



**HAL**  
open science

# Étude de l'efficacité et de la tolérance d'un implant intra-vitréen de dexaméthasone (Ozurdex®) dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique : étude rétrospective sur 27 yeux

Antoine Beele

## ► To cite this version:

Antoine Beele. Étude de l'efficacité et de la tolérance d'un implant intra-vitréen de dexaméthasone (Ozurdex®) dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique : étude rétrospective sur 27 yeux. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01103428

**HAL Id: dumas-01103428**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01103428>**

Submitted on 14 Jan 2015

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

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



UNIVERSITE BORDEAUX 2 – VICTOR SEGALEN  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

Thèse n° 3134

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Discipline : Ophtalmologie**

Présentée et soutenue publiquement  
Le 01 décembre 2014

**Par Antoine BEELE**

Né le 29 mars 1987 à Dax

**Etude de l'efficacité et de la tolérance d'un implant intra-vitréen  
de dexaméthasone (Ozurdex®) dans le traitement de l'œdème  
maculaire uvéitique : Etude rétrospective sur 27 yeux**

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Jean-François Korobelnik ..... Président  
Madame le Professeur Marie-Noëlle Delyfer ..... Juge  
Monsieur le Professeur Patrick Mercié ..... Juge  
Monsieur le Docteur Yacine Ailem ..... Juge  
Madame le Docteur Marie-Bénédicte Rougier ..... Juge

**Rapporteur**

Madame le Professeur Karine Angioi-Duprez

A notre Président de thèse et Maître,

**Monsieur le Professeur J.F. Korobelnik.**

Vous me faites un grand honneur de présider cette thèse.

J'ai eu le privilège d'apprendre la pathologie rétinienne à vos côtés et de bénéficier de votre grande expérience chirurgicale. Merci pour la qualité de vos enseignements et votre disponibilité qui seront un modèle pour mon exercice futur.

Soyez assuré de mon plus grand respect.

A notre directeur de thèse et membre du jury,

**Madame le Docteur M.B. Rougier.**

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir dirigé dans son élaboration.

J'ai énormément appris à vos côtés dans ce domaine passionnant des uvéites. Merci pour le partage de vos connaissances et de votre sens clinique qui m'accompagneront maintenant durant toute ma pratique médicale. Merci pour votre disponibilité, votre patience et votre gentillesse. J'espère que cette thèse sera à la hauteur de la reconnaissance qu'elle me donne l'occasion de vous témoigner.

Veillez croire en mon plus grand respect et ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury,

**Madame le Professeur M.N. Delyfer.**

Vous me faites un grand honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre volonté de nous transmettre votre savoir. Je suis impatient de profiter de votre enseignement chirurgical si précieux. Merci pour votre grande implication auprès de la formation des internes.

Soyez assurée de mon plus profond respect.

**Monsieur le Professeur P. Mercié.**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Vous avez immédiatement accepté de juger ce travail et je vous remercie de l'intérêt que vous lui avez porté.

Veillez croire en mes sentiments les plus respectueux.

**Monsieur le Docteur Y. Ailem.**

Tu me fais un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Merci pour la confiance que tu m'as portée et le partage sans limite de ton savoir. Je te dois une immense partie de mes connaissances, tant médicales que chirurgicales. Ta rigueur, ton sens clinique et ta logique seront toujours pour moi un exemple à suivre pour ma pratique future. Merci de m'avoir guidé pendant tout mon internat comme tu l'as fait.

Sois assuré de ma plus grande gratitude, de ma reconnaissance et de toute mon amitié.

A mon rapporteur,

**Madame le Docteur K. Angioi-Duprez.**

Je suis honoré que vous ayez accepté de relire et de juger mon travail.

Soyez assurée de toute ma gratitude et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Colin, mon maître défunt, je suis fier d'avoir un jour pu être son élève.

A Monsieur le Docteur Wilfried Williamson, vous savez quel plaisir j'ai eu à travailler avec vous dans votre service. Merci pour le partage de vos talents chirurgicaux. Merci pour la confiance que vous m'accordez. Je suis impatient et très enthousiaste à l'idée de rejoindre votre équipe. Soyez assuré de mon plus grand respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Paya, un immense merci pour l'aide que tu m'as apportée tout au long de ce travail. Tes nombreuses relectures et ton esprit critique me furent précieux. Merci pour ta soif d'enseigner et pour ton implication en général auprès de tous les internes. J'ai été très heureux de travailler avec toi. Sois assuré de ma plus grande gratitude et de toute mon amitié.

Aux ophtalmologistes qui ont participé à ma formation et avec qui j'ai beaucoup apprécié de travailler : Dr Touboul, Dr Schweitzer, Dr Smadja, Dr Pechmeja, Dr Combillet, Dr Longueville.

A tous les orthoptistes qui m'ont aidé au cours de mon cursus.

Aux infirmières, secrétaires et archivistes pour votre aide de recherche précieuse pour notre travail.

A toute l'équipe d'ophtalmologie du Dr Williamson, merci pour votre accueil et à très bientôt.

A tout le personnel médical et paramédical que j'ai croisé pendant mon cursus.

A May, ma future femme. Merci pour ta patience et ton amour inconditionnel. C'est grâce à ton soutien que j'en suis là aujourd'hui.

A mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci d'avoir cru en moi et d'être toujours là pour moi.

A Grégoire, mon frère, merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années quelques soient mes humeurs ! Je te souhaite de trouver le bonheur.

A mes grands-parents paternels, merci d'avoir toujours été présents et merci pour votre soutien infailible quelques soient mes décisions.

A mes grands-parents maternels, merci pour vos attentions et votre soutien.

A ma future belle famille, merci de m'avoir accueilli aussi chaleureusement.

A mes amis fidèles : Olivier, mes sous-colleurs Stan et Arnaud, Jean et Hubert.

A tous mes amis de fac (et autres) : Alix, Cathy, Anne-so, Laura, Foux, Aurélie, Stéphane.

A tous mes co-internes qui ont égayé le quotidien : Valentine, Juju, Marion, Sarra, Yona, Audrey-Elodie, Clémence, Camille et Antoine, Claire-Marine, Marco, Quentin, Reda.

A Marie, pour sa relecture finale.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>17</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>19</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE 1 : GENERALITES</b>	<b>24</b>
<b>1 Notions fondamentales.....</b>	<b>24</b>
1.1 Définitions.....	24
1.2 Rappels d'anatomie macro- et microscopique maculaire.....	25
1.2.1 Anatomie macroscopique maculaire.....	25
1.2.2 Anatomie microscopique rétinienne.....	26
1.2.3 Barrière hémato-rétinienne.....	27
1.2.3.1 Barrière hémato-rétinienne interne.....	28
1.2.3.2 Barrière hémato-rétinienne externe.....	29
1.2.4 Cellules gliales de Müller.....	30
1.3 Rappels de physiologie rétinienne.....	31
1.4 Œdème maculaire et OCT.....	32
<b>2 Mécanismes physiopathologiques de l'œdème maculaire dans l'uvéite.....</b>	<b>33</b>
2.1 Rupture secondaire des barrières hémato-rétiniennes.....	33
2.1.1 Diapédèse leucocytaire.....	34
2.1.2 Sécrétion de médiateurs inflammatoires.....	36
2.1.2.1 VEGF.....	36
2.1.2.2 Voie de l'Angiotensine II.....	37
2.1.2.3 Voie des prostaglandines.....	38
2.1.2.4 TNF- $\alpha$ .....	38
2.2 Œdème cytotoxique et gonflement des cellules gliales de Müller.....	38
2.3 Altération de la fonction pompe de l'EP.....	39
2.4 Facteurs mécaniques surajoutés : Traction vitréo-maculaire et MEM.....	39
2.5 Affections associées et autres facteurs.....	39
2.6 Conséquences de l'œdème maculaire chronique.....	40

<b>3</b>	<b>Généralités sur les corticoïdes.....</b>	<b>41</b>
3.1	Caractéristiques des différents glucocorticoïdes.....	41
3.1.1	Puissance anti-inflammatoire.....	41
3.1.2	Demi-vie.....	42
3.1.3	Lipophilie.....	42
3.2	Pharmacologie.....	43
3.2.1	La voie génomique.....	43
3.2.2	La voie non génomique.....	44
3.3	Mode d'action dans l'œdème maculaire.....	45
3.4	Effets secondaires ophtalmologiques.....	46
3.4.1	HTIO et Glaucome secondaire.....	46
3.4.2	Cataracte.....	48
3.4.3	Autres.....	49
<b>4</b>	<b>Principes et modalités thérapeutiques de l'œdème maculaire uvéitique.....</b>	<b>50</b>
4.1	Grands principes de traitement.....	50
4.2	Variabilité de la concentration intra-vitréenne en fonction de la voie d'administration.....	51
4.3	Thérapeutiques par voie systémique.....	52
4.3.1	Indications.....	52
4.3.2	Avantages.....	52
4.3.3	Inconvénients.....	52
4.4	Thérapeutiques par voie locale.....	53
4.4.1	Indications.....	53
4.4.2	Avantages.....	53
4.4.3	Inconvénients des thérapeutiques par voie intraoculaire.....	54
4.4.4	Inconvénients des thérapeutiques par voie péri-oculaire.....	55
<b>5</b>	<b>Panel thérapeutique.....</b>	<b>56</b>
5.1	Thérapeutique corticoïde.....	56
5.1.1	Corticothérapie systémique.....	56
5.1.1.1	Administration orale.....	56
5.1.1.2	Administration intraveineuse.....	57
5.1.2	Corticothérapie locale : péri-oculaire et intra-vitréenne directe.....	58
5.1.2.1	Injections sous-ténoniennes de Triamcinolone.....	58
5.1.2.2	Injections sous-conjonctivales de Triamcinolone.....	59
5.1.2.3	IVT de Triamcinolone acétonide.....	60
5.1.3	Implants de corticoïdes à libération prolongée.....	62
5.1.3.1	Implant de fluocinolone acétonide (Retisert®).....	62
5.1.3.2	Implant de dexaméthasone (Ozurdex®).....	64

5.2	Thérapeutique immunosuppressive .....	66
5.2.1	Cyclophosphamide (Endoxan®) .....	66
5.2.2	Méthotrexate .....	67
5.2.3	Azathioprine (Imurel®) .....	67
5.2.4	Mycophénolate mofétil (Cellcept®) .....	67
5.2.5	Ciclosporine (Neoral®) .....	68
5.2.6	Tacrolimus (Prograf®) .....	68
5.3	Thérapeutique immuno-modulatrice .....	69
5.3.1	Biothérapies.....	69
5.3.1.1	Anti- TNF $\alpha$ .....	69
5.3.2	Interférons.....	70
5.3.2.1	INF $\alpha$ -2a.....	70
5.3.2.2	INF $\beta$ -1a et INF $\beta$ -1b .....	70
5.3.2.3	Effets secondaires.....	70
5.4	Autres thérapeutiques médicales .....	71
5.4.1	IVT d'anti-VEGF.....	71
5.4.2	Acétazolamide (Diamox®).....	72
5.4.3	Octréotide .....	72
5.4.4	Immunoglobulines intraveineuses (Tegeline®, ...).....	73
5.5	Thérapeutiques chirurgicales.....	73

## **PARTIE 2 : MATERIELS ET METHODES 74**

<b>1</b>	<b>Objectifs de l'étude.....</b>	<b>74</b>
1.1	Objectif principal.....	74
1.2	Objectifs secondaires.....	74
<b>2</b>	<b>Schéma de l'étude.....</b>	<b>75</b>
<b>3</b>	<b>Echantillon étudié .....</b>	<b>76</b>
3.1	Critères d'inclusion .....	76
3.2	Critères d'exclusion.....	76
<b>4</b>	<b>Prise en charge standard des patients atteints d'uvéites dans le service.....</b>	<b>77</b>
<b>5</b>	<b>Recueil des données .....</b>	<b>77</b>
5.1	Données générales .....	78
5.2	Données cliniques.....	79
5.3	Données para-cliniques.....	80
5.4	Autres données recueillies.....	85

<b>6</b>	<b>Analyses des données .....</b>	<b>86</b>
 <b>PARTIE 3 : RESULTATS</b>		 <b>87</b>
<b>1</b>	<b>Préambule à la lecture des résultats .....</b>	<b>87</b>
<b>2</b>	<b>Description de l'échantillon.....</b>	<b>88</b>
2.1	Yeux inclus.....	88
2.2	Données relatives au suivi .....	89
2.3	Données démographiques .....	91
2.4	Données diagnostiques .....	92
2.5	Données thérapeutiques.....	93
<b>3</b>	<b>Etude de l'évolution de l'épaisseur maculaire moyenne centrale.....</b>	<b>95</b>
3.1	Résultats après une première injection d'Ozurdex®.....	95
3.1.1	Echantillon complet.....	95
3.1.2	Sous-Groupes .....	98
3.1.2.1	Type d'œdème maculaire .....	98
3.1.2.2	Etiologie .....	101
3.1.2.3	Statut vitréen .....	105
3.2	Résultats après une deuxième et troisième injection d'Ozurdex®.....	107
<b>4</b>	<b>Etude de la durée d'efficacité de l'injection.....</b>	<b>110</b>
4.1	Résultats après une première injection d'Ozurdex®.....	110
4.1.1	Echantillon complet.....	110
4.1.2	Sous-groupes.....	112
4.1.2.1	Statut vitréen.....	112
4.1.2.2	Etiologie .....	113
4.2	Résultats après une deuxième et troisième injection d'Ozurdex®.....	114
<b>5</b>	<b>Etude de l'évolution de l'acuité visuelle de loin.....</b>	<b>115</b>
5.1	Résultats après une première injection d'Ozurdex®.....	115
5.1.1	Echantillon complet.....	115
5.1.2	Sous-groupes.....	118
5.1.2.1	Facteurs confondants.....	118
5.1.2.2	Atrophie de la rétine externe et altération de ligne IS/OS.....	121
5.2	Résultats après une deuxième injection d'Ozurdex®.....	123
<b>6</b>	<b>Etude de l'évolution de l'acuité visuelle de près.....</b>	<b>125</b>
6.1	Résultats après une première injection d'Ozurdex® en échantillon complet .....	125
6.2	Résultats après une deuxième injection d'Ozurdex®.....	126

<b>7</b>	<b>Etude de l'évolution de la PIO</b>	<b>127</b>
7.1	Résultats après une première injection d'Ozurdex®	127
7.1.1	Echantillon complet	127
7.1.2	Sous-groupes	129
7.1.2.1	Antécédents d'HTIO et glaucomes	129
7.1.2.2	Statut vitréen	131
7.2	Résultats après une deuxième et troisième injection d'Ozurdex®	133
<b>8</b>	<b>Résultats annexes</b>	<b>135</b>
8.1	Evolution de la thérapeutique systémique	135
8.2	Evolution de la thérapeutique hypotonisante locale	136
8.3	Evolution du cristallin	136
8.4	Autres effets secondaires	137
 <b>PARTIE 4 : DISCUSSION, LIMITES ET PERSPECTIVES</b>		 <b>138</b>
<b>1</b>	<b>Evolution de l'épaisseur maculaire moyenne et durée d'efficacité</b>	<b>138</b>
1.1	Première injection	138
1.2	Deuxième injection	141
1.3	Etude en sous-groupes au décours d'une première injection	143
<b>2</b>	<b>Evolution de l'acuité visuelle</b>	<b>145</b>
2.1	Première injection	145
2.2	Deuxième injection	146
2.3	Etude en sous-groupe au décours d'une première injection	147
2.3.1	Altération de la ligne IS/OS et atrophie de la rétine externe	147
2.3.2	Facteurs confondants	148
<b>3</b>	<b>Sécurité d'emploi de l'Ozurdex®</b>	<b>149</b>
3.1	Evolution de la PIO	149
3.1.1	Première injection	149
3.1.2	Deuxième injection	150
3.1.3	Sous-groupes	151
3.2	Evolution de la cataracte	152
<b>4</b>	<b>Ozurdex® et traitement systémique</b>	<b>152</b>
<b>5</b>	<b>Limites et perspectives de l'étude</b>	<b>153</b>
5.1	Limites	153
5.2	Perspectives	154

<b>CONCLUSION</b>	<b>156</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>158</b>
<b>ANNEXES 164</b>	
<b>1 Annexe 1 : Fiche de recueil épi-info .....</b>	<b>165</b>
<b>2 Annexe 2 : Conversion MAVAC de loin échelle de Monoyer / logMar .....</b>	<b>169</b>
<b>3 Annexe 3 : Conversion MAVAC de près échelle de Parinaud / logMar .....</b>	<b>170</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>172</b>

## Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATCD	Antécédent
AV	Acuité visuelle
BAV	Baisse d'acuité visuelle
BHR	Barrière hémato-rétinienne
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
DSR	Décollement séreux rétinien
EMD	Epaississement maculaire diffus
EMM	Epaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux
EP	Epithélium pigmentaire
FDA	Food and drug administration
GPAO	Glaucome primitif à angle ouvert
HIV	Hémorragie intra-vitréenne
HTIO	Hypertonie intraoculaire
IV	Intra-veineux
IVT	Injection intra-vitréenne
Ligne IS/OS	Ligne de jonction OCT entre les segments internes et externes de photorécepteurs
LogMAR	Logarithme en base 10 de l'angle de résolution minimum
MAVAC	Meilleure acuité visuelle corrigée
MEM	Membrane épi-maculaire
OBVR	Occlusion de branche veineuse rétinienne
OCT	Tomographie en cohérence optique
OM	Œdème maculaire
OMC	Œdème maculaire cystoïde
OMD	Œdème maculaire diffus
OVCR	Occlusion de veine centrale de la rétine
PIO	Pression intraoculaire
RDV	Rendez-vous
SD-OCT	OCT spectral-domain
SEP	Sclérose en plaque

VEGF                   Vascular endothelial growth factor  
VKH                   Vogt-Koyanagi-Harada

## Liste des tableaux

Table 1 : Tableau récapitulatif des antécédents des patients.....	91
Table 2 : Tableau récapitulatif des étiologies des yeux étudiés .....	92
Table 3 : Nombre d'injection sous-ténonienne ou intra-vitréenne de Triamcinolone avant la première injection d'Ozurdex®.....	94
Table 4 : Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV .....	95
Table 5 : Nombre et pourcentage d'yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV .....	97
Table 6 : Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV pour chaque type d'OM.....	98
Table 7 : Nombre et pourcentage d'yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV en fonction du type d'OM.....	100
Table 8 : Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV en fonction de l'étiologie .....	101
Table 9 : Nombre et pourcentage d'yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV en fonction de l'étiologie .....	103
Table 10 : Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV en fonction du statut vitréen .....	105
Table 11 : Nombre et pourcentage d'yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV en fonction du statut vitréen.....	106
Table 12 : Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV pour les injections n°2 et 3.....	107
Table 13 : Nombre et pourcentage d'yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV pour l'injection n°2 et 3 .....	109
Table 14 : Nombre et % d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV.....	110
Table 15 : Nombre et % d'yeux réinjectés après chaque RDV en fonction du statut vitréen	112
Table 16 : Nombre et pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV en fonction de l'étiologie.....	113
Table 17 : Nombre et % d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV pour chaque injection .....	114
Table 18 : Evolution de la MAVAC (exprimée en logMar), gain en logMar, % d'amélioration de la MAVAC et nombre et % d'yeux $\geq 5/10$ lors de chaque RDV .....	115

Table 19 : Evolution de la MAVAC (exprimée en logMar), gain en logMAR, % d'amélioration de la MAVAC et nombre d'yeux et $\% \geq 5/10$ lors de chaque RDV pour chaque sous-groupe .....	118
Table 20 : Evolution de la MAVAC, gain en logMAR, % amélioration de la MAVAC et nombre d'yeux et $\% \geq 5/10$ lors de chaque RDV pour le sous-groupe présentant une atrophie de la rétine externe .....	121
Table 21 : Evolution de la MAVAC (exprimée en logMar), gain en logMar et nombre et % d'yeux $\geq 5/10$ lors de chaque RDV pour l'Ozurdex® n°2 .....	123
Table 22 : Evolution de l'acuité visuelle de près (exprimée en logMar), gain en LogMar et % d'amélioration de l'AV de près à chaque RDV. ....	125
Table 23 : Evolution de l'acuité visuelle de près (exprimée en logMar), gain en logMar et % d'amélioration de l'AV de près à chaque RDV pour l'Ozurdex® n°2 .....	126
Table 24 : Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre et pourcentage d'yeux par tranches de PIO significatives .....	127
Table 25 : Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre et pourcentage d'yeux par tranches de PIO significatives pour chaque sous-groupe .....	129
Table 26 : Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre et pourcentage d'yeux par tranches d'HTIO significatives pour chaque sous-groupe .....	131
Table 27 : Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre d'yeux par tranches de d'HTIO significatives .....	133

## Liste des figures

Figure 1 : Anatomie macroscopique maculaire (8).....	25
Figure 2 : Couches rétiniennes et distribution des principales cellules rétiniennes (légende page précédente) (10).....	27
Figure 3 : Schéma des jonctions serrées des barrières hémato-rétiniennes (légende dans le texte) (9).....	28
Figure 4 : Schéma reprenant les étapes de la diapédèse leucocytaire.....	35
Figure 5 : Voie de la protéine kinase C par activation du VEGF-R (9).....	37
Figure 6 : Injecteur 22 gauges de l’Ozurdex®.....	64
Figure 7 : « Macular cube » sur SD-OCT Cirrus (Zeiss) avec flèches pointant la valeur de l’épaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux relevée dans notre étude.....	81
Figure 8 : OCT normal (44).....	82
Figure 9 : Œdème maculaire cystoïde (œil n°16).....	83
Figure 10 : Œdème maculaire cystoïde (œil n° 7).....	83
Figure 11 : Oedème maculaire mixte (OMC + DSR) associé à une membrane épimaculaire (œil n°18).....	83
Figure 12 : Décollement séreux rétinien (œil n°21).....	84
Figure 13 : Atrophie de la rétine externe, altération de la ligne IS/OS (œil n°29).....	84
Figure 14 : Atrophie de la rétine externe, altération de la ligne IS/OS et œdème maculaire cystoïde (œil n°29).....	84
Figure 15 : Représentation de l’évolution de l’EMM moyenne au cours des RDV.....	96
Figure 16 : Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex®.....	96
Figure 17 : Pourcentage d’yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV.....	97
Figure 18 : Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® pour chaque type d'OM.....	99
Figure 19 : Pourcentage d’yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV pour chaque type d’OM.....	100
Figure 20 : Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® pour chaque étiologie.....	102
Figure 21 : Pourcentage d’yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV en fonction de l’étiologie....	104
Figure 22 : Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® en fonction du statut vitréen.....	105

Figure 23 : Pourcentage d'yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV pour chaque type d'OM.....	106
Figure 24 : Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® pour chaque injection.....	108
Figure 25 : Pourcentage des yeux $\leq 300$ microns à chaque RDV pour chaque injection .....	109
Figure 26 : Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV .....	111
Figure 27 : Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV en fonction du statut vitréen.....	112
Figure 28 : Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV en fonction de l'étiologie .....	113
Figure 29 : Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV pour chaque injection .....	114
Figure 30 : Evolution de la MAVAC moyenne à chaque RDV (exprimée en logMar) rapportée à la MAVAC moyenne initiale des yeux étudiés lors de chaque RDV .....	116
Figure 31 : Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV .....	116
Figure 32 : Pourcentage des yeux présentant une acuité visuelle $\geq 5/10$ à chaque RDV .....	117
Figure 33 : Evolution de la MAVAC moyenne à chaque RDV (exprimée en logMar) pour chaque sous-groupe .....	119
Figure 34 : Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV pour chaque sous-groupe .....	119
Figure 35 : Pourcentage des yeux présentant une MAVAC $\geq 5/10$ pour chaque sous-groupe .....	120
Figure 36 : Evolution de la MAVAC à chaque RDV (exprimée en logMar) rapportée à la MAVAC moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors de chaque RDV et à la MAVAC moyenne lors de chaque RDV des yeux de l'échantillon global.....	121
Figure 37 : Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV pour les yeux présentant une altération de la ligne ISOS .....	122
Figure 38 : Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV pour l'injection n°1 et 2 .....	123
Figure 39 : Pourcentage des yeux présentant une acuité visuelle $\geq 5/10$ à chaque RDV pour l'injection n°1 et 2 .....	124
Figure 40 : Evolution de l'acuité visuelle de près (exprimée en logMar) à chaque RDV .....	125
Figure 41 : Pourcentage d'amélioration de l'acuité visuelle de près lors de chaque RDV pour l'Ozurdex® 1 et 2.....	126
Figure 42 : Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV .....	128

Figure 43 : Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV pour chaque sous-groupe ..... 130

Figure 44 : Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV pour chaque sous-groupe ..... 132

Figure 45 : Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV en fonction de l'injection ..... 134

## INTRODUCTION

Les uvéites sont un groupe d'affections inflammatoires de différentes natures, pouvant survenir à tout âge, avec un pic de fréquence entre 20 et 50 ans. Il s'agit donc d'individus en âge de travailler, ce qui représente un retentissement socio-économique important (1).

Elles sont évaluées comme à l'origine de 10 à 15% des cécités totales dans les pays développés, soit la cinquième cause de cécité chez les patients d'âge moyen (1,2,3).

Dans les pays occidentaux, l'incidence des uvéites serait de 17 à 52 cas/100000 habitants/an et la prévalence de 38 à 200 cas/100000 habitants. Aux USA (étude Californie du nord), l'incidence serait de 52,4 cas/100000 habitants/an et la prévalence de 115,3 cas/ 100000 habitants (2).

L'œdème maculaire est rapporté comme étant la principale cause de cécité et détérioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVAC) secondaire aux uvéites (3). Environ 35% des patients atteints d'uvéites présentant une MAVAC inférieure à 1/10 ont un œdème maculaire (OM) (4). Il est très nettement identifié comme la complication la plus sévère à long terme des uvéites chroniques, avec la cataracte, les glaucomes secondaires, les opacités vitréennes, les cicatrices rétiniennes et autres complications diverses. Il survient typiquement chez les patients porteurs d'uvéite postérieure, mais peut être observé dans tous les types d'uvéites.

La prévalence des œdèmes maculaires retrouvée parmi les patients atteints d'uvéite est variable. Elle serait d'environ 20 à 30% selon la plupart des études, parfois plus en fonction de l'étiologie et de sa localisation. Elle augmente avec la chronicité de l'affection. Sa fréquence est évaluée entre 6 à 13% pour les uvéites antérieures aiguës à HLA-B27, 41% pour les uvéites intermédiaires, 28% des uvéites postérieures et 53% pour les pan-uvéites (5). Parmi les entités pathologiques du segment postérieur présentant le maximum de prévalence d'OM, on cite la chorio-rétinopathie de Birdshot, la sarcoïdose et la maladie de Behçet, avec une prévalence d'au moins 60% ou plus d'OM chez ces patients atteints depuis plus d'une année (4).

Le traitement des œdèmes maculaires doit permettre de réduire l'inflammation et de prévenir les complications structurelles, afin de limiter la perte d'acuité visuelle à long terme (5). La difficulté du traitement des OM réside en l'atteinte d'une concentration thérapeutique intravitréenne suffisante, tout en limitant les effets secondaires oculaires et généraux des traitements.

Malgré les avancées dans la connaissance de la physiopathologie de l'OM uvéitique et dans les possibilités de diagnostic et de suivi, le traitement en reste un challenge. La diversité des interventions citées dans la littérature met en évidence la difficulté de traiter l'OM uvéitique, notamment lorsqu'il devient réfractaire. La balance bénéfice / risque de nos traitements penche actuellement en faveur de trop nombreux effets secondaires.

La puissance de la dexaméthasone, associée à son profil d'effets secondaires semblant limité, a conduit à l'élaboration de l'Ozurdex® (Allergan, Inc., Irvine, CA), promettant au regard de la littérature une action durable et sécuritaire.

Nous proposons d'exposer dans un premier temps des rappels sur les mécanismes physiopathologiques de l'œdème maculaire, sur les corticoïdes, sur les principes et modalités thérapeutiques de l'œdème maculaire uvéitique ainsi que sur le panel thérapeutique à notre disposition à ce jour.

Nous présenterons dans un second temps les matériels et méthodes de notre étude rétrospective.

Nous exposerons dans un troisième temps nos résultats que nous discuterons dans une quatrième partie.

## PARTIE 1 : GENERALITES

### 1 Notions fondamentales

#### 1.1 Définitions

L'OM constitue une modalité évolutive commune de nombreuses affections intraoculaires et systémiques, entraînant une baisse d'acuité visuelle non douloureuse. Il est considéré comme chronique s'il persiste plus de six mois.

Il n'existe pas de définition établie de l'OM, car la compréhension de la physiopathologie est encore en cours d'évolution. Le mot-clé définissant l'œdème maculaire est un épaissement (=augmentation de son volume) de la rétine maculaire, quel qu'en soit son mécanisme, avec ou sans rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR) (rare).

Une des définitions communément retrouvée est : « l'œdème maculaire est un épaissement de la rétine maculaire dû à l'accumulation de liquide et de protéines dans les espaces extracellulaires de la rétine neurosensorielle, principalement dans la couche plexiforme externe et nucléaire interne, accompagné le plus souvent d'un gonflement des cellules de Müller (6) ».

Dans les uvéites, l'OM est expliqué principalement par une rupture des barrières hémato-rétiniennes, entraînée par la sécrétion intraoculaire importante de médiateurs inflammatoires. Une autre définition souvent retrouvée et correspondant davantage à son mécanisme physiopathologique est : « un épaissement rétinien en lien avec une rupture de la BHR, pouvant s'accompagner ou non de la présence de fluide intra-rétinien (avec ou sans logettes cystoïdes) et/ou de fluide sous-rétinien (7) ».

## 1.2 Rappels d'anatomie macro- et microscopique maculaire

### 1.2.1 Anatomie macroscopique maculaire

La macula est une zone de la rétine postérieure qui mesure 5,5 mm de diamètre et dont le centre est situé à 4 mm en temporal et 0,8 mm en inférieur du centre de la papille.

Le centre de la macula est une zone de 1,5 mm de diamètre nommée fovéa formant une dépression, et comportant en son centre la fovéola (0,35 mm de diamètre).

La fovéola, zone la plus mince de la rétine, très riche en cônes et en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine), permet principalement la vision des détails et des couleurs. Une zone d'environ 850 microns centrée par la fovéola, la zone avasculaire centrale, est dépourvue de capillaire rétinien.

Autour de la fovéa, une zone de 500 microns de largeur (zone para-fovéolaire) correspond à la zone la plus épaisse de la rétine, du fait d'une plus grande densité de cellules ganglionnaires, de la couche nucléaire interne et de la couche des fibres de Henlé (axones déportés des cônes et prolongement des cellules gliales de Müller).

Enfin, la dernière zone concentrique la plus externe mesurant 1,5mm de largeur constitue la zone péri-fovéolaire (8).

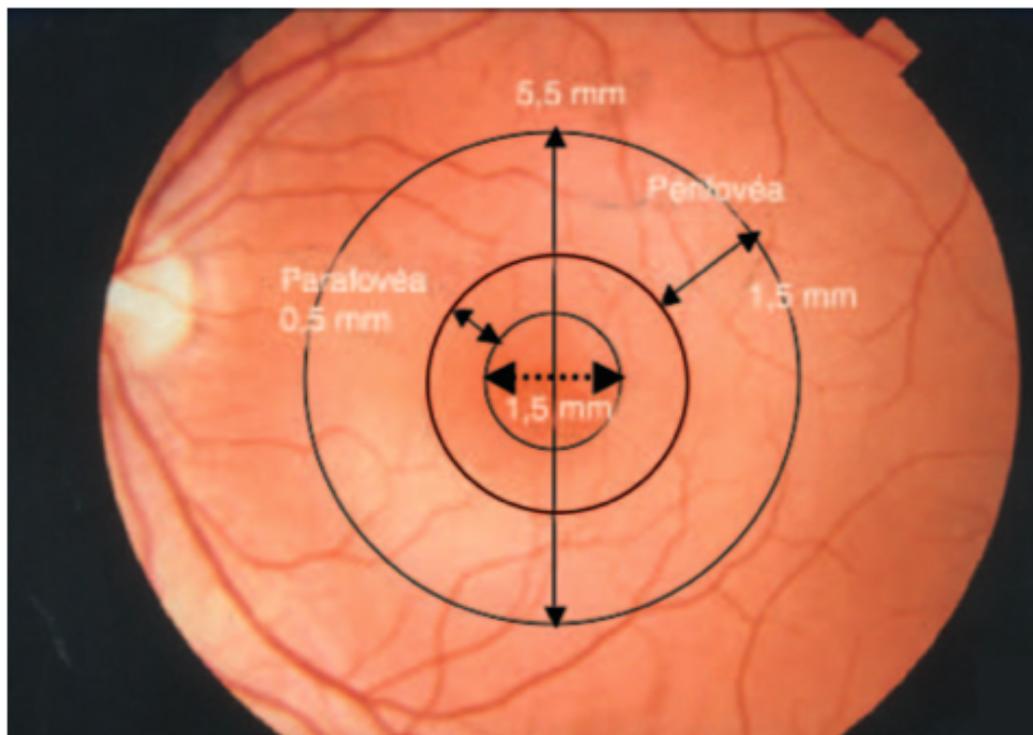


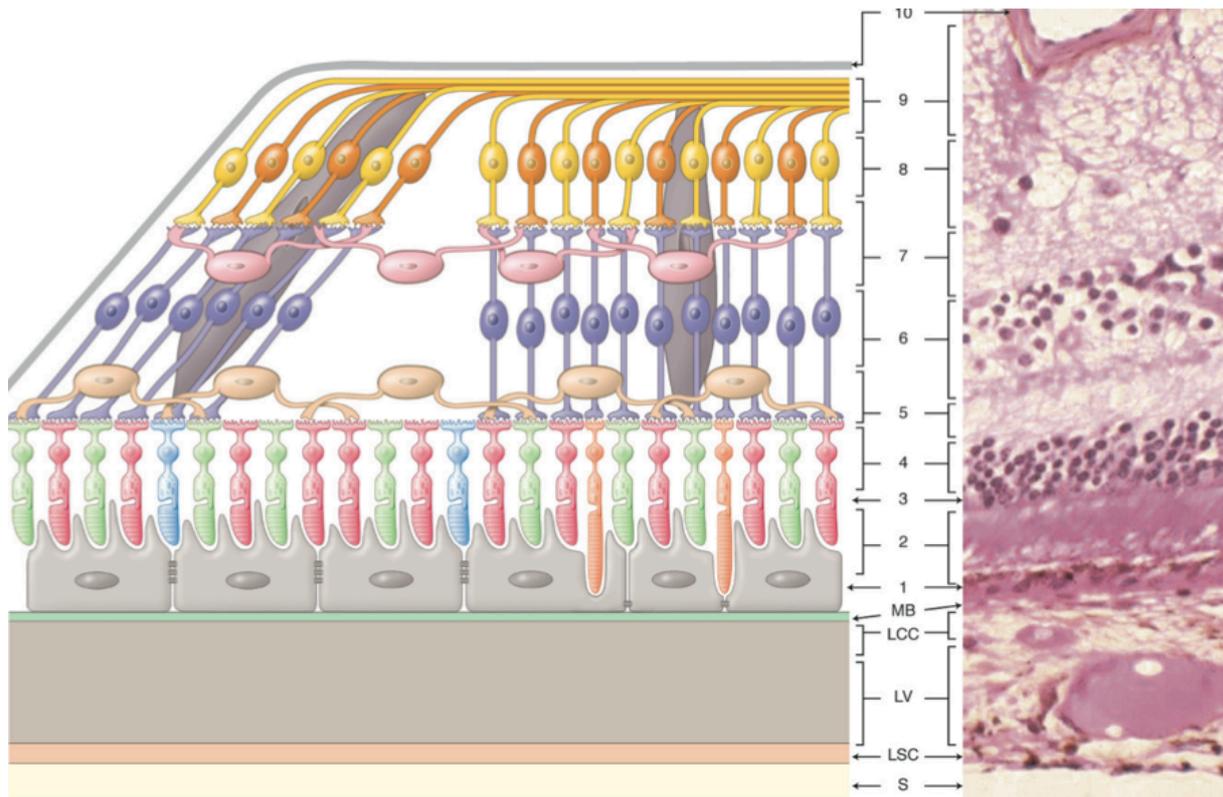
Figure 1 : Anatomie macroscopique maculaire (8)

### ***1.2.2 Anatomie microscopique rétinienne***

Classiquement il est décrit dix couches de l'extérieur vers l'intérieur du globe oculaire (schéma page suivante) : (8)

- 1 - L'épithélium pigmentaire (EP), élément majeur en raison de ses propriétés de barrière hémato-rétinienne, optiques et métaboliques
- 2 - La couche des segments internes et externes des photorécepteurs
- 3 - La membrane limitante externe, zone de densification entre la couche nucléaire externe et les segments internes des photorécepteurs, correspondant à des jonctions adhérentes entre les segments internes des photorécepteurs et les cellules gliales de Müller
- 4 - La couche nucléaire externe, contenant les noyaux des photorécepteurs
- 5 - La couche plexiforme externe est formée de synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires et horizontales. Elle est plus épaisse dans la région maculaire, prenant le nom de couche des fibres de Henlé, où les axones prennent une orientation horizontale ce qui favoriserait la formation de logettes (9)
- 6 - La couche nucléaire interne contient quatre types de cellules : les cellules bipolaires, horizontales, amacrines et gliales de Müller. Cette couche s'interrompt au niveau fovéolaire
- 7 - La couche plexiforme interne, siège des synapses entre les cellules bipolaires et ganglionnaires ainsi que les cellules amacrines. Elle est absente au niveau de la fovéa
- 8 - La couche des noyaux des cellules ganglionnaires, formant une monocouche sauf dans la région parafovéolaire où les cellules sont empilées en six ou sept couches
- 9 - La couche des fibres optiques (axones des cellules ganglionnaires) dans laquelle les axones des cellules ganglionnaires forment des fibres entrelacées avec des prolongements des cellules gliales de Müller
- 10 - La membrane limitante interne.

La zone maculaire est prédisposée au développement d'un œdème car elle présente une forte concentration cellulaire, une forte activité métabolique et des fibres de Henlé faiblement liées entre elles avec un trajet latéral.



**Figure 2 :** Couches rétiniennes et distribution des principales cellules rétiniennes (légende page précédente) (10)

### 1.2.3 *Barrière hémato-rétinienne*

Principale structure mise en cause dans l'OM uvéitique, son rôle est de séparer le sang des tissus rétiniens de voisinage. Son action passe par :

- Un contrôle du passage para-cellulaire des macromolécules (protéines principalement) et des cellules depuis la circulation vers l'espace extracellulaire rétinien
- Un contrôle de l'extravasation des leucocytes en cas de réaction inflammatoire
- Un maintien des éléments pathogènes à l'extérieur de l'œil.

Cette entité fonctionnelle permet donc : (7)

- Un maintien constant de l'environnement des neurones et des photorécepteurs
- La protection anatomique de la rétine, qui n'a pas la possibilité de se réparer des lésions induites par les cellules inflammatoires infiltrantes
- La préservation de l'homéostasie ionique et immunologique de l'œil.

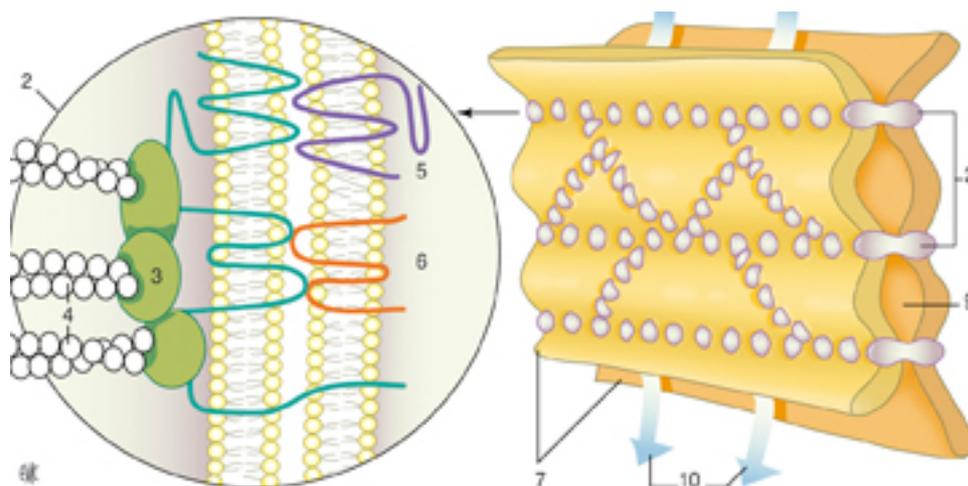
Effet inverse, elle bloque le passage des médicaments à l'intérieur de l'œil, nécessitant l'utilisation de fortes doses par voie systémique pour atteindre une concentration efficace au pôle postérieur (11).

### 1.2.3.1 Barrière hémato-rétinienne interne

Elle se compose :

- Des cellules endothéliales des capillaires rétiniens non fenestrés
- De jonctions serrées qui les relient entre elles (zonula occludens)
- De jonctions avec les cellules péri-vasculaires telles que les cellules musculaires lisses, les péricytes, les cellules microgliales, les pieds des astrocytes et des cellules gliales de Müller.

Ces jonctions serrées {2} forment une fusion partielle des membranes cellulaires endothéliales adjacentes, encerclant complètement leur partie apicale. Elles sont constituées par des protéines transmembranaires (occludines {5} et claudines {6}), connectées aux filaments d'actine {4} du cytosquelette et à des protéines de signalisation intra-cellulaires (PKC, etc.), par l'intermédiaire de protéines intracellulaires de type ZO (zonula occludens){3}.



**Figure 3** : Schéma des jonctions serrées des barrières hémato-rétiniennes (légende dans le texte) (9)

Cet ensemble structurel n'est cependant pas fixe :

- De nombreuses molécules de régulation sont présentes au niveau de la BHR interne, régulant l'interaction des molécules de jonction avec le cytosquelette
- De nombreux facteurs (cytokines, prostaglandines, VEGF, PKC, etc.) peuvent moduler l'expression et la fonction des molécules de jonction (9).

### **1.2.3.2 Barrière hémato-rétinienne externe**

La BHR externe est elle aussi constituée par des jonctions serrées, réparties au pôle apical des cellules de l'EP, avec maintien d'une polarité cellulaire marquée par des molécules d'adhésion jonctionnelles (JAM).

Les capillaires choroïdiens étant fenestrés, le passage d'eau et d'électrolyte à leur niveau n'est pas régulé. L'atteinte de la BHR externe aboutit au passage de fluide dans l'espace sous-rétinien.

La BHR externe et l'EP joue de plus un grand rôle dans le maintien des fonctions rétinienne en :

- Participant à la phagocytose et au renouvellement des articles externes des photorécepteurs
- En régulant activement le transport des acides gras et du glucose par des pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase
- En résorbant le liquide sous-rétinien (2mL/24h) par des canaux  $\text{Cl}^-/\text{K}^+$ .

Les facteurs influençant les jonctions de la BHR externe sont plus mal connus que pour la barrière interne et peu étudiés.

#### ***1.2.4 Cellules gliales de Müller***

Elles représentent les principales cellules gliales de la rétine et couvrent la totalité de l'épaisseur rétinienne. Elles établissent un contact anatomique et fonctionnel entre les neurones et les vaisseaux d'une part, et entre le vitré et l'espace sous rétinien d'autre part.

Ces cellules modulent l'activité neuronale par régulation de la concentration extracellulaire de substances neuro-actives dont le potassium, le glutamate et la GABA entre autres (12).

Elles expriment dans leurs pieds, au contact des vaisseaux et du vitré, un complexe composé de canaux Kir4.1 associé à des canaux aquaporine 4 (AQP4), facilitant le flux liquidien à l'interface glio-vasculaire et glio-vitréenne (6,13).

De plus, il existe une jonction adhérente (zonula adherens) entre les photorécepteurs et les cellules de Müller formant la membrane limitante externe, mais ils ne sont pas soudés de la même manière que les zonulae occludentes de l'EP et des capillaires rétiniens (tight-like junction). De ce fait, elles ne peuvent seulement que partiellement limiter les mouvements des grosses molécules (6).

### 1.3 Rappels de physiologie rétinienne

A l'état physiologique, la rétine est transparente car dans un état relatif de déshydratation.

En effet, le tissu rétinien est constamment traversé par des flux liquidiens, régis principalement par la loi de Starling (9). La rétine conserve cependant son épaisseur et sa transparence grâce aux BHR qui régulent les flux liquidiens et protéiques, empêchant la rétention de fluide intra-rétinien.

Il existe plusieurs forces et mécanismes qui agissent ensemble sur les mouvements liquidiens :

- La loi de Starling est relative aux forces hydrostatiques, aux forces osmotiques des protéines (présentes dans les capillaires et l'espace extracellulaire), ainsi qu'à la perméabilité capillaire. Elle détermine qu'en situation physiologique, le taux de filtration capillaire est égal au taux de résorption liquidienne. La BHR évite l'extravasation de molécules de haut poids moléculaire à l'intérieur du tissu rétinien, lui permettant de conserver son faible pouvoir osmotique
- La pression oncotique à l'intérieur de la choroïde dirige l'eau du secteur vitréo-rétinien vers la choroïde et permet dans des conditions physiologiques de maintenir l'espace sous-rétinien « sec »
- La pression intraoculaire chasse l'eau vers la rétine mais ce mécanisme est limité par la résistance rétinienne
- Un transport actif par l'EP mobilise l'eau de l'espace sous-rétinien vers la choroïde (2mL/24h), par mouvements ioniques. Cependant la quantité de liquide intra-rétinien diffusant vers l'espace sous-rétinien, où l'EP pourrait y avoir accès, est anatomiquement limitée
- Les cellules gliales de Müller régulent aussi de manière active les flux liquidiens en créant un flux potassique. Dans les neurones, le taux de synthèse d'ATP est très élevé, ce phénomène entraînant une forte production d'eau devant être secondairement éliminée (14). Dans les conditions physiologiques, l'eau quitte les neurones par absorption par les cellules gliales et est libérée dans le sang ou dans le vitré par les canaux AQP-4 associés aux protéines Kir4.1. Ce complexe permet le « siphonage potassique » de l'espace extracellulaire à proximité des neurones (9), générant en condition physiologique une voie osmotique depuis la rétine vers le sang et permettant la redistribution de l'eau en excès (14).

Au total, l'intégrité anatomique et fonctionnelle de la rétine repose non entièrement, mais pour beaucoup, sur l'intégrité des BHR empêchant la pénétration dans l'espace extracellulaire de protéines au fort pouvoir oncotique et régulant la distribution des fluides.

Une fuite sérique depuis les capillaires entrainera des kystes principalement dans la couche nucléaire interne et une fuite depuis la choroïde et l'EP principalement dans la couche des fibres de Henlé (14).

## 1.4 Œdème maculaire et OCT

La Tomographie en cohérence optique (OCT) est un complément indispensable à l'examen du fond d'œil compte tenu de sa capacité à visualiser différentes anomalies rétino-choroïdiennes, parfois infra-cliniques (OM uvéitique et son type, membrane épi-rétinienne inflammatoire, altération de la ligne de jonction IS-OS, etc.).

Il permet en outre de cartographier les épaisseurs rétinienne et sa reproductibilité excellente permet de suivre l'évolution de l'OM. Il s'est rapidement imposé comme examen de référence pour le dépistage, diagnostic et le suivi d'un œdème maculaire inflammatoire.

On définit plusieurs aspects d'OM uvéitiques à l'OCT, sans lien retrouvé entre le type d'OM et l'étiologie : (7)

- L'épaississement péricentral : le profil rétinien apparaît normal, mais il existe sur le « mapping » une épaisseur anormale dans l'anneau péricentral
- L'épaississement maculaire diffus (EMD) : idem, mais avec une épaisseur centrale et péricentrale augmentée
- L'œdème maculaire diffus (OMD) +/- cystoïde (OMC) : épaississement maculaire avec présence d'espaces intra-rétiens hypo-réfectifs bien définis, correspondant à la présence de fluide extracellulaire. Lorsque ces espaces sont volumineux, ils réalisent des loges cystoïdes
- Le décollement séreux rétinien (DSR) : espace vide entre la rétine neurosensorielle et les couches hyper-réfectives de l'EP et de la chorio-capillaire sous-jacente
- L'œdème maculaire mixte : DSR + OMD +/- cystoïde.

L'OCT permet d'appréhender l'effet d'un traitement sur l'OM et d'alerter le clinicien d'une nouvelle majoration de l'OM avant sa traduction sur le plan fonctionnel.

## **2 Mécanismes physiopathologiques de l'œdème maculaire dans l'uvéite**

La pathogénie de l'OM uvéitique n'est pas totalement élucidée, mais il semble que l'inflammation soit à l'origine :

- Principalement, d'une rupture secondaire des BHR par libération et diffusion de nombreux facteurs (15)
- D'un transport perturbé des fluides à travers les cellules de Müller contribuant au développement de l'OM, avec un gonflement des cellules de Müller et œdème intracellulaire cytotoxique (16)
- D'un possible dysfonctionnement surajouté de la pompe de l'EP (4).

De plus, des forces mécaniques surajoutées peuvent entrer en jeu.

D'autres facteurs tels que l'âge, la durée de l'inflammation et le statut tabagique pourraient entrer en compte dans la pathogénie (15).

### **2.1 Rupture secondaire des barrières hémato-rétiniennes**

Toutes les conditions pathologiques entraînant une rupture des BHR vont entraîner une exsudation massive de protéines et de lipides à l'intérieur de l'espace extracellulaire rétinien. Ceci va provoquer le développement d'un œdème dû à une accumulation liquidienne par phénomènes osmotiques (6).

Dans l'uvéite, la cascade inflammatoire est activée, entraînant un relargage constant et chronique de médiateurs pro-inflammatoires avec initiation d'un cercle vicieux et auto-entretien de la rupture de BHR et de l'OM (17).

La défaillance secondaire des BHR est liée à l'altération des molécules composant ses jonctions serrées, notamment par diapédèse leucocytaire et sécrétion majeure de médiateurs pro-inflammatoires.

### ***2.1.1 Diapédèse leucocytaire***

L'adhésion, la stase leucocytaire et la diapédèse favorisent l'altération endothéliale, l'ischémie capillaire et la perméabilité vasculaire. Le stimulus initial de cette cascade inflammatoire n'est pas connu mais pourrait provenir de la souffrance endothéliale et neuronale de la rétine (9).

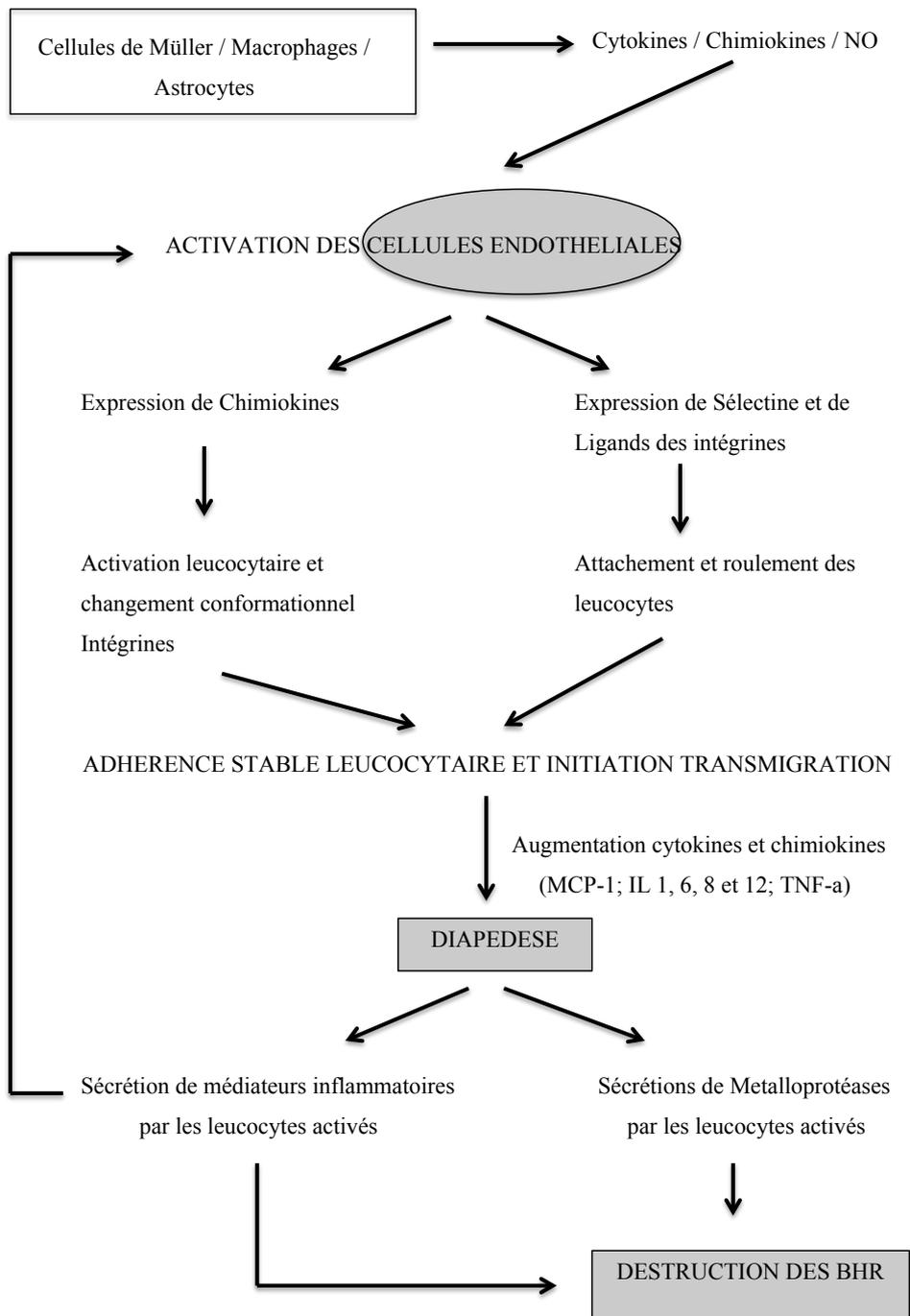
Au cours de l'inflammation, les cellules gliales de Müller, les macrophages et les astrocytes activés produisent des cytokines, des chimiokines ainsi que du NO activant les cellules endothéliales.

Ces cellules endothéliales activées permettent l'adhérence stable des leucocytes puis un étalement et l'initiation de la transmigration par expression :

- de sélectines et de ligands pour les intégrines : favorisant l'attachement et le roulement des leucocytes à l'endothélium activé
- de chimiokines : permettant l'activation des leucocytes et un changement conformationnel des intégrines.

L'augmentation des différentes chimiokines et cytokines (MCP-1; interleukines 1, 6, 8 et 12; TNF-a) entraîne une diapédèse vers le tissu cible avec sécrétions par les leucocytes de métallo-protéases. Ces dernières entraînent des altérations des molécules de la jonction serrée, conduisant à la rupture de la BHR.

Une fois la diapédèse effectuée, le leucocyte activé va à son tour devenir producteur de médiateurs inflammatoires à l'origine d'un recrutement accru de cellules inflammatoires et d'un auto-entretien de la rupture de la BHR par des sécrétions propres (6).



**Figure 4 :** Schéma reprenant les étapes de la diapédèse leucocytaire

### **2.1.2 Sécrétion de médiateurs inflammatoires**

De nombreux facteurs de l'inflammation jouent un rôle important dans la pathogénèse de tout œdème maculaire (17), notamment de nombreux agents cytokiniques bien connus comme le VEGF, les prostaglandines et les leucotriènes, ainsi que les IL-1, IL-6 et bien d'autres (18).

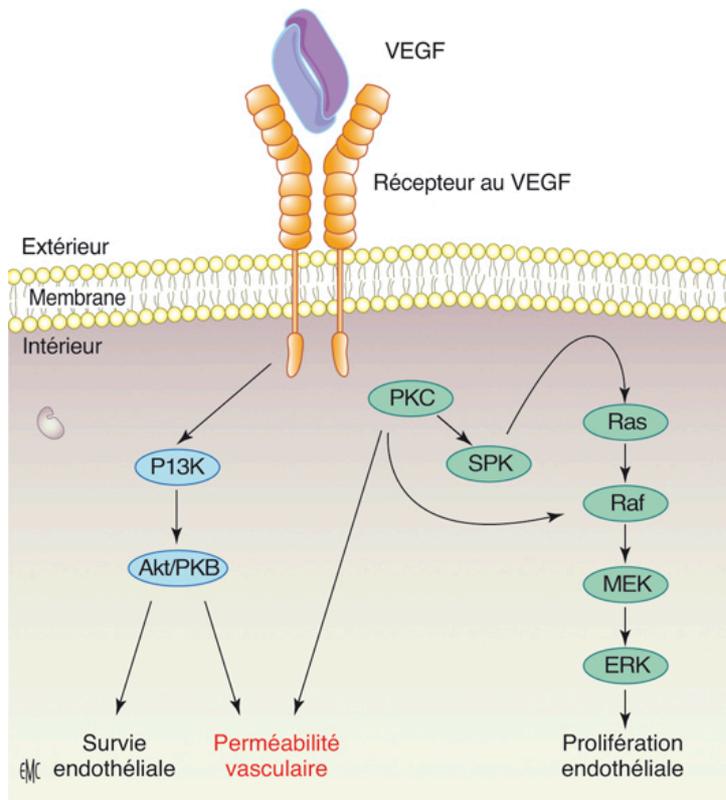
#### **2.1.2.1 VEGF**

Il s'agit d'un des régulateurs les plus importants de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. Le VEGF a de multiples effets sur différents tissus de l'organisme : angiogénèse, chimiotaxie, inflammation, augmentation de perméabilité vasculaire et neuroprotection. Le VEGF-A est le type le plus présent dans les processus pathologiques oculaires (6).

Son action est médiée par sa liaison à son récepteur (VEGFR) exprimé à la surface des cellules endothéliales, entraînant une phosphorylation du segment intracellulaire de ces derniers et activation de la signalisation intracellulaire (voie de la protéine kinase C notamment).

Deux effets particuliers entraînant l'OM lui sont reconnus :

- Activation de phénomènes inflammatoires :
  - Induction du recrutement des leucocytes et accroissement de leur liaison endothéliale (principalement par augmentation de l'expression de ICAM-1), à l'origine d'une leucostase importante
  - Présence de récepteurs au VEGF dans tous les types de cellules inflammatoires, celles-ci étant capables de production de VEGF à leur tour
  
- Augmentation de la perméabilité vasculaire par rupture de la BHR :
  - Par recrutement leucocytaire avec altération endothéliale
  - Activation de la voie intracellulaire de la protéine kinase-C, entraînant une altération des jonctions étroites des cellules endothéliales par stimulation de phosphorylation des occludines
  - Phosphorylation rapide des occludines et des zonulae occludens-1 et diminution des occludines
  - Induction de fenestration et d'organelles vésiculo-vasculaires.



**Figure 5 :** Voie de la protéine kinase C par activation du VEGF-R (9)

### 2.1.2.2 Voie de l'Angiotensine II

Oligopeptide du sang produit localement dans les parois des vaisseaux inflammatoires, elle entraîne une vasoconstriction, une élévation de la pression sanguine et une libération d'aldostérone. L'effet d'ensemble de l'angiotensine II sur le tissu vasculaire correspond à un dysfonctionnement endothélial, étape essentielle de survenue de l'OM.

Trois effets majeurs comme médiateurs de l'inflammation doivent être soulignés :

- Recrutement leucocytaire, leucostase et diapédèse, par augmentation des molécules d'adhésions et augmentation des chimiokines et cytokines
- Augmentation de la perméabilité vasculaire par agression mécanique (pression sanguine), libération de leucotriènes, de prostaglandines et de VEGF
- Modification de la matrice extracellulaire par stimulation de sécrétion de VEGF, PDGF, TGF- $\beta$ , BDGF.

### **2.1.2.3 Voie des prostaglandines**

Les prostaglandines dérivent de l'acide arachidonique, lui-même libéré par la phospholipase A2 à partir des phospholipides membranaires en cas d'inflammation. L'acide arachidonique est converti en prostaglandine par la cyclooxygénase-II et en leucotriène par la 5-lipooxygénase.

Les prostaglandines ont une action d'ouverture des jonctions étroites.

### **2.1.2.4 TNF- $\alpha$**

Acteur essentiel de la cascade cytokinique pro-inflammatoire, il est produit principalement par les monocytes et macrophages activés. Il stimule la prolifération de certaines cellules de l'inflammation et l'expression des molécules d'adhérence sur les cellules endothéliales. Il induit la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires.

## **2.2 Œdème cytotoxique et gonflement des cellules gliales de Müller**

Cette situation est principalement retrouvée dans des situations d'ischémies, mais a été démontrée dans le cadre d'uvéites expérimentales (13). Elle est liée au complexe Aquaporine-4 et Kir 4.1.

Des troubles dans l'expression de Kir4.1 entraînent une diminution de la libération des ions K<sup>+</sup> dans le sang et le vitré, avec augmentation relative de l'osmolarité du cytoplasme. Cette accumulation intracellulaire de K<sup>+</sup> entraîne une voie osmotique inverse entre le sang et les cellules gliales de Müller à travers les canaux d'AQP-4 causant un gonflement des cellules de Müller, un œdème intracellulaire cytotoxique et des formations cystoïdes (14).

Dans le développement de l'OM, il est admis que le gonflement des cellules de Müller survient avant la formation de l'œdème extracellulaire.

De plus, un œdème intracellulaire peut entraîner la libération d'excito-toxines et de radicaux libres, entraînant une atteinte plus sévère de la BHR (6).

### **2.3 Altération de la fonction pompe de l'EP**

L'inflammation peut entraîner une diminution de la fonction pompe de l'EP, de manière transitoire ou permanente. Des agressions répétées liées à des épisodes inflammatoires peuvent entraîner une incompetence vasculaire chronique et rendre la pompe épithéliale incapable de fonctionner (4).

### **2.4 Facteurs mécaniques surajoutés : Traction vitréo-maculaire et MEM**

La force d'une traction vitréo-maculaire rencontre une force égale et opposée au sein de la rétine, entraînant une traction sur les tissus rétinien. Ceci va entraîner une diminution de la pression intra-tissulaire, qui, selon la loi de Starling, entraîne une augmentation du gradient de pression hydrostatique au niveau capillaire et contribue à la formation de l'OM (18).

### **2.5 Affections associées et autres facteurs**

Les diffusions sont amplifiées par des facteurs qui augmentent le flux rétinien sanguin tels qu'une vasodilatation, une augmentation de la pression intra-luminaire et une augmentation du flux sanguin. De ce fait, les patients qui présentent des affections cardio-vasculaires associées, telles qu'une HTA, un diabète ou une hyperlipidémie ont un risque accru de développer un OM (4).

L'âge (supérieur à 50 ans) serait un facteur de risque de développer un OM dans le cadre d'une uvéite (19).

Les diffusions à partir de la papille optique peuvent aussi contribuer au développement d'un OM persistant (19).

## **2.6 Conséquences de l'œdème maculaire chronique**

La durée d'évolution de l'OM conditionne grandement le potentiel de récupération fonctionnelle, l'OM pouvant persister même dans le cas d'un contrôle de la réponse inflammatoire.

Les formes chroniques d'OM sont à l'origine de dommages structurels permanents par lésions irréversibles des photorécepteurs, formation de kystes intra-rétiniens, trous maculaires, membranes épi-maculaires (MEM) et atrophie rétinienne. Le traitement précoce de tout œdème maculaire est donc une priorité (15,20).

### 3 Généralités sur les corticoïdes

Les corticoïdes sont des hormones naturelles sécrétées chez l'être humain par le cortex de la glande surrénale, synthétisant des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes forment la base des traitements de l'œdème maculaire uvéitique de part leur forte activité anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ils sont soit naturels (cortisone et hydrocortisone), soit de synthèses présentant alors des propriétés différentes.

#### 3.1 Caractéristiques des différents glucocorticoïdes

Les différents glucocorticoïdes se distinguent entre autres par leur composition chimique, leur puissance anti-inflammatoire, leur demi-vie en milieu aqueux (vitré), leur lipophilie, leur degré de neuro-protection vis-à-vis des photorécepteurs et de l'EP, leurs effets cytotoxiques directs.

##### 3.1.1 Puissance anti-inflammatoire

Un principe d'équivalence anti-inflammatoire des corticoïdes a été proposé, déterminée essentiellement in vitro et prenant imparfaitement en compte les différences de biodisponibilité de chacune des molécules :

Glucocorticoïde	Activité anti-inflammatoire par rapport à l'hydrocortisone
Prednisone	x 4
Méthylprednisolone	x 5
Triamcinolone acétonide	x 5 (21)
Dexaméthasone	x 25 (4)
Fluocinolone	x 25 (21)

### **3.1.2 Demi-vie**

Les corticoïdes administrés en intra-vitréen ou ayant pénétrés en intra-vitréen, sont éliminés par deux mécanismes :

- La voie antérieure, via le flux d'humeur aqueuse, à travers l'angle irido-cornéen
- La voie postérieure, à travers les BHR vers la micro-vascularisation rétinienne et choroïdienne.

La demi-vie, et donc la durée d'action de la molécule, dépend de sa rétention, distribution et taux d'excrétion hors du vitré (22). Elle est principalement dépendante de sa solubilité en milieu aqueux, mais aussi du statut cristallin (augmentation de l'élimination par voie antérieure en cas de pseudo et aphakie) et vitréen (augmentation de l'élimination par voie postérieure en cas de vitrectomie).

Les demi-vies des corticoïdes ont été étudiées en injections intra-vitréennes (IVT) :

- La dexaméthasone a une demi-vie d'environ 3,5 heures dans le vitré (23). La clairance du vitré se fait en 72h. Sa faible durée d'action en limite son activité en IVT directe
- La demi-vie de la triamcinolone en intra-vitréen est estimée entre 15,4 et 18,6 jours pour une IVT de 4mg. La demi-vie réduite à 3,2 jours dans des yeux vitrectomisés. Une durée maximale d'effet de 140 jours est retrouvée dans les yeux non vitrectomisés (5). Une concentration de triamcinolone est détectable dans le vitré jusqu'à 2,75 mois après IVT (2)
- La fluocinolone possède une solubilité de 1/24 par rapport à la dexaméthasone, ce qui devrait lui permettre une demi-vie beaucoup plus élevée (21).

### **3.1.3 Lipophilie**

Une étude (24) a démontré , dans des modèles animaux, que la lipophilie des différents corticoïdes est liée au degré de leurs effets secondaires. L'augmentation de la lipophilie du corticoïde semble en relation avec un taux de répartition plus important dans le trabéculum et le cristallin. Le corticoïde le plus lipophile, la fluocinolone acétonide, présente un profil d'effets secondaires élevé. La dexaméthasone, qui démontre une lipophilie inférieure à la fluocinolone et la triamcinolone, semble avoir un profil d'effets secondaires inférieure.

## 3.2 Pharmacologie

L'action principale des glucocorticoïdes résulte de leur activité anti-inflammatoire, les corticoïdes restant à ce jour les anti-inflammatoires les plus puissants de la pharmacopée. Cette activité systémique et tissulaire passe par leur action sur les trois étapes de l'inflammation, à savoir (2) :

- Vasodilatation et hyperperméabilité vasculaire
- Chimiotactisme des leucocytes et phagocytose
- Prolifération fibroblastique et synthèse de collagène et de muco-polysaccharides.

La deuxième action recherchée est l'activité immuno-modulatrice, par modification de l'immunité cellulaire et humorale.

Leur activité s'exerce par deux voies principales, génomique et non génomique.

### 3.2.1 *La voie génomique*

Il s'agit du premier mode d'action impliqué dans l'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur, passant par les récepteurs cytosoliques aux glucocorticoïdes. Ces récepteurs font partie de la famille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes, eux-mêmes faisant partie de la super-famille des récepteurs nucléaires (ligand-inductible transcription factors) exerçant leurs actions par transcription génomique.

Ils exercent un effet génomique par augmentation de l'expression de gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires (trans-activation) ou par diminution d'expression de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires (trans-répression).

Les différents glucocorticoïdes de synthèse présentent une sélectivité variable pour les différents récepteurs cytosoliques aux glucocorticoïdes, résultant en des différences importantes en terme de puissance anti-inflammatoire et d'effets secondaires (25).

### **3.2.2 *La voie non génomique***

L'effet des glucocorticoïdes passe aussi par un mécanisme non génomique rapide, ne passant pas par une régulation de transcription. Ces actions passent aussi bien par les récepteurs cytosoliques aux glucocorticoïdes que par des récepteurs membranaires.

Une étude OCT de l'évolution de l'OM après IVT de triamcinolone montre une réduction de l'OM dès la première heure suivant l'injection. L'effet non génomique sur la rétine et les cellules de l'EP serait à l'origine de ce phénomène rapide (26).

### 3.3 Mode d'action dans l'œdème maculaire

Les principaux effets des corticostéroïdes recherchés dans le traitement de l'OM sont : (27)

- Une stabilisation de la BHR par action sur les jonctions serrées et réduction de l'exsudation
- Une réduction des stimuli inflammatoires par inhibition de sécrétion de nombreux facteurs pro-inflammatoires
- Une réduction du dépôt de fibrine
- Une prévention de la migration leucocytaire.

Cependant les mécanismes d'action exacts restent inconnus (21).

Les mécanismes relativement connus sont (18,21) :

- Une induction de protéines appelées lipocortines. Celles-ci bloquent l'action de la phospholipase A2, inhibant la libération d'acide arachidonique et donc la synthèse de prostaglandines et leucotriènes. Les lipocortines réduisent aussi le chimiotactisme des leucocytes
- Une action anti-VEGF indirecte : diminution de l'expression du gène du VEGF, diminution de la phosphorylation des occludines par le VEGF, abolition de la production de VEGF par le PAF et le PDGF. Ils diminuent l'angiogenèse induite par le VEGF et ses récepteurs
- Inhibition de l'interaction leucocytes-endothélium par diminution du taux de molécules d'adhésion sur les parois des vaisseaux (ICAM-1)
- La diminution de production d'acide arachidonique et de VEGF semble permettre la réactivation de la clairance des fluides par les cellules de Müller en corrigeant la diminution des protéines Kir4.1
- L'augmentation de résorption des fluides à travers l'épithélium pigmentaire semblerait être un mode d'action
- Diminution de l'expression de MMPs (Metalloproteinases matricielles)
- Inhibition de l'expression de gènes pro-inflammatoires : TNF-a et autres chimiokines.
- Induction de l'expression de gènes anti-inflammatoires : PEDF
- Diminution de l'IL-6 et réduction de la perméabilité vasculaire en agissant sur l'interleukine-1.

### 3.4 Effets secondaires ophtalmologiques

Les effets secondaires ophtalmologiques des corticoïdes résultent principalement de leur utilisation locale, mais peuvent plus rarement être rencontrés en cas d'utilisation systémique.

#### 3.4.1 HTIO et Glaucome secondaire

L'hypertonie intraoculaire (HTIO) cortico-induite est le plus souvent asymptomatique et se développe habituellement tôt dans les deux à huit semaines suivant le début du traitement. L'arrêt des corticoïdes est suivi habituellement d'une régression en une à trois semaines de l'HTIO.

Cette hypertonie peut évoluer vers le glaucome, en particulier s'il existe des facteurs de risques, notamment :

- un antécédent de glaucome
- un âge avancé
- une maladie systémique évolutive
- un diabète de type 1
- une forte myopie (2).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme favorisant une HTIO secondaire, notamment :

- l'âge jeune
- une PIO  $\geq 15$  mmHg basale
- un glaucome préexistant
- un antécédent d'HTIO cortico-induite
- une injection d'une dose élevée de corticoïdes
- une uvéite.

Le risque d'induction d'HTIO dépend aussi de la voie d'administration, de la durée du traitement et du type de corticoïde.

Il est démontré que 35% de la population générale sans pathologie développe une HTIO cortico-induite, ces patients étant appelés « corticoïdes répondeurs ». Ce taux augmente drastiquement dans les situations où une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse est retrouvée. De ce fait, 90% des patients glaucomateux présentent une HTIO secondaire aux corticoïdes.

Il semble que l'uvéite en elle-même soit susceptible de majorer la réaction hypertensive aux corticoïdes (7). Il se peut que les patients présentant une uvéite puissent avoir une augmentation de leur résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse et de ce fait soient à fort risque d'être des « corticoïdes répondeurs » et donc à fort risque de glaucome (28).

En effet, une étude récente retrouve une HTIO attribuable aux corticoïdes dans 61,1% des cas de patients atteints d'uvéites après utilisation de corticoïdes topiques, péri-oculaires, IVT et systémiques (28).

Les mécanismes de l'HTIO cortico-induite ne sont pas complètement élucidés. Elle serait causée par une augmentation de la résistance à l'écoulement aqueux par altération de la maille du trabéculum. Il existe différents mécanismes évoqués : (22)

- Une augmentation du dépôt de matrice extracellulaire : altération du taux de synthèse et inhibition de la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire du trabéculum juxta-canaliculaire, amenant à une agrégation de la matrice extracellulaire. Ceci est à l'origine d'une diminution de l'espace entre les mailles trabéculaires
- Une altération des fonctions cellulaires du trabéculum :
  - Inhibition de la fonction phagocytaire des cellules trabéculaires permettant l'élimination de débris et de pigments et facilitant le turn-over de la matrice extracellulaire
  - Stabilisation des lysosomes par renforcement de leur membrane, provoquant une accumulation de muco-polysaccharides polymérisés et hydrophiles. Cette accumulation provoque un rétrécissement des espaces du trabéculum
- Une altération du cytosquelette trabéculaire : réorganisation progressive des microfilaments du cytosquelette trabéculaire en treillis polygonal réticulé réversible à l'arrêt des corticoïdes. Ceci altère le fonctionnement des cellules trabéculaires en inhibant leur migration et prolifération

- Une augmentation des molécules d'adhésion cellulaire : réalignement des complexes jonctionnels gap et augmentation de l'expression des jonctions serrées, réduisant le flux transendothélial à travers les cellules trabéculaires.

Il est aussi démontré que l'HTIO cortico-induite est associée à la myociline, protéine encodée par le gène MYOC, régulé à la hausse par les corticoïdes. Sa fonction précise n'est pas connue, mais elle est sécrétée dans l'humeur aqueuse. Elle semble avoir un rôle dans l'organisation du cytosquelette. Des mutations de gène MYOC sont retrouvées dans certains glaucomes, entraînant une accumulation de la myociline dans les cellules du trabéculum (22).

### 3.4.2 *Cataracte*

La cataracte est une complication de toute corticothérapie, systémique et de manière plus importante locale. 30 à 40% des patients recevant 10mg de prednisone per os pendant deux ans présentent une cataracte et presque 100% d'entre eux après quatre ans.

Le principal facteur de risque de survenue de la cataracte est la susceptibilité individuelle, il est donc impossible de fonder une prévention sur le concept de « dose de sécurité ».

Au cours de l'administration locale, le principal facteur intervenant est le type de glucocorticoïde utilisé, en rapport avec sa lipophilie.

La cataracte cortico-induite présente une localisation sous-capsulaire postérieure centrale et implique une migration aberrante des cellules épithéliales cristalliniennes.

Le mécanisme n'est pas complètement élucidé :

- Elle serait induite par une action directe des glucocorticoïdes sur les cellules cristalliniennes
- Il pourrait exister une action sur d'autres cellules intra ou extra-oculaires qui agiraient par divers mécanismes (altération de la concentration des facteurs de croissance, etc.)
- Possible liaison directe des corticoïdes sur les cellules cristalliniennes, en particulier l'alpha-cristalline, rendant ces protéines davantage susceptibles à l'oxydation
- Réduction de la concentration intra-cristallinienne de glutathion.

### **3.4.3 *Autres***

- Retard de cicatrisation cornéenne en utilisation topique
- Infections
- Chorio-rétinite séreuse centrale
- Rares cas d'œdème papillaire, de ptosis et de dyschromatopsies

## **4 Principes et modalités thérapeutiques de l'œdème maculaire uvéitique**

Malgré des progrès récents, peu de données concernant la prise en charge thérapeutique des uvéites sont encore fondées sur des preuves. Il n'existe pas de consensus sur quand et comment l'OM inflammatoire devrait être traité, mais de nombreux éléments sont généralement acceptés.

Plusieurs types de molécules sont à notre disposition, avec en tête de file les corticostéroïdes, pouvant être utilisés par :

- Voie systémique :
  - Per os
  - Intraveineuse (IV)
- Voie locale :
  - Péri-oculaire : injection sous-ténonienne ou injection sous-conjonctivale
  - Intraoculaire : IVT directe ou dispositif intra-vitréen à libération prolongée.

### **4.1 Grands principes de traitement**

Plusieurs grandes lignes de traitements sont souvent retrouvées et généralement admises :

- Le traitement de l'OM uvéitique devrait commencer par un essai de traitement de la cause de l'affection elle-même, le contrôle de l'inflammation permettant souvent la résolution de l'OM (4)
- Les objectifs du traitement d'une poussée aiguë doivent être distingués des objectifs d'un traitement de fond, dont le but habituel est préventif et dont le principal critère de jugement est en général la réduction de la fréquence des poussées (2)
- L'OM associé à une inflammation active ou entraînant une baisse d'acuité visuelle (BAV) nécessite un traitement rapide. Ce traitement devrait être envisagé dans les formes infra-cliniques (4)
- Le traitement peut-être dicté par les manifestations extra-oculaires
- Le rapport bénéfice / risque de tout traitement doit être analysé avant son introduction.

## 4.2 Variabilité de la concentration intra-vitréenne en fonction de la voie d'administration

La difficulté du traitement des OM réside en l'atteinte d'une concentration thérapeutique intra-vitréenne suffisante.

La concentration intra-vitréenne et systémique de produit actif diffère grandement en fonction de la voie d'administration, à l'origine de profils d'activité locale et d'effets secondaires locaux et systémiques bien distincts.

Prenons ici comme exemple la concentration intra-vitréenne et systémique après administration d'une dose de dexaméthasone par différentes voies : (9,27)

Voie d'administration	Dose	Concentration intra-vitréenne	Concentration sérique
IV	500 mg	500 ng/mL	5000 ng/mL
Per os	7,5 mg (= 50 mg de Prednisone)	5 ng/mL	60 ng/mL
Péri-bulbaire	5 mg	15 à 20 ng /mL	Environ 60 ng/mL
Sous-conjonctivale	2,5 mg	70 ng/mL	30 ng/mL

La voie sous-conjonctivale semble bien plus efficace en terme de pénétration intra-vitréenne que la voie sous-ténonienne (7).

Pour la Triamcinolone, la concentration intra-vitréenne après IVT atteint plus de 100 fois celle mesurée après injection sous-ténonienne (29).

## **4.3 Thérapeutiques par voie systémique**

### **4.3.1 Indications**

Les thérapeutiques systémiques sont préférées chez les patients :

- Présentant une atteinte bilatérale
- Présentant une uvéite intermédiaire et postérieure requérant un traitement associé à une pathologie systémique active (30)
- Présentant une inflammation oculaire unilatérale mais ayant un profil « corticoïdes répondeurs » (30).

### **4.3.2 Avantages**

Pour les corticoïdes, il s'agit d'un bon choix de traitement de première intention en raison du large spectre d'action. Ils permettent une réponse rapide et prolongée (4).

Pour les immunosuppresseurs, ils permettent un traitement en cas de cortico-dépendance ou cortico-résistance et/ou d'échec des traitements locaux.

### **4.3.3 Inconvénients**

Les possibilités de traitement de l'OM par des thérapeutiques systémiques sont souvent limitées par leurs effets secondaires généraux liés aux fortes doses nécessaires pour atteindre une concentration intra-vitréenne efficace.

Pour les immunosuppresseurs, ces effets secondaires sont parfois graves, avec un risque carcinologique et infectieux.

## **4.4 Thérapeutiques par voie locale**

Dans l'uvéite, elles sont principalement représentées par l'utilisation de corticoïdes.

### **4.4.1 Indications**

Plusieurs utilisations de la voie locale sont retrouvées, sa place étant souvent peu codifiée dans la stratégie de prise en charge. Différentes attitudes thérapeutiques peuvent être retrouvées.

La voie locale est souvent proposée :

- Dans les situations unilatérales, asymétriques ou sans manifestations systémiques associées, permettant d'éviter les effets secondaires systémiques
- Dans les uvéites de cause systémique dont la décision de traitement est guidée par l'atteinte oculaire, parfois même en première intention (5)
- En traitement d'appoint lors d'un pic inflammatoire, en attendant la pleine efficacité d'un traitement systémique
- Dans les cas d'uvéites associées à des manifestations systémiques ou déjà traitées par thérapeutique générale, elle peut-être utilisée en supplément à visée d'épargne cortisonique ou immunosuppressive pour limiter leurs effets secondaires (2).

### **4.4.2 Avantages**

Lorsqu'une inflammation du segment postérieur d'étiologie inconnue nécessite un traitement d'urgence, l'injection péri-oculaire ou intra-vitréenne de corticoïdes permet de mener des investigations à visée étiologique sans que celles-ci soient perturbées par le traitement (2).

Les différentes approches intraoculaires permettent d'outrepasser la BHR, amenant une concentration intra-vitréenne de produit actif plus importante (21).

Pour obtenir une réponse rapide, une injection intraoculaire reste la meilleure méthode (4).

### ***4.4.3 Inconvénients des thérapeutiques par voie intraoculaire***

Aujourd'hui, pour la plupart des principes actifs utilisés pour traiter les inflammations intraoculaires, les doses efficaces locales ne sont pas connues (2).

Les complications suivantes peuvent être retrouvées dans toutes les thérapeutiques intraoculaires :

- Bien que rare, la plus redoutée est l'endophtalmie. La survenue est évaluée entre 0,02% et 0,8% (4,7,11) (Etudes anti-VEGF Marina : 2% et Ancor : 1,4%)
- Déchirure de rétine (0,017%), décollement de rétine (0,03%) et hémorragie intravitréenne (0,02 à 0,03%) (11)
- Atteinte du cristallin
- Possible élévation rapide de la pression intraoculaire (PIO) juste après toute IVT, secondaire à une augmentation rapide de volume. Les facteurs de risques en sont : l'hypermétropie, le statut phake, les antécédents de glaucome, un volume d'injection important, une aiguille de faible calibre et l'absence de reflux de vitré au point d'injection. Le pic d'HTIO se normalise dans les 15 à 120 minutes post-injections, plus long chez les patients glaucomateux. Il peut être à l'origine d'une atteinte des cellules ganglionnaires, principalement chez les patients glaucomateux, et d'évènements vaso-occlusifs
- Complications générales très rares, liées au passage systémique et répété de corticoïdes, même si cela reste modéré mais augmenté par une rupture de la BHR dans les pathologies inflammatoires.

#### ***4.4.4 Inconvénients des thérapeutiques par voie péri-oculaire***

Les complications rares mais potentielles des injections sous-ténoïennes sont : (20)

- Une perforation du globe
- Une parésie d'un muscle oculomoteur
- Une atrophie de la graisse orbitaire
- Un ptosis
- Une atteinte du nerf optique
- Une occlusion artérielle ou choroïdienne
- Une hypo-pigmentation cutanée.

## **5 Panel thérapeutique**

### **5.1 Thérapeutique corticoïde**

Les glucocorticoïdes les plus utilisés dans le traitement de l'OM sont la prednisone et la méthylprednisolone en administration systémique et la dexaméthasone, la fluocinolone et la triamcinolone acétonide en thérapeutique locale.

#### **5.1.1 Corticothérapie systémique**

##### **5.1.1.1 Administration orale**

L'utilisation de corticoïdes par voie orale est fréquente dans le traitement de l'OM uvéitique, le principal étant la prednisone.

La pénétration oculaire est significative, même en cas de BHR intacte. Cependant atteindre des doses thérapeutiques efficaces intraoculaires nécessite de fortes doses, conduisant à une augmentation des effets secondaires systémiques.

Dans une étude (31) portant sur 2500 patients, plus de 90% ont eu au moins un effet secondaire, dont plus de la moitié était très invalidant. Certains peuvent être prévenus ou limités.

Voici une liste non exhaustive des principaux effets secondaires systémiques : (2)

- Troubles endocriniens :
  - Obésité facio-tronculaire et prise de poids
  - Diabète cortico-induit
  - Hyperpilosité, alopecie, aménorrhée, diminution de libido
- Dyslipidémie
- Hypertension artérielle et rétention sodée
- Hyper-catabolisme protidique et myopathie cortisonique
- Ostéoporose cortisonique
- Autres : complications cutanées, infections, complications digestives, complications cardiovasculaires, accidents thrombotiques, ostéonécrose aseptique, retard de croissance, effets et complications neuropsychiques, allergie et hypersensibilité.

Il n'y a pas de consensus concernant la posologie « acceptable » au long cours de corticothérapie par voie générale. Il est cependant généralement admis qu'une posologie supérieure ou égale à 10mg/ jour n'est pas tolérable au long cours (2).

#### **5.1.1.2 Administration intraveineuse**

Habituellement réservée aux formes sévères présentant une menace visuelle immédiate avec nécessité d'un contrôle très rapide de l'inflammation, elle n'est pas utilisée dans le traitement de l'OM seul.

Elle peut être utilisée en bolus de 1g/jour sur 3 jours consécutifs, notamment dans la maladie de Behçet, le syndrome de VKH et la choroïdite serpiginieuse.

Elle nécessite une hospitalisation pour monitoring biologique, cardiologique et neurologique. Elle a en effet été montrée comme responsable d'effets secondaires extrêmement rares incluant des crises comitiales, des réactions anaphylactiques et des morts subites.

### **5.1.2 Corticothérapie locale : péri-oculaire et intra-vitréenne directe**

Les données de la littérature sont limitées en ce qui concerne l'utilisation de corticoïdes locaux dans l'OM compliquant les uvéites. Elles sont principalement représentées par les injections sous-ténoniennes, les IVT de corticoïde retard et récemment par des implants de corticoïdes à libération prolongée.

L'utilisation de corticoïdes topiques n'est pas adaptée au traitement des OM et des atteintes du segment postérieur en général, car leur pénétration ne dépasse pas le cristallin. Ils sont cependant utiles dans le cas d'inflammation du segment antérieur associés (30).

La demi-vie des corticoïdes en administration locale se situe entre 3 et 4 mois et les patients nécessitent souvent des injections répétées (23).

Hormis les complications communes précédemment citées des différentes thérapeutiques locales, le principal frein à l'utilisation des corticoïdes locaux est représenté par ses deux principaux effets secondaires : l'HTIO cortico-induite et le développement précoce d'une cataracte. Ceux-ci présentent une incidence très différente en fonction du type de corticoïde utilisé et de la voie d'administration locale.

#### **5.1.2.1 Injections sous-ténoniennes de Triamcinolone**

Cette approche a permis pendant de nombreuses années un compromis entre une meilleure pénétration intraoculaire et de moindres effets secondaires systémiques des thérapeutiques (21).

Elles permettent un dépôt de corticostéroïde qui atteint avec succès le segment postérieur. Les mécanismes précis de pénétration intraoculaire sont mal connus, mais la concentration systémique reste basse et des molécules de corticostéroïdes peuvent être retrouvées jusqu'à 30 jours après une injection sous-ténonienne de 40 mg de Triamcinolone dans toutes les couches de l'œil.

Les injections doivent être répétées tous les 2 à 4 mois pour permettre un contrôle optimal de l'inflammation (5).

La mise en place est cependant difficile, puisqu'environ 30% des injections seulement sont bien localisées au contact de la sclère et tout proche de la macula. De plus, l'absorption par la paroi sclérale peut être variable (4).

Une étude importante portant sur 159 yeux avec un suivi d'environ 1 an a montré la nécessité d'un traitement médicamenteux de l'HTIO dans 11,3% des cas et une progression de la cataracte dans 2,1% des cas, sans autres complications hormis un kyste conjonctival. Cette étude traitait d'OM de différentes étiologies. Cette méthode semble être relativement sécuritaire (32).

Globalement, tant l'injection sous-ténonienne qu'intra-vitréenne de triamcinolone permet une réduction de l'OM. Mais dans la plupart des études, la diminution est significativement plus importante après IVT (2).

#### **5.1.2.2 Injections sous-conjonctivales de Triamcinolone**

Cette voie devrait être privilégiée de plus en plus dans le traitement des OM uvéitiques unilatéraux par rapport aux injections sous-ténoniennes (7). Ce mode d'administration est cependant moins étudié et moins utilisé pour une raison non retrouvée dans la littérature.

### 5.1.2.3 IVT de Triamcinolone acétonide

Deux formulations de Triamcinolone acétonide sont approuvées aux USA. En France elle n'a pas l'AMM dans le traitement des uvéites postérieures, mais est utilisée de manière routinière. Il n'existe pas d'essai contrôlé évaluant l'efficacité de la Triamcinolone en IVT, mais de nombreuses études rétrospectives ont montré son efficacité sur la réduction de l'OM, de la hyalite et sur l'amélioration de l'acuité visuelle. Dans la plupart des études, la dose de 4mg est utilisée.

Il s'agit d'une suspension cristalline de corticoïde très peu soluble en milieu aqueux, formant des cristaux dans le vitré et permettant de maintenir des concentrations thérapeutiques dans l'œil pendant plusieurs semaines en suspension (11).

La concentration initiale intra-vitréenne décroît rapidement les deux premiers mois (élimination de la triamcinolone solubilisée) suivie d'une période d'élimination lente (dissolution des cristaux intra-vitréens) (22). La réponse va cependant diminuer en deux à trois mois sur des yeux non vitrectomisés et en un mois dans la plupart des yeux déjà vitrectomisés (4).

*Kok et al.* rapportent la plus grosse série et montrent une amélioration de l'acuité visuelle (AV) chez 83% des patients. Cette amélioration se produit en moyenne à 4 semaines après injection, de préférence chez les patients jeunes. Les IVT ont aussi permis une réduction de la thérapeutique systémique. Elles se sont de plus montrées efficaces sur l'OM persistant réfractaire, dans des yeux dont l'inflammation était contrôlée par un traitement systémique, avec un taux de réponse rapporté à plus de 85% (33).

Cependant, cette approche thérapeutique est associée à de nombreux effets secondaires :

- Plusieurs études ont retrouvé un développement de cataracte dans 15 à 30% après une injection, augmentant après plusieurs injections. Elle serait de 50% à deux ans (9). Il est rapporté un taux de progression de cataracte multiplié par cinq (30)
- Une méta-analyse portant sur des IVT de 4mg de Triamcinolone dans 42 études pour des indications multiples, retrouve une hypertonie  $\geq 21$ mmHg ou une augmentation de la PIO  $\geq 10$  mmHg dans 32,1% des cas. De plus, la nécessité de chirurgie filtrante semblerait de 1 à 8 %. La durée moyenne de l'HTIO serait de 1 à 9 mois, le pic de PIO maximale entre 2 et 12 semaines et un retour à la normale en 4 et 9 mois (22). Rarement, il existe une nécessité d'ablation des cristaux sous-ténoniens de triamcinolone ou d'une chirurgie filtrante
- Dans les premiers temps post-IVT de triamcinolone, il peut exister un pseudo-hypopion chez 0,2 à 2% des patients, avec obstruction des fibres du trabéculum créant une HTIO secondaire. Il apparaît plus fréquent chez les patients aphake, pseudo-phake et vitrectomisés. Il s'agirait d'une fuite de cristaux à travers une hyaloïde antérieure rompue et une zonule fragilisée.

Une étude récente indique qu'il ne semble pas exister au long cours, après plusieurs IVT, de phénomènes de tachyphylaxie ou d'augmentation des taux d'HTIO (34).

L'utilisation de la triamcinolone en IVT montre un effet plus important que l'utilisation péri-oculaire avec cependant un profil d'effet secondaire plus important (15).

Ses inconvénients majeurs sont donc sa durée d'action limitée et un fort taux d'effets secondaires, devant en rendre l'usage le plus rare possible (7).

### **5.1.3 Implants de corticoïdes à libération prolongée**

Ces implants ont été développés pour :

- Outrepasser la faible durée d'action des corticoïdes injectés en intra-vitréen en permettant une libération contrôlée et prolongée dans le temps
- Limiter les effets secondaires, bien que rares, des injections intra-vitréennes répétées en limitant le nombre d'injections par prolongation de l'effet
- Permettre l'utilisation de corticoïdes plus puissants et présentant un profil d'effets secondaires plus sécuritaire, comme la dexaméthasone, dont la demi-vie est trop courte en IVT directe.

#### **5.1.3.1 Implant de fluocinolone acétonide (Retisert®)**

Le Retisert® (Baush & Lomb, Rochester, NY) est un implant non biodégradable, contenant 0,59 mg fluocinolone libérée pendant 30 mois, nécessitant une mise en place chirurgicale au bloc opératoire. Il n'est pas disponible en France, mais approuvé par la Food and drug administration (FDA) aux USA dans le traitement des uvéites postérieures chroniques non infectieuses.

L'implant mesure 3mm x 2mm x 5 mm et contient 590ug de fluocinolone acétonide.

Plusieurs études ont montré son efficacité dans la réduction des récurrences, dans l'amélioration de l'acuité visuelle et dans la diminution de la nécessité de traitement systémique.

La diminution des récurrences inflammatoires est passée de 62% à 4%, 10% et 20% respectivement après 1, 2 et 3 ans suivant l'implantation (23). Il a permis de limiter l'utilisation d'une corticothérapie systémique et d'autres traitements immunosuppresseurs de 12% à 53%. L'acuité visuelle a été stabilisée ou augmentée dans 87% des cas après implantation (2).

Cependant, les effets secondaires sont extrêmement importants. Sur un suivi de 3 ans, 93% des yeux phakes ont nécessité une extraction cristallinienne et 37% ont nécessité une chirurgie hypotonisante (35).

Une méta-analyse portant sur le Retisert® dans 3 études, retrouve une hypertonie  $\geq 21$  mmHg ou une augmentation de la PIO  $\geq 10$  mmHg dans 65,9% des cas et une HTIO  $\geq 30$  mmHg dans 61,4%. De plus, la nécessité de chirurgie filtrante semblerait de 45%.

Le début de l'HTIO se situe entre 2 et 4 semaines, le pic de PIO maximale entre 24 et 28 semaines et un retour à la normale en 9 à 12 mois (22).

Il est responsable d'autres complications à type de migration de l'implant, de déchirure rétinienne, de retard à la cicatrisation sclérale, d'infections (rétinite virale) et de douleurs oculaires locales. Une hypotonie transitoire, le développement de voiles vitréens et le développement d'atteintes dues au CMV chez des patients non atteints de sida ont été notés, ainsi que des endophtalmies (4). Enfin, ces implants imposent une chirurgie pour l'implantation et le retrait si besoin, avec parfois nécessité de retrait imposé.

Ce profil d'effets secondaires semble pire que celui des IVT de Triamcinolone. De plus la toxicité locale potentielle d'une corticothérapie prolongée continue reste incomplètement évaluée.

### 5.1.3.2 Implant de dexaméthasone (Ozurdex®)

La dexaméthasone a été utilisée en IVT mais a montré une durée d'action très limitée par rapport à la triamcinolone et la fluocinolone acétonide. En raison de sa demi-vie de 3,5 heures, elle nécessite des injections trop rapprochées pour traiter les OM (23).

Cependant, la puissance de la dexaméthasone et son profil d'effets secondaires, semblant plus limité que la Triamcinolone (ne possédant pas l'autorisation dans cette indication et présentant de trop nombreux effets secondaires), ont conduit à l'élaboration de l'Ozurdex® (30).

Formé d'une matrice biodégradable de poly(lactic-co-glycolic acid) (PGLA) combiné à de la dexaméthasone, il se dissout complètement in-vivo en acide lactique et acide glycolique, qui sont à leur tour convertis en dioxyde de carbone et H<sub>2</sub>O facilement éliminés par le tissu oculaire (23). Cette matrice biodégradable est saturée par 0,7mg de dexaméthasone, lentement libérée vers le tissu cible. De plus il permet une administration en injection de 22 gauges à travers la pars plana sans intervention au bloc opératoire.



**Figure 6** : Injecteur 22 gauges de l'Ozurdex®

Il a été démontré un effet biologique de la dexaméthasone sur les tissus pendant 6 mois après l'implantation. Il existe un pic important de libération initiale pendant environ 2 mois à forte concentration suivie par une longue période de libération à plus faible concentration pendant environ 4 mois avant que l'implant ne se désagrège complètement (30).

L'intérêt des implants de dexaméthasone par rapport aux IVT de triamcinolone réside dans une limitation des risques toxiques (liés aux concentrations focales très élevées dans les zones de contact des cristaux avec la rétine) et dans une libération de corticoïdes plus prolongée et mieux contrôlée (2).

La dexaméthasone semble avoir un meilleur profil de sécurité pour les tissus oculaires, car semble éviter la plupart des complications liées à l'utilisation des stéroïdes intraoculaires (4).

En effet, l'étude HURON, ayant permis la mise sur le marché par la FDA aux USA, retrouve une incidence de la cataracte de 15% à 6 mois sans chirurgie nécessaire. De plus l'incidence d'une HTIO  $\geq 25$ mmHg était inférieure à 10%. A noter cependant que dans cette étude, seulement un dispositif était implanté et les « corticoïdes répondeurs » exclus.

Une méta-analyse portant sur l'Ozurdex® dans 6 études pour des indications multiples, retrouve une hypertonie  $\geq 25$ mmHg ou une augmentation de la PIO  $\geq 10$  mmHg dans 15,3% des cas. Le pic de PIO maximal se situe environ à 60 jours et un retour à la normale en 6 mois (22). Il semble que l'utilisation sur le court terme montre un taux d'HTIO inférieur aux autres thérapeutiques intraoculaires (5).

Malgré le fait que d'autres études évaluant la tolérance sur le long terme de l'Ozurdex® soient nécessaires, une seule injection semble présenter un profil de sécurité très satisfaisant.

## 5.2 Thérapeutique immunosuppressive

De nombreux traitements immunosuppresseurs sont maintenant à notre disposition pour le traitement des uvéites. Les bases de ces thérapeutiques reposent sur l'inhibition de différentes cytokines pro-inflammatoires.

Ils sont utilisés d'emblée en cas de formes graves ou si la maladie sous-jacente le nécessite. Ils sont instaurés dans un second temps en cas de cortico-dépendance ou cortico-résistance et/ou d'échec des traitements locaux.

Il faut garder à l'esprit que ces thérapeutiques possèdent de très nombreux effets secondaires, parfois graves, et potentialisés par l'association aux corticoïdes. La plupart nécessitent un certain temps pour obtenir leur effet biologique (4). Tous les traitements immunosuppresseurs présentent à des degrés divers des risques carcinologiques ou infectieux.

On se fera aider dans le choix de la molécule et sa surveillance par un médecin interniste.

### 5.2.1 Cyclophosphamide (*Endoxan*®)

Drogue de synthèse de la famille des alkylants, préférentiellement utilisé par voie IV à la phase aiguë. Il est principalement employé dans la maladie de Behçet, la chorioretinopathie de Birdshot et en cas d'uvéites réfractaires variées.

Les principaux effets secondaires sont une toxicité vésicale (cystite hémorragique aiguë, cancer de vessie), une toxicité digestive, une toxicité hématologique (surveillance NFS), une toxicité gonadique et des complications infectieuses à germes opportunistes fréquentes.

### **5.2.2 Méthotrexate**

Médicament de la famille des antimétabolites, il est utilisé principalement comme traitement des formes réfractaires ou à rechute d'uvéïtes et à visée d'épargne cortisonique dans les uvéïtes liées à la maladie de Beçhet ou de la sarcoïdose.

Ses principaux effets secondaires sont une toxicité digestive, hématologique, pulmonaire, hépatique et des complications infectieuses.

Le méthotrexate en injection intra-vitréenne est utilisé depuis longtemps pour le traitement des lymphomes intraoculaires, mais a récemment été utilisé dans les uvéïtes. Une étude prospective portant sur l'injection de 400 microgrammes dans 0,1 ml de 15 yeux rapporte un effet de réduction de la hyalite et de l'OM sans augmentation de la PIO chez des patients présentant une histoire de HTIO secondaire aux corticoïdes. Il n'existait pas de différence significative entre l'AV obtenue après injection de méthotrexate ou de corticoïdes (36).

### **5.2.3 Azathioprine (Imurel®)**

Molécule de la famille des antimétabolites, qui selon l'AMM, n'a pas d'indication ophtalmologique explicite. Il est cependant utilisé dans les uvéïtes de la maladie de Behçet, des uvéïtes idiopathiques réfractaires, la choroïdite serpiginieuse, la chorioretinopathie de Birdshot et dans la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada.

Il ne paraît pas raisonnable de dépasser quatre ans en raison des risques de tumeurs ou d'hémopathies. La tolérance est souvent excellente.

### **5.2.4 Mycophénolate mofétil (Cellcept®)**

De la famille des antimétabolites, il a été utilisé avec succès en ophtalmologie dans le traitement d'OM uvéïtiques, dans la chorioretinopathie de birdshot et dans des sclérites idiopathiques.

Ses principaux effets secondaires sont digestifs (diarrhées), hématologiques et infectieux. Les contre-indications sont la grossesse, l'allaitement et l'hypersensibilité au produit.

### **5.2.5 *Ciclosporine (Neoral®)***

Molécule de la famille des inhibiteurs de la calcineurine, son utilisation est réduite de nos jours par ses nombreux effets secondaires (néphrotoxicité, hyperkaliémie, hypertension artérielle, etc.), ses interactions médicamenteuses et sa fourchette étroite de concentration sanguine thérapeutique. Elle peut être cependant utilisée dans le cadre d'uvéites réfractaires en particulier dans la maladie de Beçhet ou la chorioretinopathie de Birdshot.

A noter que des systèmes d'implants intraoculaires et des injections de ciclosporine contenue dans des microsphères ont été essayés dans des modèles animaux d'uvéites avec des résultats encourageants.

### **5.2.6 *Tacrolimus (Prograf®)***

Le tacrolimus, comme la ciclosporine, est un inhibiteur de la calcineurine. Il a été utilisé dans le traitement d'uvéites de différentes causes, idiopathiques mais aussi maladie de Behçet, avec peut-être moins d'effet secondaires que la ciclosporine.

De très nombreux effets secondaires sont décrits pour cette molécule.

## 5.3 Thérapeutique immuno-modulatrice

Les anti-TNF $\alpha$  et les interférons ont démontré leur efficacité à faire disparaître des OM inflammatoires réfractaires aux traitements conventionnels associant corticoïdes systémiques et immunosuppresseurs.

Ils sont particulièrement efficaces en cas de maladie de Beçhet et dans le cadre d'OM inflammatoires réfractaires, au prix d'une tolérance souvent peu compatible avec un traitement prolongé souvent nécessaire compte tenu du caractère suspensif du traitement (7).

### 5.3.1 Biothérapies

#### 5.3.1.1 Anti- TNF $\alpha$

Trois molécules sont actuellement disponibles :

- L'Etanercept (Enbrel®), récepteur soluble au TNF $\alpha$
- L'infliximab (Remicade®), Ac monoclonal anti- TNF $\alpha$  chimérique
- L'Adalimumab (Humira®), Ac monoclonal anti- TNF $\alpha$  humain.

Les anti-TNF $\alpha$  ont été utilisés dans le traitement des uvéites réfractaires de causes variées et dans les OM cortico-dépendants avec une efficacité variable semblant dépendre de la molécule.

Il existe une supériorité des anticorps monoclonaux par rapport au récepteur soluble. De plus l'Etanercept est connu pour entraîner des pseudo-uvéites à hypopion, il n'est donc pas utilisé dans le traitement des uvéites.

Les principaux effets secondaires sont d'ordre infectieux, notamment la réactivation ou le développement d'une tuberculose et autres infections bactériennes, une réactivation virale du VHB. Il présente de nombreux autres effets secondaires plus rares.

L'infliximab a été essayé dans de très petites cohortes en injection intra-vitréenne comme alternative thérapeutique chez les «corticoïdes répondeurs». Il semble exister une amélioration significative de l'AV avec une régression de l'OM et du haze vitréen. Cependant aucune étude ne présente un suivi assez long et le risque de survenue d'opacification du vitré et de panuvéite secondaires reste un sérieuse préoccupation (34).

### **5.3.2 Interférons**

#### **5.3.2.1 INF $\alpha$ -2a**

Glycoprotéine administrée par voie sous-cutanée, il a une activité antivirale, antiproliférative et immuno-modulatrice. La pharmacocinétique de sa diffusion dans l'œil après administration par voie systémique n'est pas bien connue.

L'indication principale est la maladie de Beçhet avec un contrôle de l'inflammation dans 94% des cas (9). Son efficacité semble cependant n'être que transitoire ou suspensive.

Il semble actif dans le traitement des OM chroniques non répondeurs aux autres traitements, notamment avec des résultats convaincants sur l'OM compliquant la rétinohoroïdite de Birshot, la choroïdite serpiginieuse et le syndrome de VKH. Combiner ce traitement avec les stéroïdes peut permettre une approche thérapeutique plus progressive avec des doses en général moins élevées et donc une meilleure tolérance (37).

L'administration intra-vitréenne n'est pour le moment pas recommandée chez l'homme.

#### **5.3.2.2 INF $\beta$ -1a et INF $\beta$ -1b**

Il a été employé dans les uvéites intermédiaires de la sclérose en plaque (SEP) avec semble-t-il de très bons résultats.

#### **5.3.2.3 Effets secondaires**

Il existe 20% de patients présentant des effets secondaires dont 2 à 10% majeurs. Ils limitent son utilisation. Des perturbations psychiatriques, hématologiques, hépatiques, pancréatiques et thyroïdiennes potentiellement dangereuses sont rapportées.

Des complications ophtalmologiques à type de rétinopathie, de VKH et d'uvéites granulomateuses peuvent survenir.

## 5.4 Autres thérapeutiques médicales

### 5.4.1 IVT d'anti-VEGF

La thérapeutique anti-VEGF a aussi été essayée comme traitement d'épargne cortisonique dans le traitement de l'OM uvéitique.

Les IVT de bevacizumab et de ranibizumab semblent avoir le même effet, à savoir une réduction de l'épaisseur maculaire centrale mais sans amélioration significative de l'acuité visuelle (34).

Selon plusieurs études (38–40) comparant des IVT de triamcinolone acétonide à des IVT d'anti-VEGF, il semble exister une tendance à une meilleure amélioration de l'acuité visuelle et diminution de l'épaisseur maculaire avec la triamcinolone.

Les anti-VEGF ont l'avantage de ne pas provoquer de progression de la cataracte ou d'élévation de la PIO. Cependant, leurs effets anti-inflammatoires sont moins importants que les corticoïdes, les rendant moins appropriés au traitement de l'OM dont la cause principale est l'inflammation ou en cas de rupture de la BHR étendue (34). De plus leur effet très transitoire rend leur place discutée (7).

En raison de leur effet temporaire, les anti-VEGF ne sont pas appropriés au traitement des OM dans les uvéites chroniques actives, mais pourraient être utiles chez les patients en rémission de leurs uvéites avec OM persistant (15).

De part leur relative sécurité, ils méritent une place dans le traitement des OM uvéitiques, non encore bien définie (15).

En plus des risques d'endophtalmie, il existe un risque de développement d'uvéites avec l'utilisation de ranibizumab et bavecizumab. La physiopathologie de ces uvéites étant mal comprises (15).

### **5.4.2 Acétazolamide (Diamox®)**

Diurétique thiazidique de l'anse inhibant l'anhydrase carbonique, il est utilisé depuis longtemps dans l'OM en traitement complémentaire, principalement dans le syndrome d'Irvin-Gass.

Son effet n'est pas bien connu : il augmenterait la résorption liquidienne trans-épithéliale par modulation polarisée de l'anhydrase carbonique au niveau de l'EP et par acidification du liquide sous-rétinien. Il pourrait aussi avoir un rôle direct sur le tissu rétinien en augmentant l'adhésivité des cellules.

Les données de la littérature sont moins probantes concernant sa place dans le traitement des OM uvéitiques (7).

Il peut permettre une résolution de l'OM chez environ 1/3 des patients mais l'effet n'est pas maintenu et souvent insuffisant pour prévenir des récurrences même avec une inflammation modérée (4). De plus, l'utilisation chronique d'acétazolamide doit être évitée du fait de ses effets secondaires.

### **5.4.3 Octréotide**

Analogue de la somatostatine, il s'agit d'un puissant inhibiteur de la libération d'hormones de croissance et autres hormones.

Une étude a montré qu'il pouvait entraîner une réduction de l'OM chronique uvéitique dans 70% de 20 yeux, avec une récurrence rapide à l'arrêt (41).

Il pourrait inhiber la prolifération des cellules endothéliales, aider à la restauration de la BHR, jouer un rôle dans la balance des fluides et ioniques. Il semble inhiber la réponse immunitaire et jouer un rôle dans le contrôle de l'inflammation (20).

#### **5.4.4 Immunoglobulines intraveineuses (Tegeline®, ...)**

Obtenues à partir de plasma provenant de plus de mille donneurs, il s'agit de produits sanguins labiles. Les mécanismes d'action sont multiples dont certains controversés.

Dans les uvéites, elles ont été employées dans le traitement d'uvéites réfractaires d'étiologie variable, y compris la maladie de Behçet et la maladie de VKH, en association aux corticoïdes et/ ou immunosuppresseurs le plus souvent.

Un gros avantage est qu'elles n'induisent pas de risque d'infection. Les principaux effets secondaires se présentent en cas de perfusion trop rapide et sont à type de frissons-hyperthermie, céphalée, méningite aseptique, élévation ou chute de pression artérielle, réactions allergiques en cas de déficit en Ig A.

### **5.5 Thérapeutiques chirurgicales**

Elles ne doivent se discuter que dans les situations où l'œdème maculaire persiste malgré un traitement médical bien conduit, en présence d'une traction vitréo-maculaire ou d'une MEM. En effet, il est prouvé que ce sont des facteurs associés à un échec du traitement médical bien conduit et leur retrait pourrait aider au traitement (15).

De manière théorique, la valeur de la vitrectomie dans le traitement des OM inflammatoires serait plus importante que dans les autres OM de part l'accumulation de nombreux facteurs inflammatoires dans le vitré (15).

Il semble exister un intérêt constaté dans la majorité des cas de traction vitréo-maculaire. Par contre, dans le cadre des membranes épi-maculaires (MEM) secondaires à une uvéite, les résultats semblent être moins bons en termes de gain d'AV en comparaison aux MEM idiopathiques.

Son indication est controversée. Elle devrait être considérée avant instauration d'un traitement immunosuppresseur à long terme (15).

### 1 Objectifs de l'étude

#### 1.1 Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'une première injection d'Ozurdex® sur des yeux atteints d'œdème maculaire dans le cadre d'une uvéite non infectieuse. Nous avons utilisé comme critère d'évaluation principal l'épaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux (EMM) mesurée à l'aide de la tomographie par cohérence optique (OCT). Nous avons d'une part analysé son évolution après injection et d'autre part relevé le taux d'yeux présentant une  $EMM \leq 300$  microns à chaque rendez-vous.

Nous avons choisi l'EMM comme critère de jugement principal car il s'agit de la cause la plus fréquente de BAV compliquant les uvéites et la moins sujette aux biais de mesures et de confusion. Nous avons choisi la valeur seuil de 300 microns en raison de données retrouvées dans la littérature (42,43) et d'observation de plusieurs OCT analysés dans le service.

#### 1.2 Objectifs secondaires

Les différents objectifs secondaires concernant l'efficacité de l'injection sont :

- Etude en sous-groupes de l'évolution de l'EMM et du taux d'yeux présentant une  $EMM \leq 300$  microns après une première injection d'Ozurdex® en fonction du type d'œdème maculaire, de l'étiologie de l'uvéite et du statut vitréen
- Evaluation de la durée d'efficacité du produit par étude du délai de réinjection sur échantillon total et en sous-groupes en fonction du statut vitréen et de l'étiologie
- Etude de l'amélioration de l'acuité visuelle de loin sur échantillon total et en sous-groupes, en fonction des facteurs confondants de l'acuité visuelle et en cas d'altération de la rétine externe
- Etude de l'amélioration de l'acuité visuelle de près sur échantillon total

Deux objectifs secondaires relatifs à la tolérance du produit ont été retenus :

- Etude de l'évolution de la PIO et nombres d'yeux présentant une HTIO  $\geq 25$  mmHg,  $\geq 30$  mmHg et  $\geq 35$  mmHg, en échantillon total et en sous-groupes en fonction des antécédents du patient et du statut vitréen
- Etude de l'évolution de la transparence cristallinienne

Ces différents paramètres ont aussi été retenus pour être étudiés après une deuxième et une troisième injection sans constitution de sous-groupes en raison du trop faible effectif. L'étude des injections n°2 et 3 auront principalement pour objectif la comparaison avec les résultats obtenus au cours de l'injection n°1 en termes d'efficacité, de durée d'action et de tolérance, bien que des conclusions soient difficilement observables du fait des faibles effectifs.

Des objectifs annexes relatifs à l'efficacité et la tolérance du produit ont été retenus :

- Etude de l'évolution de la thérapeutique systémique pour le traitement de l'OM
- Etude de l'évolution de la thérapeutique hypotonisante
- Etude des autres effets secondaires

## **2 Schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective mono-centrique. Elle porte sur tous les yeux non exclus, traités par une ou plusieurs injections d'Ozurdex® dans le cadre d'un œdème maculaire compliquant une uvéite non infectieuse dans le service d'Ophtalmologie du CHU de Bordeaux entre le 01 janvier 2012 et le 31 décembre 2013.

Nous parlerons en yeux étudiés, car l'analyse des données se fera par comparaison d'yeux et non par comparaison de patients.

### **3 Echantillon étudié**

#### **3.1 Critères d'inclusion**

Les yeux inclus correspondent à tous les yeux traités par une ou plusieurs injections d'Ozurdex®, en raison de la présence d'un œdème maculaire secondaire à une uvéite non infectieuse, quelle que soit sa présentation anatomique ou son étiologie.

Il s'agit des injections intra-vitréennes (IVT) qui ont eu lieu entre le 01/01/2012 et le 31/12/2013.

#### **3.2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient :

- Injection d'Ozurdex® dans un œil atteint d'uvéite non infectieuse dont l'objectif n'était pas le traitement d'un œdème maculaire (œdème papillaire inflammatoire, hyalite, etc.)
- Injection d'Ozurdex® dans le cadre d'un syndrome d'Irvin-Gass ou diagnostic d'uvéite non infectieuse trop incertain (lymphome, etc.)
- Examen OCT ininterprétable
- Perte de vue de l'œil étudié dans les 6 premiers mois après une première injection

## **4 Prise en charge standard des patients atteints d'uvéites dans le service**

Tous les patients se présentant avec une symptomatologie d'uvéite compliquée d'œdème maculaire bénéficient classiquement :

- D'un interrogatoire le plus complet possible afin d'orienter la recherche étiologique, ainsi que la recherche de tous les antécédents et tous les traitements utilisés jusqu'alors
- D'un examen clinique complet bilatéral comprenant la mesure de l'acuité visuelle de loin et de près, un examen biomicroscopique du segment antérieur, une mesure de la pression intraoculaire et un examen du fond d'œil
- D'un bilan biologique complet guidé par l'interrogatoire et la clinique afin de poser un diagnostic
- D'un examen OCT par le Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) afin d'évaluer le retentissement maculaire de l'inflammation
- Le plus souvent d'une angiographie rétinienne par le Spectralis (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) afin d'orienter la recherche étiologique et d'évaluer le retentissement de l'inflammation

## **5 Recueil des données**

Pour chaque œil, les données suivantes ont été relevées de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux des patients. Le recueil a été réalisé à l'aide d'un questionnaire créé dans le logiciel EPI-INFO version 7.1.3.3 de Avril 2013 (Annexe 1).

Après étude des dossiers des yeux injectés, nous avons décidé de déterminer 5 plages de rendez-vous (RDV) en raison du caractère rétrospectif de l'étude. Ces plages ont été définies afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la manière la plus pertinente possible, en accord avec les délais d'action de l'Ozurdex® déjà connus dans la littérature.

Les plages de RDV étaient réparties de la sorte :

- Avant 6 semaines (M1)
- Entre 6 semaines et 3 mois (M2)
- Entre 3 mois ½ et 5 mois (M4)
- Entre 5 mois et fin du 7<sup>e</sup> mois (M6)
- Après 7 mois (>M7)

## 5.1 Données générales

A chaque œil était attribué un identifiant codé.

Pour chaque œil, les données générales suivantes étaient recueillies :

- Les données démographiques : âge, sexe
- Les données relatives aux injections : œil étudié (droit/gauche), injection uni- ou bilatérale et nombre d'IVT étudiées par œil
- Les données relatives au suivi : date de première injection, durée de suivi (en mois) et date de fin de suivi

Pour chaque œil, chaque antécédent suivant était relevé :

- Médicaux : glaucome secondaire uvéitique, glaucome primitif à angle ouvert ou autre, antécédent d'HTIO cortico-induite
- Chirurgicaux : vitrectomie, pelage de membrane épi-maculaire, chirurgie hypotonisante
- Statut cristallinien avant la première injection : phaque à cristallin clair, pseudo-phaque, pseudo-phaque multifocal, cataracte

Les données diagnostiques suivantes étaient recueillies pour chaque œil :

- Classification anatomique : antérieure, intermédiaire, postérieure ou pan-uvéite
- Uvéite uni- ou bilatérale
- Etiologie présumée ou prouvée, ou uvéite non étiquetée

Enfin les données thérapeutiques au moment de la première injection étaient retrouvées :

- Prise d'une corticothérapie systémique
- Prise d'une thérapeutique immunosuppressive d'épargne cortisonique et la molécule
- Nombre d'immunosuppresseurs administrés avant la première injection
- Prise d'une thérapeutique anti-inflammatoire locale
- Nombre d'IVT ou d'injections sous-ténoniennes de Triamcinolone avant la première injection
- La prise d'une thérapeutique hypotonisante : mono-, bi- ou trithérapie
- L'introduction éventuelle d'une thérapeutique hypotonisante préventive

## 5.2 Données cliniques

Les mêmes données cliniques ont été recueillies pour toutes les injections d'Ozurdex® n°1 à 3.

Pour chaque Ozurdex®, la date de l'IVT et l'indication étaient récupérées. Le nombre de jours depuis la précédente injection était noté en cas de réinjection multiple.

Les données cliniques suivantes, en pré-Ozurdex® et au cours des RDV suivants, étaient relevées :

- La meilleure acuité visuelle avec correction (MAVAC) recueillie en logMar par transformation à partir de l'AV mesurée par l'échelle de Monoyer (Annexe 2)
- La MAVAC de près recueillie en logMar par transformation à partir de l'AV mesurée par l'échelle de Parinaud (Annexe 3)
- La PIO prise à l'air pulsé

Au cours du RDV avant 6 semaines (M1), seule la PIO était relevée afin de déceler les HTIO précoces cortico-induites.

A chaque RDV à partir de 3 mois ½ (M4), il était noté si une décision de réinjection avait été prise et le type de molécule (Ozurdex®, triamcinolone, etc.).

### **5.3 Données para-cliniques**

Un OCT-SD était pratiqué pour tous les patients par le modèle Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) afin d'obtenir l'épaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux (EMM) calculée automatiquement par la machine à partir du « macular cube ».

Cette valeur était relevée en pré-injection et à chaque RDV sauf avant 6 semaines.

Nom:

ID:

Date de naissance:

Sexe: Féminin

Technicien : t83angi1,

Date d'examen: 20/08/2012

Heure de l'examen: 15:06

Numéro de série: 4000-4589

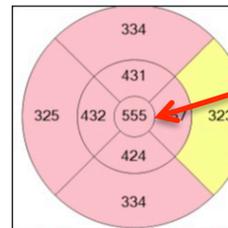
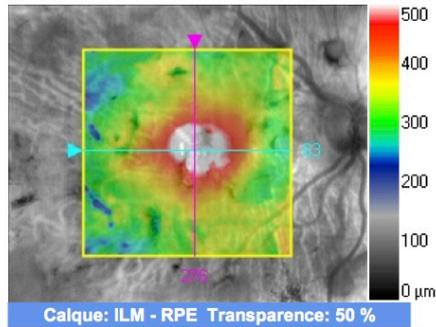
Puissance du signal: 10/10

P20BOPH224



### Épaisseur maculaire : Macular Cube 512x128

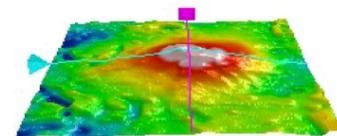
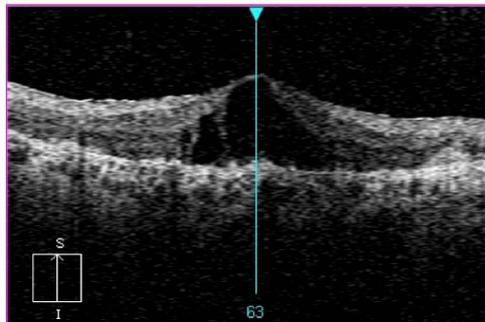
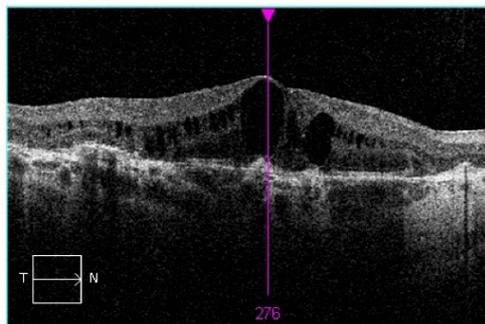
OD ● ○ OS



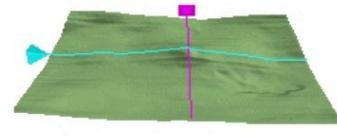
Épaisseur ILM-RPE (µm)



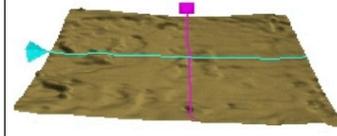
Fovéa: 276, 63



ILM - RPE



ILM



RPE



	Épaisseur moy. centrale (µm)	Volume du cube (mm <sup>3</sup> )	Ép. cube moy. (µm)
ILM - RPE	555	12,3	345

Commentaires

Signature du médecin

P20BOPH224  
 SW Ver: 7.0.1.290  
 Copyright 2013  
 Carl Zeiss Meditec, Inc  
 All Rights Reserved  
 Page 1 sur 1

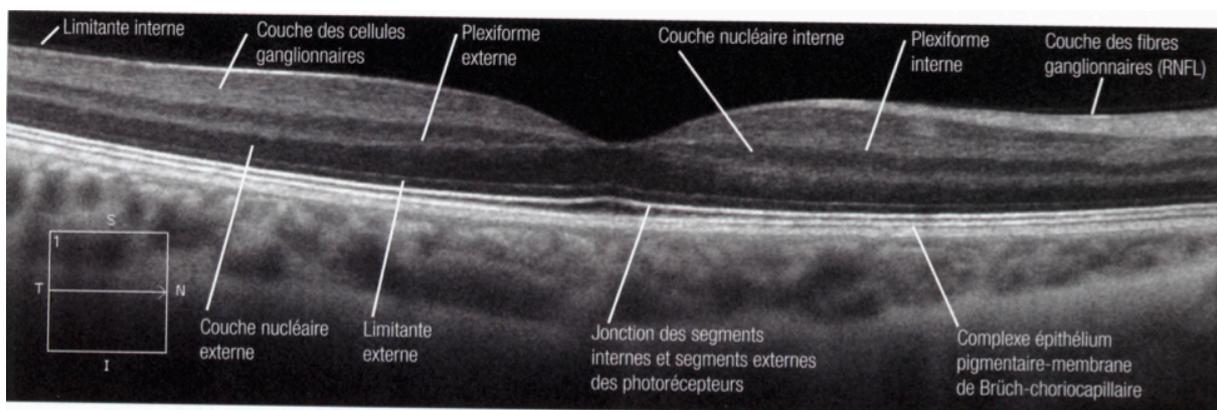
**Figure 7 :** « Macular cube » sur SD-OCT Cirrus (Zeiss) avec flèches pointant la valeur de l'épaisseur maculaire moyenne des 1 mm centraux relevée dans notre étude

De plus, sur les coupes en haute définition verticale et horizontale était analysé le type d'atteinte maculaire en pré-injection. Les différentes atteintes recherchées étaient :

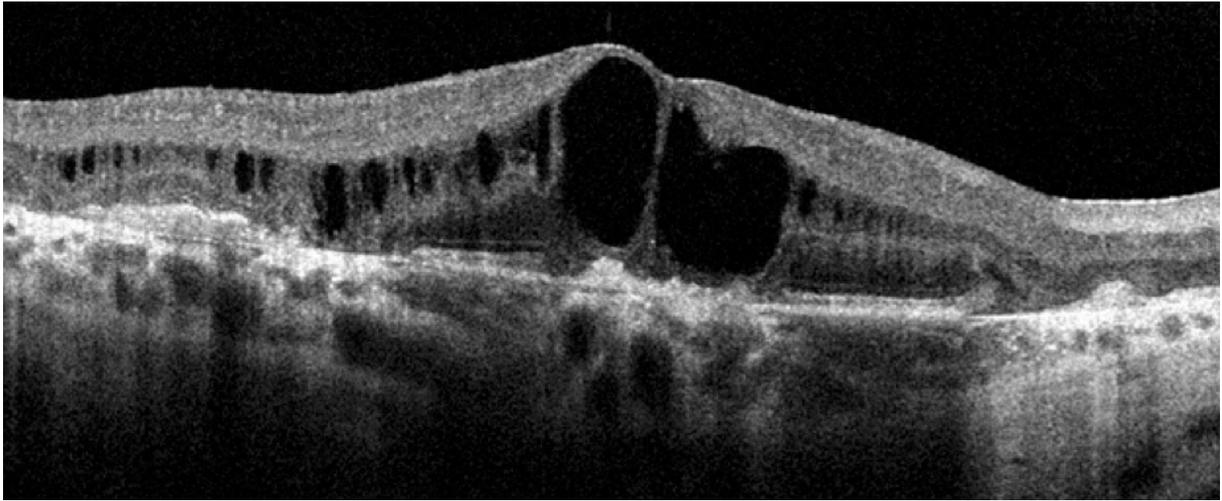
- Epaissement maculaire diffus et œdème maculaire diffus de manière confondue (OMD)
- Œdème maculaire cystoïde (OMC)
- Décollement séreux rétinien isolé (DSR)
- Œdème maculaire mixte.

Sur les coupes en haute définition était aussi recherchée une atrophie de la couche des photorécepteurs et de la rétine externe (altération de la ligne ISOS).

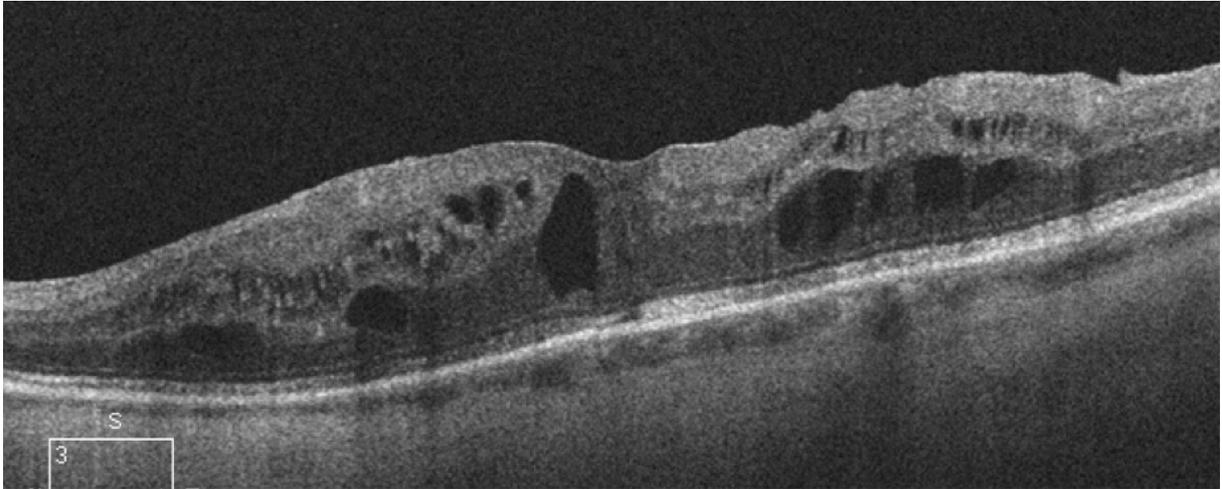
Voici quelques illustrations des différents types d'œdème maculaire recueillis par SD-OCT en coupes haute définition en comparaison d'une coupe en haute définition d'une macula normale.



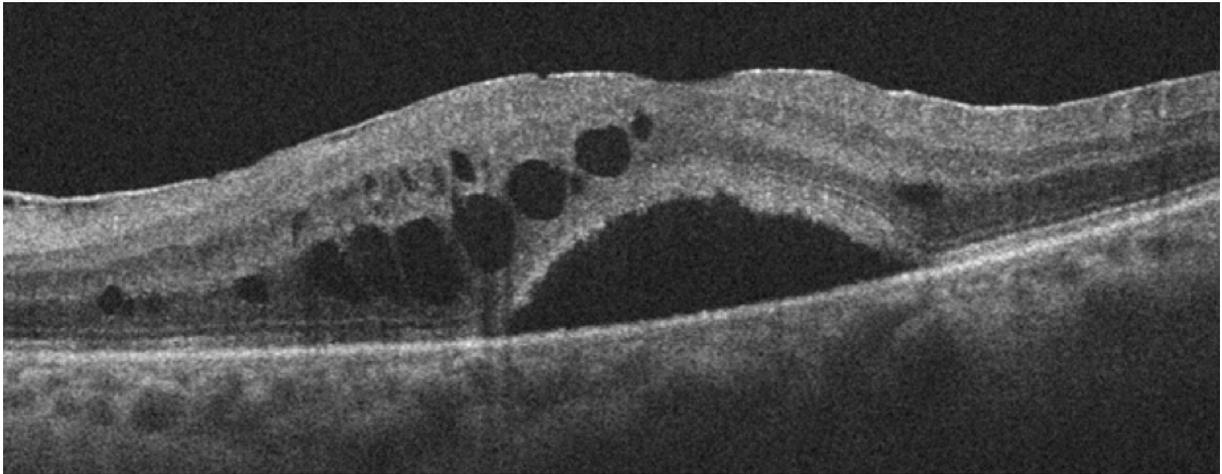
**Figure 8** : OCT normal (44)



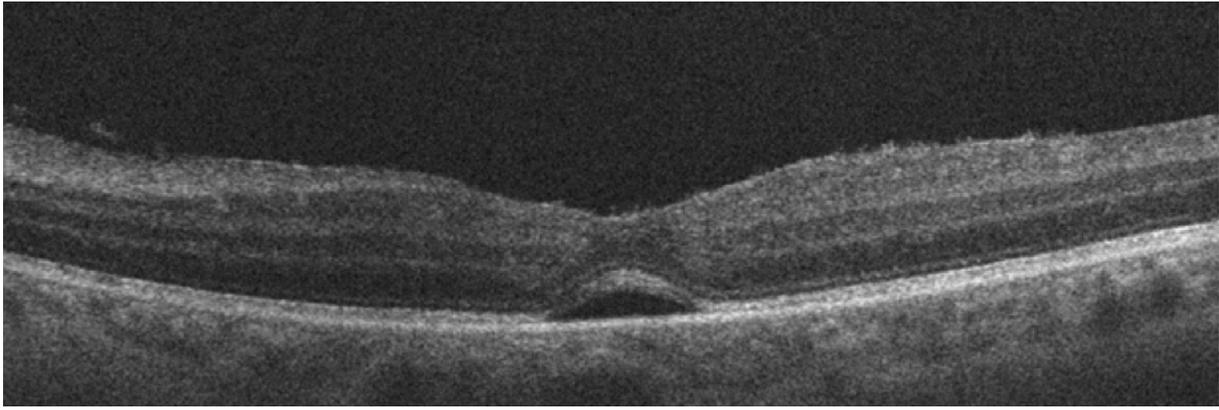
**Figure 9 :** Œdème maculaire cystoïde (øil n°16)



**Figure 10 :** Œdème maculaire cystoïde (øil n° 7)

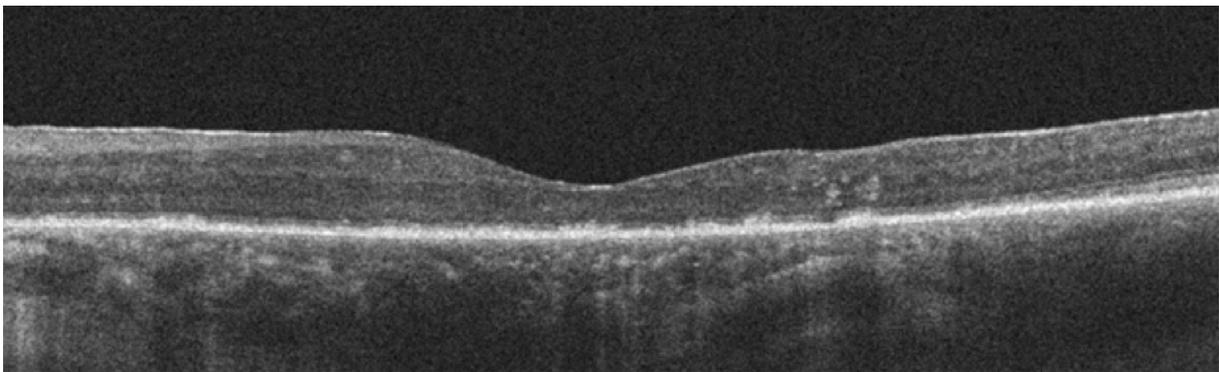


**Figure 11 :** Oedème maculaire mixte (OMC + DSR) associé à une membrane épimaculaire (øil n°18)

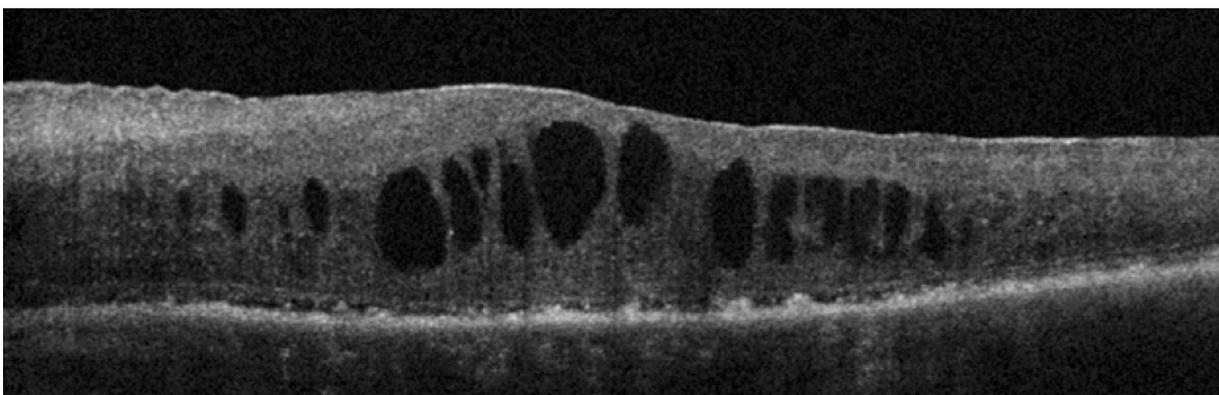


**Figure 12 :** Décollement séreux rétinien (œil n°21)

Voici l'illustration de l'atrophie de la rétine externe et de l'altération de la ligne IS/OS sans et avec œdème maculaire.



**Figure 13 :** Atrophie de la rétine externe, altération de la ligne IS/OS (œil n°29)



**Figure 14 :** Atrophie de la rétine externe, altération de la ligne IS/OS et œdème maculaire cystoïde (œil n°29)

## 5.4 Autres données recueillies

Les facteurs confondants portant sur l'acuité visuelle et sur l'efficacité en termes d'épaisseur maculaire étaient recueillis au cours de chaque injection, avec recherche de la présence :

- d'une membrane épi-maculaire
- d'une cataracte
- d'une capsulose
- d'un haze ou d'un tyndall de chambre antérieure important
- d'une hémorragie intra-vitréenne
- de la possibilité d'un syndrome d'Irvine-Gass.

Au cours de chaque injection étaient notées les éventuelles chirurgies ayant eu lieu au décours de l'injection :

- phaco-exérèse
- vitrectomie
- pelage de membrane épi-maculaire
- chirurgie hypotonisante.

D'autres effets secondaires, hormis une HTIO, étaient recherchés :

- apparition ou aggravation de cataracte
- endophtalmie
- déchirure et décollement de rétine
- hémorragie intra-vitréenne
- hémorragie sous-conjonctivale.

Enfin, les modifications thérapeutiques au cours de chaque injection étaient notées :

- Corticothérapie systémique : conservée idem, diminution, augmentation ou arrêt
- Thérapeutique immuno-suppressive d'épargne : conservée idem, switch pour une autre molécule, arrêt ou introduction d'un traitement
- Thérapeutique hypotonisante : introduction, augmentation, diminution ou arrêt.

## **6 Analyses des données**

Pour l'analyse des données, nous avons utilisé le logiciel EPI-INFO version 7.1.3.3 et EXCEL.

Les variables quantitatives ont été décrites sous formes de moyenne, écart-type et extrêmes (minimum et maximum).

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de fréquences.

Un test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour évaluer la significativité de la différence du taux d'yeux  $\leq 300$  microns entre deux RDV différents.

Autant que possible une représentation en tableau et une représentation graphique (histogramme) a été réalisée afin d'illustrer au mieux les résultats.

## PARTIE 3 : RESULTATS

### 1 Préambule à la lecture des résultats

Quelques points sont à bien noter afin de faciliter la compréhension des résultats.

En raison du caractère rétrospectif de l'étude, tous les patients n'étaient pas revus à la même date, nous avons donc établi des intervalles de RDV au cours desquels les données étaient relevées. Pour plus de lisibilité et de clarté de rédaction, ces intervalles seront nommés comme suit :

- M1 : RDV avant 6 semaines
- M2 : RDV entre 6 semaines et 3 mois
- M4 : RDV entre 3 mois ½ et 5 mois
- M6 : RDV entre 5 mois et 7 mois
- > 7M : RDV après 7 mois.

Pour la même raison, tous les patients n'ont pas participé à tous les RDV, avec pour corolaire des données manquantes. Pour plus de rigueur dans les résultats, les données relevées (moyenne des EMM, MAVAC moyenne, PIO moyenne, etc) seront comparées avec les données pré-Ozurdex® des seuls yeux étudiés lors de chaque RDV et non aux données pré-Ozurdex® de la totalité de la cohorte. Il sera donc spécifié dans chaque tableau la valeur de la donnée pré-Ozurdex® pour la cohorte totale et pour les yeux étudiés lors de chaque RDV.

Pour finir, il est à noter que les résultats relatifs à une première, deuxième ou troisième IVT sont strictement séparés. Les résultats énoncés pour M4, M6 ou après 7 mois dans chaque tableau ne sont donc jamais le fruit d'une réinjection, mais bien uniquement de l'injection étudiée.

## **2 Description de l'échantillon**

L'échantillon étudié va être décrit en yeux étudiés car l'analyse des données se fera par comparaison d'yeux et non par comparaison de patients.

### **2.1 Yeux inclus**

Après screening de tous les dossiers de patients injectés par de l'Ozurdex®, toute indication confondue, dans le service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux depuis le 01/01/2012 jusqu'au 31/12/2013 (108 patients), nous avons sélectionné les 34 patients traités pour uvéite non infectieuse.

Sur ces 34 patients, 7 ont été exclus car l'indication de l'Ozurdex® n'était pas le traitement d'un OM (papillite, hyalite, etc.) et/ou ne présentaient pas d'OM.

Sur les 27 patients restant, 4 patients (6 yeux) ont été exclus pour :

- Œdème diffus du pôle postérieur jusqu'aux arcades et OCT ininterprétable (2 yeux)
- Lésion prédominante de DSR avec œdème inter-papillomaculaire et diagnostic finalement présumé de lymphome (1 œil)
- Perte de vue d'une patiente 3 mois après l'injection (1 œil)
- Absence de données de suivi pour une patiente car suivi chez son ophtalmologiste traitant (2 yeux).

Au total, l'étude portera donc sur 27 yeux (de 23 patients).

L'indication initiale de l'injection était le traitement isolé de l'OM pour 15 yeux, une suppléance thérapeutique pour 11 yeux et un sevrage de la thérapeutique systémique pour 1 œil.

A noter que 4 yeux ont été injectés alors que l'EMM pré-Ozurdex® était  $\leq 300$  microns :

- Œil n°9 : OM connu récidivant. Réapparition de quelques logettes et minime DSR à l'arrêt de la corticothérapie systémique
- Œil n° 20 et 23 : atrophie de la rétine externe et altération de la ligne ISOS. Essai thérapeutique de dernier recours
- Œil n° 25 : absence d'OM avec thérapeutique systémique en cours. Essai de sevrage de la thérapeutique systémique.

## 2.2 Données relatives au suivi

27 yeux de 23 patients (4 injections bilatérales) ont été inclus et étudiés rétrospectivement après avoir bénéficié d'une première injection d'Ozurdex®. La première injection étudiée date du 08/06/2012. La date de fin de recueil était fixée au 30/06/2014.

La durée de suivi moyenne est de 9,9 mois +/- 4,6 mois (4 à 19 mois).

Au cours de l'étude de la première injection, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, les examens de contrôle n'ont pas suivi un calendrier strict :

- Six yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M1
- Cinq yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M2
- Sept yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M4
- Dix yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M6 (dont 9 yeux déjà réinjectés et 1 œil pour date de fin de recueil atteinte)
- Enfin 21 yeux n'avaient pas de RDV après 7 mois (dont 16 yeux réinjectés et 5 yeux pour date de fin de recueil atteinte).

Après le premier Ozurdex®, une décision de réinjection était posée pour 18 yeux. Sur ces 18 yeux, 4 étaient réinjectés avec de la triamcinolone et 3 atteignaient la date de fin de recueil. Nous avons donc étudié l'effet d'une seconde injection d'Ozurdex® sur 11 yeux de 10 patients (1 injection bilatérale).

Au cours de l'étude de la seconde injection :

- Trois yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M1
- Quatre yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M2
- Un œil n'a pas bénéficié de RDV à M4
- Six yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M6 (dont 4 yeux déjà réinjectés et 2 yeux pour date de fin de recueil atteinte)
- Un seul œil a bénéficié d'un RDV après 7 mois (dont 6 yeux déjà réinjectés et 4 yeux ayant atteint la date de fin de recueil).

Après le deuxième Ozurdex®, une décision de réinjection était posée pour 7 yeux. Sur ces 7 yeux, 1 œil était réinjecté avec de la Triamcinolone et 2 yeux atteignaient la date de fin de recueil. Nous avons donc étudié l'effet d'une troisième injection d'Ozurdex® sur 4 yeux de 4 patients.

Au cours de l'étude de la troisième injection :

- Deux yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M1
- Deux yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M2
- Deux yeux n'ont pas bénéficié de RDV à M4
- Tous les yeux ont bénéficié d'un RDV à M6
- Un seul œil a bénéficié d'un RDV après 7 mois (dont 1 œil déjà réinjecté et 2 yeux ayant atteint la date de fin de recueil).

Durant le suivi du premier Ozurdex®, certains événements ont biaisé les données :

- Œil n°5 : Pelage de MEM et injection sous-ténonienne de Kenacort à 4 mois de l'injection (suivi de 4 mois de l'injection)
- Œil n°10 : Phaco-exérèse à 1 mois de l'injection (inflammation surajoutée)
- Œil n°13 : Cataracte occultante durant le suivi empêchant réalisation de l'OCT (perte de données d'efficacité).

## 2.3 Données démographiques

L'échantillon comprenait 7 hommes (7 yeux / 26% des yeux) et 16 femmes (20 yeux / 74% des yeux).

L'âge moyen à la première injection était de 57 ans +/- 14 ans (28 à 88 ans).

Il s'agissait de 14 yeux droits et 13 yeux gauches.

Les antécédents recueillis des patients sont retrouvés comme tels :

	Nombre d'yeux	% d'yeux
Vitrectomie	9	27%
Pelage de MEM	4	14%
Chirurgie hypotonisante	2	7%
Glaucome primitive à angle ouvert (GPAO)	1	3,50%
Glaucome secondaire uvéitique	1	3,50%
ATCD HTIO cortico-induite	5	18%
<b>Status Cristalinien</b>		
Phake à cristallin clair	5	18%
Cataracte	4	15%
Pseudo-phake	17	63%
Pseudo-phake multifocal	1	4%

**Table 1 :** Tableau récapitulatif des antécédents des patients

Sont à relever quelques autres antécédents notables :

- Œil n° 11 : antécédent d'OBVR
- Œil n° 1 : hémorragie intra-vitréenne (HIV) sur macroanévrisme
- Œil n°18 : ischémie rétinienne et néo-vaisseau péripapillaire inférieur (ainsi qu'une IVT d'Avastin entre les 2 injections d'Ozurdex® étudiées).

## 2.4 Données diagnostiques

N°	Étiologie	Classification anatomique	Uni / Bilatérale	Certitude
19	Maladie de Bèchet	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
20	Maladie de Bèchet	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
7	Birdshot	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
8	Birdshot	Postérieure	Bilatérale	Présumée
9	Birdshot	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
15	Birdshot	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
26	Birdshot	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
27	Birdshot	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
16	Choroïdite serpigneuse	Postérieure	Unilatérale	Présumée
1	Cyclite hétérochromique de Fuchs	Pan-uvéite	Unilatérale	Présumée
5	Non étiquetée	Intermédiaire	Unilatérale	-
10	Non étiquetée	Postérieure	Bilatérale	-
11	Non étiquetée	Pan-uvéite	Bilatérale	-
13	Non étiquetée	Pan-uvéite	Bilatérale	-
14	Non étiquetée	Intermédiaire	Unilatérale	-
17	Non étiquetée	Postérieure	Unilatérale	-
22	Non étiquetée	Postérieure	Bilatérale	-
25	Non étiquetée	Postérieure	Bilatérale	-
6	Rétinite auto-immune	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
2	Sarcoïdose	Pan-uvéite	Bilatérale	Présumée
3	Sarcoïdose	Pan-uvéite	Bilatérale	Présumée
4	Sarcoïdose	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
12	Sarcoïdose	Postérieure	Bilatérale	Prouvée
18	SEP rémittente	Pan-uvéite	Bilatérale	Présumée
21	Spondylarthropathie	Pan-uvéite	Bilatérale	Prouvée
23	VKH	Pan-uvéite	Bilatérale	Présumée
24	VKH	Pan-uvéite	Bilatérale	Présumée

**Table 2 :** Tableau récapitulant les étiologies des yeux étudiés

Les sous-groupes créés à partir des étiologies des uvéites se répartiront comme tels :

- les uvéites de Birdshot (N = 6)
- les uvéites sarcoïdiques (N = 4)
- les uvéites dans le cadre d'une maladie de Behçet (N = 2)
- les uvéites dans le cadre d'un syndrome de VKH (N = 2)
- les uvéites non étiquetées et autres (N = 13).

Les uvéites se répartissent en 16 uvéites postérieures, 2 uvéites intermédiaires et 9 pan-uvéites.

Vingt-deux uvéites sont bilatérales à l'examen dont 8 seront injectés de manière bilatérale.

## **2.5 Données thérapeutiques**

Au moment de l'injection n°1, 6 patients (7 yeux) prenaient une corticothérapie systémique, dont :

- Cinq patients (6 yeux) associés à un traitement immunosuppresseur
- Un patient de manière isolée.

Neuf patients (11 yeux) prenaient quant à eux un traitement immunosuppresseur d'épargne cortisonique, dont :

- Cinq patients (6 yeux) associés à une corticothérapie systémique
- Quatre patients (5 yeux) de manière isolée.

Parmi eux, 2 patients étaient sous méthotrexate, 4 patients (6 yeux) sous mycophenolate mofétil (Cellcept®), 1 patient sous ciclosporine, 1 patient sous adalimumab (Humira®) et 1 patient sous azathioprine (Imurel®).

Avant l'injection n°1, 8 patients n'avaient jamais pris de thérapeutiques systémiques, 7 patients avaient essayé 1 molécule, 2 patients avaient essayé 2 molécules et 6 patients avaient essayé 3 molécules.

Par ailleurs, ci-dessous sont récapitulés les yeux ayant bénéficié d'une ou plusieurs injections sous-ténoniennes ou intra-vitréennes de Triamcinolone avant leur première injection d'Ozurdex® :

Nombre d'IVT / sous-T de triamcinolone	0	1	2	3	4	5	7	8	9
Nombre d'yeux	10	3	3	2	2	3	2	1	1

**Table 3 :** Nombre d'injection sous-ténonienne ou intra-vitréenne de Triamcinolone avant la première injection d'Ozurdex®

Pour finir, 21 yeux ne bénéficiaient d'aucune thérapeutique hypotonisante locale, 1 œil prenait une monothérapie et 5 yeux prenaient une bi-thérapie avant l'injection n°1.

### 3 Etude de l'évolution de l'épaisseur maculaire moyenne centrale

#### 3.1 Résultats après une première injection d'Ozurdex®

Nous traitons dans cette partie uniquement les résultats concernant la première injection d'Ozurdex®. Tous les yeux réinjectés sont au fur et à mesure exclus à chaque RDV.

Nous avons étudié, au cours de chaque RDV, pour l'échantillon complet ainsi qu'en sous-groupes :

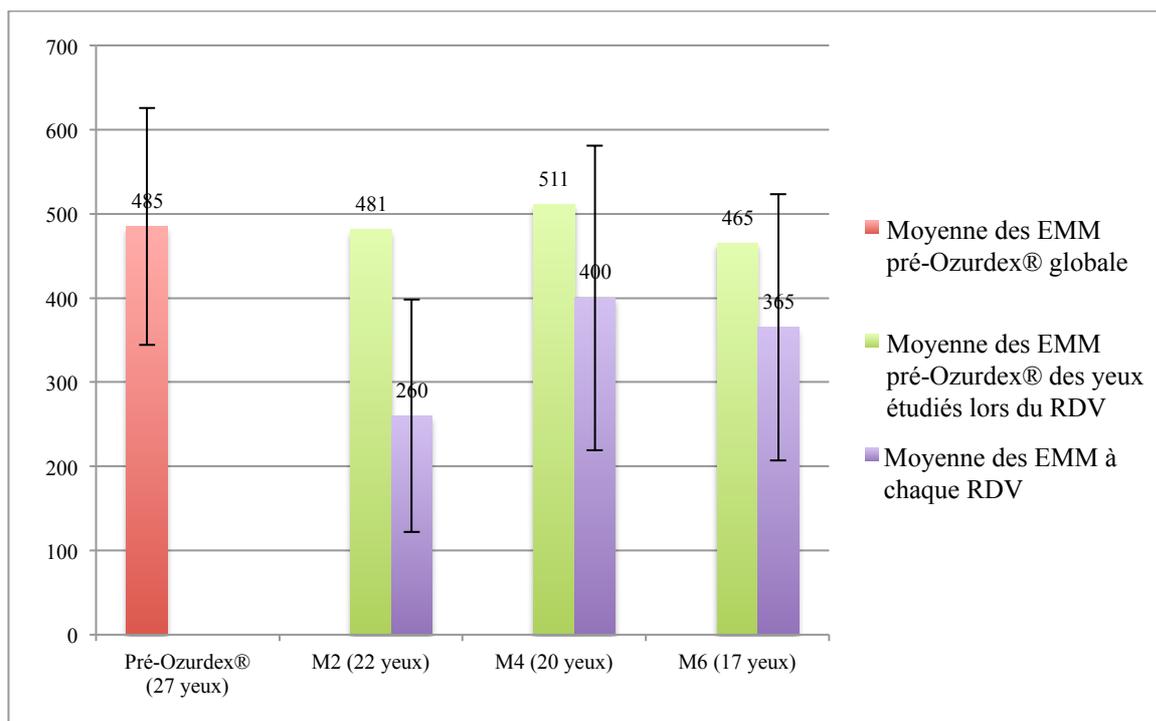
- la moyenne, l'écart-type, le minimum et maximum des EMM
- le pourcentage de diminution de l'EMM moyenne
- le nombre et le pourcentage d'yeux  $\leq 300$  microns.

##### 3.1.1 Echantillon complet

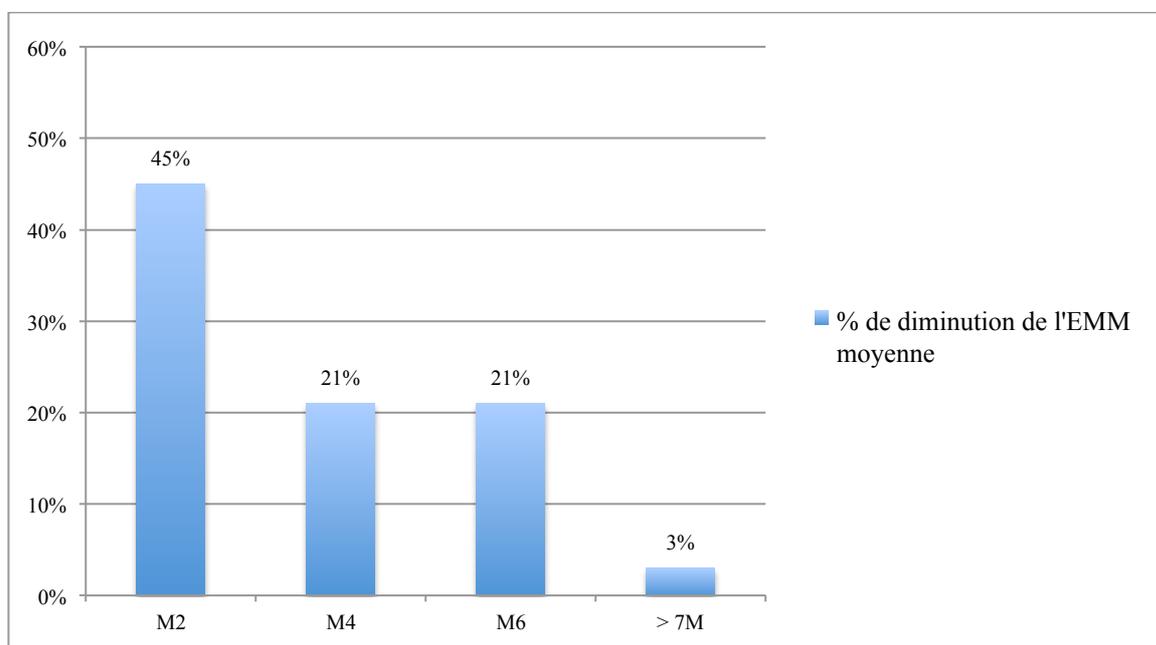
L'évolution de l'EMM est retrouvée comme suit :

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
Nombre d'yeux étudiés	27	22	20	17	6
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	481	511	465	381
Moyenne des EMM à chaque RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	485 +/- 141	260 +/- 69	400 +/- 138	365 +/- 181	367 +/- 158
Min – Max ( $\mu$ )	214 - 777	155 - 418	225 - 647	209 - 827	224 - 634
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	45%	21%	21%	3%

**Table 4 :** Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV



**Figure 15 :** Représentation de l'évolution de l'EMM moyenne au cours des RDV



**Figure 16 :** Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex®

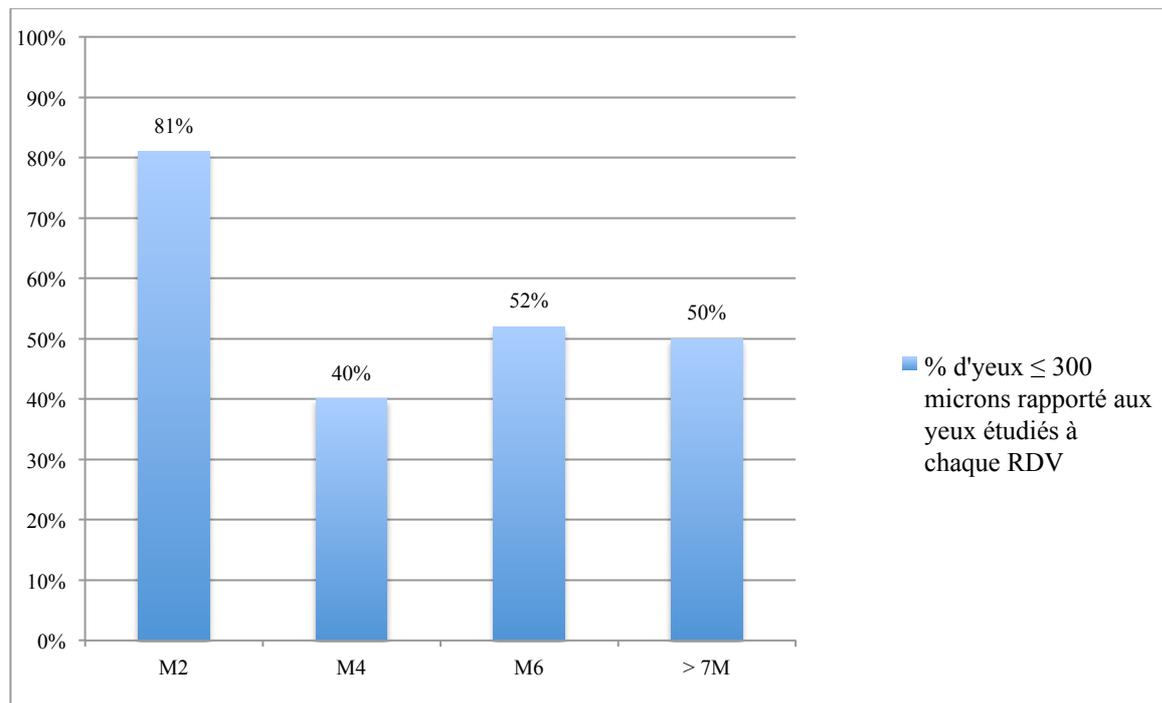
Il existe une différence importante en termes d'EMM moyenne entre M2 et les RDV à partir de M4. En effet, si à M2, l'EMM moyenne est réduite de 45%, elle ne l'est plus que de 21% à M4.

A noter cependant que cet effet persiste jusqu'à M6.

Concernant le nombre d'yeux présentant une EMM  $\leq 300$  microns :

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
Nombre d'yeux étudiés	27	22	20	17	6
Nombre d'yeux $\leq 300$ microns	4	18	8	9	3
% d'yeux $\leq 300$ microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	14%	81% (p=0,0002)	40% (p=0,1095)	52% (p=0,0234)	50%

**Table 5** : Nombre et pourcentage d'yeux  $\leq 300$  microns à chaque RDV



**Figure 17** : Pourcentage d'yeux  $\leq 300$  microns à chaque RDV

Nous retrouvons une différence statistiquement significative concernant le taux d'yeux présentant une EMM  $\leq 300$  microns entre:

- Le RDV pré-Ozurdex® et M2 (p=0,0002)
- Le RDV pré-Ozurdex® et M6 (p=0,0234).

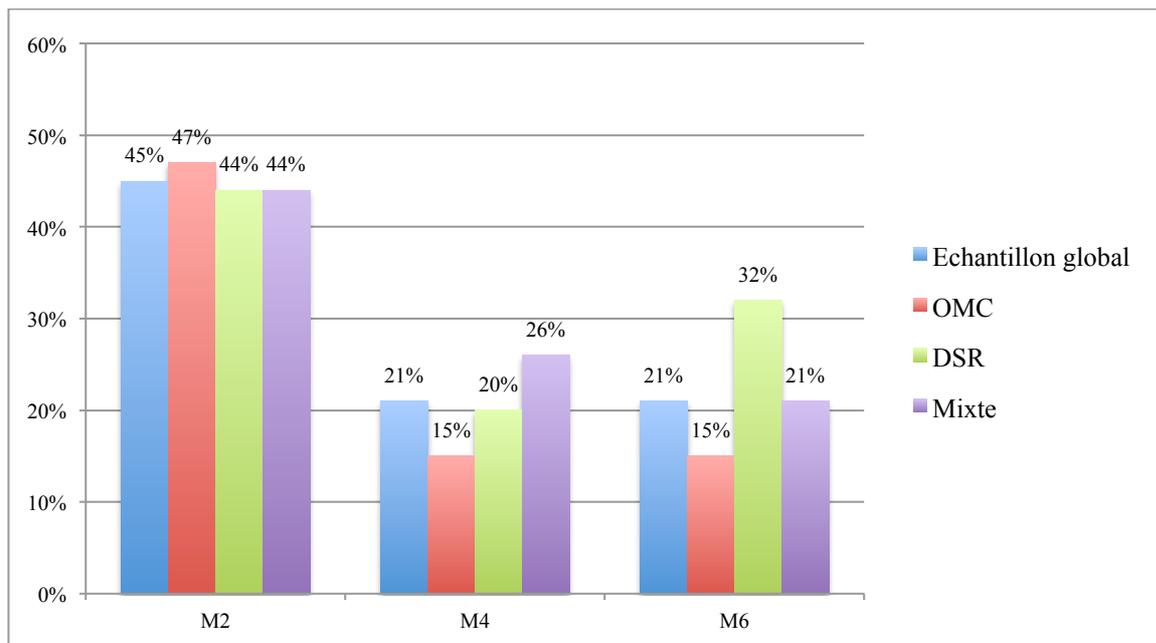
La différence entre le RDV à M2 et à M4 est toujours marquée.

### 3.1.2 *Sous-Groupes*

#### 3.1.2.1 Type d'œdème maculaire

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6
<b>OMC</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	14	13	9	8
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	470	498	440
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	470 +/- 166	248 +/- 63	419 +/- 142	372 +/- 170
Min-Max ( $\mu$ )	214 - 768	155 - 405	255 - 647	235 - 741
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	47%	15%	15%
<b>DSR</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	2	1	1	2
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	384	317	350
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	350 +/- 47	214	251	236 +/- 7
Min - Max ( $\mu$ )	317 - 384	-	-	231 - 241
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	44%	20%	32%
<b>OM Mixte</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	11	8	10	7
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	512	542	501
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	529 +/- 179	286 +/- 78	398 +/- 139	393 +/- 218
Min - Max ( $\mu$ )	284 - 777	221 - 418	225 - 578	209 - 827
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	44%	26%	21%

**Table 6 :** Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV pour chaque type d'OM



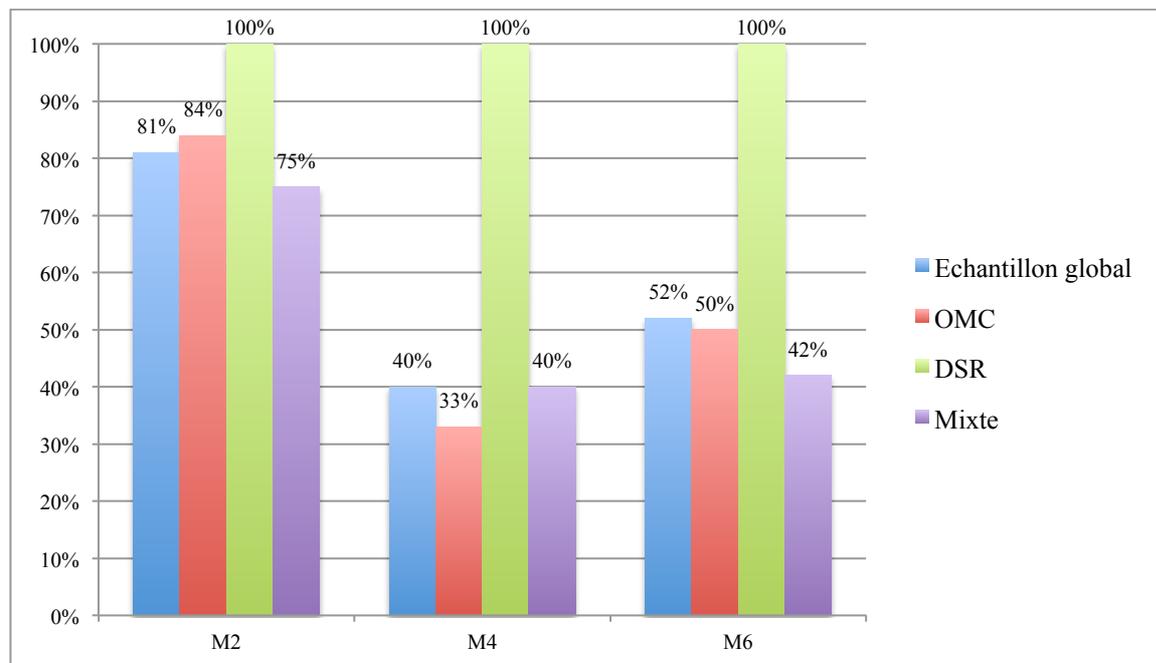
**Figure 18 :** Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® pour chaque type d'OM

Nous retrouvons une diminution de l'EMM moyenne de 15% à partir de M4 pour les OMC, soit une diminution inférieure à l'échantillon global et inférieure aux autres types d'œdème maculaire.

La différence observée entre les différents types d'OM est peu importante. De plus le groupe des DSR n'est composé que de 2 yeux, les résultats sont donc peu informatifs.

	Pré- Ozurdex®	M2	M4	M6
<b>OMC</b>				
Nombre d'yeux étudiés	14	13	9	8
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	2	11	3	4
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	14%	84%	33%	50%
<b>DSR</b>				
Nombre d'yeux étudiés	2	1	1	2
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	0	1	1	2
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	0%	100%	100%	100%
<b>OM Mixte</b>				
Nombre d'yeux étudiés	11	8	10	7
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	2	6	4	3
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	18%	75%	40%	42%

**Table 7 :** Nombre et pourcentage d'yeux ≤ 300 microns à chaque RDV en fonction du type d'OM

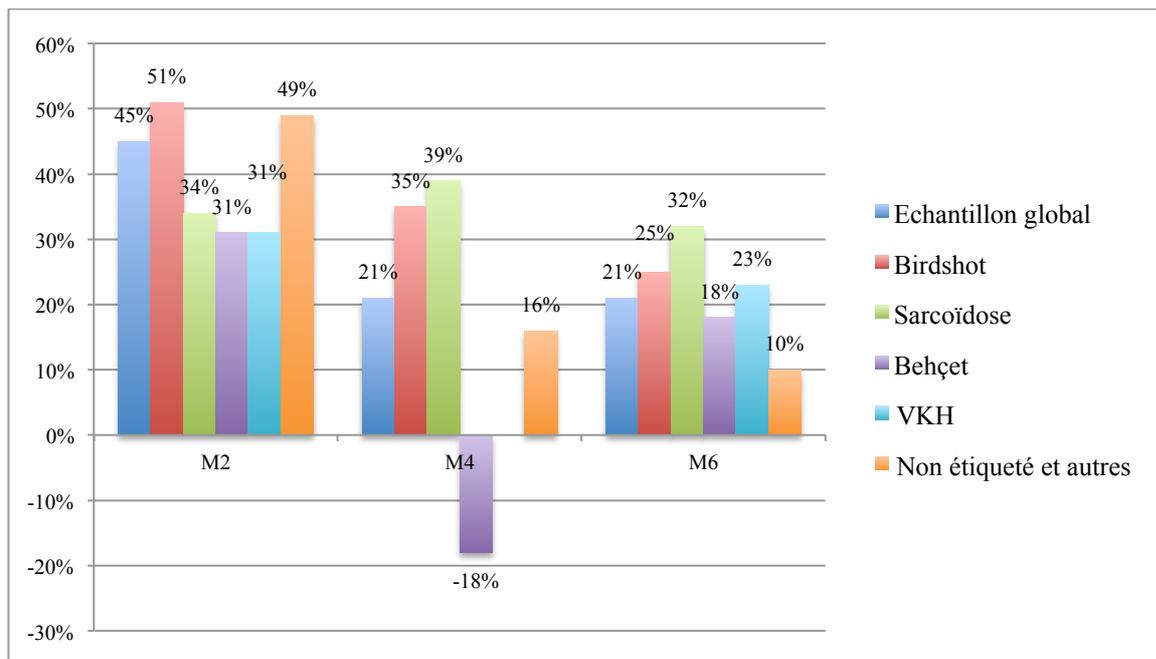


**Figure 19 :** Pourcentage d'yeux ≤ 300 microns à chaque RDV pour chaque type d'OM

### 3.1.2.2 Etiologie

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6
<b>Birdshot</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	6	5	6	3
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	427	433	404
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	433 +/- 116	205 +/- 46	281 +/- 51	300 +/- 27
Min – Max ( $\mu$ )	284 - 591	155 - 267	225 - 378	280 - 331
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	51%	35%	25%
<b>Sarcoïdose</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	4	3	2	4
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	465	602	489
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	489 +/- 148	304 +/- 91	364 +/- 91	331 +/- 128
Min – Max ( $\mu$ )	301 - 643	227 - 405	300 - 429	209 - 469
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	34%	39%	32%
<b>Behçet</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	2	2	2	1
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	317	317	420
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	317 +/- 145	218 +/- 20	389 +/- 195	343
Min – Max ( $\mu$ )	214 - 420	204 - 233	251 - 528	-
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	31%	-18%	18%
<b>VKH</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	2	2	0	2
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	319	-	319
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	319 +/- 91	218 +/- 6	-	245 +/- 19
Min – Max ( $\mu$ )	254 - 384	214 - 223	-	231 - 259
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	31%	-	23%
<b>Non étiqueté et autres</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	13	10	10	7
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	579	578	501
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	560 +/- 178	292 +/- 69	481 +/- 138	450 +/- 181
Min – Max ( $\mu$ )	292 - 777	155 - 418	225 - 647	209 - 827
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	49%	16%	10%

**Table 8** : Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV en fonction de l'étiologie



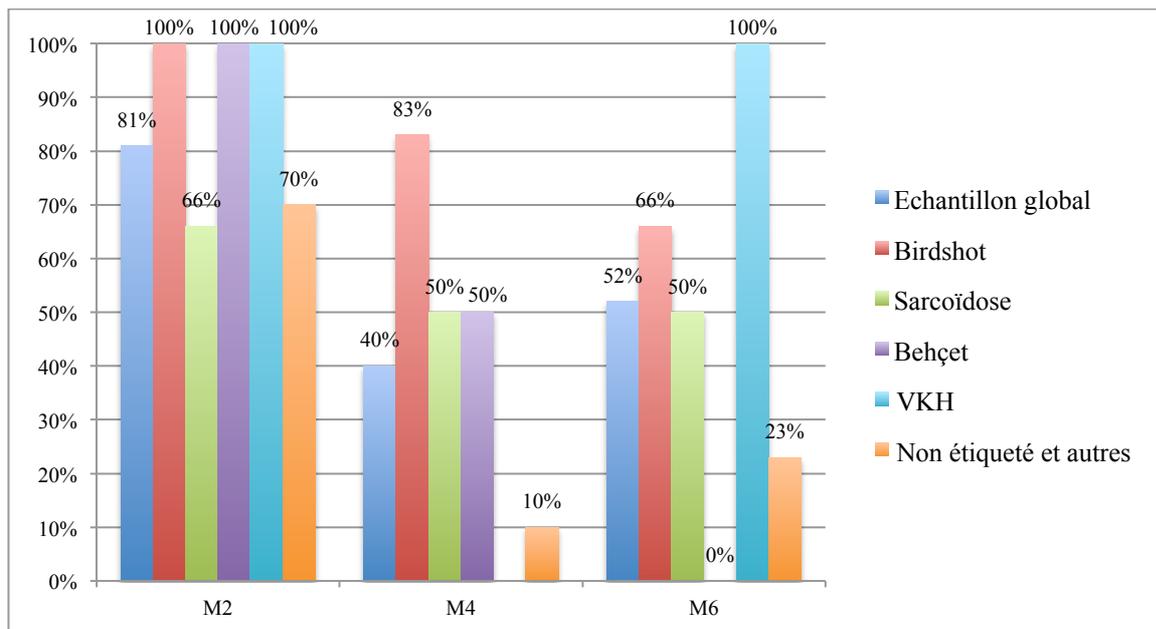
**Figure 20 :** Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® pour chaque étiologie

Nous retrouvons une diminution de l'EMM moyenne plus importante pour les uvéites de Birdshot et sarcoïdosoïque à M4 et sarcoïdosoïque seule à M6 par comparaison avec les autres atteintes.

A l'inverse, la diminution de l'EMM moyenne est moins importante dans le groupe des uvéites non étiquetées.

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6
<b>Birdshot</b>				
Nombre d'yeux étudiés	6	5	6	3
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	1	5	5	2
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	16%	100%	83%	66%
<b>Sarcoïdose</b>				
Nombre d'yeux étudiés	4	3	2	4
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	0	2	1	2
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	0%	66%	50%	50%
<b>Behçet</b>				
Nombre d'yeux étudiés	2	2	2	1
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	1	2	1	0
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	50%	100%	50%	0%
<b>VKH</b>				
Nombre d'yeux étudiés	2	2	-	2
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	1	2	-	2
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	50%	100%	-	100%
<b>Non étiqueté et autres</b>				
Nombre d'yeux étudiés	13	10	10	7
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	1	7	1	3
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	7%	70%	10%	23%

**Table 9** : Nombre et pourcentage d'yeux ≤ 300 microns à chaque RDV en fonction de l'étiologie



**Figure 21 :** Pourcentage d'yeux  $\leq 300$  microns à chaque RDV en fonction de l'étiologie

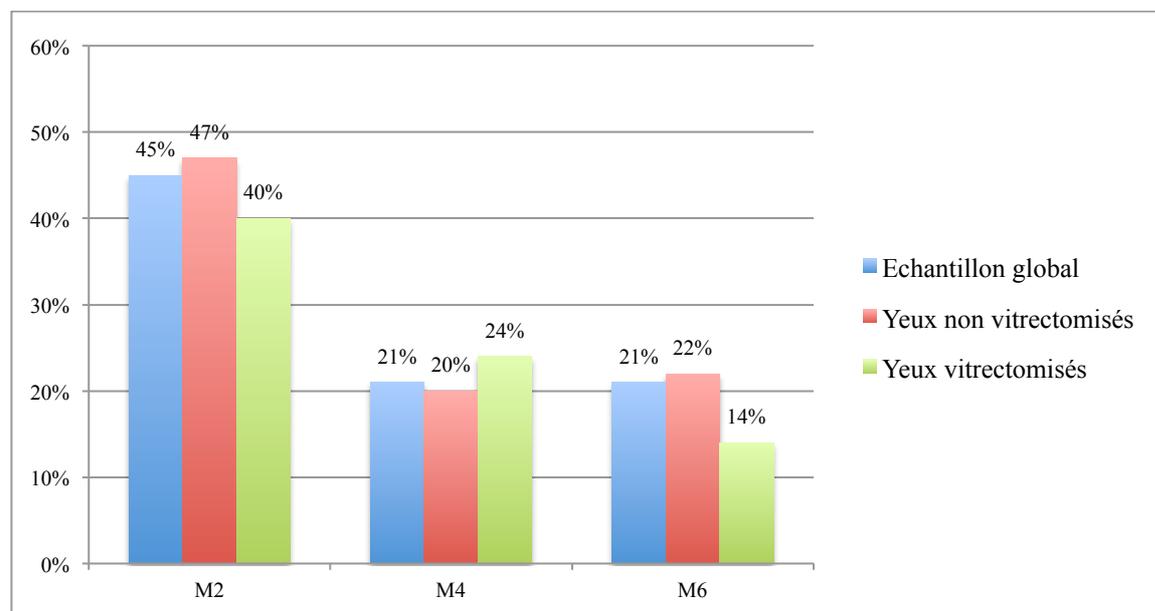
A partir de M4, c'est dans le groupe des Birdshot que nous retrouvons un taux d'yeux présentant une EMM  $\leq 300$  microns la plus importante, et dans une moindre mesure pour le sous-groupe des sarcoïdoses.

A l'inverse, c'est pour le groupe des uvéites non étiquetées et autres que nous retrouvons le taux le plus faible.

### 3.1.2.3 Statut vitréen

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6
<b>Non vitrectomisés</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	18	17	13	11
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	475	509	455
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	480 +/- 141	249 +/- 69	405 +/- 140	352 +/- 165
Min – Max ( $\mu$ )	214 - 777	155 - 418	225 - 647	209 - 741
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	47%	20%	22%
<b>Vitrectomisés</b>				
Nombre d'yeux étudiés lors du RDV	9	5	7	6
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV ( $\mu$ )	-	501	515	453
Moyenne des EMM lors du RDV +/- Ecart-type ( $\mu$ )	495 +/- 149	299 +/- 55	391 +/- 144	388 +/- 223
Min – Max ( $\mu$ )	317 - 771	247 - 395	251 - 596	241 - 827
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	40%	24%	14%

**Table 10 :** Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV en fonction du statut vitréen

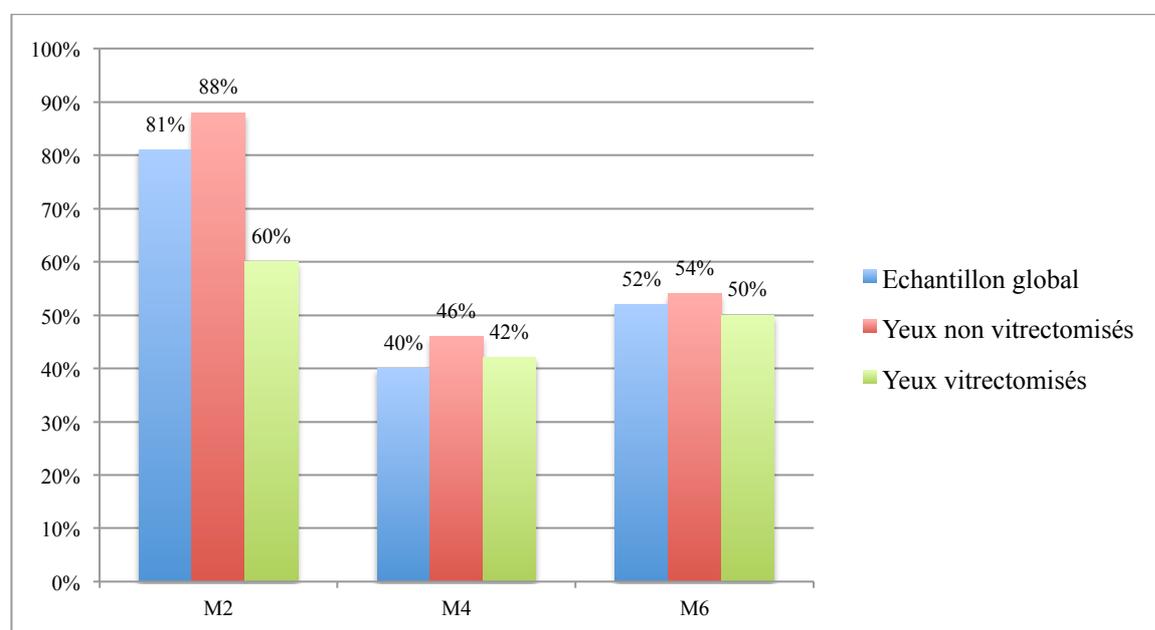


**Figure 22 :** Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® en fonction du statut vitréen

Nous retrouvons des résultats très similaires quel que soit le statut vitréen. La diminution de l'EMM moyenne est un peu plus faible après 5 mois pour le groupe des yeux vitrectomisés, mais il ne semble pas exister de différence remarquable.

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6
<b>Non vitrectomisés</b>				
Nombre d'yeux étudiés	18	17	13	11
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	4	15	6	6
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	22%	88%	46%	54%
<b>Vitrectomisés</b>				
Nombre d'yeux étudiés	9	5	7	6
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	0	3	3	3
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	0%	60%	42%	50%

**Table 11 :** Nombre et pourcentage d'yeux ≤ 300 microns à chaque RDV en fonction du statut vitréen



**Figure 23 :** Pourcentage d'yeux ≤ 300 microns à chaque RDV pour chaque type d'OM

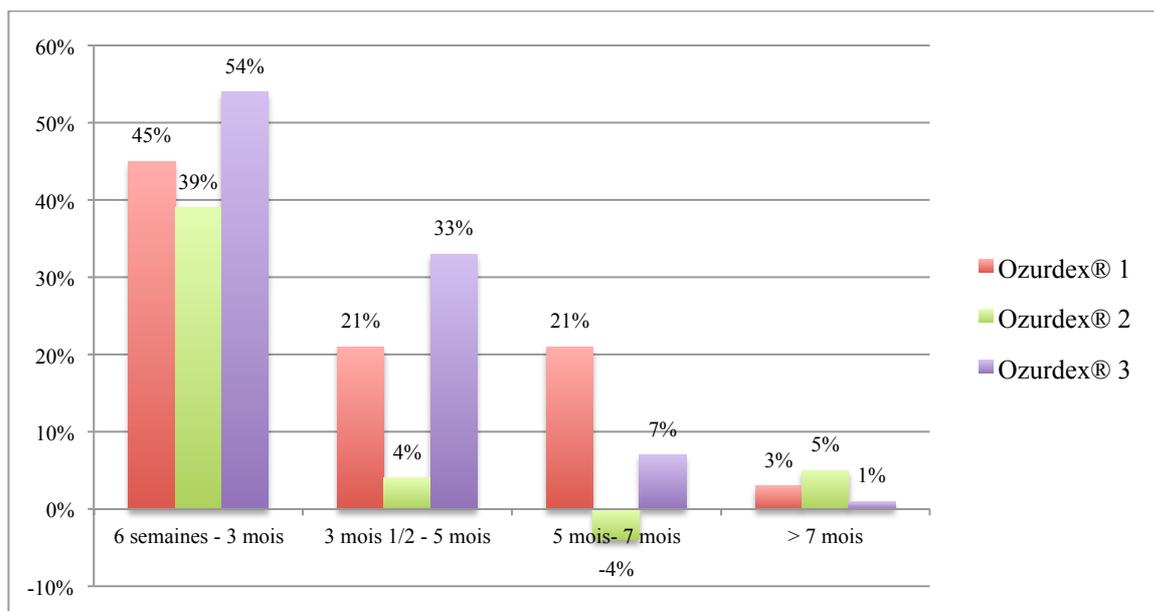
### 3.2 Résultats après une deuxième et troisième injection d'Ozurdex®

Les mêmes paramètres ont été étudiés pour une deuxième et une troisième injection d'Ozurdex®, sans constitution de sous-groupes.

Les résultats retrouvés pour la troisième injection sont présentés uniquement à titre informatif en raison du très faible effectif.

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
<b>Ozurdex® 2</b>					
Nombre d'yeux étudiés	11	7	10	5	1
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV (μ)	-	478	480	477	259
Moyenne des EMM à chaque RDV +/- Ecart-type (μ)	512 +/- 166	289 +/- 62	459 +/- 168	496 +/- 203	245
Min – Max (μ)	259 - 827	224 - 411	235 - 766	234 - 707	-
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	39%	4%	-4%	5%
<b>Ozurdex® 3</b>					
Nombre d'yeux étudiés	4	2	2	4	1
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV (μ)	-	549	703	626	700
Moyenne des EMM à chaque RDV (μ)	626	248 +/- 28	468 +/- 282	578 +/- 81	690
Min – Max (μ)	399 - 707	228 - 268	268 - 668	484	-
% de diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex®	-	54%	33%	7%	1%

**Table 12 :** Evolution et % de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV pour les injections n°2 et 3



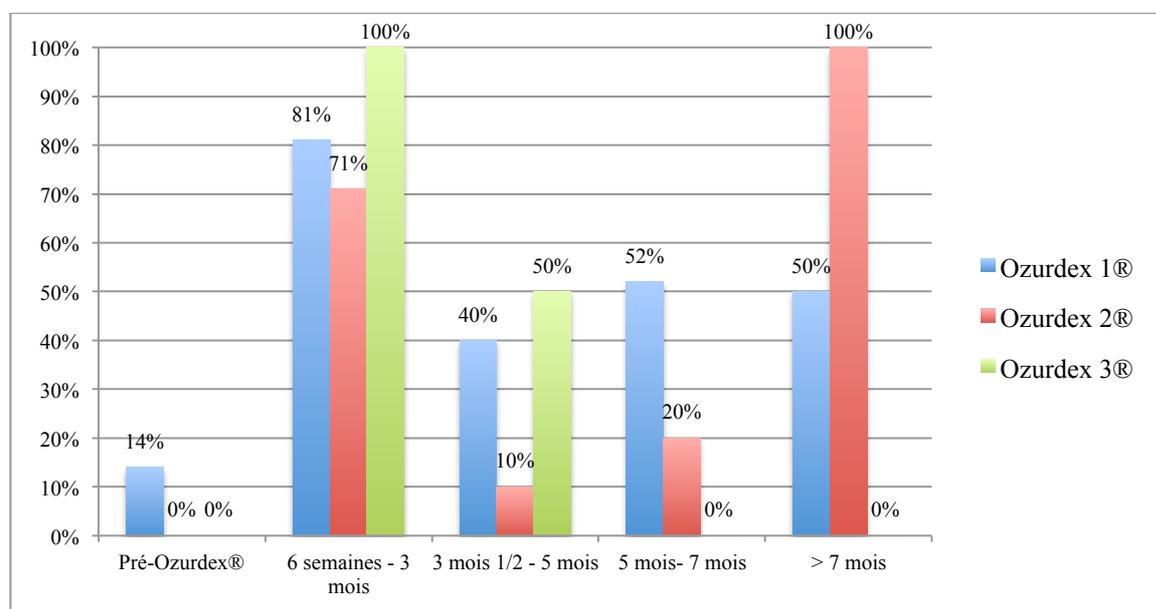
**Figure 24 :** Pourcentage de diminution de l'EMM moyenne à chaque RDV par rapport à l'EMM moyenne pré-Ozurdex® pour chaque injection

La diminution de l'EMM moyenne par rapport à l'EMM pré-Ozurdex® est nettement inférieure au cours de la deuxième injection qu'au cours de la première, notamment à partir de M4.

Il existe de plus une augmentation de 4% de l'EMM moyenne, en comparaison avec l'EMM pré-Ozurdex®, à partir de M6 au décours de la deuxième injection.

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
<b>Ozurdex® 2</b>					
Nombre d'yeux étudiés	11	7	10	5	1
Nombre d'yeux ≤ 300 microns	0	5	1	1	1
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	0%	71%	10%	20%	100%
<b>Ozurdex® 3</b>					
Nombre d'yeux étudiés	4	2	2	4	1
Moyenne des EMM pré-Ozurdex® des yeux étudiés à chaque RDV	0	2	1	0	0
% d'yeux ≤ 300 microns par rapport au nombre d'yeux étudiés à chaque RDV	0%	100%	50%	0%	0%

**Table 13 :** Nombre et pourcentage d'yeux ≤ 300 microns à chaque RDV pour l'injection n°2 et 3



**Figure 25 :** Pourcentage des yeux ≤ 300 microns à chaque RDV pour chaque injection

Au décours de la seconde injection, le taux d'yeux présentant une EMM ≤ 300 microns est très bas à partir de M4.

## 4 Etude de la durée d'efficacité de l'injection

Afin d'évaluer la durée d'efficacité de l'Ozurdex® en rétrospectif, nous avons étudié le taux de réinjection à chaque RDV. La décision de réinjecter ou non à chaque consultation représente ici un reflet indirect de la durée d'efficacité du produit.

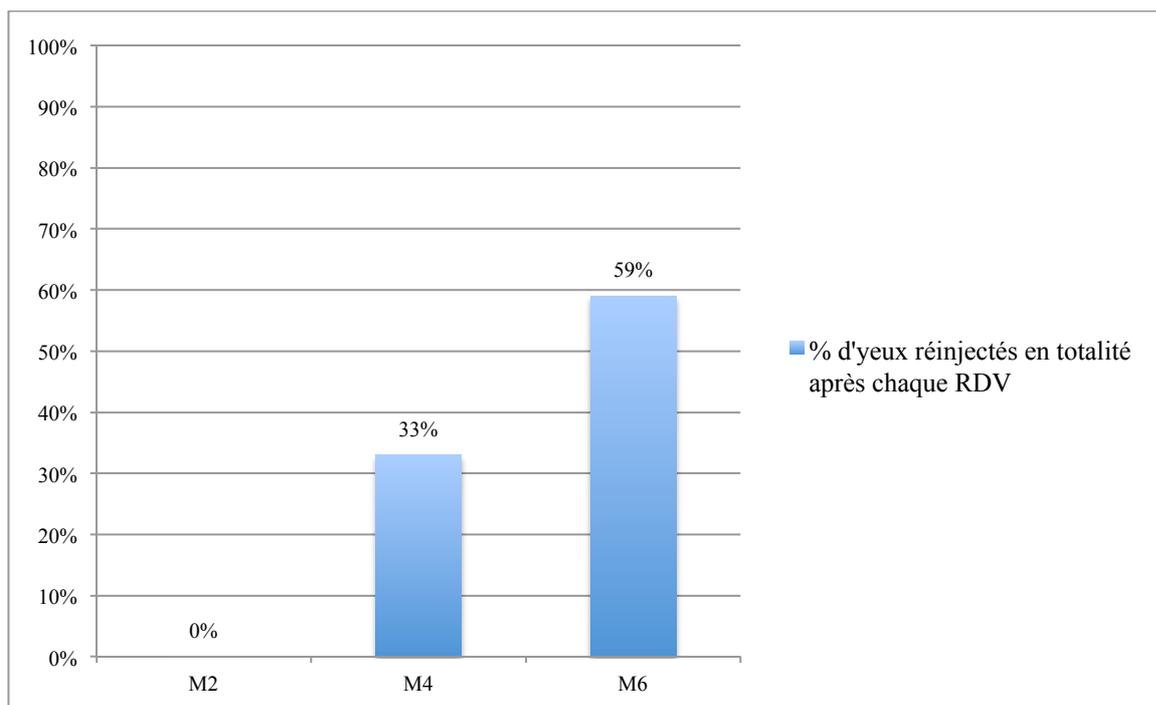
### 4.1 Résultats après une première injection d'Ozurdex®

Nous traitons dans cette partie uniquement les résultats concernant la première injection d'Ozurdex®. Tous les yeux réinjectés sont au fur et à mesure exclus à chaque RDV.

#### 4.1.1 Echantillon complet

	M2	M4	M6	> 7M
Nombre et % d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV (N = 27)	0 (0%)	9 (33%)	16 (59%)	18 (66%)

**Table 14 :** Nombre et % d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV



**Figure 26 :** Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV

Parmi la totalité des yeux non réinjectés après M6 (11 yeux soit 44% des yeux) :

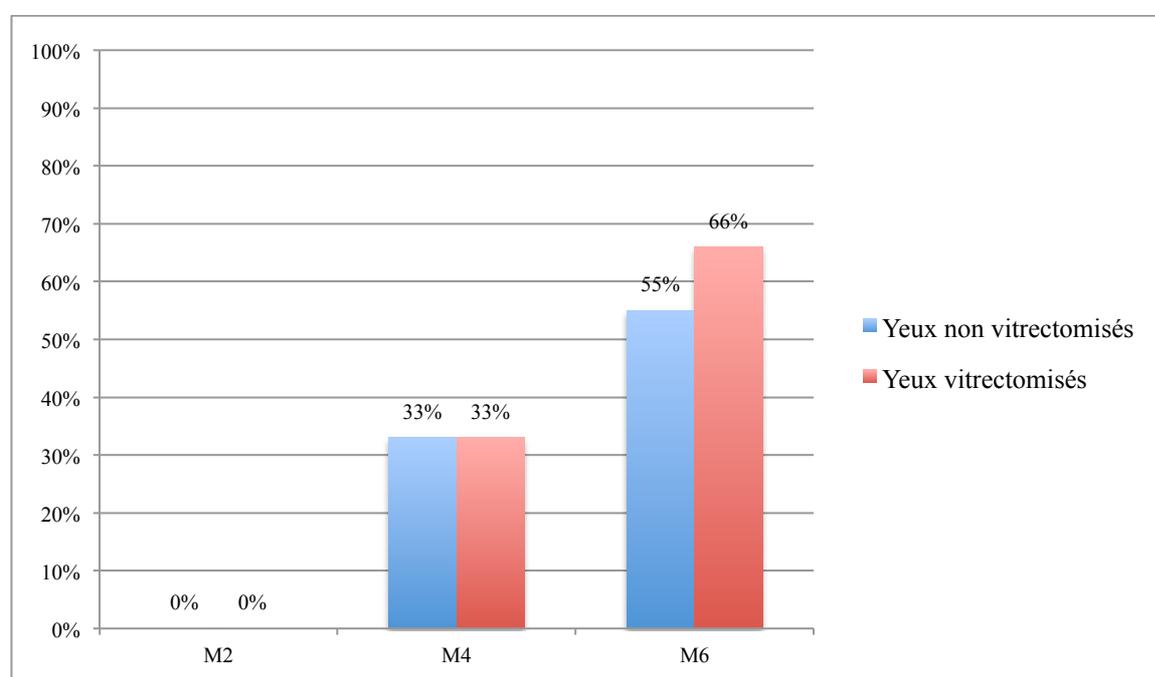
- 5 yeux n'avaient pas de consultation suivante car la date de fin de recueil était atteinte
- 6 yeux ont bénéficié d'une consultation suivante et 2 ont été réinjectés.

## 4.1.2 Sous-groupes

### 4.1.2.1 Statut vitréen

	M2	M4	M6
Yeux non vitrectomisés (N = 18)	0 (0%)	6 (33%)	10 (55%)
Yeux vitrectomisés (N = 9)	0 (0%)	3 (33%)	6 (66%)

**Table 15 :** Nombre et % d'yeux réinjectés après chaque RDV en fonction du statut vitréen



**Figure 27 :** Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV en fonction du statut vitréen

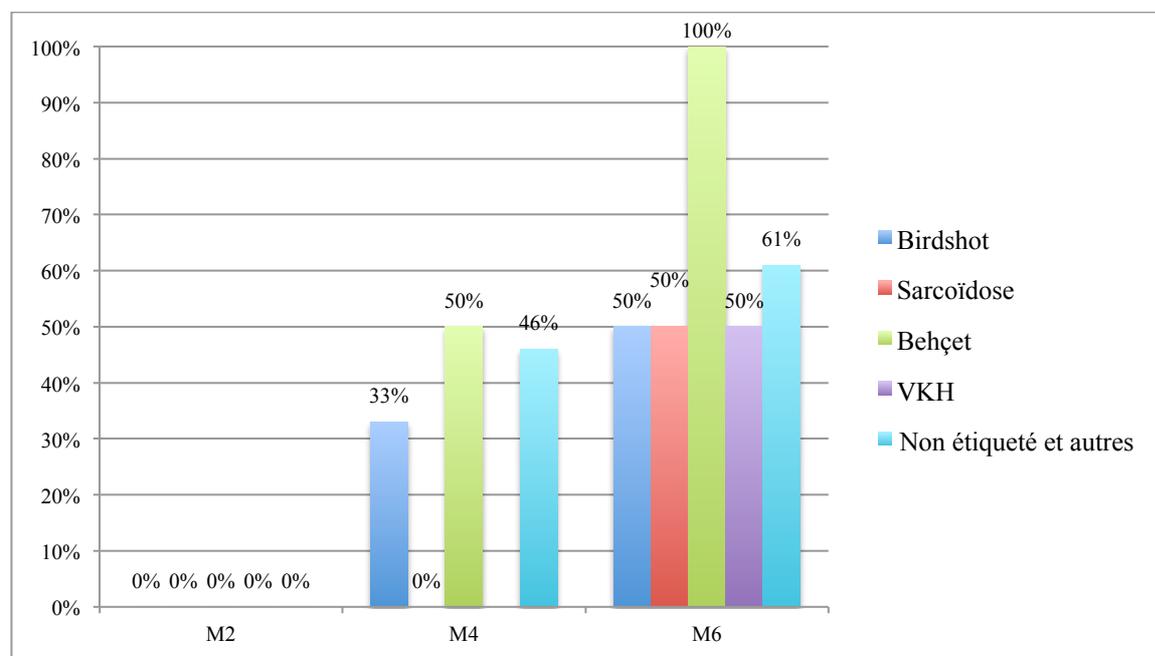
Après M4, autant d'yeux ont été réinjectés dans chaque sous-groupe.

Nous retrouvons une part plus importante d'yeux réinjectés après M6 dans le groupe des yeux vitrectomisés. Cependant le groupe des yeux non vitrectomisés est deux fois plus important, il paraît donc difficile de conclure à une différence.

### 4.1.2.2 Etiologie

	M2	M4	M6
Birdshot (N = 6)	0 (0%)	2 (33%)	3 (50%)
Sarcoïdose (N = 4)	0 (0%)	0 (0%)	2 (50%)
Behçet (N = 2)	0 (0%)	1 (50%)	2 (100%)
VKH (N = 2)	0 (0%)	-	1 (50%)
Non étiqueté et autres (N= 13)	0 (0%)	6 (46%)	8 (61%)

**Table 16 :** Nombre et pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV en fonction de l'étiologie



**Figure 28 :** Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV en fonction de l'étiologie

Nous ne retrouvons pas de différence importante entre les différentes étiologies en termes de durée d'efficacité, hormis possiblement les uvéites sarcoïdiques dont aucun oeil sur les 4 n'est réinjecté jusqu'à 5 mois.

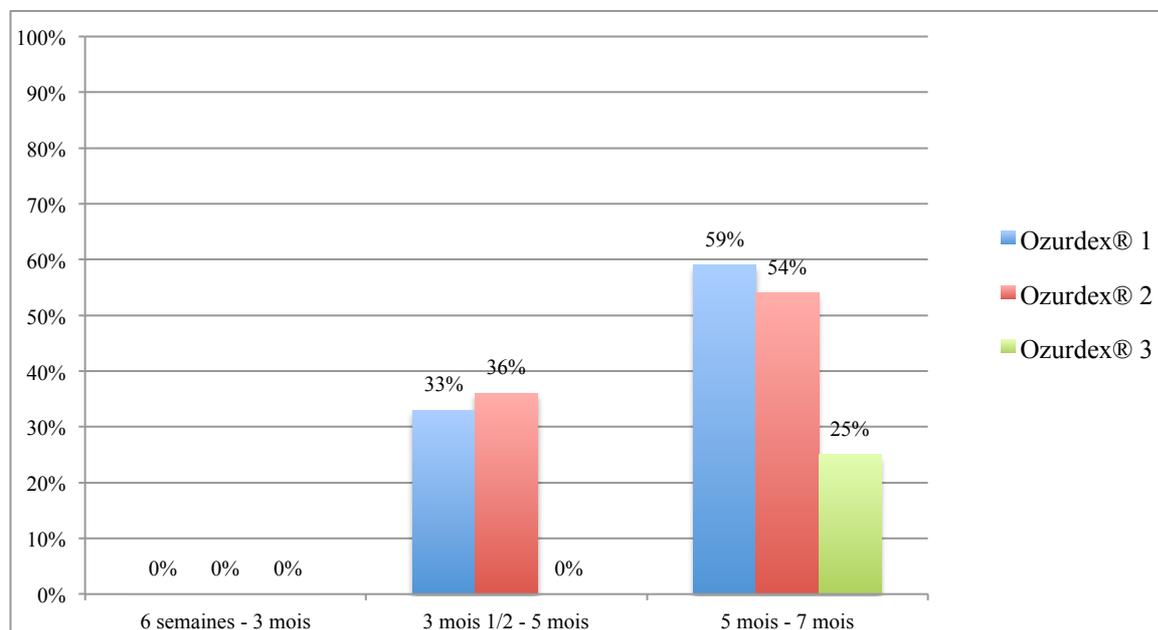
## 4.2 Résultats après une deuxième et troisième injection d'Ozurdex®

Les mêmes paramètres ont été étudiés pour une deuxième et une troisième injection d'Ozurdex®, sans constitution de sous-groupes.

Les résultats retrouvés pour la troisième injection sont présentés uniquement à titre informatif en raison du très faible effectif.

	M2	M4	M6	> 7M
Nombre et % d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV (N=11)	0 (0%)	4 (36%)	6 (54%)	7 (63%)
Nombre et % d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV (N=4)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (50%)

**Table 17 :** Nombre et % d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV pour chaque injection



**Figure 29 :** Pourcentage d'yeux réinjectés en totalité après chaque RDV pour chaque injection

Nous retrouvons des quotas de réinjections après chaque RDV sensiblement identiques entre la première et la deuxième réinjection.

## 5 Etude de l'évolution de l'acuité visuelle de loin

Nous avons étudié, au cours de chaque RDV, pour l'échantillon complet ainsi qu'en sous-groupes :

- la MAVAC moyenne, son écart-type, son minimum et son maximum
- le nombre et le pourcentage d'yeux  $\geq 5/10$  lors de chaque RDV.

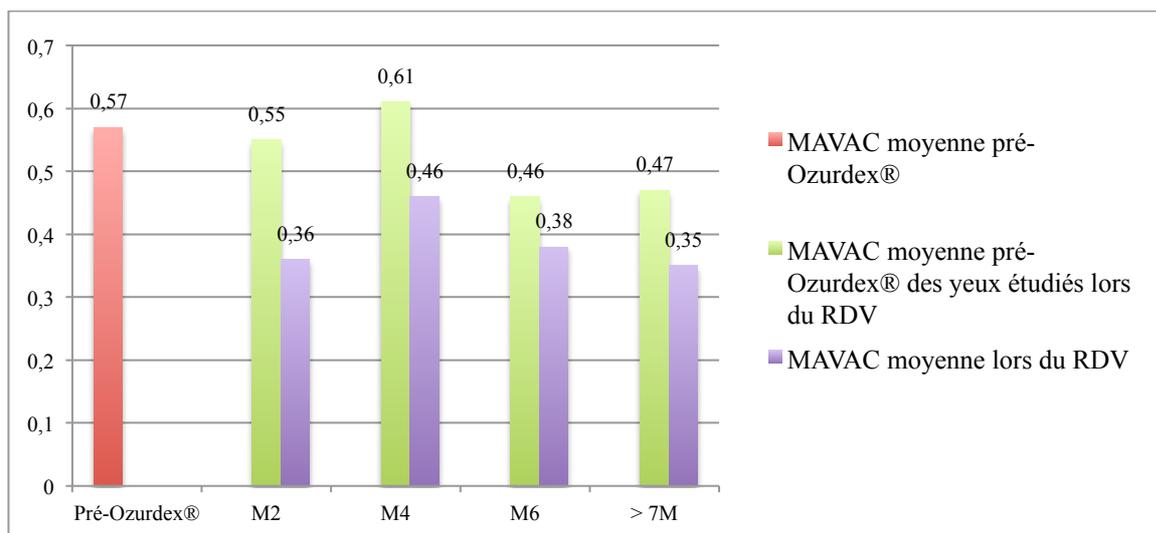
### 5.1 Résultats après une première injection d'Ozurdex®

Nous traitons dans cette partie uniquement les résultats concernant la première injection d'Ozurdex®. Tous les yeux réinjectés sont au fur et à mesure exclus à chaque RDV.

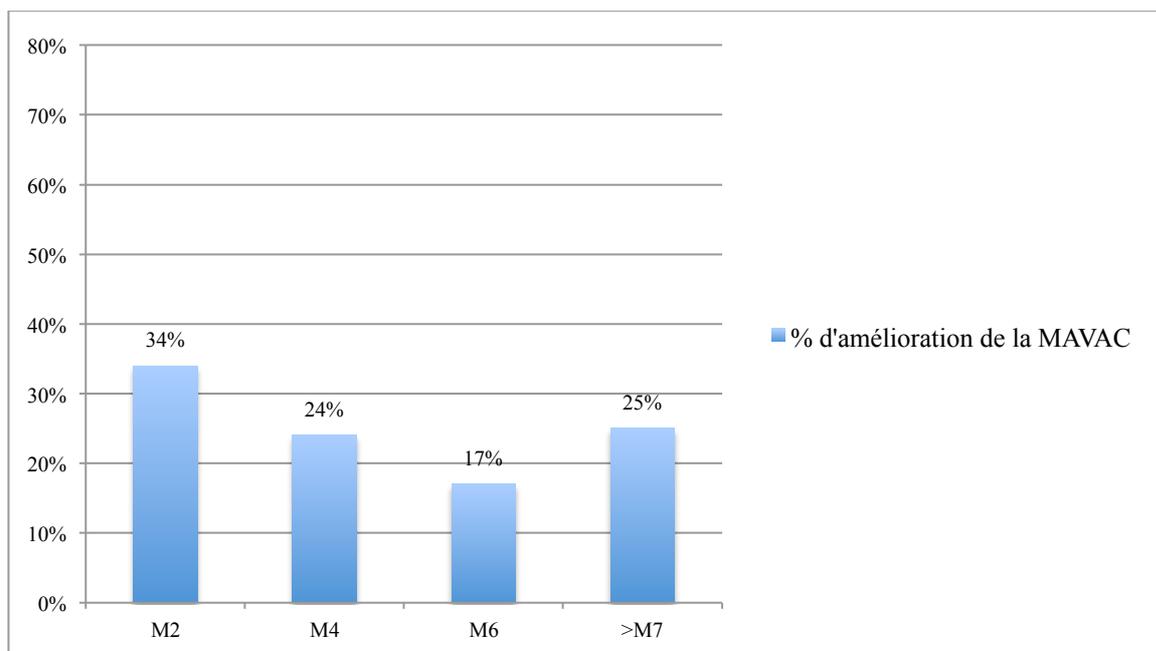
#### 5.1.1 Echantillon complet

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
Nombre d'yeux	27	22	19	17	6
MAVAC moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors du RDV	-	0,55	0,61	0,46	0,47
MAVAC moyenne lors du RDV +/- Ecart-type	0,57 +/- 0,38	0,36 +/- 0,26	0,46 +/- 0,29	0,38 +/- 0,32	0,35 +/- 0,13
Min - Max	0 - 2	0 - 1	0 - 1	0 - 1,30	0,10 - 0,50
Gain en logMar	-	0,19	0,15	0,08	0,12
% d'amélioration de la MAVAC	-	34%	24%	17%	25%
Nombre d'yeux et % $\geq 5/10$ lors de chaque RDV	8 (29%)	11 (50%)	9 (47%)	11 (64%)	2 (33%)

**Table 18 :** Evolution de la MAVAC (exprimée en logMar), gain en logMar, % d'amélioration de la MAVAC et nombre et % d'yeux  $\geq 5/10$  lors de chaque RDV

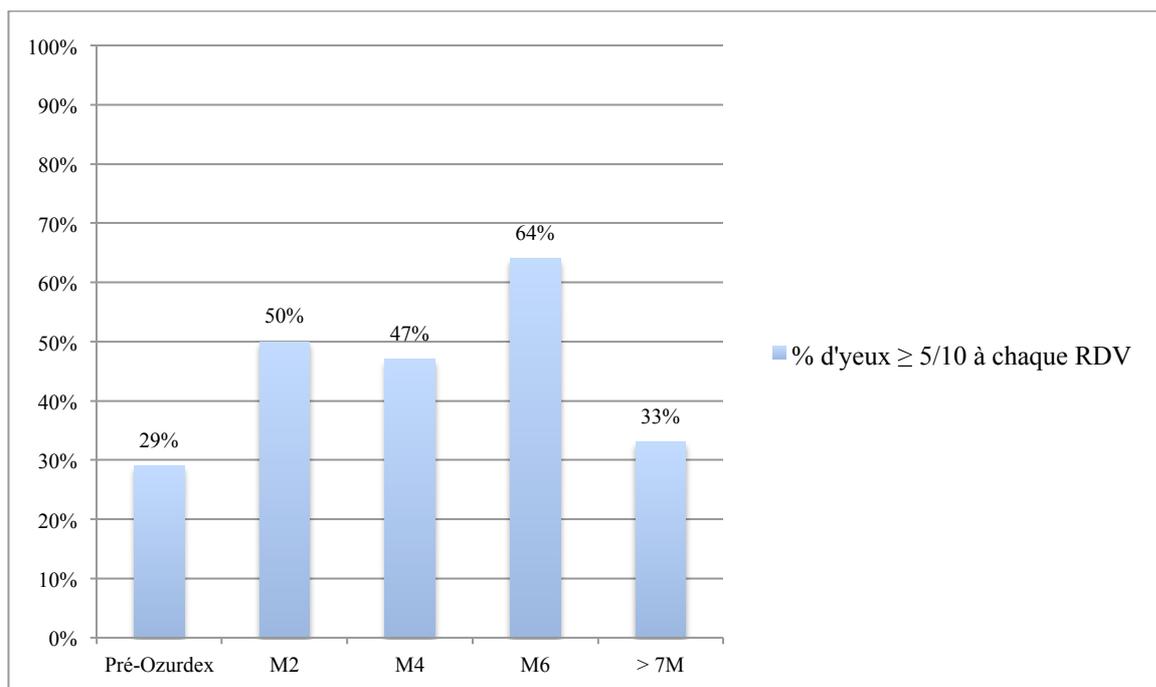


**Figure 30 :** Evolution de la MAVAC moyenne à chaque RDV (exprimée en logMar) rapportée à la MAVAC moyenne initiale des yeux étudiés lors de chaque RDV



**Figure 31 :** Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV

Nous retrouvons une amélioration de la MAVAC deux fois supérieure à M2 qu'à M6.



**Figure 32 :** Pourcentage des yeux présentant une acuité visuelle  $\geq 5/10$  à chaque RDV

Nous retrouvons une MAVAC  $\geq 5/10$  pour environ la moitié des yeux jusqu'à M4 après une première injection.

Encore plus d'yeux présentent une MAVAC  $\geq 5/10$  à M6, mais ces yeux présentent une MAVAC pré-Ozurdex® supérieure à l'échantillon total de 0,11 logMar.

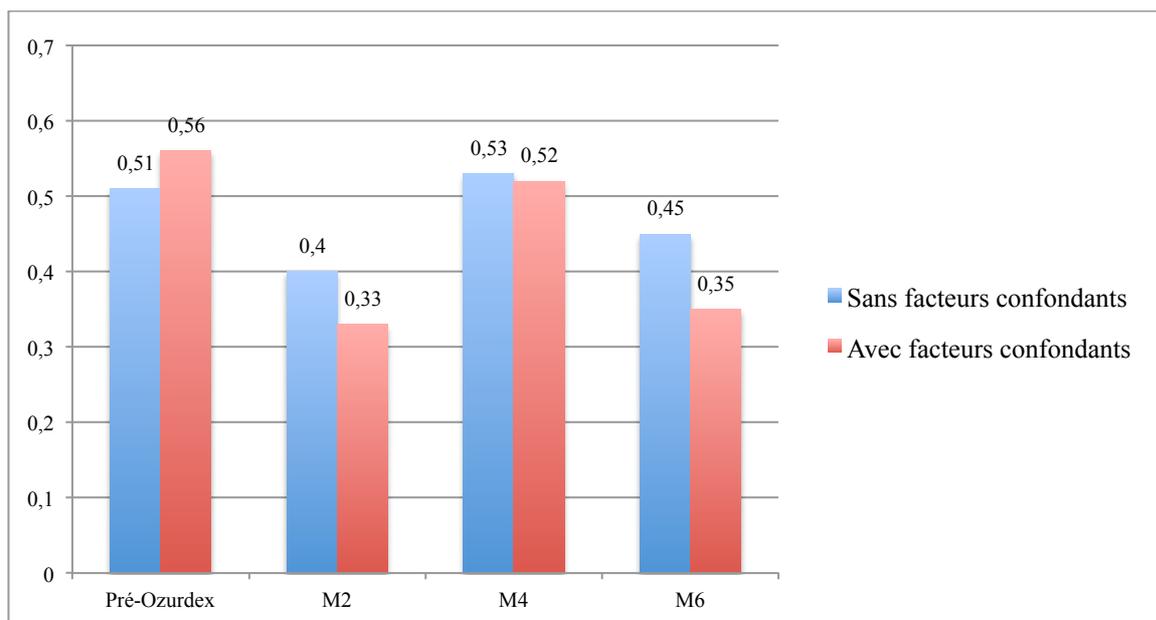
## 5.1.2 Sous-groupes

### 5.1.2.1 Facteurs confondants

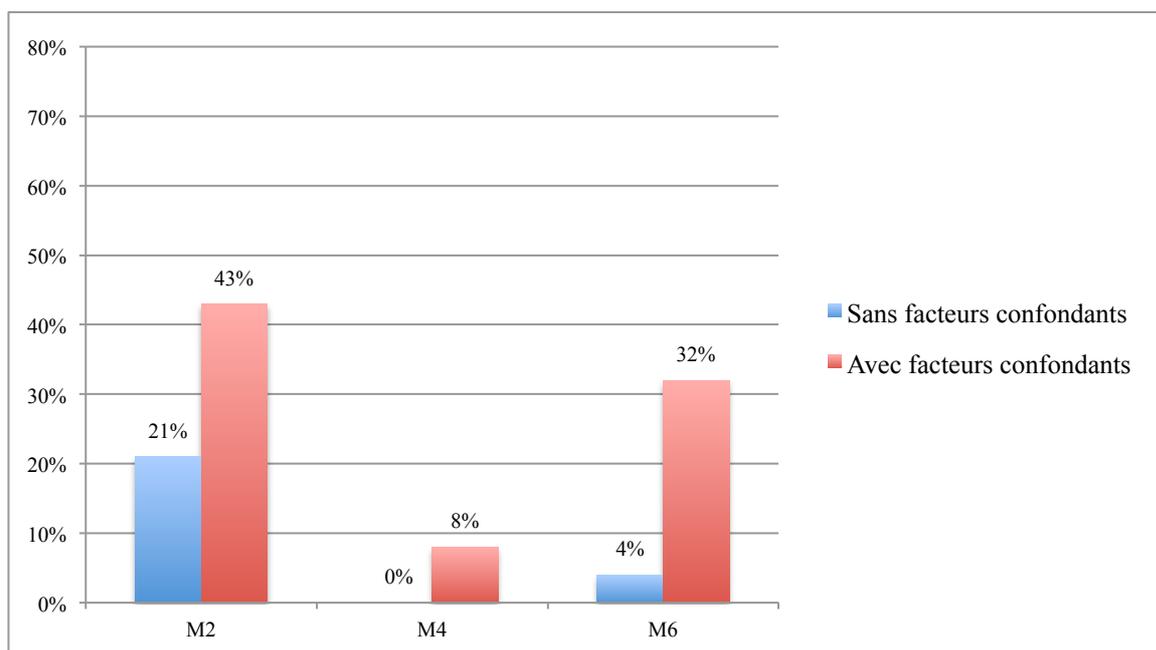
Le sous-groupe d'yeux présentant des facteurs confondants est constitué des yeux présentant pendant la durée du suivi l'un des caractères suivants : une membrane épi-maculaire, une cataracte, une capsulose, un haze ou un tyndall important, une HIV ou une atteinte intercurrente pouvant atteindre la vision.

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6
<b>Absence de facteurs confondants</b>				
Nombre d'yeux	11	9	9	6
MAVAC moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors du RDV	-	0,51	0,53	0,47
MAVAC moyenne lors du RDV +/- Ecart-type	0,51 +/- 0,23	0,4 +/- 0,33	0,53 +/- 0,35	0,45 +/- 0,25
Min - Max	0,20 - 0,80	0 - 1	0 - 1	0,2 - 0,80
Gain en log-Mar	-	0,11	0	0,02
% d'amélioration de la MAVAC	-	21%	0%	4%
Nb d'yeux $\geq 5/10$ à chaque rdv	4	5	3	2
<b>Présence de facteurs confondants</b>				
Nombre d'yeux	16	13	10	11
MAVAC moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors du RDV	-	0,58	0,57	0,52
MAVAC moyenne lors du RDV +/- Ecart-type	0,56 +/- 0,26	0,33 +/- 0,29	0,52 +/- 0,32	0,35 +/- 0,26
Min - Max	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 0,80
Gain en logMar	-	0,25	0,05	0,17
% d'amélioration de la MAVAC	-	43%	8%	32%
Nb d'yeux $\geq 5/10$ à chaque rdv	7	7	3	7

**Table 19 :** Evolution de la MAVAC (exprimée en logMar), gain en logMAR, % d'amélioration de la MAVAC et nombre d'yeux et %  $\geq 5/10$  lors de chaque RDV pour chaque sous-groupe

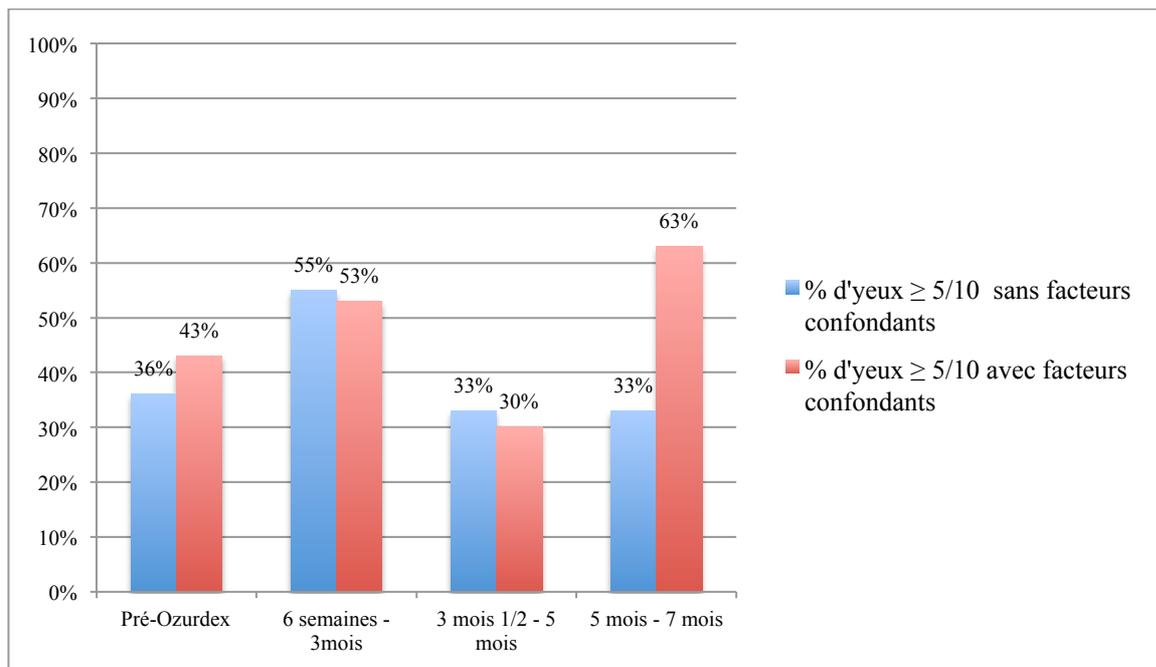


**Figure 33 :** Evolution de la MAVAC moyenne à chaque RDV (exprimée en logMar) pour chaque sous-groupe



**Figure 34 :** Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV pour chaque sous-groupe

Nous retrouvons une amélioration plus importante pour le groupe des yeux présentant des facteurs confondants.



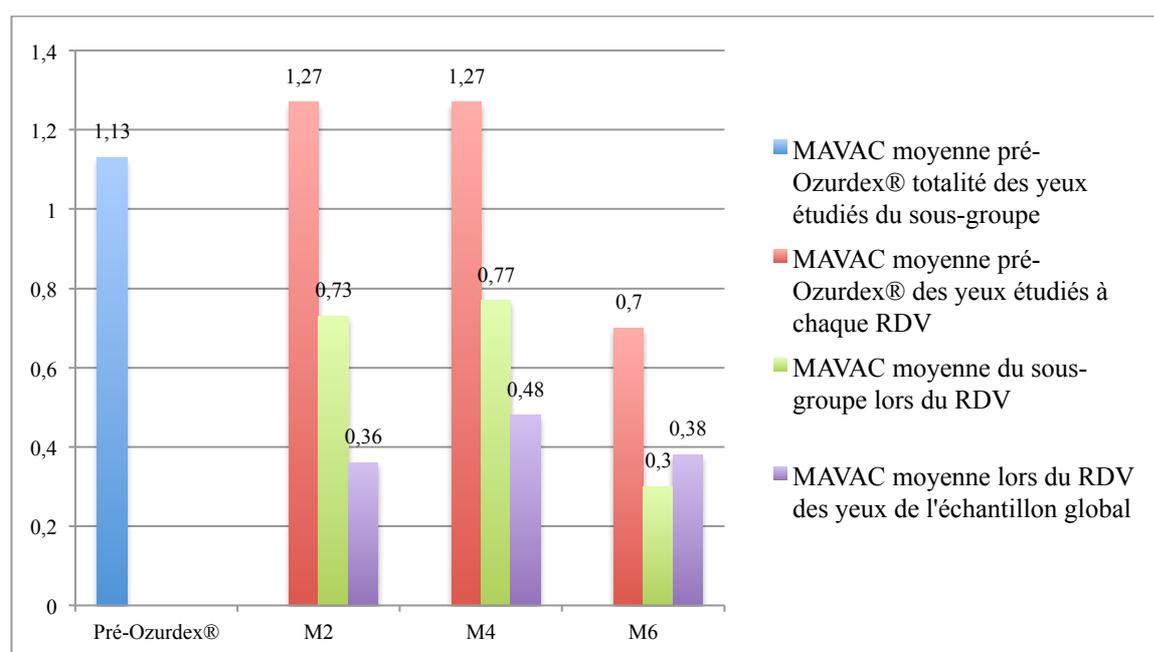
**Figure 35 :** Pourcentage des yeux présentant une MAVAC  $\geq 5/10$  pour chaque sous-groupe

Le pourcentage d'yeux  $\geq 5/10$  à chaque RDV est quant à lui relativement similaire pour chaque groupe jusqu'à M4. Il est par contre deux fois plus important à M6 dans le groupe présentant des facteurs confondants.

### 5.1.2.2 Atrophie de la rétine externe et altération de ligne IS/OS

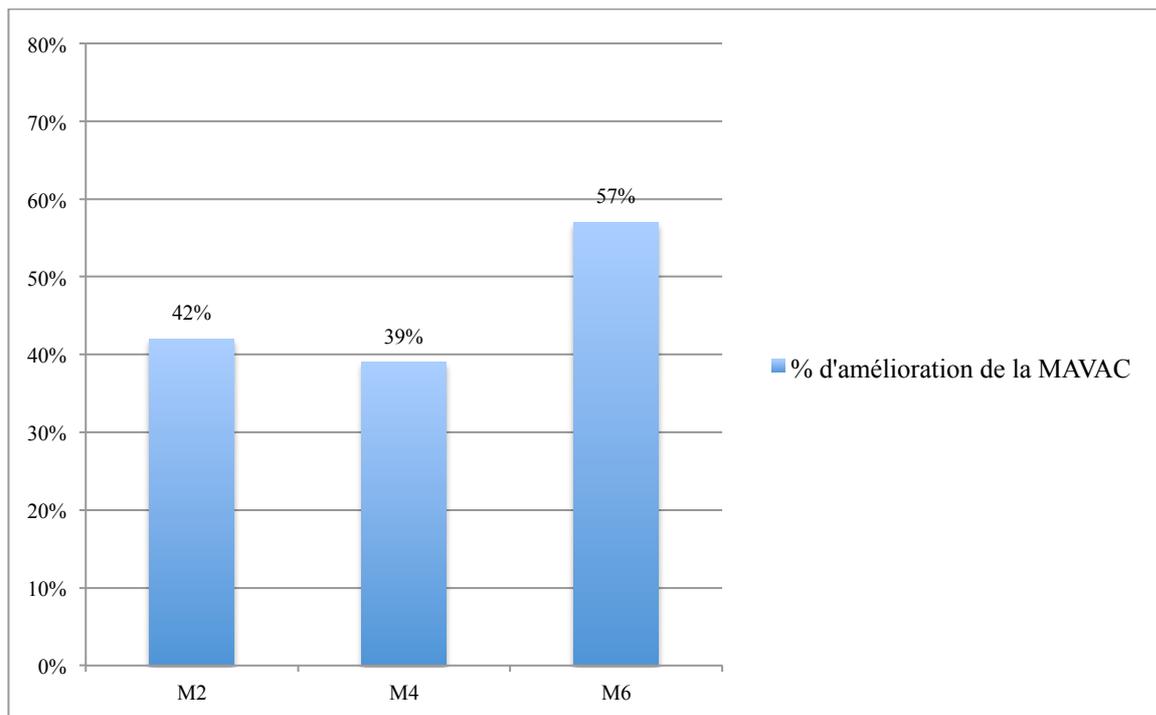
	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6
Nombre d'yeux	4	3	3	1
MAVAC moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors du RDV	-	1,27	1,27	0,7
MAVAC moyenne lors du RDV	1,13 +/- 0,59	0,73 +/- 0,25	0,77 +/- 0,55	0,3
Min - Max	0,70 - 2	0,50 - 1	0,70 - 0,80	-
Gain logMar	-	0,54	0,5	0,4
% d'amélioration de la MAVAC	-	42%	39%	57%
Nb d'yeux $\geq 5/10$ à chaque rdv	0	0	0	1

**Table 20 :** Evolution de la MAVAC, gain en logMAR, % amélioration de la MAVAC et nombre d'yeux et %  $\geq 5/10$  lors de chaque RDV pour le sous-groupe présentant une atrophie de la rétine externe



**Figure 36 :** Evolution de la MAVAC à chaque RDV (exprimée en logMar) rapportée à la MAVAC moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors de chaque RDV et à la MAVAC moyenne lors de chaque RDV des yeux de l'échantillon global

Nous retrouvons que l'acuité visuelle initiale comme après injection est beaucoup moins bonne s'il existe une altération de la ligne ISOS et reste bien en deçà de la MAVAC obtenue dans l'échantillon global.



**Figure 37 :** Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV pour les yeux présentant une altération de la ligne ISOS

Nous retrouvons cependant un taux d'amélioration de la MAVAC non négligeable au cours de tous les RDV. A noter qu'à M6, le résultat ne concerne qu'un seul œil.

## 5.2 Résultats après une deuxième injection d'Ozurdex®

Les mêmes paramètres ont été étudiés pour une deuxième injection d'Ozurdex®, sans constitution de sous-groupes.

Nous n'avons pas étudié l'évolution de la MAVAC pour l'Ozurdex® n°3 en raison du trop faible effectif.

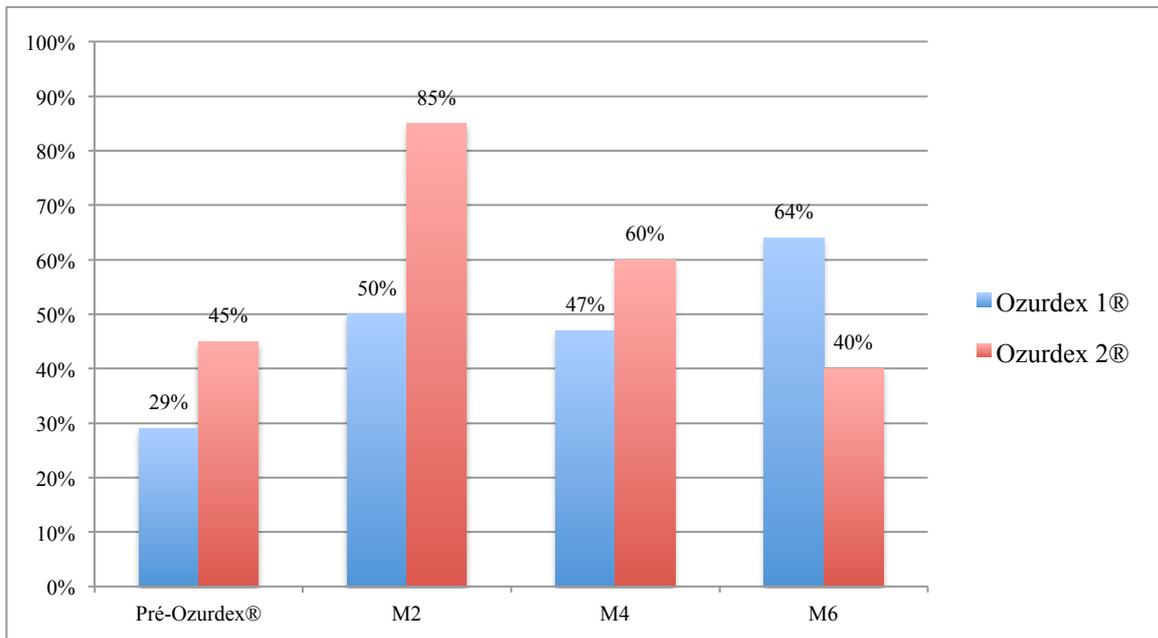
	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
Nombre d'yeux	11	7	10	5	1
MAVAC moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors du RDV	-	0,41	0,49	0,4	0,2
MAVAC moyenne lors du RDV +/- Ecart-type	0,51 +/- 0,3	0,18 +/- 0,15	0,36 +/- 0,23	0,62 +/- 0,56	0,6
Min - Max	0,2 - 1	0 - 0,4	0,1 - 0,8	0,1 - 1,5	-
Gain en logMar	-	0,23	0,13	-0,22	-0,4
% d'amélioration de la MAVAC	-	56%	26%	-55%	-200%
Nombre et % d'yeux ≥ 5/10 à chaque RDV	5 (45%)	6 (85%)	6 (60%)	2 (40%)	-

**Table 21** : Evolution de la MAVAC (exprimée en logMar), gain en logMar et nombre et % d'yeux ≥ 5/10 lors de chaque RDV pour l'Ozurdex® n°2



**Figure 38** : Pourcentage d'amélioration de la MAVAC lors de chaque RDV pour l'injection n°1 et 2

Nous retrouvons une chute drastique de l'acuité visuelle à M6 après le second Ozurdex®.



**Figure 39 :** Pourcentage des yeux présentant une acuité visuelle  $\geq 5/10$  à chaque RDV pour l'injection n°1 et 2

Jusqu'à M4, nous retrouvons un taux plus important d'yeux présentant une acuité visuelle  $\geq 5/10$  pour l'injection n°2. Cette situation s'inverse M4.

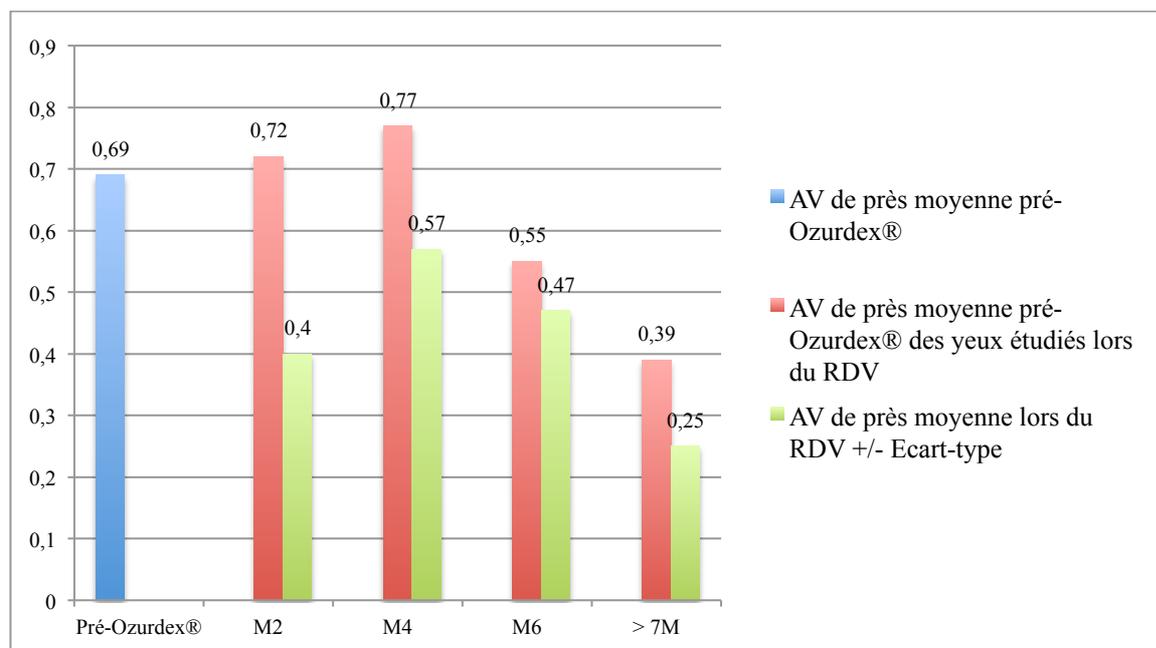
## 6 Etude de l'évolution de l'acuité visuelle de près

### 6.1 Résultats après une première injection d'Ozurdex® en échantillon complet

Nous traitons dans cette partie uniquement les résultats concernant la première injection d'Ozurdex®. Tous les yeux réinjectés sont au fur et à mesure exclus à chaque RDV.

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
Nombre d'yeux	27	21	17	14	5
AV de près moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors du RDV	-	0,72	0,77	0,55	0,39
AV de près moyenne lors du RDV +/- Ecart-type	0,69 +/- 0,37	0,40 +/- 0,24	0,57 +/- 0,32	0,47 +/- 0,25	0,25 +/- 0,09
Min - Max	0,18 - 2	0,18 - 0,88	0,18 - 1,03	0,18 - 1,08	0,18 - 0,36
Gain en logMar	-	0,32	0,2	0,08	0,14
% d'amélioration de l'AV de près		44%	25%	14%	35%

**Table 22 :** Evolution de l'acuité visuelle de près (exprimée en logMar), gain en LogMar et % d'amélioration de l'AV de près à chaque RDV.



**Figure 40 :** Evolution de l'acuité visuelle de près (exprimée en logMar) à chaque RDV

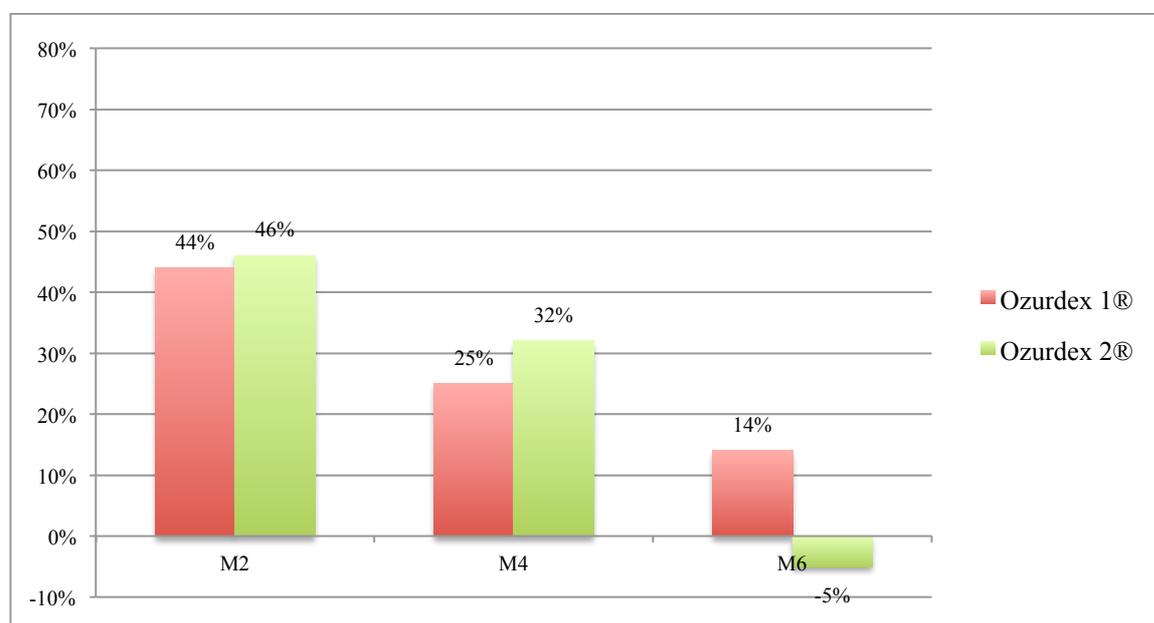
## 6.2 Résultats après une deuxième injection d'Ozurdex®

Nous avons étudié l'évolution de l'acuité visuelle de près pour la seconde injection d'Ozurdex®.

Nous n'étudions pas les résultats en relation avec la 3<sup>e</sup> injection en raison du trop faible effectif.

	Pré-Ozurdex®	M2	M4	M6	> 7M
Nombre d'yeux	10	6	8	4	1
AV de près moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés lors du RDV	-	0,6	0,67	0,7	0,36
AV de près moyenne lors du RDV +/- Ecart-type	0,68 +/- 0,29	0,32 +/- 0,12	0,45 +/- 0,28	0,74 +/- 0,33	0,58
Min - Max	0,18 - 1,03	0,18 - 0,5	0,18 - 0,96	0,36 - 1,18	-
Gain en logMar	-	0,28	0,22	-0,04	-0,22
% d'amélioration de l'acuité visuelle de près	-	46%	32%	-5%	-61%

**Table 23 :** Evolution de l'acuité visuelle de près (exprimée en logMar), gain en logMar et % d'amélioration de l'AV de près à chaque RDV pour l'Ozurdex® n°2



**Figure 41 :** Pourcentage d'amélioration de l'acuité visuelle de près lors de chaque RDV pour l'Ozurdex® 1 et 2

## 7 Etude de l'évolution de la PIO

Nous prendrons comme tranches d'HTIO significatives à étudier les yeux présentant une PIO  $\geq 25$  mmHg,  $\geq 30$  mmHg et  $\geq 35$  mmHg.

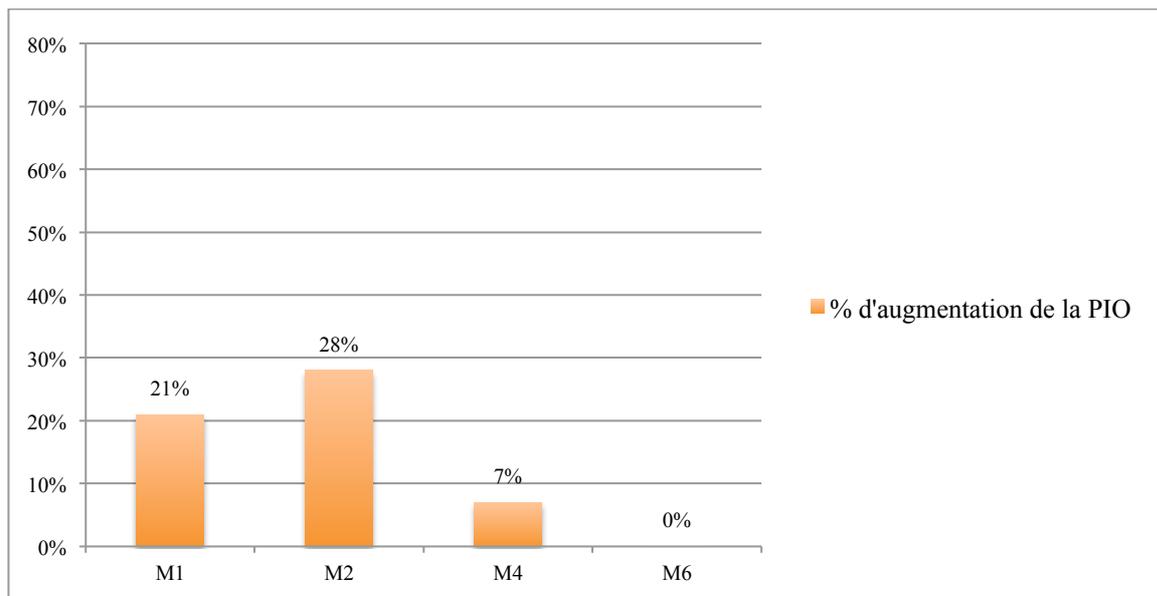
### 7.1 Résultats après une première injection d'Ozurdex®

Nous traitons dans cette partie uniquement les résultats concernant la première injection d'Ozurdex®. Tous les yeux réinjectés sont au fur et à mesure exclus à chaque RDV.

#### 7.1.1 Echantillon complet

	Pré-Ozurdex®	M1	M2	M4	M6
Nb d'yeux étudiés	27	20	21	19	16
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	14	14	13	13
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart- type (mmHg)	13 +/- 3	17 +/- 4	18 +/- 7	14 +/- 3	13 +/- 3
Min – Max (mmHg)	9 - 20	12 - 30	18 - 46	9 - 21	8 - 20
% d'augmentation PIO	-	21%	28%	7%	0%
nb d'yeux $\geq 25$ mmHg	-	1	1	0	0
% d'yeux $\geq 25$ mmHg	-	7%	5%	0%	0%
nb d'yeux $\geq 30$ mmHg	-	1	1	0	0
% d'yeux $\geq 30$ mmHg	-	7%	5%	0%	0%
nb d'yeux $\geq 35$ mmHg	-	0	1	0	0
% d'yeux $\geq 35$ mmHg	-	0%	5%	0%	0%

**Table 24 :** Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre et pourcentage d'yeux par tranches de PIO significatives



**Figure 42 :** Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV

Nous observons une augmentation de la PIO principalement jusqu'à 3 mois.

Mais au total, sur les 27 yeux, une HTIO  $\geq 30$  est retrouvée seulement sur un œil à M1, et une HTIO  $\geq 35$  est retrouvée seulement sur un autre œil à M2.

## 7.1.2 Sous-groupes

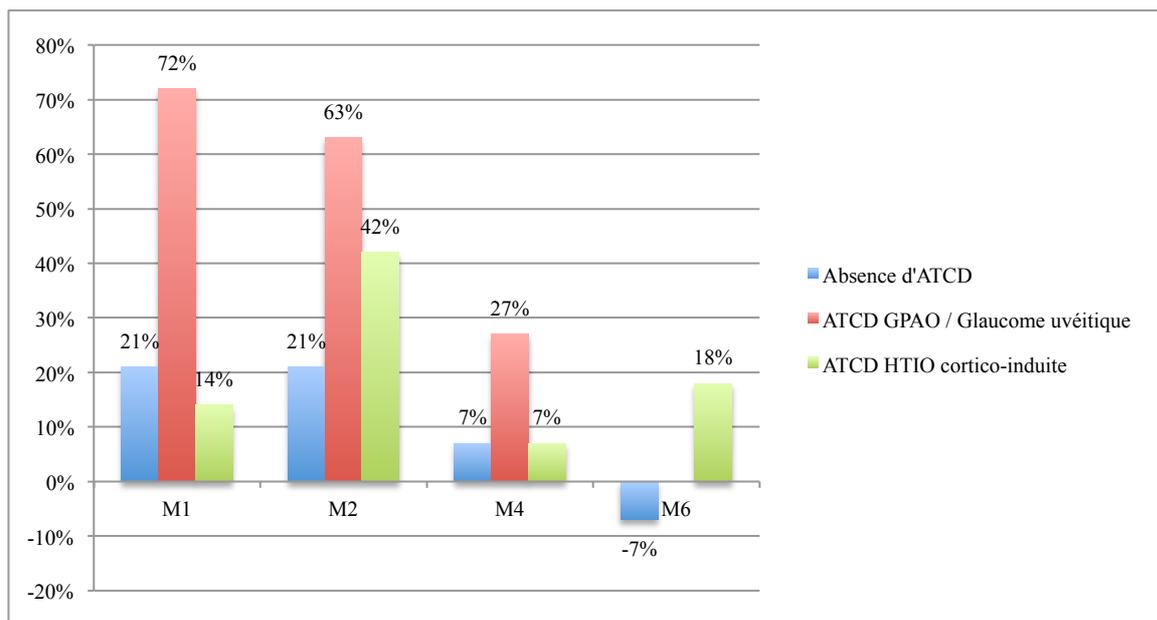
### 7.1.2.1 Antécédents d'HTIO et glaucomes

	Pré-Ozurdex®	M1	M2	M4	M6
<b>Sans ATCD</b>					
Nombre d'yeux étudiés	20	14	14	12	15
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	14	14	13	14
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart-type (mmHg)	14 +/- 3	17 +/- 5	17 +/- 9	14 +/- 3	13 +/- 3
Min – Max (mmHg)	9 - 20	12 - 30	10 - 46	9 - 21	8 - 20
% d'augmentation PIO	-	21%	21%	7%	-7%
Nombre d'yeux ≥ 25 mmHg	-	1	1	0	0
% d'yeux ≥ 25 mmHg	-	7%	7%	0%	0%
Nombre d'yeux ≥ 30 mmHg	-	1	1	-	-
% d'yeux ≥ 30 mmHg	-	7%	7%	-	-
Nombre d'yeux ≥ 35 mmHg	-	0	1	-	-
% d'yeux ≥ 35 mmHg	-	0%	7%	-	-
<b>ATCD GPAO / Glaucome uvéitique</b>					
Nombre d'yeux étudiés	2	2	2	2	-
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	11	11	11	-
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart-type (mmHg)	11 +/- 1	19 +/- 1	18 +/- 3	14 +/- 6	-
Min – Max (mmHg)	10 - 12	18 - 20	16 - 21	10 - 18	-
% d'augmentation PIO	-	72%	63%	27%	-
Nombre d'yeux ≥ 25 mmHg	-	0	0	0	-
<b>ATCD HTIO cortico-induite</b>					
Nombre d'yeux étudiés	5	4	5	5	1
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	14	14	14	11
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart-type (mmHg)	14 +/- 2	16 +/- 3	20 +/- 2	15 +/- 3	13
Min – Max (mmHg)	11 - 17	13 - 19	16 - 22	12 - 18	-
% d'augmentation PIO	-	14%	42%	7%	18%
Nombre d'yeux ≥ 25 mmHg	-	0	0	0	0

**Table 25 :** Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre et pourcentage d'yeux par tranches de PIO significatives pour chaque sous-groupe

A noter que les deux yeux présentant un GPAO et un glaucome uvéitique secondaire ont tous les deux été opérés de trabéculéctomie en pré-Ozurdex®.

Sur les cinq yeux présentant un antécédent d'HTIO cortico-induit, deux yeux étaient traités par traitement hypotonisant avant l'injection et un traitement hypotonisant préventif a été instauré pour deux autres.



**Figure 43 :** Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV pour chaque sous-groupe

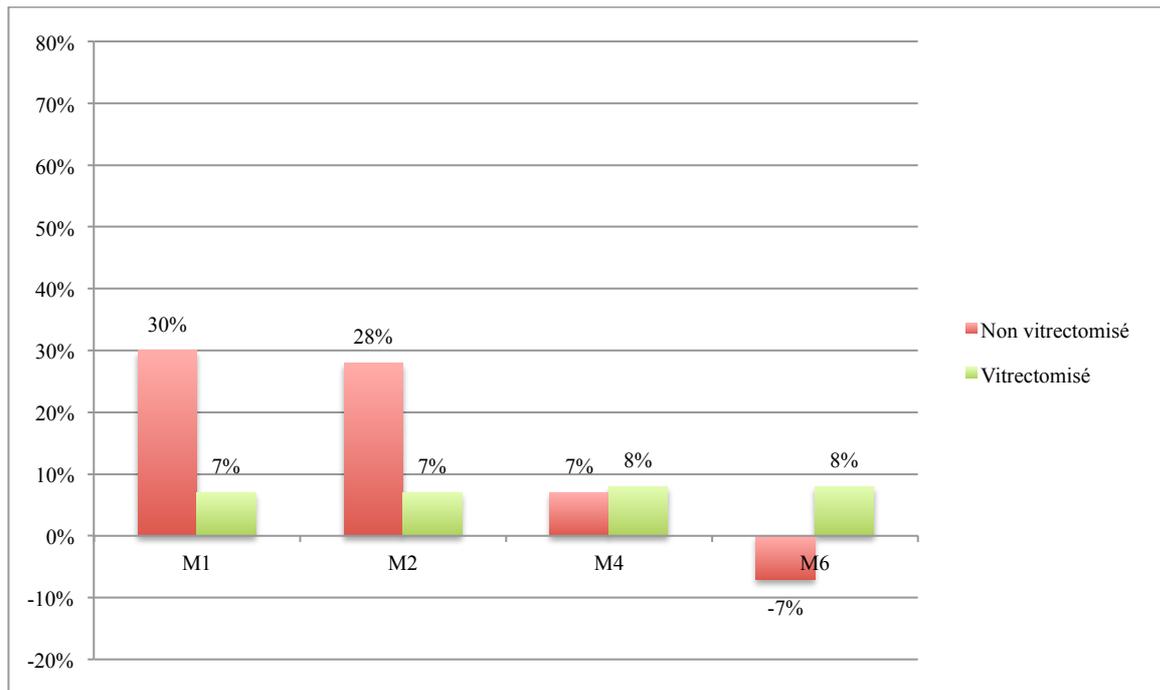
Malgré le fait que les 2 yeux présentant un antécédent de GPAO ou de glaucome uvéitique soient opérés, nous retrouvons tout de même une élévation de la PIO plus de trois fois supérieure à l'échantillon global.

Ce n'est cependant pas dans ce groupe que nous retrouvons les yeux ayant présenté des HTIO sévères  $\geq 30$  et  $\geq 35$  mmHg.

### 7.1.2.2 Statut vitréen

	Pré-Ozurdex®	M1	M2	M4	M6
<b>Non vitrectomisé</b>					
Nombre d'yeux étudiés	18	13	17	13	11
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	13	14	13	14
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart-type (mmHg)	13 +/- 2	17 +/- 4	18 +/- 7	14 +/- 3	13 +/- 2
Min – Max (mmHg)	10 - 20	13 - 30	12 - 46	10 - 21	8 - 17
% d'augmentation PIO	-	30%	28%	7%	-7%
Nombre d'yeux ≥ 25 mmHg		1	1	0	0
% d'yeux ≥ 25 mmHg		7%	7%	0%	0%
Nombre d'yeux ≥ 30 mmHg		1	1	-	-
% d'yeux ≥ 30 mmHg		7%	7%	-	-
Nombre d'yeux ≥ 35 mmHg		0	1	-	-
% d'yeux ≥ 35 mmHg		0	7%	-	-
<b>Vitrectomisé</b>					
Nombre d'yeux étudiés	9	7	4	6	5
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	14	14	12	12
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart-type (mmHg)	14 +/- 4	15 +/- 2	15 +/- 4	13 +/- 3	13 +/- 4
Min – Max (mmHg)	9 - 20	12 - 18	10 - 19	9 - 17	10 - 20
% d'augmentation PIO	-	7%	7%	8%	8%
Nombre d'yeux ≥ 25 mmHg	0	0	0	0	0

**Table 26 :** Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre et pourcentage d'yeux par tranches d'HTIO significatives pour chaque sous-groupe



**Figure 44 :** Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV pour chaque sous-groupe

Jusqu'à M2, nous retrouvons une augmentation de la PIO plus importante chez les patients non vitrectomisés.

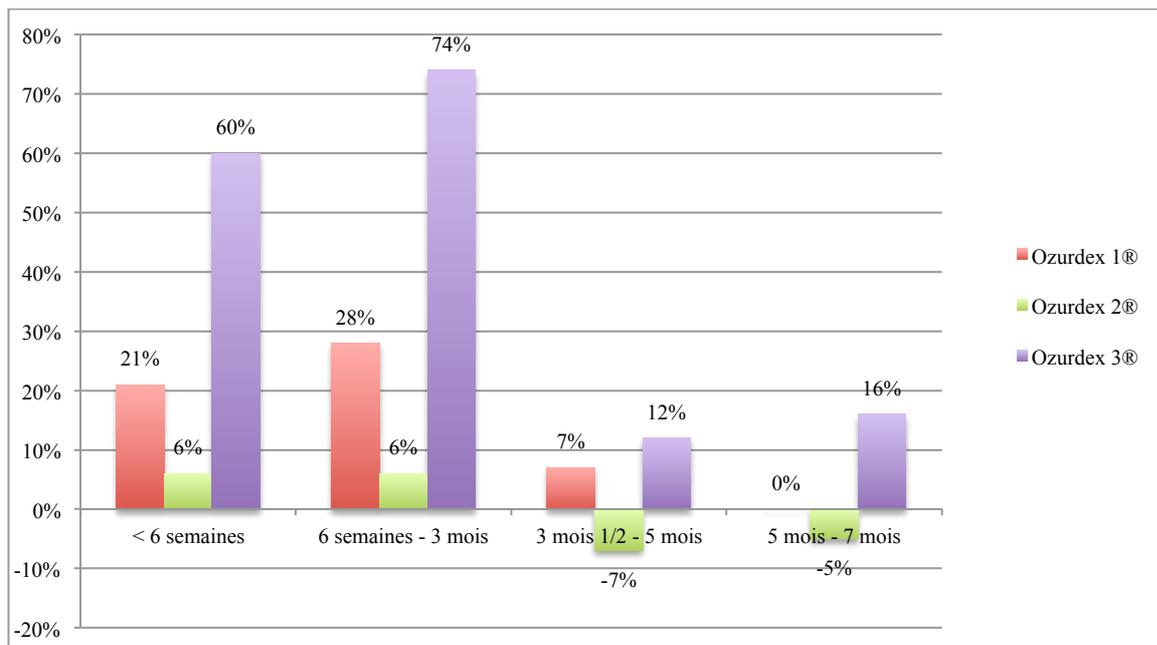
A noter cependant que les 2 yeux glaucomateux de la série et les 4 yeux présentant un antécédent d'HTIO cortico-induite sont non vitrectomisés.

## 7.2 Résultats après une deuxième et troisième injection d'Ozurdex®

Les résultats retrouvés pour la troisième injection sont présentés uniquement à titre informatif en raison du très faible effectif.

	Pré-Ozurdex®	M1	M2	M4	M6
<b>Ozurdex® n°2</b>					
Nombre d'yeux étudiés	11	7	7	10	1
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	15	15	14	17
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart-type (mmHg)	14 +/- 3	16 +/- 4	16 +/- 5	13 +/- 4	16
Min – Max (mmHg)	10 - 20	13 - 25	10 - 22	8 - 23	-
% d'augmentation PIO	-	6%	6%	-7%	-5%
Nombre d'yeux ≥ 25 mmHg	-	1	0	0	0
<b>Ozurdex® n°3</b>					
Nombre d'yeux étudiés	4	2	2	2	4
PIO moyenne pré-Ozurdex® des yeux étudiés (mmHg)	-	10	13,5	12,5	12
PIO moyenne des yeux à chaque RDV +/- Ecart-type (mmHg)	12 +/- 2	16 +/- 7	24,5 +/- 16	14 +/- 4	14 +/- 3
Min – Max (mmHg)	8 - 14	11 - 22	13 - 36	11 - 17	12 - 20
% d'augmentation PIO	-	60%	74%	12%	16%
Nombre d'yeux ≥ 25 mmHg	-	0	1	0	0
Nombre d'yeux ≥ 30 mmHg	-	-	1	-	-
Nombre d'yeux ≥ 35	-	-	1	-	-

**Table 27 :** Evolution de la PIO moyenne, % d'augmentation de la PIO et nombre d'yeux par tranches de d'HTIO significatives



**Figure 45 :** Pourcentage d'augmentation de la PIO à chaque RDV en fonction de l'injection

Dans l'étude des yeux présentant une deuxième injection, la PIO s'est beaucoup moins élevée au cours de la deuxième injection.

## **8 Résultats annexes**

### **8.1 Evolution de la thérapeutique systémique**

Chez les 5 patients (6 yeux) traités par corticothérapie systémique associée à un immunosuppresseur, il n'y a pas eu de modification de la thérapeutique systémique au cours du suivi pour 4 patients (5 yeux).

Pour le dernier patient, la corticothérapie systémique est restée identique au cours du suivi avec un changement de l'immunosuppresseur pour un autre au cours de l'Ozurdex® n°1. Il s'agissait d'un patient (n° 22) présentant une uvéite d'étiologie indéterminée sous Imurel® avant l'Ozurdex® n°1. Un changement par du méthotrexate a été décidé, mais n'a pas été plus actif.

Chez les 4 patients (5 yeux) traités par immunosuppresseur seul, il n'y a pas eu de modification pour 3 d'entre eux (4 yeux).

Pour le dernier patient, l'Ozurdex® a permis un arrêt de la thérapeutique immunosuppressive systémique. Il s'agissait d'un patient (n° 10) qui présentait une chorioretinite bilatérale asymétrique sous Cellcept® avant l'Ozurdex® n°1.

Pour le patient sous corticothérapie seule avant l'Ozurdex® 1, il s'agissait d'un patient atteint d'une uvéite bilatérale d'étiologie indéterminée, injecté à visée de sevrage de toute thérapeutique systémique car difficilement supportée (n° 25). L'Ozurdex® n'a pas permis de surseoir à une thérapeutique systémique et les corticoïdes per os ont dû être repris, suivi par du méthotrexate puis de l'Humira®.

## **8.2 Evolution de la thérapeutique hypotonisante locale**

Pour un œil traité par Bi-thérapie en pré-Ozurdex®, il a été permis une diminution en monothérapie au 3<sup>e</sup> Ozurdex®.

2 yeux ont nécessité l'introduction d'une thérapeutique au cours du 1<sup>e</sup> Ozurdex® qui sera conservée à l'identique par la suite pour l'un et sera augmentée au cours du 3<sup>e</sup> Ozurdex® pour l'autre.

2 yeux ont nécessité l'introduction préventive d'une thérapeutique hypotonisante qui sera conservée au cours des injections suivantes.

Aucune chirurgie hypotonisante n'aura été nécessaire au cours du suivi des différentes injections.

## **8.3 Evolution du cristallin**

Avant la première injection, 5 yeux étaient phakes à cristallin clair et 4 yeux présentaient une cataracte (18 yeux pseudophakes).

Sept de ces yeux n'ont bénéficié que d'une injection d'Ozurdex® étudiée. Sur ces 7 yeux, 2 ont présenté une aggravation de leur cataracte déjà existante et n'ont pas été opérés.

Deux de ces yeux ont quant à eux bénéficiés de 3 injections étudiées. Un œil présentait une cataracte avant la première injection et a été opéré au cours de l'injection n°1. L'autre œil ne présentait pas de cataracte avant l'injection n° 1 et a été opéré au cours de l'injection n°3.

Au total sur 9 yeux, 4 yeux (45%) ont présenté une aggravation ou une apparition de leur cataracte, dont 2 yeux (22%) ont été opérés.

Le seul œil à cristallin clair étudié sur 3 injections a été opéré au cours de la 3<sup>e</sup> injection, mais nous ne pouvons tirer de conclusion à partir d'un seul œil.

## **8.4 Autres effets secondaires**

Afin de déterminer le profil de sécurité du produit, nous avons recueilli d'autres effets secondaires (hors HTIO et évolution de la cataracte) possibles au cours des 3 injections, que sont : l'hémorragie sous-conjonctivale, l'hémorragie intra-vitréenne, les déchirures et décollements de rétine et l'endophtalmie.

Il s'avère qu'aucune de ces complications n'a été répertoriée au cours de toutes les injections étudiées.

## **PARTIE 4 : DISCUSSION, LIMITES ET PERSPECTIVES**

Les résultats en lien avec la troisième injection d'Ozurdex® ne seront pas discutés en raison du trop faible effectif étudié (4 yeux) et de l'absence de quelconque conclusion qu'il serait possible d'en tirer.

### **1 Evolution de l'épaisseur maculaire moyenne et durée d'efficacité**

#### **1.1 Première injection**

Dans notre étude, une première injection d'Ozurdex® semble efficace sur la réduction de l'EMM, avec 45% de réduction de l'EMM moyenne jusqu'à M2. A partir de M4, l'effet semble s'atténuer avec une réduction de l'EMM moyenne deux fois moins importante (21% à M4), mais conservation d'un résultat identique à M6.

Il en va de même concernant le taux d'yeux  $\leq 300$  microns au cours de chaque RDV. Nous retrouvons de nouveau cet effet important jusqu'à M2 avec 81% des yeux présentant une EMM  $\leq 300$  microns. A partir de M4, une nette diminution est observée avec moitié moins d'yeux présentant une EMM  $\leq 300$  microns (40%).

Il paraît tout de même exister, à partir de M4, une efficacité moins soutenue mais prolongée et stable avec :

- Une réduction de 21% de l'EMM moyenne à M4 et M6
- 40% des yeux présentant une EMM  $\leq 300$  microns à M4 et 52% à M6 (contre 14% en pré-injection)
- 33% seulement des yeux réinjectés après M4 (mais 59% des yeux après M6)

A noter que nous retrouvons un taux plus important d'yeux  $\leq 300$  microns à M6 comparativement à M4 (52% contre 40%), ce qui semble illogique. Ce résultat ne présume très certainement pas d'un meilleur effet à M6 qu'à M4, mais est probablement expliqué par :

- Une EMM moyenne initiale pré-Ozurdex® des yeux étudiés à M6 inférieure à celle retrouvée à M4 (465 $\mu$  contre 511 $\mu$ ), donc des yeux possiblement moins sévèrement atteints avant l'injection
- A M6, 9 yeux avaient déjà été réinjectés et exclus, ceux-ci correspondant possiblement à des yeux plus réfractaires.

Encore peu de données sont retrouvées dans la littérature à ce jour traitant de l'efficacité de l'Ozurdex® sur l'OM uvéitique et la plupart d'entre elles ne traitent que de faibles cohortes. Un des points forts de notre travail est d'utiliser un paramètre quantitatif précis, représenté par l'EMM mesurée par OCT, comme critère de jugement principal. En effet, les études retrouvées utilisent beaucoup l'acuité visuelle ou des données qualitatives de cotation de l'inflammation comme critère. De plus, même si cela paraît peu, nos 27 yeux étudiés placent notre étude dans les plus grosses cohortes traitant ce sujet.

Une grande étude prospective multicentrique étudiant l'Ozurdex® sur 76 yeux uvéitiques menée par *Lowder et al.* (étude HURON, phase III, « FDA approval ») retrouve une réduction de l'EMM de 28% à 2 mois et de 14% à 6 mois. Cet effet est inférieur à celui retrouvé dans notre étude (45).

*Miserocchi et al* ont mené une étude rétrospective portant sur 14 yeux uvéitiques, dans laquelle ils retrouvent une réduction de l'EMM moyenne de 54% à la fin du suivi (durée moyenne de suivi de 9 mois) (46). Cet effet, difficilement analysable dans la durée de l'injection, semblerait légèrement supérieur à notre étude.

Une autre étude rétrospective portant sur 6 yeux avec un suivi moyen de 5,25 mois menée par *Myung et al.* montre une amélioration de l'EMM sur 4 yeux, sans données chiffrées (47).

Une étude prospective plus récente présente comme critère de jugement principal l'étude de l'EMM moyenne à 1 mois après injection de 27 yeux uvéitiques. Cette étude menée par *Cao et al.* retrouve une réduction de l'EMM moyenne de 41,7% à 1 mois (43). Ce résultat est parfaitement concordant avec nos résultats.

Le travail rétrospectif proposé par *Tomkins-Netzer et al.* portant sur 38 yeux de 27 patients uvéitiques, retrouve une baisse moyenne de 263 $\mu$  à 1 mois (EMM pré-Ozurdex® non connue) avec une amélioration persistante de 127 $\mu$  à 6 mois (100 $\mu$  dans notre étude). Un OM persiste cependant pour 50% des yeux (48). Ces résultats semblent comparables aux nôtres. Cependant ce résultat à 6 mois est rapporté comme stable jusqu'à 12 mois pour une première injection seule. De plus, les auteurs considèrent l'Ozurdex® efficace pendant 6 mois, alors que notre étude et les données de la littérature considèrent l'activité comme non soutenue à partir de 3 à 4 mois.

Une étude rétrospective multicentrique Européenne très récente, proposée par *Zarranz-Ventura et al.*, portant sur 82 yeux de 63 patients (dont 59 yeux injectés afin de traiter un OMC) présente des yeux avec une moyenne de l'EMM pré-Ozurdex® très comparable à notre travail (462 $\mu$  contre 485 $\mu$  respectivement). Les auteurs retrouvent une amélioration de l'EMM de 43% à 1 mois, de 32% à 3 mois et de 21% à 6 mois pour les 59 yeux traités pour OMC. Cependant, dans cette étude, les résultats d'une première injection et des suivantes ne sont pas séparés. Par conséquent, nous ne savons pas si les résultats obtenus à 6 mois (concernant 44 yeux) sont la conséquence d'une ou plusieurs injections (49).

Notre étude retrouve une amélioration de l'EMM légèrement supérieure à M2 et strictement identique à M6. Les résultats de cette étude semblent être concordants avec les nôtres concernant la première injection.

Les auteurs de cet article considèrent, comme nous, les résultats à 3 et 6 mois comme non soutenus (49).

Nous ne retrouvons pas d'article relatant l'évolution chiffrée par l'OCT de l'EMM moyenne après injection de triamcinolone pour comparaison. L'étude de *Kok et al.* relève seulement une amélioration de l'EMM moyenne sans précision (33).

## 1.2 Deuxième injection

Dans notre travail, les résultats obtenus après étude d'une deuxième injection d'Ozurdex® montrent un effet anatomique sur l'EMM relativement similaire à une première injection jusqu'à M2, avec une réduction moyenne de l'EMM de 39% au cours d'une deuxième injection contre 45% au cours d'une première.

De même, 71% des yeux ont une  $EMM \leq 300$  microns jusqu'à M2 au décours d'une deuxième injection contre 81% au décours d'une première injection.

Par contre, l'effet moindre mais présent observé à M4 et M6 au décours d'une première injection n'est pas retrouvé après une deuxième injection.

En effet, pour une réduction moyenne de l'EMM de 21% observée à M4 et M6 au décours d'une première injection, nous retrouvons après une deuxième injection :

- Une réduction moyenne de l'EMM de seulement 4 % à M4
- Une augmentation moyenne de l'EMM de 4% à M6

De même, concernant le taux d'yeux présentant une  $EMM \leq 300$  microns, nous retrouvons au cours d'une deuxième injection :

- Seulement 10% des yeux à  $M4 \leq 300$  microns (contre 40% pour une première injection)
- Seulement 20% des yeux à  $M6 \leq 300$  microns (contre 52% pour une deuxième injection)

Cependant, ces résultats sont à mettre en parallèle avec les taux d'yeux réinjectés après chaque RDV, qui sont sensiblement les mêmes qu'après une première injection, à savoir :

- 36% des yeux réinjectés après M4 (contre 33% après une première injection)
- 54% des yeux réinjectés après M6 (contre 59% après une première injection)

Ce taux de réinjection est probablement en rapport avec la MAVAC, qui comme nous le verrons plus loin, semble être améliorée de manière plus prolongée que l'EMM moyenne après une deuxième injection (au moins jusqu'à M4).

Très peu d'études s'intéressent à l'effet de plusieurs injections d'Ozurdex® dans les uvéites. Les points forts de notre étude sont l'évaluation du taux de réinjection après chaque injection, l'évaluation du délai de réinjection et la séparation des résultats des différentes injections répétées.

Une étude récente menée par *Sorkin et al.* porte sur l'évaluation de l'injection de plusieurs Ozurdex® sur des yeux présentant un OMC persistant de causes différentes (diabète, occlusion de veine centrale de la rétine, uvéites). L'étude porte sur 37 yeux dont 7 uvéites. Ils rapportent que le groupe des uvéites présente une résolution de l'OM plus rapide que dans les autres groupes (2 semaines) (50). Ce constat rejoint celui de *Miserocchi et al.* (46).

De plus ils constatent que les yeux uvéitiques présentent une période post-injection sans œdème plus longue (20 semaines) avec un effet similaire pour des injections répétées (50).

Nous ne retrouvons pas ce résultat dans notre étude, avec un taux d'yeux  $\leq 300$  microns beaucoup plus bas dès M4 après une deuxième injection qu'après une première.

L'étude de *Tomkins-Netzer et al.* comporte un sous-groupe de 24 yeux uvéitiques injectés à plusieurs reprises (48). Ils retrouvent une réponse identique à la première injection après chaque injection répétée, et une durée d'efficacité moyenne de 6 mois. Ces résultats ne vont pas dans le sens de notre étude, puisque nous retrouvons seulement 20% des yeux  $\leq 300$  microns à M4 pour une deuxième injection.

L'étude récente de *Zarranz-Ventura et al.* retrouve pour les yeux injectés pour un OM, une moyenne de l'EMM quasi identique à M12 (355 $\mu$ ) et à M6 (366 $\mu$ ). Il est difficile de comparer leurs résultats à M12 avec notre travail, car nous ne savons pas combien d'injections sont concernées, les résultats des différentes injections étant mélangés dans leur étude. Cependant ces auteurs rapportent une efficacité similaire entre première et deuxième injection, ce qui n'est pas notre cas (49).

En terme de taux et de délai de réinjection, *Zarranz-Ventura et al.* retrouvent pour la totalité des yeux suivis sur 12 mois (54 yeux), la nécessité d'une seconde injection dans une moyenne de 6,6 mois pour environ 50% des yeux (49). Nous retrouvons dans notre étude un taux d'yeux réinjectés de 33% à M4 et 59% à M6. Un peu plus d'yeux ont donc été réinjectés dans notre cohorte, possiblement un peu plus rapidement.

Pour les yeux réinjectés une troisième fois, les auteurs rapportent un délai moyen de réinjection de 11 mois après la première IVT. Notre étude retrouve des taux et des délais de réinjections identiques après une première et une deuxième IVT, 11 mois paraissent donc être légèrement plus précoces que dans notre étude.

### **1.3 Etude en sous-groupes au décours d'une première injection**

Du fait du faible effectif composant les différents sous-groupes, nous n'apporterons que des observations, sans possibilité d'évoquer une quelconque significativité.

Concernant les différents types d'OM, il semble que la réduction de l'EMM soit discrètement moins importante pour les OMC à partir de M4 que pour les autres types d'OM, mais la différence est faible.

Du point de vue étiologique, il semble que la diminution de l'EMM moyenne soit la plus importante et la plus prolongée pour les uvéites sarcoïdiques. Les groupes VKH et Behçet ne sont cependant composés que de seulement 2 yeux, les résultats sont donc peu informatifs. Il semble difficile de retirer des différences en termes de durée d'efficacité en fonction de l'étiologie. Il existe peut-être un effet plus prolongé concernant les uvéites sarcoïdiques.

Concernant le statut vitréen, à M2, le nombre d'yeux  $\leq 300$  microns est plus important dans le groupe des yeux non vitrectomisés. A partir de M4, il n'existe plus de différence notable. Un résultat assez identique est retrouvé concernant le pourcentage de diminution de l'EMM (avec un léger avantage dans le groupe des patients non vitrectomisés).

Hormis une différence retrouvée dans les premiers temps d'action du produit, il semble donc que l'efficacité et la durée d'action de l'Ozurdex® soit relativement similaire quel que soit le statut vitréen.

Ces résultats sont en accord avec la littérature, quel que soit le type d'OM, uvéitique ou diabétique (43,51,52).

## EN CONCLUSION :

### Evolution de l'EMM et durée d'efficacité d'une première injection :

L'étude de l'évolution de l'EMM moyenne après une première injection retrouve une forte amélioration jusqu'à 3 mois (45% de diminution de l'EMM et 81% d'yeux  $\leq 300$  microns) puis une nette diminution d'efficacité, avec maintien d'une activité moindre jusqu'à 6 mois (21% de diminution de l'EMM à M4 et M6).

Ces résultats sont concordants avec la littérature dans laquelle nous retrouvons une efficacité soutenue jusqu'à 3 à 4 mois. La seule discordance est observée avec l'étude de *Tomkins-Netzer et al.* qui considère l'efficacité comme soutenue pendant 6 mois.

### Efficacité comparée entre les différentes injections sur l'évolution de l'EMM :

Après une deuxième injection d'Ozurdex®, nous retrouvons un effet similaire à la première IVT jusqu'à 3 mois (39% de diminution de la moyenne des EMM et 71% d'yeux  $\leq 300$  microns) puis une diminution drastique d'efficacité non retrouvée pour une première IVT (seulement 4% d'amélioration de la moyenne des EMM à M4).

Ce résultat semble discordant avec ceux observés dans la littérature qui avance une efficacité similaire après chaque injection. Cependant, l'effectif est inférieur dans notre travail que dans celui de *Tomkins-Netzer et al.* et *Zarranz-Ventura et al.*.

### Taux et délai de réinjection :

En termes de taux de réinjection, pour une première ou deuxième IVT, nous retrouvons environ 35% des yeux réinjectés après M4 et 55% des yeux après M6. Des injections multiples semblent nécessaires dans un peu plus de 50% des cas.

Ces résultats sont sensiblement identiques à l'étude de *Zarranz-Ventura et al.*.

## 2 Evolution de l'acuité visuelle

### 2.1 Première injection

Dans notre étude, le pourcentage d'amélioration de la MAVAC semble relativement identique de loin et de près et semble être prolongé dans une moindre mesure jusqu'à M6. Cependant, l'amélioration est deux fois supérieure à M2 qu'à M6 pour la MAVAC de loin et trois fois supérieure pour l'acuité visuelle de près. En effet, nous retrouvons une amélioration de 34% de la MAVAC de loin à M2 et de 17% à M6.

Le taux d'yeux présentant une acuité visuelle  $\geq 5/10$  semble lui rester constant, avec 50% des yeux à M2 et 64% des yeux à M6.

A noter, un fort taux d'yeux présente une MAVAC  $\geq 5/10$  à M6 pour un faible pourcentage d'amélioration d'acuité visuelle. A l'image de l'EMM, l'acuité visuelle initiale pré-Ozurdex® des yeux étudiés à M6 (0,46 logMar = entre 3,5 et 4/10) est 19% meilleure que celle de l'échantillon total.

Nos résultats sont difficilement comparables à l'étude de *Lowder et al.* (étude HURON), de *Williams et al.* et de *Miserocchi et al.* car l'amélioration de la MAVAC dans leurs études est exprimée en nombre de lettres ETDRS (45,46,53).

*Lowder et al.* retrouvent une amélioration  $\geq 15$  lettres chez 48% des patients à 2 mois et 38% des patients à 6 mois.

Ils retrouvent, comme nous, une amélioration de la MAVAC supérieure à 2 mois comparée à M6, avec une amélioration moyenne de 13,5 lettres et 10,5 lettres respectivement (45).

*Williams et al.* retrouvent une amélioration  $\geq 15$  lettres pour 53,8% des patients à 3 mois et 38,5% des patients à 6 mois (53).

*Miserocchi et al.* retrouvent une amélioration moyenne de la MAVAC de 3,3 lignes à la fin du suivi (46).

L'étude récente de *Cao et al.* retrouve une amélioration à 3 mois de 31% de la MAVAC (43). Résultat concordant avec notre étude qui retrouve une amélioration de 34% à M2.

L'étude de *Zarranz-Ventura et al.* retrouve une amélioration de la MAVAC de 27% à 3 mois et 11% à 6 mois après une première injection (49). Ce résultat est légèrement inférieur à ce que nous retrouvons, à savoir 34% et 17% d'amélioration respectivement.

Pour comparaison avec les IVT de Triamcinolone, nous reprenons la plus grosse série de la littérature menée par *Kok et al.* dans le traitement des OMC uvéitique (33). Dans cette étude, il est retrouvé une amélioration de l'acuité visuelle de 40% à 1 mois en moyenne. Ce résultat est difficilement comparable car nous n'étudions l'acuité visuelle seulement après 1 mois 1/2, mais reste relativement proche du nôtre.

Pour comparaison avec l'implant de fluocinolone (Retisert®, non disponible en France), l'acuité visuelle dans une étude sur 3 ans randomisée, multicentrique retrouve une amélioration  $\geq 15$  lettres dans 21% des cas à 34 semaines après implantation (35).

Au total, les résultats en termes de MAVAC sont difficilement comparables à la littérature du fait du faible nombre d'études exprimant leurs résultats en logMar. Mais dans l'ensemble, les résultats semblent proches des résultats retrouvés dans les différents articles.

## **2.2 Deuxième injection**

Au cours d'une deuxième injection, l'effet d'amélioration sur l'acuité visuelle égale voire dépasse celui d'une première injection jusqu'à M4, de loin comme de près (ce qui n'est pas le cas sur le plan anatomique, discordant donc avec l'EMM).

A partir de M6 cependant, la MAVAC moyenne semble être moins bonne que l'acuité visuelle pré-Ozurdex®. Ce résultat n'était pas retrouvé au décours d'une première injection, pour laquelle l'effet semblait se prolonger jusqu'à M6.

Cependant il semble exister davantage d'yeux présentant une MAVAC  $\geq 5/10$  après une deuxième injection.

*Tomkins-Netzer et al.* retrouvent une amélioration de la MAVAC identique pour une première et une deuxième injection.(48) *Zarranz-Ventura et al.* retrouvent une efficacité identique en terme d'acuité visuelle entre les différentes injections en cas de d'injections multiples jusqu'à 12 mois (49). Nous ne retrouvons une amélioration similaire entre les IVT que jusqu'à M4 pour la deuxième injection.

De plus, comme nous le disions plus haut, l'amélioration de l'acuité visuelle persiste à M4 alors que nous retrouvons une chute de l'efficacité anatomique sur l'EMM moyenne au cours de ce même RDV. Ceci amène à un taux de réinjection quasi similaire entre l'injection n°1 et 2 à chaque RDV, alors que l'EMM ré-augmente plus tôt. Il existe donc une discordance anatomo-clinique, qui est retrouvée dans l'étude proposée par *Zarranz-Ventura et al.* dans les mêmes délais, à savoir après 3 mois (49).

## **2.3 Etude en sous-groupe au décours d'une première injection**

### ***2.3.1 Altération de la ligne IS/OS et atrophie de la rétine externe***

Nous avons étudié au cours de la première injection le sous-groupe de patients présentant une atrophie de la rétine externe avec altération de la ligne IS/OS sur l'OCT.

Comme attendu, l'acuité visuelle de ces patients est beaucoup plus basse que celle de l'échantillon global. Mais le pourcentage d'amélioration de leur acuité visuelle est conséquent, puisque plus important que celui de l'échantillon général et plus stable dans la durée.

Même si l'acuité visuelle obtenue est beaucoup moins bonne que celle obtenue pour l'échantillon global, l'amélioration chiffrée est plus importante et l'aide apportée à ces patients est non négligeable.

### **2.3.2 Facteurs confondants**

Bien que l'acuité visuelle soit moins bonne en pré-Ozurdex® dans le groupe présentant des facteurs confondants, nous observons une meilleure acuité visuelle après Ozurdex® à tous les RDV. Le pourcentage d'amélioration est lui aussi meilleur à tous les RDV.

Nous aurions en effet pu penser que la présence de facteurs diminuant l'acuité visuelle limiterait l'action des résultats en termes d'acuité visuelle.

Pour expliquer cet effet nous pouvons évoquer :

- Un effet anti-inflammatoire sur une hyalite ou un tyndall de chambre antérieure important, en plus de l'action sur l'OM, avec amélioration de la clarté des milieux
- Le développement plus lent de la cataracte
- Un trop faible effectif et un résultat non interprétable car non significatif

### **EN CONCLUSION :**

#### Amélioration de la MAVAC après une première injection :

Nous retrouvons une amélioration de la MAVAC deux fois supérieure à M2 (34% d'amélioration) par rapport à M6 (17% d'amélioration). Ce résultat est parfaitement concordant avec la littérature. Le taux d'yeux  $\geq 5/10$  est lui stable de M2 à M6 (aux alentours de 50%).

#### Efficacité comparée entre les différentes injections sur l'amélioration de la MAVAC :

Au cours d'une deuxième injection, les résultats semblent identiques à une première jusqu'à M4 puis à M6 une dégradation de l'acuité visuelle est notée. Cette évolution suit celle de l'épaisseur maculaire, avec cependant une amélioration plus prolongée. Encore une fois, les résultats après une deuxième injection sont discordants avec la littérature, les différents auteurs retrouvant une efficacité similaire entre les différentes injections.

### 3 Sécurité d'emploi de l'Ozurdex®

#### 3.1 Evolution de la PIO

##### 3.1.1 Première injection

L'augmentation moyenne de la PIO est retrouvée la plus importante à M2 (28% d'élévation de la PIO moyenne), légèrement plus importante qu'à M1 (21% d'élévation de la PIO moyenne).

A partir de M4, la PIO a pratiquement retrouvé son niveau pré-Ozurdex® (7% d'élévation de la PIO moyenne) et à M6 nous retrouvons complètement le niveau basal.

Seul un œil a présenté une HTIO  $\geq 30$  mmHg et un autre  $\geq 35$  mmHg, parfaitement contrôlé par traitement hypotonisant local. Au total, 2 yeux (7,4%) ont présenté un pic d'HTIO  $\geq 25$  mmHg.

*Lowder et al.* retrouvent la présence d'une HTIO  $\geq 25$  mmHg dans 7,1% des cas et une HTIO  $\geq 35$  mmHg dans moins de 5 % des cas, sans nécessité de chirurgie. Cependant, les patients considérés comme « corticoïdes-répondeurs » ont été exclus de l'étude alors qu'ils sont inclus dans la nôtre (45).

*Williams et al.* quant à eux retrouvent une HTIO  $\geq 25$  mmHg dans 30,7% des cas, sans chirurgie nécessaire (53).

*Miserocchi et al.* montrent une HTIO transitoire  $\leq 30$  mmHg dans 25 % des cas, sans chirurgie nécessaire.

Dans l'étude de *Zarranz-Ventura et al.*, une élévation de 22% est retrouvée à 1 mois, 12% à 3 mois et 2% à 6 mois (49). Ces résultats sont relativement comparables à notre étude (sauf pour M2), retrouvant 21% d'élévation de la PIO à M1, 28% d'élévation à M2 et 0% à M6.

Une méta-analyse portant sur l'analyse de l'HTIO après IVT de triamcinolone, implant de fluocinolone (Retisert®) et implant de dexaméthasone (Ozurdex®) retrouve : (22)

- Une HTIO  $\geq 21$  mmHg ou une élévation de la PIO  $\geq 10$  mmHg dans 32,1% des 3654 yeux étudiés après IVT de 4mg/0,1 mL de Triamcinolone
- Une HTIO  $\geq 21$  mmHg ou une élévation de la PIO  $\geq 10$  mmHg dans 65,9% des 190 yeux injectés par du Retisert®
- Une HTIO  $\geq 25$  mmHg ou une élévation de la PIO  $\geq 10$  mmHg dans 15,3% des 746 yeux injectés par de l'Ozurdex®

Avec seulement deux yeux ayant passé la limite des 25 mmHg, nous sommes en dessous des résultats de cette méta-analyse et très en dessous des résultats rapportés pour les IVT de Triamcinolone.

En revanche notre étude concorde avec cette méta-analyse qui avance que le pic de PIO pour l'Ozurdex® est retrouvé à 60 jours après l'injection (22). C'est à M2 que nous retrouvons le maximum d'élévation de PIO (élévation de 28% par rapport à la PIO moyenne pré-injection).

L'utilisation d'une injection d'Ozurdex® dans les occlusions de branches veineuses (OBVR) et les occlusions de veines centrales de la rétine (OVCR) permet de retrouver, dans une étude de phase III (étude GENEVA), un pic d'HTIO  $\geq 25$  mmHg dans 16% des yeux à 2 mois et un retour à la PIO basale à 6 mois.

Ce résultat semble montrer que l'HTIO post-Ozurdex® semble être identique entre les occlusions veineuses et les uvéites. Mais cela pourrait être cependant expliqué par une diminution de l'HTIO secondaire à l'inflammation intraoculaire éventuelle. Il est donc difficile de tirer des conclusions de cette comparaison.

### ***3.1.2 Deuxième injection***

La PIO semble moins s'élever au cours du deuxième Ozurdex® dans notre étude. Ceci est probablement lié au fait que les patients ayant présenté une HTIO lors de la première injection bénéficient d'un traitement préventif hypotonisant.

### **3.1.3 *Sous-groupes***

Dans le groupe connu pour présenter un GPAO ou un glaucome uvéitique, la PIO s'est élevée 3 fois plus que dans le groupe ne présentant pas d'ATCD au cours des 5 premiers mois.

Dans le sous-groupe connu pour présenter une HTIO cortico-induite, l'élévation n'est pas beaucoup plus importante que dans le groupe sans antécédent (ATCD), sauf à M2. Il existe possiblement une plus forte variation de PIO.

#### **EN CONCLUSION :**

Le pic de PIO est observé à M2, avec 28% d'élévation dans notre étude. Ce résultat concorde avec les données de la littérature qui place le pic de à 60 jours.

Seuls deux patients ont présentés une HTIO  $\geq 30$  mmHg, parfaitement contrôlée par un traitement médical. Aucun traitement chirurgical n'a été nécessaire. Ces données sont classiquement retrouvées dans tous les travaux.

Notre travail semble avoir montré moins d'HTIO que dans la littérature, mais l'effectif est faible en comparaison de la méta-analyse traitant le sujet.

### 3.2 Evolution de la cataracte

Notre étude, portant sur 9 yeux phakes dont 4 cataractés, rapporte une aggravation ou une apparition d'une cataracte pour 4 yeux (45%) dont 2 opérés. Ce résultat semble au-dessus de ceux observés dans la littérature, mais l'effectif d'yeux phakes était relativement faible et comportait pour presque moitié des yeux cataractés avant la première injection.

*Lowder et al.* ont retrouvé 15% d'apparition de cataracte à 6 mois dont 1 œil opéré (45).

*Miserocchi et al.* n'ont pas rapporté d'évolution de la cataracte (46).

*Tomkins-Netzer et al.* (48), qui étudient des injections répétées sur 24 yeux uvéitiques, retrouvent une progression d'une cataracte sous-capsulaire postérieure sur 2 yeux, sans nécessité de chirurgie, soit deux fois moins que notre étude.

Dans la plus grande étude sur l'évaluation du Retisert® (non disponible en France), la cataracte a dû être opérée chez 93% des yeux après 3 ans de suivi (35).

## 4 Ozurdex® et traitement systémique

Sur la totalité des 27 yeux étudiés, nous avons observé :

- Un changement d'immunosuppresseur pour un autre
- Un arrêt d'immunosuppresseur
- Pas d'arrêt possible de la thérapeutique systémique chez le patient pour qui l'injection d'Ozurdex® était l'objectif

Au total, devant le faible effectif, le caractère secondaire du relevé des traitements systémiques et le caractère rétrospectif de l'étude, il paraît très difficile d'apporter une conclusion sur la possibilité de surseoir à un traitement systémique par injection d'Ozurdex® seule.

## 5 Limites et perspectives de l'étude

### 5.1 Limites

La principale limite de l'étude présentée ici est bien sûr le faible effectif étudié, qui ne permet pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Les sous-groupes qui ont pu être constitués sont eux aussi d'effectif très réduit, difficilement comparables, avec impossibilité de tirer des conclusions de leur analyse. L'analyse d'une deuxième injection ne concerne que moins de la moitié du groupe étudié pour une première injection et la troisième injection uniquement 4 yeux. Une conclusion sur l'efficacité ou non d'injections répétées est donc difficile à apporter.

Cette étude comporte aussi toutes les limites d'un travail rétrospectif, avec exposition à de nombreux biais d'informations. Notamment, en raison de l'absence de protocole standardisé, les patients n'étaient pas tous revus à des dates post-injections précises. Cette non exhaustivité des données, en plus du faible effectif, nous a poussés à rester strictement descriptif sans utiliser d'analyse statistique plus poussée. Aucun appariement sur le sexe, l'âge ou autre donnée n'a été réalisé. De plus, le caractère rétrospectif avec suivi variable a affecté l'estimation de la durée d'efficacité de l'injection.

L'analyse de l'EMM n'est pas sujette à beaucoup de biais, notamment du fait de l'utilisation d'un SD-OCT dont la mesure est reproductible, objective et qu'aucun autre élément ne vient interférer dans son interprétation vis à vis de l'affection inflammatoire causale.

Par contre, l'analyse de l'acuité visuelle amène d'importants biais de confusions. En effet, au vu des nombreuses conséquences sur l'ensemble des tissus oculaires et des séquelles possibles des uvéites, l'acuité visuelle (certes objectif final du traitement pour le patient) n'est pas un bon reflet de l'efficacité du produit sur l'œdème maculaire.

De plus, dans notre étude nous incluons les deux yeux en cas d'atteinte bilatérale, ce qui peut-être à l'origine de biais du fait de la corrélation entre les deux yeux.

Nous n'avons de plus pas étudié la hyalite, bien que dans la plupart des études (et même des protocoles pharmaceutiques) le degré de hyalite constitue l'élément d'étude principal. Mais avec l'utilisation de l'OCT, il est certain qu'il est plus fiable de juger l'efficacité d'un traitement anti-inflammatoire sur des mesures objectives que sur des mesures subjectives à la lampe à fente. Ceci nous empêche de comparer notre étude à la plus grosse étude concernant l'utilisation de l'Ozurdex® dans les uvéites. En effet, l'étude HURON prenait comme critère de jugement principal la proportion des yeux présentant un haze vitréen côté à 0 après 8 semaines.

## 5.2 Perspectives

La diversité des traitements essayés et retrouvés dans la littérature montre à quel point l'œdème maculaire uvéitique est difficile à prendre en charge, mais aussi à quel point il suscite l'intérêt. C'est dans cette optique que nous observons le développement de nouvelles modalités thérapeutiques toujours plus efficaces et sécuritaires.

Cette nouvelle voie constituée par les implants intra-vitréens à libération prolongée ouvre de nouvelles perspectives de traitement plus prolongé, puissant et sécuritaire dans les uvéites.

Un nouvel implant à base de fluocinolone (Iluvien, Alimera Sciences, Alpharetta, GA) bientôt disponible en France, montre des résultats prolongés dans le traitement de l'œdème maculaire du diabétique. Il sera probablement utilisable dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique.

D'autres implants composés d'autres polymères sont en cours de développement. De nouvelles technologies de délivrance de produits actifs, tels que les cellules encapsulées (Neurotech) ou les nanoparticules fabriquées à partir de cristaux photoniques chargés d'une drogue médicale, sont en train de voir le jour.

L'Ozurdex® et les corticoïdes en général ne sont pas non plus les seuls traitements envisageables en utilisation locale dans les uvéites. De petites études peu nombreuses, citées dans l'introduction, rapportent l'utilisation d'agents tels que le méthotrexate, les anti-TNF $\alpha$  et la ciclosporine. Ces molécules semblent avoir leur place à jouer dans la multitude de traitements bientôt disponibles.

De nombreuses études sont cependant encore nécessaires afin de déterminer la place de chacun des traitements systémiques et locaux, disponibles et futurs, pour amener à une conduite à tenir solide et reproductible.

De plus, dans la littérature, nous retrouvons des exemples d'utilisation de l'Ozurdex® dans les uvéites pédiatriques avec le même résultat en termes d'efficacité et de tolérance que chez l'adulte. Ceci promet des perspectives intéressantes, notamment à visée d'épargne thérapeutique systémique afin de limiter les effets secondaires trop importants de ces traitements dans cette population pédiatrique (54,55). Une autre utilisation pédiatrique rapportée dans un case report consiste en l'utilisation de l'Ozurdex® en pré-opératoire de cataracte secondaire à une uvéite par arthrite chronique juvénile. Les auteurs avancent un résultat probant et sans effets secondaires majeurs (56).

Il est bien entendu important de noter que l'utilisation de ce dispositif ne se limite pas au traitement des uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses. Il est efficace dans les œdèmes maculaires liés à une occlusion veineuse, liés à un syndrome d'Irvine-Gass, liés à un diabète déséquilibré. Il permet le traitement d'une hyalite non infectieuse et apparaît comme un traitement d'appoint dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

## CONCLUSION

L'œdème maculaire est rapporté comme étant la principale cause de cécité et détérioration de la meilleure acuité visuelle avec correction secondaire aux uvéites. Son traitement difficile, en raison de son caractère chronique et récidivant, amène le plus souvent à l'utilisation de traitements systémiques aux effets secondaires majeurs.

Après l'avènement de l'OCT, nous aidant par sa capacité de diagnostic et de suivi, nous voyons apparaître de nouveaux traitements locaux présentant un profil plus sécuritaire sur le plan systémique pour le patient. Ces nouvelles pratiques d'injections intra-vitréennes ont cependant vu arriver de nouveaux effets secondaires, notamment dans le cas d'utilisation de corticoïdes, avec des hypertopies cortico-induites et l'apparition rapide de cataracte sous-capsulaire postérieure.

L'Ozurdex® semble être un des premiers traitements locaux à combiner une efficacité notable sur l'inflammation et l'œdème maculaire, avec une sécurité d'emploi reconnue sur une première injection.

Notre étude confirme les données de la littérature en termes d'efficacité sur l'œdème maculaire uvéitique d'une première injection d'Ozurdex®, ainsi que de tolérance vis-à-vis de l'hypertonie cortico-induite relativement faible. Elle ne permet cependant que peu d'avancées concernant son utilisation répétée en raison du faible effectif et du caractère rétrospectif de celle-ci.

Son utilisation seule semble particulièrement indiquée dans les cas d'atteintes unilatérales ou sans manifestations systémiques associées. Mais notre étude a retrouvé qu'en cas de nécessité de traitement systémique, il paraît difficile d'arrêter celui-ci. Par contre, son utilisation en traitement de supplément afin de diminuer les doses et les effets systémiques des traitements semble judicieuse.

De plus, notre étude retrouve une efficacité d'action, certes pendant les 6 mois annoncés, mais avec une baisse d'efficacité entre 3 et 4 mois après l'injection. Peut-être un implant de fluocinolone (Illuvien®), promettant une durée d'action plus longue, permettra de conserver un effet thérapeutique sans nécessité de réinjections itératives. Cet effet sera recherché en particulier chez les patients présentant une récurrence précoce avec l'Ozurdex® ou une maladie chronique ponctuée de nombreuses récurrences. Le contrôle de l'inflammation intraoculaire sur le long terme est en effet un objectif majeur afin de préserver les fonctions rétinienne.

D'autres résultats issus d'analyses prospectives à fort effectif sont nécessaires afin d'asseoir les résultats déjà connus de l'Ozurdex® sur le plus long terme. Il nous faudra de plus connaître le profil d'effets secondaires des différents futurs implants pour déterminer l'indication de chacun. L'uvéite est cependant une maladie relativement rare et très hétérogène, il est donc difficile de conduire des études prospectives randomisées importantes, notamment en raison d'un problème de recrutement et d'effectif par étiologie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1159–62.
2. Brézin A. Les uvéites. Rapport de la Société Française d’Ophtalmologie. Paris: Elsevier Masson; 2010.
3. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996 Sep;80(9):844–8.
4. De Smet MD, Okada AA. Cystoid macular edema in uveitis. *Dev Ophthalmol*. 2010;47:136–47.
5. Saraiya NV, Goldstein DA. Dexamethasone for ocular inflammation. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 May;12(7):1127–31.
6. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21 Suppl 6:S10–19.
7. Weber M. Rétine - Inflammation. Médecine Sciences Publications. 2012.
8. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. *EMC - Ophtalmol*. 2009 Jan;6(1):1–14.
9. Gaucher D, Gaudric A. Oedème maculaire (hors diabète). *EMC - Ophtalmol*. 2014;11(2):1–21.
10. Caputo G, Hartnett ME, Société française d’ophtalmologie. Décollements de rétine rapport 2011. Elsevier Masson; 2011.
11. Nentwich MM, Ulbig MW. The Therapeutic Potential of Intraocular Depot Steroid Systems. *Dtsch Arztebl Int*. 2012 Sep;109(37):584–90.
12. Newman E, Reichenbach A. The Müller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci*. 1996 Aug;19(8):307–12.
13. Liu X-Q, Kobayashi H, Jin Z-B, Wada A, Nao-I N. Differential expression of Kir4.1 and aquaporin 4 in the retina from endotoxin-induced uveitis rat. *Mol Vis*. 2007;13:309–17.

14. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res.* 2004 Oct;36(5):241–9.
15. Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Feb;19(1):75–83.
16. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 May;245(5):627–36.
17. Guex-Crosier Y. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1999;97(3-4):297–309.
18. Wolfensberger TJ, Gregor ZJ. Macular edema--rationale for therapy. *Dev Ophthalmol.* 2010;47:49–58.
19. Van Kooij B, Probst K, Fijnheer R, Roest M, de Loos W, Rothova A. Risk factors for cystoid macular oedema in patients with uveitis. *Eye Lond Engl.* 2008 Feb;22(2):256–60.
20. Karim R, Sykakis E, Lightman S, Fraser-Bell S. Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2013;7:1109–44.
21. Sarao V, Veritti D, Boscia F, Lanzetta P. Intravitreal Steroids for the Treatment of Retinal Diseases. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:989501.
22. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2013 Aug;58(4):291–310.
23. Hunter RS, Lobo A-M. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2011;5:1613–21.
24. Thakur A, Kadam R, Kompella UB. Trabecular meshwork and lens partitioning of corticosteroids: implications for elevated intraocular pressure and cataracts. *Arch Ophthalmol.* 2011 Jul;129(7):914–20.

25. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Oct;4(10):525–33.
26. Miyamoto N, Iossifov D, Metge F, Behar-Cohen F. Early effects of intravitreal triamcinolone on macular edema: mechanistic implication. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2048–53.
27. Herrero-Vanrell R, Cardillo JA, Kuppermann BD. Clinical applications of the sustained-release dexamethasone implant for treatment of macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2011;5:139–46.
28. Sallam A, Sheth HG, Habot-Wilner Z, Lightman S. Outcome of raised intraocular pressure in uveitic eyes with and without a corticosteroid-induced hypertensive response. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):207–213.e1.
29. Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentrations of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol*. 2004 Dec;138(6):1046–8.
30. Taylor SRJ, Isa H, Joshi L, Lightman S. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:46–53.
31. Curtis JR, Kim Y, Bryant T, Allison J, Scott D, Saag KG. Osteoporosis in the home health care setting: A window of opportunity? *Arthritis Rheum*. 2006 Dec 15;55(6):971–5.
32. Byun YS, Park Y-H. Complications and safety profile of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009 Apr;25(2):159–62.
33. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology*. 2005 Nov;112(11):1916.e1–7.
34. Sallam A, Taylor SRJ, Lightman S. Review and update of intraocular therapy in noninfectious uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011 Nov;22(6):517–22.
35. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol*. 2008 Sep;126(9):1191–201.

36. Taylor SRJ, Habet-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 2009 Apr;116(4):797–801.
37. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong DLT, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar;91(3):335–9.
38. Lasave AF, Zeballos DG, El-Haig WM, Díaz-Llopis M, Salom D, Arevalo JF. Short-term results of a single intravitreal bevacizumab (avastin) injection versus a single intravitreal triamcinolone acetonide (kenacort) injection for the management of refractory noninfectious uveitic cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 Dec;17(6):423–30.
39. Bae JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa*. 2011 Jan;31(1):111–8.
40. Soheilian M, Rabbanikhah Z, Ramezani A, Kiavash V, Yaseri M, Peyman GA. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for refractory uveitic cystoid macular edema: a randomized pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Apr;26(2):199–206.
41. Missotten T, van Laar JAM, van der Loos TL, van Daele PLA, Kuijpers RWAM, Baarsma GS, et al. Octreotide long-acting repeatable for the treatment of chronic macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Dec;144(6):838–43.
42. Liu T, Hu AY, Kaines A, Yu F, Schwartz SD, Hubschman J-P. A pilot study of normative data for macular thickness and volume measurements using cirrus high-definition optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*. 2011 Oct;31(9):1944–50.
43. Cao JH, Mulvalhill M, Zhang L, Joondeph BC, Dacey MS. Dexamethasone Intravitreal Implant in the Treatment of Persistent Uveitic Macular Edema in the Absence of Active Inflammation. *Ophthalmology*. 2014 Jun 3;
44. Korobelnik J-F, Rougier M-B, Delyfer M-N. OCT & RETINE. Laboratoire Théa; 2014.

45. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011 May;129(5):545–53.
46. Miserocchi E, Modorati G, Pastore MR, Bandello F. Dexamethasone Intravitreal Implant: An Effective Adjunctive Treatment for Recalcitrant Noninfectious Uveitis. *Ophthalmologica*. 2012;228(4):229–33.
47. Myung JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2010;4:1423–6.
48. Tomkins-Netzer O, Taylor SRJ, Bar A, Lula A, Yaganti S, Talat L, et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology*. 2014 Aug;121(8):1649–54.
49. Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, Mohammed Q, Ross AH, Barker C, et al. Multicenter Study of Intravitreal Dexamethasone Implant in Noninfectious Uveitis: Indications, Outcomes, and Reinjection Frequency. *Am J Ophthalmol*. 2014 Sep 8;
50. Sorkin N, Loewenstein A, Habet-Wilner Z, Goldstein M. Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Persistent Macular Edema of Variable Etiologies. *Ophthalmologica*. 2014;232(2):83–91.
51. Adán A, Pelegrín L, Rey A, Llorenç V, Mesquida M, Molins B, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of uveitic persistent cystoid macular edema in vitrectomized patients. *Retina Phila Pa*. 2013 Aug;33(7):1435–40.
52. Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li X-Y, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina Phila Pa*. 2011 May;31(5):915–23.
53. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jun;147(6):1048–1054, 1054.e1–2.

54. Bratton ML, He Y-G, Weakley DR. Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) for the treatment of pediatric uveitis. *J AAPOS*. 2014 Apr;18(2):110–3.
55. Bourgault S, Aroichane M, Wittenberg LA, Lavallée A, Ma PE. Treatment of refractory uveitic macular edema with dexamethasone intravitreal implants in a pediatric patient with bilateral granulomatous idiopathic panuveitis: a case report. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):61.
56. Cordero-Coma M, Garzo I, Calleja S, Galán E, Franco M, Ruíz de Morales JG. Preoperative cataract surgery use of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in a patient with juvenile idiopathic arthritis and chronic anterior uveitis. *J AAPOS*. 2013 Dec;17(6):632–4.

**ANNEXES**

# 1 Annexe 1 : Fiche de recueil épi-info

**DONNEES PATIENT**

Injection bilatérale  Oeil étudié  Droit  Gauche

Date fin suivi:  Durée suivi:   
 Nombre IVT étudiées:

Nom:  Prénom:  Sexe:  M  F Date de naissance:   
 Numéro dossier:  Identifiant codé:  Age:

Date 1ère manifestation uveïte:  Date 1ère constatation OM:  Durée évolution OM avant 1ère IVT:

**ANTECEDENTS**

Glaucoma secondaire uveïtique  GMAO ou autre  
 HTMO concomitante  
 Vitrectomie  
 Pelage Mib  
 Chirurgie hypotonisante

**DIAGNOSTIC**

Classification anatomique:  Antérieure  Intermédiaire  Postérieure  Pan-uveïte  
 Unil / bilatérale:  Unilatérale  Bilatérale  
 Etiologie:  Crétalin  Phaque  Pseudo-phaque  Pseudo-phaque multifocal  Cataracte  
 Certitude:  Présûmée  Provable

**DONNEES CLINIQUES PRE-OZURDEX 1**

Épaisseur maculaire moyenne des 1mm centraux OCT:  Date OZURDEX 1:   
 Indication OZURDEX:

Type OM:  OMD  DSR  OMC  mble  
 Atrophie couche photorécepteurs

MAJAC:  Parinaud:  PIO (mmHg):   
 Œdème papillaire:

**THERAPEUTIQUE PRE-OZURDEX**

Corticothérapie systémique  
 Thérapeutique systémique d'épargne cortisonique  
 molécule:  Nombre molécules avant OZURDEX 1:   
 Thérapeutique anti-inflammatoire locale  
 Nombre d'IVT/5ans-T de tramadolone avant:

**THERAPEUTIQUE hypotonisante**

Monothérapie  Bi-thérapie  Tri-thérapie  
 Introduction thérapeutique hypotonisante préventive

**FACTEURS CONFONDANTS DURANT SUIVI OZURDEX 1**

MEM  cataracte  capsuleuse  Iryim-Gass possible  haze / syndal important  Atente intercurrente  
 PKE  Vitrectomie  Pelage MEM  Chirurgie hypotonisante

**MODIFICATION THERAPEUTIQUE DURANT OZURDEX 1**

Corticothérapie systémique:  Idem  Augmentation  Diminution  Arrêt  
 Thérapeutique épargne:  Idem  Switch  Arrêt  
 Thérapeutique hypotonisante:  Introduction  Augmentation  Diminution  Arrêt

**AUTRES EFFETS SECONDAIRES DURANT OZURDEX 1**

HSC  HIV  Déchirure  DR  Endophthalme  Apparition / Aggravation cataracte

RDV 0 (<6 semaines) :

PIO

RDV 1 (Eventuel : 6 semaines // 3 mois)

Epaisseur maculaire moyenne des 1mm centraux

MAVAC

Parnaud

PIO

RDV 2 (3mois 1/2 // 5 mois) :

Decision réinjection ?

Epaisseur maculaire

MAVAC

Parnaud

PIO

RDV 3 ( 5mois / 7 mois) :

Decision de réinjection ?

Epaisseur maculaire

MAVAC

Parnaud

PIO

RDV 4 (éventuel / dernier RDV avant réinjection ou fin de suivi )

Date RDV

Decision de réinjection ?

Epaisseur maculaire

MAVAC

Parnaud

PIO

Réinjection Transconolone

DONNEES CLINIQUES PRE-OZURDEX 2

Epaisseur maculaire

Type DM

OMD  DSR

OMC  nulle

Atrophie couche photorécepteurs

MAVAC

Parnaud

PIO (mmHg)

Oedeme papillaire

OZURDEX 2 ?

Date OZURDEX 2

Nb Jours depuis précédente injection

Indication OZURDEX

FACTEURS CONFONDANTS DURANT SUIVI OZURDEX 2

HIV

MEB  cataracte  capsuleuse  Trunc-gass possible  haze / Syndall important  Atteinte intercourante

CHIRURGIE DURANT SUIVI OZURDEX 2

PKE  Vitrectomie  Pelage MEB  Chirurgie hypotonisante

MODIFICATION THERAPEUTIQUE DURANT OZURDEX 2

Corticostéroïde systémique

Idem  Augmentation  Diminution  Arrêt

Thérapeutique épargne

Idem  Switch  Arrêt  Introduction

Thérapeutique hypotonisante

Introduction  Augmentation  Diminution  Arrêt

AUTRES EFFETS SECONDAIRES DURANT OZURDEX 2

HSC  HIV  Déchire  DR  Endophthalmie  Apparition / Aggravation cataracte

**RDV 0 (<6 semaines)**  
 PIO   
 Epaisseur maculaire

**RDV 1 (Eventuel: 6 semaines // 3 mois) :**  
 Epaisseur maculaire moyenne des 1mm centraux  
 MAVAC  Parinaud   
 PIO

**RDV 2 (3mois 1/2 // 5 mois) :**  
 Decision réinjection ?   
 Epaisseur maculaire   
 MAVAC  Parinaud   
 PIO

**RDV 3 ( 5mois / 7 mois) :**  
 Decision de réinjection ?   
 Epaisseur maculaire   
 MAVAC  Parinaud   
 PIO

**RDV 4 (éventuel / dernier RDV avant réinjection ou fin de suivi )**  
 Date RDV   
 Decision de réinjection ?   
 Epaisseur maculaire   
 MAVAC  Parinaud   
 PIO   
 Réinjection Tramétolone

**DONNEES CLINIQUES PRE-OZURDEX 3**  
 Epaisseur maculaire   
 Type OM  OMD  DSR   
 OMC  mixte   
 Atrophie courbe photorécepteurs  
 MAVAC  Parinaud  PIO (mmHg)   
 Oedeme Papillaire

OZURDEX 3 ?  
 Date OZURDEX 3   
 Nb de jours depuis précédente injection   
 Indication OZURDEX

**FACTEURS CONFONDANTS DURANT SUIVI OZURDEX 3**  
 MEB  cataracte  capsuleuse  Irvin-Gass possible  haze / viridill important  Ateinte intercourante  HIV

**CHIRURGIE DURANT SUIVI OZURDEX 3**  
 PKC  Vitrectomie  Peilage MEN  Chirurgie hypotonisante

**MODIFICATION THERAPEUTIQUE DURANT OZURDEX 3**  
 Corticothérapie systémique  Idem  Augmentation  Diminution  Arrêt   
 Thérapeutique épargne  Idem  Switch  Arrêt  Introduction   
 Thérapeutique hypotonisante  Introduction  Augmentation  Diminution  Arrêt

**AUTRES EFFETS SECONDAIRES DURANT OZURDEX 3**  
 HSC  HIV  Déchirure  DR  Endophthalmie  Apparition / Aggravation cataracte

RDV 0 (<6 semaines) :

PIQ

RDV 1 (Eventuel: 6 semaines // 3 mois) :

Epaissseur maculaire moyenne des 1mm centraux

MAVAC

PIQ

RDV 2 (3mois 1/2 // 5 mois) :

Decision reinjection ?

Epaissseur maculaire

MAVAC

PIQ

RDV 3 ( 5mois / 7 mois) :

Decision de reinjection ?

Epaissseur maculaire

MAVAC

PIQ

RDV 4 (eventuel / dernier RDV avant reinjection ou fin de suivi )

Date RDV

Decision de reinjection ?

Epaissseur maculaire

MAVAC

PIQ

ReInjection Transmaculaire

## 2 Annexe 2 : Conversion MAVAC de loin échelle de Monoyer / logMar

Angle visuel en min d'arc (angle de resolution minimum = Min Ang Reso = MAR)	Log MAR	Monoyer
200	+2.3	1/200 = VBLM
120	+2.1	1/120
100	+2	1/100 = CLD à 30 cm
80	+1.9	1/80
60	+1.8	1/60
50	+1.7	1/50 = CLD à 1 m
40	+1.6	1/40
30	+1.5	1/30 = CLD à 2m (PG)
25	+1.4	1/25
20	+1.3	1/20
16	+1.2	1/16
12.5	+1.1	1/12
10	+1	1/10
8	+0.9	1.25/10
6.30	+0.8	1.6/10
5	+0.7	2/10
4	+0.6	2.5/10
3.20	+0.5	3.2/10
2.50	+0.4	4/10
2	+0.3	5/10
1.60	+0.2	6.3/10
1.25	+0.1	8/10 (7/10)
1	+0	10/10 (9/10)
0.80	-0.1	12.5/10
0.63	-0.2	16/10

### 3 Annexe 3 : Conversion MAVAC de près échelle de Parinaud / logMar

Parinaud à 33 cm	Rossano à 33 cm	AV logMAR
	20	+1.18
	16	+1.08
14		+1.03
	12	+0.96
10	10	+0.88
8	8	+0.78
6	6	+0.66
5	5	+0.58
4	4	+0.48
3	3	+0.36
2	2	+0.18
1.5		+0.06



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

