B. Photocoagulation Laser dans l'OMD	32
C. Les anti-VEGF actuels.....	34
D. Corticoïdes en implant intra-vitréen	36
E. Vitrectomie	40
F. Iluvien® (acétonide de fluocinolone).....	40
G. Facteurs pronostics et influençant la réponse au traitement	45
H. Algorithme thérapeutique proposé par le rapport de la SFO de 2016.	46
MATERIELS ET METHODES	47
I. Type d'étude	47
A. Caractéristique de l'étude	47
B. Critères de l'étude.....	47
C. Définition des bons et mauvais répondeurs.....	49
D. Modalités d'injection.....	50
II. Recueil des données	51
A. Caractéristiques initiales des patients	51

B.	Données utiles au suivi des patients :	52
C.	Rythme de suivi	53
D.	Traitements adjuvants	54
E.	Complications	55
III.	Analyses statistiques	56
A.	Particularités	56
B.	Population	57
C.	Analyse de l'efficacité	57
D.	Autres analyses	58
V.	Éthique	59
RESULTATS	60
I.	Caractéristiques de la population	60
A.	Suivi et recueil	60
B.	Population et antécédents.	60
C.	Injections intra-vitréennes avant l'Iluvien®.	61
D.	Critères OCT.....	62
II.	Efficacité	63
A.	Efficacité anatomique	63
B.	Efficacité fonctionnelle.....	68
C.	Corrélation entre réponse anatomique et fonctionnelle	72
D.	Facteurs de risques associés.....	72
III.	Tolérance et effets indésirables.....	73
A.	Pression intra-oculaire	73
B.	Complications autre que l'hypertonie.....	73
IV.	Traitements adjuvants.....	75
A.	Traitement hypotonisant	75
B.	Injection adjuvante.....	75
C.	Laser monochromatique	77
D.	Impact sur le nombre de consultations / déplacements	78
DISCUSSION	79
I.	Population étudiée	79
II.	Efficacité	79
III.	Tolérance, sécurité.....	89
A.	HTIO.....	89

B.	Autres effets indésirables :	92
IV.	Aspect économique	93
A.	Comparaison à l’Ozurdex®	94
B.	Comparaison aux anti-VEGF	94
C.	Point de vue global	94
V.	Avantages de l’Iluvien®	95
A.	Stabilité pérenne.	95
B.	Diminution de la charge thérapeutique.....	95
VI.	Recommandations basées sur un consensus international d’expert (123).....	97
A.	Évolution du schéma thérapeutique.....	97
B.	Place de l’AcF dans la prise en charge actuelle :.....	98
C.	Extension d’indication : (144) (154).....	102
VII.	Avantages et inconvénients de l’étude.....	103
A.	Avantages	103
B.	Inconvénients.....	103
VIII.	Perspectives.....	106
CONCLUSION	107	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109	
TABLE DES ILLUSTRATIONS : Tableaux	128	
TABLE DES ILLUSTRATIONS : Figures	128	

LISTES DES ABREVIATIONS

AAO: American Academy of Ophthalmology
AcF : Acétonide de Fluocinolone
ADA : American Diabetes Association
AMIR : Anomalies Microvasculaires Intrarétiniennes
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATCD : Antécédent.
AV : Acuité Visuelle
BHR : Barrière hémato-rétinienne
BAV : Baisse d'acuité visuelle
CEED : Centre d'Étude Européen du Diabète
CGM : Cellules Ganglionnaires de Müller
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CSFR : Club Francophone des Spécialistes de la Rétine
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DRCR.net: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRIL : Désorganisation des couches Rétiniennes Internes
DSR : Décollement Séreux Rétinien
EMC : Épaisseur Maculaire Centrale
EP: Epithelium Pigmentaire
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDR : Facteur de risqué.
FID : Fédération Internationale du Diabète
GCAO : Glaucome Chronique à Angle Ouvert
HAS : Haute Autorité de Santé
HIV : Hémorragie Intra-Vitréenne
HTA : Hypertension Artérielle
HTO : Hypertension Oculaire
IS/OS : Ligne Ellipsoïde
IP : iridectomie périphérique
IVT : Injection intra-Vitréenne
MAVAC : Meilleure Acuité Visuelle Avec Correction
MER : Membrane Épirétinienne
OCT : Tomographie en Cohérence Optique
OM : Œdème Maculaire
OMD : Œdème Maculaire Diabétique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OVCR : Occlusion de la Veine Centrale de la Rétine
PIO : Pression Intra-Oculaire
PPR : Pan-Photocoagulation Rétinienne
RD : Rétinopathie Diabétique
RHD : Règles Hygiéno-Diététiques
SD-OCT: Spectral Domain Optical Coherence Tomography
SFO : Société Française d'Ophthalmologie
TVM : Traction Vitreo-Maculaire
VEGF : Vasculaire Endothelial Growth Factor
ZAC : Zone Avasculaire Centrale

INTRODUCTION

Le diabète atteint 463 millions de personnes dans le monde, et plus de 3,5 millions de personnes en France d'après l'atlas du diabète de la Fédération Internationale du Diabète (FID) (1). Elle est même qualifiée de pandémie devant sa progression considérable.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit 570 millions de patients diabétiques en 2030 et 700 millions en 2045 (2).

Un patient diabétique sur deux ignore qu'il en est atteint et court ainsi un risque élevé de complications débilitantes, qui peuvent pourtant être évitées grâce à un diagnostic et une prise en charge adéquate de la maladie.

Les complications ophtalmologiques du diabète sont fréquentes avec notamment, pour les diabétiques de type 2, 50% de rétinopathie diabétique (RD) et 10% d'œdème maculaire diabétique (OMD), ce qui en fait la première cause de cécité chez les patients de moins de 50ans (3). En découle l'importance d'un dépistage précoce et d'un suivi régulier de ces atteintes longtemps asymptomatiques.

Le traitement médicamenteux de l'OMD est indiqué lorsque les règles hygiéno-diététiques et le contrôle de facteurs de risques cardiovasculaires (FDRCV) sont insuffisants.

Les corticostéroïdes font aujourd'hui partie intégrante de l'arsenal thérapeutique utilisé, parmi lesquels la Triamcinolone en injection sous conjonctivale, et deux molécules en injection intra-vitréenne : la Dexaméthasone, et le dernier arrivé en ophtalmologie, l'Acétonide de Fluocinolone (AcF).

L'objet de cette thèse est de réaliser une étude de vraie vie multicentrique sur ce nouvel implant d'AcF, son efficacité, sa tolérance, et la place qu'il prend aujourd'hui dans la prise en charge de l'OMD. Nous nous intéressons à une cohorte de patient provenant du CHU de Lille et des centres hospitaliers de Dunkerque, Lens et Roubaix.

I. Généralités

A. Le Diabète

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique, ainsi que des troubles du métabolisme lipidique et protéinique liés à une anomalie de sécrétion d'insuline par les cellules endocrines, et ou une altération de sa fonction (insulinorésistance).

Son diagnostic est confirmé par les critères proposés en 2006 par l'OMS :

- Hyperglycémie à jeun $> 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) lors de deux dosages successifs.
- Présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

Les complications chroniques du diabète de type 2 sont à la fois microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral). Elles surviennent principalement à partir des modifications athérosclérotiques conduisant à un épaissement et une rigidité des parois artérielles, entravant le flux sanguin et la perfusion des organes, un dysfonctionnement des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires causé par une cascade de modifications biochimiques et physiopathologiques et une interaction complexe entre des médiateurs inflammatoires et l'athérosclérose.

B. L'œdème maculaire diabétique

1. Définition

L'ETDRS rapporte comme définition de l'œdème maculaire tout épaissement rétinien, localisé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula, détectable à l'examen

biomicroscopique du fond d'œil ou sur des clichés stéréoscopiques du fond d'œil et associé ou non à des exsudats (4).

Pour l'OMD, il touche des patients atteints de diabète présentant une rétinopathie diabétique.

Les symptômes sont principalement une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central ou des métamorphopsies, mais le patient peut tout aussi bien être asymptomatique.

2. Épidémiologie

La prévalence n'est pas homogène au sein de la population mondiale : en Europe, on note une diminution de la prévalence de l'OMD, estimée à 10% dans les années 1980 contre 3% dans les années 2000 (5) (6). Cette tendance ne s'applique pas dans certains pays, ni dans certaines minorités au sein d'un même pays. Une étude aux Etats-Unis retrouve une prévalence d'OMD chez les patients diabétiques d'origine européenne autour de 3% contre 10 % chez les patients diabétiques d'origine africaine(7,8). En cause sont retrouvés :

- La gestion du diabète et l'accessibilité aux soins, moins bonne dans certains pays ou dans certaines minorités à faible revenu.
- Des facteurs génétiques avec une prédisposition de certains patients à développer une rétinopathie diabétique et un OMD. Ceci a notamment été évoqué après une persistance de la différence de prévalence après homogénéisation de la prise en charge des patients. (9)

Dans les pays où la prévalence diminue, on peut évoquer plusieurs facteurs :

- L'amélioration du dépistage et de la surveillance du diabète et des facteurs aggravants de l'OMD tels que l'équilibre glycémique, tensionnel ou lipidique.
- Le dépistage des complications rétiniques par l'OCT (Tomographie par cohérence optique)
- Une meilleure prise en charge médicale grâce notamment à l'arrivée des injections intra-vitréennes.

Le diabète reste un enjeu majeur de santé publique et même en Europe, car malgré cette baisse de la prévalence, le nombre de personne diabétique au début de cette étude en 2019 dépasse les 3,5 millions d'après le Centre d'Étude Européen du Diabète.

3. Facteurs de risque de l'OMD (6)(10)

a. Les facteurs de risque systémiques majeurs :

- Le type et la durée d'évolution du diabète : type 1 ou insulino-traités, après 20 ans de diabète (multiplié par plus de 4)
- La qualité du contrôle glycémique : valeur d'HbA1c supérieure à 9 % versus < 7 %.
- L'hypertension artérielle (multiplié par 2)
- La sévérité de la rétinopathie diabétique. (6)(11)(12)(13)
- La dyslipidémie (14)

La prise en charge intensive de ces facteurs de risques, aujourd'hui répandue, est très probablement responsable de la baisse de prévalence de l'OMD dans les pays industrialisés ces 20 dernières années.

Le rôle central du contrôle glycémique et tensionnel a été confirmé dès les années 1990 par de grandes études d'intervention comme le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)(15) aux États-Unis et la United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)(16). Ces facteurs étant également prédominants pour la rétinopathie diabétique, il existe un lien fort entre la survenue d'un OM et la sévérité de la rétinopathie (17)

b. Facteurs de risque discutés :

De nombreux autres facteurs de risque généraux ont été étudiés mais restent discutés, car les résultats des études sont parfois discordants (18)

- L'anémie : souvent associée à l'hypertension artérielle et à la néphropathie diabétique.
- L'apnée du sommeil : présente chez presque 50 % des patients atteint d'un OMD (18), elle pourrait l'aggraver en causant une hypoxie, une hypercapnie (augmentation du dioxyde de carbone dans le sang), ainsi qu'une hypertension.
- La prescription de glitazones

D'autres facteurs de risque généraux sont avancés, tels que consommation d'alcool, obésité, hypothyroïdie, inflammation chronique, dysfonction endothéliale ou, plus récemment, hypovitaminose D.

c. Facteurs de risque locaux :

- La chirurgie oculaire (notamment de la cataracte) (19):

Facteur de risque de survenue ou de l'aggravation, d'autant plus marquée que la durée d'évolution du diabète est importante (> 10 ans) et qu'il existe une insulino-dépendance.

- Facteurs mécaniques : TVM et MER

La présence d'une hyaloïde postérieure tendue et épaisse entretient un OMD. Lorsqu'un décollement postérieur du vitré (DPV) serait complet, la régression spontanée de l'OMD serait fréquente, d'après Hikichi et al. (20), situation dans laquelle la chirurgie vitréenne a montré son efficacité, tout comme avec une MER. (21)

II. Physiopathologie

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de multiples mécanismes intriqués.

Le principal mécanisme à l'origine de l'OMD est la rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR), causée par une altération des systèmes de jonction situés entre les cellules endothéliales rétiniennes, ainsi qu'une augmentation du transport transcellulaire à travers les cellules endothéliales rétiniennes sous l'effet du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) et de diverses cytokines inflammatoires.

Les autres facteurs impliqués sont :

- Une altération des mécanismes de déshydratation de la rétine par les cellules gliales de Müller et par l'épithélium pigmentaire.(22,23)
- Une altération anatomique et fonctionnelle du complexe neurovasculaire : l'atteinte neuronale (apoptose des cellules ganglionnaires) et l'activation précoce des cellules gliales observées au cours du diabète affectent le bon fonctionnement de la BHR interne.(24)

- Tout facteur systémique induisant une augmentation de la pression hydrostatique ou une diminution de la pression oncotique, susceptible d'aggraver l'OMD (Conformément à la loi de Starling)
- Les anomalies de l'interface vitréomaculaire.

A. Hyperglycémie chronique :

Il s'agit du principal facteur à l'origine de l'OMD. En situation d'hyperglycémie chronique, quatre voies biochimiques principales sont activées : les polyols, les produits avancés de la glycation, la protéine kinase C et les hexosamines. Celles-ci augmentent le stress oxydatif, l'inflammation, l'hypoxie et la dysfonction vasculaire (25) : en résulte l'activation de différents facteurs de croissance et cytokines, tels que le VEGF, les angiopoïétines, le *tumor necrosis factor* (TNF), les interleukines (IL), les métalloprotéinases matricielles (MMP).

Cette sécrétion est à l'origine de lésions tissulaires, d'une leucostase accrue, d'une apoptose neuronale et d'une activation des cellules gliales de la rétine. Ils contribuent à l'occlusion des capillaires rétiens, à la rupture de la BHR interne et à l'OMD.

B. Rupture de la barrière hémato-rétinienne interne

La BHR interne est constituée par les cellules endothéliales maintenues par des jonctions serrées, des péricytes et des cellules gliales rétiennes.

Son altération est caractérisée par une perte des péricytes, un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiens et une diminution des cellules endothéliales, conséquence de l'hyperglycémie chronique détaillée précédemment et responsable d'une hyperperméabilité diffuse qui concourt à l'aggravation de la RD. Plusieurs mécanismes sont impliqués :

1. L'augmentation du flux paracellulaire

L'altération des jonctions serrées et l'augmentation de flux des capillaires rétiens vers le tissu rétinien par la voie paracellulaire sont provoqués par :

- Les occlusions microvasculaires et l'ischémie tissulaire locale provoquées par le diabète, provoquant une augmentation du VEGF dans la rétine, reconnu comme puissant facteur d'hyperperméabilité vasculaire (26)
- Le grand nombre de cytokines inflammatoires dans le vitré (27)(28) dans le contexte d'inflammation chronique chez le sujet diabétique (29), provoquant une leucostase accrue (adhésion de leucocytes à la paroi endothéliale des capillaires rétiens) (30) (31)
- L'hypoxie par l'intermédiaire de l'hypoxia-inductible factor 1 (HIF-1) (32)
- La perte des péricytes, éléments importants dans la stabilisation des capillaires rétiens
- La diminution d'épaisseur du glycocalyx des cellules endothéliales et l'épaississement de la membrane basale endothéliale.

2. L'augmentation du flux transcellulaire

Celui-ci est indirectement stimulé par le VEGF (33) de par son action activatrice d'une protéine PLVAP (*plasmalemma vesicle associated protein*) qui n'est exprimée, au niveau de la cellule endothéliale rétinienne, qu'en cas de rupture de la BHR interne.(34)(35)

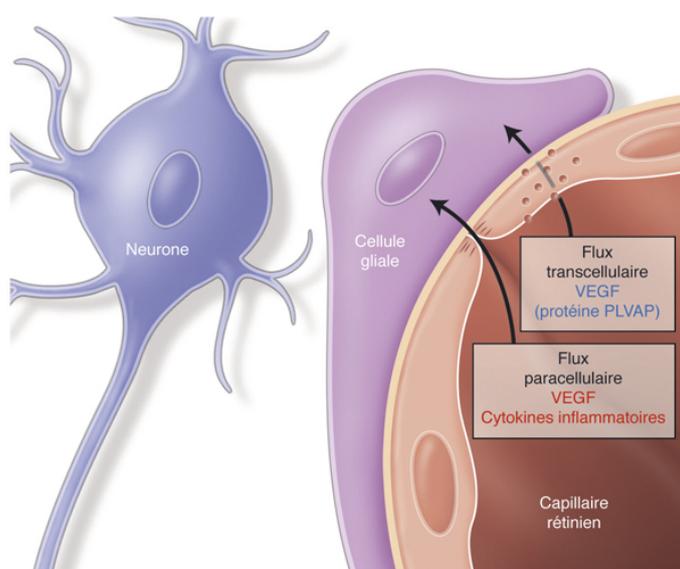


Figure 1 : Voies de passage du flux des capillaires rétiens vers le tissu rétinien.(10)

3. Altération du complexe neurovasculaire (36)

Le complexe neurovasculaire est constitué des neurones, des cellules gliales (incluant astrocytes, cellules gliales de Müller (CGM) et microglie), des cellules endothéliales et des péricytes qui coopèrent pour constituer les différents composants de la BHR interne permettant le maintien de son étanchéité.

Or le diabète provoque une perte neuronale (apoptose des cellules ganglionnaires) et une activation précoce des cellules gliales de la rétine, notamment des cellules de Müller, qui affectent de ce fait le bon fonctionnement de la BHR interne au cours de la RD (36)(37)(38).

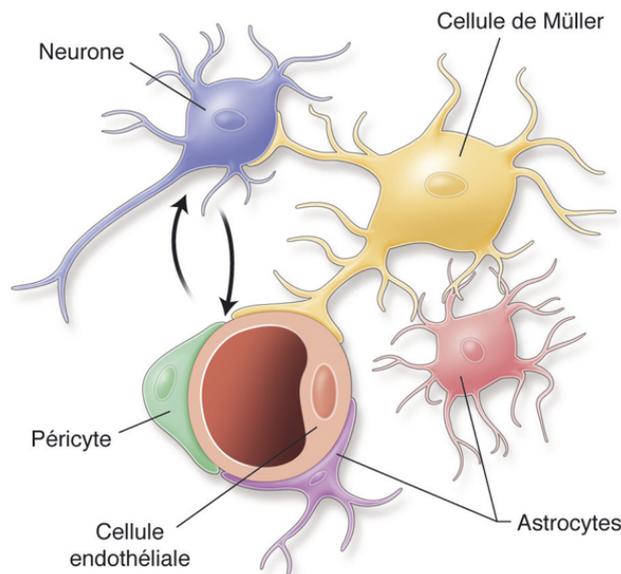


Figure 2 : Complexe neurovasculaire de la rétine.(10)

C. Altération des mécanismes de réabsorption

En condition physiologique, l'eau qui s'accumule dans le tissu rétinien est éliminée en permanence par l'épithélium pigmentaire, qui déshydrate l'espace sous-rétinien, et par les cellules de Müller qui déshydratent la rétine interne. Ceci crée un flux du milieu interstitiel vers les vaisseaux sanguins et le vitré. (22)

1. Les CGM

L'absorption et l'élimination des fluides par les CGM sont assurées par des canaux aqueux aquaporines 4 (AQP4) et potassiques Kir4.1.

Une délocalisation des canaux aqueux et potassiques des CGM ne permettrait plus l'élimination d'eau et de potassium intracellulaire vers les vaisseaux rétiniens et le vitré, entraînant leur ballonnisation.(22)

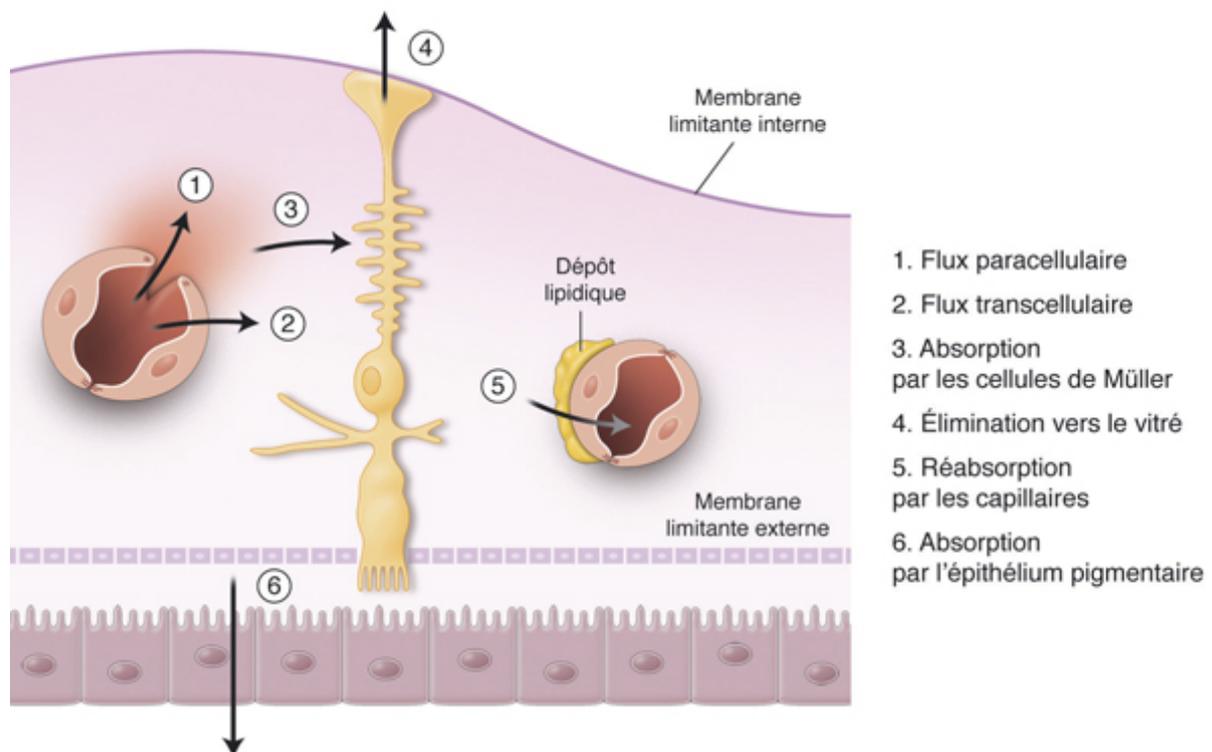


Figure 3 : Mécanismes de déshydratation de la rétine.(10)

2. La BHR externe

Celle-ci est composée par l'EP qui élimine les liquides par des aquaporines et des pompes Na⁺/K⁺ dont une modification de l'expression a été décrite au cours du diabète (39).

D. Implications des facteurs systémiques

L'altération de la BHR va permettre aux lois de Starling de s'appliquer (mouvements nets d'eau et de solutés en dehors des capillaires).

Les facteurs systémiques induisant soit une augmentation de la pression hydrostatique soit une diminution de la pression oncotique pourraient aggraver l'OMD et doivent être traités activement. Parmi ceux-ci nous citerons l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou rénale, l'hypoalbuminémie, etc...

E. Interface vitréomaculaire

La concentration élevée dans le vitré des patients diabétiques de produits précoces et avancés de glycation favoriserait la liquéfaction et la déstabilisation de celui-ci malgré une adhésion vitréorétinienne aussi forte. Ce déséquilibre peut alors provoquer une traction vitréomaculaire (TVM) qui contribuerait au développement d'un OMD.(20,40)

Une MER peut également aggraver un OMD par le biais d'une traction mécanique.

III. Diagnostic

L'OMD est défini par la constatation d'un épaissement rétinien et/ou d'exsudats lipidiques au pôle postérieur. Son diagnostic clinique repose sur l'examen biomicroscopique et la tomographie par cohérence optique (*optical coherence tomography* [OCT]).

La photographie du fond d'œil est précieuse : Associée à l'examen biomicroscopique du fond d'œil, elle permet d'évaluer avec précision la sévérité de la rétinopathie diabétique associée à l'OMD.

A. Clinique

1. Épaississement de la rétine maculaire

Il est plus ou moins visible à l'examen clinique, fonction de l'importance de l'œdème et peut être associé à des exsudats circinés ou plus diffus. Des logettes intrarétiniennes maculaires peuvent être visualisées, d'où l'appellation d'œdème maculaire cystoïde (OMC).

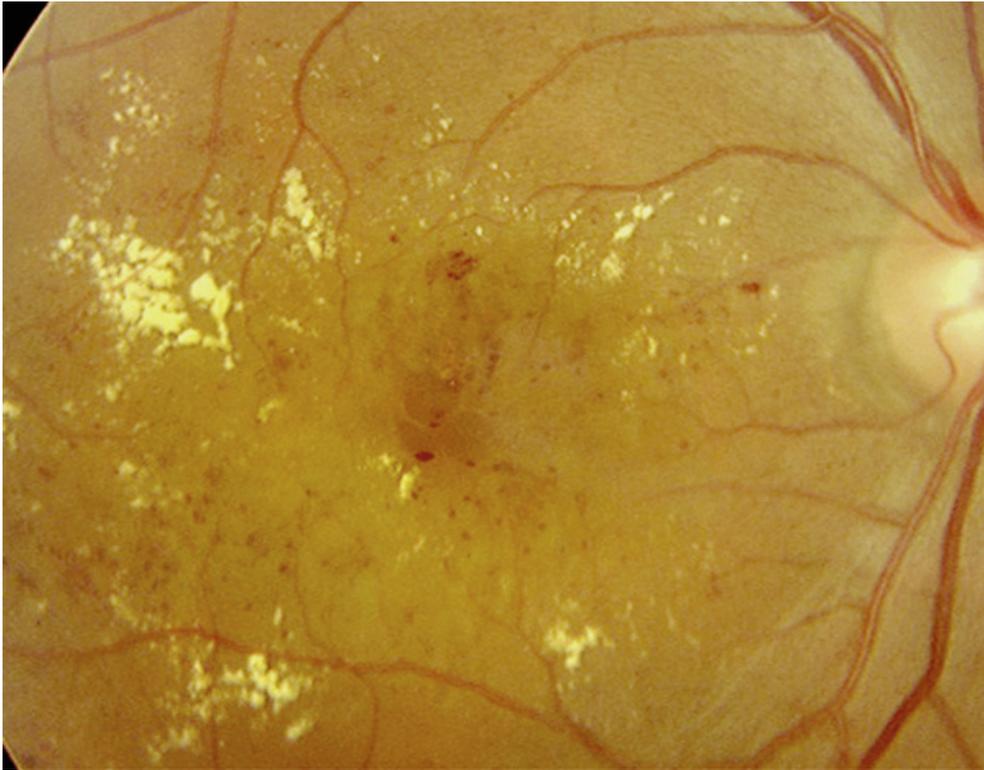


Figure 4 : Œdème maculaire cystoïde (10)

Les kystes d'œdème quelques fois visibles sur la photographie en couleurs, s'accompagnent de nombreux exsudats, micro-anévrismes et d'hémorragies rétiniennes ponctiformes.

L'estimation biomicroscopique de l'épaisseur rétinienne est subjective et l'examen clinique permet seulement de diagnostiquer des épaissements supérieurs à 1,6 fois la normale (41).

Ceci explique que l'OCT est indispensable pour confirmer l'œdème.

2. Exsudats lipidiques dans la région maculaire.

Ils prennent la forme de dépôts jaunâtres, intra- ou sous-rétiens, autour ou au sein même de la macula, avec des dispositions typiques :

- « Couronne » (exsudats circinés) autour des anomalies microvasculaires dont ils sont issus (micro-anévrismes et anomalies microvasculaires intrarétiniennes [AMIR]) : dans ce cas, ils sont localisés en bordure de la zone d'épaississement rétinien (œdème souvent appelé « focal »)
- Stellaire, caractéristique de la région centrale, du fait de l'anatomie des fibres de Henlé.

- Plaque d'exsudation sous-maculaire : exsudation massive et chronique, associé à une destruction des photorécepteurs et une baisse d'acuité visuelle (BAV) irréversible.

Les exsudats intrarétiniens, situés dans la région maculaire, n'entraînent probablement pas à eux seuls de BAV, c'est l'œdème rétinien qui les accompagne qui en est responsable.

Une augmentation transitoire des exsudats peut s'observer dans les semaines qui suivent une photocoagulation focale au laser ou surtout des injections intravitréennes de corticoïdes, par résorption rapide de la composante liquidienne de l'œdème et précipitation des lipoprotéines sous forme d'exsudats.

3. Autres lésions associées

L'examen du segment antérieur avant dilatation pupillaire recherche une rubéose irienne, évocatrice de diabète avancé.

L'examen du fond d'œil recherche tous les signes en faveur d'une RD permettant ensuite son classement en fonction de sa sévérité. Les rétinophotographies permettent d'analyser plus précisément ces différents signes et de mieux réaliser la surveillance lors des contrôles successifs. :

- Les microanévrismes : 1^{er} signe à apparaître, petite lésion rouge, arrondie, punctiforme mesurant de 10 à 100 microns. Il existe un *turn-over* des microanévrismes au pôle postérieur dont la vitesse serait un critère prédictif d'évolution vers la maculopathie (42).
- Les exsudats lipidiques.
- Les nodules cotonneux, signes d'occlusions d'artérioles pré-capillaires. A noter que lorsque leur présence est majoritairement péri-papillaire, leur lien avec une rétinopathie hypertensive est fortement suspecté.
- Les hémorragies rétiniennes en tâche, les anomalies veineuses ou les anomalies microvasculaires intra-rétiniennes (AMIR) : marqueurs d'un stade plus avancé.
- Des signes de néovascularisation : néovaisseaux prérétiniens ou pré-papillaires, hémorragie pré-rétinienne ou intravitréenne.

Des signes de maculopathie ischémique sont aussi recherchés : vaisseaux artériolaires occlus, blancs et/ou la présence d'hémorragies rétiniennes en taches, profondes au pôle postérieur.



Figure 5 : Ischémie maculaire. (10)

B. Paraclinique

1. L'angiographie

Il s'agit principalement aujourd'hui d'un outil de bilan de l'OMD depuis que le diagnostic repose sur l'OCT. Elle permet de préciser l'origine des diffusions et de préciser le degré d'occlusion des capillaires maculaires associé à l'œdème, facteur de pronostic fonctionnel important.

A noter qu'une diffusion de fluorescéine sans épaissement rétinien n'est pas un œdème, qui ne peut être affirmé que lorsque apparaissent des logettes cystoïdes sur les clichés tardifs.

On distingue trois stades de microangiopathie :

- Un stade infraclinique : dilatation des capillaires rétiniens et parfois diffusion de fluorescéine, habituellement transitoire. Ils peuvent apparaître lors de la rééquilibration glycémique de début de diabète.

- Un stade de microangiopathie débutante : occlusions capillaires, micro-anévrysmes, hémorragies ponctuées superficielles et diffusions (non spécifique : hypertension artérielle, occlusion veineuse, rétinopathie radique, etc.)
- La maculopathie diabétique (ou microangiopathie sévère) : occlusions capillaires et diffusion sévère, à l'origine d'une ischémie rétinienne maculaire (maculopathie ischémique) ou d'un OM menaçant la vision.

Aujourd'hui ses indications dans le diabète sont principalement :

- Évaluer la périphérie rétinienne afin de préciser le stade de la rétinopathie diabétique. Elle guide le traitement et le suivi des patients bénéficiant de panphotocoagulation rétinienne (PPR).
- En cas d'atteinte focale : localiser les microanévrysmes et les microanévrysmes avant un traitement par laser.
- Devant une discordance entre l'acuité visuelle et l'aspect à l'OCT, à la recherche d'une maculopathie ischémique, évoquée à l'angiographie devant une augmentation de la zone avasculaire centrale (ZAC) d'un diamètre horizontal multiplié par 2 (2 x 500 microns). Cependant l'arrivée de l'OCT-A rend cette indication désuète.

2. L'OCT

Il permet :

- Le diagnostic : épaissement de la rétine maculaire, augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine (accumulation de liquide). Il peut s'y associer des exsudats, des logettes cystoïdes ainsi qu'un décollement séreux rétinien (DSR)
- Le suivi : quantifie et définit la localisation de l'OMD avec précision.
- D'orienter le pronostic fonctionnel : exsudats rétrofovéolaires, points hyper-réflexifs, amincissement ou remaniement de la rétine interne (DRIL), ruptures de la couche ellipsoïde et/ou de la membrane limitante externe sont de mauvais pronostic.
- D'orienter la pathogénie par l'analyse des structures intrarétiniennes et de la jonction vitréomaculaire : décollement périfovéolaire de la hyaloïde postérieure ou traction vitréomaculaire par exemple.

a. Logettes cystoïdes :

Cavités kystiques hyporéfléctives intrarétiniennes, optiquement vides, dont le siège est associé à l'aspect angiographique :

- Couches nucléaires internes (*inner nuclear layer* [INL]) : aspect en « rayons de miel » ou « nids d'abeilles »
- Plexiformes externes (*outer plexiform layer* [OPL]) : aspect pétaloïde

La présence d'une logette centrale, fovéolaire est un élément de gravité.

b. DSR

Il s'agit d'un espace optiquement vide, le plus souvent hyporéfléctif, de forme ogivale, situé entre l'épithélium pigmentaire et les couches externes de la rétine, associé dans environ 15 % des cas à l'OMD.

Sa hauteur n'est pas corrélée avec l'épaississement rétinien, et il n'a pas de valeur pronostique péjorative sur le plan fonctionnel (ne semble pas toujours lié à la gravité de l'OM). En revanche, les œdèmes très sévères (épais et avec des espaces cystoïdes) sont volontiers associés à un DSR. (43)

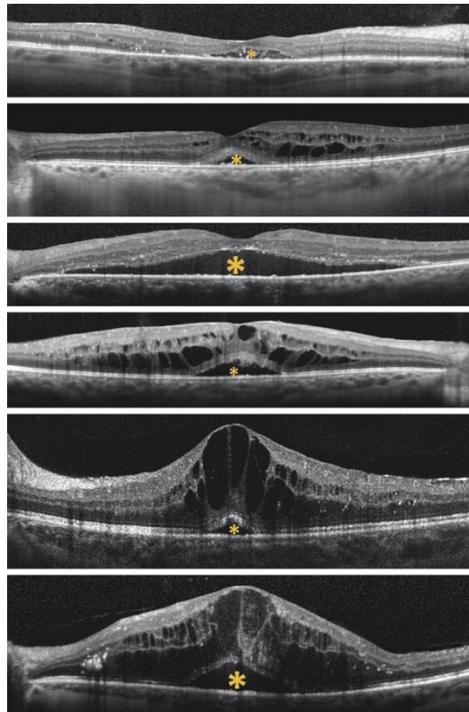


Figure 6 : Décollement séreux rétinien * (DSR).(10)

c. Les exsudats lipidiques

Lésions intrarétiniennes arrondies hyper-réfléctives masquant la réflectivité du complexe épithélium pigmentaire–choriocapillaire sous-jacent par un défaut dans la ligne de profil postérieur de la rétine. Localisés le plus souvent dans les couches plexiformes, ils peuvent également s'accumuler sous la rétine ou au sein des logettes cystoïdes. Ils sont, dans la majorité des cas, associés à un épaissement rétinien témoignant de l'œdème. Lorsqu'il n'existe pas d'épaississement rétinien, l'exsudat est alors témoin d'un OM résorbé.

d. Points hyper-réfléctifs (44)

Ils peuvent siéger dans toute l'épaisseur de la rétine, dans les DSR ou dans les logettes cystoïdes. Plusieurs hypothèses existent quant à leur signification :

- Macrophages chargés de lipides, précurseurs de la formation des exsudats lipidiques.
- Marqueur d'activité microgliale (45)
- Corrélation avec des ruptures de la limitante externe et de la zone ellipsoïde, précédant la dégénérescence des photorécepteurs(46) (47)

Leur présence est associée à un mauvais pronostic fonctionnel (48)(49)

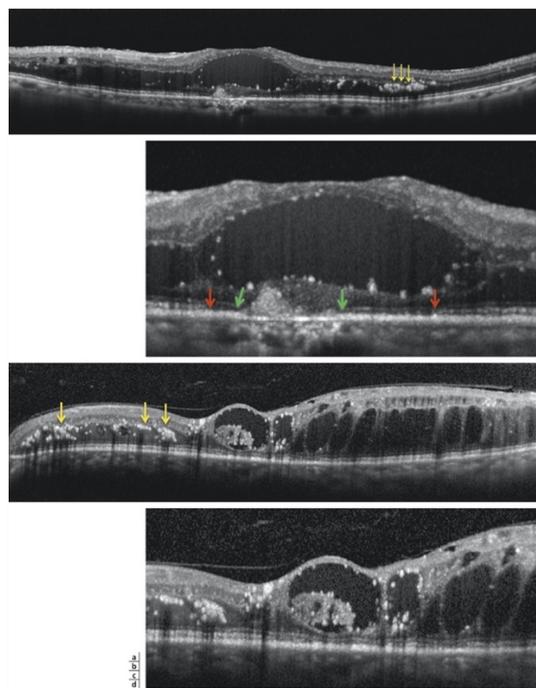


Figure 7 : Points hyper-réfléctifs. (10)

e. Atteinte de l'interface vitréorétinienne.

- Le décollement postérieur du vitré :

Plus fréquent et précoce chez le sujet diabétique (50). La hyaloïde postérieure est fine et peu réfléchive, non tendu. Un vitréoschisis est parfois visible (dédoublément de la hyaloïde postérieure).

- Le syndrome de traction vitréomaculaire (TVM) :

La hyaloïde postérieure est épaissie et hyper-réfléchive et il persiste des zones d'attaches vitréorétiniennes centrofovéolaires, provoquant une désorganisation du tissu rétinien en regard et un œdème rétinien kystique.

- Les membranes épirétiniennes (MER) :

Plus fréquentes chez les patients diabétiques, elle apparaît comme une ligne hyper-réfléchive tendue à la surface de la rétine, responsable de contractions tangentiellles, de la perte de l'entonnoir fovéolaire et de plis rétiniens superficiels.

Pour différencier l'origine précise des logettes entre rupture de la BHR interne liée à l'OMD ou traction vitréomaculaire / MER, l'angiographie garde sa place : l'absence de diffusion est en faveur d'une origine plutôt tractionnelle.

f. L'atteinte des photorécepteurs :

L'altération de la ligne *inner and outer segment junction* (IS-OS) ou ellipsoïde est corrélée à une dysfonction des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire (47).

Il existe également une corrélation avec l'acuité visuelle dans l'OMD (51).

La même observation a été faite avec l'atteinte de la membrane limitante externe (MLE) (52).

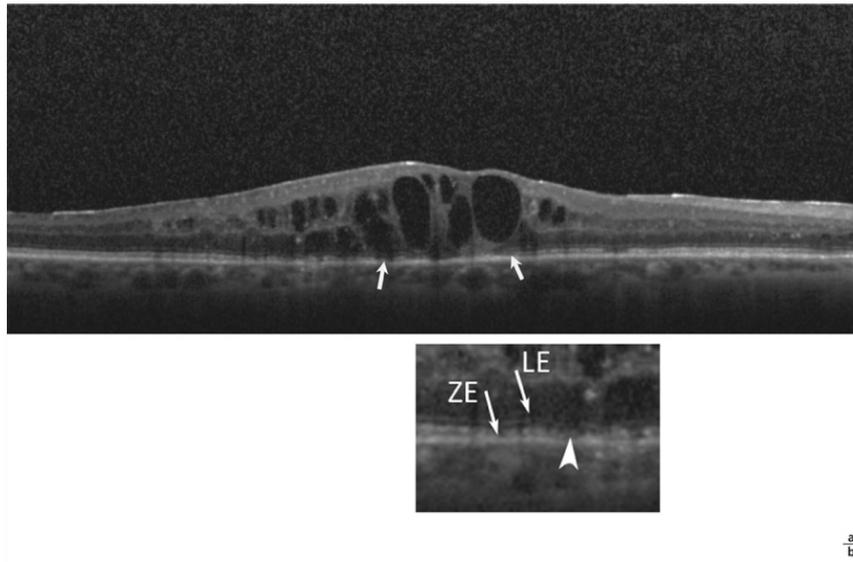


Figure 8 : Exemple d'œdème maculaire diabétique avec rupture de la ligne ellipsoïde.(10)

3. L'OCT-Angiographie

L'OCT-A ou angio-OCT, est une technique d'imagerie récente non invasive. Il permet :

- Une analyse distincte des plexus capillaires rétiniens superficiels et profonds, contrairement à l'angiographie standard (superposition des deux lits capillaires et diffusion).
- Une analyse de façon très précise des zones de non-perfusion capillaire et de ce fait la ZAC, mieux analysables et quantifiables en OCT-A qu'en angiographie en fluorescéine, dont l'élargissement est corrélé à la sévérité de la RD.
- De détecter la présence des microanévrismes, des AMIR, des néovaisseaux pré-rétiniens ainsi que les kystes intra-rétiniens qui sont visualisés par des espaces hyporéfectifs sans capillaires et qui disparaissent en cas de résorption de l'OM.

C. Classification de l'OMD.

Une classification a pour but d'établir des stades de gravité et donc de pronostics fonctionnels différents, mais il n'existe pas de consensus international sur les définitions d'OMD focal et diffus et les études cliniques n'ont pas permis de démontrer la valeur pronostique de cette classification.

1. ETDRS

La classification internationale de l'ETDRS est la référence. Elle analyse la localisation de l'OMD vis-à-vis du centre de la macula.

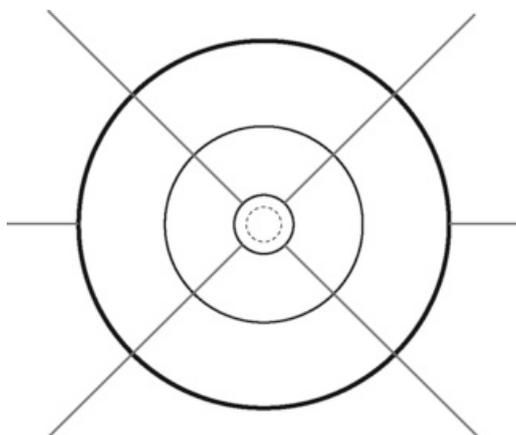


Figure 9 : Grille d'évaluation ETDRS de l'œdème maculaire.(10)

Le disque central à limites pleines a un diamètre de 1000 μ m. Le disque intermédiaire et le disque périphérique, chacun divisé en quatre quadrants, ont un rayon respectivement de 1500 et 3000 μ m.

2. La classification ALFEDIAM

Elle repose sur les rétinographies et l'angiographie (type de diffusion et degré d'ischémie maculaire).

3. AAO

L'American Academy of Ophthalmology (AAO) a fourni une classification simplifiée par rapport à l'EDTRS et plus adaptée à la pratique courante.

4. Classification moderne

La classification moderne de la maculopathie diabétique reprend la classification internationale de l'AAO basée sur la localisation de l'œdème, à laquelle ont été ajoutés des signes dont la valeur pronostique péjorative a été démontrée. Celle-ci a été validée par la

Fédération France Macula (FFM), le Club francophone des spécialistes de la rétine (CFSR) et par la Société française d’ophtalmologie (53)

Tableau 1 : Classification moderne de l’OMD selon l’AAO (54)

OMD Minimale	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa
OMD Modéré	Épaississement rétinien ou exsudats secs s’approchant du centre de la macula mais n’atteignant pas le centre
OMD Sévère	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula
OMD Tractionnel	Épaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréomaculaire ou à une membrane épimaculaire
Éléments pronostic péjoratifs	<p>Ischémie maculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Occlusion étendue des capillaires maculaires, avec au minimum un doublement du diamètre normal de la ZAC (ischémie maculaire) <ul style="list-style-type: none"> - Placard exsudatif rétrofovéolaire - Atrophie étendue des photorécepteurs au centre de la macula

Récemment, le protocole SAVE propose une classification de l’OMD basée sur l’OCT et l’angiographie en fluorescence (55), mais nécessite une étude de grande ampleur pour pouvoir être validée.

Tableau 2 : Score SAVE. (55)

Critère OCT et/ou angiographique	Définition	Catégories	Score	
S	Fluide sous-rétinien	Absent	0	
		Présent	1	
A	Étendue de l’épaississement rétinien (mesurée par le nombre de quadrants de la grille ETDRS dans lesquels il existe un épaississement rétinien)	Nombre de quadrants	0-9	
V	Anomalies vitréorétiniennes	Absentes	0	
		Présentes	1	
E	Étiologie de l’œdème	Diffusion focale ou multifocale	Absente	0
			Présente	1
	Diffusion étendue	Absente	0	
		Présente	1	
	Ischémie maculaire	Absente	0	
		Présente	1	
	Atrophie maculaire	Absente	0	
		Présente	1	

IV. Les thérapeutiques actuelles

Il s'agit d'une prise en charge multidisciplinaire associant le médecin généraliste, diabétologues, néphrologues, cardiologues et neurologues... D'où l'intérêt de :

- Corresponde régulièrement avec les autres médecins et spécialistes pour les informer de l'état oculaire qui peut influencer leur propre prise en charge.
- S'assurer de la bonne prise en charge systémique du diabète et de la compliance du patient, notamment par le biais des bilans sanguins (principalement l'hémoglobine glyquée).

Le traitement ophtalmologique vient compléter une prise en charge générale.

A. Contrôle des facteurs de risque systémiques

Chez les patients diabétiques, et ce afin de réduire entre autres l'apparition de l'OMD, il est recommandé :

- Une hémoglobine glyquée inférieure à 7%
- Une tension artérielle systolique cible inférieure à 140 mmHg
- Des mesures hygiéno-diététiques, notamment une alimentation équilibrée, une activité sportive adaptée et l'arrêt du tabac.
- Une équilibration des dyslipidémies, notamment avec la prescription d'une fibrate.

1. Contrôle de l'HbA1C :

Il est aujourd'hui reconnu qu'un mauvais équilibre glycémique est associé à des complications rétinienues chez le patient diabétique (56)(57), avec un risque d'autant plus important que la sévérité et la durée de l'hyperglycémie augmente(58)(59)(60).

La valeur de l'hyperglycémie est considérée comme le facteur de risque de développement et de progression de l'OM le plus robuste (11) :

- une augmentation de 1 % du taux de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 22 % de l'incidence de l'OM sur une période de suivi de 21 ans chez les diabétiques de type 1 (11).
- Une augmentation de 1 % du taux de l'hémoglobine glyquée est associée à une augmentation de 28 % de la survenue d'une mauvaise acuité visuelle (définie comme

inférieure à 5/10) sur une période de suivi de 25 ans, elle-même fortement corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique et à la présence d'un OM (61).

L'équilibre glycémique strict permet donc de retarder ou d'arrêter la progression de la rétinopathie diabétique mais n'améliore cependant pas une rétinopathie diabétique existante sauf modifications rétinienne très précoces (62).

En pratique, le traitement du diabète se base sur des recommandations américaines et européennes de 2009 (63) :

- Pour le diabétique de type 2 : Règles hygiéno-diététiques associées à la Metformine en 1^{ère} intention, suivi par d'autres antidiabétiques oraux en association ou par une insulinothérapie si cela s'avère insuffisant.
- Pour le diabétique de type 1 le recours à l'insulinothérapie est réalisé en 1^{ère} intention.

2. Hypertension artérielle (64)

Elle provoque une atteinte microvasculaire entrant dans la pathogénie du dysfonctionnement de la BHR (63) et de nombreuses études retrouvent une relation directe entre les valeurs de la tension artérielle et l'incidence de l'OMD(59)(11).

Sa prise en charge doit être stricte car l'effet positif de son contrôle s'estompe vite à l'arrêt du traitement (65). Certaines études émettent l'hypothèse d'une supériorité de la classe thérapeutique agissant sur le système rénine-angiotensine (SRAA : IEC et ARA2) (66)(67)(68) avec la découverte du même système dans l'œil dont l'activité est augmentée en cas de RD (62).

Il est recommandé d'atteindre une pression artérielle inférieure à 130-80mmHg selon l'American Diabetes Association (ADA) ainsi que le National Health Institute américain.

3. Dyslipidémie

L'équilibre lipidique est important pour limiter la survenue de complications macro-vasculaires. L'utilisation de statines et/ou de fibrates pour le traitement de la dyslipidémie

sera préconisées si les règles hygiéno-diététiques ne sont pas suffisantes à l'équilibration du bilan lipidique.(69)

Les valeurs cibles préconisées par l'ADA concernant le cholestérol sont :

- Taux de LDL < 100 mg/dL
- Taux de triglycérides < 150 mg/dL
- Taux de HDL > 40 mg/dL pour l'homme et 50 mg/dL pour la femme

4. Le Tabac

En plus d'être un FDRCV bien connu, des études ont retrouvé une association entre la consommation de tabac et la survenue d'un OMD(70), ainsi qu'un risque accru de progression d'une RD, d'où l'intérêt de son sevrage définitif.

B. Photocoagulation Laser dans l'OMD

Le laser maculaire a été le traitement de référence des patients présentant un OMD pendant de nombreuses années avant l'arrivée des traitements intra-vitréens.

1. Indication

Le laser reste tout de même un traitement d'actualité dans :

- Les œdèmes extra-centraux menaçant la fonction visuelle.

L'œdème extra-central est un épaississement de la rétine entouré d'une couronne d'exsudats, appelés exsudats circinés, centrée par des micro-anévrismes à l'origine de phénomènes de diffusion.

- Les macro-anévrismes capillaires, facteurs aggravants d'OMD persistant.
- Les OMD centraux persistant après 6 mois de traitement par IVT lorsque leur localisation est en dehors d'une zone d'un diamètre papillaire centré sur la fovéa.

La photocoagulation au laser peut être réalisée de deux façons :

- Traitement direct d'une fuite : Le laser focal qui traite la ou les zones de fuites (micro-anévrismes et AMIR), après une angiographie à la fluorescéine qui précise les zones d'intérêts.

- Traitement diffus : photocoagulation en " quinconce " périfovéolaire non confluent (dite " en grille " ou « grid maculaire »), qui traite de façon plus éparse la zone épaissie de la rétine.

2. Effets secondaires

L'effet secondaire principal est l'agrandissement des cicatrices dans le temps avec risque de scotome, de baisse d'acuité visuelle centrale, d'anomalies de la vision des couleurs, et diminution de la sensibilité aux contrastes (71).

Les autres effets secondaires sont moins fréquents : fibrose sous rétinienne ou néovascularisation sur les cicatrices en cas d'impacts au niveau de la membrane de Bruch.

L'utilisation de paramètres peu agressifs en évitant la zone correspondant à un diamètre papillaire centrée sur la fovéa est indispensable afin de prévenir ces effets indésirables, ainsi que le repérage de la zone à traiter afin de ne pas réaliser d'impacts accidentels.

L'efficacité du laser n'est visible que plusieurs mois après sa réalisation.

3. Nouveaux lasers :

a. Le laser PASCAL®

Il permet de délivrer plusieurs impacts en un coup. Le temps de délivrance étant diminué, la diffusion thermique est moindre (réduction du risque d'extension des cicatrices).

b. Le laser NAVILAS®

Système Laser non-contact associé à un eye-tracker qui lui permet de s'affranchir des mouvements oculaires du patient. Les impacts sont réalisés à partir d'images obtenues par l'appareil à l'aide d'une caméra. Sa précision serait meilleure avec 92% d'atteinte des microanévrismes repérés contre 72% avec la technique traditionnelle (72), et il pourrait permettre de diminuer le nombre d'IVT (73).

c. Le laser micropulse

Les lasers conventionnels émettent un faisceau continu. Ici, le laser micropulse délivre des impacts de l'ordre de la milli ou microseconde. Ceci permettrait de limiter l'effet thermique et les dégâts occasionnés sur la rétine en étant aussi efficace. (74)

Ses inconvénients sont l'incapacité de voir au moment de la délivrance un effet sur la rétine prouvant une énergie délivrée, ainsi que l'absence de consensus sur l'irradiance nécessaire.

C. Les anti-VEGF actuels

Les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge de l'OMD et sont considérés aujourd'hui dans les recommandations comme traitement de référence.

Dans cette pathologie, le rôle des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire, et en particulier le VEGF, a été démontré dans plusieurs études, que ce soit pour le développement ou pour l'évolution de la maladie : Il est impliqué dans la physiopathogénie de l'OMD notamment par l'augmentation du passage liquidien para et trans-cellulaire (cf. physiopathologie).

Les molécules inhibant ce facteur de croissance, administrées par IVT, ont été les premières à obtenir leur AMM pour le traitement de l'OMD associé à une baisse d'acuité visuelle significative :

- En 2012 le ranibizumab (Lucentis®), un anti-VEGF.
- En 2015 l'aflibercept (Eyléa®) qui lui est un VEGF-trap.
- Le bévacizumab (Avastin®) est lui utilisé hors AMM dans certains pays, dont la France.

1. Ranibizumab (Lucentis®)

Le ranibizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé, commercialisé à la posologie de 0,5mg. Son fragment Fab inhibe spécifiquement le VEGF-A.

Son efficacité et sa supériorité au laser maculaire ont été démontré, alors qu'il était le traitement de référence de l'OMD, et son instauration doit être précoce afin de ne pas entraver la récupération visuelle (75)(76)(77)(78) (79) (RESTORE, DRCR.net, RETAIN, RISE et OLE).

2. Aflibercept (Eylea®)

L'aflibercept est un anti-VEGF-trap, protéine de fusion recombinée humaine qui se lie au VEGF-A de façon non spécifique, du fait de sa fixation au VEGF-B et au Placental Growth Factor (PGF). Tout comme le ranibizumab, il a fait preuve de sa supériorité au laser maculaire d'un point de vue fonctionnel et anatomique (Gain d'acuité visuelle et diminution de l'EMC), dans plusieurs études (VIVID et VISTA, ENDURANCE, CLARITY). Aussi, le profil de tolérance était satisfaisant, sans différence significative entre les différents groupes de traitement lors de ces études (80)(81)(82).

3. Bevacizumab

Bevacizumab est une immunoglobuline G (IgG) monoclonale recombinée humanisée avec une forte affinité pour le VEGF-A. Ce produit approuvé dans de nombreux pays pour le traitement systémique de différents types de cancers (notamment colo-rectal) est également utilisé hors AMM dans certaines atteintes oculaires dont l'OMD.

Plusieurs études, notamment certaines contrôlées randomisées, ont montré l'efficacité du bevacizumab dans le traitement de l'OMD, sa supériorité au laser maculaire (BOLT) (83)(84) et sa non infériorité par rapport à l'implant de dexaméthasone d'après l'étude BEVORDEX (85). Il n'a cependant pas l'AMM en France dans le traitement de l'OMD, et son utilisation, comme tout produit utilisé hors AMM, est associé à un risque potentiellement plus élevé, car il n'a pas subi toutes les procédures réglementaires pour l'homologation.

4. Protocole

A ce jour, les anti-VEGF (Ranibizumab ou Aflibercept) sont recommandés sans distinction par la SFO en monothérapie en première ligne dans le traitement de l'OMD, d'autant plus en cas d'ischémie rétinienne périphérique ou d'une rubéose irienne ; ou en cas de contre-indication à un implant de corticoïde.

Une phase « d'induction » est recommandée, et comporte une injection mensuelle pendant cinq mois actuellement (initialement 3 mois), et un traitement intensif sera instauré la première année. Si le patient est répondeur (réponse évaluée sur l'AV et l'EMC), des injections mensuelles seront poursuivies jusqu'à obtention et stabilisation de l'acuité visuelle maximale et/ou réduction maximale de l'EMC.

La phase d'entretien est réalisée soit en « pro re nata » (PRN) ou en « treat and extend ».

Les contre indications aux anti-VEGF sont principalement un antécédent cardiovasculaire récent (<3mois) et une grossesse en cours.

De manière générale, si le patient est non répondeur (anatomique et/ou fonctionnel) à une de ces molécules, le praticien procédera à un switch thérapeutique de la même classe ou par une corticothérapie intra-vitréenne.

D. Corticoïdes en implant intra-vitréen

Environ 30% des patients qui présentent un OMD sont « non-répondeurs » au traitement par anti-VEGF (86)(87). Ceci peut s'expliquer par :

- Un taux normal de VEGF, chez 25 à 30% des patients (88).
- La physiopathologie même de l'OMD avec les nombreuses voies impliquant les cytokines pro-inflammatoires.

Devant ces constats, le développement et la mise sur le marché d'implant à base d'anti-inflammatoire stéroïdien (corticoïdes) a vu le jour.

1. Mode d'action

Les corticoïdes, agonistes sélectifs des récepteurs glucocorticoïdes, sont efficaces du fait de leur nombreuses actions nucléaires et cytoplasmiques :

- Anti-inflammatoire : réduction de la concentration et l'activité des cytokines inflammatoires, en diminuant l'expression de médiateurs (prostaglandines, leucotriènes...), et de molécules pro-inflammatoires (VEGF-alpha, IL-6, ICAM1 (89), protéine NFκB (90)).
- Anti-angiogénique : Stabilisation de la vascularisation rétinienne par diminution de la perméabilité vasculaire (rétablissant l'intégrité des jonctions serrées de la BHR) en inhibant l'expression du VEGF. Une vasoconstriction est également induite (91)(92)(89).
- Action anti-apoptotique, neuroprotectrice lorsqu'ils sont administrés par voie intravitréenne (93).

Ils permettent une diminution de la fréquence de traitement grâce aux corticoïdes à action prolongée.

Le passage systémique des corticoïdes lors d'une IVT est très faible et sans effet indésirable sur l'équilibre glycémique. Il existe néanmoins des effets secondaires fréquents tels que la cataracte secondaire et l'hypertonie intra-oculaire (HTIO), qui limitent son indication aux patients présentant un OMD réfractaire ou pseudophaque.

Trois glucocorticoïdes synthétiques sont utilisés pour le traitement de l'OMD par voie intravitréenne, avec pour chacun un système de relargage prolongé (étant donné leur demi-vie courte) :

- L'acétonide de triamcinolone (triamcinolone) : dissolution lente du principe actif qui est cristallisé.
- La dexaméthasone : relargage progressif du principe actif qui est libéré à partir d'une matrice biodégradable.
- L'acétonide de fluocinolone (fluocinolone) : petit tube en polyimide, matériau non biodégradable, utilisé pour fabriquer les haptiques de certains implants cristalliniens.

Ils ont chacun une puissance relative propre (action anti-inflammatoire) :

Tableau 3 : Puissance relative des différents corticostéroïdes.(10)

Corticostéroïde	Puissance relative
Cortisone	0,8
Cortisol	1
Prednisone	4
Méthylprednisone	5
Triamcinolone	5
Bêtaméthasone	25
Dexaméthasone	25
Fluocinolone	25

En France, seuls les implants de dexaméthasone (Ozurdex®) et d'acétonide de fluocinolone (Iluvien®) ont leur AMM dans le traitement de l'OMD.

2. L'acétonide de triamcinolone (triamcinolone)

La triamcinolone est le premier corticoïde synthétique qui a été étudié pour le traitement de l'OMD en injection intravitréenne (94). Le Kenacort Retard 40® est une suspension de triamcinolone contenant le conservateur chlorure de benzalkonium (BAK).

En France, il n'a pas l'AMM pour une utilisation intravitréenne. En effet, les autres corticoïdes ayant obtenu l'AMM et le remboursement pour le traitement intravitréen de l'OMD possèdent moins d'effets secondaires.

3. Dexaméthasone.

L'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) est un corticoïde développé pour un usage intraoculaire et contient 700 µg de dexaméthasone dans un système de libération progressif par érosion spontanée de polymère, qui est libéré sur 6 mois (95), avec un pic de 1110 ng/g

libéré huit semaines plus tard (96). Il est injecté par un dispositif applicateur prérempli doté d'une aiguille 22G.

L'Ozurdex® a démontré une efficacité dans l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) chez les patients présentant un OMD (97)(98)(99).

a. Indication :

En Europe et depuis 2015, Ozurdex® est indiqué dans l'OMD associé à une baisse visuelle, de première intention chez les patients pseudophaques et chez les patients pour lesquels un traitement non-corticoïde ne convient pas, et de deuxième intention chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non-corticoïde.

b. Les effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sont :

- L'apparition ou l'aggravation d'une cataracte préexistante.
- L'augmentation de la pression intraoculaire, qui limite son usage, mais il a été démontré un rapport bénéfice/risque positif en faveur de l'implant, et un effet non cumulatif (100).

Les effets indésirables plus rares sont :

- Un faible risque d'endophtalmie,
- Une hémorragie intravitréenne (HIV),
- Un mauvais positionnement de l'implant au niveau du cristallin par inadvertance (101)(102),
- Une fragmentation de l'insert (103).

c. Les contres indications

- Un glaucome sévère, sous bithérapie ou mal équilibré.
- Toute situation pouvant être responsable d'une migration en chambre antérieure de l'implant : aphaquie, implant à fixation irienne, iridectomie périphérique de grande taille.
- Un antécédent d'infection oculaire (toxoplasmose, herpès etc.).

4. Acétonide de fluocinolone (fluocinolone).

Principalement utilisée en dermatologie, la fluocinolone est un corticoïde prescrit afin de diminuer l'inflammation et les démangeaisons cutanées. Deux implants de fluocinolone, Retisert® et Iluvien®, ont été étudiés pour le traitement de l'OMD.

Retisert® est un dispositif suturable à la sclère qui libère entre 0,3 et 0,4 µg de fluocinolone par jour pendant environ 3 ans. Différentes études ont démontré que les patients ayant un OMD et traités par un implant Retisert® présentaient significativement moins d'œdème maculaire 3 ans après l'implantation, par comparaison à ceux recevant le traitement de référence. Toutefois, cette différence n'était plus significative à 3 ans (31,1 % versus 20,0 %, $p = 0,1566$). Un taux très élevé de complications (33,8 % de chirurgie filtrante et 91 % de phacoexérèse) n'ont pas permis à ce traitement d'obtenir une AMM.

Iluvien® est le dispositif intravitréen de libération prolongée étudié dans ce propos.

E. Vitrectomie

Plusieurs études ont montré l'intérêt anatomique et fonctionnel de pratiquer une vitrectomie en présence d'un trouble de l'interface vitréo-maculaire important associé à un œdème maculaire (21). Cependant l'intérêt de la vitrectomie en l'absence d'OMD tractionnel n'est lui pas démontré (104).

F. Iluvien® (acétonide de fluocinolone)

1. Généralités et composition (105)

Iluvien® est détenu par Alimera Sciences (États-Unis) et distribué par HORUS Pharma en France. Il s'agit un implant intravitréen permettant une libération de fluocinolone continue dans le vitré.

Chaque implant contient 190 microgrammes d'acétonide de fluocinolone dont le nom est (6 α ,11 β , 16 α) -6,9-difluoro-11,21-dihydroxy-16,17-[(1-méthyléthylidène) bis-(oxy)] -pregna-1,4- diène-3,20-dione et la formule moléculaire C₂₄H₃₀F₂O₆.

Il s'agit d'une poudre microcristalline blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, l'éthanol, le chloroforme et l'acétone, et peu soluble dans l'éther.

L'implant est composé d'un petit tube en polyimide non résorbable, mesurant 3,5mm x 0,37mm, injecté à l'aide d'un applicateur sur mesure équipé d'une aiguille 25G, dont une des extrémités est ouverte permettant la libération de fluocinolone à une dose de 0,2µg/jour.

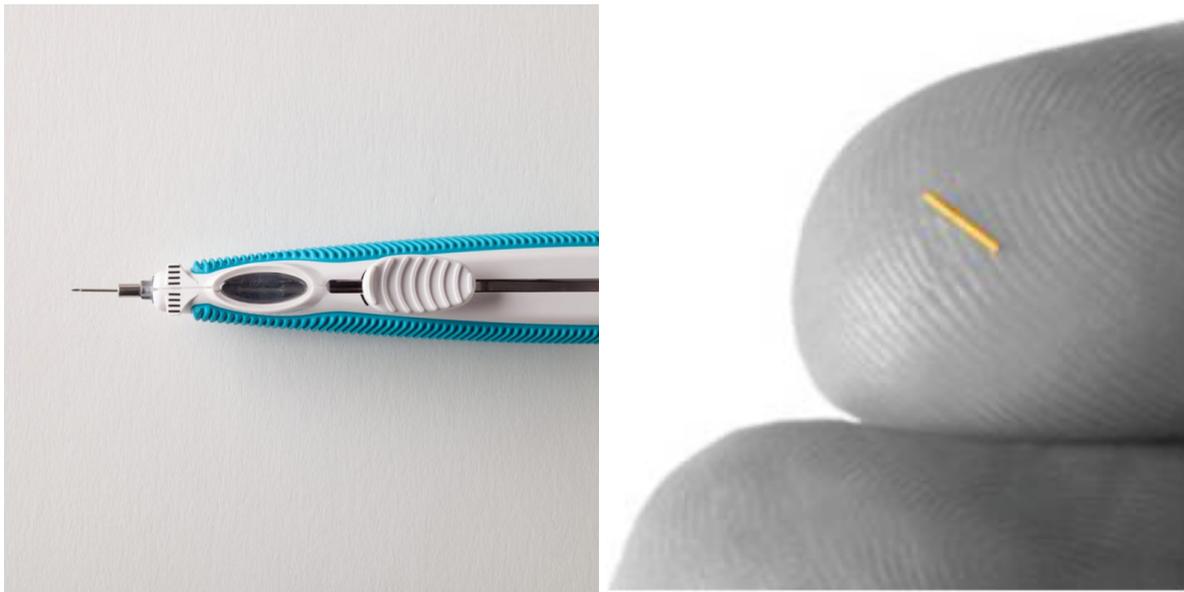


Figure 10 : Injecteur permettant de délivrer un implant de 190 µg d'acétonide de fluocinolone (Iluvien®) et visibilité de l'implant.



Figure 11 : Structure de l'implant d'Iluvien®

2. Efficacité

Les études FAME A et B (Fluocinolone Acetonide for diabetic Macular Edema) (106,107) prospectives, randomisées, multicentriques en double insu et contre placebo, ont testé l'efficacité de la Fluocinolone dans l'OMD, sur 3 groupes dont

- Une injection simulée,
- Une dose à 0,2µg/jour
- Une dose à 0,5µg/jour

Une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 15 lettres à 3 ans a été observée chez 28,7 % des patients traités par 0,2 µg contre 27,8% des patients traités par 0,5 µg et 18,9 % des patients du groupe contrôle (p=0,001).

Une meilleure efficacité a été observée chez les patients présentant un OMD chronique (dont la durée était supérieure à 3 ans) (106). 38% des patients traités par 0,2 µg ont nécessité un traitement hypotonisant et 4,8 % une chirurgie filtrante. Le taux de chirurgie de la cataracte a été de 80,3 % à 3 ans dans ce groupe. Le taux d'effet indésirable était plus élevé dans le groupe dosé à 0,5µg/jour sans gain d'efficacité supérieur : c'est finalement la posologie à 0,2µg/jour qui a donc obtenue l'AMM en juin 2012.

3. Indication, contre-indications

L'Iluvien® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique (≥ 3 ans) lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

Une extension de l'AMM a également été obtenue plus tardivement dans la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil.

Ses contre-indications sont les mêmes que pour l'Ozurdex® : glaucome préexistant, infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée, hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients...

4. Effets indésirables

Comme pour l'Ozurdex®, on note principalement l'apparition ou l'aggravation d'une cataracte préexistante (chirurgie de la cataracte a été nécessaire chez significativement plus de patients ayant reçu Iluvien®, par comparaison aux patients ayant reçu un traitement simulé), et l'augmentation de la pression intraoculaire.

Les autres effets indésirables sont communs aux gestes des IVTs.

5. Pharmacocinétique

L'étude FAMOUS (108) a dosé dans l'humeur aqueuse la concentration en fluocinolone après injection à faible dose (0,2µg/jour, ILUVIEN®), haute dose (0,5µg/jour), et l'implant suturable (0,6µg/jour) : un relargage progressif et continu a été observé avec des concentrations légèrement supérieures à 2 ng/mL pendant 3 mois de façon quasi identique, puis variant de 1,0 à 0,5 ng/L à 36 mois pour l'ILUVIEN®, contre 1,5 à 1ng/L pour la haute dose.

En comparaison, l'Ozurdex® libère immédiatement une dose importante de dexaméthasone, avec un pic de 1110 ng/g huit semaines plus tard.

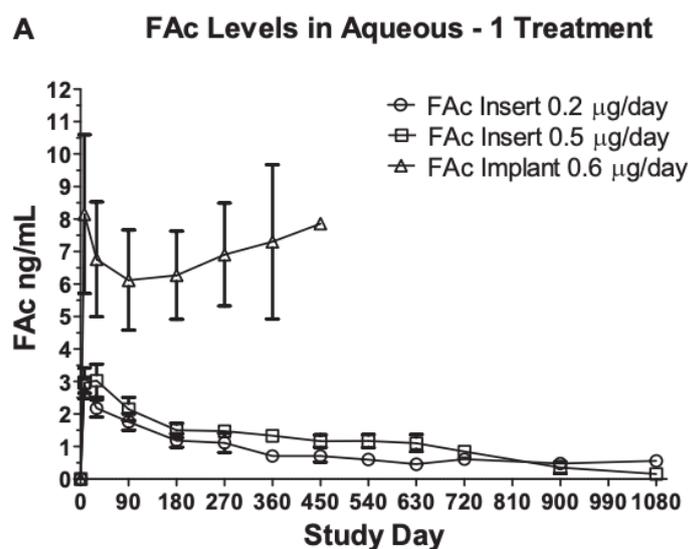


Figure 12 : Pharmacocinétique de libération : concentration de l'AcF en mg dans l'humeur aqueuse pour les patients ayant reçu un implant d'Iluvien® à 0,2 µg/j, 0,5µg/j, et l'implant suturable Retisert®(0,5µg/j) ((100)

6. SMR / ASMR (109)

La Commission de la transparence a évalué ce médicament le 26/06/2013. Elle s'est prononcée de la façon suivante concernant son indication pour l'OMD :

- Le service médical rendu par ILUVIEN®, implant intravitréen, est modéré dans la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab) et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.
- Il apporte une ASMR mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique chronique chez des patients adultes lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante (photocoagulation au laser, ranibizumab).

A propos de son indication dans la prévention de la récurrence d'une uvéite postérieure, son service médical rendu est passé de « modéré » à « important » le 15 septembre 2022.

7. Modalités de prescription

Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit au remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale, qui peuvent être plus restrictives que celle de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), à savoir le traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles (photocoagulation au laser, ranibizumab) est jugée insuffisante et malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète.

8. Prix

En pharmacie de ville, le prix d'un implant d'Iluvien® (honoraire de dispensation de 1,02 € compris) coûte 5877,77 € avec un taux de remboursement passé de 30 à 65% le 15 septembre 2022, après que son service médical rendu soit passé de « modéré » à « important » dans son indication concernant l'uvéïte.

G. Facteurs pronostics et influençant la réponse au traitement

Un des objectifs actuels de la prise en charge de l'OMD est d'évaluer le pronostic visuel d'un patient, et ce grâce à des facteurs prédictifs et les caractéristiques anatomiques pouvant l'influencer.

1. Facteurs généraux influençant positivement la réponse au traitement

- Jeune Age
- DT1 (si sujet jeune)
- Femme enceinte
- Durée d'évolution courte de l'OMD (3,4,5)
- Équilibre glycémique et tensionnel : Meilleure réponse aux anti-VEGF (7)

2. Facteurs locaux influençant péjorativement la réponse au traitement :

- Anomalie de l'interface vitréomaculaire, surtout si composante tractionnelle (10) : des IVTs « test » peuvent être proposées afin d'orienter une indication chirurgicale.
- Atteinte de la rétine externe :
 - o Interruption de la ligne IS-OS ou de la MLE (11)
 - o Exsudats rétrofovéolaires (12)
 - o Cicatrices de laser juxta fovéolaire (14)

A noter que la présence d'un DSR n'influencerait pas le pronostic (13)

- Atteinte de la rétine interne :
 - o DRIL (disorganisation of retinal inner layers) (16)
 - o L'occlusion des capillaires périfovéolaires et l'ischémie maculaire (17,18)

A noter que l'utilisation d'anti-VEGF itérative ne semble pas aggraver l'ischémie maculaire préexistante (19)

- L'épaisseur des couches des cellules ganglionnaires diminuée (21) par apoptose et neurodégénérescence (très précoce)
- Degré d'épaisseur rétinien initial (5).
- Degré d'ischémie périphérique et stade de la RD associée (10, 25).
- Micro-anévrysme volumineux, équivalent de micro-anévrysme, et turn-over des micro-anévrysmes (27).

A noter que les yeux vitrectomisés n'influencent pas la réponse au traitement.

H. Algorithme thérapeutique proposé par le rapport de la SFO de 2016.

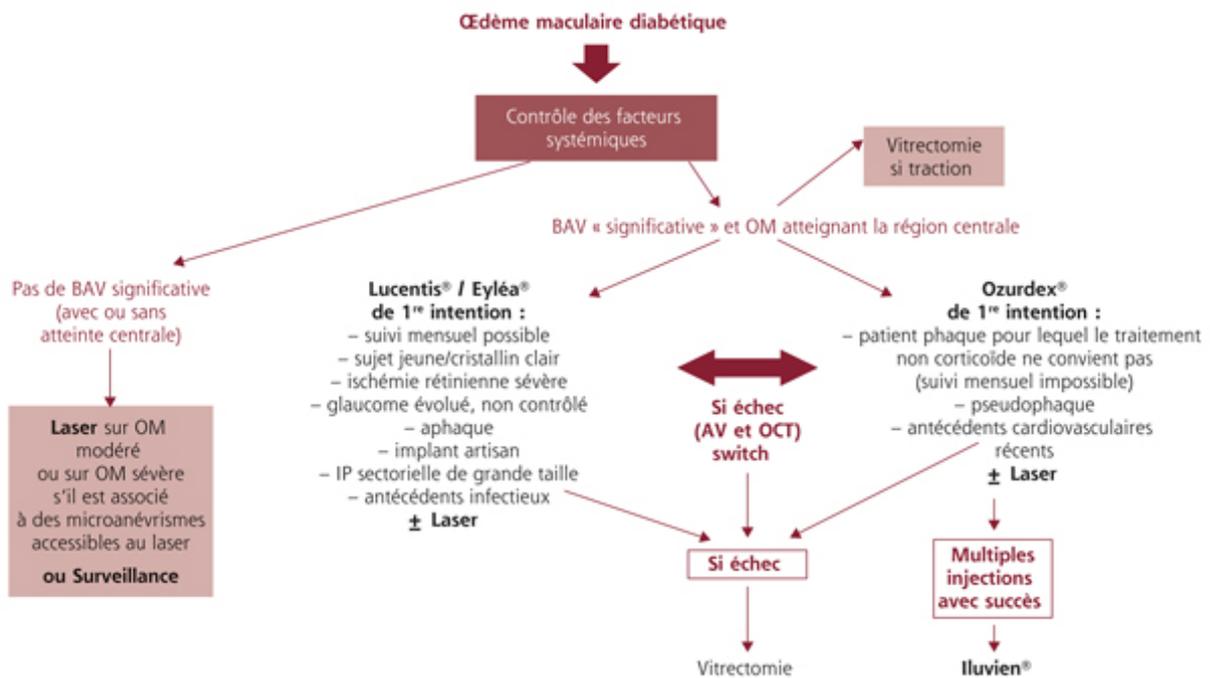


Figure 13 : Algorithme thérapeutique devant un œdème maculaire diabétique proposé par le rapport de la SFO sur l'œdème maculaire diabétique (10)

Outre les recommandations habituelles concernant les anti-VEGF ou l'Ozurdex® qui peuvent tout deux être utilisés en première intention, l'Iluvien® apparait ici en dernière intention après « de multiples injections avec succès » d'Ozurdex®.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

A. Caractéristique de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive, et multicentrique, concernant des patients atteints d'OMD et traités par une injection intra-vitréenne d'Iluvien®, dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Lille, et des centres hospitaliers de Lens, de Dunkerque et de Roubaix.

B. Critères de l'étude

1. D'inclusion

Les patients inclus présentaient les caractéristiques suivantes :

- Diabète de type 1 ou type 2
- Adulte
- Baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD confirmé à l'OCT
- Injection réalisée entre Aout 2019 et Décembre 2021
- Suivi minimum de 18 mois

2. D'exclusion

Les patients exclus étaient ceux présentant :

- une pathologie oculaire autre que le diabète entraînant un œdème maculaire : DMLA, OVCR, télangiectasies maculaires, Irvin Gass...
- Un antécédent dans les 3 mois précédents l'injection d'un traitement par laser focal de l'OMD ou d'une chirurgie oculaire.

Les contre-indications à l'Iluvien® étaient également retenues ici comme critères d'exclusions de l'étude à savoir :

- Aphaquie
- Implant à fixation irienne ou d'une iridectomie périphérique de grande taille
- Antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose, etc.)
- Glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) sévère

Nous n'avons pas exclu, parmi les contre-indications officielles, la présence d'un traitement hypotonisant supérieur à une monothérapie, et un antécédent d'hypertonie oculaire supérieure à 30mmHg après IVT d'un corticostéroïde préalable. Nous avons jugé intéressant d'inclure ces patients afin d'évaluer leur tolérance à l'AcF en vraie vie.

3. De jugement

Le critère de jugement principal était l'efficacité thérapeutique d'un point de vue anatomique, définie par le pourcentage de patient « bon répondeur » dans l'intervalle du 3^{ème} au 9^{ème} mois après l'injection d'AcF, correspondant à une diminution de l'EMC supérieure à 20% par rapport à l'EMC initiale.

Nous avons également analysé les critères de jugement secondaires suivant tout au long du suivi :

- La variation de l'EMC.
- L'amélioration de la MAVAC.
- L'analyse de la MAVAC et de l'EMC en fonction des facteurs de risques systémiques présents à l'inclusion et des signes présents à l'OCT à l'inclusion.
- Les traitements intravitréens adjuvants réalisés : Le pourcentage de patient réinjecté, le délai, la fréquence.
- La tolérance pressionnelle et l'utilisation des traitements hypotonisants.

C. Définition des bons et mauvais répondeurs

Nous avons classé les yeux en « bon » ou « mauvais » répondeur, anatomique ou fonctionnel, en fonction des critères utilisés dans la littérature, afin de pouvoir effectuer des comparaisons avec d'autres études de vraie vie. Nous avons ensuite analysé la corrélation entre les deux catégories.

1. Bons répondeurs

Les bons répondeurs **anatomiques** étaient définis par une diminution $> 20\%$ de l'EMC par rapport à la valeur observée à l'OCT le jour de la consultation où la décision de l'injection a été prise.

Les bons répondeurs **fonctionnels** étaient définis par une diminution en logMAR de l'acuité visuelle $\geq 0,3$ LogMAR (>15 lettres de l'échelle ETDRS).

Afin d'évaluer la stabilité de l'acuité visuelle tout au long du suivi, nous avons également calculer la proportion de patient avec une acuité visuelle dont la variation est inférieure à $0,1$ LogMAR à l'AV maximale avant implant, correspondant à une différence de 5 lettres.

2. Mauvais répondeurs

Les mauvais répondeurs **anatomiques** étaient définis par une augmentation de l'EMC par rapport au jour où la décision d'injection a été prise.

Les mauvais répondeurs **fonctionnels** étaient définis par une diminution en LogMAR de l'acuité visuelle $<0,2$ logMAR (gain <10 lettres).

D. Modalités d'injection

1. Avant l'injection

L'injection intra vitréenne d'Iluvien® est réalisée par un ophtalmologiste expérimenté, sous anesthésie topique à l'oxybuprocaine ou la tétracaïne. La procédure d'injection a été réalisée dans des conditions d'asepsie incluant le port de gants stériles, la désinfection cutanée et des culs de sac conjonctivaux à la Bétadine® 5%, l'utilisation d'un champ opératoire stérile et d'un blépharostat stérile.

L'ajout d'une antibiothérapie par voie locale avant et le jour même de l'injection n'était pas systématique.

L'injection peut se dérouler sous contrôle de la vue comme pour une IVT « standard » ou alors sous microscope opératoire afin de vérifier en temps réel la libération de l'implant dans le vitré.

2. Le geste :

La procédure est réalisée en deux étapes afin de limiter la quantité d'air administrée avec l'implant. (105)

- Vérification par la fenêtre de visualisation de l'applicateur préchargé que celui-ci contient bien l'implant.
- Appuie sur le bouton et translation jusqu'au premier arrêt (repères noirs incurvés), le long de la glissière du bouton. Au premier arrêt, relâcher le bouton qui passera en position UP (sinon ne pas injecter).
- Retrait du capuchon de l'aiguille et vérification de son intégrité.
- Insertion entièrement en une seule fois perpendiculairement à la sclère (pas de tunnelisation) de l'aiguille à 4mm du limbe dans le quadrant temporal inférieur après déplacement de la conjonctive.
- Appuyer fort sur le bouton (préalablement mis en position UP), vers l'avant jusqu'à l'extrémité de la glissière (butée).
- Maintien de la position 5 secondes avant retrait de l'aiguille car contrairement à l'implant d'Ozurdex® qui est propulsé, l'implant d'Iluvien® est lui poussé. Retrait de l'aiguille puis du blépharostat.

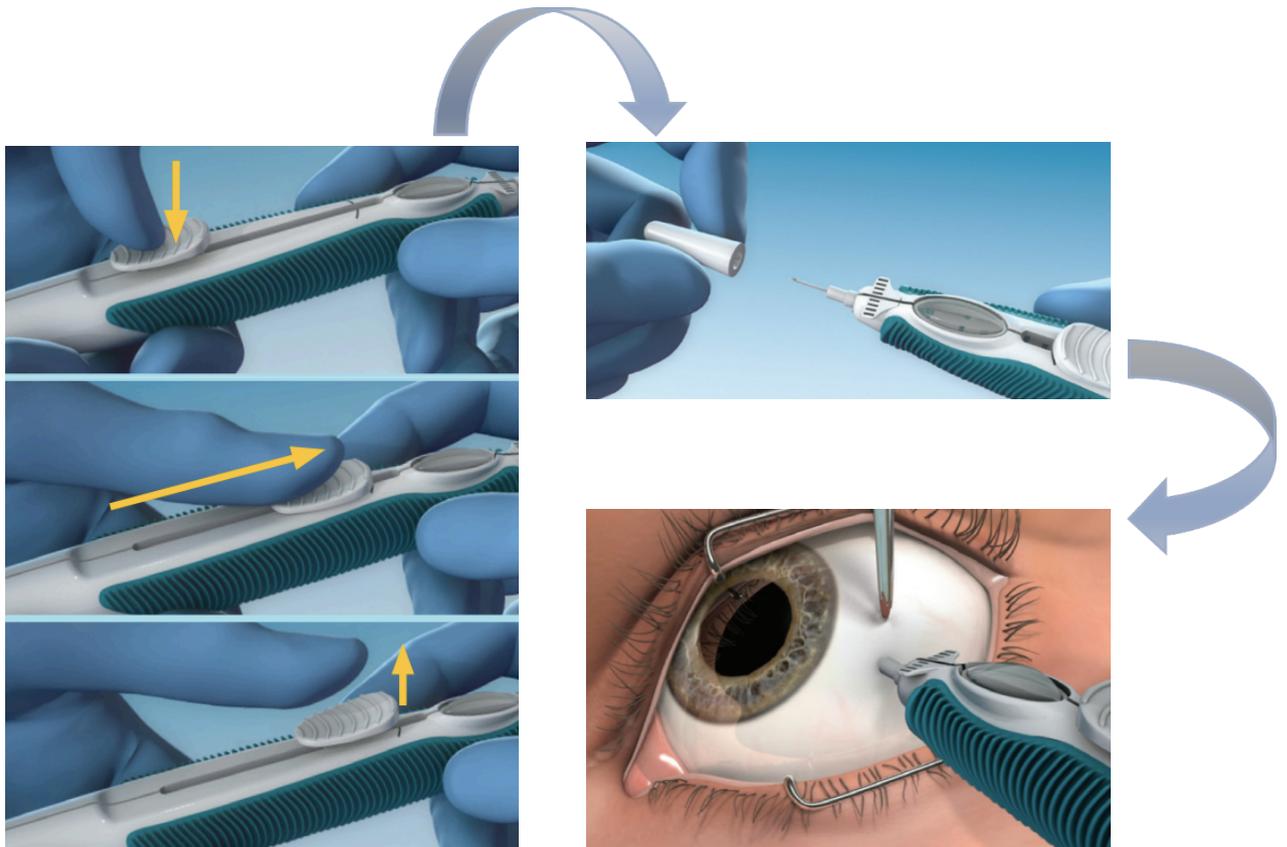


Figure 14 : Procédure d'injection

II. Recueil des données

A. Caractéristiques initiales des patients

1. Situation clinique globale.

Nous avons recueilli le sexe, l'âge, le type de diabète, l'ancienneté du diabète et de l'OMD, le recours à une insulinothérapie, l'HbA1c (%), l'existence d'une HTA comme FDRCV associé.

2. Les antécédents ophtalmologiques à l'inclusion

Nous avons détaillé pour chaque œil inclus la latéralité, le stade de la RD, les antécédents de PPR, photocoagulation maculaire, de chirurgie de la cataracte et de vitrectomie.

Les traitements intra-vitréens ou corticoïdes antérieurs (anti-VEGF ou Dexaméthasone), sous conjonctivale de Triamcinolone.

Un GPAO, un glaucome ou une hypertonie cortico-induite étaient également recherchés.

B. Données utiles au suivi des patients :

1. L'acuité visuelle

Nous avons recueilli l'acuité comme rapporté dans les observations médicales disponibles, chiffrée par l'échelle de MONOYER. Pour permettre son analyse statistique nous avons procédé à une conversion en LogMAR grâce à des tables de conversions.

2. L'épaisseur maculaire centrale et critères anatomiques à l'OCT

Celle-ci correspond à l'épaisseur moyenne centrale après mapping de la région maculaire dans les 1000 μ centraux.

Chaque OCT a été vérifié afin que le centre fovéolaire détecté automatiquement corresponde réellement à la fovéa et non pas à une dépression quelconque parmi un œdème maculaire diffus.

La présence des critères pouvant être considérés comme des facteurs pronostics a été recherché, notamment la présence :

- D'un DSR
- D'un trouble de l'interface vitréomaculaire : MER ou TVM,
- D'une désorganisation des couches internes de la rétine (DRIL),
- De l'altération de la ligne ellipsoïde (IS/OS),
- La présence de logette centrale, parfois appelée éversion fovéale étant donné l'inversion de la courbure fovéolaire qu'elle provoque.

3. La pression intra oculaire

Nous avons recueilli systématiquement la PIO, mesurée dans la majorité des cas par tonomètre à air. Quand celle-ci été recontrôlée à l'aplanation, cette nouvelle valeur était alors considérée comme plus fiable et donc intégrée dans nos données.

Nous avons réparti les yeux selon leur statut pressionnel en 4 catégories, et ce à l'inclusion (antécédents d'HTIO) et lors du suivi (apparition ou réapparition d'HTIO)

- PIO <21
- HTIO [21-25]
- HTIO [26-30]
- HTIO >30

C. Rythme de suivi

Les patients ayant été suivi à des rythmes différents dans chaque centre et entre chaque praticien, le type de l'étude rétrospective nous amène à simplifier le recueil en regroupant les consultations en période de visite « V », afin de pouvoir comparer les yeux entre eux, comme suit :

J0 : Consultation pendant laquelle la décision d'injection a été prise, dernière consultation avant injection.

VM1 : Période de visite entre 2 et 8 semaines

VM3 : entre 9 semaines et 4 mois

VM6 : entre 5 et 7 mois

VM9 : entre 8 et 10 mois

VM12 : entre 11 et 13 mois

VM15 : entre 14 et 16 mois

VM18 : entre 17 et 19 mois

VM21 : entre 20 et 22 mois

VM24 : entre 23 et 25 mois

VM27 : entre 26 et 28 mois

VM30 : entre 29 et 31 mois

VM33 : entre 32 et 34 mois

Nous rappelons que la période de suivi de ces patients a été perturbée par la survenue de la pandémie au SARS-COV2, ce qui a provoqué une absence accrue aux consultations de contrôle surtout pendant la période du 1^{er} confinement entre mars et mai 2020. L'importance

de l'absentéisme s'explique par les recommandations officielles émises par les autorités sanitaires compétentes, notamment la société française d'ophtalmologie et l'académie française d'ophtalmologie le 15 mars 2020 : « Les établissements publics de santé ont eu ordre d'annuler tout acte médicochirurgical non urgent sans perte de chance pour le patient, ce qui se traduit en pratique par l'annulation de toute la chirurgie froide et des consultations non urgentes », (110) incluant de ce fait les patients diabétiques chroniques, en général polypathologiques et considérés comme à risque de forme grave de COVID.

D. Traitements adjuvants

1. Traitement hypotonisant

Nous avons recherché dans l'histoire des patients et dans leur suivi l'existence préalable ou l'introduction d'un traitement hypotonisant, sa classe thérapeutique, le nombre de principes actifs (mono, bi, tri, quadrithérapie), l'adjonction d'une thérapeutique par voie orale ou intraveineuse (diamox...), ainsi que les complications liées à ces thérapeutiques.

La notion de tout type de traitement laser ou chirurgicaux à visée hypotonisante a été recherchée.

2. Injections adjuvantes.

Il s'agit du recours à d'autres injections intra-vitréennes, soit d'une classe thérapeutique différente soit du même produit.

Elles ont été réparties de différentes façons :

- En deux catégories en fonction de la cause qui était soit considérée comme une récurrence soit une inefficacité.
- En fonction du type de molécule utilisée : Anti-VEGF, Dexaméthasone, Triamcinolone.

Ces critères étaient laissés à l'appréciation du médecin en charge du patient et pouvaient ainsi varier d'un patient à un autre, selon des critères anatomiques, fonctionnels et en fonction du profil de tolérance.

Nous avons calculé le nombre et l'intervalle entre ces traitements adjuvants et l'avons comparé à l'intervalle avant inclusion afin d'évaluer si l'implant d'Iluvien®, même s'il n'est pas efficace seul, a un impact sur la fréquence d'injection d'autres produits intravitréens.

Nous avons répertorié les patients ayant été injectés à nouveau par Iluvien® en rapportant le délai par rapport au premier implant AcF, la cause, et l'intervalle si plusieurs injections avaient été réalisées.

3. Laser monochromatique

Nous avons recueilli la réalisation avant inclusion et pendant le suivi de traitement laser, notamment focal, en rapportant la cause, ou de PPR.

E. Complications

Toutes les complications en lien avec l'injection ont été recherchées, notamment un échec technique d'injection, l'apparition d'une HIV, une hypertonie aigue ou hypotonie, une endophalmie...

Les complications liées au principe actif d'Acétonide de Fluocinolone étaient recherchées. Nous avons également observé s'il était survenu des complications liées indirectement au produit injecté, du fait des traitements adjuvants ayant été nécessaires pour gérer les effets indésirables du traitements (hypotonisants...).

III. Analyses statistiques

Nous avons fait appel à l'unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management du CHU de Lille afin d'analyser les données.

A. Particularités

1. L'AV

Elle a été convertie en unité logMAR avant analyse. En effet, l'échelle de Monoyer n'est pas linéaire et donc non exploitable pour l'analyse statistique. L'échelle logMAR est linéaire logarithmique et nous a donc permis la réalisation de statistiques, car l'intervalle entre les lignes est alors rendu régulier, ce qui permet le calcul de moyennes.

Son intérêt est également de pouvoir prendre en compte des acuités visuelles < 0 lettres, non chiffrables en ETDRS.

Il existe néanmoins deux inconvénients à cette conversion :

- Le fait que certains chiffres d'acuité visuelle différents en MONOYER correspondent à des acuités visuelles identiques en LogMAR (notamment 7/10 et 8/10^e qui correspondent à +0,1 logMAR et 9/10 et 10/10^e qui correspondent à 0)
- Le fait que les acuités visuelles basses $< 1/10$ en MONOYER soient souvent approximatives dans la pratique courante (1/10, 1/20 puis facilement CLD1, CLD2, puis VBLM) alors qu'en LogMAR elles sont très précises.

2. L'EMC

Le suivi a été réalisé pour chaque patient sur le même OCT mais chaque service utilisait une machine de marque différente.

Nous avons donc analysé, pour les analyses statistiques, non pas la variable quantitative telle quelle mais plutôt sa variation en pourcentage par rapport à la valeur initiale chez un même patient, pour se défaire de ce biais lié à une quantification différente en fonction de la machine.

L'EMC moyenne a été calculé pour chacun des OCT utilisés à J0, au 12,18 et 24^{ème} mois.

- Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany
- Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, USA
- Swept Source, Topcon Corporation, TopCon Japan

B. Population

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

C. Analyse de l'efficacité

L'évolution de la variation relative de l'EMC (par rapport à J0) a été illustrée par une courbe lissée (régression non paramétrique de loess) et évaluée à l'aide d'un modèle de régression linéaire mixte à coefficient aléatoire (intercept et pente) tenant compte de la corrélation entre les 2 yeux d'un même patient (effet aléatoire « patient »). Pour les coefficients aléatoires, nous avons choisi une matrice de covariance non structurée.

L'évolution de l'acuité visuelle en logMAR a été décrite et évaluée à l'aide des mêmes méthodes que pour la variation relative de la CRT.

L'association entre l'évolution de l'acuité visuelle et l'évolution de l'HbA1c a été évaluée à l'aide d'un modèle de régression linéaire mixte à coefficient aléatoire (intercept et pente) ajusté sur le temps, en tenant compte de la corrélation entre les 2 yeux d'un même patient.

La recherche des facteurs associés à la variation relative de la CRT entre J0 et les périodes de visites entre le 3^{ème} et le 9^{ème} mois a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression linéaire mixte incluant un effet aléatoire « patient ». La magnitude des différences a été évaluée par le calcul des tailles d'effets (coefficients de régression) et leurs intervalles de confiance à 95%. La recherche des facteurs associés à la variation de l'acuité visuelle entre J0 et M3-M9 et la recherche des facteurs associés au délai de réinjection chez les patients réinjectés ont été réalisées à l'aide des mêmes modèles que pour la variation relative de la CRT.

L'association entre le fait d'être bon répondeur anatomique et le fait d'être bon répondeur fonctionnel aux périodes des 3 au 9^{ème} mois et celle des 18 au 24^{ème} mois a été étudiée à l'aide du test exact de Fisher.

L'acuité visuelle à J0 a été comparée entre les bons répondeurs fonctionnels et les autres à l'aide du test U de Mann-Whitney. Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

D. Autres analyses

Le risque d'apparition d'une HTO a été comparée entre les yeux ayant un antécédent d'hypertension et ceux n'en ayant pas à l'aide d'un modèle de régression linéaire mixte généralisé incluant un effet aléatoire « patient ».

La variation du rapport du nombre de visites sur la durée de suivi entre avant et après l'injection a été évaluée à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance incluant un effet aléatoire patient.

Chez les patients injectés par anti-VEGF, la différence entre l'intervalle entre chaque injection avant et après inclusion a été évaluée à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance incluant un effet aléatoire patient, de même chez les patients injectés par Ozurdex®.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

V. Éthique

Cette étude, étant rétrospective, anonyme et récoltant des données de consultations de routine, le consentement écrit des patients n'était pas nécessaire.

Concernant les injections intra vitréennes, il est obligatoire pour chaque patient de signer une fiche de consentement éclairé avant de démarrer un protocole d'injection intra-vitréenne. Ce consentement est à réitérer annuellement.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population

A. Suivi et recueil

Nous avons analysé les données de 28 patients et 44 yeux.

16 patients ont été injectés dans les deux yeux : 10 de manière différée et 6 le même jour.

La durée de suivi était au minimum de 18mois (critère d'inclusion). 70,5% des yeux (N=31) ont été suivi au moins 24mois, 10 yeux jusqu'à 30mois et 5 yeux ont été suivi plus de 30mois avec une durée de suivi maximale de 34mois.

Le délai de suivi moyen était de 25.4 ± 4.4 mois, et le nombre moyen de visite après injection était de $8 \pm 2,7$.

La 1^{ère} injection répertoriée a été réalisée à Lille en septembre 2019, suivie en octobre 2019 par les centres hospitaliers de Dunkerque et Lens et en janvier 2020 au centre hospitalier de Roubaix. La fin du recueil des données a été fixé le 30 juillet 2022.

B. Population et antécédents.

Les patients incus étaient 60,7% de femmes (17) avec un âge moyen de 70ans [49-82ans].

Concernant les facteurs de risques de déséquilibre glycémique, 50% des patients étaient sous insuline (dont seulement 1 patient était diabétique de type 1), et 67,9% de patient hypertendus traités. L'hémoglobine glyquée était en moyenne $7,4\text{g/dL} \pm 0,8$.

Les patients étaient atteints en moyenne d'un diabète depuis 20ans [6-36ans] et d'OMD depuis 7,5 années [3ans-12ans]. Pour 90,9% des patients l'OMD était bilatéral et le stade de la rétinopathie diabétique associé pendant le suivi était répartie comme suit :

- Absente : 18%
- Minimale : 54,5%
- Modérée : 27%
- Sévère : Aucun

Parmi les autres antécédents ophtalmologiques avant l'inclusion, nous avons retrouvé :

- Une vitrectomie sur 9 yeux (20,5%).
- Une panphotocoagulation, réalisé sur 39 yeux (88,63%) avec une moyenne de 3.8 ± 0.9 séances par œil, alors qu'un Grid maculaire l'avait été sur 13 yeux (29,54%).
- Pour six yeux la réalisation d'une injection sous conjonctivale de Triamcinolone (13,63%) : 4 n'ont reçu qu'une seule injection, et 2 yeux 2^{ème} injections.

C. Injections intra-vitréennes avant l'Iluvien®.

Des anti-VEGF ont été utilisés pour 34 yeux : En moyenne 13.1 ± 9.7 injections ont été réalisées sur une durée moyenne de 24 mois (± 21.0) avec un intervalle médian entre les IVT de 1.5 mois (1.0 ; 2.0).

Tous les yeux inclus avaient bénéficié d'au moins une injection d'Ozurdex® avant l'inclusion. Sur les 42 yeux dont cette donnée a pu être analysé, 38 en avaient bénéficié en moyenne 4.7 ± 2.7 [1-14] sur une durée de 23.9 ± 15.3 mois avec un intervalle médian de 5 mois (4.0 ; 6.0) entre chaque injection et un nombre de visite médian de 7.0 (5.0 ; 11.0).

Quatre yeux n'avaient eu qu'une seule IVT d'Ozurdex® avant inclusion ; Deux patients étaient adressés sans précision sur le nombre d'IVT.

D. Critères OCT

Les facteurs considérés comme de mauvais pronostics dans la littérature ont été recherchés :

Tableau 4 : Critères OCT avant inclusion

Critère OCT	Pourcentage
DRIL	10 (22,7%)
DSR	9 (20,5%)
TVM	7 (15,9%)
MER	12 (27,3%)
Logette centrale / Éversion fovéale.	20 (52,3%)
OMC	33 (75%)
Altération IS-OS	25 (56,8%)
Points hyper-réfectifs	28 (63,6%)

Une majorité de patient (75%) présentait un œdème maculaire cystoïde, forme habituelle de l'œdème maculaire du sujet diabétique, ainsi que des points hyper-réfectifs (63,6%).

La présence d'une TVM était le critère le moins fréquent (15,9%), suivi d'un DSR (20,5%) puis de DRIL (22,7%)

La présence d'un phénotype avec logette centrale prédominante, et l'altération de l'IS-OS, étaient présents chez une moitié de patient (respectivement 52,3% et 56,8%).

Étant donné l'utilisation d'OCT différent, nous avons réalisé une comparaison de l'EMC à différent moment du suivi.

Tableau 5 : Valeur moyenne de l'EMC (μm) en fonction de l'OCT utilisé, à J0, M12, M18, M24.

	J0	VM12	VM18	VM24
Heidelberg (μm)	436	343	340	408
Topcon RS 3000 (μm)	507	498	505	458
Canon oct-hs100 (μm)	336	313	302	327

II. Efficacité

A. Efficacité anatomique

1. Variation de l'EMC au cours du suivi

Nous avons rapporté pour chaque rendez-vous de contrôle le pourcentage de diminution moyen par rapport à la valeur initiale avant injection, l'écart-type, le minimum et maximum.

Tableau 6 : Variation de l'EMC au cours du suivi

	% moyen de diminution ± Écart type	Variation Maximum / Minimum	Nombre d'yeux
VM1	-8,8 ± 22,9	-55.2 59.0	31
VM3	-12,7 ± 19,2	-63.8 17.6	33
VM6	-7,5 ± 26,2	-54.8 54.4	28
VM9	-12,5 ± 22,8	-62.3 38.6	35
VM12	-6,5 ± 27,8	-56.3 97.2	38
VM15	-13,7 ± 20,0	-50.2 20.1	31
VM18	-8,2 ± 26,8	-53.9 76.7	35
VM21	-9,7 ± 29,1	-49.4 109.2	29
VM24	-2,1 ± 36,0	-51.7 120.0	27
M27	-7,6 ± 21,6	-29.4 32.4	17
M30	-14,9 ± 19,8	-29.4 32.4	11
M33	-10.60 ± 18.1	-26.74 17.12	5

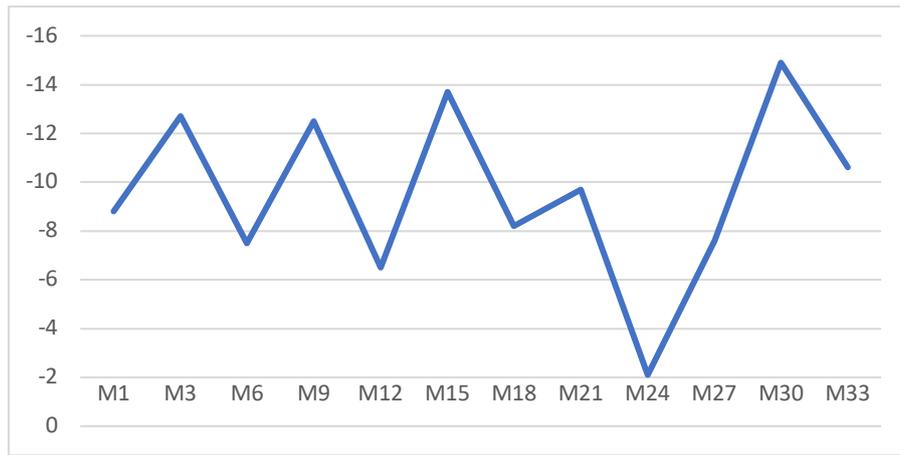


Figure 15 : Pourcentage de diminution de l'EMC

L'efficacité anatomique est déjà constatée au 3^{ème} mois avec une diminution de l'EMC de 12,7%. Par la suite, la diminution de l'EMC était la plus importante au 9^{ème} mois (12,5%), au 15^{ème} mois (13,7%) et enfin au 30^{ème} mois (14,9%, mais sur un nombre restreint de 11 yeux)

Globalement, la diminution de l'EMC était comprise entre 6,5% et 14,9% en dehors du 24^{ème} mois, ou elle n'était que de 2,1%.

Sur l'intervalle du 3^{ème} au 9^{ème} mois, la diminution était de 9,14% en moyenne (± 27.2) et de 9,6% sur l'ensemble du suivi

Dans l'intervalle du 18^{ème} au 24^{ème} mois, la diminution n'était plus que de 6,7%.

Tableau 7 : Variation quantitative de l'EMC

	EMC moyenne (μm) et écart type	Écart type	Nombre d'yeux
J0	412,6	± 134.8	44
VM1	346	± 118.9	31
VM3	345	± 116.1	33
VM6	352	± 129.9	28
VM9	336	± 126.9	35
VM12	366	± 120.7	38
VM15	329	± 86.0	31
VM18	372	± 137.2	35
VM21	352	± 113.2	29
VM24	378	± 135.6	27
VM27	310	± 81.3	17
VM30	347	± 141.8	11
VM33	277	± 66.0	5

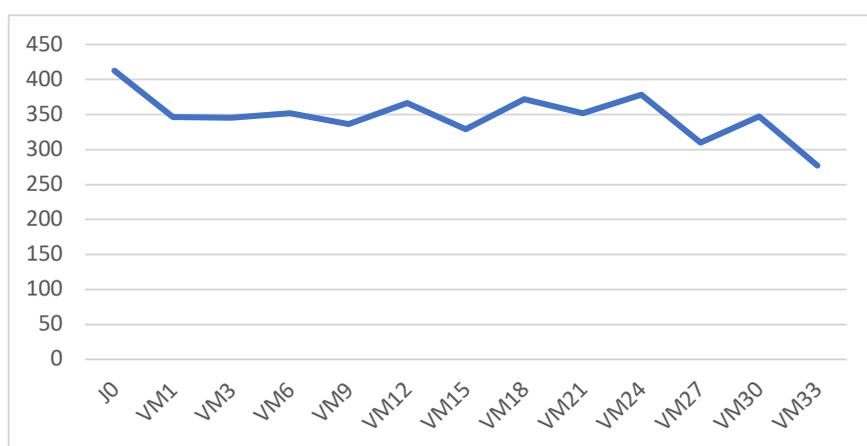


Figure 16 : Courbe représentant la variation quantitative de l'EMC au cours du suivi.

Les valeurs moyenne les plus basses sont retrouvés la 3^{ème} année, notamment à la visite du 27^e et du 33^{ème} mois.

Remarquons que l'EMC moyenne n'atteint jamais à nouveau celle observée initialement.

2. Classification en fonction de la réponse anatomique.

Nous avons défini trois catégories de patient en fonction du pourcentage de variation de l'EMC par rapport à la valeur initiale :

- « Bon répondeur » : diminution de l'EMC supérieure ou égale à 20%
- « Mauvais répondeurs » : Augmentation de l'EMC
- « Moyennement répondeur » : Diminution de l'EMC mais <20%

Tableau 8 : Répartition en fonction de la réponse anatomique

	Nombre d'yeux	Bon répondeurs	Mauvais répondeur	Moyennement répondeur
VM1	31	25,8	19,4	54,8
VM3	33	30,3	24,2	45,5
VM6	28	32,1	28,6	39,3
VM9	35	31,4	31,4	37,2
VM12	38	26,3	44,7	29
VM15	31	32,3	22,6	45,1
VM18	35	34,3	25,7	40
VM21	29	34,5	24,1	41,4
VM24	27	29,6	44,4	26
VM27	17	35,3	17,6	47,1
VM30	11	72,7	18,2	9,1
VM33	5	40	20	40

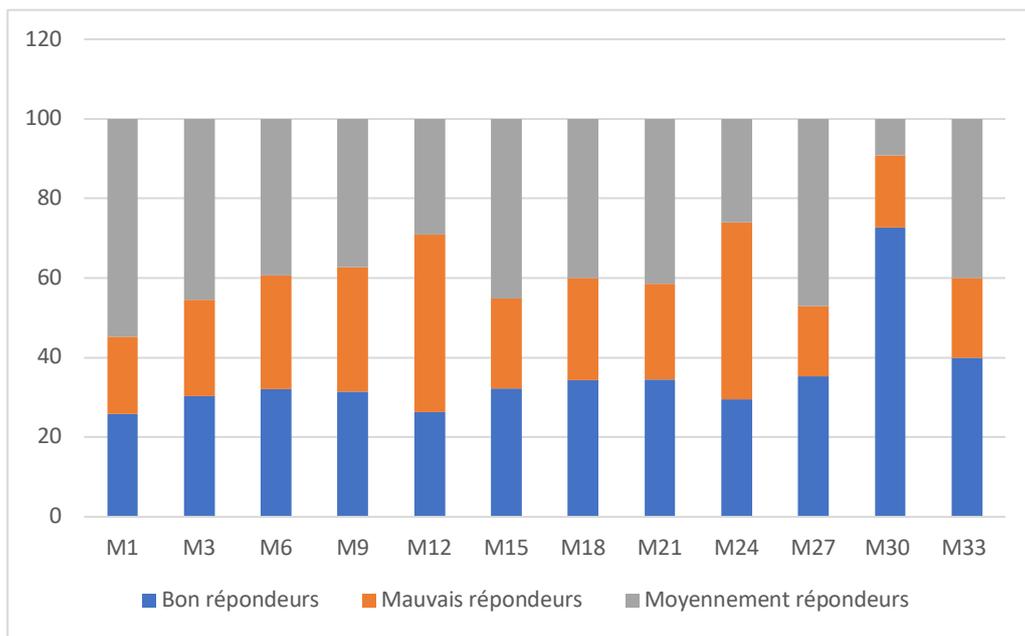


Figure 17 : Répartition en fonction de la réponse anatomique

La première année, le pourcentage le plus élevé de bon répondeur a été observé au 6^{ème} mois (32,1%), et la plus faible proportion de patient mauvais répondeur au 12^{ème} mois.

Les deux premières années le taux de bon répondeur reste compris entre 25,8 à 35,4%.

Nous observons un taux de bon répondeur plus important au 30^{ème} mois mais pour un faible nombre d'yeux restant (N=11)

Dans l'intervalle du 3^{ème} au 9^{ème} mois, 35,7% (n=15) yeux étaient bon répondeurs et 38,1% (n=16) de mauvais répondeurs. Dans l'intervalle entre le 18^{ème} et le 24^{ème} mois, les chiffres étaient de 38,6% (17) de bons répondeurs comme de mauvais.

B. Efficacité fonctionnelle

1. Évolution de la MAVAC pendant le suivi

L'acuité visuelle augmente dès le premier mois de 5 lettres (-0,1logMAR) pour attendre un pic d'acuité visuelle au 6^{ème} mois avec +9,5 lettres lues en moyenne. Le gain reste compris entre +2,5 et +11,5 lettres pendant le suivi avec des valeurs plus faibles aux 24^{ème} et 27^{ème} mois (+4 lettres) et un gain minimum au 33^e mois (+2,5 lettres).

Tableau 9 : évolution et gain en acuité visuelle pendant le suivi

	Nombre d'yeux	MAVAC moyenne	Variation en LogMAR	Gain en Lettre (ETDRS)
J0	44	0.67 ± 0.55	-	
VM1	26	0.57 ± 0.55	-0,1	+5
VM3	30	0.54 ± 0.63	-0,13	+6,5
VM6	28	0.48 ± 0.53	-0,19	+9,5
VM9	35	0.53 ± 0.63	-0,14	+7
VM12	36	0.51 ± 0.51	-0,16	+8
VM15	31	0.5 ± 0.56	-0,17	+8,5
VM18	37	0.56 ± 0.57	-0,11	+5,5
VM21	27	0.56 ± 0.48	-0,11	+5,5
VM24	29	0.59 ± 0.62	-0.08	+4
VM27	15	0.44 ± 0.58	-0,23	+11,5
VM30	10	0.59 ± 0.70	-0,08	+4
VM33	6	0.62 ± 0.86	-0,05	+2,5

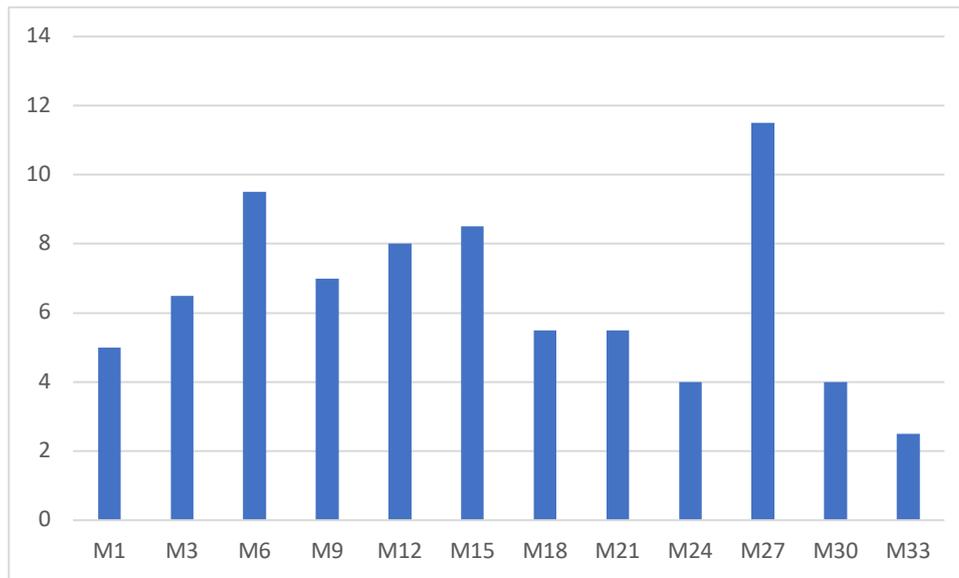


Figure 18 : Gain en Lettre

L'acuité visuelle était tout au long du suivi stable, c'est-à-dire avec une variation inférieure à 5 lettres (<0,1 logMAR) par rapport à l'acuité visuelle maximale obtenue, pour une majorité des yeux et sans franche fluctuation. La valeur minimum était de 75% et le maximum de 90,9% d'yeux.

Tableau 10 : Pourcentage d'yeux ayant une acuité visuelle stable

Mois	VM1	VM3	VM6	VM9	VM12	VM15	VM18	VM21	VM24	VM27	VM30	VM33
Pourcentage %	82.8	86.7	82.8	80	86.5	80.6	89.5	88.9	80	75	90.9	83,3
Nombre d'yeux	24	26	24	28	32	25	34	24	24	12	10	5

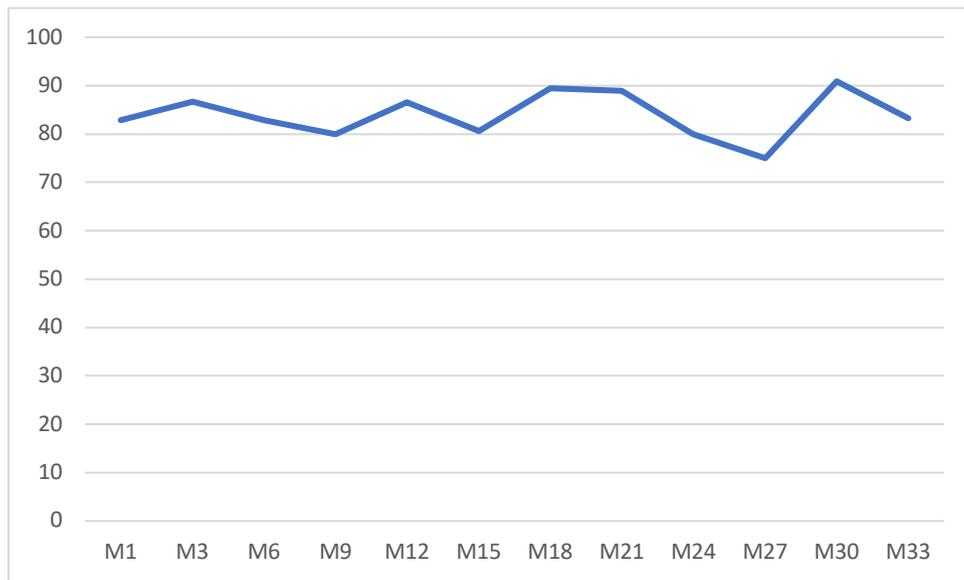


Figure 19 : Pourcentage d'yeux ayant une acuité visuelle stable

2. Classification en fonction de la réponse fonctionnel

Nous avons défini quatre catégories d'yeux en fonction de leur réponse fonctionnelle

- Les bons répondeurs fonctionnels, avec deux seuils de réponse
 - o Diminution de l'AV $\geq 0,3$ logMAR, soit un gain ≥ 15 lettres. (Groupe " bon répondeur")
 - o Diminution de l'AV $\geq 0,2$ logMAR, soit un gain ≥ 10 lettres. (Groupe intermédiaire à titre informatif)
- Les mauvais répondeurs : diminution de l'AV logMAR $< 0,2$, soit un gain < 10 lettres.
- Les moyennement répondeurs : Gain compris entre 10 et 15 lettres.

Tableau 11 : Réponse fonctionnelle en fonction de la catégorie de répondeur

	Nombre d'yeux	Gain LogMAR ≥0,3 (≥15 lettres)	Gain LogMAR ≥0,2 (≥10 lettres)	Gain LogMAR <0,2 (<10 lettres)	Moyennement répondeur
M1	26	7.7%	11.5%	88.5%	3,80%
M3	30	23.3%	36.7%	63.3%	13,30%
M6	28	17.9%	28.6%	71.4%	10,70%
M9	35	20.0%	34.3%	65.7%	14,30%
M12	36	30.6%	33.3%	66.7%	2,80%
M15	31	25.8%	32.3%	67.7%	6,40%
M18	37	18.9%	27.0%	73.0%	8,10%
M21	27	29.6%	33.3%	66.7%	3,70%
M24	29	20.7%	27.6%	72.4%	6,90%
M27	15	6.7%	13.3%	86.7%	6,70%
M30	10	0	10.0%	90.0%	10%

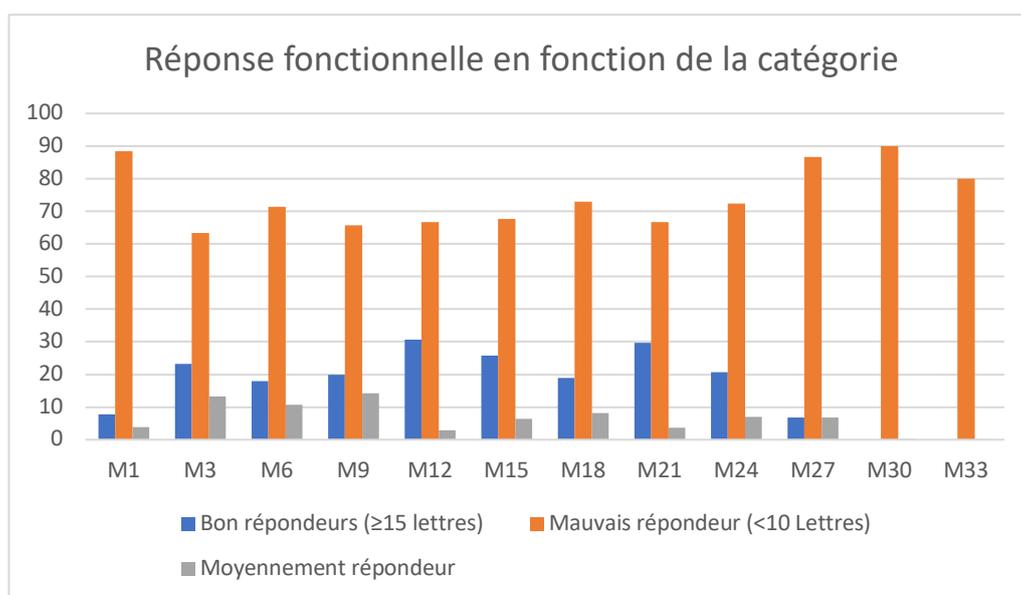


Figure 20 : Répartition en fonction de la réponse fonctionnelle.

Le plus grand pourcentage de bon répondeur fonctionnel est observé au 12^e mois (30,6%) mais déjà au 3^e mois 23,3% avait un gain > 15 lettres.

La deuxième année, l'efficacité était maximale à M15 (25,8%) et M21 (29,6%).

Au-delà de 24mois, parmi les patient encore suivi, la proportion de bons répondeurs diminue progressivement : de 20,7% au 24^e mois à 6,7% au 27^e mois puis aucun très bon répondeur au 30^e mois (N=10), alors que 90% des yeux étaient mauvais répondeur.

C. Corrélation entre réponse anatomique et fonctionnelle

Sur la période entre le 3^{ème} et le 9^{ème} mois nous trouvons parmi les bons répondeurs anatomiques 40% de bons répondeurs fonctionnels, et 37,5 % entre le 18^{ème} et le 24^{ème} mois.

Parmi les bons répondeurs fonctionnels, on observe un pourcentage plus élevé de bon répondeur anatomique, à 50% aux deux périodes précitées.

D. Facteurs de risques associés

Nous avons analysé si la présence des FDR recueillis était associé à l'efficacité anatomique ou fonctionnelle.

1. Anatomique

Concernant l'évolution de l'EMC, deux FDR ont retenu notre attention :

- L'existence d'une logette centrale prédominante (« éversion fovéale ») est apparue significativement associée à une mauvaise réponse anatomique (p=0,05)
- La présence d'une MER représente une tendance à une moins bonne réponse anatomique (p=0,07)

Les autres facteurs de risques généraux et OCT n'étaient pas significativement associés dans notre sujet, y compris l'ancienneté du diabète ou de l'OMD.

2. Concernant l'acuité visuelle :

Nous n'avons isolé aucun FDR associé à l'évolution au cours du suivi de l'acuité visuelle.

III. Tolérance et effets indésirables

A. Pression intra-oculaire

La PIO moyenne à l'inclusion était de 16.1 ± 2.8 mmHg.

On note dans les ATCD 10 yeux (22,7%) ayant eu une HTIO > 21mmHg pendant leur suivi avant l'inclusion, dont 3 (6,8%) > 25mmHg.

20,4% des yeux inclus (n=9) étaient effectivement déjà traités par hypotonisant avant de recevoir l'implant d'Iluvien® : 2 yeux sous quadrithérapie, 1 œil sous trithérapie, 4 yeux sous bithérapie, et 2 sous monothérapie. Le taux de récurrence d'hypertonie après injection d'Iluvien® chez eux est de 33%, ayant motivé une majoration thérapeutique. 67% des patients déjà traités sont restés stables sur le plan pressionnel après l'injection.

Dans notre population globale 36,4% ont présenté une hypertonie parmi lesquels 27,4% (N=12) >25mmHg, dont 5,9% (N=5) > 30mmHg. Chacun de ces patients a bénéficié d'un traitement hypotonisant.

Chez les patients sans ATCD d'hypertonie on retrouve un taux d'hypertonie de 32% après injection d'Iluvien®.

B. Complications autres que l'hypertonie.

14 yeux (31,8%) ont présenté au moins une complication.

1. Cataracte induite.

Seul un œil était phaque à l'inclusion et la chirurgie de cataracte a été réalisée 6 mois après l'injection d'Iluvien®, après qu'il ait été remarqué une BAV malgré une amélioration anatomique.

2. Liées à l'injection :

a. Hémorragie intra-vitréenne.

Un œil a présenté une HIV avec HTIO majeur après un Ozurdex® chez un patient ayant reçu ce traitement additionnel pour récurrence d'OMD à 13 mois de l'injection de l'implant d'Iluvien®.

b. Hypotonie, endophthalmie

Aucune hypotonie ou endophthalmie n'a été retrouvée dans notre étude.

c. Échec d'injection

Nous avons noté 3 échecs en rapport avec problème d'enclenchement du dispositif à l'étape finale, au moment où il est nécessaire de faire pression sur le bouton (préalablement mis en position UP), sans réponse de l'injecteur.

d. Décollement de rétine.

Un patient a subi une intervention chirurgicale de décollement de rétine macula soulevée avec une déchirure retrouvée en temporale inférieure 6 mois après l'injection d'Iluvien®.

3. Autres complications apparues pendant le suivi :

a. Troubles de l'interface vitréorétinienne

3 yeux ont présenté une majoration de MER et nous avons également noté l'apparition d'une MER aux alentours de 18 mois après l'injection sans pour autant qu'il y ait eu d'injection additionnelle d'autre thérapeutique corticoïde.

Par ailleurs il est apparu chez un œil un pseudo-trou lamellaire sur une MER préexistante.

b. Opacification de la capsule postérieure

3 yeux ont nécessité une capsulotomie au laser YAG : à 6 mois, 9 mois, et 15 mois.

c. Macroanévrisme

3 yeux présentaient un macroanévrisme pour lequel un lien avec une mauvaise réponse anatomique était suspectée du fait de leur position para fovéolaire et une contiguïté avec l'OMD central.

IV. Traitements adjuvants

A. **Traitement hypotonisant**

Au total 20 yeux (45,4%) analysés étaient traités, dont :

- Le maintien d'une thérapeutique hypotonisante préalablement prescrite pour 6 yeux (N=6), notamment pour 2 yeux déjà sous quadrithérapie.
- Une majoration thérapeutique d'une bithérapie vers une quadrithérapie (N=3)
- Soit l'introduction d'un traitement hypotonisant pour 25% d'entre eux (N=11) dont 4 bithérapies et 7 monothérapies.

C'est donc **31,8%** des yeux qui ont nécessité soit l'introduction d'un traitement hypotonisant soit une majoration thérapeutique.

Le délai moyen pour l'introduction d'un hypotonisant était de 13.6 ± 6.5 mois.

B. **Injection adjuvante.**

25 yeux (56,8%) ont été réinjectés lors du suivi.

19 yeux (43,2%) n'ont requis aucune réinjection au cours du suivi. Chez ces patients la durée de suivi moyenne était de 25,7mois [18-33mois].

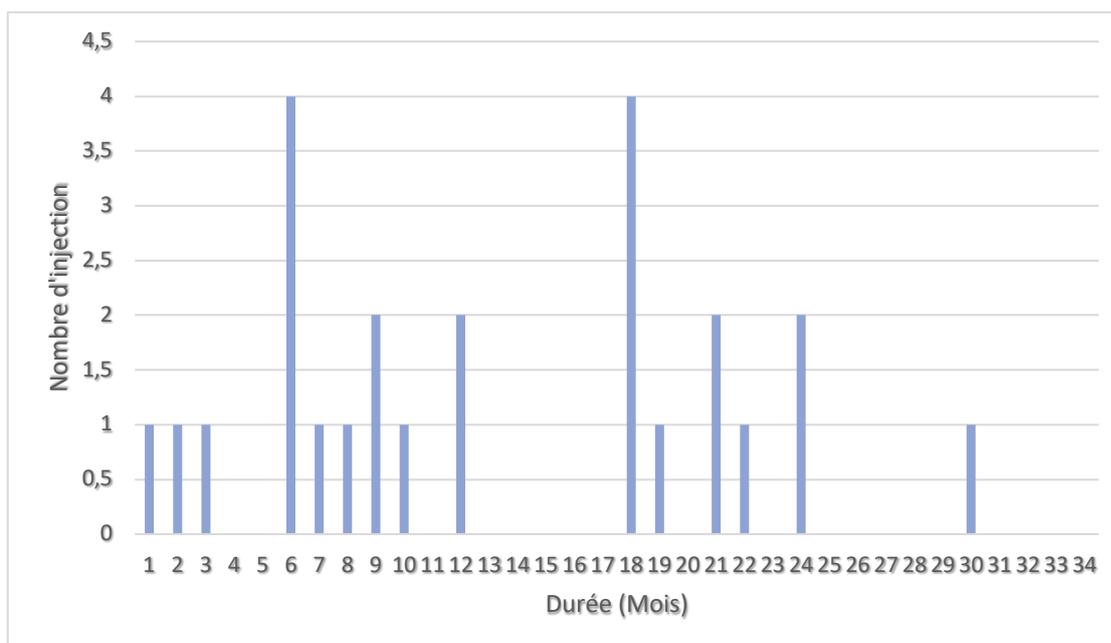


Figure 21 : Délai pour une 1ère Injection additionnelle

1. Molécule

Parmi les yeux injectés, la molécule utilisée en 1^{ère} intention était l'OZURDEX® dans 48% des cas (N=12), un anti-VEGF dans 44% des cas (N=11), 1 œil a bénéficié de triamcinolone en injection sous conjonctivale, et 1 œil a été réinjecté d'emblée par ILUVIEN® à 9 mois de la première injection.

Parmi les patients réinjectés, certains ont bénéficié d'un second traitement en 2^{ème} intention :

- 1 œil est passé d'Ozurdex® vers un anti-VEGF
- 4 yeux sont passés d'un anti-VEGF vers Ozurdex®
- 4 yeux ont finalement reçu à nouveau l'ILUVIEN®

2. Délai pour un premier traitement additionnel.

Le délai moyen pour une première réinjection, tout type confondu, était de **13.2 ± 8.0 mois**

[1-30] :

- 14 yeux (56%) l'ont été la première année. La deuxième année [12-24mois], 8 yeux supplémentaires ont requis une réinjection, et les 3 yeux restant l'étaient la 3^{ème} année.
- 5 yeux ont donc bénéficié d'un nouvel Iluvien®, à un délai de 9, 20, 21, 26 et 33 mois.

3. Impact sur les intervalles entre les injections.

Nous avons ensuite comparé les intervalles moyens entre les injections anti-VEGF avant et après l'Iluvien®, qui étaient de 1,33mois [1-2mois] avant contre 1,8mois [1-3mois] après.

L'allongement du délai après Iluvien® n'est cependant pas statistiquement significatif (p=0,1)

Pour l'Ozurdex®, l'intervalle moyen entre chaque injection d'Ozurdex® était de 4,9mois (4-8mois) avant Iluvien® et 4,4mois (3-6mois) après. Cette différence n'est pas non plus statistiquement significative (P=0,2).

4. Implication des FDR dans le délai de réinjection.

La population étudiée ici étant plus petite (ne concerne que les patients réinjectés, N = 25), l'implication de certains FDR n'a pas pu être analysée statistiquement par manque de donnée dans un des deux bras comparé (minimum 8 par bras de comparaison), notamment : DRIL, DSR, TVM, OMC.

Parmi les autres FDR, aucun n'était significativement associé à un délai de réinjection plus court.

C. Laser monochromatique

a. Focal.

Comme cité précédemment, 3 yeux présentaient un macroanévrisme pour lequel un lien avec une mauvaise réponse anatomique était suspecté du fait de leur proximité et/ou contiguïté avec l'OMD central.

Ceux-ci ont été réalisés à 14 mois, 21mois, et un œil a bénéficié de 2 séances à 4 et 30mois.

b. Périphérique

Un patient a bénéficié d'un seul complément de PPR périphérique 21 mois après l'injection d'Iluvien®.

Deux yeux (chez le même patient) ont bénéficié de 4 séances de PPR 15 mois après l'injection d'Iluvien® car elle n'avait pas été réalisée du tout avant.

c. Micropulse

Aucun patient n'a bénéficié de cette technique de laser pourtant rapporté comme ayant de meilleurs résultats.

D. Impact sur le nombre de consultations / déplacements

Nous avons analysé la différence entre le rapport du nombre de visites sur la durée de suivi chez les patients traités par Ozurdex® versus Iluvien® : Ces rapports étaient de 0,38 (équivalent à 4,6 consultations par an) pour l'Ozurdex® et 0,31 (3,7 consultations par an) pour l'Iluvien® et étaient significativement moins important sous Iluvien® ($P=0,02$), ce qui indique que le nombre de consultations moyen diminue après injection d'Iluvien® par rapport à un patient suivi sous Ozurdex®, **d'environ une consultation par an.**

DISCUSSION

I. Population étudiée

La moyenne d'âge était de 70ans [49-82ans], donc légèrement supérieure à certaines études phares telles que FAME, IRISS et celle d'Ahmed et al. où elle était respectivement de 63.7, 67.5 et 68.4 ans (111)(112)(107).

Notre population présentait des facteurs de risques associés dans la littérature à une moins bonne réponse à la prise en charge de l'OMD (10) (113), à savoir :

- Une ancienneté de diabète et d'OMD importante : Les patients étaient atteints de diabète depuis en moyenne 20ans [6-36ans], et d'OMD depuis 7,5 années en moyenne (allant de 3ans à 12ans). Il n'a pas été retrouvé dans notre étude de lien statistique entre ces critères et la réponse à l'Iluvien®.
- 67,9% de patient hypertendus traités : La notion de l'équilibre tensionnel n'a pas pu être recueilli par manque de données.

Au contraire, l'hémoglobine glyquée était globalement bien équilibrée avec une moyenne de 7,4g/dL \pm 0,8.

Enfin, notons qu'il existait dans notre étude une disparité sur le sexe à savoir une surreprésentation des femmes à 60,7% (n=17), tout en sachant que le sexe n'est pas reconnu comme étant un biais dans la réponse au traitement de l'OMD.

II. Efficacité

L'objectif du traitement de l'OMD est d'assécher la macula de façon pérenne, en évitant les fluctuations de son épaisseur, qui sont connues pour être associées à de moins bons résultats visuels (114)(115), d'où l'intérêt d'une thérapie de longue durée.

Nous avons recueilli l'efficacité à chaque consultation mais aussi dans deux intervalles plus larges : Entre la période du 3^{ème} au 9^{ème} mois, puis entre le 18^{ème} et le 24^{ème} mois, ceci pour deux raisons :

- Distinguer deux moments clés et inclure le plus de données possibles dans les analyses statistiques en palliant notamment les absences à certaines visites pendant la pandémie de Covid-19, durant laquelle le taux d'absentéisme était plus important en raison des mesures sanitaires instaurées dans l'urgence. (110)
- Rendre le résultat plus représentatif de la vraie vie étant donné qu'en pratique la décision de réinjection est souvent portée après une réévaluation clinique du patient quelques semaines / mois plus tard afin de confirmer ou non l'inefficacité / la récurrence, surtout quand la variation (anatomique ou fonctionnelle) est faible.

1. Efficacité Anatomique

Dans l'intervalle entre le 3^{ème} et le 9^{ème} mois, il existait :

- Une diminution de l'EMC de 9,14% pour une EMC initiale à 412µm
- Un pourcentage de « bon répondeur anatomique » de 35,7% (n=15).

Dans l'intervalle entre le 18^{ème} et le 24^{ème} mois :

- La diminution de l'EMC n'était plus que de 6,7%.
- La proportion de bon répondeur était tout de même équivalente chiffrée à 38,6%.

Sur toute la durée du suivi, la diminution moyenne de l'EMC était de 9,6%, avec :

- Une diminution globalement comprise entre 6,5% et 14,9%, ce qui permettrait, en maintenant une épaisseur rétinienne minimale au fil du temps, de préserver la viabilité des photorécepteurs pour des résultats d'acuité visuelle optimaux.(116)(112)(117)
- Une diminution la plus importante de 14,9% au 30^{ème} mois.
- Un pourcentage de diminution le plus faible au 24^{ème} mois, correspondant à la durée d'action minimale prévue initialement par l'Iluvien®. Selon cette hypothèse, la diminution de l'EMC par la suite pourrait alors être expliquée par les injections additionnelles.

Cependant de nombreuses études de vraie vie retrouve de meilleurs résultats :

- Coney et al. : diminution de 21.9 % à M12 (EMC initiale 430.9 μ m)(118),
- La Mantia et al. : baisse de 17.3% à M12 (EMC initiale 416 μ m) (119),
- El Ghrably et al. : baisse de 27.9% à M14 (EMC initiale de 452 μ m) (120),
- MEDISOFT avec une baisse de 21.2% à M14 (EMC initiale 452 μ m) (121),
- La revue de la littérature de Kodjikian (122) : baisse de 34,3 % par rapport au départ, sept études de vraie vie internationales ont montré un gain compris entre 35.8 et 55.5%. Nous notons tout de même que toutes présentaient une EMC moyenne initiale comprise entre 542 μ m et 701 μ m.

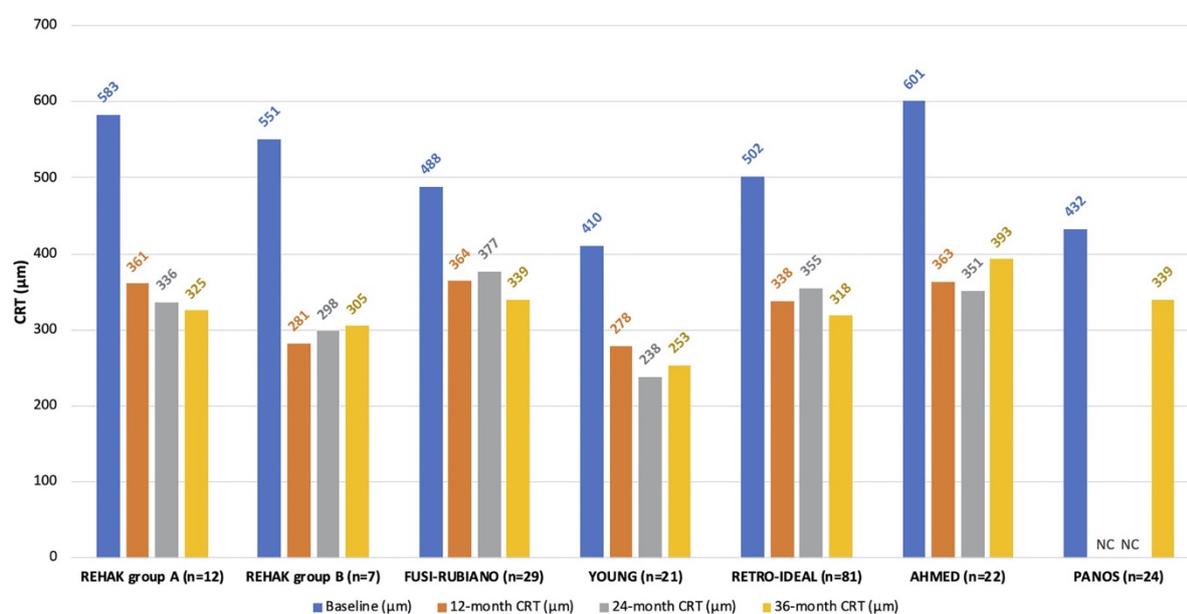


Figure 22 : Résultat de l'implant d'acétone de fluocinolone dans des études réelles : évaluation de l'efficacité anatomique par l'évolution de l'épaisseur centrale de la rétine (μ m) de la ligne de base jusqu'à 36 mois. D'après Kodjikian et al. (123)

2. Efficacité fonctionnelle

a. Évolution de l'AV et bons répondeurs.

L'acuité visuelle initiale était en moyenne de 53,5 lettres (0.67 logMAR) comparable à celle des études de vraie vie à grandes échelles IRISS, ICE-UK, MEDISOFT (respectivement 51.9 ; 53.0 ; 51.9) (111,121,124)

La meilleure acuité visuelle est atteinte au 6^{ème} mois avec +9,5 lettres la première année.

Dans une revue de la littérature incluant 22 études de vraie vie sur 1880yeux au total, le gain visuel maximal moyen était de +8,7 lettres dans un délai de 11,3 mois après l'injection. (122).

D'autres études retrouvent un gain d'acuité visuelle plus important, allant jusqu'à +18 lettres pour les meilleurs résultats. (125,126)

L'acuité visuelle était stable le long du suivi pour 75 à 90,9% des patients (variation <5 lettres) : Le gain maximal moyen est resté compris entre +2,5 et +11,5 lettres. Ce résultat est équivalent à l'étude IRISS avec 75% à 12 mois.(111)

Le plus grand pourcentage de « bon répondeur fonctionnel » était observé au 12^e mois (30,6%). Au-delà du 24^e mois, cette proportion diminuait progressivement de 20,7% à 6,7% au 27^e mois puis 0% au-delà, en faveur d'une moindre efficacité fonctionnelle à partir du 24^e mois.

Dans l'essai contrôlé randomisé de phase III (FAME), le pourcentage de patients bons répondeurs correspondant aux mêmes critères que dans notre étude était de 34,0 % à 36 mois (amélioration moyenne totale de +7,6 lettres). L'AcF a également permis de diminuer et de stabiliser l'épaisseur fovéale tout au long de la période de suivi. (107)

L'étude Paladin, prospective, parue en 2022 sur 202 yeux dont 94 suivi 36mois retrouve elle une variation moyenne de la MAVC de + 3,61 lettres (P = 0,0222) par rapport au départ.

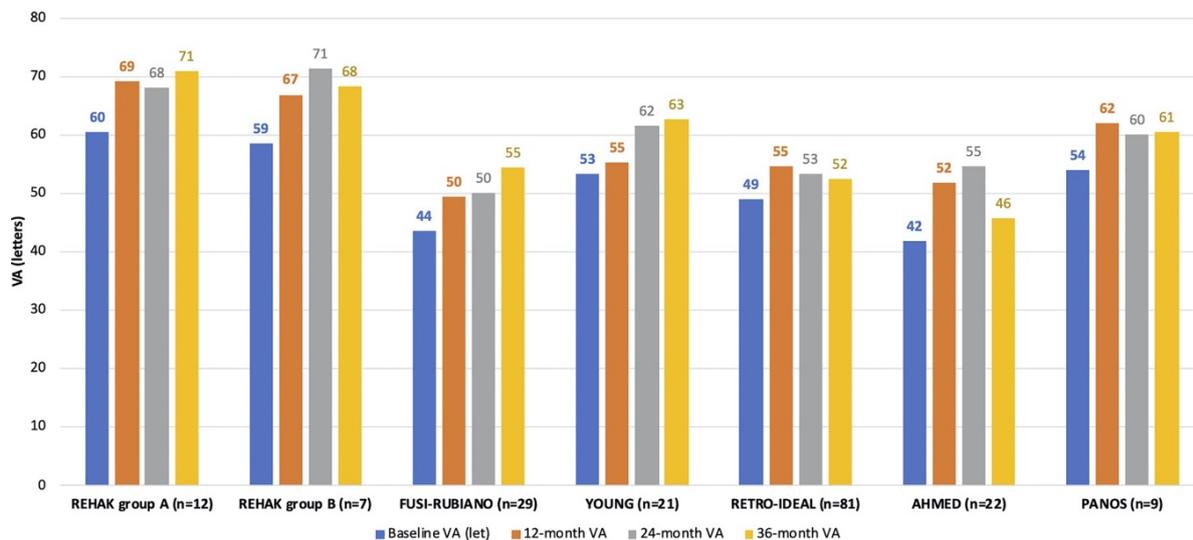


Figure 23 : Évaluation de l'efficacité fonctionnelle par le gain d'acuité visuelle (lettres) de la ligne de base au point final de 36 mois. D'après Kodjikian et al. (108)

3. Corrélation anatomique et fonctionnelle

Sur la période entre le 3^{ème} et le 9^{ème} mois nous trouvons parmi les bons répondeurs anatomiques 40% de bons répondeurs fonctionnels, et 37,5 % entre le 18^{ème} et le 24^{ème} mois. A l'inverse, parmi les bons répondeurs fonctionnels, on observe un pourcentage plus élevé de bon répondeur anatomique, à 50% aux deux périodes précitées.

Ces résultats signifient qu'avoir une bonne acuité visuelle prédit davantage une meilleure réponse anatomique que l'inverse. C'est ce qui est constaté en vie réelle, lorsque l'on observe parfois une diminution de l'EMC sans amélioration de fonctionnelle.

En effet l'AV est finalement le garant de l'intégrité des voies optiques et informe sur l'état non seulement de l'épaisseur maculaire mais aussi sur l'ensemble de la micro-anatomie rétinienne : l'analyse de l'EMC ne prend pas en compte les altérations rétiniennes comme l'altération de l'ISOS ou des photorécepteurs, l'ischémie maculaire...

Nous pouvons penser que l'arrivée de l'intelligence artificielle sur les futurs OCT permettrait peut-être d'obtenir une prédiction de l'AV en fonction de facteurs prédictifs.

Deux périodes ont attiré notre attention :

- Nous observons que **la période du 6^{ème} mois correspond au meilleur gain fonctionnel et anatomique** la première année avec +9,5 lettres lues en moyenne et 32,1% de bon répondeur anatomique. En raison de sa pharmacocinétique, le pic d'efficacité fonctionnelle et anatomique de l'implant d'Iluvien® semble être observé également dans la littérature entre 6 et 11 mois après l'injection. (107)(122).
- Au 30^{ème} mois il existait un pourcentage de bon répondeur plus important. Il est dans 54% des cas (n=11) lié uniquement à l'Iluvien® (6 patients non réinjectés) et dans 46% des cas (n=5) lié à des injections additionnels (2 yeux sous anti-VEGF, 2 yeux sous Ozurdex®, 1 œil ayant reçu un protocole Ozurdex® + Iluvien®). Cependant il n'est pas associé à un pourcentage élevé de bon répondeur fonctionnel : ceci peut s'expliquer par le fait que le gain d'AV est comparé à l'AV initiale, il peut alors tout aussi bien s'agir de patient très bien stabilisé depuis le début avec une bonne AV initiale (5 patients avec une AV > 6/10^e) ou de patients avec une mauvaise acuité visuelle de base n'ayant pas eu de gain mais tout de même stabilisés d'un point de vue anatomique (3 patients avec une acuité <2/10^e), situation fréquente en vie réelle.

4. Influence des FDR, facteurs pronostics.

a. Association avec les antécédents

Un des enjeux majeurs de la prise en charge du diabète est la prédictibilité de la réponse aux thérapeutiques disponibles, notamment par l'analyse des biomarqueurs détectables à l'OCT.

(127–131)

Deux FDR sont apparus associés à une mauvaise réponse anatomique :

- Logette centrale prédominante (« éversion fovéale ») (p=0,05)
- Présence d'une MER (tendance à l'association, p=0,07)

Les autres facteurs de risques systémiques (HTA, équilibre glycémique, ancienneté du diabète ou de l'OMD) ou OCT (DRIL, DSR, Logette centrale, altération IS OS etc...), n'étaient pas significativement associés dans notre sujet à l'évolution de l'EMC, et nous n'avons réussi à isoler aucun FDR associé à l'évolution de l'acuité visuelle.

Un antécédent de vitrectomie non plus n'a pas été identifié comme facteur pronostic, tout comme l'a constaté Pessoa et al.(132) alors que Chronopoulos et al. retrouve une stabilité plus importante de l'OMD chez ces patients (133), qu'il associe au rôle de réservoir de facteurs inflammatoires du vitré.

Dans la littérature il a été observé que :

- L'absence de PPR augmente le risque de recourir à un traitement adjuvant (134), critère qui n'a pas pu être analysé dans notre étude étant donné la très faible proportion de patient n'en ayant pas bénéficié avant l'inclusion.
- Un profil OCT inflammatoire prononcé (liquide sous-rétinien, points hyper-réfléctifs) serait un facteur prédictif de l'efficacité élevée des implants d'Iluvien® (135)

b. Influence des valeurs initiales de l'EMC et de l'AV.

Elles sont apparues dans notre étude et dans la littérature comme associées à l'évolution de l'efficacité après l'injection. Elles peuvent être considérées comme un biais car variable en fonction de la période pendant laquelle le patient est examiné et la décision d'injection prise. Afin de s'affranchir de ce biais il serait intéressant de trouver un facteur de pondération en

fonction des valeurs initiales et du « potentiel de gain espéré », qui n'est pas le même quand l'acuité visuelle est faible ou déjà satisfaisante.

L'EMC initiale est très variable chez un sujet présentant un OMD, en fonction du moment où le patient est examiné par rapport à l'injection intra vitrénienne la plus récente (fin d'efficacité ? contrôle intermédiaire avec anticipation d'une injection chez un patient chronique dès la réapparition de quelques logettes ? OMD focal prédominant ? etc...).

Dans notre sujet, l'EMC initiale moyenne analysée était celle correspondant au jour de la consultation ayant motivé l'indication d'Iluvien®, chiffrée à $412.6 \pm 134.8 \mu\text{m}$, ($436\mu\text{m}$ pour l'Heidelberg®, $507\mu\text{m}$ pour le Zeiss® et $336\mu\text{m}$ pour le TopCon®), comparable à celle des études dans lesquelles l'efficacité s'approche de 25%.

Nos résultats concernant la variation moyenne de l'EMC sont donc globalement moins bons que dans la littérature. Ils restent tout de même cohérents avec l'étude de Pessoa et al.(125), de Cicinelli et al.(136), et de Kodjikian et al. (122) dans sa revue de la littérature dans laquelle les patients avec une EMC initiale inférieure à $400\mu\text{m}$ présentaient une diminution moins importante de l'EMC que les patients présentant une EMC initiale entre 400 et $600\mu\text{m}$ (respectivement 18% et 44%).

Concernant l'acuité visuelle initiale, dans les intervalles du 3^{ème} au 9^{ème} mois et du 18^{ème} au 24^{ème} mois, l'acuité visuelle médian était chiffrée chez les bons répondeurs à 37,5 lettres contre 65 lettres chez les mauvais répondeurs (respectivement 0,95 LogMAR [0,75 ;1] et 0,4 LogMAR [0,2 ;0,7]). Dans ces deux intervalles, **l'acuité initiale était significativement plus basse chez les bons répondeurs fonctionnels** (respectivement $p= 0.004$ et $p=0,005$).

Ce résultat a été constaté par Pessoa et al. et par Kodjikian et al. qui décrit une augmentation du nombre de patients bons répondeurs fonctionnels pour les AV plus faible avec un gain de

+11 lettres pour les AV initiales < 50 lettres contre +7 lettres pour les AV initiales < 60 lettres. (122,132)

5. Recours aux traitements adjuvants

a. Prise de décision

La décision de réinjection était prise par le praticien réalisant une analyse globale de la situation clinique : acuité visuelle, analyse de l'OCT, contexte global etc. Globalement nous avons retrouvé deux situations distinctes dans lesquelles la cause était considérée comme :

- Une « inefficacité » dans 20% des cas, quand une réinjection était nécessaire avant 12 mois sans amélioration fonctionnelle et/ou anatomique.
- Une « récurrence » dans 80% des cas, lorsque le patient nécessitait une injection après 12 mois, ou devant une détérioration fonctionnelle ou anatomique après une amélioration initiale.

b. Taux de réinjection et molécule.

Pendant la période du 12^{ème} mois, 31,8% des yeux ont été réinjectés, et 56,8% sur la totalité du suivi.

Nos chiffres sont tout à fait comparables à la revue de la littérature de Kodjikian et al., concernant 22 études de vraie vie, dans laquelle 30,9% [7-54,2] des patients avaient nécessité un traitement adjuvant (122). L'étude MEDISOFT et celle de Fusi-Rubiano et al. retrouvaient respectivement 34.5% et 26.3% de réinjection (121)(91).

Nos résultats sont ainsi plus favorables que de nombreux articles de la littérature, notamment la méta-analyse comparant 9 études internationales de vraie vie dans laquelle 39% des yeux nécessitaient un traitement adjuvant durant la même période, et bien plus favorable que d'autres dans lesquelles le taux de réinjection était au-delà des 45% (Mc Cluskey et al.,

Coney et al., l'étude pivot FAME avec respectivement 44.4%, 49%, et 65.5% (107,118,137)).

Il existe donc une grande variabilité quant au taux de réinjection à 12mois.

La molécule utilisée en 1^{ère} intention était l'OZURDEX® dans 48% des cas (N=12), un anti-VEGF dans 44% des cas (N=11), 1 œil a bénéficié de triamcinolone en injection sous conjonctivale, et 1 œil a été réinjecté d'emblée par Iluvien® à 9 mois de la première injection.

Aucune réinjection n'a été requise pour 19 yeux (43,2%) chez qui le suivi était en moyenne de 25,7mois [18-33mois]. Parmi eux certains étaient néanmoins considérés comme « mauvais répondeurs » à l'Iluvien® : lorsque la situation clinique a été jugé par le praticien comme stable ou ne pouvant être améliorée par une autre thérapeutique (notamment en cas d'altération des photorécepteurs ou de la ligne ISOS, d'une ischémie maculaire, d'un œdème persistant), l'intérêt éventuel de cet implant est qu'il permettrait une stabilisation ou une « non aggravation » (même sans efficacité suffisante fonctionnelle ou anatomique) et ainsi d'éviter un acharnement thérapeutique avec des injections itératives qui sont parfois traumatisantes pour les patients et avec des risques inhérents au geste même de l'IVT. Ceci montre bien que le contexte clinique et notamment la réponse aux anciennes thérapeutiques est importante à prendre en compte.

c. Délai et fréquence de traitement

Le délai moyen pour une première réinjection, tout type confondu, était de 13.2 ± 8.0 mois [1-30] ce qui correspond parfaitement aux données disponibles dans la littérature avec un délai compris entre le 11^{ème} et le 15^{ème} mois (91,111,126,138,139). Au total 5 yeux ont bénéficié d'un nouvel Iluvien®, à un délai de 9, 20, 21, 26 et 33 mois.

L'étude prospective Paladin rapporte une diminution de la charge de traitement de 70,5 % après l'implantation d'Iluvien® (passée de 3,4 traitements/an dans les 36 mois avant Iluvien® à 1 traitement/an dans les 36 mois après). Par ailleurs, parmi le groupe qui a été suivi 36 mois (n=94), 25,53 % des yeux sont restés sans réinjection. (117). Ce constat est conforté dans d'autres études (125)

L'initiation tardive de l'Iluvien® ou une sélection inadéquate des patients provoquerait une réponse retardée ou sous-optimale, pouvant expliquer le recours à des traitements supplémentaires.(138) (111).

Certains critères présents dans notre étude peuvent influencer l'interprétation des résultats, entre autres citons :

- L'utilisation tardive de l'Iluvien® avec un diabète et un OMD ancien dans notre population (20,4 et 7,5 années en moyenne respectivement) alors que la littérature retrouve une meilleure efficacité en cas d'utilisation plus précoce (OMD < 2 ans).
- L'injection retardée par rapport à l'Ozurdex® (d'après toutefois les recommandations initiales) alors qu'aujourd'hui il est recommandé de réaliser l'injection lors du pic d'efficacité de l'Ozurdex® sans attendre la récurrence de l'œdème.
- Le délai entre la toute première IVT d'Ozurdex® et l'IVT d'Iluvien® qui était en moyenne de 2,7 années dans notre étude, alors qu'avec une injection plus précoce <12mois, l'efficacité pourrait être meilleure selon l'étude d'Adan et al. (140)

III. Tolérance, sécurité.

A. HTIO

1. Recours à un traitement hypotonisant

Au total 20 yeux (45,4%) analysés étaient traités, mais 6 d'entre eux ont simplement bénéficié du maintien d'une thérapeutique hypotonisante préalablement prescrite sans récurrence d'hypertonie après injection d'Iluvien®.

Une hypertonie s'est manifestée pour 36,4% (n=16) des yeux, dont 5,9% (n=5) > 30mmHg et **31,8% (n=14)** ont nécessité :

- Une majoration thérapeutique : 3 yeux sont passés d'une bithérapie à une quadrithérapie.
- L'introduction d'un traitement hypotonisant pour 11 yeux : 4 bithérapies et 7 monothérapies, et ce sans avoir eu aucun antécédent d'hypertonie sous dexaméthasone intravitréen.

Ceci laisse penser que l'apparition d'une HTIO fait intervenir plusieurs mécanismes, et que le test préalable avec l'Ozurdex® n'est pas totalement prédictif.

Une simple surveillance a été réalisée pour 4,6% (n=2) des yeux, qui ont présenté une HTIO minime non traité.

Aucune chirurgie filtrante ou laser à but hypotonisant n'ont été nécessaire dans notre étude.

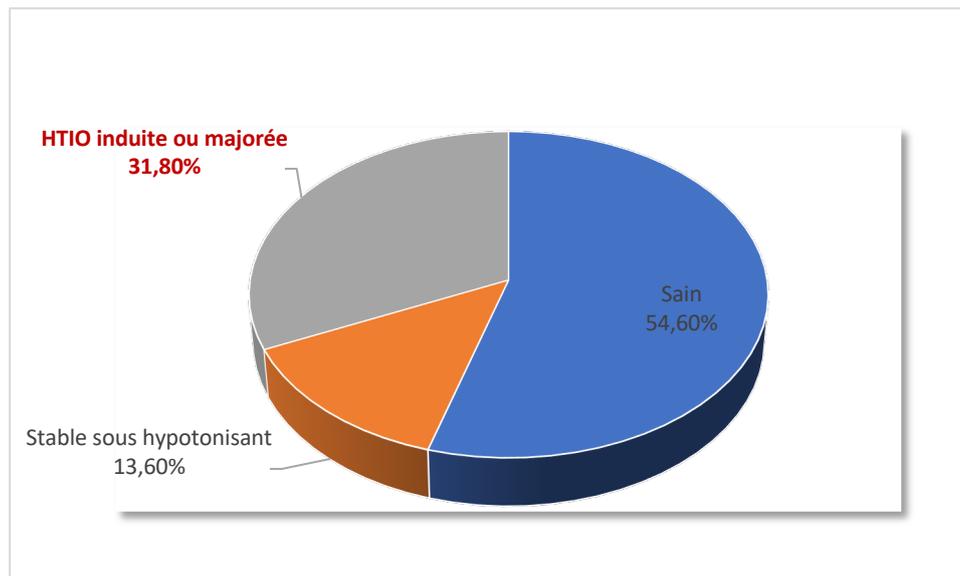


Figure 24 : Répartition en fonction de la tolérance.

Nos chiffres sont globalement équivalents à ceux observés dans la littérature, où l'on observe un taux d'hypertonie induite comprise entre 20 et 38,4% (91,122,138,141).

Dans l'étude MEDISOFT (121), 7.2% des HTIO étaient supérieures à 30mmHg.

Les résultats les plus favorables sont observés dans la revue de la littérature de Kodjikian et al (122) avec 20,1 % d'HTIO induite et 0,6% de chirurgie à visée hypotonisante, en situation de vraie vie.

L'étude Paladin, prospective, parue en 2022 sur 202 yeux dont 94 suivi 36mois retrouve une HTIO à plus de 30mmHg chez 10,9% des yeux et un taux de chirurgie imputable aux stéroïdes de 1,5%. Il décrit également qu'une absence d'HTIO >25 après Ozurdex® prédit que 96,92 % des yeux auraient un résultat similaire après Iluvien® (Valeur prédictive négative), et que les hypertonies sont dans la majorité des cas accessibles à un traitement hypotonisant local.

Les résultats les moins favorables sont retrouvés dans l'étude pivot FAME avec 37,1 d'HTIO induite et la nécessité d'une chirurgie filtrante dans 4,8% (107). Les recommandations de réaliser avant tout Iluvien® une injection d'Ozurdex® pourraient expliquer la différence observée entre les essais pivots et les études de vraie vie (122)(117)(138)(121).

Aussi, ces données semblent plus favorables qu'à l'Ozurdex®, notamment dans l'étude MEAD (100) qui relate 41.5% de traitement hypotonisant après l'injection de dexaméthasone.

2. Délai

Le délai moyen de l'introduction d'un hypotonisant était de **13.6 mois** ± 6.5.

Dans la littérature on retrouve un pic d'HTIO **entre 8 et 12 mois** suivant l'injection d'Iluvien®, retardé par rapport à l'Ozurdex® chez qui il se produit plus précocement, un à deux mois après l'injection (111)(121)(142)(143).

L'hypertonie peut apparaître après Iluvien® seul, mais on retrouve aussi des hypertonies après les réinjections notamment d'Ozurdex®, posant la question d'un effet cumulatif entre les différents corticostéroïdes.

3. Risque chez les patients préalablement hypertones.

Il n'y avait pas de surrisque d'hypertonie chez les patients glaucomateux une fois le traitement instauré et une PIO équilibrée, avec un taux de 33% contre 32 % chez les patients sans ATCD d'hypertonie. Chronopoulos et al. fait le même constat (133).

B. Autres effets indésirables :

14 yeux (31,8%) ont présenté au moins une complication autre qu'une HTIO.

Un seul œil était phaque à l'inclusion, et opéré 6 mois après l'injection d'ILUVIEN®. Dans de nombreuses études de vraie vie le taux de patient déjà pseudophaque est élevé (81,2% (122)), principalement par le fait qu'ils soient traités au préalable par Ozurdex® provoquant lui-même la cataracte avant l'introduction de l'Iluvien®.

Un œil a présenté une hémorragie intra-vitréenne avec HTIO majeure mais celui-ci survenant après une injection additionnelle d'Ozurdex® à 13 mois de l'inclusion. Il a nécessité un traitement maximal local par quadrithérapie et Diamox par voie orale. Il a ensuite présenté une insuffisance rénale aigue après l'instauration du diamox, ce qui a entraîné son arrêt.

Une chirurgie filtrante était envisagée en fin de suivi devant cette hypertonie persistante dans un contexte d'inobservance thérapeutique aux traitements locaux.

Un patient a subi une intervention chirurgicale de décollement de rétine macula soulevée avec une déchirure temporale inférieure, 6 mois après l'injection d'Iluvien®.

Le lien avec l'injection est fortement suspecté sur le critère chronologique et sur l'emplacement de la déchirure proche du lieu d'injection.

Il est survenu 3 échecs d'injection en rapport avec un problème de déclenchement du dispositif, à l'étape finale, au moment où il est nécessaire de faire pression sur le bouton (préalablement mis en position UP), sans réponse de l'injecteur.

S'en est suivi une déclaration au service de pharmacovigilance du laboratoire qui envoi alors un nouveau produit.

Une anomalie avec le lot de production a été supposée, il est recommandé dans ce cas de ne pas insister et de retirer le dispositif sans injecter l'implant.

Aucune endophtalmie n'a été retrouvée dans notre étude. Notons que la revue de la littérature de Kodjikian et al. retrouve un taux de 0,05% d'endophtalmie pour 1880 yeux étudiés(122).

IV. Aspect économique

Cette notion est importante d'un point de vue de santé publique (144).

En pharmacie de ville, le prix d'un implant d'Iluvien® (honoraire de dispensation de 1,02 € compris) coûte 5877,77 € avec un taux de remboursement passé de 30 à 65% le 15 septembre 2022, après que son service médical rendu soit passé de « modéré » à « important » dans son indication concernant l'uvéite.

L'intérêt majeur de ce produit serait de pallier aux injections itératives à Ozurdex®. Nous avons donc comparé leur prix.

A. Comparaison à l'Ozurdex®

Son prix est de 951,98 €, avec un taux de remboursement de 100%.

- Concernant le prix du produit seul : pour un délai médian de réinjection de l'Ozurdex® de 5 mois (celui retrouvé dans notre étude), Iluvien® devient intéressant, d'un point de vue purement économique, à partir de 30 mois d'efficacité sans réinjection (5711,88€).
- En y ajoutant le gain économique lié à la diminution du nombre de consultation de rétine médicale (une consultation en moins par an sous AcF), estimée à 62,02euros (OCT maculaire coté 47,88 euros et fond d'œil coté 28,29 euros comme deuxième acte considéré à 50%), et le déplacement très souvent médicalisé de 51,30euros en moyenne (forfait départemental), une économie supplémentaire de 113,30euros est réalisée par an et de 283,30euros sur 30mois. Étant donné le prix élevé des produits comparés, la question du gain économique lié à ces critères supplémentaires ne se pose que pour un suivi prolongé.

Reste un critère non quantifiable : le **confort du patient**, qui reçoit éventuellement moins d'injections intra vitréennes traumatisantes et dont la nécessité de consulter diminue légèrement. Ceci donne un avantage certain à la prescription de l'Iluvien®.

B. Comparaison aux anti-VEGF

Pour le Ranibizumab et l'Aflibercept, le coût est respectivement de 614 et 650€ avec un délai médian de 1,5mois entre les injections, ce qui signifie qu'au-delà de 15 mois de suivi seulement, l'Iluvien® est économiquement plus intéressant que les anti-VEGF.

C. Point de vue global

L'Iluvien® paraît donc plus économique que les anti-VEGF mais en comparaison de l'Ozurdex® son intérêt économique éventuel dépend principalement de la catégorie de répondeur, bon ou mauvais, avec un faible intérêt pour les patients faiblement répondeurs, qui

nécessitent la reprise des injections « classiques », sans gain manifeste sur le nombre et l'intervalle entre les injections une fois celles-ci recommencées.

Il est d'ailleurs rapporté dans la littérature que l'Iluvien® est économiquement plus intéressant lorsqu'il est utilisé en monothérapie, ce qui n'est pas le cas pour la majorité des patients (145,146)

V. Avantages de l'Iluvien®

A. Stabilité pérenne.

Il permet d'éviter les fluctuations de l'EMC, connues pour être associées à de moins bons résultats visuels (114)(115).

B. Diminution de la charge thérapeutique

Il a été estimé que les patients souffrant d'OMD passaient environ 40 heures par an avec un professionnel de santé (147). Chez ces patients souvent polyopathologiques, l'Iluvien® permet une amélioration de la qualité de vie, en diminuant la fréquence des traitements administrés (112)(117)(138)(121)(148).

1. Nombre de consultation

Les patients diabétiques sont majoritairement polyopathologiques, âgés, avec des moyens de locomotions limités, et suivis de nombreuses années, et nous avons retrouvé **qu'après injection d'Iluvien®, le nombre de consultation moyen diminue d'une consultation par an par rapport à un patient traité par Ozurdex® (p=0,02).**

Ce résultat doit toutefois être interprété en fonction du contexte. En effet, la pandémie de covid 19 a provoqué une diminution du nombre de consultation en raison des mesures sanitaires. Cet imprévu sociétal appui totalement l'intérêt d'un traitement ayant une efficacité prolongée.

De plus, dans un contexte où les déplacements médicalisés sont excessivement sollicités, il pourrait être envisagé pour les patients dont la distance avec le domicile est importante, de réaliser un suivi alterné :

- Consultation de suivi en cabinet de ville
- Consultation dans le « centre de référence » afin de réaliser les injections et les examens complémentaires si nécessaire, uniquement si la situation le requérait.

Pour cela, le transfert d'information entre les structures se doit d'être de qualité.

2. Aspect économique

Comme décrit précédemment, il devient rapidement plus « rentable » économiquement que les anti-VEGF et au bout de 30mois pour les Ozurdex®.

3. Réduction du nombre d'injection et de l'intervalle entre les injections

Pour les 43,2% yeux bons répondeurs non réinjectés, cet avantage est majeur.

Cependant chez les patients réinjectés, nous retrouvons simplement une légère tendance à l'allongement de l'intervalle entre les injections d'anti-VEGF après un implant d'Iluvien® ($p=0,1$). Pour les patients réinjectés par Ozurdex®, il n'existe pas de différence significative entre les deux intervalles.

Ceci signifie que pour les patients mauvais répondeurs, l'implant d'Iluvien® ne permet pas de ralentir le rythme d'injection une fois recommencée, d'où l'intérêt d'une **sélection préalable efficace**.

4. Rôle sur la rétinopathie diabétique.

Iluvien® pourrait ralentir la progression d'une rétinopathie diabétique (149). Cependant ce constat ne modifie pas la prise en charge habituelle, et s'il est constaté une RD proliférante sous Iluvien® il est recommandé une PPR rapide et un traitement anti-VEGF complémentaire.

Dans notre sujet, 1 seul patient a bénéficié d'une PPR entre le 14^{ème} et le 20^{ème} mois après l'inclusion, à raison de 4 séances par œil, associée à 3 IVT d'anti-VEGF mensuelle à partir du 13^{ème} mois.

VI. Recommandations basées sur un consensus international d'expert (123).

A. Évolution du schéma thérapeutique

Initialement l'injection était réalisée en relai de l'Ozurdex®, en fin d'efficacité de celui-ci.

En raison de sa pharmacocinétique, le pic d'efficacité fonctionnelle et anatomique de l'implant d'Iluvien® semble être observé entre 6 et 11 mois après l'injection

(107)(122) : Nous avons donc assisté à une évolution des recommandations en faveur d'une injection d'Iluvien® 4 semaines après celle d'Ozurdex®, dont le pic d'efficacité apparaît bien plus tôt (123).

Dans notre étude nous avons remarqué un changement des pratiques avec notamment un délai moyen entre l'Ozurdex® et l'Iluvien® de 5,3mois avant juin 2020 (N=30) et de 3,3mois après cette date (N=14). De ce fait, les courbes d'efficacité de notre étude et notamment la cinétique de celle-ci ne tiennent pas réellement compte des recommandations actuelles mais plutôt des recommandations initiales.

Les études faites dans l'avenir pourront inclure des patients injectés avec les recommandations actuelles et permettront d'apporter plus d'informations quant à l'efficacité précoce de cet implant. Une étude a notamment analysé l'usage de l'Iluvien® directement

après celui d'anti-VEGF ou d'un Ozurdex®, et a montré la nécessité d'un recours aux injections adjuvantes à partir du 21^e mois post-Iluvien®(116).

B. Place de l'AcF dans la prise en charge actuelle :

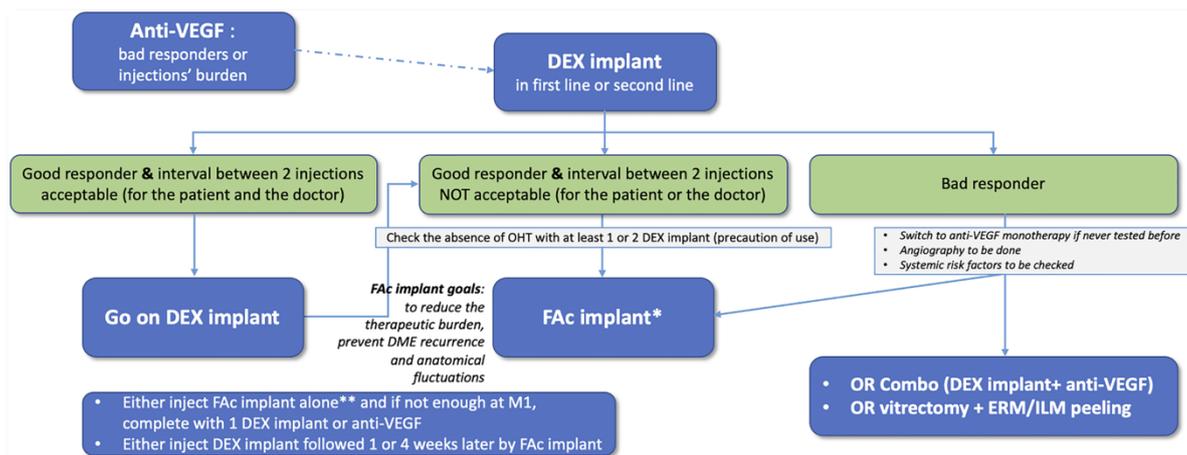
Actuellement, il reste un traitement de dernière intention après avoir testé la réponse à l'Ozurdex®, lui-même utilisé parfois en 2^eme intention.

1. Indication en fonction du profil

Une **sélection adéquate des patients en fonction de leur profil est essentielle**, en tenant compte du potentiel d'amélioration de l'acuité visuelle (chronicité de la persistance d'un fluide rétinien, une AV basse, une maculopathie ischémique (150)) et du risque d'HTIO induit, pouvant être réduit en observant la tolérance pressionnelle après une injection d'Ozurdex® (117). Rappelons que notre étude et d'autres sont en faveur du fait que ces patients, s'ils sont bien équilibrés par traitement hypotonisant, ne présentent pas de surrisque de déséquilibre. (133)

Le consensus d'expert a identifié trois profils :

- Les bons répondeurs à l'Ozurdex® DEX avec une fréquence de réinjection jugée acceptable.
- Les bons répondeurs à l'Ozurdex® avec toutefois un intervalle entre les injections jugé inacceptable : C'est là que l'implant d'Iluvien® serait le plus approprié.
- Les mauvais répondeurs à l'Ozurdex®, chez lesquels il pourrait éventuellement y avoir une amélioration fonctionnelle après l'injection de l'Iluvien® (136). Dans cette catégorie, deux alternatives évoquées par le consensus d'expert seraient soit de combiner l'Ozurdex® à un anti-VEGF, soit d'effectuer une vitrectomie avec pelage de la membrane limitante interne et/ou de toute membrane épirétinienne.



- Figure 25 : Algorithme de considérations thérapeutiques de l'initiation d'un implant d'acétonide de fluocinolone pour l'œdème maculaire diabétique (OMD) (108)

2. Suivi et prise en charge d'un patient sous Iluvien®.

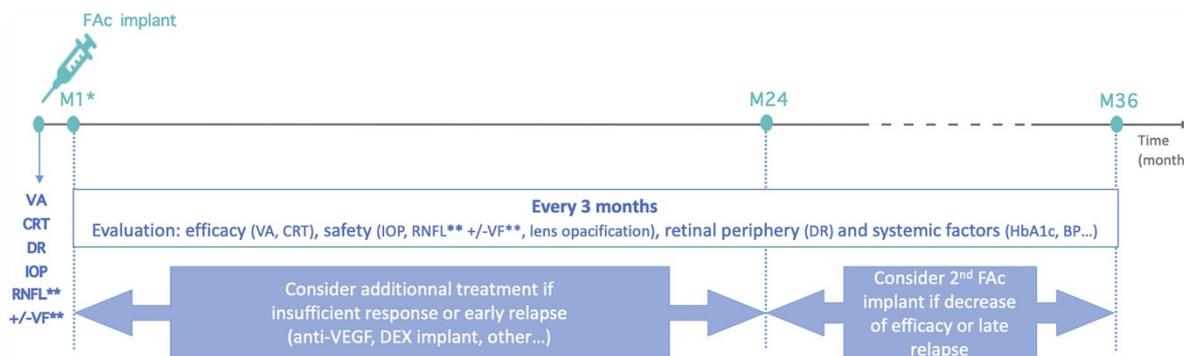


Figure 26 : Recommandations de visite de suivi, paramètres évalués et prise en charge au cours des trois années suivant l'injection de l'implant d'acétonide de fluocinolone (AcF). (123)

Alors qu'actuellement, dans le résumé des caractéristiques du produit il n'est pas recommandé d'injecter un deuxième implant d'AcF dans le même œil avant le douzième mois, le consensus d'expert a proposé de scinder le suivi à 24mois :

a. En cas de récurrence survenant avant les 24 premiers mois :

L'examen clinique et l'analyse de l'imagerie multimodale permettrons de décider d'injections intravitréennes supplémentaires ou de modifier le traitement systémique. Le choix du traitement intravitréen supplémentaire peut être basé :

- Sur la molécule précédemment utilisée si elle était efficace.

- Sur la présence d'une RD proliférative indiquant alors les anti-VEGF.

Selon le consensus d'expert, la nécessité de traitements supplémentaires ne devrait pas être considérée comme un échec dans le sens où aucun traitement préventif à ce jour ne réussit à lui seul à prévenir toutes les récurrences d'OMD.

b. Si l'OMD récidive après les 24 premiers mois,

Une deuxième injection d'implant AcF devrait plutôt être envisagée.

c. Comparaison à notre étude

Dans notre étude, 5 yeux ont bénéficié d'une réinjection d'Iluvien®. Hormis une injection réalisée à 9 mois, les autres l'étaient aux alentours du 24^{ème} mois (20, 21, 26 et 33 mois) comme recommandé par les experts.

Concernant le patient réinjecté au 9^{ème} mois (plus tôt que les recommandations officielles), il n'a pas été observé de bénéfice supplémentaire car celui-ci s'est vu diagnostiquer un macroanévrisme 4 mois plus tard, confirmé à l'AGF devant l'absence d'efficacité de ce 2^{ème} Iluvien®. Il a donc bénéficié d'une photocoagulation maculaire, puis au 22^{ème} mois d'un Ozurdex® devant la récurrence d'un OMD. Il a présenté dans les suites de cette dernière une hypertension nécessitant l'introduction d'une bithérapie hypotonisante.

3. Gestion de l'hypertension

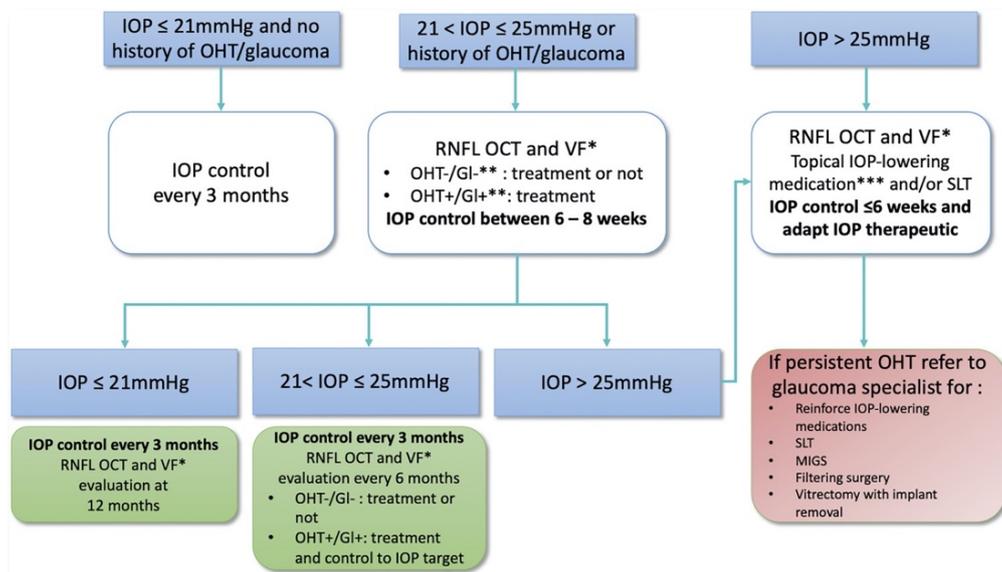
Une absence d'hypertension à des stéroïdes intravitréens antérieurs réduit considérablement le risque d'HTIO avec l'implant d'AcF (117) (138), qui est contre-indiqué chez les patients glaucomateux non contrôlés.

Dans la littérature, il n'existerait pas de surrisque de chirurgie filtrante chez les patients bien stabilisé sous monothérapie, rendant de ce fait ces patients éligibles à l'Iluvien® (151).

Dans notre étude 20,4% de la population était préalablement traité soit pour un glaucome soit une hypertonie cortico-induite considérés comme stabilisés. Chez eux, il n'existait pas de surrisque pressionnel après Iluvien® (33% contre 32% chez les patients non hypertone). Une étude retrouve un risque de recourir à un traitement hypotonisant dans cette population de 10 %, et un pic de PIO supérieur à 30 mmHg est de 4,3 % (121).

Si une HTIO non contrôlée survenait sous Iluvien®, du fait de sa durée d'action prolongée, il est important d'étudier les alternatives thérapeutiques hypotonisante à savoir :

- La trabéculoplastie sélective au laser, efficace pour contrôler l'HTIO induite par l'Ozurdex® : Elle diminue la PIO de 30,9 à 34,9 % et le nombre moyen de traitement hypotonisant et évite la nécessité d'une chirurgie du glaucome (152).
- Les chirurgies mini-invasives (153).



- Figure 27 : Gestion de la pression intraoculaire (PIO) post-injection d'implant d'acétone de fluocinolone.

D'après les recommandations françaises et internationales basées sur Poli et al. et Goñi et al. (123) (124)

C. Extension d'indication : (144) (154)

Après avis de la Commission de la Transparence du 22 septembre 2021, l'indication de l'Iluvien® a été étendue en 1^{ère} intention dans la prévention des récurrences aux uvéites non-infectieuses chroniques affectant le segment postérieur de l'œil.

Il doit être administré après récurrence sous OZURDEX® et en respectant les conditions suivantes :

- Étiologie de l'uvéite ne nécessitant pas de traitement systémique (atteinte idiopathique, atteinte ophtalmologique pure) ou nécessitant un corticoïde intraoculaire en complément d'un traitement systémique (notamment dans les atteintes sévères récidivantes malgré traitement général maximal) ;
- Patient pseudophaque ou ayant déjà une cataracte.
- Absence de contre-indication ophtalmologique

Aux États-Unis, un implant est prescrit dans la même indication : *Le YUTIQ*, commercialisé par EyePoint Pharmaceuticals (États-Unis). Il s'agit toujours d'un implant de 3,5 mm x 0,37 mm d'AcF, dans les mêmes matériaux, mais dosé à 0,18mg (contre 0.19mg pour Iluvien®) et avec un injecteur différent.

Son prix aux États-Unis est de 9379 dollars (environ 9600 euros avec les cours actuels) contre \$9,276 pour l'Iluvien® (Alimera, États-Unis).



Figure 28 : Présentation du YUTIQ

VII. Avantages et inconvénients de l'étude

A. Avantages

Il s'agit d'une étude de vraie vie, multicentrique, avec un suivi moyen de 25.4 ± 4.4 mois et allant jusque 34mois, correspondant à la durée d'efficacité quasi maximale de l'implant, ce qui permet d'englober tous ses aspects: l'efficacité, la tolérance à court, moyen et long terme avec un implant connu pour avoir un pic d'efficacité estimé entre le 6^e et 12^e mois et un pic d'HTIO estimé à 8 mois environ (112,116,122,150), mais aussi d'entrevoir le bénéfice potentiel sur la qualité de vie des patients avec le recueil du nombre d'injection additionnelle, de consultation, et leur comparaison à la période pré-Iluvien®.

Nous n'avons pas souffert de patient perdu de vue étant donné les critères d'inclusions (suivi minimum de 18mois).

Nous avons recueilli 44 yeux, ce qui nous place dans une des études avec le plus d'yeux recrutés comparée à seize études de vraies vies internationales réalisées depuis 2016 avec une moyenne de 20.7 yeux inclus (± 10.8 ; rang 7 – 44), et au travail réalisé par notre confrère Dr MADAR en 2021 sur l'efficacité et la tolérance la première année après l'Iluvien®(155).

Cela nous a permis de réaliser quelques analyses statistiques intéressantes.

B. Inconvénients

1. Généralités

Le nombre d'yeux, même si élevé par rapport aux études internationales de vraie vie, était quelques fois insuffisants pour obtenir des analyses statistiques significatives.

Les résultats sur l'efficacité ou la tolérance ne sont pas attribuables uniquement à l'Iluvien®, étant donné qu'il s'agit d'une étude de vraie vie qui analyse les données de plus d'une moitié d'yeux réinjectés.

Il est reconnu que les patients suivis en centre hospitalier sont généralement pour la même pathologie à des stades plus avancés (biais de recrutement), notamment souvent adressés pour la réalisation d'une angiographie (quand une RD atteint le stade modéré/sévère, la recherche d'une ischémie maculaire...) alors que ce traitement pourrait être réalisé pour des patients suivis en ville avec des OMD à des stades moins avancés.

Le choix d'une étude rétrospective inclut également des inconvénients, notamment le manque de données liées à :

- Un dossier médical incomplet, notamment pour les données systématiques, pourtant essentielles dans la prise en charge globale du diabète mais en pratique courante rarement demandées au patient (stabilité de l'HTA, autres FDRCV...)
- Surtout à une absence aux consultations, déjà habituelle en pratique courante chez des patients polyopathologiques pour la plupart, mais dans notre cas majoré par le contexte sanitaire de la pandémie de COVID-19 et les restrictions sanitaires mises en place et les recommandations SFO (110).

2. Inconvénients liés aux critères analysés.

a. L'EMC

L'efficacité anatomique est systématiquement comparée à l'EMC initiale. Cependant sa définition est imparfaite et n'est pas commune à l'ensemble des études. En effet, elle peut correspondre à plusieurs moments de la prise en charge d'un patient non naïf de traitements intra vitréens : une récurrence débutant par de simples logettes ou alors réellement un OMC constitué.

Ce critère peut donc faire varier l'interprétation de l'efficacité anatomique de l'Iluvien® par rapport à un patient naïf de traitement, étant donné que l'efficacité anatomique varie en fonction de l'EMC initiale (122).

De plus, l'utilisation d'OCT différents nous a obligé à interpréter la variation de l'EMC plutôt que sa valeur réelle.

b. Acuité visuelle

Concernant les patients considérés comme « bon répondeur », le seuil défini fait varier l'interprétation des résultats de façon importante.

Nous nous sommes basés sur la littérature qui définit le seuil de 15 lettres comme seuil de bon répondeur dans la majorité des cas.

c. PIO

Il existe une variabilité inter-individuelle qui dépend de nombreux facteurs tels que le nyctémère, la pachymétrie, l'anxiété du patient à la réception du jet d'air, le modèle du tonomètre à air. Cependant ces défauts sont connus de tous et ne sont pas un frein en pratique courante (hors consultation spécialisée de glaucome). Cette mesure est jugée fiable dans la majorité des cas.

d. Critères OCT

La qualification des critères OCT est peu précise dans certains cas, notamment le DRIL, l'atrophie de la ligne IS-OS, qui sont parfois d'interprétation délicate face à un OMD majeur.

L'ischémie maculaire n'a pas pu être étudié devant l'absence, pour une majorité de patient, de réalisation d'angiographie à la fluorescéine ou d'un OCT-A

3. Évolution des recommandations

Étant donné les recommandations actuelles concernant le délai d'injection de l'Iluvien® 1 mois après l'Ozurdex®, nous nous trouvons dans une position où le protocole utilisé dans la

majorité des cas pour notre étude est désuet. Il se pourrait que l'efficacité retrouvée soit alors sous-estimée par rapport ce qu'il se fait actuellement.

VIII. Perspectives

L'AcF pourrait être utilisé comme traitement « de fond » permettant de diminuer le nombre d'IVT nécessaire, le nombre de rendez-vous médicaux et les déplacements, pour des patients préalablement sélectionnés grâce à des facteurs pronostics dont la détermination est le sujet de nombreuses études actuelles. Il est mis en place chez des patients dont la surveillance générale est souvent lourde, et pourrait être à l'avenir proposé plus tôt dans la prise en charge afin d'optimiser son efficacité.

Des études de plus grande ampleur permettraient probablement d'isoler de façon plus précise des biomarqueurs OCT permettant une meilleure sélection préalable des patients injectés, afin que les intérêts économiques et de santé publique s'allient aux intérêts du patients.

CONCLUSION

L'injection intravitréenne de l'implant d'Iluvien® paraît efficace en termes de réponse anatomique et fonctionnelle dans l'OMD, par une diminution de l'EMC globalement stable au cours du suivi, reconnue comme facteur pronostic dans la récupération d'une bonne acuité visuelle.

L'implant d'Acétonide de Fluocinolone peut donc être considéré de trois façons à posteriori :

- Traitement principal, voire seul traitement pour les patients "bons répondeurs",
- Traitement « de fond » chez les « moyennement répondeur » permettant de diminuer le nombre de consultation sans toutefois diminuer les réinjections une fois celles-ci débutées.
- Traitement de dernière ligne pour les mauvais répondeurs aux traitements « classiques » ou pour les patients dont la situation clinique est problématique (injections itératives chez un patient dont le gain attendu est faible...) : Il permet alors de diminuer l'acharnement thérapeutique.

Le profil de tolérance est satisfaisant pour une majorité de patient, et lorsqu'une hypertonie cortico-induite survient (31,8%), elle peut être dans la majorité des cas contrôlée par un hypotonisant local sans recourir à des traitements plus invasifs. De même, chez les patients déjà traités pour une hypertonie et stabilisés sous hypotonisant local, il n'existerait pas de surrisque pressionnel.

L'avantage principal de l'injection intravitréenne d'Iluvien® évoqué pour sa commercialisation était sa durée d'action théorique pouvant aller jusqu'à 3 ans : Notre étude retrouve pour 43% des patients une absence totale de réinjection, suivis en moyenne 25mois, et prouve donc pour cette catégorie de patient un réel intérêt : un nombre de déplacements et

d'IVT moindres, un gain en qualité de vie, considéré comme une priorité chez les personnes atteintes de maladie chronique pour l'OMS (156), ainsi qu'une rentabilité économique.

Découle de ces observations la nécessité de découvrir et de confirmer des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement, qui permettraient de cibler une population qui tirerait pleinement bénéfice de ce produit, sans quoi le coût élevé de cet implant le rendrait économiquement peu viable : Notre étude retrouve quelques pistes, notamment la présence d'un OMD prenant comme aspect une logette centrale prédominante, et la présence d'une MER non traitée.

L'Iluvien® se positionne comme un outil supplémentaire d'intérêt à l'arsenal thérapeutique déjà présent. Son prix élevé est très probablement un frein aujourd'hui à l'élargissement de sa prescription et rend primordial une sélection fine des patients grâce à des critères pronostics qui émergent progressivement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. L'ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID, 9ème Édition [Internet]. 2019 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur:
https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* nov 2019;157:107843.
3. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* sept 2003;26(9):2653-64.
4. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol.* déc 1985;103(12):1796-806.
5. Delyfer MN, Delcourt C. Épidémiologie de la rétinopathie diabétique dans les données internationales et françaises. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 nov 2018;12(7):553-8.
6. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* mars 2012;35(3):556-64.
7. Wong TY, Klein R, Islam FMA, Cotch MF, Folsom AR, Klein BEK, et al. Diabetic Retinopathy in a Multi-ethnic Cohort in the United States. *American Journal of Ophthalmology.* 1 mars 2006;141(3):446-455.e1.
8. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Macular Edema in the United States. *JAMA*

Ophthalmology. 1 nov 2014;132(11):1334-40.

9. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups: A Worldwide Perspective. *Survey of Ophthalmology*. juill 2012;57(4):347-70.
10. Creuzot-Garcher C, Massin P. Oedèmes maculaires: rapport 2016. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016.
11. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: The Twenty-five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 1 mars 2009;116(3):497-503.
12. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV: The Long-term Incidence of Macular Edema. *Ophthalmology*. 1 janv 1995;102(1):7-16.
13. Klein R, Moss SE, Klein BEK, Dams MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The Incidence of Macular Edema. *Ophthalmology*. 1 oct 1989;96(10):1501-10.
14. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TME, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 17 nov 2007;370(9600):1687-97.
15. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
16. Nasr CE, Hoogwerf BJ, Faiman C, Reddy SS. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med*. avr 1999;66(4):247-53.

17. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP, Liverpool Diabetic Eye Study. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*. 18 janv 2003;361(9353):195-200.
18. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract*. juin 2013;100(3):298-305.
19. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. mai 2007;114(5):881-9.
20. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*. mars 1997;104(3):473-8.
21. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. mai 1992;99(5):753-9.
22. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. juill 2006;25(4):397-424.
23. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. mai 1984;28 Suppl:505-11.
24. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology*. juill 2015;122(7):1375-94.
25. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;4:27.
26. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 25

févr 1983;219(4587):983-5.

27. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. janv 2009;116(1):73-9.
28. Yoshimura T, Sonoda K hei, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y, et al. Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS One*. 4 déc 2009;4(12):e8158.
29. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol*. avr 2002;86(4):363-5.
30. Leal EC, Manivannan A, Hosoya KI, Terasaki T, Cunha-Vaz J, Ambrósio AF, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 2007;48(11):5257-65.
31. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, Kirchhof B, Bursell SE, Adamis AP. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. janv 2001;158(1):147-52.
32. Choi YK, Kim JH, Kim WJ, Lee HY, Park JA, Lee SW, et al. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J Neurosci*. 18 avr 2007;27(16):4472-81.
33. Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review: molecular pathogenesis of blood-brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol*. févr 2011;37(1):3-23.
34. Wisniewska-Kruk J, Klaassen I, Vogels IMC, Magno AL, Lai CM, Van Noorden CJF, et al. Molecular analysis of blood-retinal barrier loss in the Akimba mouse, a model of advanced diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*. mai 2014;122:123-31.
35. Klaassen I, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological

conditions. *Prog Retin Eye Res.* mai 2013;34:19-48.

36. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 29 mars 2012;366(13):1227-39.

37. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* sept 2006;55(9):2401-11.

38. Rungger-Brändle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juin 2000;41(7):1971-80.

39. Omri S, Omri B, Savoldelli M, Jonet L, Thillaye-Goldenberg B, Thuret G, et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. *Clin Ophthalmol.* 26 avr 2010;4:183-95.

40. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye (Lond).* 1992;6 (Pt 6):541-52.

41. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* août 1991;109(8):1115-9.

42. Cunha-Vaz J. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. Personalized medicine for diabetic retinopathy: the Weisenfeld award. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 28 août 2014;55(8):5412-9.

43. Gaucher D, Sebah C, Erginay A, Haouchine B, Tadayoni R, Gaudric A, et al. Optical coherence tomography features during the evolution of serous retinal detachment in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* févr 2008;145(2):289-96.

44. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, Mylonas G, Kriechbaum K, Scholda C, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* mai 2009;116(5):914-20.

45. Vujosevic S, Bini S, Midena G, Berton M, Pilotto E, Midena E. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res.* 2013;2013:491835.
46. Baumüller S, Charbel Issa P, Scholl HPN, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Outer retinal hyperreflective spots on spectral-domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology.* nov 2010;117(11):2162-8.
47. Murakami T, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Ikeda H, Kawagoe N, et al. Association between abnormal autofluorescence and photoreceptor disorganization in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* avr 2008;145(4):687-94.
48. Ota M, Nishijima K, Sakamoto A, Murakami T, Takayama K, Horii T, et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment. *Ophthalmology.* oct 2010;117(10):1996-2002.
49. Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, et al. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina.* avr 2014;34(4):732-40.
50. Foos RY, Kreiger AE, Forsythe AB, Zakka KA. Posterior vitreous detachment in diabetic subjects. *Ophthalmology.* févr 1980;87(2):122-8.
51. Forooghian F, Stetson PF, Meyer SA, Chew EY, Wong WT, Cukras C, et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina.* janv 2010;30(1):63-70.
52. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* janv 2012;250(1):61-70.
53. Massin P, Baillif S, Creuzot C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Œdème maculaire

diabétique : diagnostic et bilan pré-thérapeutique. *Journal Français d'Ophthalmologie*. nov 2015;38(9):e187-9.

54. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. sept 2003;110(9):1677-82.

55. Bolz M, Lammer J, Deak G, Pollreisz A, Mitsch C, Scholda C, et al. SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. déc 2014;98(12):1612-7.

56. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. août 1995;44(8):968-83.

57. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):837-53.

58. Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N. Engl. J. Med* 342:381-9, 2000. *Surv Ophthalmol*. avr 2001;45(5):459-60.

59. Aroca PR, Salvat M, Fernández J, Méndez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema. *J Diabetes Complications*. août 2004;18(4):211-5.

60. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. nov 2008;115(11):1859-68.

61. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-year incidence of visual

impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. janv 2010;117(1):63-70.

62. Lingam G, Wong TY. Systemic medical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. déc 2013;20(4):301-8.

63. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. janv 2009;32(1):193-203.

64. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 12 sept 1998;317(7160):703-13.

65. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HAW, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 9 oct 2008;359(15):1565-76.

66. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 3 janv 1998;351(9095):28-31.

67. Sjølie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 18 oct 2008;372(9647):1385-93.

68. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2 juill 2009;361(1):40-51.

69. Valensi P, Picard S. Lipids, lipid-lowering therapy and diabetes complications. *Diabetes Metab.* févr 2011;37(1):15-24.
70. Kramer CK, de Azevedo MJ, da Costa Rodrigues T, Canani LH, Esteves J. Smoking habit is associated with diabetic macular edema in Type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications.* déc 2008;22(6):430.
71. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* nov 1991;109(11):1549-51.
72. Kozak I, Oster SF, Cortes MA, Dowell D, Hartmann K, Kim JS, et al. Clinical evaluation and treatment accuracy in diabetic macular edema using navigated laser photocoagulator NAVILAS. *Ophthalmology.* juin 2011;118(6):1119-24.
73. Liegl R, Langer J, Seidensticker F, Reznicek L, Haritoglou C, Ulbig MW, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One.* 2014;9(12):e113981.
74. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices.* mars 2012;9(2):189-97.
75. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* avr 2011;118(4):615-25.
76. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI),

Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke*. août 2018;13(6):612-32.

77. Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *British Journal of Ophthalmology*. 1 juin 2016;100(6):787-95.

78. Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, Basu K, Ehrlich JS, RIDE and RISE Research Group. Outcomes with As-Needed Ranibizumab after Initial Monthly Therapy: Long-Term Outcomes of the Phase III RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology*. déc 2015;122(12):2504-2513.e1.

79. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 1 avr 2012;119(4):789-801.

80. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. nov 2014;121(11):2247-54.

81. Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN, Brown DM, Lloyd Clark W, Boyer DS, et al. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br J Ophthalmol*. mai 2018;102(5):631-6.

82. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority

trial. *Lancet*. 3 juin 2017;389(10085):2193-203.

83. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. juin 2010;117(6):1078-1086.e2.

84. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*. août 2012;130(8):972-9.

85. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. déc 2014;121(12):2473-81.

86. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273.

87. Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8289253.

88. Shimada H, Akaza E, Yuzawa M, Kawashima M. Concentration gradient of vascular endothelial growth factor in the vitreous of eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. juin 2009;50(6):2953-5.

89. Tamura H, Miyamoto K, Kiryu J, Miyahara S, Katsuta H, Hirose F, et al. Intravitreal injection of corticosteroid attenuates leukostasis and vascular leakage in experimental diabetic retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. avr 2005;46(4):1440-4.

90. Wang K, Wang Y, Gao L, Li X, Li M, Guo J. Dexamethasone inhibits leukocyte accumulation and vascular permeability in retina of streptozotocin-induced diabetic rats via

reducing vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule-1 expression. Biol Pharm Bull. août 2008;31(8):1541-6.

91. Fusi-Rubiano W, Blow RR, Lane M, Morjaria R, Denniston AK. Iluvien™ (Fluocinolone Acetonide 0.19 mg Intravitreal Implant) in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review. Ophthalmol Ther. déc 2018;7(2):293-305.
92. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol. 12 janv 1998;341(2-3):309-15.
93. Wenzel A, Grimm C, Seeliger MW, Jaissle G, Hafezi F, Kretschmer R, et al. Prevention of photoreceptor apoptosis by activation of the glucocorticoid receptor. Invest Ophthalmol Vis Sci. juin 2001;42(7):1653-9.
94. Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. sept 2001;132(3):425-7.
95. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol. mars 2007;125(3):309-17.
96. Whitcup SM, Cidlowski JA, Csaky KG, Ambati J. Pharmacology of Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1 janv 2018;59(1):1-12.
97. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. oct 2014;121(10):1904-14.
98. Pacella E, Vestri AR, Muscella R, Carbotti MR, Castellucci M, Coi L, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex®) in patients with persistent diabetic macular edema. Clin Ophthalmol. 2013;7:1423-8.
99. Guigou S, Hajjar C, Parrat E, Merite PY, Pommier S, Matonti F, et al. [Multicenter

Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study]. *J Fr Ophtalmol.* juin 2014;37(6):480-5.

100. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AMV, Li XY, et al.

INTRAOCULAR PRESSURE IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA TREATED WITH DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT IN THE 3-YEAR MEAD STUDY. *Retina.* juin 2016;36(6):1143-52.

101. Fasce F, Battaglia Parodi M, Knutsson KA, Spinelli A, Mauceri P, Bolognesi G, et al. Accidental injection of dexamethasone intravitreal implant in the crystalline lens. *Acta Ophthalmol.* juin 2014;92(4):e330-331.

102. Coca-Robinot J, Casco-Silva B, Armadá-Maresca F, García-Martínez J. Accidental injections of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) into the crystalline lens. *Eur J Ophthalmol.* août 2014;24(4):633-6.

103. Agrawal R, Fernandez-Sanz G, Bala S, Addison PKF. Desegmentation of Ozurdex implant in vitreous cavity: report of two cases. *Br J Ophthalmol.* juill 2014;98(7):961-3.

104. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* avr 2014;49(2):188-95.

105. Iluvien_La-Brochure-medecin.pdf [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.horus-pharma.com/img/cms/Documents%20PDF/Iluvien_La-Brochure-medecin.pdf

106. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology.* oct 2014;121(10):1892-903.

107. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* oct 2012;119(10):2125-32.

108. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, Bloom S, Brown DM, Busquets M, et al. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. *Ophthalmology*. mars 2013;120(3):583-7.
109. Arrêté du 26 mars 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
110. Académie Française d’Ophtalmologie, CONSEIL NATIONAL PROFESSIONNEL D’OPHTALMOLOGIE. Recommandations COVID pour les ophtalmologistes. 2020.
111. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, Castro de Sousa JP, Bailey C. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*. août 2019;103(8):1072-7.
112. Ahmed M, Putri C, Quhill H, Quhill F. Evaluation of 0.2 µg/day fluocinolone acetonide (ILUVIEN) implant in a cohort of previously treated patients with diabetic macular oedema (DMO): a 36-month follow-up clinical case series. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020;5(1):e000484.
113. Couturier A, Giocanti-Auregan A, Massin P. [Treatment switch in diabetic macular edema: Literature review and management algorithm]. *J Fr Ophtalmol*. oct 2020;43(8):710-7.
114. Starr MR, Salabati M, Mahmoudzadeh R, Patel LG, Ammar MJ, Hsu J, et al. Fluctuations in Central Subfield Thickness Associated With Worse Visual Outcomes in Patients With Diabetic Macular Edema in Clinical Trial Setting. *Am J Ophthalmol*. déc 2021;232:90-7.
115. Wang VY, Kuo BL, Chen AX, Wang K, Greenlee TE, Conti TF, et al. Fluctuations in macular thickness in patients with diabetic macular oedema treated with anti-vascular endothelial growth factor agents. *Eye (Lond)*. juill 2022;36(7):1461-7.
116. Rehak M, Busch C, Unterlauff JD, Jochmann C, Wiedemann P. Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone

acetamide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetol.* avr 2020;57(4):469-78.

117. Singer MA, Sheth V, Mansour SE, Coughlin B, Gonzalez VH. Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: The PALADIN Study. *Ophthalmology.* juin 2022;129(6):605-13.

118. Coney JM. Fluocinolone acetonide 0.19 mg intravitreal implant improves foveal thickness and reduces treatment burden for up to 1 year in eyes with persistent diabetic macular edema. *Int Med Case Rep J.* 2019;12:161-9.

119. La Mantia A, Hawrami A, Laviers H, Patra S, Zambarakji H. Treatment of refractory diabetic macular edema with a fluocinolone acetonide implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(12):1951-6.

120. El-Ghrably I, Steel DHW, Habib M, Vaideanu-Collins D, Manvikar S, Hillier RJ. Diabetic macular edema outcomes in eyes treated with fluocinolone acetonide 0.2 µg/d intravitreal implant: real-world UK experience. *Eur J Ophthalmol.* 11 mai 2017;27(3):357-62.

121. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, Menon G, Talks J, Medisoft Audit Group. Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye (Lond).* déc 2017;31(12):1707-15.

122. Kodjikian L, Baillif S, Creuzot-Garcher C, Delyfer MN, Matonti F, Weber M, et al. Real-World Efficacy and Safety of Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review. *Pharmaceutics.* 7 janv 2021;13(1):72.

123. Kodjikian L, Bandello F, de Smet M, Dot C, Zarranz-Ventura J, Loewenstein A, et al. Fluocinolone acetonide implant in diabetic macular edema: International experts' panel consensus guidelines and treatment algorithm. *Eur J Ophthalmol.* juill 2022;32(4):1890-9.

124. Currie CJ, Holden SE, Owens DR. Patterns of retinal thickness prior to and following treatment with fluocinolone acetonide 190 µg intravitreal implant for diabetic macular edema.

Curr Med Res Opin. oct 2017;33(sup2):33-43.

125. Pessoa B, Melo-Beirão J, Meireles A, Menéres P. Challenging Clinical Cases - A Walk Through Supplemental Therapy with Intravitreal Ranibizumab Therapy Following Treatment of Diabetic Macular Edema with the 0.19 mg Fluocinolone Acetonide Implant (ILUVIEN®). Int Med Case Rep J. 2020;13:437-48.

126. Coelho J, Malheiro L, Melo Beirão J, Meireles A, Pessoa B. Real-world retrospective comparison of 0.19 mg fluocinolone acetonide and 0.7 mg dexamethasone intravitreal implants for the treatment of diabetic macular edema in vitrectomized eyes. Clin Ophthalmol. 2019;13:1751-9.

127. Busch C, Okada M, Zur D, Fraser-Bell S, Rodríguez-Valdés PJ, Cebeci Z, et al. Baseline predictors for visual acuity loss during observation in diabetic macular oedema with good baseline visual acuity. Acta Ophthalmol. nov 2020;98(7):e801-6.

128. Vujosevic S, Toma C, Villani E, Muraca A, Torti E, Florimbi G, et al. Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids. Acta Diabetol. mars 2020;57(3):287-96.

129. Park YG, Park YH. Quantitative Analysis of Retinal Microvascular Perfusion and Novel Biomarkers of the Treatment Response in Diabetic Macular Edema. J Diabetes Res. 2020;2020:2132037.

130. Zur D, Igllicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. Ophthalmology. févr 2018;125(2):267-75.

131. Ozsaygili C, Duru N. COMPARISON OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT AND AFLIBERCEPT IN PATIENTS WITH TREATMENT-NAIVE DIABETIC MACULAR EDEMA WITH SEROUS RETINAL DETACHMENT. Retina. juin 2020;40(6):1044-52.

132. Pessoa B, Coelho J, Correia N, Ferreira N, Beirão M, Meireles A. Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant 190 µg (ILUVIEN®) in Vitrectomized versus Nonvitrectomized Eyes for the Treatment of Chronic Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Res.* 2018;59(2):68-75.
133. Chronopoulos A, Chronopoulos P, Ashurov A, Korb C, Pfeiffer N, Hattenbach LO. Switching to intravitreal fluocinolone acetonide implant for refractory diabetic macular edema: 12- and 24-month results. *Eur J Ophthalmol.* janv 2022;32(1):443-9.
134. Cicinelli MV, Rabiolo A, Zollet P, Capone L, Lattanzio R, Bandello F. Persistent or Recurrent Diabetic Macular Edema After Fluocinolone Acetonide 0.19 mg Implant: Risk Factors and Management. *Am J Ophthalmol.* juill 2020;215:14-24.
135. Arrigo A, Capone L, Lattanzio R, Aragona E, Zollet P, Bandello F. Optical Coherence Tomography Biomarkers of Inflammation in Diabetic Macular Edema Treated by Fluocinolone Acetonide Intravitreal Drug-Delivery System Implant. *Ophthalmol Ther.* déc 2020;9(4):971-80.
136. Cicinelli MV, Rosenblatt A, Grosso D, Zollet P, Capone L, Rabiolo A, et al. The outcome of fluocinolone acetonide intravitreal implant is predicted by the response to dexamethasone implant in diabetic macular oedema. *Eye (Lond).* déc 2021;35(12):3232-42.
137. McCluskey JD, Kaufman PL, Wynne K, Lewis G. Early adoption of the fluocinolone acetonide (FAc) intravitreal implant in patients with persistent or recurrent diabetic macular edema (DME). *Int Med Case Rep J.* 2019;12:93-102.
138. Eaton A, Koh SS, Jimenez J, Riemann CD. The USER Study: A Chart Review of Patients Receiving a 0.2 µg/day Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther.* mars 2019;8(1):51-62.
139. Alfaqawi F, Lip PL, Elsherbiny S, Chavan R, Mitra A, Mushtaq B. Report of 12-months efficacy and safety of intravitreal fluocinolone acetonide implant for the treatment of

chronic diabetic macular oedema: a real-world result in the United Kingdom. *Eye (Lond)*. avr 2017;31(4):650-6.

140. Adán A, Cabrera F, Figueroa MS, Cervera E, Ascaso FJ, Udaondo P, et al. Clinical-Decision Criteria to Identify Recurrent Diabetic Macular Edema Patients Suitable for Fluocinolone Acetonide Implant Therapy (ILUVIEN®) and Follow-Up Considerations/Recommendations. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2091-107.

141. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, Castro de Sousa JP, Bailey C, ILUVIEN Registry Safety Study (IRISS) Investigators Group. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*. août 2019;103(8):1072-7.

142. Zarranz-Ventura J, Sala-Puigdollers A, Velazquez-Villoria D, Figueras-Roca M, Copete S, Distefano L, et al. Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209997.

143. Rezkallah A, Mathis T, Abukhashabah A, Voirin N, Malclès A, Agard É, et al. LONG-TERM INCIDENCE AND RISK FACTORS OF OCULAR HYPERTENSION FOLLOWING DEXAMETHASONE-IMPLANT INJECTIONS: THE SAFODEX-2 STUDY. *Retina*. 1 juill 2021;41(7):1438-45.

144. Fiche info - ILUVIEN 190 microgrammes, implant intravitréen avec applicateur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61412157>

145. Neubauer AS, Haritoglou C, Ulbig MW. [Cost Comparison of Licensed Intravitreal Therapies for Insufficiently Anti-VEGF Responding Fovea Involving Diabetic Macular Edema in Germany]. *Klin Monbl Augenheilkd*. févr 2019;236(2):180-91.

146. Ch'ng SW, Brent AJ, Empeslidis T, Konidaris V, Banerjee S. Real-World Cost Savings Demonstrated by Switching Patients with Refractory Diabetic Macular Edema to

Intravitreal Fluocinolone Acetonide (Iluvien): A Retrospective Cost Analysis Study.

Ophthalmol Ther. juin 2018;7(1):75-82.

147. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol. 2016;10:939-46.

148. Singer MA, Wykoff CC, Grewal DS. Effects of Long-Term DME Control With 0.2 µg/Day Fluocinolone Acetonide Implant on Quality of Life: An Exploratory Analysis From the FAME Trial. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 1 nov 2020;51(11):658-67.

149. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. Invest Ophthalmol Vis Sci. 25 avr 2011;52(5):2741-8.

150. Actualités dans l'œdème maculaire diabétique. Réalités Ophtalmologiques, 2020.

151. Poli M, Denis P, Dot C, et al. [Ocular hypertension after intravitreal injection: screening and management]. J Fr Ophtalmol 2017; 40: e77–e82. - Search Results [Internet]. PubMed. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Poli+M%2C+Denis+P%2C+Dot+C%2C+et+al.+%5BOcular+hypertension+after+intravitreal+injection%3A+screening+and+management%5D.+J+Fr+Ophtalmol+2017%3B+40%3A+e77%E2%80%93e82.+>

152. Bennedjai A, Theillac V, Akesbi J, Adam R, Rodallec T, Keilani C, et al. The Effect of Selective Laser Trabeculoplasty on Intraocular Pressure in Patients with Dexamethasone Intravitreal Implant-Induced Elevated Intraocular Pressure. J Ophthalmol. 2020;2020:3439182.

153. Rezkallah A, Mathis T, Denis P, Kodjikian L. XEN Gel Stent to Treat Intraocular Hypertension After Dexamethasone-Implant Intravitreal Injections: 5 Cases. J Glaucoma. janv 2019;28(1):e5-9.

154. ILUVIEN 190 µg (acétonide de fluocinolone) (prévention rechute uvéite) [Internet].

Haute Autorité de Santé. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298605/fr/iluvien-190-g-acetonide-de-fluocinolone-prevention-rechute-uveite

155. MADAR O. Efficacité et tolérance de l'implant d'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. 2021.

156. What quality of life? The WHOQOL Group. World Health Organization Quality of Life Assessment. World Health Forum. 1996;17(4):354-6.

TABLE DES ILLUSTRATIONS : Tableaux

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION MODERNE DE L'OMD SELON L'AAO (54).....	29
TABLEAU 2 : SCORE SAVE. (55).....	29
TABLEAU 3 : PUISSANCE RELATIVE DES DIFFERENTS CORTICOSTEROÏDES.(10)	38
TABLEAU 4 : CRITERES OCT AVANT INCLUSION	62
TABLEAU 5 : VALEUR MOYENNE DE L'EMC (MM) EN FONCTION DE L'OCT UTILISE, A J0, M12, M18, M24.....	62
TABLEAU 6 : VARIATION DE L'EMC AU COURS DU SUIVI.....	63
TABLEAU 7 : VARIATION QUANTITATIVE DE L'EMC	65
TABLEAU 8 : REPARTITION EN FONCTION DE LA REPONSE ANATOMIQUE	66
TABLEAU 9 : EVOLUTION ET GAIN EN ACUITE VISUELLE PENDANT LE SUIVI.....	68
TABLEAU 10 : POURCENTAGE D'YEUX AYANT UNE ACUITE VISUELLE STABLE	69
TABLEAU 11 : REPONSE FONCTIONNELLE EN FONCTION DE LA CATEGORIE DE REPONDEUR	71

TABLE DES ILLUSTRATIONS : Figures

FIGURE 1 : VOIES DE PASSAGE DU FLUX DES CAPILLAIRES RETINIENS VERS LE TISSU RETINIEN.(10).....	16
FIGURE 2 : COMPLEXE NEUROVASCULAIRE DE LA RETINE.(10).....	17
FIGURE 3 : MECANISMES DE DESHYDRATATION DE LA RETINE.(10)	18
FIGURE 4 : ŒDEME MACULAIRE CYSTOÏDE (10)	20
FIGURE 5 : ISCHEMIE MACULAIRE. (10)	22
FIGURE 6 : DECOLLEMENT SEREUX RETINIEN * (DSR).(10)	24
FIGURE 7 : POINTS HYPER-REFLECTIFS. (10)	25
FIGURE 8 : EXEMPLE D'ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE AVEC RUPTURE DE LA LIGNE ELLIPSOÏDE.(10)	27
FIGURE 9 : GRILLE D'ÉVALUATION ETDRS DE L'ŒDEME MACULAIRE.(10)	28
FIGURE 10 : INJECTEUR PERMETTANT DE DELIVRER UN IMPLANT DE 190 MG D'ACETONIDE DE FLUOCINOLONE (ILUVIEN®) ET VISIBILITE DE L'IMPLANT.	41
FIGURE 11 : STRUCTURE DE L'IMPLANT D'ILUVIEN®	41
FIGURE 12 : PHARMACOCINETIQUE DE LIBERATION : CONCENTRATION DE L'ACF EN MG DANS L'HUMEUR AQUEUSE POUR LES PATIENTS AYANT REÇU UN IMPLANT D'ILUVIEN® A0,2 MG/J, 0,5MG/J, ET L'IMPLANT SUTURABLE RETISERT®(0,5MG/J) ((100)	43
FIGURE 13 : ALGORITHME THERAPEUTIQUE DEVANT UN ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE PROPOSE PAR LE RAPPORT DE LA SFO SUR L'ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE (10).....	46
FIGURE 14 : PROCEDURE D'INJECTION	51
FIGURE 15 : POURCENTAGE DE DIMINUTION DE L'EMC	64
FIGURE 16 : COURBE REPRESENTANT LA VARIATION QUANTITATIVE DE L'EMC AU COURS DU SUIVI.	65
FIGURE 17 : REPARTITION EN FONCTION DE LA REPONSE ANATOMIQUE	67
FIGURE 18 : GAIN EN LETTRE	69
FIGURE 19 : POURCENTAGE D'YEUX AYANT UNE ACUIE VISUELLE STABLE.....	70
FIGURE 20 : REPARTITION EN FONCTION DE LA REPONSE FONCTIONNELLE.	71
FIGURE 21 : DELAI POUR UNE 1ERE INJECTION ADDITIONNELLE	76
FIGURE 22 : RESULTAT DE L'IMPLANT D'ACETONIDE DE FLUOCINOLONE DANS DES ETUDES REELLES : EVALUATION DE L'EFFICACITE ANATOMIQUE PAR L'ÉVOLUTION DE L'ÉPAISSEUR CENTRALE DE LA RETINE (MM) DE LA LIGNE DE BASE JUSQU'À 36 MOIS. D'APRES KODJIKIAN ET AL. (123)	81

FIGURE 23 : ÉVALUATION DE L'EFFICACITE FONCTIONNELLE PAR LE GAIN D'ACUITE VISUELLE (LETTRES) DE LA LIGNE DE BASE AU POINT FINAL DE 36 MOIS. D'APRES KODJIKIAN ET AL. (108)	83
FIGURE 24 : REPARTITION EN FONCTION DE LA TOLERANCE.	90
- FIGURE 25 : ALGORITHME DE CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES DE L'INITIATION D'UN IMPLANT D'ACETONIDE DE FLUOCINOLONE POUR L'ŒDEME MACULAIRE DIABETIQUE (OMD) (108).....	99
FIGURE 26 : RECOMMANDATIONS DE VISITE DE SUIVI, PARAMETRES EVALUES ET PRISE EN CHARGE AU COURS DES TROIS ANNEES SUIVANT L'INJECTION DE L'IMPLANT D'ACETONIDE DE FLUOCINOLONE (ACF). (123)	99
- FIGURE 27 : GESTION DE LA PRESSION INTRAOCULAIRE (PIO) POST-INJECTION D'IMPLANT D'ACETONIDE DE FLUOCINOLONE. D'APRES LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES ET INTERNATIONALES BASEES SUR POLI ET AL. ET GOÑI ET AL. (123) (124)	101
FIGURE 28 : PRESENTATION DU YUTIQ	102

AUTEUR : TAKLIT Oukacha

Date de soutenance : 21 octobre 2022

Titre de la thèse : Place de l'implant d'Acétonide de Fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Étude rétrospective multicentrique dans le Nord-Pas-de-Calais.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Rétine médicale

DES : Ophtalmologie

Mots-clés : Iluvien®, Acétonide de Fluocinolone, Œdème maculaire diabétique, efficacité, tolérance.

Résumé :

Contexte : L'Iluvien® est un corticoïde en implant intravitréen utilisé dans la baisse d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante. Il est recommandé chez les patients déjà traités par Ozurdex® et sans intolérance à celui-ci, et possède les mêmes effets indésirables.

Méthodes : Étude rétrospective, multicentrique, menée sur 44 yeux présentant un OMD, éligibles à l'Iluvien® avec un suivi de 18 à 33 mois, concernant l'évolution de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) qui constitue le critère de jugement principal. Les critères de jugements secondaires sont la variation de l'acuité visuelle, de la pression intra oculaire et des autres complications, le recours à des thérapeutiques supplémentaires, l'impact sur le nombre d'injections et de consultations.

Résultats :

Aucune injection additionnelle n'a été nécessaire pour 43,2% des yeux suivi en moyenne 25,7 mois [18-33]. Pour les 56,8% des yeux réinjectés, le délai pour une première injection additionnelle était de 13,2 ± 8 mois. Dans l'intervalle du 3^{ème} au 9^{ème} mois, 35,7% des yeux étaient bons répondeurs et l'EMC diminuait de 9,14% (± 27.2). L'efficacité anatomique est entravée par la présence d'une logette centrale prédominante (p=0,05). Le pourcentage maximal de bon répondeur fonctionnel est observé au 12^e mois (30,6%) avec un gain maximal de +9,5 lettres au 6^{ème} mois. La tolérance est plus favorable que dans les études pivots, avec un taux d'hypertonie induite de 31,8%, facilement équilibré par un hypotonisant local, introduit en moyenne 13.6 ± 6.5 mois après l'injection.

Conclusion :

L'Iluvien® paraît efficace dans le traitement de l'OMD par une diminution de l'EMC et une amélioration de l'acuité visuelle globalement stable au cours du suivi, avec un profil de tolérance satisfaisant pour une majorité de patient.

Il existe un réel intérêt pour la population non réinjectée sur la qualité de vie, le nombre de déplacement, tout comme d'un point de vue économique. Cibler au préalable cette population, par la confirmation de facteurs prédictifs, permettrait l'élargissement de son utilisation. Son prix élevé est probablement encore un frein aujourd'hui à sa prescription.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean François ROULAND

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Julien BOULEAU

Madame le Docteur Farah TALBI

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE