



HAL
open science

Efficacité et tolérance de l'implant intra-vitréen d'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique

Quentin Lampin

► **To cite this version:**

Quentin Lampin. Efficacité et tolérance de l'implant intra-vitréen d'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. *Organes des sens*. 2023. dumas-04506401

HAL Id: dumas-04506401

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04506401>

Submitted on 15 Mar 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Université de Picardie Jules Verne

Année 2023

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES Ophtalmologie

**EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'IMPLANT INTRA-
VITREEN D'ACETONIDE DE FLUOCINOLONE DANS LE
TRAITEMENT DE L'OEDEME MACULAIRE DIABETIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 10 novembre 2023 à 18h par
Quentin LAMPIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Assesseurs :

Madame le Professeur Thi Ha Chau TRAN

Monsieur le Docteur Benjamin JANY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Maxime GHERRAS

Thèse portant le numéro 2023 - 188

REMERCIEMENTS

A mon président de Jury,

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Nutrition)

Chef du service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »

(D.R.I.M.E)

Cher Professeur,

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie d'avoir si rapidement accepté ce rôle.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de tous mes remerciements.

A mon assesseur,

Madame le Professeur Thi Ha Chau TRAN,

*Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Ophtalmologie*

Cher Professeur,

C'est un grand honneur pour moi de vous compter parmi mon jury de thèse.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie également pour vos précieux conseils et votre bienveillance envers les internes depuis votre arrivée à Amiens.

A mon assesseur,

Monsieur le Docteur Benjamin JANY,

Praticien Hospitalier

Chef du service Ophtalmologie

CHU Amiens-Picardie

Cher Docteur Jany,

Je vous remercie de siéger dans ce jury et de juger mon travail.

Vous avez transmis à l'ensemble des internes des connaissances solides, tant sur le plan médical que chirurgical.

Je suis profondément reconnaissant de tout ce que vous avez fait pour nous en étant à la tête de ce service d'ophtalmologie.

Merci pour toutes ces belles années passées à vos côtés.

Votre calme, votre professionnalisme et votre humanité sont un exemple pour tous les jeunes médecins.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Maxime GHERRAS,

Chef de clinique

Service Ophtalmologie

CHU Amiens-Picardie

Cher Maxime,

Je tiens à te remercier d'avoir rapidement accepté de prendre la direction de ce travail.

Nous étions en binôme à ce moment là, durant 6 mois pendant lesquels tu m'as beaucoup appris, tant au niveau chirurgical que médical, notamment en rétine.

Puis tu as accepté d'être mon directeur de thèse.

Tes conseils, ta disponibilité et ton assurance m'ont permis d'avancer dans les meilleures conditions pour réaliser ce travail, je n'aurais pu rêver meilleur directeur de thèse.

Merci pour tout.

A mes parents, sans qui je n'aurais jamais soutenu cette thèse aujourd'hui. Je ne saurais jamais suffisamment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. *Papa*, ta force de travail, ta persévérance et ton amour m'ont guidé pendant toutes ces années. *Maman*, ta douceur, tes conseils et ton affection quotidienne m'ont été indispensables dans les bons comme dans les mauvais moments. Je souhaite à tout le monde d'avoir des parents aussi extraordinaires que vous et j'espère être capable d'apporter autant d'amour à mes enfants que vous m'en avez transmis durant 27 ans. Je vous aime.

A mon frère, Kévin, qui m'a supporté et soutenu pendant presque 6 années de colocation ! Tu as toujours tenu ton rôle de grand frère, bienveillant, à l'écoute et de bons conseils. Je n'aurais pu rêver meilleur frangin ! Merci pour tout, je t'aime fort. Quant à toi, *Sleepy Jo*, tu sais que le proverbe « qui aime bien châtie bien » est un joli proverbe, souvent véridique. Vraiment dommage qu'il ne s'applique pas pour nous ...

A ma mamie, Christiane, et *son copain, Guy*, dont les coups de téléphone ont rythmé mes trajets entre Lille, Beauvais, Amiens et St Quentin. Bravo pour ta force de caractère et ton courage mamie, tu es maintenant la reine-mère de la famille et un exemple pour tous. *Guy*, c'est un immense bonheur de te voir maintenant faire parti de la famille.

A mes regrettés grands-parents, Paulette, Maurice et Jean, partis bien trop tôt. J'aurais tant aimé partager ce moment avec vous. J'espère que vous êtes fiers de moi de là où vous êtes.

A Marie, qui a illuminé et embelli mon quotidien durant ces 4 années d'internat par son sourire, son amour et sa joie de vivre. Tu es mon pilier, mon équilibre. Notre complicité a toujours été notre force et nous a permis d'avancer ensemble. Être à tes côtés toutes ces années a été un pur bonheur. J'ai hâte de vivre de nouvelles aventures ensemble. Merci pour tout, je t'aime.

A mes 3 champions, Momo, Coco et Toinou. Il ne s'est pas passé 15 jours durant ces 15 dernières années sans que l'on ne trouve un prétexte pour se voir, s'appeler ou prendre un verre (surtout prendre un verre...). J'ai toujours dit que les familles nombreuses c'était pas trop mon truc, mais je reconnais qu'avoir 3 frères supplémentaires, c'est une vraie chance.

A Manon, dont le soutien a été sans faille durant toutes ces années et qui, malgré la distance aujourd'hui, reste toujours aussi présente et importante pour moi.

A Juju Yvart, ma coloc préférée, qui a fait de sa maison mon petit chez moi Amiénois, et de ses petits plats mon remède anti-perte de poids ! L'aligot et le pastis nous ont réunis et ne sont pas près de nous séparer !

A mon p'tit Flo, « Tac », pour les intimes ! Ce fut un réel plaisir d'être ton binôme et ami pendant pratiquement tous nos stages d'interne. Un quotidien rempli de joie, de rire, d'un peu de travail, mais surtout de beaucoup de « sondage des voies lacrymales » !

A la Mif, Thibaut, Marie C, Gautier V, Pierre D, Alberto, Marianne, Amélie D, Florian, Anne-Claire (Mimine...) dont les week-ends festifs et les vacances arrosées ont rythmé notre cursus !

A la Boiler Room SG élargie : Arthur, Fidz, Constant, Elyes et Quentin V, avec qui on a passé plus de temps au Zep qu'en amphitheâtre ! C'est toujours un plaisir de se retrouver ensemble après toutes ces années.

Aux Kangs ! Vous m'avez accueilli et intégré dans votre groupe d'une manière que je n'oublierai jamais et qui m'a beaucoup touché. Vous m'avez également fait perdre 10 ans d'espérance de vie avec vos soirées, et ça aussi ça m'a beaucoup touché... Petit clin d'œil à *Paule & Fanf* pour la récente coloc, les tennis et badmintons endiablés.

A Los Amigos : Mathis, Paul et Thibaut. Vous avez été un réel coup de cœur amical dès le premier café. Que ce soit à Calais (coucou *Laetitcha*), Perpignan (coucou *Laurie*) ou Montpellier (coucou *DarkFatimov*), toutes les occasions seront bonnes pour un amigo entre amis !

Aux autres internes d'ophtalmologie d'Amiens: Daria, Julien, Mathilde, Yacine, Fred, Simon, Antoine (Aller Lens !!), *Chloé, Hugues, Etienne, Jad, Marie, Cyrille*. C'est un réel plaisir d'avoir partagé ce chemin de vie à vos côtés !

A mes nombreux chefs et binômes : Romain, avec qui j'ai fait ma première cataracte. Tu es une source d'inspiration pour moi et je suis heureux de te compter parmi mes amis aujourd'hui. *Sophie*, avec qui j'ai fait ma première blépharoplastie. *Claire*, avec qui j'ai vu pour la première fois une greffe de cornée. *Maxime*, avec qui j'ai vu à quoi ressemblait vraiment une rétine. *Arnaud*, avec qui j'ai fait mes plus belles pétanques. *Godefroy*, avec qui j'ai fait mes premiers covuits. *Issam*, avec qui j'ai appris rigueur et professionnalisme, autant sur le plan médical que chirurgical. Aux autres chefs avec qui je n'ai pu être en binôme pour le moment (*Erwan, Benjamin, Camille, Mme Blin* etc...).

A toute l'équipe du CHU d'Amiens et celle de St Quentin : chefs, infirmières, secrétaires et orthoptistes qui rendent encore plus beaux ces services d'ophtalmologie. Petit clin d'œil à *Juliette D*, la meilleure des infirmières picardes, avec qui les sessions IVTs restent mémorables !

A tous les autres, que je n'ai pas pu citer au risque d'avoir plus de remerciements que de contenu de thèse. Merci d'avoir été sur mon chemin durant toutes ces années, je ne vous remercierai jamais assez.

Table des matières

Liste des abréviations	10
Introduction.....	11
1 ^{ère} partie : Généralités sur le diabète et l'œdème maculaire diabétique.....	12
1. Diabète et maculopathie diabétique.....	12
a. Le diabète, pathologie omniprésente.....	12
1. Epidémiologie du diabète.....	12
2. Facteurs de risque et complications du diabète.....	13
b. La maculopathie diabétique.....	14
1. Définition et prévalence de l'OMD.....	14
2. Physiopathologie.....	19
3. Diagnostic de l'OMD.....	21
a. Diagnostic clinique : examen biomicroscopique et fond d'œil.....	21
b. Diagnostic paraclinique : OCT, angiographie et OCT-A.....	23
4. Classification.....	27
5. Facteurs de risque.....	29
2. Traitement de l'OMD.....	30
a. Arsenal thérapeutique.....	30
1. Equilibre du diabète et prise en charge des facteurs de risque.....	30
2. La place du laser dans l'OMD.....	31
3. Injections intra-vitréennes.....	31
a. Anti-VEGF : ranibizumab, aflibercept et brolucizumab.....	31
b. Corticoides : dexaméthasone, acétonide de fluocinolone.....	32
b. Stratégie thérapeutique.....	33
1. Quand traiter l'OMD ?.....	33
2. Comment traiter l'OMD ?.....	33
c. Place de l'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'OMD.....	35
1. Présentation et composition.....	35
2. Mode et durée d'action.....	37
3. Indication et contre-indication.....	37
4. Prix et remboursement.....	38
5. Algorithme thérapeutique de l'OMD.....	39

2^{ème} partie : Efficacité et tolérance de l'implant intra-vitréen d'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique..... 40

1. Introduction.....	40
2. Matériel et méthodes.....	41
3. Résultats.....	43
4. Discussion.....	52
5. Conclusion.....	53
6. Bibliographie.....	54

LISTE DES ABREVIATIONS

AAO : American Academy of Ophthalmology
AcF : Acétonide de Fluocinolone
AMIR : Anomalies Microvasculaires Intra-Rétiniennes
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AV : Acuité Visuelle
BHR : Barrière Hémato Rétinienne
CEED : Centre Européen d'Etude du Diabète
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRT : Central Retinal Thickness
DPV : Décollement Postérieur du Vitré
DRCRnet : Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRIL Disorganization of the Retinal Inner Layers
DSR : Décollement Séreux Rétinien
DXM : Dexaméthasone
EDTRS : Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study
EMC : Epaisseur Maculaire Centrale
FAME : Fluocinolone Acétonide for diabetic Macular Edema
FID : Fédération Internationale du Diabète
HbA1c : Hémoglobine Glyquée
HTA : Hypertension Artérielle
HTO : Hypertonie Oculaire
IL : InterLeukine
IVT : Injection Intra-Vitréenne
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
MER : Membrane Epi-Rétinienne
OCT : Tomographie en Cohérence Optique
OCT-SD : Tomographie en Cohérence Optique Spectral Domain
OCT-TD : Tomographie en Cohérence Optique Time Domain
OM : Œdème Maculaire
OMC : Œdème Maculaire Cystoïde
OMD : Œdème Maculaire Diabétique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PIO : Pression Intra Oculaire
PPR : Pan-Photocoagulation Rétinienne
RD : Rétinopathie Diabétique
SFO : Société Française d'Ophthalmologie
SMR : Service Médical Rendu
TVM : Traction Vitréo-Maculaire
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
ZAC : Zone Avasculaire Centrale

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. L'insuline est une hormone régulatrice de la glycémie. L'hyperglycémie est un effet fréquent du diabète non équilibré, qui peut entraîner avec le temps des atteintes graves de différents organes pouvant être à l'origine d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, de cécité, etc.

Au niveau ophtalmologique, le déséquilibre du diabète peut entraîner une rétinopathie diabétique avec un œdème maculaire diabétique (OMD). C'est aujourd'hui une des principales causes de malvoyance dans le monde¹.

Contrairement au diabète dont l'incidence ne fait qu'augmenter, la prévalence de l'OMD a diminué ces dernières années, passant de 10% en 1980 à 3% en 2000 parmi les patients diabétiques². Un dépistage précoce et un suivi régulier sont indispensables au diagnostic et à la prise en charge de ces atteintes longtemps asymptomatiques.

Différents traitements peuvent être mis en place du point de vue ophtalmologique lorsque l'équilibre des facteurs systémiques ne suffit plus, à savoir la pan-photocoagulation rétinienne au laser (PPR) qui a longtemps été le traitement de référence, jusqu'aux injections intra vitréennes d'anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) comme le ranibizumab (Lucentis®) et l'aflibercept (Eylea®), ou de corticoïdes tels que l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) ou celui d'acétonide de Fluocinolone (AcF, Iluvien®). Ce dernier est récent puisqu'il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2012 et un remboursement en 2019.

C'est pourquoi nous avons décidé de mesurer son impact dans une étude de vraie vie dont l'objectif était tout d'abord d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'implant d'AcF dans le traitement de l'OMD, et ensuite de déterminer un schéma thérapeutique et sa place dans la stratégie thérapeutique de l'OMD.

Au cours d'une première partie, nous définirons l'OMD et ferons un point épidémiologique ainsi que quelques rappels physiopathologiques, avant ensuite d'expliquer

son traitement, l'arsenal thérapeutique disponible et la place de l'AcF dans la stratégie thérapeutique en France aujourd'hui.

Puis, dans une deuxième partie, nous expliquerons et discuterons les résultats de notre étude sur l'efficacité et la tolérance de l'AcF chez des patients diabétiques avec OMD.

1^{ère} partie : Généralités sur le diabète et l'OMD

1. Diabète et maculopathie diabétique

a. Le diabète, pathologie omniprésente

1. Epidémiologie du diabète

Le nombre de personnes atteintes de diabète a considérablement augmenté de 1980 à 2014, passant de 108 millions à 422 millions d'après l'Atlas du diabète de 2019 de la Fédération Internationale du Diabète (FID)³. La prévalence du diabète a augmenté chez les adultes de plus de 18 ans, elle est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014³. Entre 2000 et 2016, la mortalité prématurée attribuable au diabète a augmenté de 5 %. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7^e cause de décès dans le monde. Selon les estimations et la progression actuelle de cette maladie, le diabète devrait concerner plus de 750 millions de personnes en 2045⁴.

En 2021, le diabète touche plus de 537 millions de personnes dans le monde avec une augmentation de 74 millions en 5 ans. Cette maladie touche 1 personne sur 10 et plus de 61 millions de personnes en Europe d'après l'Atlas 2019 de la FID³.

En 2021, le nombre de personnes décédées des conséquences de leur diabète a augmenté de 2,5 millions par rapport à 2019 (4,2 millions de décès en 2019 contre 6,7 millions en 2021). A noter que 4 adultes diabétiques sur 5 vivent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires.

En France, on comptait 3,3 millions de diabétiques en 2019 avec 400 nouveaux diagnostics établis chaque jour. Beaucoup de diabétiques sont non diagnostiqués : en Europe, on estime à 37,9% le taux de diabétiques non diagnostiqués⁴.



Figure 1 : Epidémiologie du diabète dans le monde en 2021, Rapport du Centre Européen d’Etude du Diabète (CEED) de 2021⁴

2. Facteurs de risque et complications du diabète

Même si certains facteurs de risque de diabète sont inaccessibles à un schéma de prévention (hérédité, âge, composante génétique, etc), d’autres comportements à l’origine de la maladie pourraient être évités, notamment l’inactivité physique, une alimentation inadaptée, un surpoids (1 diabétique sur 3 est en surpoids et 1 diabétique sur 10 est en situation d’obésité d’après l’Atlas de la FID³).

S’il n’est pas ou insuffisamment traité, le diabète peut être à l’origine de nombreuses et graves complications, qu’elles soient cardiovasculaires (infarctus), rénales (néphropathie avec insuffisance rénale) ou ophtalmologiques (rétinopathie et maculopathie diabétique).

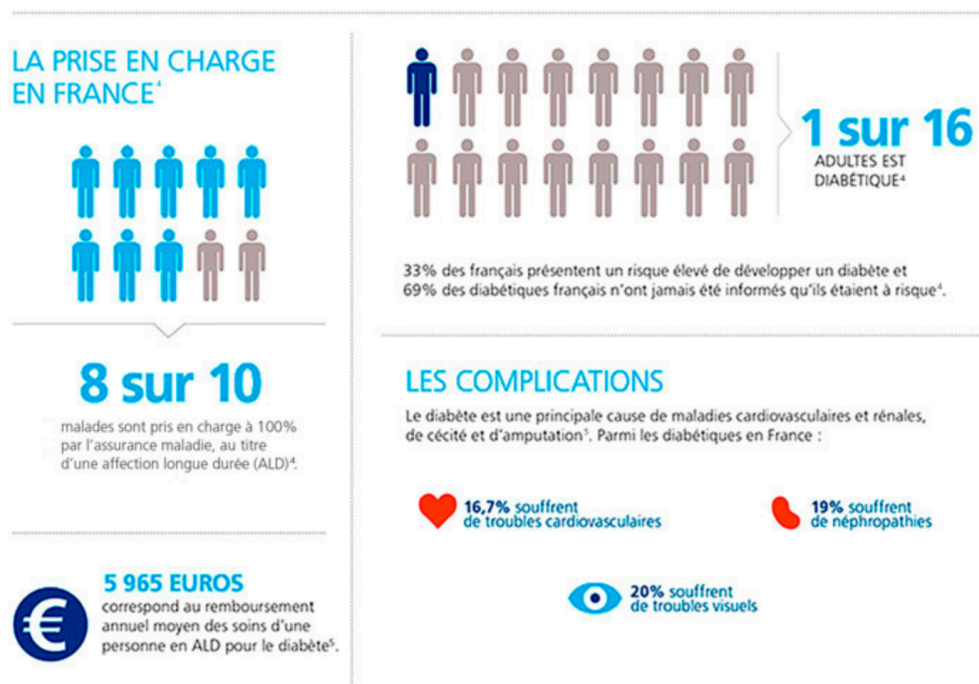


Figure 2 : Epidémiologie du diabète en France en 2021, Rapport du Centre Européen d'Etude du Diabète (CEED) de 2021⁴

Sur le plan oculaire, la rétinopathie diabétique (RD), complication ophtalmologique du diabète, est l'une des principales causes de cécité dans le monde. Elle peut altérer la vision par sa sévérité (RD proliférante) ou par l'apparition d'un œdème maculaire diabétique (OMD). Celui-ci est la première cause de cécité avant 50 ans¹.

b. La maculopathie diabétique

1. Définition et prévalence de l'OMD

D'après la classification de l'American Academy of Ophthalmology (AAO), on parle d'OMD en cas d'épaississement de la rétine ou de la présence d'exsudats lipidiques au niveau du pôle postérieur chez les patients atteints de diabète qui présentent une rétinopathie diabétique. La macula étant la zone centrale de la rétine permettant d'obtenir une acuité visuelle maximale, le patient ayant un OMD peut alors être asymptomatique si celui-ci est minime, ou présenter une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central relatif ou des métamorphopsies (déformations des images), parfois une dyschromatopsie.

L'OMD peut se manifester par un épaississement rétinien focal ou diffus, avec ou sans exsudats. Même si les deux formes d'OMD, focal ou diffus, peuvent être associées, il est

cliniquement utile de les distinguer.

L'œdème maculaire focal est caractérisé par des zones focales de diffusion en angiographie à la fluorescéine à partir des lésions capillaires comme les micro-anévrismes. Il peut être associé à des exsudats lipidiques qui correspondent à la précipitation des lipoprotéines plasmatiques. Le liquide extravasculaire se résorbe plus rapidement que les lipides plasmatiques, expliquant la persistance des exsudats lipidiques après la résorption de l'œdème. Ces dépôts lipidiques blancs-jaunâtres s'accumulent habituellement dans les couches plexiformes interne et externe. Parfois, ils se déposent sous la rétine neurosensorielle elle-même.

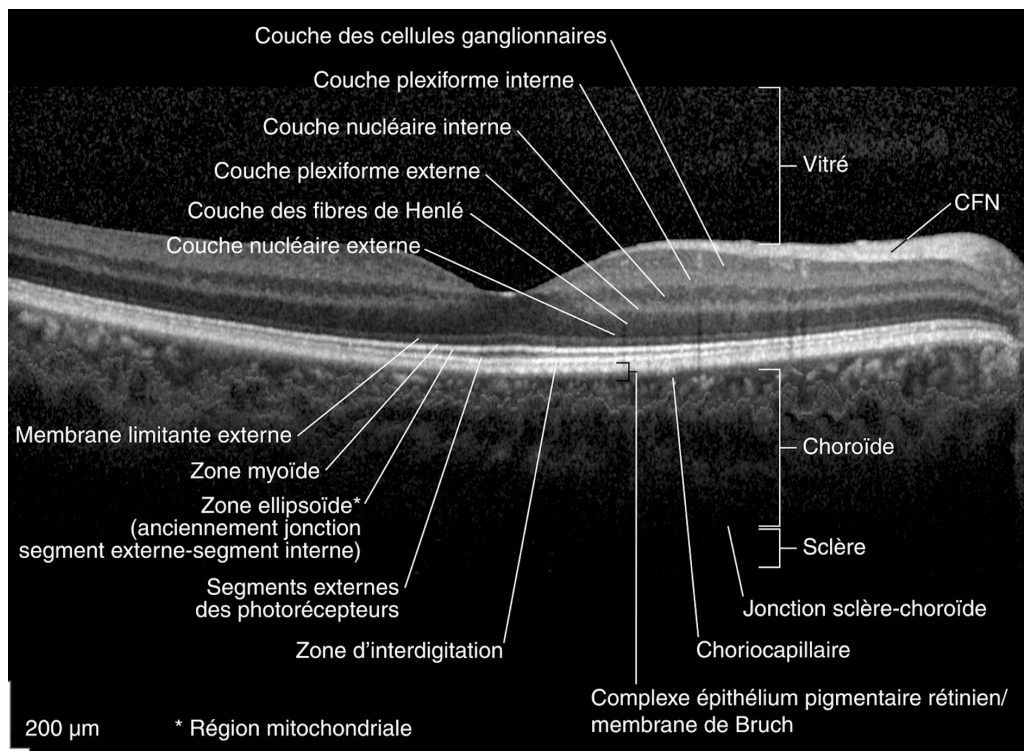


Figure 3 : Imagerie OCT représentant les différentes couches rétinienne, rapport SFO 2018⁵

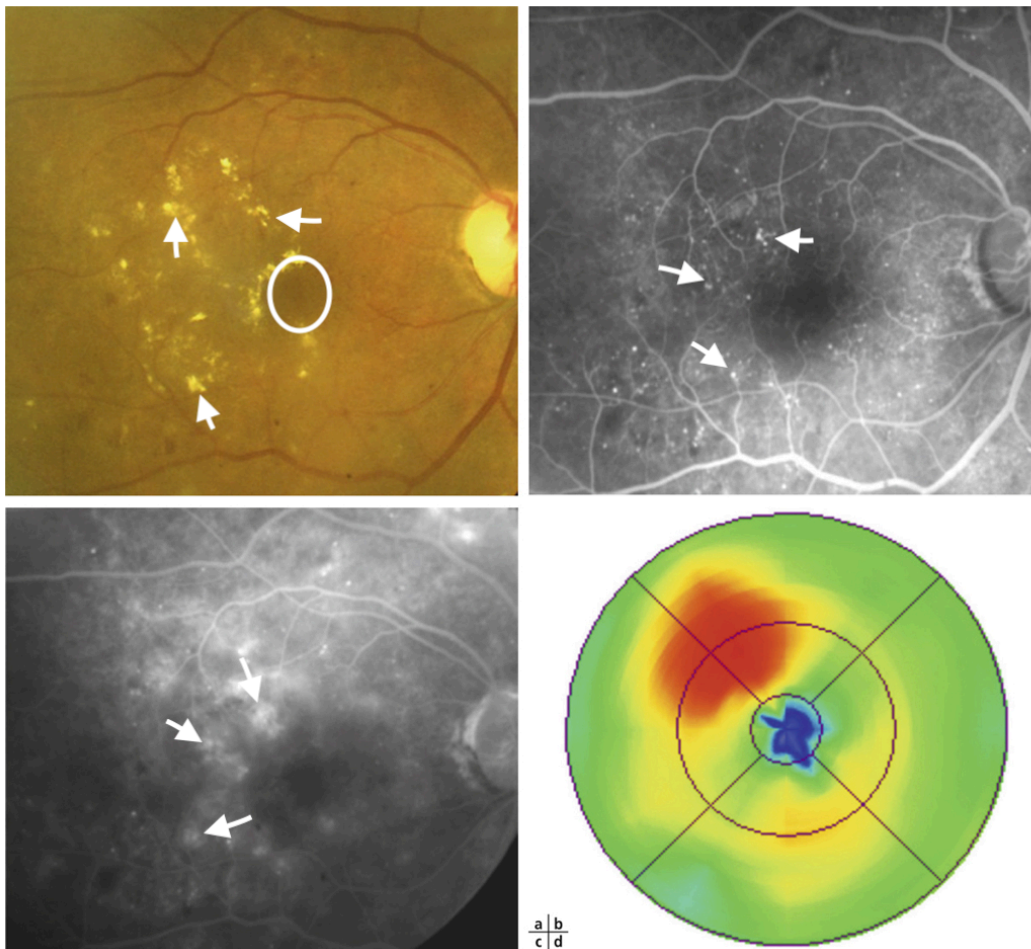


Figure 4 : Illustration d'un œdème maculaire focal, rapport SFO 2016⁶:

- a) Rétinophotographie montrant des exsudats lipidiques temporo-maculaires (flèches blanches) n'atteignant pas le centre de la macula (cercle blanc) entraînant une acuité visuelle conservée.
- b) Angiographie à la fluorescéine au temps artérioveineux : visualisation des micro-anévrysmes (flèches blanches)
- c) Angiographie au temps tardif : visualisation des micro-anévrysmes dont sont issus les exsudats et leur diffusion (flèches blanches) à partir de ces micro-anévrysmes.
- d) Cartographie OCT montrant l'épaississement maculaire en regard des exsudats lipidiques permettant de localiser l'OMD.

L'œdème maculaire diffus est caractérisé par une diffusion extensive à partir des capillaires rétiniens et une large rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR). Il s'organise souvent de manière cystoïde centré par la fovéola, on parle alors d'œdème maculaire cystoïde (OMC).

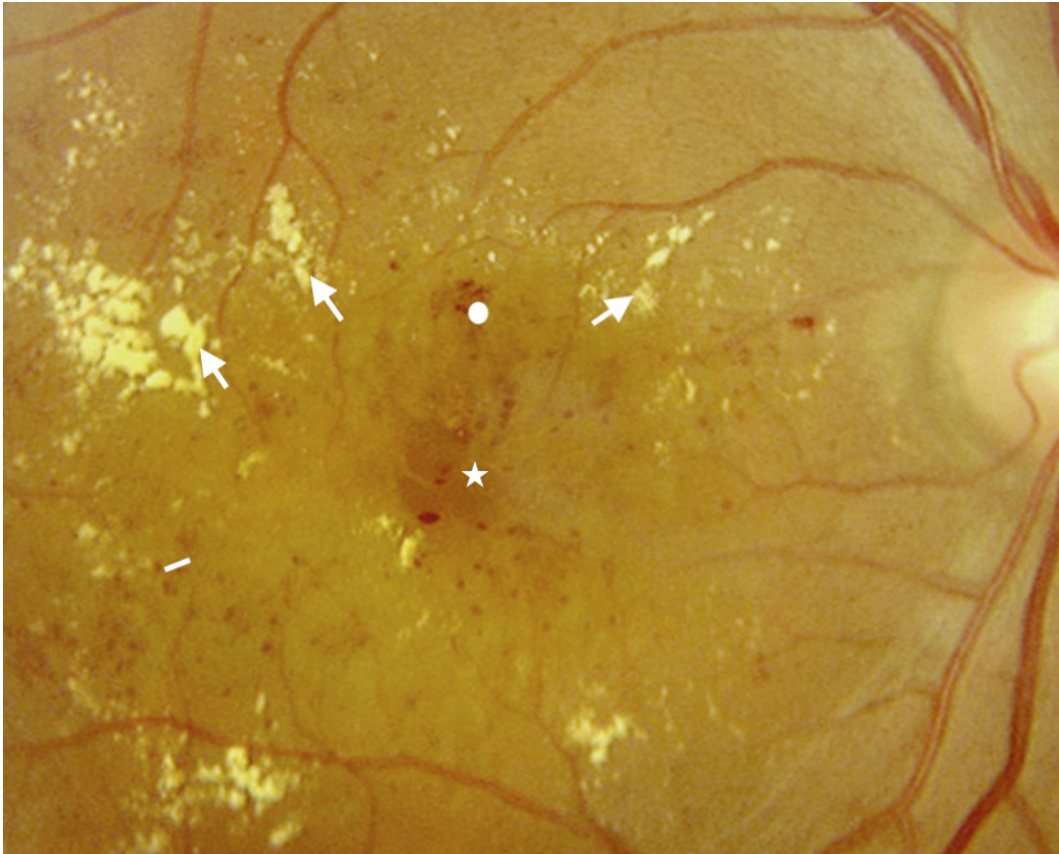


Figure 5 : Rétinophotographie d'un œdème maculaire cystoïde, rapport SFO 2016⁶ :

Les kystes d'œdème sont bien visibles (étoile blanche), accompagnés de nombreux exsudats (flèches blanches), hémorragies rétiniennes punctiformes (cercle blanc) et micro-anévrismes (trait blanc).

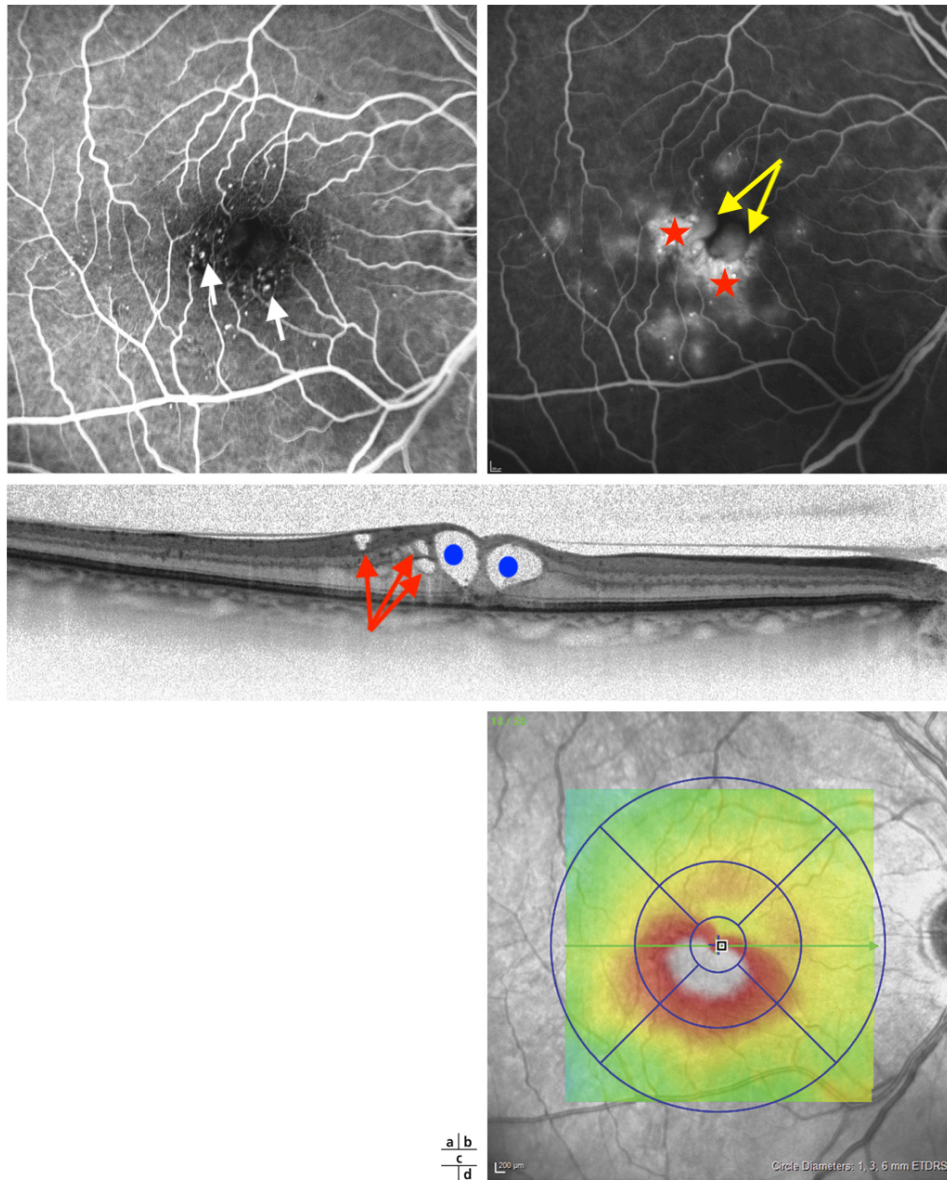


Figure 6 : Œdème maculaire cystoïde, rapport SFO 2016⁶

- a) Angiographie au temps artérioveineux : rupture de la maille capillaire périfovéolaire avec des micro-territoires d'occlusion capillaire et nombreux micro-anévrismes (flèches blanches).
- b) Angiographie au temps tardif : visualisation des zones de diffusion (étoiles rouges) à partir des micro-anévrismes et remplissage des logettes cystoïdes (flèches jaunes).
- c) Coupe OCT horizontale : visualisation de deux logettes centrales (cercles bleus) et de logettes plus petites (flèches rouges) dans les couches nucléaire interne, plexiforme externe et dans la couche des cellules ganglionnaires.
- d) Cartographie montrant l'épaississement maculaire central.

Que l'œdème soit focal ou diffus, les décisions thérapeutiques se fondent sur la confluence, l'étendue et la localisation des lésions. L'intensification de la prise en charge des facteurs de risque systémiques (hyperglycémie, hypertension artérielle) a permis de réduire significativement la prévalence et l'incidence de l'œdème maculaire diabétique dans les pays

industrialisés. Dans ces pays, la prévalence de l'œdème maculaire cliniquement significatif est de l'ordre de 3%.

La prévalence de l'œdème maculaire diabétique est plus élevée dans les populations d'origine africaine vivant dans les pays industrialisés, et latino-américaine.

Le nombre de cas d'OMD est certainement amené à augmenter dans les prochaines années, en raison de l'augmentation de la prévalence du diabète, notamment dans les populations non européennes.

2. Physiopathologie

La physiopathologie de l'OMD est complexe et met en jeu divers mécanismes. L'œdème maculaire diabétique est une conséquence importante de l'hyperperméabilité des vaisseaux rétiniens due à une rupture de la BHR et à une diffusion des parois capillaires. En effet, les barrières hémato-rétiniennes internes (BHRi) et externe (BHRe) permettent une bonne conservation de la vision en maintenant l'absence de fluide intra-rétinien. La rupture de la BHRi est le principal mécanisme à l'origine de l'OMD. Son étanchéité est assurée par des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens, des péricytes et des pieds des cellules macrogliales de la rétine (cellules gliales de Müller et astrocytes).

Au cours du diabète, le passage de flux de capillaires de la rétine vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire à travers les systèmes de jonctions dégradés par l'activation des différentes cytokines inflammatoires et sous l'effet du VEGF. Celui-ci est particulièrement impliqué dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire puisqu'il va également augmenter le passage transcellulaire, à travers la cellule endothéliale.

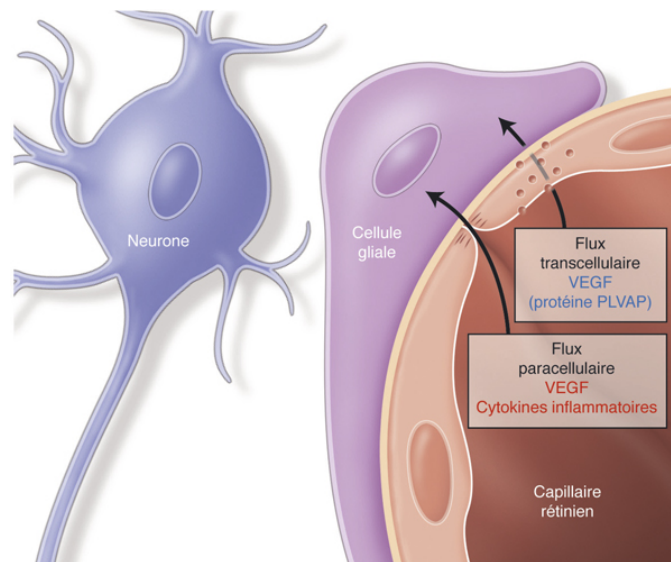


Figure 7 : Flux et voies de passage des capillaires vers le tissu rétinien au cours de l'OMD, rapport SFO 2016⁶

L'hyperglycémie chronique est le principal facteur de risque de l'OMD. En situation d'hyperglycémie, quatre voies biochimiques principales sont mises en jeu : les polyols, les produits avancés de la glycation, la protéine kinase C et les hexosamines. Ces différentes activations augmentent le stress oxydatif, l'inflammation, l'hypoxie et la dysfonction vasculaire, entraînant la production de facteurs de croissance (vascular endothelial growth factor, VEGF) et de cytokines (interleukines, tumor necrosis factor, angiopoïétines etc...). Cette sécrétion est à l'origine de nombreuses lésions tissulaires, d'une apoptose neuronale, d'une leucostase importante et de l'activation des cellules gliales.

En effet, de multiples altérations tissulaires sont à noter telles qu'une diminution du nombre de péricytes, une perte des cellules endothéliales et un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiniens, ayant pour conséquence une hyperperméabilité diffuse des capillaires rétiniens. Le complexe neurovasculaire, constitué de neurones, cellules gliales (astrocytes, cellules de Müller), cellules endothéliales et péricytes, est alors altéré. Or, l'intégrité anatomique et fonctionnelle de ce complexe est nécessaire au bon fonctionnement de la BHRi. La libération de cytokines inflammatoires entraînerait une apoptose neuronale, notamment des cellules ganglionnaires, à l'origine d'une dégradation du fonctionnement de la BHRi, aboutissant à l'OMD.

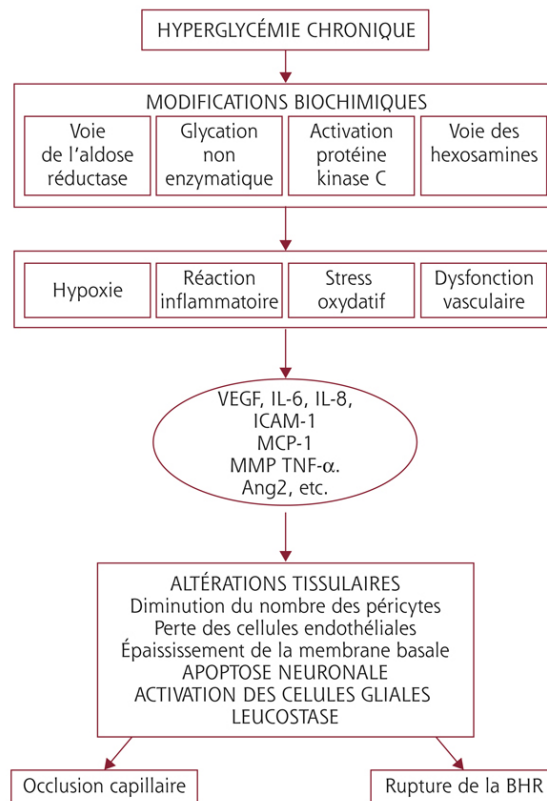


Figure 8 : Physiopathologie de l'OMD, Rapport SFO 2016⁶

3. Diagnostic de l'OMD

a. Diagnostic clinique : examen biomicroscopique et fond d'œil

L'examen biomicroscopique à la lampe à fente recherchera tout d'abord une rubéose irienne avant toute dilatation pupillaire, attestant d'une atteinte avancée de la rétinopathie diabétique (RD) à l'origine d'un glaucome néovasculaire débutant.

L'évaluation du cristallin est importante, on déterminera si le patient est phaqué (auquel cas on déterminera s'il y a une cataracte ainsi que son grade) ou pseudophaqué.

Après dilatation pupillaire, l'examen du fond d'œil est indispensable, permettant de rechercher les signes de RD (pouvant être associés à l'OMD) et de la classer en fonction de sa sévérité.

Les micro-anévrysmes sont les premiers signes témoignant d'une atteinte rétinienne liée au diabète et sont toujours présents en cas d'OMD. Ce sont des petites lésions arrondies rouges, de 10 à 100µm de diamètre. Ils peuvent augmenter en nombre ou disparaître selon l'évolution et l'équilibre du diabète.

Les micro-hémorragies peuvent également être présentes dans la région maculaire chez les patients souffrant d'OMD. On peut voir des hémorragies punctiformes (lésions rondes, rouges, difficiles à différencier des micro-anévrysmes, <200µm de diamètre), des hémorragies en tâches (plus profondes, plus étendues), des hémorragies en flammèches (plus superficielles et souvent en péri-papillaire, témoignant d'une HTA associée, régressant avec l'équilibre de la TA).

Les exsudats lipidiques peuvent être visibles sous forme de dépôts jaunâtres intra ou sous rétiniens, autour ou au sein de la macula, et peuvent parfois prendre une disposition en « couronne » autour des anomalies micro-vasculaires dont ils sont issus, on parle alors d'exsudats circinés.

Les nodules cotonneux, témoignant d'une occlusion d'artéioles pré-capillaires, peuvent être visibles. Leur présence en péri-papillaire oriente cependant vers une rétinopathie hypertensive.

D'autres signes sont à rechercher, marqueurs d'un stade plus avancé, comme les anomalies micro-vasculaires intra rétiniennes (AMIR), les anomalies veineuses, la présence de néovaisseaux pré-rétiniens ou d'hémorragie intra-vitréenne ou pré-rétinienne.

Des rétinothographies sont intéressantes pour analyser plus précisément les signes de RD et d'OMD ainsi que leur évolution lors des différents contrôles successifs.



Figure 9 : Rétinophotographie en mosaïque de l'œil gauche d'un patient diabétique, rapport SFO 2016⁶:

Présence de 2 zones d'œdème maculaire focal entourées d'exsudats, à distance de la macula, associées à de nombreuses hémorragies rétinienne punctiformes et micro-anévrysmes. On note aussi des hémorragies en tâches (*) dans les 4 quadrants rétinien, un nodule cotonneux (flèche), des AMIR (double flèche).

b. Diagnostic paraclinique : OCT, angiographie et OCT-A

- L'OCT :

Parmi les examens complémentaires, l'OCT (Optical Coherence Tomography ou tomographie en cohérence optique) est l'examen de référence. Il s'utilise en complément de l'examen clinique par mesure de l'acuité visuelle et du fond d'œil, et peut être complété par des rétinophotographies et par une angiographie à la fluorescéine. L'OCT est un examen d'imagerie devenu indispensable, non invasif, reproductible, sans contact, précis (de l'ordre de 5 à 10µm) permettant une analyse en coupes fines des différentes couches de la rétine et une mesure de l'épaisseur rétinienne maculaire.

On considère que la rétine est épaissie lorsque l'épaisseur centro-maculaire (dans les 1000µm centraux) est supérieure à 250µm pour l'OCT-TD (Time Domain) et environ 300-350µm pour l'OCT-SD (Spectral Domain). D'autres critères tomographiques que l'épaississement rétinien central sont à prendre en compte : une augmentation de l'hyporéflexivité des couches externes de la rétine, la présence de liquide ou décollement séreux rétinien (DSR), une désorganisation des couches internes rétinienne, d'exsudats lipidiques, de points hyper-réflexifs, de logettes cystoïdes ou encore la perte de la dépression fovéolaire. Ces critères sont également importants lorsqu'il n'y a pas d'épaississement rétinien franc. En effet, Bressler et le DRCRnet (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) ont mis en évidence qu'un épaississement rétinien mesuré entre 225 et 299µm en OCT-TD évoluait vers un OMD significatif à 2 ans⁷.

L'OCT permet aussi de mettre en évidence le type d'OM (focal, diffus, cystoïde), une atteinte ou non de la couche ellipsoïde ou de la membrane limitante externe, des anomalies de l'interface vitréo-rétinienne : décollement postérieur du vitré (DPV), traction vitréo-maculaire (TVM), membrane épi-rétinienne (MER), prolifération néovasculaire. Il peut montrer des signes indirects d'ischémie rétinienne maculaire : amincissement de la rétine interne, hyper-réflexivité des couches internes en lien avec des nodules cotonneux. Certains signes sont de mauvais pronostics fonctionnels comme la présence d'exsudats rétro-fovéolaires, de points hyper-réflexifs, d'un amincissement de la rétine interne, d'une rupture de la couche ellipsoïde et/ou de la membrane limitante externe.

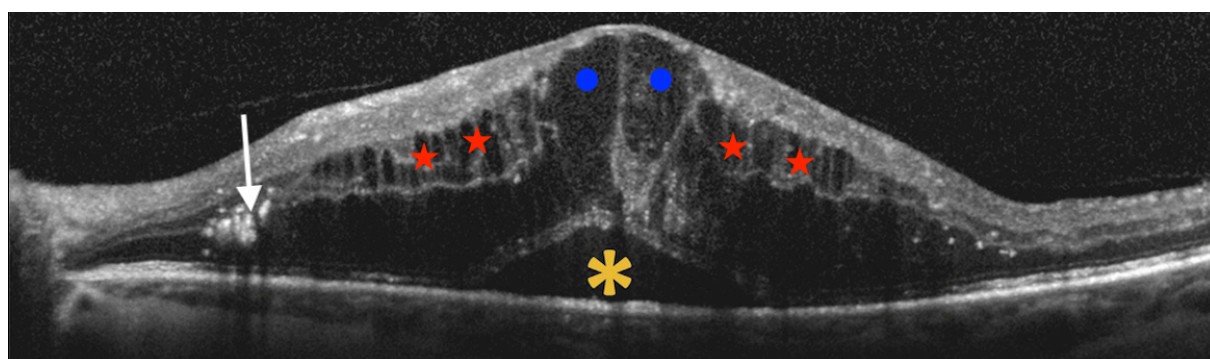


Figure 10 : OCT d'un patient diabétique, rapport SFO 2016⁶:

Présence d'un DSR (*), d'un œdème maculaire cystoïde (cercles bleus) avec des logettes intra-rétiniennes (étoiles rouges) et des points hyper réflexifs (flèche blanche).

- L'angiographie à la fluorescéine :

L'angiographie à la fluorescéine est un examen qui consiste à prendre des photos du fond d'œil après injection dans une veine d'un colorant, la fluorescéine, permettant l'analyse des vaisseaux rétiniens, et notamment des modifications des capillaires rétiniens liées au diabète (micro-angiopathie diabétique). Elle permet de mettre en évidence toutes les anomalies visibles au fond d'œil comme les micro-anévrismes (lésions hyperfluorescentes), les hémorragies punctiformes ou en tâches (lésions hypofluorescentes), les nodules cotonneux (lésions hypofluorescentes par « effet masque » avec imprégnation plus ou moins importante au temps tardif), les AMIRs (lésions hyperfluorescentes avec diffusion de fluorescéine au temps tardif). Une rupture de la BHR se traduit par une diffusion de fluorescéine aux temps angiographiques tardifs mais n'est pas synonyme d'œdème maculaire. En revanche, lorsqu'apparaissent des logettes cystoïdes à l'angiographie, on peut parler d'œdème.

L'angiographie permet également de préciser le type d'OMD (focal, diffus ou mixte) et de mettre en évidence des zones de non perfusion, notamment une maculopathie ischémique, qui est la conséquence d'une occlusion étendue des capillaires maculaires et qui se définit comme une zone avasculaire centrale (ZAC) augmentée de taille avec un diamètre horizontal multiplié par 2 (soit $2 \times 500 \mu\text{m}$).

Elle permet aussi de guider la pan-photocoagulation rétinienne (PPR) sur les zones d'ischémie de la périphérie rétinienne et aide à la décision thérapeutique quant à l'indication de traitement par laser de micro-anévrismes péri-maculaires à l'origine de l'œdème si ceux-ci sont situés au-delà des $1000 \mu\text{m}$ centraux.

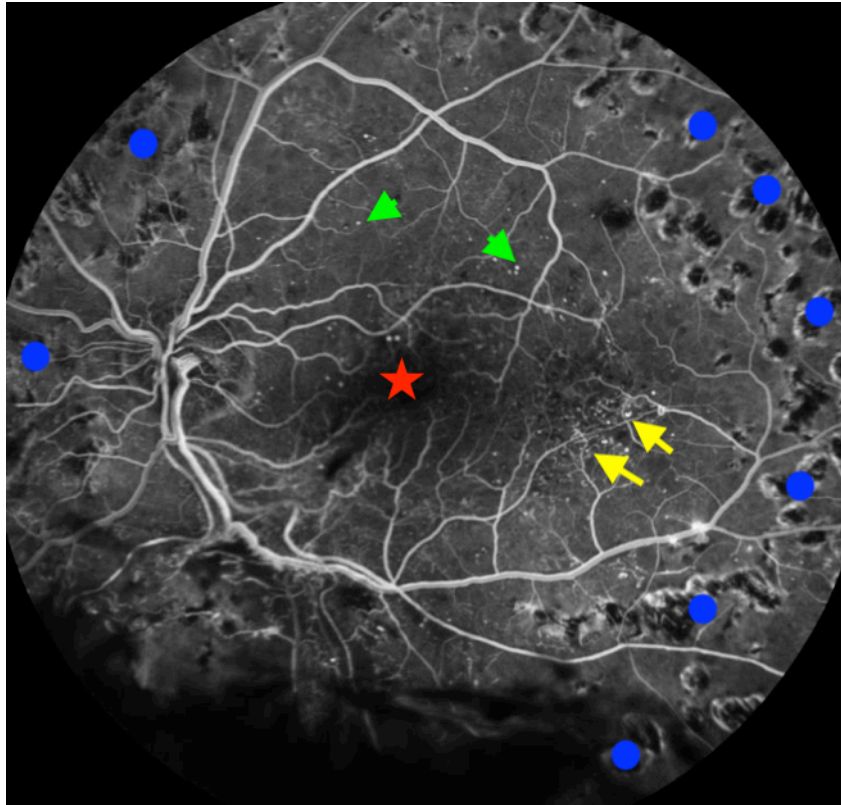


Figure 11 : Angiographie de l'œil gauche chez un patient ayant une RD, rapport SFO 2016⁶ :

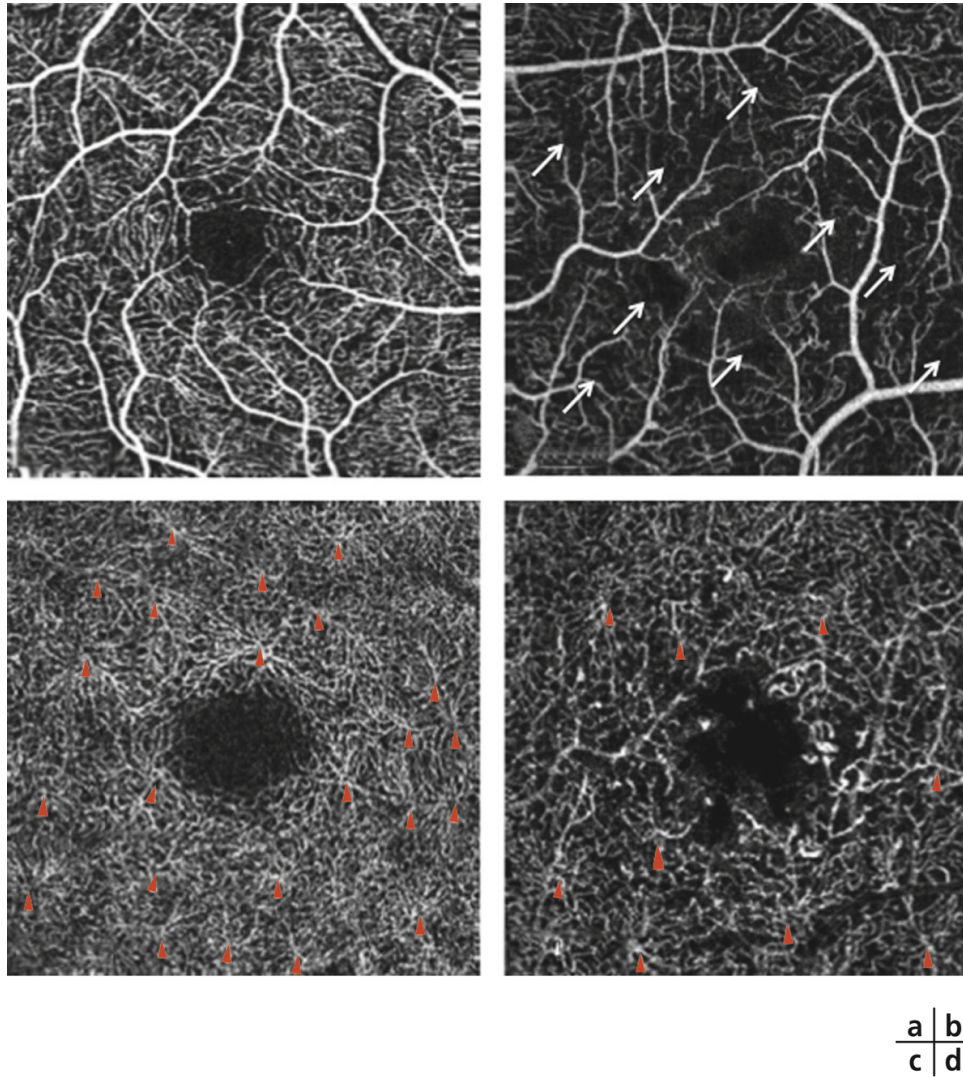
Visualisation d'impacts de laser (cercles bleus), de nombreux micro-anévrysmes (têtes de flèches vertes), AMIR (flèches jaunes) et d'une maculopathie ischémique (étoile rouge).

- Angio-OCT :

L'angio-OCT ou OCT-angiographie (OCT-A) est une technique d'imagerie plus récente permettant d'analyser la vascularisation rétinienne sans nécessiter d'injection de colorant. Il offre une analyse séparée des plexus capillaires rétiniens superficiel et profond contrairement à l'angiographie.

L'OCT-A permet de visualiser la présence des micro-anévrysmes, des AMIR, des zones de non perfusion, des néovaisseaux, et d'analyser de façon très précise la zone avasculaire centrale (ZAC) qui est proportionnelle à la sévérité de la rétinopathie diabétique.

En cas d'OMD, les kystes maculaires peuvent également être visualisés sous la forme d'espaces hyporéfectifs dépourvus de capillaires. Ceux-ci peuvent disparaître en cas de résorption de l'OMD et s'accompagnent d'une réapparition partielle des capillaires dans les zones de kyste.



**Figure 12 : OCT-A chez un patient ayant une RD non proliférante sévère (b,d) par rapport à un sujet sain (a,c),
Rapport SFO 2016⁶:**

- b** : raréfaction capillaire avec multiples zones de non perfusion (flèches blanches) au niveau du plexus capillaire superficiel
- d** : désorganisation avec disparition de l'organisation normale en vortex capillaires (vortex mis en évidence par les têtes de flèche rouges)

4. Classification

Plusieurs classifications de l'OMD existent. Les deux plus utilisées à ce jour sont celles de l'AAO et de l'ALFEDIAM.

La première, celle de l'AAO, est une classification américaine dérivée de l'EDTRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) et est basée sur la localisation de l'œdème

par rapport au centre de la macula, évaluée sur des photographies du fond d'œil : plus l'œdème est proche du centre, plus la menace visuelle est grande.

Niveau de sévérité de la maladie	Eléments observables en ophtalmoscopie dilatée
Œdème maculaire apparemment absent	Pas d'épaississement rétinien ou d'exsudats secs au pôle postérieur apparents.
Œdème maculaire apparemment présent	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur.
La possibilité de confirmer ou d'infirmer la présence d'un œdème maculaire dépend de la capacité de réaliser un examen stéréoscopique de la macula.	
Si la présence de l'œdème maculaire est confirmée , celui-ci peut être caractérisé comme suit :	
• Œdème maculaire diabétique minime	Épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa.
• Œdème maculaire diabétique modéré	Épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre.
• Œdème maculaire diabétique sévère	Épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula .

Tableau 1 : classification de l'OMD selon la société Américaine d'Ophtalmologie (AAO) (2003)

La deuxième, celle de l'ALFEDIAM, est une classification dérivée de celle de Bresnick et repose sur les photographies du fond d'œil et de l'angiographie rétinienne à la fluorescéine. Elle fait appel au type de diffusion des anomalies vasculaires dans l'aire maculaire, et prend en compte le degré d'ischémie maculaire.

<p>Maculopathie œdémateuse (ou œdème maculaire) : épaississement rétinien situé à moins de un diamètre papillaire du centre de la macula.</p> <p>On distingue : - l'œdème maculaire focal (accompagné généralement d'exsudats circinés), - l'œdème maculaire diffus de la région centrale (rarement accompagné d'exsudats) : - œdème maculaire non cystoïde, - œdème maculaire cystoïde.</p> <p><i>NB : les formes mixtes (focales et diffuses) sont très fréquentes.</i></p> <p>Maculopathie ischémique : occlusion étendue des capillaires de la région maculaire [agrandissement à plus de deux fois le diamètre normal de la zone avasculaire centrale (ZAC)].</p>
--

Tableau 2 : classification de l'OMD selon l'ALFEDIAM (1996)

5. Facteurs de risque de l'OMD

Les facteurs de risque de l'OMD sont multiples. Les principaux sont le type et la durée d'évolution du diabète, la qualité du contrôle glycémique, l'hypertension artérielle et la sévérité de la rétinopathie diabétique. En effet, la prévalence et l'incidence de l'OMD sont plus élevées chez les diabétiques de type 1 et chez les diabétiques insulino-traités. Le risque d'OMD est multiplié par plus de 4 après 20 ans de diabète, ainsi que pour des valeurs d'HbA1c supérieures à 9 % par rapport aux valeurs inférieures ou égales à 7%. Ce risque est multiplié par 2 chez les diabétiques hypertendus⁸.

D'autres facteurs ont un rôle important dans le développement de l'OMD. La dyslipidémie (notamment une élévation du cholestérol plasmatique) est également associée à une augmentation du risque d'OMD car il le multiplie par 1,5 environ. Un essai randomisé a montré une diminution de 31 % du risque de traitement par laser pour OMD chez les patients traités par fénofibrate par rapport à un placebo⁹.

De nombreux autres facteurs de risque généraux ont été incriminés, tels que la néphropathie, l'anémie, les apnées du sommeil, le traitement par glitazones. Ces facteurs de risque restent discutés, car les résultats des études sont parfois discordants¹⁰.

La progression de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse est bien connue et l'hypertension gravidique semblerait associée à l'aggravation du risque d'OMD.

Enfin, la survenue ou l'aggravation d'un OMD dans les suites d'une chirurgie oculaire, notamment de la cataracte est fréquente¹¹. Les patients diabétiques présentent souvent un épaississement maculaire significatif dans les suites de chirurgie de la cataracte, pouvant être associé à une perte de vision significative à 1 mois avec récupération incomplète à 3 mois post-opératoires. Cela semble d'autant plus important lorsque la durée d'évolution du diabète est importante (> 10 ans) et qu'il existe une insulino-dépendance.

Le contrôle glycémique avant toute chirurgie oculaire est primordial car son mauvais contrôle risquerait d'aggraver d'autant plus une rétinopathie diabétique. Il est ainsi recommandé de contrôler la rétinopathie diabétique avant de réaliser un geste opératoire.

Facteur de risque	Niveau de preuve
Origine ethnique	Robuste
Diabète de type 1	Robuste
Durée du diabète	Robuste
Sévérité de la rétinopathie diabétique	Robuste
Hyperglycémie	Robuste, confirmé par des essais randomisés de grande taille
Hypertension artérielle	Robuste, confirmé par des essais randomisés de grande taille
Dyslipidémie	Robuste, partiellement confirmé par des essais randomisés
Grossesse	Robuste pour la rétinopathie diabétique, moins étudié en relation avec l'OMD
Chirurgie oculaire	Robuste
Apnée du sommeil	Limité, peu d'études disponibles
Glitazones	Limité, peu d'études disponibles

Tableau 3 : facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique, rapport SFO 2016⁶

2. Traitement de l'OMD

a. Arsenal thérapeutique

1. Equilibre du diabète et prise en charge des facteurs de risque

L'œdème maculaire est encore aujourd'hui la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques. L'équilibre des facteurs systémiques reste le premier levier de traitement chez les patients souffrant d'OMD. La prise en charge des facteurs de risque comme vus ci dessus (durée d'évolution du diabète, contrôle glycémique et de l'hypertension artérielle, régulation du cholestérol, etc.) permettrait de diminuer l'incidence de l'OMD, comme l'ont montré de grandes études interventionnelles américaines¹² et anglo-saxonnes¹³.

En effet, une HbA1c inférieure à 7%, une tension artérielle systolique inférieure à 140mmHg, un équilibre des dyslipidémies avec parfois prescription d'un fibrate sont préconisés chez les patients diabétiques, en parallèle des règles hygiéno-diététiques comprenant une alimentation équilibrée, une activité sportive régulière et l'arrêt du tabac.

2. La place du laser dans l'OMD

Le laser a pendant longtemps été le traitement de référence de l'OMD mais ses indications ont considérablement évolué au cours de ces dernières années avec l'avènement des nouveaux traitements pharmacologiques (anti-VEGF et corticoïdes). Il n'est plus le traitement de première intention des oedèmes maculaires touchant le centre mais reste une référence pour les oedèmes focaux extra-centraux cliniquement significatifs qui sont une menace pour la fonction visuelle. La photocoagulation au laser est une technique invasive et peut entraîner des effets indésirables comme l'élargissement des cicatrices rétinienne avec le temps. Celles-ci peuvent devenir coalescentes et laisser place à des scotomes para-centraux, des difficultés dans la vision des couleurs, une altération de la sensibilité aux contrastes et une baisse d'acuité visuelle, comme l'ont montré Schatz et al¹⁴. Dans l'étude du DRCR.Net, environ 25% des yeux traités par laser ont présenté un gain de 2 lignes ou plus après 2 ans de suivi, même si l'effet bénéfique du traitement par laser est retardé et n'apparaît que plusieurs mois après le traitement¹⁵. Néanmoins, l'association d'un traitement anti-VEGF à la photocoagulation laser n'a pas montré d'effet bénéfique supplémentaire par rapport au traitement par anti-VEGF seul¹⁶.

3. Injections intra-vitréennes

a. Anti-VEGF : ranibizumab, aflibercept et brolucizumab

Depuis plusieurs années, trois anti-VEGF (anti-Vascular Endothelial Growth Factors) ont obtenu l'AMM pour le traitement de l'OMD atteignant la région centrale et engendrant une baisse d'acuité visuelle. Il s'agit de l'aflibercept (Eylea®), du ranibizumab (Lucentis®) et du brolucizumab (Beovu®).

Les schémas thérapeutiques sont identiques pour aflibercept et ranibizumab : ils se basent sur une série initiale de 5 injections intra-vitréennes mensuelles suivies d'une réévaluation et si besoin de nouvelles injections mensuelles, jusqu'à obtention d'une acuité visuelle maximale et/ou l'absence de signe d'activité de la maladie. Concernant le brolucizumab, il s'agit d'une série de 5 injections intra vitréennes toutes les 6 semaines avec réévaluation mensuelle et si besoin de nouvelles injections toutes les 8 semaines.

L'étude RESOLVE¹⁷ est une étude multicentrique randomisée ayant évalué la tolérance et l'efficacité du ranibizumab pour l'OMD et a montré une diminution de

l'épaisseur maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle progressive tout au long de l'étude. Ces résultats ont également été retrouvés dans l'étude RESTORE¹⁸.

L'efficacité de l'aflibercept a quant à elle été prouvée dans d'autres études, notamment dans les études VIVID et VISTA¹⁹, y compris chez les patients vitrectomisés, comme le montre Thi Ha Chau Tran et al^{20, 21}.

Le DRCR.Net a comparé l'efficacité de 3 anti-VEGF (ranibizumab 0,3mg, aflibercept 2 mg et bevacizumab 1,25mg) administrés selon un même schéma thérapeutique. On note alors une efficacité clinique globale équivalente lorsque l'acuité visuelle initiale était supérieure à 20/40. Cependant, lorsque celle-ci était initialement inférieure à 0,5, l'aflibercept était plus efficace que le ranibizumab qui lui l'était plus que le bevacizumab²².

Le brolucizumab a montré qu'il était non inférieur à l'aflibercept concernant le gain d'acuité visuel chez les patients ayant un OMD²³. A ce jour en France, aflibercept et ranibizumab restent les anti-VEGF les plus fréquemment utilisés, le brolucizumab n'ayant obtenu le remboursement que très récemment.

b. Corticoïdes : dexaméthasone, acétonide de fluocinolone

Deux implants intra-vitréens de corticoïdes ont l'AMM en France à ce jour pour le traitement de l'OMD : l'Ozurdex® (implant de dexaméthasone biodégradable) et l'Iluvien® (implant d'acétonide de fluocinolone).

L'Ozurdex® est un implant biodégradable disposant initialement de 700 µg de dexaméthasone à libération progressive sur une durée de 4 à 6 mois. Il est indiqué chez les patients adultes présentant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle et pour lesquels un traitement non corticoïde n'est pas indiqué, chez les patients non ou insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde, et chez les pseudophaques. L'étude MEAD de phase III a montré une augmentation de l'acuité visuelle d'au moins 3 lignes à 3 ans de traitement²⁴.

L'Iluvien® est quant à lui un implant non biodégradable contenant 190 µg d'AcF à libération progressive sur une durée de 36 mois. Il est indiqué chez les patients ayant un OMD avec une baisse d'acuité visuelle chez qui les réponses aux différents traitements disponibles

(anti-VEGF, laser et dexaméthasone), sont jugées insuffisantes. Chez les patients atteints d'OMD, les implants d'AcF peuvent apporter un bénéfice visuel jusqu'à 3 ans et constituent un complément aux options disponibles pour les patients atteints d'OMD²⁵.

Ces deux implants étant des corticoïdes, ils présentent des effets secondaires similaires notamment un risque de cataracte et d'élévation de la pression intra-oculaire pouvant nécessiter un traitement hypotonisant voire une chirurgie filtrante²⁶.



Figure 13 : réalisation d'une injection intra-vitréenne d'anti-VEGF

b. Stratégie thérapeutique

1. Quand traiter l'OMD ?

En l'absence de baisse d'acuité visuelle significative, l'équilibre des facteurs systémiques, notamment de la pression artérielle et l'équilibre glycémique, ainsi que la prise en charge des facteurs de risque sont primordiaux. Dans ce cas, aucune injection intra-vitréenne n'est indiquée.

En cas de baisse d'acuité visuelle significative, la prise en charge des facteurs systémiques, le laser focal et les injections intra-vitréennes font partis de l'arsenal thérapeutique.

2. Comment traiter l'OMD ?

S'il n'y a pas de baisse d'acuité visuelle, le seul traitement préconisé hormis l'équilibre des facteurs systémiques est le laser focal. Celui-ci est indiqué en cas d'OMD

modéré sans atteinte centrale ou en cas d'OMD avec atteinte centrale. Dans ces cas, les impacts doivent être réalisés sur les lésions à plus de 1000µm du centre de la macula.

S'il y a une baisse d'acuité visuelle, les injections intra-vitréennes sont le traitement de première intention. Il sera possible d'utiliser les anti-VEGF ou l'implant de dexaméthasone.

Concernant les anti-VEGF (ranibizumab ou alibercept), il s'agit d'injections mensuelles avec une surveillance mensuelle, réalisées en l'absence de contre-indications : antécédents cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral de moins de 3 mois, infarctus du myocarde) ou grossesse. Ce traitement est d'autant plus indiqué en cas d'ischémie rétinienne périphérique importante entraînant une rubéose irienne.

Aucun consensus n'est à ce jour établi sur une différence d'efficacité entre le ranibizumab et l'aflibercept, le choix entre les deux molécules étant laissé libre à l'ophtalmologiste. En cas d'inefficacité de l'un des traitements, un changement pourra être réalisé.

Concernant l'implant de dexaméthasone, il est indiqué en première intention en cas d'OMD avec baisse d'acuité visuelle chez les patients pseudophaques, chez les patients phiques avec contre-indication ou inefficacité des anti-VEGF ou lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible. Il est contre indiqué en cas de glaucome évolué ou hypertonie non équilibrée, d'implant clipé à l'iris, d'antécédents infectieux (herpès, toxoplasmose...), d'aphaquie, d'iridectomie périphérique de grande taille. En cas de persistance de l'OMD malgré les injections intra-vitréennes, un traitement par laser pourra être réalisé en complément.

En cas d'OMD central avec baisse d'acuité visuelle, un traitement par vitrectomie pourra être proposé s'il existe une membrane épi-rétinienne ou une traction vitréo-maculaire.

Enfin, l'implant d'AcF sera proposé aux patients non répondeurs aux anti-VEGF présentant une bonne efficacité et une bonne tolérance (absence d'hypertonie) aux corticoïdes intra-vitréens de plus courte durée d'action (Ozurdex®).

Durant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter l'OMD, celui-ci régressant en général spontanément après l'accouchement.

La chirurgie de la cataracte est un facteur de risque d'aggravation d'un OMD pré-existant. Il convient dans ce cas d'encadrer la chirurgie par une IVT d'anti-VEGF ou de dexaméthasone, en privilégiant ce dernier en l'absence de contre-indication du fait de la composante inflammatoire de l'œdème.

	SURVEILLANCE	LASER	ANTI-VEGFs	OZURDEX®
Pas de baisse visuelle				
OM modéré		+		
OM sévère, microanévrismes loin du centre		+		
OM sévère, microanévrismes peu nombreux ou près du centre	+			
Baisse visuelle significative				
Absence de cataracte			+	+/-
Pseudophaquie			+	+
Suivi mensuel non possible				+
Glaucome évolué ou non contrôlé			+	
Ischémie rétinienne sévère			+	
ATCD cardio-vasculaires récents				+
Grossesse	+			
Pré et Post chirurgie de la cataracte			+/-	+
ATCD oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)			+	
Œil vitrectomisé			+/-	+

Tableau 4 : stratégie thérapeutique en 1^{ère} intention d'un OMD, recommandations SFO 2015²⁷

c. Place de l'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'OMD

1. Présentation et composition

L'Iluvien® est un micro-implant non biodégradable (contrairement à l'Ozurdex®) à libération prolongée d'AcF (corticoïde, anti-inflammatoire stéroïdien). Il s'agit d'un médicament d'exception. Cette substance active est l'un des corticoïdes les plus puissants. C'est le plus petit implant de corticoïde présent sur le marché, en forme de cylindre d'une taille de 3,5x0,37mm (2 fois plus petit qu'un implant d'Ozurdex®). Il s'implante dans le vitré

à travers la sclère grâce à un injecteur spécifique pré-rempli à usage unique et une aiguille 25G. Il ne nécessite pas de tunnelisation sclérale à l'inverse de l'Ozurdex®.

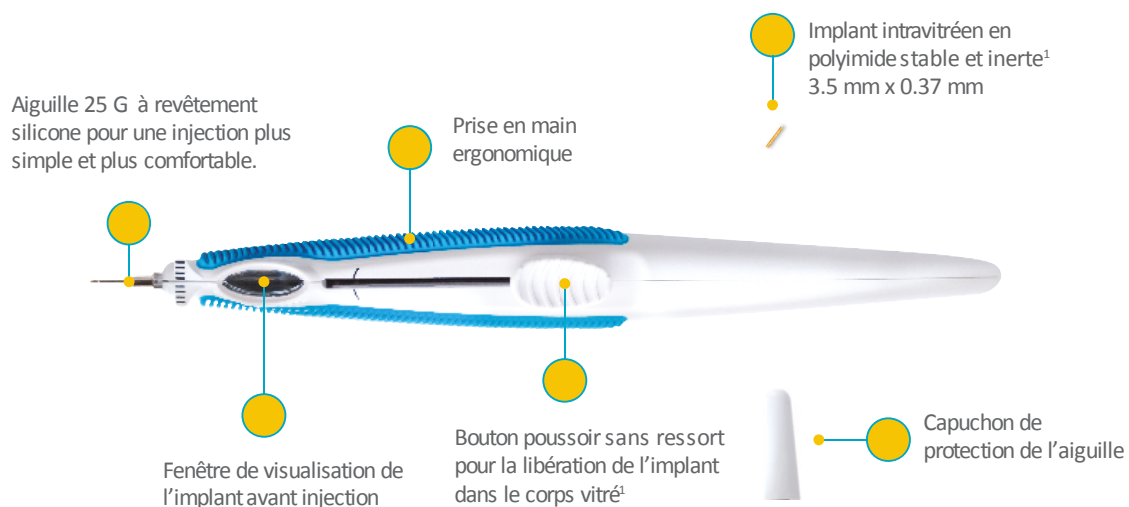


Figure 14 : schéma d'un implant d'Iluvien®²⁷

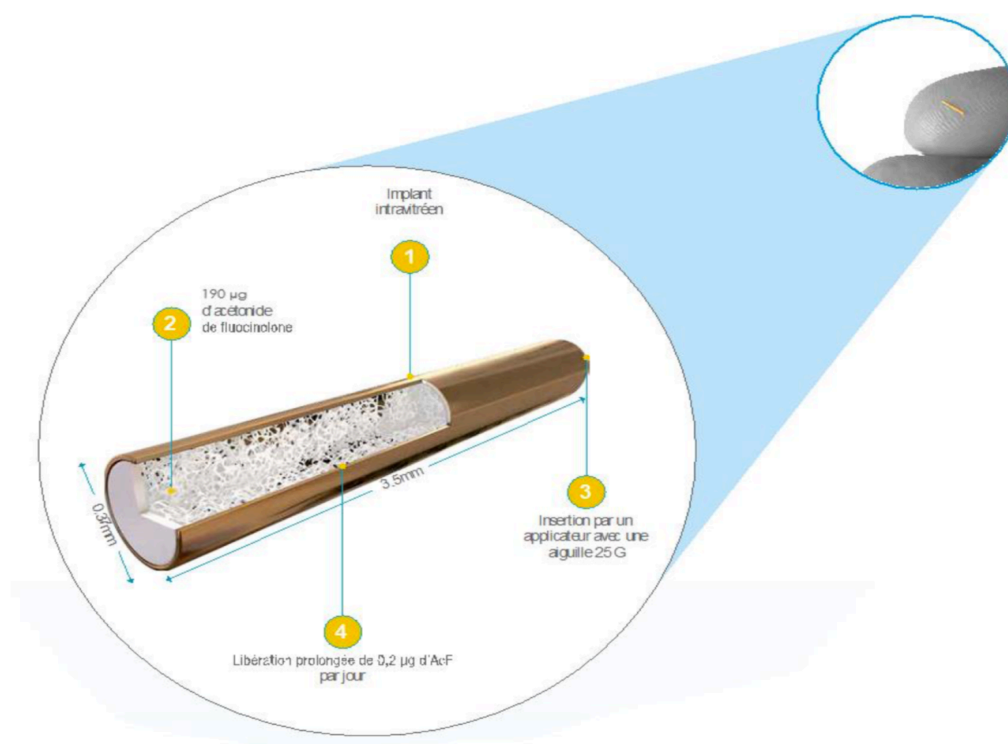


Figure 15 : schéma de la composition d'un implant d'Iluvien®

2. Mode et durée d'action

Cet implant contient 190µg d'AcF libéré de manière prolongée et progressive sur 3 ans. Il agit sur l'ADN et modifie l'expression de certains gènes : il permet l'inhibition de la phospholipase A2, de la COX 2 et de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 et TNFα) et entraîne une diminution du taux de VEGF.

Il libère 0,2µg par jour jusqu'à 36 mois, permettant d'obtenir une concentration intra-vitréenne d'AcF de 0,5 à 1,0 ng/mL, stable durant 3 ans. Il est recommandé de ne pas injecter les deux yeux en même temps et l'administration d'un autre implant d'Iluvien® dans le même œil est possible après 12 mois s'il y a une baisse de l'acuité visuelle ou une augmentation de l'épaisseur rétinienne.

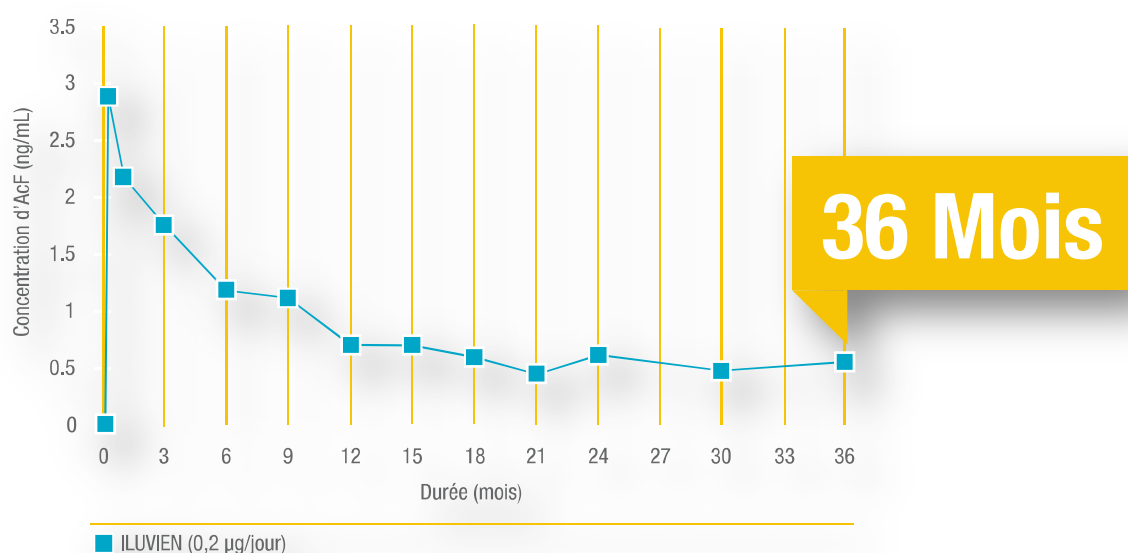


Figure 16 : Pharmacocinétique de l'Iluvien® pendant 36 mois

3. Indication et contre indication

L'Iluvien a obtenu l'AMM en 2012 en Europe dans la baisse d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles (anti-VEGF, photocoagulation laser) est jugée insuffisante malgré l'optimisation de la prise en charge du diabète et de ses facteurs de risque²⁸. C'est un traitement pour le moment de dernière intention.

Il a récemment obtenu l'AMM dans la prévention de la rechute de l'uvéite non infectieuse récidivante affectant le segment postérieur de l'œil.

L'Iluvien® est contre indiqué en cas de glaucome pré-existant, d'infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée (kératite épithéliale à Herpès Simplex Virus, varicelle, etc.), d'uvéite infectieuse mais aussi chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Concernant l'utilisation de l'Iluvien® durant la grossesse, il n'y a pas de données publiées chez la femme enceinte traitée par fluocinolone, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour²⁹. Il n'est à ce jour pas justifié d'arrêter ou de remplacer la fluocinolone en prévision d'une grossesse.

Concernant l'utilisation de l'Iluvien® durant l'allaitement, il n'y a pas de données publiées sur la fluocinolone et l'allaitement. Cependant, le passage systémique maternel de la fluocinolone étant très faible voire négligeable, l'utilisation de l'Iluvien® n'est pas contre-indiqué en cas d'allaitement.

Ses effets indésirables fréquents sont ceux connus de la classe des corticoïdes, à savoir une apparition ou aggravation de la cataracte, une hypertonie oculaire et/ou un glaucome, mais il y a aussi un risque de décollement de rétine, douleurs oculaires, hémorragies conjonctivales et vitréennes, corps flottants dans le vitré.

4. Prix et remboursement

Le coût d'un Iluvien® hors honoraire de dispensation s'élève à 5877,77€. Son remboursement en France n'a eu lieu qu'à partir de 2019.

Dans l'OMD, il est remboursé à 100% dans le cadre de l'affection longue durée (ALD) du diabète de type I et type II. Il a un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).

Dans l'uvéite postérieure non infectieuse récidivante, il est remboursé à 30% par la sécurité sociale. Il a un SMR important et une ASMR inexistante (ASMR V).

5. Algorithme thérapeutique de l'OMD

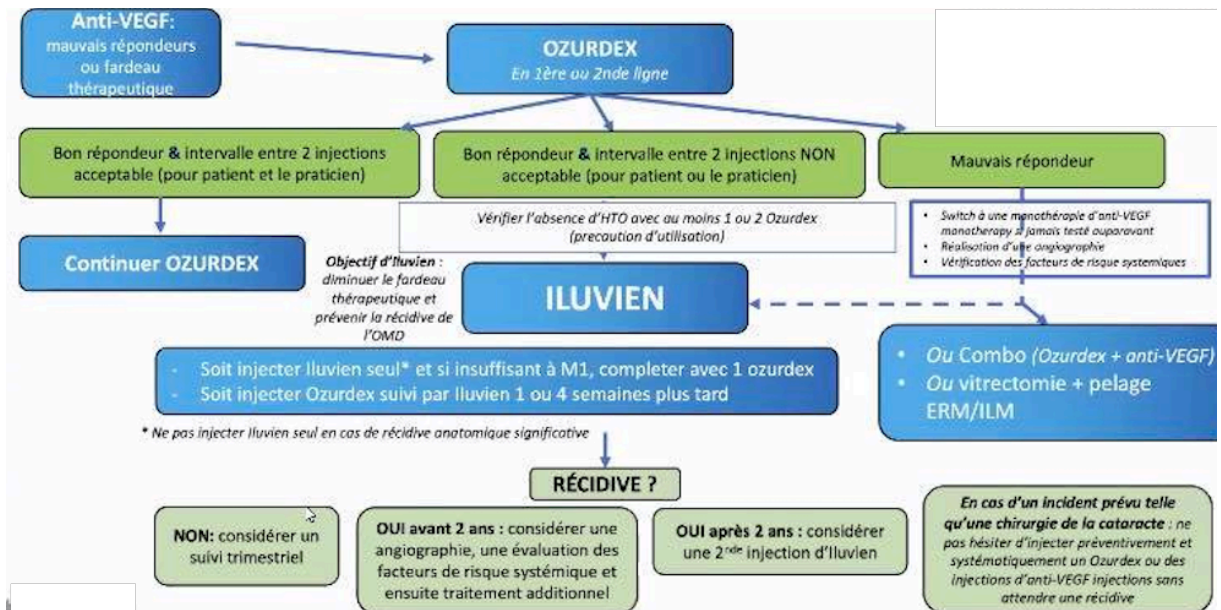


Figure 17 : Algorithme thérapeutique et place de l'Iluvien® dans l'OMD

2^{ème} partie : Efficacité et tolérance de l'implant intra-vitréen d'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique

1. Introduction

L'œdème maculaire diabétique est une complication fréquente de la rétinopathie diabétique retrouvée chez 3,7% des patients diabétiques en Europe³⁰. C'est une des principales causes de cécité dans le monde, la première avant 50 ans¹. Sa physiopathologie est complexe et met en jeu plusieurs mécanismes en lien avec l'hyperglycémie chronique. L'élément principal est la rupture de la barrière hémato-rétinienne, causée à la fois par la libération du VEGF qui augmente le transport transcellulaire des cellules endothéliales rétiniennes, mais aussi par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui altèrent la jonction entre ces cellules⁶.

Les options thérapeutiques de l'OMD, en complément de l'équilibre du diabète et de la prise en charge des facteurs de risque systémiques, sont les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF (aflibercept ou Eylea®, ranibizumab ou Lucentis®, brolucizumab ou Beovue®), de corticostéroïdes (dexaméthasone ou Ozurdex®, acétonide de fluocinolone ou Iluvien®), et la photocoagulation au laser. L'Iluvien® est un implant intra-vitréen d'acétonide de fluocinolone (implant d'AcF) utilisé dans le traitement de l'OMD après échec des anti-VEGF et en cas de bonne réponse aux injections intra-vitréennes de dexaméthasone (DXM, Ozurdex®)²⁶. Il libère une faible dose (0,2µg par jour) de corticostéroïde pendant 36 mois³¹. Son efficacité dans le traitement de l'OMD a été démontrée par l'étude de phase III Fluocinolone Acétonide for diabetic Macular Edema (FAME) qui comprend deux essais cliniques (FAME A et B) multicentriques randomisés en double aveugle contrôlés par injection fictive²⁵. Des études en vie réelle ont ensuite confirmé son efficacité sur le long terme^{32,33,34,35,36,37} notamment une revue systématique menée par le Pr Kodjikian dans laquelle le gain visuel maximal moyen était de +8,7 lettres (11,3 mois après injection d'AcF) et était d'autant plus important que l'OMD était récent et la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) faible³⁸.

Cependant, ces études ont également montré les effets indésirables liés aux corticostéroïdes (augmentation de la PIO, cataracte chez les patients phaqes, endophtalmie), notamment l'étude IRISS dans laquelle ¼ des patients ont dû bénéficier de traitements hypotonisants et 2% ont nécessité une chirurgie filtrante³². Les implants d'AcF sont aujourd'hui utilisés pour améliorer l'acuité visuelle et prévenir la récurrence de l'OMD tout en réduisant la charge thérapeutique.

L'étude de Costanzo et al. a mis en évidence plusieurs paramètres OCT de base ayant un rôle prédictif dans les yeux atteints d'OMD traités par un implant de dexaméthasone comme la présence d'un OMD mixte (liquide intra et sous rétiniens), un nombre élevé de foyers para-fovéaux hyper réfléchissants, la perturbation de la zone ellipsoïde et la présence de micro-anévrismes hyper réfléchissants³⁹.

L'European Journal of Ophthalmology a mentionné en janvier 2022 que l'administration d'un implant d'AcF une à quatre semaines après injection préalable d'un implant de dexaméthasone semblerait donner de meilleurs résultats visuels sans qu'il n'y ait plus d'effets indésirables⁴⁰. Cependant, peu d'études dans la littérature ont à ce jour analysé l'efficacité d'une injection d'AcF couplée à celle d'une injection de dexaméthasone.

L'objectif principal de cette étude est d'analyser l'efficacité de l'implant d'AcF (Iluvien®) selon un schéma J1 Ozurdex® – M1 Iluvien®.

L'objectif secondaire de cette étude est d'évaluer la tolérance et les effets indésirables de l'implant d'AcF selon ce protocole d'injection.

2. Matériel et méthodes :

Cette étude est une étude rétrospective monocentrique descriptive de patients ayant reçu une injection intra-vitréenne de DXM (Ozurdex®) à J1 suivie d'une injection intra-vitréenne d'AcF (Iluvien®) à M1 au CHU d'Amiens entre le 1^{er} septembre 2021 et le 1^{er} juin 2023. Les patients étaient revus en consultation à J1, M1, M3, M6, M9, M12. A chaque consultation étaient mesurées l'acuité visuelle (AV), la pression intra-oculaire (PIO), l'épaisseur maculaire centrale (EMC), et un fond d'œil était réalisé.

L'AV a été évaluée à l'aide de l'échelle d'acuité visuelle de Snellen. Les résultats ont

été enregistrés en fraction de Snellen. Les valeurs d'AV ont ensuite été converties en scores approximatifs de lettres de l'ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) pour l'analyse statistique selon le protocole décrit par Gregori et Al⁴¹.

La PIO était mesurée à l'aide d'un tonomètre à air.

La tomographie en cohérence optique (OCT) en domaine spectral était réalisée par un OCT Heidelberg ainsi que la mesure de l'EMC.

Les critères d'inclusion étaient les patients diabétiques de plus de 18 ans avec un OMD persistant ayant déjà reçu des injections intra-vitréennes (soit d'anti-VEGF, soit de corticoïdes, soit les deux).

Les critères d'exclusion étaient un âge inférieur à 18 ans, une hypertension oculaire connue (PIO > 21 mmHg) ou une pathologie glaucomateuse connue.

Pour chaque patient étaient recensés les antécédents médicaux (type de diabète et durée de l'OMD en mois, hypertension artérielle, glaucome, hypertension oculaire), les antécédents de traitements ophtalmologiques (collyres, laser maculaire, photocoagulation rétinienne, nombre d'injections intra-vitréennes d'anti-VEGF et dexaméthasone, traitements hypotonisants), les données médicales avant injection (taux d'HbA1c, tension artérielle, pression intra oculaire, stade de la rétinopathie diabétique, moyenne de la MAVC, l'EMC initiale, présence de biomarqueurs de pronostic visuel de l'OMD notamment le DRIL (Disorganization of the Retinal Inner Layers), opacification du cristallin ou non).

Les mesures anatomiques et fonctionnelles étaient comparées après injection de l'implant d'AcF, à savoir l'AV, l'EMC, la PIO. Le nombre de patients bénéficiant au cours du suivi de collyres hypotonisants ou de chirurgie filtrante était relevé.

Le critère de jugement principal était la mesure de l'AV. Les critères de jugement secondaires étaient la mesure de la PIO, la variation de l'EMC, et le nombre moyen de consultations par an.

Tous les patients ayant bénéficié d'une injection de DXM à J1 puis d'une injection d'AcF à M1 ont été inclus dans l'analyse.

Cette étude a été déclarée au Comité de Protection des Personnes (CPP) et a bénéficié de son autorisation.

Au cours de cette étude, chaque patient a dû donner son consentement oral pour y participer et a dû signer une fiche de consentement éclairé avant de recevoir une injection intra-vitréenne. Nous n'avons pas demandé de consentement écrit des patients étant donné le caractère rétrospectif de l'étude et l'utilisation de données collectées en routine.

3. Résultats

Dans notre étude, nous avons analysé les données de 14 yeux de 11 patients.

L'âge moyen des patients était de 66,9 ans. Il y avait 71% d'hommes et 29% de femmes. Tous les patients avaient un diabète de type 2 à des stades différents (50% avaient une RD modérée, 14% une RD sévère et 36% une RD proliférante). 50% des patients avaient déjà bénéficié d'un traitement par pan-photocoagulation rétinienne. Tous avaient un OMD bilatéral d'une durée moyenne de 69,6 mois. Le nombre moyen de consultations ophtalmologiques par mois avant implant d'AcF était de 1,77. L'hémoglobine glyquée moyenne était de 7,4%. Tous les patients étaient pseudophaques et avaient déjà reçu au moins une injection de DXM. 50% des patients avaient une HTA associée, 14% avaient une néphropathie et 93% présentaient une dyslipidémie.

Au niveau ophtalmologique, 43% des patients avaient une interruption de la ligne IS-OS, 29% avaient un DRIL, 7% avaient une MER. Tous présentaient des points hyper-réfectifs à l'OCT.

Nombre d'œil (nombre de patients)	14 (11)
Sexe	
- Homme, n (%)	10 (71)
- Femme, n (%)	4 (29)
Age moyen, en années	66,9
Type de diabète	
- Type 1, n (%)	0 (0)
- Type 2, n (%)	14 (100)
Hypertension artérielle, n (%)	7 (50)
Néphropathie, n (%)	2 (14)
Dyslipidémie, n (%)	13 (93)
Nombre moyen de consultations ophtalmologiques par mois avant implant d'AcF	1,77

Caractéristiques ophtalmologiques

Pseudophaques, n (%)	14 (100)
Durée moyenne de l'OMD, en mois	69,6
Hémoglobine glyquée moyenne, en %	7,4
Stade de la rétinopathie diabétique, n (%)	
- modérée	7 (50)
- sévère	2 (14)
- proliférante	5 (36)
Pan-photocoagulation rétinienne, n (%)	7 (50)
Patients ayant déjà reçu une IVT d'anti-VEGF, n (%)	8 (57)
Nombre d'IVT moyen d'anti-VEGF par œil	9,6
Patients ayant déjà reçu une IVT de dexaméthasone, n (%)	14 (100)
Nombre d'IVT moyen de dexaméthasone par œil	7,9
Temps moyen entre 2 IVTs de dexaméthasone, en mois	4,8
AV initiale moyenne, en lettres EDTRS	62,14
EMC initiale moyenne, en µm	358
PIO initiale moyenne, en mmHg	15,6
Traitement hypotonisant initial, n (%)	0 (0)
Chirurgie filtrante, n (%)	0 (0)
DRIL, n (%)	4 (29)
MER, n (%)	1 (7)
Altération ligne IS-OS, n (%)	6 (43)

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et ophtalmologiques initiales

Concernant l'acuité visuelle, on notait une amélioration progressive entre J1 et M12 avec un gain d'environ 3,9 lettres à M12 (62,14 lettres à J1 et 66,07 lettres à M12) avec un pic de gain d'AV de 7,1 lettres à M9.

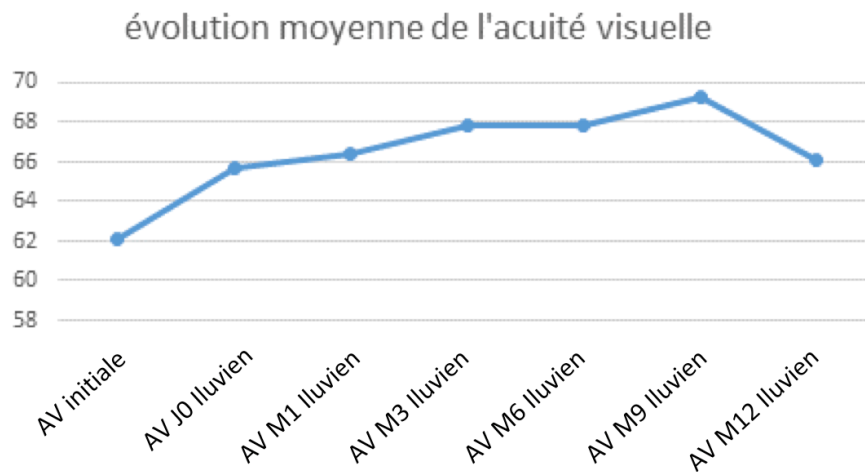


Figure 18 : évolution de l'acuité visuelle moyenne de M1 à M12 en lettres de l'EDTRS

Au niveau de l'EMC, on notait une diminution à M12 d'environ 85,9 μ m avec une diminution forte entre M0 et M1 qui restait stable jusque M12 (358 μ m à J1 et 272 μ m à M12).

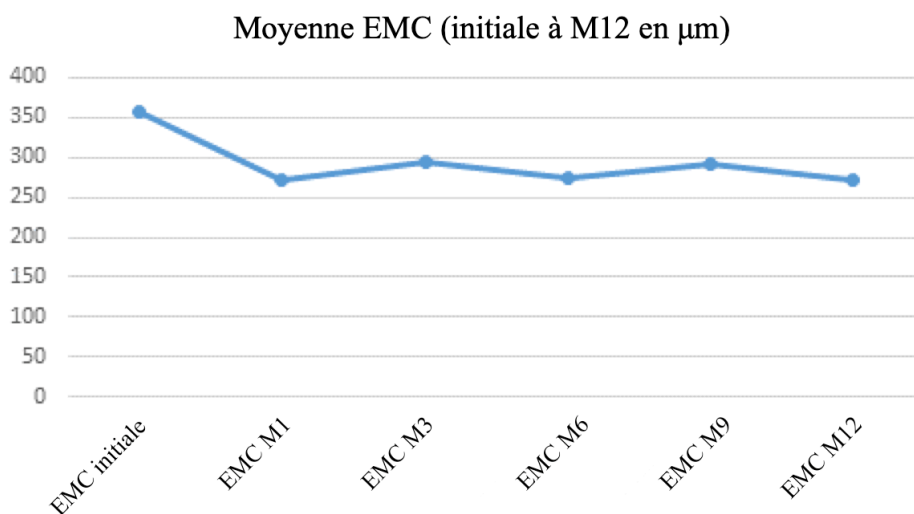


Figure 19 : évolution de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) de M1 à M12 en μ m.

Concernant la PIO, 2 patients sur 14 ont nécessité un traitement hypotonisant soit 14% de l'échantillon. 1 patient a reçu une monothérapie, et 1 patient une bithérapie. Aucun patient n'a bénéficié d'une chirurgie filtrante. A noter qu'aucun patient n'avait eu de traitement hypotonisant ou de chirurgie filtrante avant l'injection d'AcF de cette étude.

A M12, 79% de l'échantillon n'avait pas eu besoin de traitement additionnel. 3 patients sur 14, soit 21% de l'échantillon, ont reçu un traitement supplémentaire. 1 patient a reçu une IVT d'aflibercept (Eylea®) à M5 et M9, et 2 patients ont reçu une IVT de DXM (Ozurdex®) à M5 et M11.

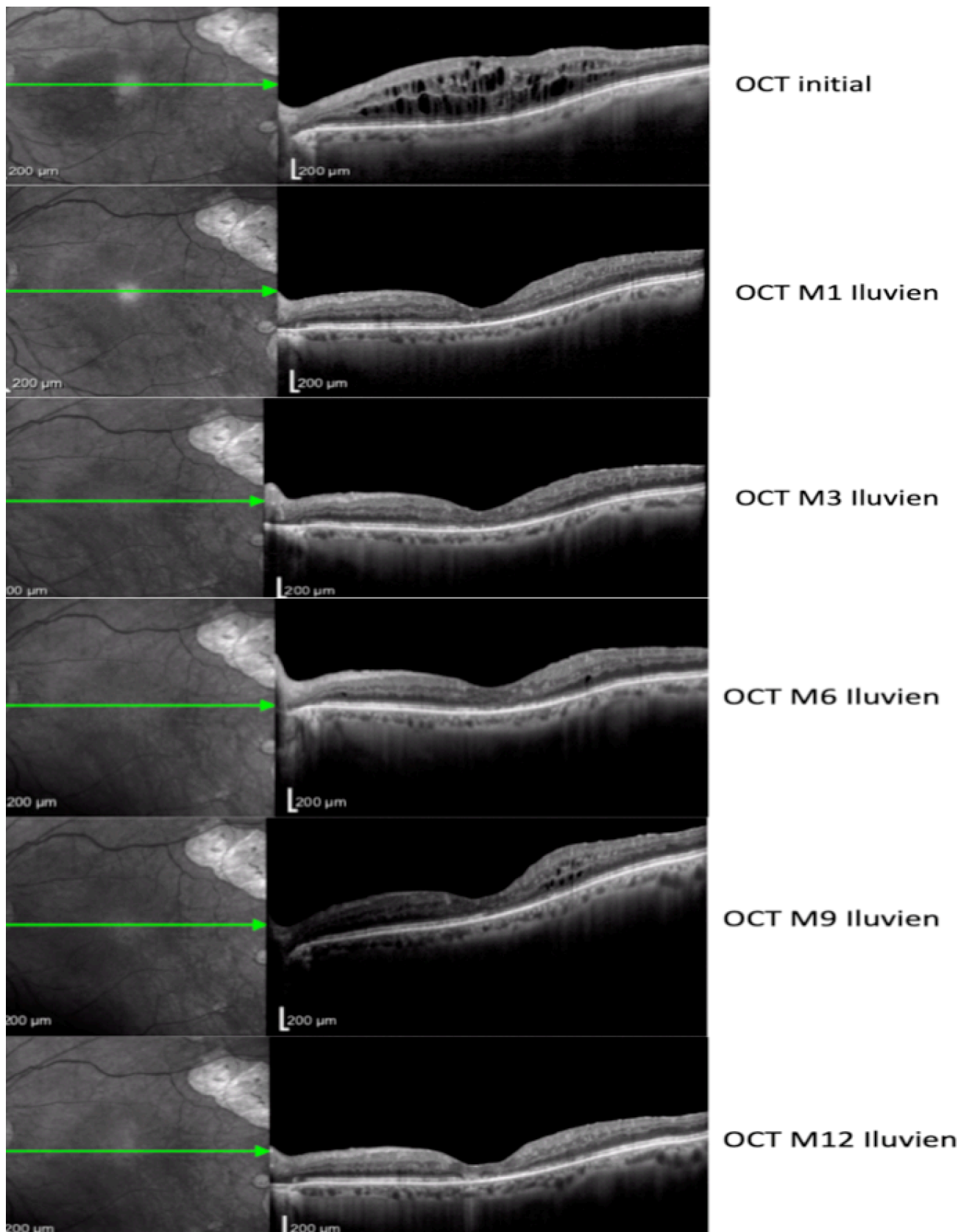


Figure 20 : évolution de l'OCT d'un patient n'ayant pas nécessité de traitement additionnel

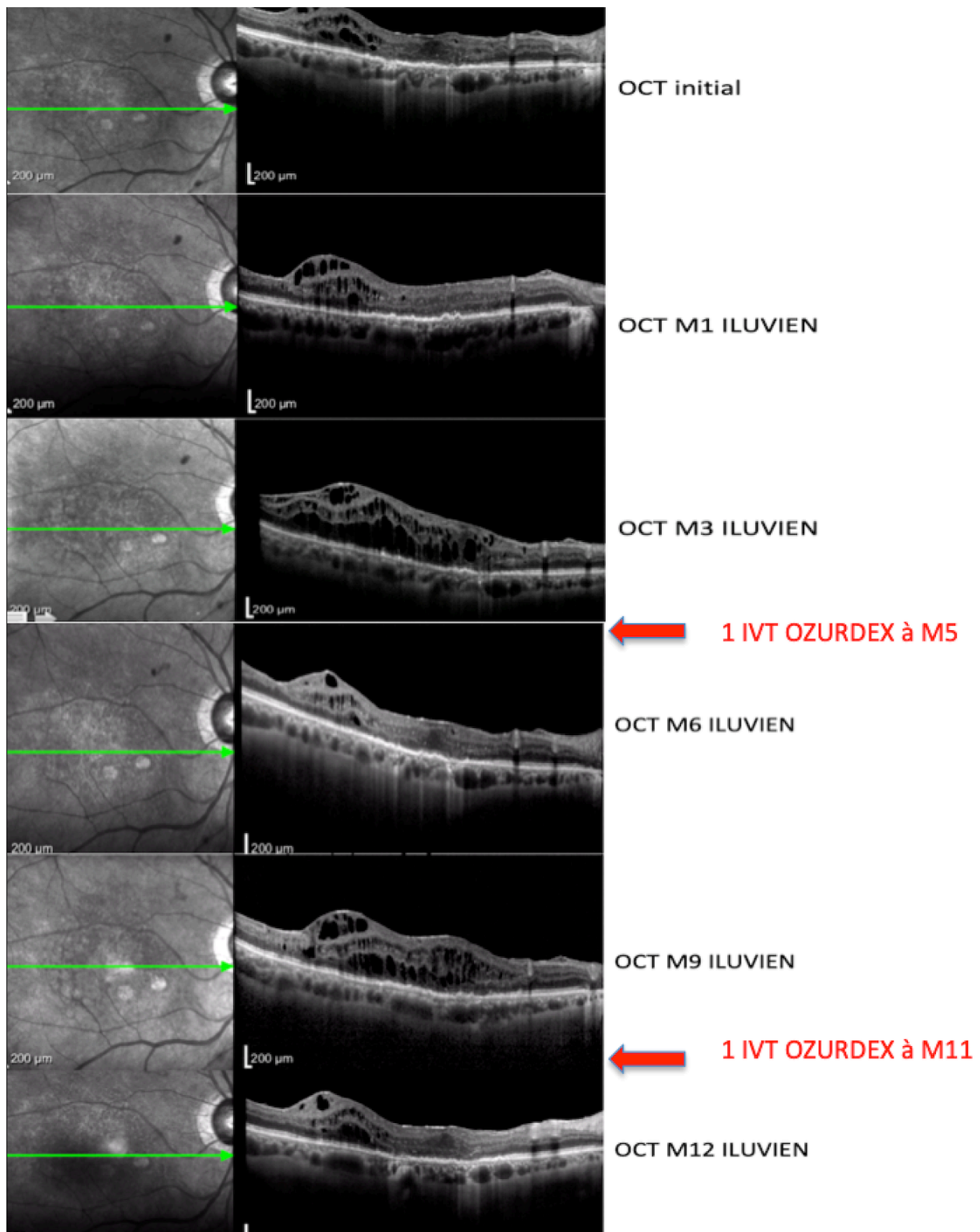


Figure 21 : évolution de l'OCT d'un patient ayant nécessité un traitement additionnel par IVT de dexaméthasone (Ozurdex®) à M5 et M11

Le nombre de consultations par patient dans l'année qui suit l'injection de DXM à J1 variait de 6 à 19 selon les patients. 50% des patients ont eu moins de 9 consultations dans l'année qui a suivi cette injection. Le nombre moyen de consultations par mois de ces patients est passé de 1,77 avant cette étude à 0,83 après cette étude soit une diminution de plus de la moitié du nombre de consultations.

Les hommes ont présenté une meilleure réponse en terme d'amélioration de l'AV que les femmes (gain de 5 lettres à M12, alors que les femmes ont un gain de 1,25 lettres). Il en est de même pour l'EMC qui semble avoir deux fois plus diminué chez les hommes que chez les femmes (diminution de 101 μ m chez les hommes et 47,5 μ m chez les femmes).

Les patients n'ayant pas de néphropathie montraient une meilleure amélioration de l'AV (gain de 4,2 lettres à M12) et une plus grande diminution de l'EMC (diminution de 102,5 μ m à M12) par rapport à ceux ayant une pathologie rénale (gain de 2,5 lettres à M12 et diminution de l'EMC de 14 μ m).

Il n'y avait pas de différence franche du gain d'AV et de diminution de l'EMC en fonction de la présence ou non de l'HTA. Les patients n'ayant pas d'HTA avaient un gain d'AV plus faible à M12 que les patients hypertendus (3,6 lettres vs 4,3 lettres respectivement) mais présentaient une plus grande diminution de l'EMC à M12 (116 μ m vs 55 μ m). Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par le manque de puissance lié à la petite taille de l'échantillon.

Les patients avec une rétinopathie diabétique (RD) proliférante avaient un meilleur gain d'AV et une plus grande diminution de l'EMC que les patients ayant une RD à un stade moins avancé.

Les patients sans interruption de la zone ellipsoïde avaient un meilleur gain d'AV et une plus grande diminution de l'EMC à M12 que ceux en ayant à J1 (gain d'AV respectivement de 8,3 lettres vs 0,6 lettres et diminution de l'EMC respectivement de 137,8 μ m vs 46,9 μ m).

Les patients sans DRIL avaient une meilleure baisse de l'EMC de M1 à M12 que ceux ayant un DRIL à l'OCT (respectivement baisse de l'EMC à M12 de 103 μ m vs 43 μ m) mais on

notait peu de différence sur le gain d'AV. On ne notait pas de différence franche sur l'évolution de l'AV ou de l'EMC en fonction de la présence d'une MER ou non.

Tableau 6 : Résultats

<i>Acuité visuelle : gain moyen de M1 à M12 en lettre EDTRS</i>	3,9
<u>En fonction du:</u>	
<i>Sexe :</i>	
- Hommes	5
- Femmes	1,25
<i>Présence d'une néphropathie :</i>	
- oui	2,5
- non	4,2
<i>Présence d'HTA:</i>	
- oui	4,3
- non	3,6
<i>Stade de la RD :</i>	
- modérée	2,9
- sévère	2,5
- proliférante	6,0
<i>Interruption de la zone ellipsoïde :</i>	
- oui	0,6
- non	8,3
<i>Présence de DRIL :</i>	
- oui	5,0
- non	3,5
<i>Présence de MER :</i>	
- oui	5,0
- non	3,9
<i>EMC : diminution moyenne de M1 à M12 en μm</i>	85,9
<u>En fonction du:</u>	
<i>Sexe :</i>	
- Hommes	101,0
- Femmes	47,5
<i>Présence d'une néphropathie :</i>	
- oui	14,0

- non	102,5
<i>Présence d'HTA:</i>	
- oui	55,0
- non	116,0
<i>Stade de la RD :</i>	
- modérée	72,9
- sévère	21,5
- proliférante	147,0
<i>Interruption de la zone ellipsoïde :</i>	
- oui	46,9
- non	137,8
<i>Présence de DRIL :</i>	
- oui	43
- non	103
<i>Présence de MER :</i>	
- oui	65
- non	97,5
<i>PIO : nécessité d'un traitement hypotonisant, n (%)</i>	
	2 (14)
Monothérapie, n (%)	1 (7)
Bithérapie, n (%)	1 (7)
Chirurgie filtrante, n (%)	0 (0)
<i>Nombre de patients bénéficiant d'un traitement additionnel à M12, n (%)</i>	
	3 (21)
Aucun, n (%)	13 (79)
1 IVT d'aflibercept à M5 et M9, n (%)	1 (7)
1 IVT de dexaméthasone à M5 et M11, n (%)	2 (14)
<i>Nombre moyen de consultation ophtalmologique par mois :</i>	
- avant implant d'AcF	1,77
- après implant d'AcF	0,83

4. Discussion

Les résultats de cette étude confirment le profil d'efficacité de l'implant d'AcF comme démontré dans les études FAME²⁵, IRISS³², MEDISOFT³³, qui évaluent l'implant d'AcF seul. Dans l'étude FAME²⁵, le gain d'AV à M12 était de 3,4 lettres. L'étude MEDISOFT de Bailey et al.³³ montrait un gain d'AV de 3,6 lettres à M12 et l'étude IRISS³² un gain moyen de 3,7 lettres à M12. D'autres études, comme celle de Taklit et al.⁴², ont mis en évidence un gain d'AV plus important (+ 8 lettres à M12), tout comme la revue de la littérature de Kodjikian et al.³⁸ incluant 22 études de vraie vie sur au total 1880 yeux (+ 8,7 lettres à 11,3 mois après injection de l'implant d'AcF). Dans notre étude, le gain moyen d'AV à M12 était de 3,9 lettres. Le schéma J1 Ozurdex® – M1 Iluvien® ne semble donc pas apporter de gain d'acuité visuelle significatif supplémentaire dans notre étude par rapport à un schéma Iluvien® seul.

Cependant, cette association ne semble pas modifier le profil de sécurité de l'implant d'AcF, puisque 14% des patients dans notre étude ont nécessité un traitement hypotonisant à M12, tout comme dans l'étude MEDISOFT³³ (13,9%) et moins que dans l'étude IRISS³² (23,3%), et aucun de nos patients n'a bénéficié d'une chirurgie filtrante.

L'association des implants de DXM et d'AcF dans notre étude a permis une diminution moyenne de l'EMC de 24% entre M1 et M12, soit un amincissement maculaire central d'environ 86µm à M12, relativement similaire à l'étude MEDISOFT³³ (96µm) et l'étude USER³⁷ (61µm).

Dans l'étude PALADIN³⁵, 48% des patients ont bénéficié d'un traitement supplémentaire au cours de la première année de suivi post injection d'AcF, ce qui est plus que dans l'étude MEDISOFT³³ (32%), et plus que dans notre étude (21%). On peut penser que l'association de ces deux molécules pourrait potentialiser leurs effets, permettant une diminution de la charge thérapeutique pour les patients et par conséquent une nette diminution du nombre de leurs consultations.

La méta-analyse de Kodjikian et al.³⁸ sur l'efficacité et le profil de sécurité de l'implant d'AcF montre que les résultats en vie réelle sont comparables, voire supérieurs, à ceux des essais interventionnels et permettrait d'alléger la charge thérapeutique du patient avec un profil de sécurité rassurant.

Peu d'études dans la littérature analysent l'efficacité et la sécurité du protocole J1 Ozurdex® - M1 Iluvien®. L'étude ILUV1MOIS⁴³, réalisée en France entre 2019 et 2021, est l'une des seules études avec ce schéma thérapeutique. N.Rousseau et al.⁴³ ont mis en évidence un gain d'AV sur 12 mois de 1,1 lettre et une diminution minimale non significative de l'EMC (de moins de 10%). Seuls 21% des patients ont bénéficié d'un traitement additionnel au cours des 12 mois suivant les injections, et on notait une PIO > 21mmHg chez 24,4% des patients, traités par mono ou bithérapie. Aucun d'eux n'a bénéficié de trithérapie ou de chirurgie filtrante.

L'étude Kodjikian et al.⁴⁰ portant sur les Guidelines Internationales quant à l'utilisation de l'implant d'AcF, publiée dans l'European Journal of Ophthalmology en janvier 2022, mentionne que l'association d'une injection à J1 de DXM et à M1 d'AcF semble donner de meilleurs résultats avec un profil de sécurité rassurant.

Notre étude est donc innovante car elle est l'une des premières à étudier l'efficacité de l'association Ozurdex® - Iluvien® avec un groupe de patients ayant bénéficié des mêmes protocole et suivi. Cependant, elle est rétrospective, unicentrique et réalisée sur un faible échantillon de patients. De plus, le suivi de l'étude n'est que de 12 mois alors que les autres études sont en majorité réalisées sur une période de 24 à 36 mois. Cette étude mériterait d'être approfondie en utilisant un groupe contrôle Iluvien® seul ou Ozurdex® seul afin de les comparer à un groupe bénéficiant de l'association Ozurdex® – Iluvien®.

5. Conclusion

L'association Ozurdex® - Iluvien® semble montrer une bonne amélioration de l'AV, une réduction du nombre de consultations, une bonne diminution de l'EMC sans pour autant qu'il y ait plus de pics de PIO et de nécessité d'introduire plus de traitements hypotonisants que lors d'une injection seule d'Iluvien®.

Il serait intéressant de réaliser cette étude en multicentrique, avec un plus grand échantillon et sur une plus longue durée, avec un groupe contrôle Iluvien® seul ou Ozurdex® seul, afin de voir si les injections combinées permettent d'observer une plus longue durée de l'efficacité qu'une injection seule d'Iluvien® sans pour autant qu'il n'y ait d'effets secondaires supplémentaires.

6. Bibliographie

1. Ciulla, T. A.; Amador, A. G.; Zinman, B. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: Pathophysiology, Screening and Novel Therapies. *Diabetes Care* 2003, 26 (9), 2653–2664.
2. Creuzot-Garcher, C.; Société française d’ophtalmologie. Oedèmes maculaires: rapport SFO 2016; 2016.
3. L’Atlas du Diabète de la FID, 9ème Édition [en ligne]. 2019 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf.
4. Rapport du centre européen d’étude du diabète, CEED [en ligne]. 2021. Disponible sur : <https://www.ceed-diabete.org/fr>
5. SFO. Rétine et Vitré, Rapport Société Française d’Ophtalmologie 2018 [en ligne]. Disponible sur <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000024.html>
6. SFO. Œdème maculaire diabétique, Rapport Société Française d’Ophtalmologie 2016 [en ligne]. Disponible sur <https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/9782294749490.pdf>.
7. Bressler NM, Miller KM, Beck RW, Bressler SB, Glassman AR, J W Kitchens, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network : Observation study of subclinical diabetic macular edema. *Eye (Lond)* 2012 ; 26 : 833-40.
8. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Ecosse L Lamoureux, Jonathan W Kowalski, Toke Bek, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 556-64.
9. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, J O’Day, T M E Davis, M S Moffitt, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1687-97.

10. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 ; 100 : 298-305.
11. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 881-9.
12. David M Nathan. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
13. Viti Kothari, Richard J Stevens, Amanda I Adler, Irene M Stratton, Susan E Manley, H Andrew Neil et al. UK prospective diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713
14. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1991 ; 109 : 1549-51
15. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Adam R Glassman et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net). Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009 Mar;127(3):245–51.
16. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
17. Massin P, Bandello F, Garweg JG, LL Hansen, Simon P Harding, Michael Larsen, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study) : a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 2010; 33: 2 399-2 405.

18. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth, Gabriele E Lang, Pascale Massin, Reinier O Schlingemann et al. The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema, *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 615-625.
19. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247–54.
20. Thi Ha Chau Tran, Ali Erginay, Stephane Verdun, Eric Fourmaux, Jean-François Le Rouic, Joel Uzzan, et al. One-year outcome of Aflibercept intravitreal injection in vitrectomized eyes with diabetic macular edema, *Clinical Ophthalmology* 2021;15, 1971-1978.
21. Thi Ha Chau Tran, Stephane Verdun, Jean-François Le Rouic, Joel Uzzan, Solange Milazzo, Laurent Kodjikian, et al. Two-year outcome of Aflibercept intravitreal injection in vitrectomized eyes with diabetic macular edema, *Clinical Ophthalmology* 2022;16, 603-609.
22. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Lee M Jampol, Neil M Bressler, Susan B Bressler, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193-203.
23. David M Brown, Andres Emanuelli, Francesco Bandello, Jose Juan Escobar Barranco, Joao Figueira, Eric Souied, et al. Kestrel and Kite: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema, *American Journal of Ophthalmology*, 2022, 157-172.
24. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Francesco Bandello, Raj K Maturi, Albert J Augustin, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014 Oct;121(10):1904-14.

25. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Thomas Ciulla, David Boyer, Frank G Holz, et al; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125–213.
26. HAS. Synthèse d’avis de la commission de transparence sur l’Iluvien, Haute Autorité de Santé, 22 novembre 2013 [en ligne]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_1622369/fr/iluvien-acetonide-de-fluocinolone-corticoide-en-implant-intravitreen
27. Pascale Massin, Stéphanie Baillif, Catherine Creuzot-Garcher, Franck Fajnkuchen, Laurent Kodjikian, validé par la Fédération France Macula (FFM) et le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR) , Rapport SFO : traitement de l’œdème maculaire diabétique, 2015.
28. O.Madar, Efficacité et tolérance de l’implant d’acétonide de fluocinolone dans le traitement de l’œdème maculaire diabétique, 2021.
29. CRAT Iluvien, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, [en ligne], 2013. Disponible sur <http://le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=iluvien>.
30. Li JQ, Thomas Welchowski, Matthias Schmid, Julia Letow, Caroline Wolpers, Isabel Pascual-Camps, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Jan;35(1):11-23.
31. Iluvien, Résumé des caractéristiques du produit, [en ligne], 2013, mis à jour le 09 février 2023. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61412157&typedoc=R>.
32. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ. Iluvien Registry Safety Study (IRISS) Investigators Group. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:1072–1077.

33. Bailey C, Usha Chakravarthy, Andrew Lotery, Geeta Menon, James Talks, Medisoft Audit Group. Extended real-world experience with the ILUVIEN® (fluocinolone acetonide) implant in the United Kingdom: 3-year results from the Medisoft® audit study. *Eye*, 36(5) : 1012-1018.
34. Rehak M, Catharina Busch, Jan-Darius Unterlauff, Claudia Jochmann, Peter Wiedemann. Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone acetonide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetologica* 2019;57,469-478.
35. Mansour SE, Daniel F Kiernan, Daniel B Roth, David Eichenbaum, Nancy M Holekamp, Samer Kaba, et al. Br J Ophthalmol 2020 Two-year interim safety results of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema: the observational PALADIN study. *British Journal Of Ophthalmology*. 2021;105 : 414-419.
36. Muna Ahmed, Christine Putri, Hibba Quhill, Fahd Quhill. BMJ 2020 Evaluation of 0.2 µg/day fluocinolone acetonide (ILUVIEN) implant in a cohort of previously treated patients with diabetic macular oedema (DMO): a 36-month follow-up clinical case series. *BMJ Open Ophthalmology*. 2020 ;5 :e000484.
37. Alexander Eaton, Sean S Koh, Jaime Jimenez, Christopher D Riemann. The USER Study: A Chart Review of Patients Receiving a 0.2 µg/day Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol. Ther*, 2019 March ; 8 (1) : 51-62.
38. Laurent Kodjikian, Stephanie Baillif, Catherine Creuzot-Garcher, Marie-Noëlle Delyfer, Frédéric Matonti, Michel Weber, et al.; Pharmaceutics 2021. Real-World Efficacy and Safety of Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review, 13, 72.
39. Costanzo, E.; Giannini, D.; De Geronimo, D.; Fragiotta, S.; Varano, M.; Parravano, M. Prognostic Imaging Biomarkers in Diabetic Macular Edema Eyes Treated with Intravitreal Dexamethasone Implant. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 1303.

40. Laurent Kodjikian, Francesco Bandello, Marc de Smet, Corrine Dot, Javier Zarranz-Ventura, Anat Lowenstein, and Al. Fluocinolone acetonide implant in diabetic macular edema: International experts' panel consensus guidelines and treatment algorithm, *European Journal of Ophthalmology* 32(4) : 1890-1899.

41. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing Snellen visual acuity measurements. *Retina*. 2010;30:1046–50.

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

43. Nicolas Rousseau, Olivier Lebreton, Hélène Masse, Yann Maucourant, Valentin Pipelart, Manon Clement, et al. Fluocinolone Acetonide Implant Injected 1 Month after Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Oedema: the ILUVI1MOIS Study 12(5) :2781-2792.

Efficacité et tolérance de l'implant intra-vitréen d'acétonide de fluocinolone dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique

Introduction : L'Iluvien® est un implant intra-vitréen d'acétonide de fluocinolone (AcF) utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) en 3^e intention, après échec des anti-VEGF, en cas de bonne réponse à l'Ozurdex® (implant de dexaméthasone). Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'implant d'AcF selon un schéma J1 Ozurdex® – M1 Iluvien®. Critère de jugement principal : mesure de l'acuité visuelle (AV). Critères de jugement secondaires : mesure de l'épaisseur maculaire centrale (EMC), de la pression intra oculaire (PIO) et le nombre moyen de consultations par an.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective, unicentrique, menée au CHU d'Amiens sur 14 yeux de 11 patients injectés selon un schéma J1 Ozurdex® – M1 Iluvien® avec un contrôle à J1, M1, M3, M6, M9 et M12 avec mesure de l'AV, de l'EMC et de la PIO.

Résultats : L'AV s'est améliorée entre J1 et M12 avec un gain d'environ 3,9 lettres à M12 dont un pic de 7,1 lettres à M9. L'EMC a diminué d'environ 85,9µm de J1 à M12, avec une diminution forte entre J1 et M1, qui restait stable jusque M12. 14% des patients ont nécessité un traitement hypotonisant. 21% ont eu besoin d'un traitement additionnel pour diminuer l'OMD. Le nombre moyen de consultations par mois de ces patients a été divisé par deux, passant de 1,77 à 0,83.

Discussion : cette étude confirme le profil d'efficacité de l'Iluvien® mais l'association J1 Ozurdex®-M1 Iluvien® ne semble pas apporter de gain d'AV supplémentaire par rapport à l'Iluvien® seul. Cette association ne semble pas modifier le profil de sécurité de l'Iluvien® et permet une bonne diminution de l'EMC sans pour autant entraîner une augmentation plus importante de la PIO.

Conclusion : L'association J1 Ozurdex® – M1 Iluvien® semble présenter un bon profil d'efficacité et de tolérance. Il faudrait réaliser cette étude en multicentrique, avec un plus grand échantillon et sur une plus longue durée.

Mots clefs : acétonide de fluocinolone, Iluvien®, œdème maculaire diabétique, Ozurdex®, dexaméthasone, efficacité, tolérance

Efficacy and safety of fluocinolone acetonide intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema

Introduction: Iluvien® is an intravitreal fluocinolone acetonide (FAc) implant used in the treatment of diabetic macular edema (DME) as a 3rd-line treatment, after failure of anti-VEGF, in case of good result with Ozurdex® (dexamethasone implant). Objective: to evaluate the efficacy and safety of FAc implant according to a D1 Ozurdex® - M1 Iluvien® protocol. Primary endpoint: measurement of visual acuity (VA). Secondary endpoints: measurement of central macular thickness (CMT), intraocular pressure (IOP) and average number of consultations per year.

Materials and methods: Retrospective, single-center study conducted at Amiens University Hospital on 14 eyes of 11 patients injected according to a D1 Ozurdex® - M1 Iluvien® protocol, with follow-up at D1, M1, M3, M6, M9 and M12 with measurement of VA, CMT and IOP.

Results: VA improved between D1 and M12, with an improvement of around 3.9 letters at M12, including a peak of 7.1 letters at M9. CMT decreased by approximately 85.9µm from D1 to M12, with a sharp decrease between D1 and M1, which remained stable until M12. 14% of patients required hypotonizing therapy. 21% required additional treatment to reduce DME. The average number of consultations per month for these patients was divided by two, from 1.77 to 0.83.

Discussion: this study confirms the efficacy profile of Iluvien®, but it seems that the D1 Ozurdex®-M1 Iluvien® combination does not provide more VA compared with Iluvien® alone. It seems that this combination does not alter the safety profile of Iluvien® and provides a good reduction in CMT without leading to a greater increase in IOP.

Conclusion: It seems that the D1 Ozurdex® - M1 Iluvien® combination has a good efficacy and safety profile. This study should be carried out in a multi-center setting, with a larger sample and over a longer period.

Key words: fluocinolone acetonide, Iluvien®, diabetic macular edema, Ozurdex®, dexamethasone, efficacy, safety.