



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNEE 2019 – N°270

## **Injections intravitréennes et surface oculaire, étude IVIS multicentrique prospective, à propos de 219 patients.**

### **Thèse d'exercice en médecine**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 8 octobre 2019  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**Sarah VERRECCHIA**  
**Née le 25/06/1989 à Paris**

**Sous la direction de Corinne Dot, Professeur agrégé du Val de Grâce**

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophthalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophthalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers  
Seconde Classe**

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

### Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

### Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

### Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOULLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGEAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

### Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

### **Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

### **Maitres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe**

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie
ROLLAND	Benjamin	Clinique Pharmacovigilance
SIMONET	Thomas	Psychiatrie d'adultes Biologie cellulaire

### **Maitres de Conférences associés de Médecine Générale**

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

### **Maitre de Conférences**

LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

## MEMBRES DU JURY

### Président :

#### **Mr le Professeur Laurent KODJIKIAN,**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier  
Chef de Service adjoint d'Ophtalmologie du CHU de la Croix-Rousse  
Président de la Société Française d'Ophtalmologie

### Directeur de thèse :

#### **Mme le Professeur Corinne DOT,**

Professeur agrégé du Val de Grâce  
Chef de service d'ophtalmologie de l'HIA de Desgenettes  
Chef de pôle FRI de l'HIA de Desgenettes

### Membres :

#### **Mme le Professeur Carole BURILLON,**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier  
Chef de service d'Ophtalmologie du CHU Édouard Herriot  
Chef de service d'Ophtalmologie du CHU Lyon-Sud  
Doyen de la Faculté de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux

#### **Mr le Docteur Hussam EL-CHEHAB,**

Médecin spécialiste des hôpitaux des Armées,  
CDS adjoint du service d'ophtalmologie de l'HIA de Desgenettes  
CDS des blocs opératoires de l'HIA de Desgenettes

Membre invité :

**Mr le Professeur Frederic CHIAMBARETTA,**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Chef de service d'Ophtalmologie du CHU de Clermont-Ferrand

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur anatomie et leur volonté, sans discrimination. J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### A notre maître et président de jury,

Monsieur le Professeur Laurent Kodjikian,

Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse. Ce semestre passé auprès de vous à Croix Rousse a été très formateur. Votre compétence, votre bienveillance et votre pédagogie nous ont permis d'avancer sereinement au cours de ces six mois.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma haute considération.

### A nos maîtres et juges,

Madame le Professeur Corinne Dot,

C'est un grand honneur de vous avoir comme directrice de thèse. Vous avez su me cadrer et me diriger d'une main de maître lors de ce travail. Savoir que vous aurez toujours une oreille attentive et des conseils avisés est très réconfortant pour moi.

J'ai beaucoup apprécié travailler dans votre service ainsi qu'auprès de votre équipe. Vous apportez un soutien sans faille à vos internes et savez générer l'esprit d'équipe. Votre précision chirurgicale et la recherche du geste parfait sont des valeurs que vous nous transmettez, pour aborder notre vie de futur assistant plus assurés.

Merci de nous avoir soutenus pour la présentation de nos travaux à l'international, ce fut très enrichissant.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma haute considération.

Madame le Professeur Carole Burillon,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Vous avez su transmettre à vos élèves toutes les valeurs humaines qui nous sont essentielles. Mes passages au Pavillon C ont été formateurs et décisifs. J'apprécie à l'avance de travailler auprès de vous dans les années à venir, et de votre équipe qui complète votre gentillesse et votre écoute.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma haute considération.

Monsieur le Docteur Hussam El-Chehab,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ton calme légendaire, tes compétences et ta disponibilité sont plus qu'appréciés parmi les internes. Toujours prêt à donner un avis sénior, avec le sourire et beaucoup d'empathie. Tu trouveras ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Frederic Chiambaretta,

C'est grâce à vous ainsi que votre équipe que ce projet a pu être réalisé sur trois centres hospitaliers. Merci de votre soutien et d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma haute considération.

Merci à tous ceux qui ont participé à cette thèse et qui ont donné de leur temps pour l'aboutissement de ce projet :

A mes co-internes Antoine, Mayeul, Roman, merci d'avoir inclus tant de patients. Yannis encore merci pour ton aide précieuse, tu es devenu le pro des OSDI et du Lacrydiag !

Yasemin, mon co-thésard, sans qui les inclusions à Clermont auraient été laborieuses.

Aux secrétaires Lionel, Nadine, Julie et Céline pour avoir accepté de sortir et re-sortir les dossiers.

A Amélie et Christelle les meilleures ARC lyonnaises, et leur aide essentielle pour l'obtention du CPP.

A Frederique Ippoliti et Enke Dautaj pour leur soutien dans ce projet.

A mes maîtres et aînés :

Monsieur le Professeur Philippe Denis,

Vous êtes un modèle pour notre génération d'interne et les autres à venir. Vous dirigez votre service d'une main de maître, et le soutien infaillible que vous apportez à vos internes est remarquable. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma haute considération.

Madame le Professeur Caroline Tilikète,

Merci de m'avoir permis de découvrir le monde passionnant de la neuro-ophtalmologie, c'est un plaisir d'apprendre à vos côtés. Le bien-être de votre équipe et la qualité des soins prodigués dans votre service sont pour vous des priorités. Je suis fière et patiente de débiter mon assistantat auprès de vous. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma haute considération.

Monsieur le Professeur Alain Vighetto,

Vos connaissances en neuro-ophtalmologie et votre pédagogie m'ont beaucoup apporté, J'ai passé un excellent semestre dans votre service.

Docteur Bruce Charleux,

A tes côtés je crois que j'ai compris pourquoi j'aimais le monde hospitalier. Merci pour ta gentillesse et tes compétences exceptionnelles. A très vite au Pavillon C !

Docteur Hélène Janin,

Merci pour tout ce que tu as apporté au Pavillon C. Toujours souriante et disponible pour les nombreux avis, ton départ est une grande perte pour nous !

Docteur Emilie Agard,

Une pile électrique, je profite de cette énergie pour passer la vitesse supérieure au bloc. Merci pour tes conseils et ta bonne humeur, c'est un plaisir de travailler avec toi. Je te souhaite plein de bonheur avec les jumeaux et Cyril.

Jacques Fleury, Christelle Bonifas, Sophie Boucher, Cédric Rochepeau, Céline Pochat, Perrine Savary, Thibaut Mathis, Loïc Bazin, David Bellocq, Ikrame Douma, Anne-Sophie Marty, Yoan Soldermann, Ygal Boujnah, Anne Laure Vié, Lucie Abouaf, Elodie Nerrant, Solène Ronsin, Virginie Desestret, merci de m'avoir encadré dans cet apprentissage.

Docteur Alessandro Petterutti, mon premier chef, merci d'avoir adouci ce semestre orthopédique. Ta gentillesse, ton sourire et ta générosité nous manquent. *Carpe diem.*

### A mes amis,

Gaby, ma sœur de cœur. 27 ans d'amitié, on se connaît sur le bout des doigts. Un grand chemin parcouru depuis la maternelle, une histoire avec un grand H. Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, ton soutien, les rigolades, les chaussures qui font mal aux pieds. Ce qui nous unit est précieux, j'espère pouvoir être pour toi une aussi bonne amie que tu ne l'es pour moi.

Clara, notre amitié a su résister à notre cursus parallèle ! Comme une aînée pour moi, merci de m'avoir ouvert la voie. Du lycée à la vie d'assistante, il n'y a qu'un pas ! On peut compter l'une sur l'autre et c'est l'essentiel. Je te souhaite une vie très heureuse avec Guigui.

Marine, la classe incarnée. Le trio infernal est lancé, j'adore ces moments-là. On a plus qu'à attendre Mr Dubosc (Francky) et on y va. Merci pour ta gentillesse.

Thomas B., entre deux écoutes de vinyles tu trouves encore le temps de nous mettre du Beyoncé pour enflammer nos déhanchés !

Guillaume, le résistant de Bergson, comme quoi ce collègue n'a pas que des mauvais éléments ! Je suis heureuse que notre lien perdure malgré les années. Les prochaines vacances avec vous à Crest-Voland c'est quand ??

A mes sous-colleurs préférés, l'équipe de Ko-Lanta et des goûters, sans qui l'ECN aurait été un enfer. Mariam, la volontaire, Elise (+ Emilien), fan de mascotte, Claire et Charles, entité unique, Louisa, la rigolote. Nos après-midis boulots étaient le rayon de soleil de ces longues révisions. J'espère que nous réunirons la team (qui s'agrandit !) au complet encore pour longtemps.

Maelle et Lucas, j'ai hâte de voir quelle bouille aura votre mini-vous ! Promis la prochaine fois on ne laisse pas Thomas nous faire goûter toute la carte des vins au Flair !

Ludivine et Slimane, les néo lyonnais. On est très heureux que vous vous soyez rapprochés de nous ! le 5eme c'est the place to be ! Plein de bonheur avec bébé Lila.

Benoit et Dong, l'équipe des couz' a déménagé à Lyon ! Merci d'être là pour nous !

Laurine et Dadou, derniers arrivés mais pas derniers intégrés ! Vivement les prochaines soirées ensemble, on ira au petit salon pour de bon cette fois ? Notre quête de la meilleure sortie lyonnaise frise pour le moment un score assez bas ... La famille par alliance c'est presque la vraie famille, allez on peut dire que vous êtes mes vrais cousins ok ???

Ben et Lucie, le coup de foudre, on est heureux que vous vous soyez trouvés !

César et Eunice, loin des yeux mais pas du cœur.

#### A mes co-internes actuels et les anciens :

Sandra, petit boute-en-train, première co-interne ! le fameux duo Sarah-Sandra aura finalement duré pendant tout notre internat ! On sait toutes les deux que quand on dit non c'est NON. N-O-N ! On a réussi à se soutenir jusqu'au bout, révisions d'EBO, mémoire de DES, thèse, ... la vie est beaucoup moins fun que quand on pouvait faire apéro sur les quais tous les soirs à Saint Jo ! J'ai hâte de partager ce bureau toutes les 3 avec Lydie, on a une chance de fou de pouvoir être co-chefs ! Aller courage, quand tu liras ces lignes vous serez déjà passées sur le billot !

Lydouille, gentille et douce, on est obligées de te pardonner d'être en retard le matin à Bellecour ! Sous cet aspect un peu tête en l'air, tu es une bosseuse. On continuera à s'apprendre des trucs toutes les deux, hein ? (le nerf numéro 1 c'est le ???haha). Je suis contente que tu aies le poste que tu convoitais, tu le mérites ! La cornée, la rétine et la neuro-opht, on va pouvoir en faire des staffs toutes les 3. La prochaine partie de tennis avec Jean-Jean c'est quand ?

Antoine, la team des bouclettes depuis le premier semestre à HEH ! On se comprend capillairement parlant au moins, et ce n'est pas rien ! Ces derniers mois ensemble à Desgenettes nous auront au moins appris que les tractions c'est dangereux ! Merci d'avoir réussi à supporter mes humeurs de thésarde sans broncher !

Juliette, une fille bien courageuse de continuer à jouer aux jeux de société avec toi et suivre ton rythme de sommeil ! Je vous souhaite le meilleur pour l'avenir.

Amro, tu débordes de gentillesse, c'est un plaisir de travailler à tes côtés ! Merci pour toutes les fois où tu nous dépannes ! Ne doute pas de toi, tu es doué et les patients t'adorent !

Pierre et Charlotte, les neurologues ! Lardouille ça me rassure de savoir que tu seras avec moi pour les 2 prochaines années !

Ana, j'ai hâte qu'on aille se faire ce petit SPA à deux !

La team de Croix Rousse, Sarra, merci pour ta gentillesse, Olivier, le chef des internes, toujours là en cas de pépin, Artus, Benoit, et les jeunes, Yasmine, Lucas, et son menton de beau gosse, Charles-Henry, Maxence.

Nos autres co-internes, Amina la brillante, Théo, Benoit, Gaelle, Jo, Marion, Mayeul, Elsa, Adrien, Nicolas, Hélène toujours là pour nous remonter le moral, Martin, Maxime, Julien, Nabil, Christelle, Olivier, Camille, Hugo, Philippine, Florine, Aymeric, Antonin, Victor's et les autres petits nouveaux.

A nos anciens co-internes devenus chefs, Romain, Mauricio, Marie, Aude, Alexia, Charlotte, Meriem, Anne-Sophie, Coralie, vous assurez !

A mes petits anciens élèves ortho préférés : Elodie, Chloé et Florentin ! Et tous les autres aussi, merci de nous aider au quotidien !

A tous ceux que je n'ai pas encore cités mais qui nous ont soutenus toutes ces années, au bloc, en consult, aux urgences... : Marion, meilleure IBO(de), Valérie, Aurélie, future maman, Séverine, la rigolote sur pile, Nicolas, merci pour tes conseils judicieux, Azélie, l'équipe de choc du Pavillon C, Djamila et les nuits assurées, Colette, Véro, Myriam, Sandrine, Rosine, Sophie, Fathia, Isabelle, Muriel et Fatima, Karen, Delphine, Soumeya, Fabienne, Anna et Marie, Sarine et Julie, et aussi Maria, Carla, Catherine, Audrey, Marie, Claudine.. Et tous ceux que j'oublie. Aux représentants labo : Sylvie, Stéphane, Florian et les autres, merci pour toutes ces soirées (de formation), la belle vie est finie pour les internes !

## A ma famille :

Maman,

Merci d'avoir cru en moi depuis le début ! Depuis le collège à Bergson, où personne ne pensait que c'était possible, sauf toi ! Tu m'as apporté un soutien sans failles, cette P1 et toutes les années qui ont suivi sont aussi les tiennes mine de rien.

On ne peut pas rêver d'une mère plus parfaite, une amie, une confidente, tout à la foi. Je ne sais pas comment te rendre tout l'amour que tu as su me donner. Je sais qu'on sera toujours là l'une pour l'autre, et 400 et quelques km ne changeront pas ça. J'espère pouvoir être un jour une maman aussi à la hauteur que toi.

Papa,

Le roc de la famille, merci de n'avoir jamais douté de moi. Tu sais que quand j'ai une idée en tête, elle n'est pas ailleurs ! Et malgré cela, tu respectes toujours mes choix. Merci de m'avoir apporté autant d'amour, je suis heureuse que nous soyons si proches tous les deux. Je chéris et attends chaque week-end bordelais avec impatience !

Je te souhaite encore des années de bonheur avec Pascalou et les filles.

Thomas,

12 ans d'amour, c'est incroyable ! Ceux qui disent que l'amour dure 3 ans n'y comprennent rien ! Merci de me rendre si heureuse au quotidien, de prendre si bien soins de moi, de me concocter de bons petits plats, de savoir quand ça ne va pas, et surtout de me supporter quand je suis ronchon en repos de garde. J'adore partager tous ces moments avec toi : nos vacances, nos fous rires, la vie quotidienne, sont précieux pour moi. Je n'imagine pas ma vie future autrement qu'à tes côtés. Après Bali notre prochaine étape c'est où ??

Margot, sœurlette, je te vois grandir et je suis fière de la jeune femme que tu deviens.

Célia, ma sœur par alliance, je suis contente d'avoir pu un peu veiller sur vous deux quand vous étiez petites ! Vous pouvez compter sur moi toutes les deux, et on vous attend de pied ferme à Lyon !

Daniel, depuis cette soirée piano, tu es entré dans la famille. Merci de ton soutien depuis le début, je te souhaite plein de bonheur avec Monica.

A ma belle-famille, qui porte bien son nom ! Didier et Valérie, on prépare nos polaires pour le Crotoy, Charlotte et Flo et les petits neveux Marius, Madeleine et Joseph, les plus beaux du monde, Isa Delécolle, je suis heureuse que tu sois près de nous ! Mémé Danièle, Alain et Sophie, Luc et Carmen, Annie et Christian, Claire, Flavie, Lulu et David, Pauline et Peter, ... Vous représentez la famille nombreuse que je n'avais pas eue.

Philippe et Sylvie, les meilleurs parrains-glaciers de Sanary ! Mikamouche et Céline, je suis heureuse d'avoir renoué contact avec vous il y a quelques années !

Bruno et Pat', c'est réconfortant de vous savoir à côté de nous ici à Lyon ! Les rosiers vont bien ?

Isabelle Frémont, une deuxième maman, merci de nous avoir emmenées en vacances aussi souvent !

Mes cousins, Alexis et Jenna, que du bonheur avec Mila ! Stéphanie, je te souhaite le meilleur avec tes filles.

Tata Hélène et tonton Patrick, les grands parents les plus ravis !

La famille aux States, la distance ne gêne rien, Brigitte et Jacob, Éric et Kate, Jessica, Maxime, Sacha je pense souvent à vous.

A mes grands-parents qui sont partis trop tôt, la vie était belle et douce à vos côtés. J'ai été plus que choyée grâce à vous, ce surplus d'amour me remplit encore le cœur.

## TABLE DES MATIERES

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS.....	20
LISTE DES FIGURES.....	21
I. Introduction.....	22
II. Rappels.....	26
a. La surface oculaire.....	26
1. La conjonctive.....	26
2. Le film lacrymal.....	26
3. La cornée.....	27
4. Innervation cornéenne et notion de douleur de surface oculaire.....	28
b. Surface oculaire et procédures chirurgicales.....	30
1. Chirurgie de cataracte.....	30
2. Chirurgie réfractive.....	31
3. Chirurgie palpébrale.....	33
4. Injections intravitréennes.....	35
c. Les traitements IVT dans les pathologies maculaires.....	38
1. Les molécules.....	38
I. Les anti-VEGF.....	38
II. Les corticostéroïdes.....	43
2. Les protocoles d'injections intravitréennes.....	45
3. La procédure IVT.....	52
III. Article scientifique.....	54
IV. Conclusions générales.....	76
V. Références bibliographiques.....	78

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

BUT : break up time

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

FDA : food and drug administration

HAS : haute autorité de santé

HTIO : hypertonie intra-oculaire

IVT : injection intravitréenne

LASIK : laser in situ keratomileusis

MALT : mucosa-associated lymphoid tissue

NIBUT : break up time automatisé non invasif

OCT : tomographie à cohérence optique

OMD : œdème maculaire diabétique

OSDI : ocular surface disease index

OVR : occlusion veineuse rétinienne

PKR : photokératectomie réfractive

PIGF : placenta growth factor

PRN : pro renata

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

SFO : société française d'ophtalmologie

T&E : treat and extend

VEGF : vascular endothelial growth factor

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : cheminement des nerfs cornéens et visualisation des plexus sous basaux

Figure 2 : schéma d'un volet cornéen supérieur dans le cadre d'une chirurgie de LASIK, section de l'innervation cornéenne nasale et temporale

Figure 3 : schéma d'un volet cornéen nasal dans le cadre d'une chirurgie de LASIK, l'innervation cornéenne nasale est préservée

Figure 4 : Induction du syndrome sec par la chirurgie Lasik

Figure 5 : chémosis dans les suites d'une blépharoplastie

Figure 6 : Representative photographs of fluorescein-dyed eyes under the slit lamp 30 minutes after conjunctival instillation of povidone iodine (PVP-I) in different concentrations

Figure 7 : Change in Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters of patients with diabetic macular edema (y-axis) before and after intravitreal therapy in relation to the amount of break-offs

Figure 8 : développement des anticorps monoclonaux humanisés anti-VEGF

Figure 9 : structure schématique de l'Aflibercept

Figure 10 : Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema, visual-acuity outcomes

Figure 11 : un implant de dexaméthasone flottant dans le vitré

Figure 12 : un implant d'Iluvien® comparé à la taille d'un grain de riz

Figure 13 : Mean Changes from Baseline in Visual Acuity and Snellen Equivalent at 12 and 24 Months. At each monthly assessment,  $P < 0.001$  for the comparison between each ranibizumab group and the sham-injection group

Figure 14 : Mean change from baseline visual acuity (VA) score (letters) over time

Figure 15 : évolution des schémas et protocoles de traitement dans le temps

Figure 16 : Schématisation du protocole IOI : injection—observation—individualisation

## I. Introduction

L'injection intravitréenne (IVT) est un traitement utilisé dans le cadre de la DMLA exsudative, des œdèmes maculaires secondaires au diabète et aux occlusions veineuses rétiniennes, qui peuvent, si elles ne sont pas traitées, altérer le pronostic visuel définitivement.

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) contribue à l'angiogenèse au niveau rétinien en se liant au récepteur situé sur les cellules endothéliales. Il induit le processus de prolifération cellulaire anormale ainsi que la formation d'une membrane néovasculaire dans la DMLA de forme exsudative (1). Les anti-VEGF sont des anticorps se liant au VEGF soluble, inhibant l'activation de l'angiogenèse et diminuant l'activité des néovaisseaux rétiens ainsi que leurs manifestations cliniques (fluide intra et sous rétinien). Ils ont également un rôle important de médiateurs de la perméabilité vasculaire dans l'œdème maculaire.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie rétinienne répandue dans la population générale de plus de 50 ans. Elle est la cause de 8.7% des cécités mondiales, particulièrement chez les patients de plus de 60 ans (2). L'avancée dans le traitement de la DMLA exsudative avec l'arrivée des injections intravitréennes d'anti-VEGF a permis une restauration et un maintien visuel chez un grand nombre de patients.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est une des manifestations de la rétinopathie diabétique qui affecte la macula, zone centrale de la vision, responsable d'une baisse d'acuité visuelle. L'augmentation mondiale de la prévalence du diabète ces dernières années en fait un problème majeur de santé publique(3). Le nombre de patients diabétiques dans le monde a été estimé à 382 millions en 2013, et pourrait atteindre les 592 millions en 2035. Les IVT d'anti-VEGF ont montré une efficacité supérieure dans le traitement de l'OMD comparé à celui par laser photocoagulation, du fait de leur rôle sur la diminution de la perméabilité vasculaire. Dans la première année de traitement, les patients recevront en moyenne 9 IVT d'anti VEGF, et auront une amélioration de l'acuité visuelle de 11,4 lettres(3).

Les occlusions veineuses rétiniennes (OVR) sont la cause la plus fréquente d'anomalies rétiniennes vasculaires acquises de l'adulte et sont responsables d'une baisse d'acuité visuelle au long cours. En 2008, 16,4 millions de patients étaient atteints d'une occlusion de veine centrale de la rétine(4). Les anti-VEGF ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire aux OVR, avec un gain moyen de 3,5 lignes d'acuité visuelle après 6 mois d'IVT d'anti-VEGF mensuelles(5).

L'arrivée du traitement par IVT d'anti-VEGF a été une avancée majeure dans le traitement de ces pathologies, à tel point qu'un accord FDA (Food and Drug Administration) a été obtenu en quelques mois seulement. Les effets bénéfiques sur l'acuité visuelle et la tolérance immédiate sont excellents.

L'évolution naturelle de ces pathologies amène à une répétition importante des injections intravitréennes (Anti-VEGF ou corticoïdes) de manière itérative, pendant plusieurs mois à plusieurs années. Certains patients cumulent plus de 50 IVT.

Les IVT sont une des procédures médicales les plus pratiquées et en croissance continue (3000 en 1999 contre 2,6 millions aux Etats-Unis en 2014)(6). Le protocole d'injection est standardisé dans tous les centres hospitaliers depuis la publication de guidelines concernant la procédure d'IVT par le Royal College Of Ophthalmologists en 2009 suivies de guidelines internationales (7–9).

Ce protocole comprend notamment une asepsie à la povidone 5% (Bétadine® ophtalmique), avec un temps de contact conjonctival recommandé de 2 minutes. Ce dernier a été établi depuis que plusieurs études ont démontré la supériorité de la Bétadine® comparé à l'Amukine® pour la prévention des infections post-injections intravitréennes (endophtalmie)(10). Ainsi, tous les patients devant recevoir une IVT bénéficient d'une asepsie locale par Bétadine®, sauf intolérance sévère documentée.

Les IVT ont été une réelle avancée dans le traitement des pathologies maculaires pour lesquelles les traitements étaient jusque-là limités. Cependant, la qualité de vie des patients est parfois passée au second plan. C'est lors du suivi au long cours que certains effets secondaires post IVT ont été signalés par les patients.

En effet, les patients concernés rapportent très fréquemment des symptômes apparaissant dans les heures qui suivent l'injection intravitréenne : des douleurs de type

brûlure oculaire et une sensation de grain de sable, qui peuvent perdurer de plusieurs heures à plusieurs jours. Ces symptômes ont un retentissement transitoire sur leurs activités quotidiennes(11). Trente pour cent des patients ont recours à la prise de Paracétamol oral dans les suites de l'IVT et 96% des patients ressentent un inconfort oculaire augmenté(12).

La toxicité de la Bétadine® sur la cornée a été établie dans un modèle animal chez le lapin, induisant une atteinte de l'endothélium et de l'épithélium cornéen, qui augmente de manière parallèle avec la concentration de la Bétadine®(13).

Chez l'Homme, une étude in vivo a démontré que l'instillation de Bétadine® à 5% induisait une inhibition de la migration des polynucléaires et des fibroblastes.

La douleur ressentie pendant la procédure d'IVT est considérée par les patients comme de faible intensité (14). Les anesthésiants locaux utilisés permettent une très bonne tolérance immédiate des IVT.

***Cependant, les symptômes ressentis dans les heures suivant l'IVT ont été jusqu'à maintenant peu étudiés et mis en évidence.***

Plusieurs études s'accordent pour dire que la réaction allergique réelle à la Bétadine® est rare (0,004%), et que les symptômes ressentis par les patients sont probablement dus à l'effet irritatif du produit(15,16).

La deuxième hypothèse évoquée par la communauté scientifique est une altération de la surface oculaire qui pourrait être en lien avec l'utilisation répétée de Bétadine® sur la conjonctive et la cornée.

Il a été démontré chez 90 patients recevant des IVT de manière répétée que la surface oculaire était altérée comparativement à l'œil adelphe non injecté (17).

Nous ne savons pas pour le moment si ces changements persistent sur le long terme en s'aggravant au fil des IVT, ou si la surface oculaire se régénère et revient à son état de base dans l'intervalle entre deux IVT.

Le ressenti du patient est majoré par la répétition des injections à intervalles réguliers, parfois pendant plusieurs années. Ces problèmes de tolérance locale peuvent alors influencer l'observance thérapeutique (donc l'efficacité) alors que ces traitements pris en charge par la Sécurité Sociale ont un coût médico-économique lourd.

Jusqu'à présent, très peu d'études se sont intéressées à la relation entre l'état de la surface oculaire chez les patients multi-injectés et la qualité de vie, ce sujet est désormais celui de notre travail.

## II. RAPPELS

### a) La surface oculaire :

#### 1. La conjonctive :

La conjonctive est la membrane muqueuse qui recouvre la surface antérieure du globe et les faces postérieures des paupières. Elle joue un rôle important dans la transparence cornéenne et la stabilité de la surface oculaire en sécrétant le mucus. Les cellules immunocompétentes qui la composent sont capables d'initier une réponse inflammatoire locale. Elle est divisée en trois régions : la conjonctive palpébrale, le fornix (culs de sac conjonctivaux) et la conjonctive bulbaire (18).

L'épithélium conjonctival est pluristratifié non kératinisé, il contient les cellules à mucus (ou *goblet cells*), dont le nombre varie en fonction de leur localisation. Les cellules à mucus sont réactives aux stimulations nerveuses, qui pourraient induire l'activation de leur sécrétion(19). La conjonctive est composée également par les mélanocytes, les lymphocytes associés aux muqueuses (mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)) ainsi que les cellules de Langherans, situées dans les couches supra basales au limbe, et qui sont impliquées dans les phénomènes d'allergie de type retardée ainsi que dans l'inflammation oculaire (18).

Les glandes conjonctivales (séreuses ou muqueuses) participent à la sécrétion du film lacrymal.

L'innervation sensitive de la conjonctive est assurée par la branche ophtalmique du nerf trijumeau.

#### 2. Le film lacrymal :

Le film lacrymal est composé de trois couches qui se complètent pour réguler l'homéostasie de la surface oculaire, et qui sont étroitement intriquées les unes aux autres. Il doit pouvoir assurer la protection de la surface oculaire via son rôle de défense microbienne, de lubrification et de transparence pour obtenir une qualité réfractive satisfaisante (16).

La couche lipidique est la couche la plus superficielle du film lacrymal, elle permet de limiter l'évaporation des larmes et assure une adhérence avec la couche aqueuse, qui est intermédiaire. La couche mucinique est la couche la plus interne directement au contact de l'épithélium cornéen et qui permet l'adhérence du film lacrymal avec celui-ci. L'évaluation de la qualité du film lacrymal est complexe. Le flux lacrymal est évalué par fluorophotométrie à 0,9 à 1,2  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Les mesures par interférométrie évaluent l'épaisseur de la phase lipidique (20,21). Dans notre pratique courante, la mesure du temps de rupture lacrymale ou Break Up Time, ainsi que la mesure de la hauteur du film lacrymal (reflet de la sécrétion lacrymale basale, mesure habituellement 0.3mm), sont de bons indicateurs de la santé du film lacrymal. Ces mesures qui sont faciles et rapides à réaliser nous permettent d'évaluer la cohésion du film lacrymal et sa capacité à se répartir de façon régulière et homogène sur la surface oculaire.

### 3. La cornée :

La cornée est un tissu transparent constitué de cinq couches, qui sont du plan le plus superficiel au plan profond : l'épithélium, qui repose sur la membrane basale épithéliale, la couche de Bowman, le stroma, la membrane de Descemet et l'endothélium.

L'épithélium cornéen est un tissu stratifié non kératinisé, mesurant 50 $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Son renouvellement est assuré par les cellules basales, avec une migration verticale, et un *turn over* de 7 à 14 jours.

La cornée est avasculaire, innervée via les nerfs ciliaires issus de la branche ophtalmique du Trijumeau (16).

Le limbe cornéen est la zone de jonction entre la sclère et la cornée, il joue un rôle important dans le bon fonctionnement de la surface oculaire. Il contient les cryptes limbiques, qui sont les niches des cellules souches épithéliales, impliquées dans le maintien de l'intégrité et le renouvellement de la surface cornéenne à la suite d'une agression (16,18). Il est le lieu de résidence des cellules responsables des défenses immunitaires de la cornée. Il est également composé de facteurs anti-angiogéniques empêchant la formation de néovaisseaux et de proliférations lymphatiques sur la cornée. Le limbe est le lieu de passage des 44 branches des

nerfs ciliaires longs, qui ont ensuite un trajet radiaire vers le centre cornéen (19). Les nerfs limbiques sont en majorité sensitifs, myélinisés.

#### 4. Innervation cornéenne et notion de douleur de surface oculaire :

La douleur oculaire est l'un des symptômes cardinaux de l'atteinte des structures de surface oculaire telles que la cornée, la conjonctive, la sclère et l'uvée. La douleur oculaire superficielle est remarquable du fait de son intensité, qui peut aller d'une simple gêne à une douleur intense et invalidante, difficilement tolérable pour les patients. Cette douleur est patient-dépendante et n'est pas toujours corrélée aux anomalies observées à l'examen clinique. Ce phénomène rend encore plus complexe la compréhension des mécanismes de la douleur oculaire superficielle. Les pathologies de surface oculaire restent l'un des motifs les plus fréquents de consultation en ophtalmologie. La sensibilité cornéenne est indispensable au maintien de l'intégrité de la surface oculaire.

Le nerf ophtalmique V1 se divise en 3 branches : lacrymale, frontale et nasociliaire. C'est la branche nasociliaire qui donne naissance aux nerfs ciliaires longs et courts. Soixante à 80 troncs cheminent dans les espaces supra-choroïdiens puis pénètrent dans la cornée au limbe, selon une direction radiaire. Ils cheminent ensuite dans le stroma profond, superficiel, et forment les plexus situés sous l'épithélium cornéen (18,20) (cf. Figure1). La densité en terminaisons nerveuses sensitives font de la cornée un organe exceptionnel, comptant 20 à 40 fois plus de terminaisons nerveuses que celles présentes au niveau de la pulpe dentaire (21).

Les effets de la section au laser des nerfs cornéens lors d'une chirurgie réfractive ont attiré l'attention des scientifiques sur l'innervation cornéenne. Certains auteurs suggèrent que les nerfs cornéens entrent dans la cornée de manière préférentielle sur les méridiens de 3h et 9h (cf. Figures 2 et 3). Ceci a entraîné cliniquement la création du clapet à charnière nasale dans la réalisation du LASIK (laser-assisted in situ kerateumileusis), dans le but de préserver au mieux l'intégrité des nerfs cornéens, donc de limiter la douleur induite par le traitement laser ainsi que les effets secondaires tels que le syndrome sec oculaire (22).

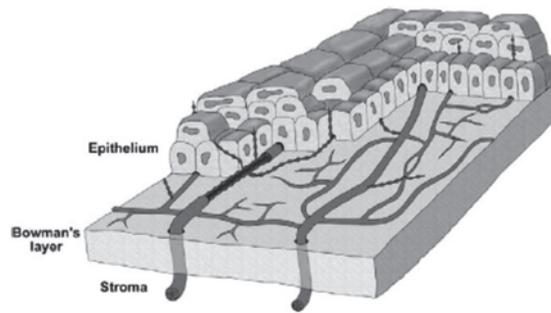


Figure 1 : cheminement des nerfs cornéens et visualisation des plexus sous basaux  
 D'après Jay C. Erie et al. (23)

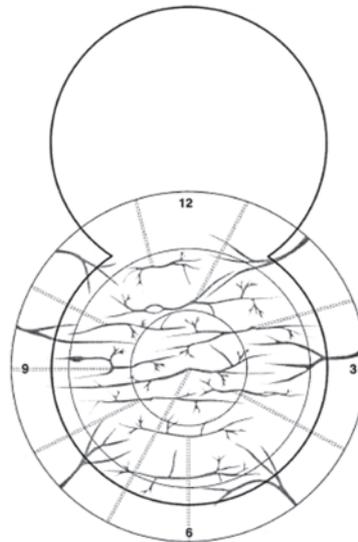


Figure 2 : schéma d'un volet cornéen supérieur dans le cadre d'une chirurgie de LASIK, section de l'innervation cornéenne nasale et temporale  
 D'après E. D. Donnenfeld et al. (22)

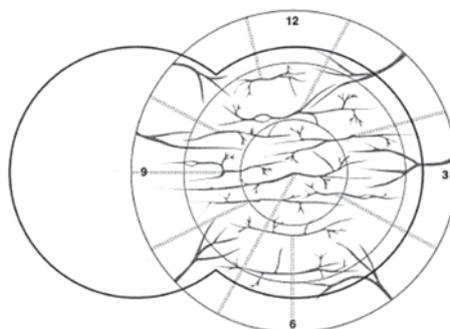


Figure 3 : schéma d'un volet cornéen nasal dans le cadre d'une chirurgie de LASIK, l'innervation cornéenne nasale est préservée  
 D'après E. D. Donnenfeld et al. (22)

## b) Surface oculaire et procédures chirurgicales :

### 1. Chirurgie de cataracte :

La chirurgie de cataracte est l'une des procédures chirurgicales les plus pratiquées dans les pays développés. Typiquement, les patients opérés ont plus de 50 ans. Le syndrome sec oculaire et la dysfonction meibomienne sont des pathologies fréquentes touchant 5 à 34% de la population générale, et dont l'incidence augmente avec l'âge (24,25). Les patients bénéficiant d'une chirurgie de cataracte sont donc particulièrement impactés par le développement ou la majoration d'un syndrome sec préexistant (26). Ainsi, jusqu'à 62% des patients se présentant en consultation pour une chirurgie de cataracte ont un Break Up Time inférieur à 5 secondes en préopératoire, et 74% ont une prise de fluorescéine cornéenne(27).

Khanal et al. (28) ont rapporté que la détérioration de l'innervation cornéenne ainsi que l'instabilité du film lacrymal induits par la chirurgie de cataracte étaient observés dans les suites immédiates du geste opératoire. Trois mois sont ensuite nécessaires pour que la sensibilité cornéenne retrouve son seuil basal préopératoire. La composition du film lacrymal est également perturbée dans le mois qui suit la chirurgie de cataracte.

Oh et al. (29) ont mis en évidence le fait que la densité des cellules à mucus diminue dans les suites d'une chirurgie de cataracte, et ce jusqu'à trois mois post-opératoires.

Plusieurs explications scientifiques ont été avancées. Tout d'abord, l'irrigation cornéenne intensive durant la chirurgie ainsi que les manipulations de la surface oculaire pourraient induire une instabilité du film lacrymal, réduire la densité en cellules à mucus et tenir ainsi un rôle dans la survenue d'un syndrome sec post-opératoire (30). L'exposition per-opératoire à la lumière du microscope pourrait également aggraver la survenue d'un syndrome sec post-opératoire(31). L'utilisation d'anesthésiques topiques contenant des conservateurs tels que le benzalkonium pourrait induire une diminution de la densité des cellules à mucus ainsi qu'une instabilité du film lacrymal (32). Les résultats des études sont contradictoires concernant les effets de la localisation et du type d'incision cornéenne pratiquée durant la chirurgie.

Ainsi, pour Movahedan et al. (26), le maintien d'une surface oculaire saine dans le cadre d'une chirurgie de cataracte est un élément indispensable pour obtenir un résultat visuel satisfaisant. La qualité de la surface oculaire entre en jeu à tous les temps de la chirurgie de

cataracte : de la mesure de la kératométrie antérieure, qui peut être altérée par la présence d'un syndrome sec et mener à un choix d'implant de chambre postérieure erroné, à la récupération visuelle post-opératoire. Chung et Al. (33) ont suggéré que la Ciclosporine 0.05% pourrait être un traitement efficace de l'œil sec dans les suites d'une chirurgie de cataracte.

Ces effets secondaires post-opératoires ont été mis en évidence à court terme uniquement. Plusieurs études ont démontré que la surface oculaire retrouve son état basal plusieurs mois après la chirurgie, réduisant les symptômes observés (23).

## 2. La chirurgie réfractive :

La chirurgie réfractive est en perpétuelle croissance et évolution. Les patients sont de plus en plus nombreux à en être candidats. Si les résultats réfractifs sont globalement fiables, la principale cause d'insatisfaction est liée à la survenue d'un syndrome sec post-opératoire (34). Jusqu'à 95% des patients rapportent l'apparition d'un syndrome sec modéré régressant dans les mois suivant la chirurgie (35). Cependant, chez 20 à 40% des patients, ces symptômes perdurent dans le temps et peuvent se chroniciser (36).

La présence d'un syndrome sec clinique préopératoire est l'un des principaux facteurs de développement de syndrome sec post-opératoire sévère (37). Près de 70% des patients candidats à la chirurgie réfractive auraient un syndrome sec au moment du bilan préopératoire.

Le port prolongé de lentilles de contact est également un facteur déterminant. En effet, les patients concernés ont une sensibilité cornéenne diminuée, et une perturbation du film lacrymal. Par ailleurs, les patients porteurs de lentilles atteints d'un syndrome sec préopératoire sont aussi ceux qui seront le plus gênés par les symptômes de syndrome sec post-opératoire (38).

En per-opératoire, la création du capot de LASIK entraîne une section des nerfs cornéens sensitifs, sur toute la circonférence du capot, à l'exclusion de la zone de charnière. Une diminution de 90% de la densité en fibres nerveuses cornéennes centrales a été observée dans les mois suivant le LASIK (39). Plusieurs facteurs s'en trouvent diminués : la sensibilité

cornéenne, le nombre de clignements reflexes et la sécrétion lacrymale. Ceci peut être responsable d'un retard de cicatrisation post-opératoire.

L'avènement du laser femtoseconde pour la réalisation du capot a permis de réduire la prévalence du syndrome sec post-opératoire, comparé au microkératome. Les différences entre les deux techniques chirurgicales peuvent expliquer ce phénomène. L'utilisation du laser femtoseconde permet la réalisation d'un capot plus fin, avec un mur postérieur plus épais, et utilise une succion moins importante, permettant de conserver le maximum de nerfs cornéens intacts (40).

Les effets de la localisation de la charnière du capot de LASIK restent controversés, mais il semblerait qu'une localisation nasale pourrait préserver au mieux l'innervation cornéenne (22).

Il a été démontré que les nerfs cornéens se régénéraient après la chirurgie réfractive par LASIK. Malgré cela, à 5 ans du geste opératoire, il persiste une densité nerveuse cornéenne affaiblie (23).

La répartition du film lacrymal peut également être altérée dans les suites de la chirurgie réfractive. En effet, la modification de la courbure cornéenne peut entraîner l'apparition de zones de sècheresse et de kératites superficielles. Le laser de surface PKR (photokératectomie réfractive) et la chirurgie par extraction de lenticule (technique SMILE) semblent être moins pourvoyeurs de syndromes sec post-opératoires (38,40). (Cf. Figure 4)

Dans la majorité des cas, les résultats réfractifs et la satisfaction des patients rendent la chirurgie réfractive attrayante. Les effets secondaires observés nous amènent à soigner notre examen clinique préopératoire et à cibler avec précision les patients candidats.

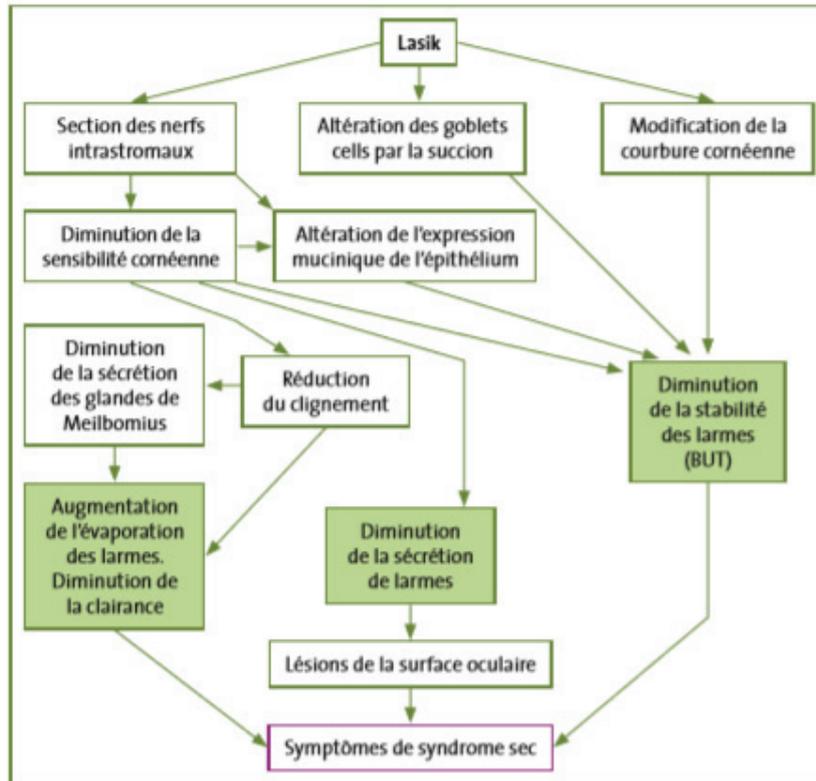


Figure 4 : Induction du syndrome sec par la chirurgie Lasik

D'après A. Grise Dulac (41)

### 3. La chirurgie palpébrale :

La chirurgie palpébrale est généralement pratiquée chez les patients ayant une cinétique palpébrale altérée. Cette cinétique est à l'origine de la répartition correcte du ménisque de larme sur la surface cornéenne et conjonctivale, et lorsque le clignement est complet, elle provoque l'expression de meibum par les glandes de meibomius. Des modifications du positionnement palpébral et/ou de la dynamique du clignement peuvent induire une perturbation de la lubrification palpébrale (42). Les patients candidats à la chirurgie palpébrale sont donc particulièrement à risque de développer des symptômes de surface oculaire.

Lors de la chirurgie de ptosis, plusieurs éléments peuvent perturber la surface oculaire en post-opératoire. Les incisions conjonctivales (conjonctive tarsale) pratiquées durant le geste sont responsables de dommages infligés aux cellules à mucus et aux glandes lacrymales accessoires, qui peuvent altérer la qualité et la quantité du film lacrymal (43). D'autres facteurs

pourraient jouer un rôle dans l'altération de la surface oculaire, comme la courbure du canal lacrymal durant la chirurgie, l'inflammation post-opératoire et l'ouverture majorée de la fente palpébrale. Ceci peut être responsable d'une augmentation de l'évaporation des larmes et altérer la sensibilité cornéenne et conjonctivale (43).

La blépharoplastie est l'une des chirurgies plastiques les plus pratiquées (44), parfois associée à la chirurgie de ptosis. Après une chirurgie plastique palpébrale, plusieurs études ont noté l'aggravation ou le passage d'un stade asymptomatique à un stade symptomatique d'un syndrome sec préexistant (45,46). La blépharoplastie est donc responsable d'une augmentation des syndromes secs post-opératoires, mais également de la majoration des symptômes de la pathologie (47). Certaines conditions anatomiques prédisposent au syndrome sec post blépharoplastie : présence d'une exophtalmie (>21 mm), d'une hypoplasie maxillaire, d'une hypotonie de la paupière inférieure, d'un *scléral-show*, ou d'une lagophtalmie (48). Il est d'ailleurs contre-indiqué de pratiquer une blépharoplastie dans les 6 mois suivant une chirurgie réfractive (49). De manière à conserver au mieux la surface oculaire, il a été proposé de pratiquer durant la chirurgie une incision des tissus aussi conservatrice que possible, et de préserver le muscle orbiculaire. Il est également recommandé de pratiquer la blépharoplastie de la paupière supérieure et inférieure à distance (50).

L'apparition d'un chémosis dans les jours suivant la chirurgie de blépharoplastie a été récemment rapportée dans la littérature, selon une incidence comprise entre 1 et 12% (51). La physiopathologie de la formation du chémosis post-opératoire n'est pas totalement comprise, mais pourrait être due à l'exposition de la surface oculaire, ou à la perturbation lymphatique induite par la chirurgie (51). La lagophtalmie post-opératoire induit également un assèchement de la conjonctive, ce qui pourrait mener à une extravasation de fluides dans l'espace entre la sclère et la conjonctive (Cf. Figure 5).



Figure 5 : chémosis dans les suites d'une blépharoplastie

D'après J. Prischmann (52)

#### 4. Les injections intravitréennes :

Les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF et de corticoïdes sont indiquées dans le traitement de la DMLA exsudative, de l'OMD et des occlusions de veines rétiniennes.

Cette population âgée de plus de 50 ans est particulièrement exposée au développement d'un syndrome sec, du fait de l'association fréquente des modifications hormonales et de diabète. Comme vu précédemment, les protocoles d'injection sont standardisés sur tous les centres hospitaliers, et comprennent l'utilisation de la povidone iodine (Bétadine®) pour la prévention du risque d'endophtalmie, avec un temps de contact conjonctival de 2 minutes (7).

L'utilisation répétée de la Bétadine® sur la surface oculaire est probablement en lien avec les symptômes d'inconfort oculaire rapportés par les patients dans les suites des IVT. Les praticiens font face à un dilemme : poursuivre la désinfection oculaire avec la Bétadine® chez les patients qui auto-rapportent une allergie ou une intolérance sévère au produit, ou préconiser un autre désinfectant local. Des études récentes ont rapporté une augmentation dramatique des endophtalmies post IVT lorsque l'antisepsie à la Bétadine® n'était pas pratiquée (53).

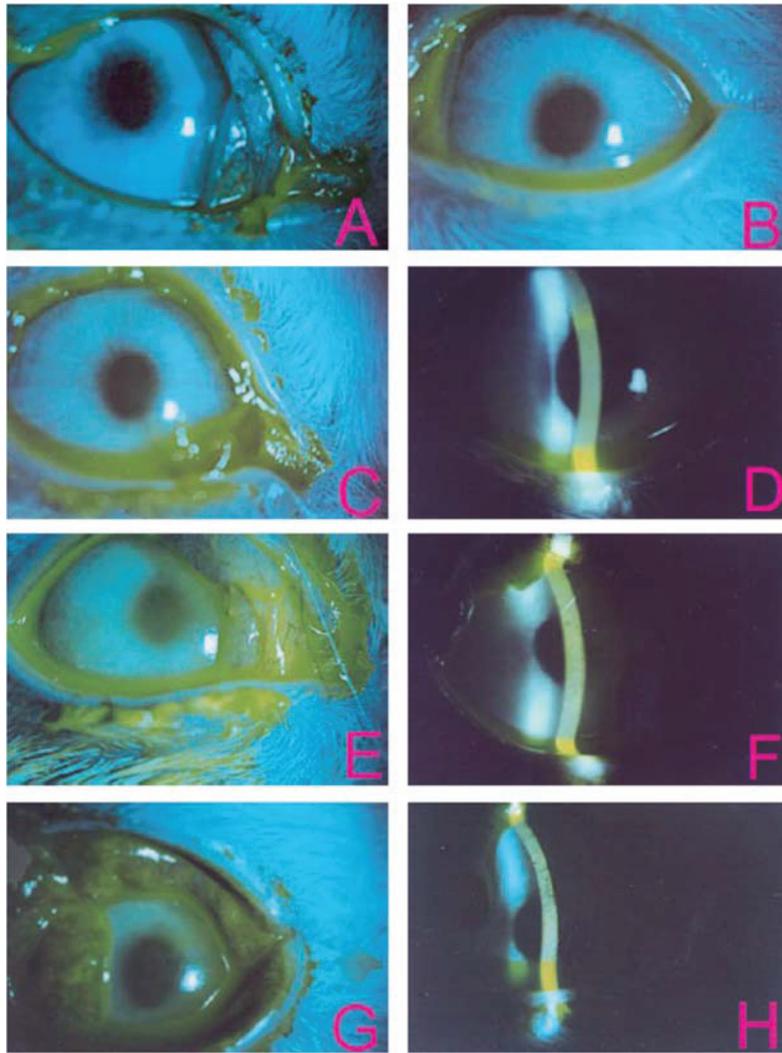
Même si la Bétadine® est reconnue depuis des années comme un produit sûr, efficace et doté d'une activité biocide à large spectre, les données expérimentales concernant sa toxicité sur la surface oculaire sont parfois contradictoires (54,55). Il a été démontré que l'allergie vraie à la Bétadine® est rare. J.M. Lachapelle (15) a observé que seuls 2 patients sur 500 testés avaient une réaction allergique cutanée à la Bétadine®. Les effets secondaires rapportés par les

patients correspondaient à une réaction irritative secondaire plutôt qu'à une allergie à proprement parlé. Aucune réaction anaphylactique n'a été détectée à la suite de l'utilisation de Bétadine®.

J. Jiang et al. (13) ont démontré sur un modèle murin que la toxicité cornéenne de la Bétadine® était proportionnelle à la concentration de celle-ci. Trente minutes après instillation cornéenne de Bétadine® à 5%, la cornée était œdématiée et avait un aspect en verre dépoli. L'examen se normalisait à 30 jours (Cf. Figure 6).

E Pels (56) a montré sur des cornées de donneurs humains que la Bétadine® pouvait pénétrer les tissus cornéens. En fonction de la concentration du produit, la Bétadine® pénètre l'épithélium cornéen jusqu'au stroma profond dans sa moitié la plus superficielle. Une étude in vivo a évalué les effets de la povidone iodine 5% sur les leucocytes et fibroblastes humains, et a mis en évidence une diminution de la migration et de l'activité fibroblastique des cellules, associée à une cicatrisation retardée (57).

Malgré la toxicité cornéenne possible de la Bétadine® appliquée de manière répétée sur la surface oculaire, son usage reste primordial pour prévenir le risque d'endophtalmie post IVT. Peu d'études se sont jusque-là intéressées à ces effets secondaires, rapportés fréquemment par les patients. Les symptômes induits sont pourtant invalidants, et peuvent mener à une inobservance d'un traitement chronique. Dans les pathologies rétiniennees traitées par IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes, la régularité des visites médicales et des IVT est un point clé pour obtenir une amélioration du pronostic visuel (58,59). Une méta-analyse regroupant 63 études a mis en évidence une corrélation entre l'adhérence au traitement et les résultats objectifs obtenus, ainsi qu'une variation de 26% de ces résultats en fonction d'une bonne ou mauvaise adhérence (60)(Cf. Figure 7).



**Figure 6:** Representative photographs of fluorescein-dyed eyes under the slit lamp 30 minutes after conjunctival instillation of povidone iodine (PVP-I) in different concentrations. A (Grade 0): cornea exposed to balanced salt solution (BSS). The transparency of the cornea is excellent, and the reflective image of the light is well discerned. B (Grade 1): cornea exposed to 0.5% PVP-I. The transparency is slightly reduced, and the margins of the reflective image still can be discerned. C, D (Grade 2): cornea exposed to 1.0% PVP-I. The cornea is thin and evenly dyed, and the margins of the image become blurred, but the texture of the iris can be observed. E, F (Grade 3): cornea exposed to 2.5% PVP-I. The diffused dot-like dyeing is observed in the cornea, which appears ground-glass-like. The images turn diffused and the texture of the iris becomes blurred. G, H (Grade 4): cornea exposed to 5.0% PVP-I. Based on grade 3, patch-like dyeing is found in the cornea and the texture of the iris cannot be seen.

D'après J. Jiang et al. (13)

### Change in ETDRS letters by number of therapy break-offs in DME patients

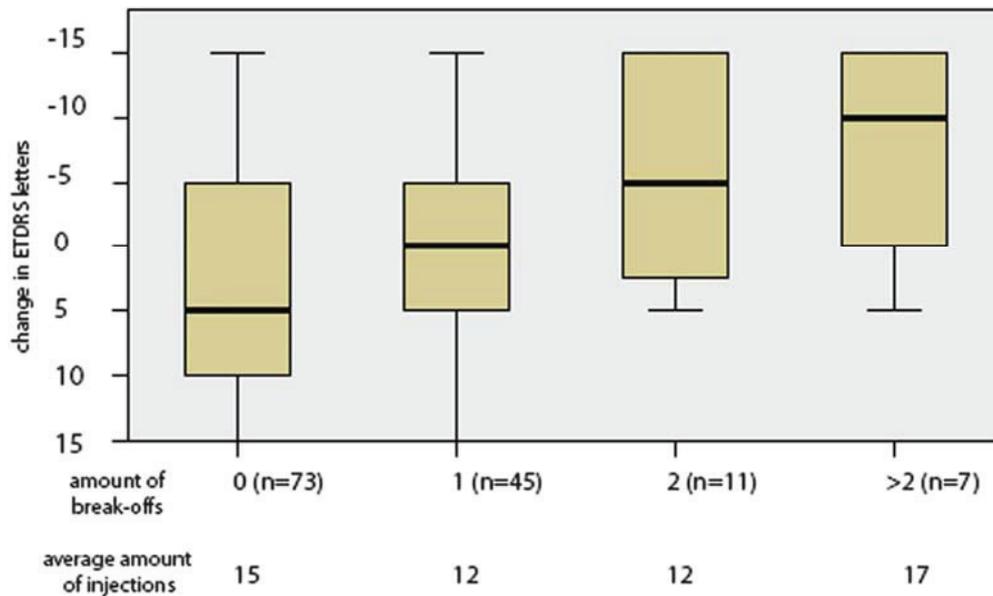


Figure 7: Change in Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters of patients with diabetic macular edema (y-axis) before and after intravitreal therapy in relation to the amount of break-offs (0, 1, 2, or more than 2).

D'après M. Weiss et Al. (61)

c) Les traitements IVT dans les pathologies maculaires :

1. Les molécules :

I. Les anti-VEFG :

L'angiogenèse est un phénomène complexe, un processus dynamique régulé par les facteurs pro et anti-angiogéniques.

Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est l'agent initiateur de la croissance des vaisseaux sanguins normaux et anormaux dans l'organisme. Il permet non seulement l'émergence et le développement des vaisseaux, mais également la régulation de la pression

et du tonus vasculaire (62). L'activation du récepteur au VEGF déclenche l'activation d'une voie de signalisation menant à la croissance des cellules endothéliales, à leur migration et leur différenciation. Il entraîne également la mobilisation des cellules progénitrices de la moelle osseuse dans la circulation sanguine périphérique (63,64). Le VEGF induit également une hyperperméabilité vasculaire, menant au dépôt de protéines dans l'interstitium et facilitant l'angiogenèse (65). L'angiogenèse joue un rôle majeur dans de nombreuses pathologies oculaires, par exemple dans la rétinopathie diabétique proliférante, la DMLA exsudative ou la rétinopathie des prématurés. Le VEGF a été identifié dans les membranes néovasculaires de la DMLA et de la rétinopathie diabétique, sa concentration intraoculaire étant corrélée à la sévérité de la rétinopathie dans le diabète (66,67). Les thérapeutiques antagonistes du VEGF ont pour effet une réduction significative de la néovascularisation rétinienne et choroïdienne associée à une réduction de la perméabilité vasculaire (68).

Les anti-VEGF sont utilisés depuis plusieurs années dans le traitement par chimiothérapie des cancers, notamment dans le cancer colorectal, le cancer ovarien et le cancer pulmonaire à petites cellules (69). Actuellement, concernant le traitement intravitréen, trois molécules sont disponibles sur le marché français : le Bevacizumab (Avastin®), l'Aflibercept (Eylea®) et le Ranibizumab (Lucentis®). Une des stratégies possibles dans le traitement de la néovascularisation rétinienne, choroïdienne et de l'œdème maculaire est d'inhiber l'activité du VEGF en le liant de manière compétitive à un anticorps spécifique neutralisant à forte affinité.

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal murin humanisé dirigé contre la molécule du VEGF. La séquence aminoacide de cet anticorps est pour 93% d'origine humaine et pour 7% d'origine murine (70). Le VEGF stimule les cellules endothéliales en se liant aux récepteurs tyrosine kinase VEGFR-1 et VEGFR-2, induisant une cascade d'activation cellulaire. Le Bevacizumab est capable d'inhiber l'activité de ces deux récepteurs (71). Le traitement par IVT de Bevacizumab a prouvé son efficacité dans les trois principales indications maculaires : la DMLA exsudative, l'OMD (œdème maculaire diabétique) et l'OM lié aux OVR (occlusions de veine rétinienne) (3,72–74). Le Bevacizumab bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (75).

Le Ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-VEGF qui neutralise le VEGF-A et toutes ses isoformes (par exemple VEGF110, VEGF121 et VEGF165), ainsi que leurs produits de dégradation biologique (76) (cf figure 8). L'étude ANCHOR (76) a démontré la supériorité du Ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative, comparé à la PDT (photothérapie dynamique à la Vertéporfine). L'efficacité du Ranibizumab dans l'OMD a été rapportée dans l'étude RISE and RIDE par Q.D.Nguyen et al (77). Le Ranibizumab est à réserver aux patients diabétiques ne pouvant bénéficier du traitement par laser, c'est-à-dire en cas d'œdème maculaire diffus ou de fuites proches du centre de la macula. Le traitement par Ranibizumab peut être instauré lorsque l'acuité visuelle est inférieure ou égale à 5/10 et que la prise en charge du diabète a été optimisée (78).

Il est injecté également dans le traitement des œdèmes maculaires liés aux OVR (5) et des néovascularisations choroïdiennes au sens large du terme.

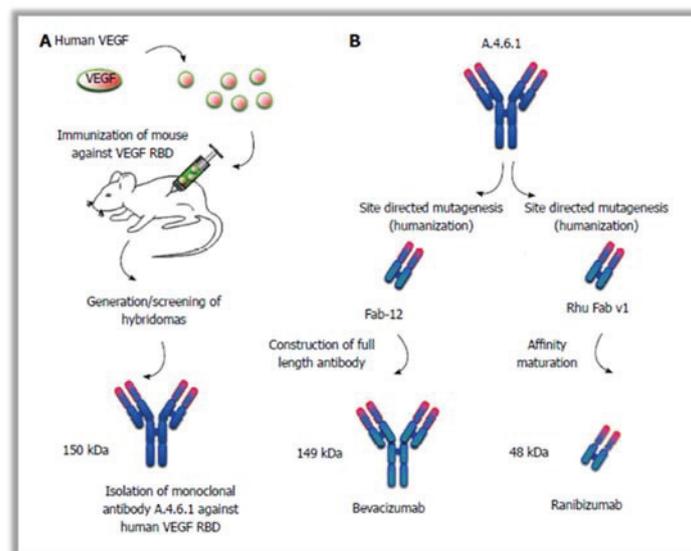


Figure 8 : développement des anticorps monoclonaux humanisés anti-VEGF.

D'après Krispel et al. (79)

L'Aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine (80). Elle est produite grâce à la technologie utilisant l'ADN recombinant. L'Aflibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PlGF (facteur de croissance placentaire) avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels (81). Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est présent sur la surface des

leucocytes. En agissant comme piège à ligand, l'Aflibercept empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs apparentés et, de ce fait, bloque la signalisation médiée par le récepteur. Le traitement par IVT d'Aflibercept a été validé dans la DMLA exsudative (82,83), l'OMD (3), les OVR (84) et les néovascularisations choroïdiennes compliquant une myopie forte (85).

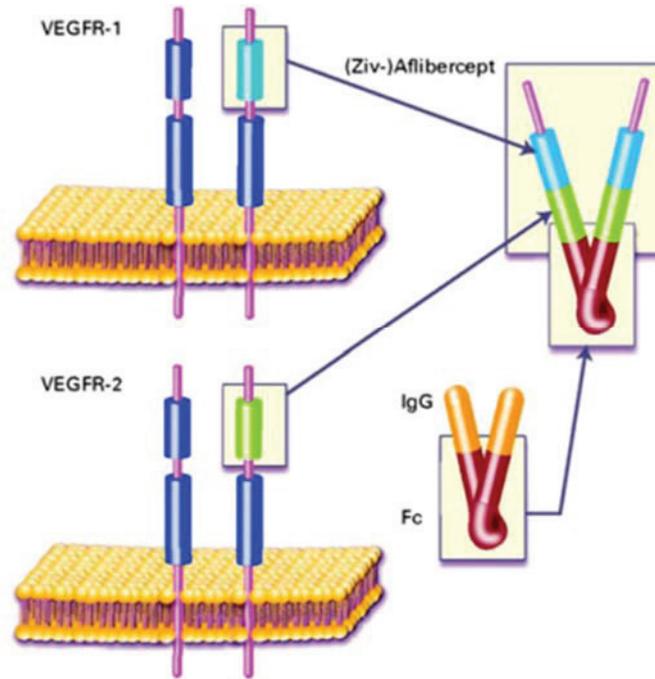


Figure 9 : structure schématique de l'Aflibercept  
D'après Salem et al. (86)

<b>Table 1. Visual-Acuity Outcomes.*</b>									
Visual-Acuity Letter Score and Snellen Equivalent	Aflibercept	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept vs. Bevacizumab		Aflibercept vs. Ranibizumab		Ranibizumab vs. Bevacizumab	
				Difference (95% CI)	P Value	Difference (95% CI)	P Value	Difference (95% CI)	P Value
<b>Letter score of &lt;69, equivalent to 20/50 or worse, at baseline</b>									
No. of eyes	102	102	101						
Visual acuity at baseline									
Mean letter score	56.2±11.1	56.6±10.6	56.5±9.9						
Approximate Snellen equivalent	20/80	20/80	20/80						
Visual acuity at 1 yr									
Mean letter score	75.2±10.9	68.5±13.6	70.7±12.0						
Approximate Snellen equivalent	20/32	20/40	20/40						
Change from baseline in letter score									
Mean improvement	18.9±11.5	11.8±12.0	14.2±10.6	6.5 (2.9 to 10.1)	<0.001	4.7 (1.4 to 8.0)	0.003	1.8 (-1.1 to 4.8)	0.21
Improvement of ≥10 — no. (%)	79 (77)	61 (60)	70 (69)	17 (2 to 31)	0.02	10 (-4 to 23)	0.20	7 (-6 to 20)	0.28
Worsening of ≥10 — no. (%)	1 (1)	4 (4)	2 (2)	-3 (-7 to 2)	0.56	-1 (-5 to 3)	0.56	-1 (-6 to 3)	0.56
Improvement of ≥15 — no. (%)	68 (67)	42 (41)	50 (50)	24 (9 to 39)	<0.001	18 (4 to 32)	0.008	6 (-7 to 19)	0.34
Worsening of ≥15 — no. (%)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	0 (-3 to 3)	0.85	-1 (-4 to 2)	0.85	1 (-3 to 4)	0.85
<b>Letter score of 78 to 69, equivalent to 20/32 to 20/40, at baseline</b>									
No. of eyes	106	104	105						
Visual acuity at baseline									
Mean letter score	73.5±2.6	72.8±2.9	73.4±2.7						
Approximate Snellen equivalent	20/32	20/40	20/40						
Visual acuity at 1 yr									
Mean letter score	81.4±8.3	79.9±10.1	81.6±6.8						
Approximate Snellen equivalent	20/25	20/25	20/25						
Change from baseline in letter score									
Mean improvement	8.0±7.6	7.5±7.4	8.3±6.8	0.7 (-1.3 to 2.7)	0.69	-0.4 (-2.3 to 1.5)	0.69	1.1 (-0.9 to 3.1)	0.69
Improvement of ≥10 — no. (%)	53 (50)	47 (45)	52 (50)	6 (-9 to 21)	0.82	0 (-13 to 14)	0.95	6 (-10 to 21)	0.82
Worsening of ≥10 — no. (%)	4 (4)	2 (2)	1 (1)	2 (-3 to 6)	0.54	3 (-1 to 7)	0.54	-1 (-4 to 2)	0.54
Improvement of ≥15 — no. (%)	19 (18)	17 (16)	16 (15)	2 (-7 to 11)	0.73	4 (-5 to 12)	0.73	-2 (-10 to 7)	0.73
Worsening of ≥15 — no. (%)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (-2 to 4)	0.99	1 (-2 to 4)	0.99	0 (-3 to 3)	0.99

Figure 10 : Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema, visual-acuity outcomes

D'après le DRCR net. (3)

## II. Les corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes intraoculaires sont largement utilisés dans la pratique ophtalmologique. Le groupe des corticostéroïdes comprend à la fois la classe des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes. Ces hormones jouent de nombreuses fonctions physiologiques et pharmacologiques du corps humain. Le cortisol naturel fabriqué par les surrénales possède un effet sur les récepteurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes (87). A l'inverse, la triamcinolone, la dexaméthasone et la fluocinolone possèdent une activité sélective de glucocorticoïdes agonistes, et sont dépourvus d'activité minéralocorticoïde. Ces molécules ont pour cibles à la fois les médiateurs des cascades inflammatoires et angiogéniques. Elles sont inhibitrices des cellules pro-inflammatoires, incluant les macrophages et leucocytes, préviennent le remodelage de la matrice extra-cellulaire, suppriment l'expression du VEGF, et inhibent certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 (88). Plusieurs études ont démontré la présence d'une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires, des chémokines et des facteurs de croissance dans l'OMD et la rétinopathie diabétique (89). Cette élévation des facteurs inflammatoires est de localisation oculaire pure.

La dexaméthasone est le corticostéroïde le plus puissant utilisé en ophtalmologie (90). Par exemple, une dose unique de 0.18 mg/ml de dexaméthasone équivaut sur le plan de l'efficacité à 1mg/ml de triamcinolone.

L'implant d'Ozurdex®, biodégradable, composé de 700 µg de dexaméthasone, mesure 0,46 mm de diamètre et 6 mm de long (Cf. Figure 11). Il est le premier implant intravitréen injectable approuvé par la FDA (Food And Drug Administration) pour le traitement de l'OMD (91). Son indication couvre également le traitement des œdèmes maculaires secondaires aux OVR et aux inflammations postérieures dans le cadre des uvéites non infectieuses (92,93). Le pic d'efficacité de l'Ozurdex® est atteint 2 mois après l'IVT, et le produit reste actif à des doses moindres jusqu'à 6 mois (91).

L'Iluvien® est un implant intravitréen non biodégradable contenant un réservoir de fluocinolone, mesurant 0,37 mm de diamètre et 3,5 mm de long, conçu pour délivrer une faible dose de fluocinolone (0,2µg/j) pour une durée de 18 à 36 mois (90)(Cf. Figure 12). Il a obtenu récemment son AMM (autorisation de mise sur le marché) française, avec une

indication assez vaste. L'Iluvien® est « indiqué dans le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante » (94).

L'hypertonie intra-oculaire est l'effet secondaire le plus fréquemment décrit des corticostéroïdes intravitréens, pouvant parfois mener au développement d'un glaucome (95). Cette élévation de la pression intra-oculaire est moins élevée dans le cadre d'un traitement par IVT de dexaméthasone, comparé aux IVT de triamcinolone et de fluocinolone (96). Bailey et al. (97) ont observé que 13,9% des patients traités par Iluvien® nécessitaient un traitement local hypotonisant, une élévation pressionnelle de 30mmHg ou plus était présente chez 7,2% des patients, et un seul des 305 patients a nécessité la réalisation d'une chirurgie filtrante. Selon plusieurs études, l'incidence de la progression d'une cataracte menant à la chirurgie s'étend de 8,3 à 54% chez les patients traités par IVT de corticostéroïdes, et peut atteindre 100% chez les patients multi-injectés (90,98). L'étude FAME a retrouvé que 91% des patients phakes recevant un traitement par IVT d'Iluvien® subissaient une chirurgie de cataracte à 4 ans (99). Les autres effets secondaires mis en évidence sont communs aux procédures d'IVT en général.

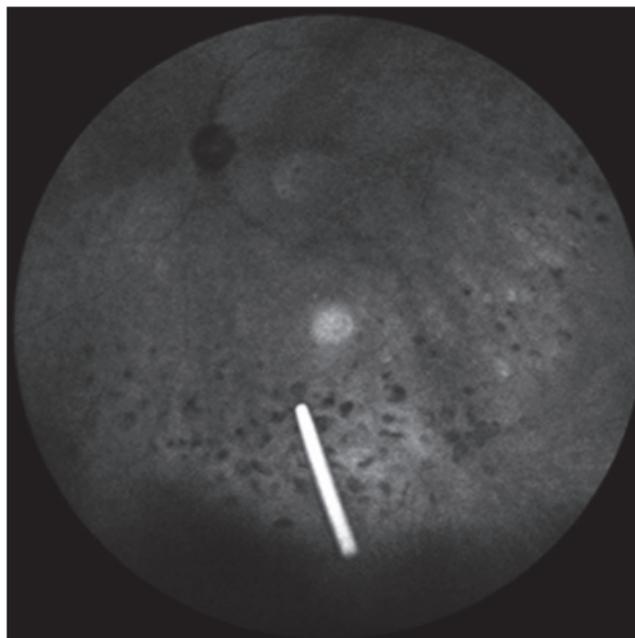


Figure 11 : un implant de dexaméthasone flottant dans le vitré  
D'après M. Urbančič, (100)



Figure 12 : un implant d'Iluvien® comparé à la taille d'un grain de riz  
D'après D.F.Kiernan (90)

## 2. Les protocoles d'injections intravitréennes :

Le Ranibizumab a été évalué initialement dans la DMLA néovasculaire par trois études de phase III, en double aveugle, comparatives par rapport à des IVT simulées (les études MARINA(101) et PIER(102)) ou par rapport à une PDT à la Vertéporfine dans l'étude de non infériorité ANCHOR(76). Dans ces 3 études, les protocoles d'injection étaient semblables et comprenaient des IVT de Ranibizumab mensuelles strictes. Il a été démontré que l'administration mensuelle de Ranibizumab était efficace et supérieure au traitement par PDT dans la DMLA exsudative.

Le schéma d'administration de l'étude PIER différait : 3 IVT de Ranibizumab étaient suivies d'injections trimestrielles, avec un résultat plutôt décevant.

L'AMM du produit a été validée initialement sur un protocole à mi-chemin entre les deux études. Une phase d'induction initiale de 3 IVT mensuelles était validée, suivie d'un traitement d'entretien en PRN (Pro Re Nata), permettant de s'adapter au cas par cas en fonction de l'évolution de l'acuité visuelle et des examens du fond d'œil et de l'OCT maculaire (tomographie à cohérence optique) (103). Le retraitement est possible en cas de perte visuelle équivalente à 5 lettres sur l'échelle ETDRS constatée lors d'un contrôle mensuel. Dans ces

études, les doses 0,3 et 0,5 mg de Ranibizumab ont été évaluées mais seule la dose de 0,5 mg a été retenue dans l'AMM française.

Les études TREX- AMD(104) et TREND ont comparé le schéma d'administration classique en IVT mensuelles au schéma « Treat And Extend » (T&E), dans lequel les 3 IVT initiales de Ranibizumab de la phase d'induction étaient suivies d'une phase d'adaptation en fonction de l'activité de la DMLA, les visites étaient espacées progressivement par pallier de 2 semaines en l'absence de signe d'activité de la maladie (c'est-à-dire en l'absence de fluide ou d'hémorragie rétinienne confirmé par OCT). A l'inverse, en cas de récurrence d'une DMLA « humide », les injections étaient rapprochées de 2 semaines. La non-infériorité de ce protocole permettant un espacement des visites et un nombre d'IVT égal a été démontrée.

L'étude RESTORE (105) et les études RISE and RIDE(77) ont démontré l'efficacité du Ranibizumab dans le traitement de l'OMD en protocole PRN. Le protocole T&E a ensuite été introduit par Prunte C et al. qui a retrouvé une non-infériorité du Ranibizumab en protocole T&E comparé au protocole d'injection PRN(106).

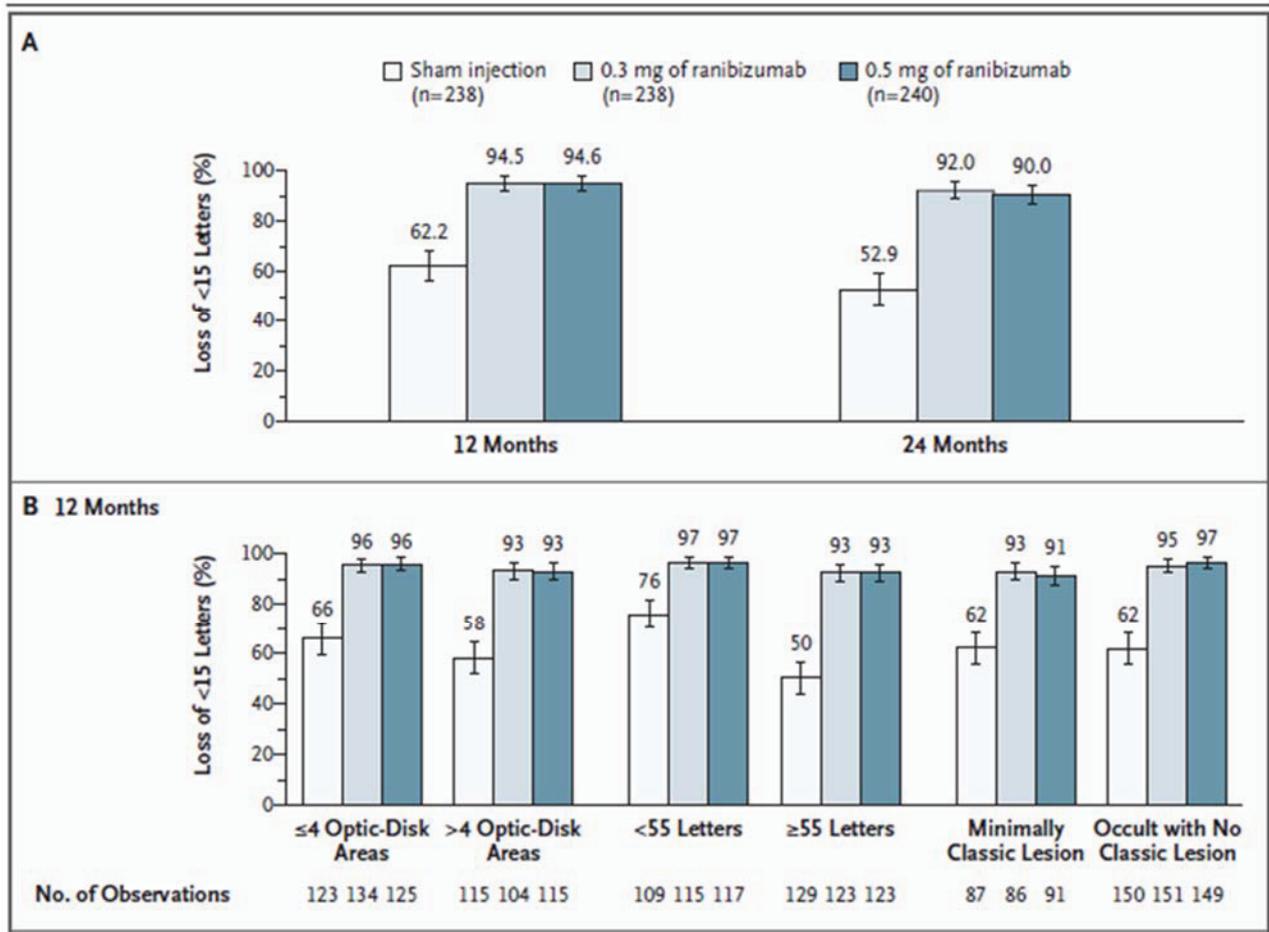
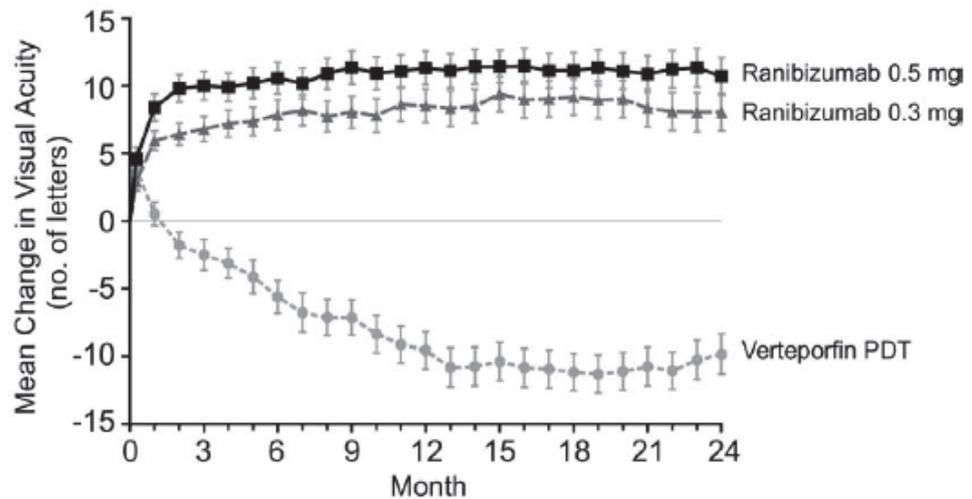


Figure 13 : Mean Changes from Baseline in Visual Acuity and Snellen Equivalents at 12 and 24 Months. At each monthly assessment,  $P < 0.001$  for the comparison between each ranibizumab group and the sham-injection group.

D'après Rosenfeld et al. (101)



Mean Change from Baseline	(day 7)								
Ranibizumab 0.5 mg (n=139)	+4.6	+10.0	+10.6	+11.4	+11.3	+11.4	+11.1	+10.9	+10.7
Ranibizumab 0.3 mg (n=140)	+2.9	+6.8	+7.9	+8.1	+8.5	+9.4	+9.2	+8.4	+8.1
Verteporfin PDT (n=143)	+3.9	-2.5	-5.6	-7.2	-9.6	-10.4	-11.2	-10.7	-9.8

Figure 14: Mean change from baseline visual acuity (VA) score (letters) over time. Vertical bars represent <1 standard error of the mean. The mean change at some visits in the first year differed slightly from those previously reported because the present analysis is based on the final data.  $P < 0.001$  for all comparisons versus verteporfin photodynamic therapy (PDT) at each month

D'après Brown et al. (76)

L'Aflibercept a été comparé au Ranibizumab dans deux études de non-infériorité, randomisées, en double aveugle, chez des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire. Les schémas d'injection différaient. L'Aflibercept était injecté en 3 IVT mensuelles en phase d'induction, suivi d'un protocole d'IVT en schéma fixe toutes les 8 semaines (Q8, protocole bimestriel) jusqu'à la 52<sup>e</sup> semaine, puis le traitement était poursuivi en T&E. Le Ranibizumab était injecté en IVT mensuelles pendant 52 semaines puis en T&E. Les deux études ont montré la non infériorité de l'Aflibercept comparé au Ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative (étude VIEW 1 (107) et VIEW 2 (82)). Ce protocole d'IVT allégé permet de réduire le fardeau des consultations à répétition sans altérer le pronostic visuel des patients traités pour cette pathologie chronique.

Dans le cadre du traitement des œdèmes maculaires secondaires aux OVR, le traitement par Aflibercept est dispensé sous la forme de 3 IVT mensuelles en phase d'induction. Le traitement

mensuel est poursuivi jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie (108). Puis les injections sont poursuivies selon le schéma T&E. Les IVT peuvent être arrêtées en cas de non-efficacité anatomique ou fonctionnelle.

Dans l'OMD, le traitement par Aflibercept est dispensé en 5 IVT mensuelles consécutives, suivi d'une injection tous les 2 mois pendant la première année de traitement (schéma Q8). Ensuite, l'intervalle d'injection est déterminé selon les résultats anatomiques et fonctionnels (études VIVID et VISTA(109)).

Ainsi, les protocoles d'IVT ont évolué pour chacune de ces deux molécules au fil des études scientifiques, en se basant sur les observations de vraie vie (cf figures 15, 16). Les protocoles initiaux en schéma mensuel strict ont laissé place progressivement aux protocoles en PRN décliné (renforcé, cappé), puis aux protocoles en schéma fixes en Q4 et Q8, jusqu'au traitement plus souple et adapté au patient en T&E, qui tend à être utilisé par un grand nombre de nos confrères.

Le protocole « observe and plan » a lui peu été mis en pratique. Il repose sur le principe que la réaction exsudative qui suit la phase d'induction va conditionner la réponse rétinienne future. Les patients reçoivent une série de 3 IVT systématiques selon un intervalle prédéfini pendant la période d'observation suivant la phase d'induction. Après ce traitement, si une activité néovasculaire persiste, 3 IVT sont réalisées de nouveau selon un intervalle de traitement raccourci de deux semaines. A l'inverse, en l'absence d'exsudation, l'intervalle est augmenté de deux semaines. Ce protocole permet de diminuer le nombre de visites totales sur l'année, mais présente également un risque de sur-traitement (110).

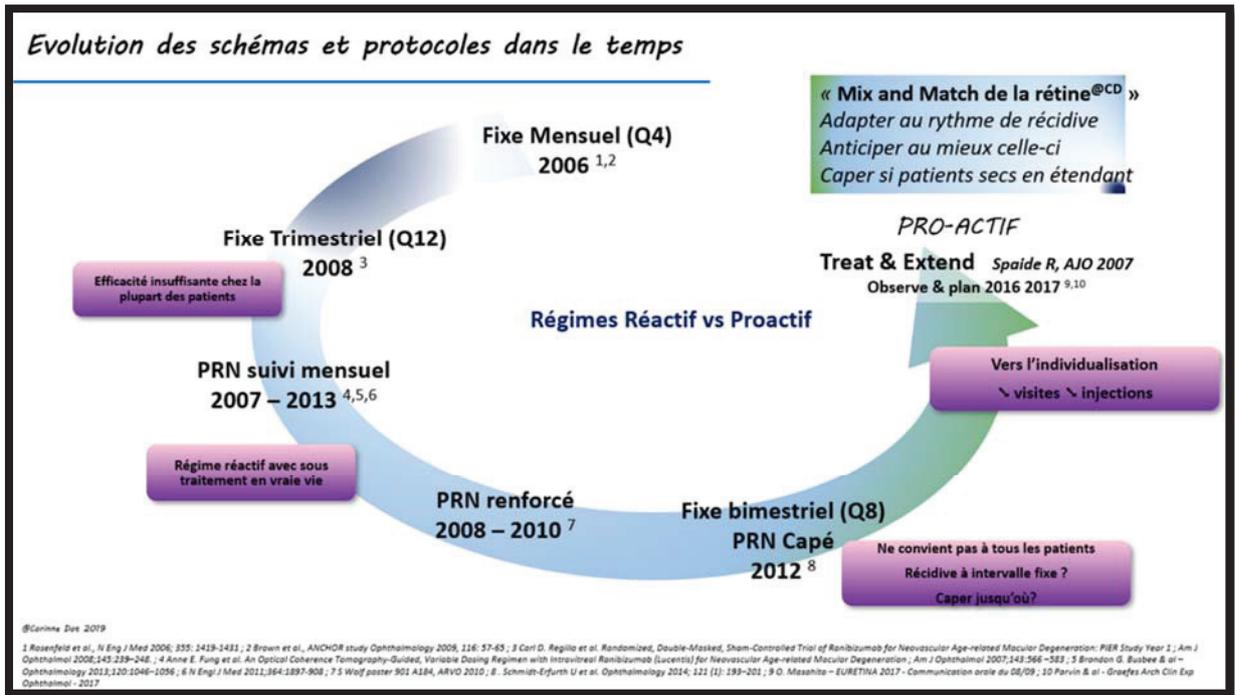


Figure 15 : évolution des schémas et protocoles de traitement dans le temps, D'après le Pr. C. Dot

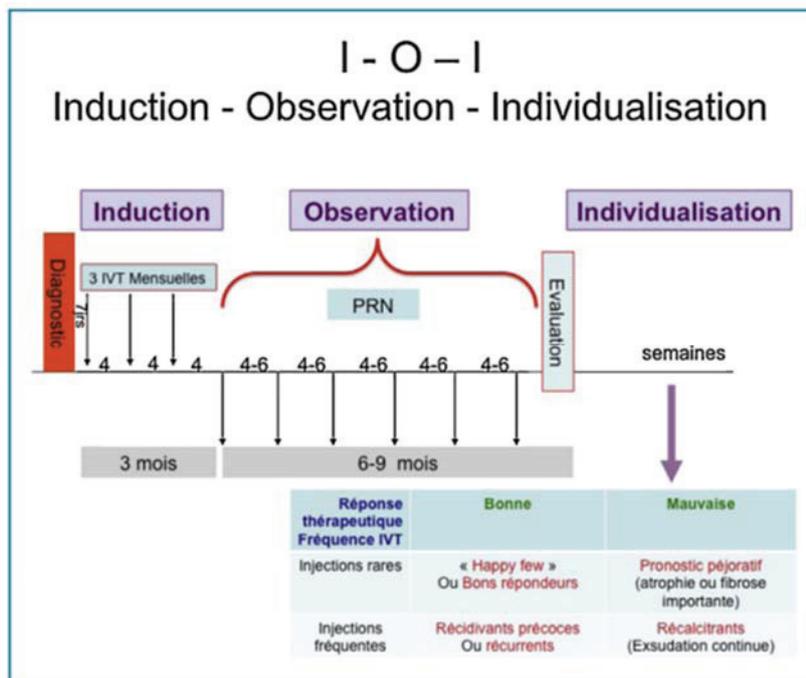


Figure 16 : Schématisation du protocole IOI : injection—observation—individualisation. Après une phase d'induction de 3 IVT mensuelles, le patient est suivi mensuellement pendant 6 à 9 mois afin de déterminer son profil de récurrence, puis le protocole est individualisé en fonction de ce profil. D'après O. Semoun et al. (110)

Concernant le Bevacizumab, l'ensemble des données de la littérature a été analysé par l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en 2015 et a conduit à l'obtention d'une RTU considérant que le bénéfice/risque de son utilisation dans la DMLA était « présumé favorable ». Les données scientifiques ayant soutenues la RTU sont principalement les résultats de 5 études cliniques académiques, randomisées, dont une en simple aveugle (CATT(74)) et 4 en double aveugle (IVAN(111), GEFAL(112), MANTA(113), LUCAS(114)), publiées entre 2011 et 2014, et ayant comparé l'efficacité et la sécurité des injections intravitréennes du Bevacizumab 1,25 mg à des IVT de Ranibizumab 0,5 mg.

L'implant de dexaméthasone (OZURDEX®) a obtenu une AMM dans les formes chroniques d'OMD chez les patients pseudophaques, ou en échec des traitements non-corticoïdes ou ne pouvant recevoir un anti-VEGF, chez les patients présentant un œdème maculaire secondaire à une OVR (115) ainsi que chez les adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse. Dans l'étude pivot de Boyer et al. (116), le rythme d'injection doit respecter un intervalle minimum de 6 mois entre deux IVT. Dans une étude de vraie vie concernant les IVT de Dexaméthasone implant dans le traitement de l'OMD, les retraits étaient réalisés tous les 7,3 mois en moyenne, soit 3,6 injections réalisées sur 36 mois (117). Le nombre d'injection diminuait au fil du temps, et de manière parallèle l'intervalle moyen entre deux IVT augmentait.

### 3. Les procédures chirurgicales des injections intravitréennes :

Les protocoles d'IVT sont standardisés depuis la publication de guidelines pour la réalisation de la procédure en 2009 (7–9). Les IVT doivent être pratiquées par un chirurgien ophtalmologiste expérimenté. La procédure est expliquée au patient à l'oral par son médecin ophtalmologiste, un consentement écrit signé et daté doit être obtenu.

Les IVT sont réalisées dans une salle fermée et dédiée, dans laquelle uniquement des gestes « propres » sont réalisés. La salle doit avoir un bon éclairage et un sol lavable. La présence d'un ophtalmoscope est recommandée mais non obligatoire. Le plafond de la salle doit être de nature non particulaire (c.-à-d. qu'aucune poussière ou débris ne doit pouvoir tomber sur le champ opératoire pendant la procédure). Avant la procédure, il est recommandé au chirurgien de pratiquer un lavage chirurgical des mains et de porter des gants stériles. Les masques chirurgicaux sont fortement recommandés, le chirurgien étant proche du visage du patient lors de la procédure. Une aide infirmière adéquate est essentielle à la fois pour faciliter la procédure d'injection que pour apporter un soutien aux patients.

Concernant le geste en lui-même, l'équipement requis contient : un blépharostat stérile, un champs oculaire stérile, une jauge millimétrique. L'instillation d'anesthésique local (Lidocaïne 1%) est répétée 2 à 3 fois (118). Une stérilisation de la surface oculaire est obtenue grâce à l'application de Bétadine® 5% dans le cul de sac conjonctival, au moins 3 minutes avant le geste. Elle peut être appliquée avant la désinfection cutanée des paupières pour ne pas entraîner de retard dans la réalisation du geste. En cas d'allergie avérée à l'iode, la chlorhexidine, une alternative à l'utilisation de la Bétadine®, peut être proposée. La communauté scientifique reste partagée concernant l'équivalence d'efficacité des deux produits dans la prévention des endophtalmies post IVT (119–121). L'utilisation complémentaire d'un gel anesthésiant est possible mais après instillation de Bétadine®, sous peine de réduction de son activité antimicrobienne (122). Le point d'injection scléral est repéré grâce à la jauge placée au limbe, entre 3,5 et 4 mm pour les patients phaqes et entre 3 et 3,5 mm pour les patients pseudophaques. Les méridiens horizontaux sont évités. L'injection de 0,1 ml de produit est réalisée perpendiculairement à la sclère. Le contact palpébral avec la zone d'injection ou l'aiguille est à éviter, en raison du risque d'augmentation d'endophtalmie (8). Si des IVT bilatérales sont programmées, elles sont faites de manière

séparée, en utilisant un matériel stérile différent pour chaque œil. L'instillation d'un collyre anti-microbien avant et immédiatement après le geste est controversée.

Dans le passé, de nombreux praticiens prescrivait en routine des antibiotiques locaux à instiller avant et après l'IVT, dans le but de réduire le risque infectieux. Pourtant, plusieurs études ont rapporté que l'incidence des endophtalmies post IVT était identique avec ou sans instillation d'antibiotiques topiques préventifs (123,124). De plus, il a été avancé que l'utilisation prophylactique des antibiotiques topiques pourrait augmenter la résistance bactérienne des germes saprophytes (122). L'irritation post injection relative à l'utilisation de Bétadine® peut être minimisée par un rinçage par une solution saline stérile.

Il n'existe pas à l'heure actuelle pas de consensus concernant les traitements instillés par les patients à domicile après IVT, les praticiens sont libres de prescrire ce qui leur semble le plus adapté, en fonction de la procédure et du terrain du patient.

De nouvelles recommandations sont en cours d'élaboration sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie tenant compte de notre expérience actuelle de plus de 10 ans et d'évolutions plus récentes internationales.

## **Injections intravitréennes et surface oculaire, étude IVIS multicentrique prospective, à propos de 219 patients.**

S. Verrecchia<sup>1</sup>, F. Chiambaretta<sup>2</sup>, L. Kodjikian<sup>3</sup>, Y. Nakouri<sup>2</sup>, H. El Chehab<sup>1</sup>, Y. Badri<sup>1</sup>, R. Chudzinski<sup>1</sup>, A. Levron<sup>1</sup>, M. Chaperon<sup>1</sup>, E. Agard<sup>1</sup>, P. Pradat<sup>3</sup>, C. Dot<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Desgenettes Military Hospital, Lyon, France

<sup>2</sup> Gabriel-Montpied University Hospital Center, Clermont Ferrand, France

<sup>3</sup> Croix-Rousse University Hospital Center, Lyon, France

<sup>4</sup> French Military Health Service Academy, Val de Grâce, Paris, France.

### **Abstract :**

**Objectif :** Evaluer l'impact sur la qualité de vie de la « procédure d'injection intravitréenne » des patients multi-injectés, en utilisant le score OSDI (Ocular Surface Disease Index).

**Méthodes :** Etude prospective, tri-centrique, incluant consécutivement les patients recevant un traitement par injection intravitréenne (IVT) unilatérale d'anti-VEGF ou de corticoïde, naïfs ou non. Tous les patients bénéficiaient du même protocole d'asepsie à la Bétadine<sup>®</sup> ophtalmique 5% lors des IVT. Ils étaient évalués en deux temps : lors de la consultation pré-IVT et à J1 post-IVT lors d'un appel téléphonique. Le critère de jugement principal était la différence de score OSDI avant et à J1 post-IVT. Le critère de jugement secondaire était la comparaison de l'œil injecté et l'œil adelphe avant IVT à l'aide de l'examen du Lacrydiag<sup>®</sup> (NIBUT (break up time non invasif), hauteur du ménisque lacrymal et interférométrie).

**Résultats :** 219 patients ont été inclus entre novembre 2018 et juin 2019, âgés en moyenne de 75,9 ans +/- 10,39 (écart-type), avec 58,4% de femmes contre 41,6% d'hommes. 55,3% présentaient une DMLA exsudative, 9,6% un OMD (œdème maculaire diabétique), 20,1% une OVR (occlusion veineuse rétinienne), 4,6% un syndrome d'Irvine Gass et dans 10,5% une autre pathologie. Quatre-vingt-quinze pour cent (95,4%) des patients ont reçu des IVT d'anti-VEGF

(Aflibercept ou Ranibizumab) et 4,6% de dexaméthasone implant. Soixante-cinq pour cent (65,8%) des patients étaient traités en T&E, contre 27,4% des patients en protocole PRN.

L'intervalle moyen entre deux IVT était de 7,77 semaines +/- 3,87, et le nombre moyen d'IVT reçues de 17,31 IVT +/- 13,53. Le score OSDI basal avant IVT était en moyenne de 23,37/100 +/- 15,96. A J1 post-IVT, le score OSDI était en moyenne de 42,99/100 +/- 24,39, et la différence moyenne entre les deux mesures d'OSDI de 19,30 +/- 20,48 était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). L'échelle analogique de douleur à J1 post-IVT était en moyenne de 3,71/10 +/- 2,84. La mesure du NIBUT, de la hauteur du ménisque lacrymal et de l'interférométrie n'étaient pas statistiquement différentes dans l'œil injecté comparé à l'œil adelphe.

**Conclusion :** Nos résultats confirment l'effet délétère à court terme des injections intravitréennes sur les patients multi-injectés de notre étude. Ceci entraîne une dégradation très importante de leur qualité de vie pendant 24 heures. L'antisepsie à la Bétadine® n'entraîne pas d'altération au long terme de la surface oculaire.

### **Introduction :**

Depuis les dix dernières années, les traitements par injections intravitréennes (IVT) ont connu une expansion rapide. Les IVT représentent l'une des procédures médicales les plus pratiquées et sont en croissance continue (3000 IVT réalisées en 1999 contre 2,6 millions en 2014 aux Etats-Unis) (1). L'arrivée du traitement par IVT d'anti-VEGF a été une avancée majeure dans le traitement des pathologies maculaires, à tel point qu'un agrément FDA (Food and Drug Administration) a été obtenu en quelques mois seulement suite à l'étude clinique Marina (2). Les IVT sont devenues le traitement de choix des pathologies maculaires telles que la DMLA exsudative (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et les œdèmes maculaires (3–6). Les effets bénéfiques sur l'acuité visuelle et la tolérance sont excellents.

Avant chaque IVT, une asepsie de la surface oculaire est réalisée systématiquement, dans le but de minimiser le risque d'endophtalmie (7). Le protocole d'injection est standardisé dans tous les centres hospitaliers depuis la publication de guidelines concernant la procédure d'IVT par le Royal College Of Ophthalmologists en 2009(8), suivies par celles de la SFO (Société

Française d'Ophtalmologie) et de plusieurs comités d'experts internationaux dont celui d'Euretina (9,10).

Ce protocole comprend notamment une aseptie à la povidone iodine 5% (Bétadine® ophtalmique), avec un temps de contact conjonctival initialement recommandé de 2 minutes. Ainsi, tous les patients traités par IVT bénéficient d'une aseptie à la Bétadine®, sauf intolérance sévère documentée.

L'évolution naturelle des pathologies maculaires amène à une répétition importante des injections intravitréennes (anti-VEGF ou corticoïdes) de manière itérative, pendant plusieurs mois à plusieurs années. Certains patients cumulent plus de 50 IVT sur le même œil. Les patients concernés rapportent très fréquemment des symptômes apparaissant dans les heures qui suivent l'injection intravitréenne : des douleurs de type brûlure oculaire et une sensation de grain de sable, qui peuvent perdurer de plusieurs heures à plusieurs jours. Ces symptômes ont un retentissement transitoire et parfois marqué sur leurs activités quotidiennes(11). Trente pour cent des patients ont recours à la prise de paracétamol oral dans les suites de l'IVT et 96% des patients ressentent un inconfort oculaire augmenté(12). Ces douleurs ressenties dans les heures suivant l'IVT ont jusqu'alors peu été étudiées et caractérisées. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact sur la qualité de vie de la « procédure IVT » des patients multi-injectés.

## **Méthodes :**

### ***Design de l'étude :***

Étude prospective, tri-centrique, non interventionnelle, incluant de manière consécutive 219 patients recevant un traitement par IVT d'anti-VEGF ou de corticoïde, naïfs ou non, sur 3 centres hospitaliers universitaires (HIA Desgenettes et CHU Croix Rousse à Lyon et CHU de Clermont Ferrand).

Les patients étaient évalués en deux temps : lors de la consultation pré-IVT et à J1 post-IVT lors d'un appel téléphonique.

La consultation pré-IVT était espacée au minimum de 4 semaines de la précédente IVT. Durant cette consultation, nous avons réalisé un examen clinique à la lampe à fente, un examen d'évaluation de la surface oculaire à l'aide du Lacrydiag® (Quantel Medical) et une première

mesure du score OSDI (Ocular Surface Disease Index), permettant d'établir le score OSDI basal. L'examen Lacrydiag comprenait une mesure de l'interférométrie (évaluation de la qualité de la couche lipidique du film lacrymal basée sur ses caractéristiques de texture et de couleur, selon la classification de Guillon (13)), une mesure de la hauteur du ménisque lacrymal et une mesure du NIBUT (Break Up Time automatisé non invasif). Quant au score OSDI, il est calculé à partir d'un questionnaire standardisé, référence en surface oculaire, questionnant la qualité de vie par des items simples (12) (cf figure 1). Les patients étaient ensuite contactés par téléphone à J1 post IVT, et répondaient de nouveau au questionnaire OSDI permettant d'établir le score post IVT. L'intensité douloureuse ressentie était également évaluée à J1 post-IVT par échelle analogique de douleur (de zéro à 10). Étaient notifiés le produit injecté (Aflibercept-Eylea®, Ranibizumab-Lucentis® ou Dexaméthasone-Ozurdex®), le nombre d'IVT réalisées, le délai depuis la dernière IVT, ainsi que les traitements locaux et généraux pris par les patients. Nous avons également déterminé si, dans notre cohorte, le nombre d'injections reçues précédemment par le patient et le schéma thérapeutique choisi (réactif ou proactif) influait sur la tolérance des IVT et l'examen clinique. D'autres informations plus administratives pouvant impacter la qualité de vie des patients ont été récoltées : la distance domicile-hôpital, s'ils se rendent seuls ou avec un accompagnant aux IVT, en taxi-VSL ou ambulance.

***Critères d'inclusion :***

- patients recevant un traitement par IVT unilatérale dans l'œil étudié, la dernière IVT datant de moins de 3 mois.
- patients naïfs d'IVT dans l'œil adelphe ou traitement de l'œil adelphe remontant à plus de 6 mois.
- patients atteints soit d'une DLMA exsudative, soit d'un œdème maculaire secondaire au diabète ou aux occlusions veineuses rétiniennes, voire d'autre nature (Irvine-Gass...).

***Critères d'exclusion :***

Étaient exclus les patients présentant une barrière de la langue entraînant une difficulté de compréhension du questionnaire OSDI, les patients monophthalmes ainsi que les patients recevant des IVT bilatérales et simultanées.

Tous les patients recevaient une information éclairée sur l'étude, avaient co-signé avec l'investigateur une non-opposition de participation à l'étude. Cette étude était menée en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki. Elle a obtenu un accord favorable du Comité de Protection des Personnes national (numéro ID-RCB : 2018-A03425-50) selon les principes de la loi Jardé n°2012-300 incluant les arrêtés du 12 avril 2018 concernant les recherches impliquant la personne humaine (RIPH). Les données ont été récoltées et traitées dans le respect de la méthodologie de référence MR-003.

***Critère de jugement principal :***

L'objectif principal était d'évaluer l'impact sur la qualité de vie de la « procédure IVT » des patients multi-injectés en utilisant le score OSDI (Ocular Surface Disease Index) (cf figure 1). La réalisation du questionnaire OSDI était faite en deux temps : avant IVT lors de la consultation de contrôle, et à J1 après IVT. Un différentiel de 10 points d'OSDI chez le même patient était considéré comme cliniquement pertinent, et constituait le critère de jugement principal.

***Critères de jugement secondaires :***

L'objectif secondaire était de déterminer si les IVT répétées induisent une modification de l'examen clinique oculaire au long terme en comparant l'examen du Lacrydiag® sur l'œil injecté et sur l'œil adelphe chez un même patient (groupe contrôle). Nous avons mesuré la hauteur du ménisque lacrymal, le NIBUT ainsi que l'interférométrie. Si ces paramètres étaient altérés, cela signifierait qu'il existe, en plus des symptômes induits à court terme, une modification à long terme de l'examen clinique.

***Analyses statistiques :***

Évaluation de l'échantillonnage : Une variation cliniquement significative du score OSDI est observée entre 5 à 7 points pour les sècheresses minimales à modérées, selon M. M'Garrech et al. (14). Ainsi nous avons choisi de mettre en évidence une différence d'au moins 10 points du score OSDI entre la consultation de contrôle et celle du J1 post IVT. En considérant un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, un écart-type de 26, un échantillon de 56 patients est nécessaire (test t pour données appariées). Puisque 3 traitements différents seront évalués,

un échantillon de 210 patients est nécessaire, en considérant 20% de patients perdus de vue ou avec données inexploitable.

Analyse : Les variables qualitatives sont décrites en termes d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives en termes de moyennes, de médianes et d'étendues interquartiles (IQR). Pour les variables qualitatives, les comparaisons entre groupes ont été effectuées à l'aide du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher en cas d'effectifs faibles (effectif théorique < 5). Pour les variables quantitatives, les comparaisons entre groupes ont été effectuées à l'aide du test t de Student ou à l'aide du test non-paramétrique de Mann-Whitney en cas de distribution non normale ou en cas d'effectifs faibles (< 30).

L'association entre 2 variables quantitatives a été mesurée à l'aide du test de corrélation de Pearson.

Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## **Résultats :**

### ***Caractéristiques de la population :***

Au total 219 patients ont été inclus dans notre étude, de novembre 2018 à juin 2019. Les patients étaient âgés en moyenne de 75,9 ans +/- 10,39 (min-max 34-97), avec 58,4% de femmes contre 41,6% d'hommes (cf figure 2).

### ***Pathologies maculaires et protocoles de traitement IVT :***

Les pathologies rencontrées étaient dans 55,3% une DMLA exsudative (n=121), dans 9,6% un OMD (œdème maculaire diabétique) (n=21), dans 20,1% une OVR (occlusion veineuse rétinienne) (n=44), dans 4,6% un syndrome d'Irvine Gass (n=10) et dans 10,5% une autre pathologie (n=23 : néovaisseaux du myope fort, néovaisseaux sur rupture de la membrane de Bruch). Quarante-vingt-quinze pour cent (95,4%) des patients recevaient des IVT d'anti-VEGF (Aflibercept ou Ranibizumab) et 4,6% de dexaméthasone implant.

Le protocole d'injection en treat and extend (T&E) était le plus fréquemment utilisé, chez 65,8% des patients, contre 27,4% des patients en protocole Pro Re Nata (PRN). Six pour cent (6,8%) des patients étaient suivis selon un autre protocole (phase d'induction, PRN capé, schéma fixe).

L'intervalle moyen entre deux IVT a été calculé dans le sous-groupe du centre 1 sur 77 patients. Il était en moyenne de 7,77 semaines +/- 3,87 (min-max 4-21).

Cinquante-deux pour cent (52,8%) des patients avaient connaissance et avaient compris leur protocole de traitement.

Le nombre d'IVT reçues par les patients depuis le début de leur prise en charge était en moyenne de 17,31 IVT +/- 13,53 (1-66) (cf figure 3).

Pour se rendre à leur rendez-vous d'injection, ils se déplaçaient seuls dans 18,3% des cas (n=40), accompagnés d'un proche dans 34,2% des cas (n=75) et en taxi-VSL ou ambulance dans 39,3% des cas (n=86). La distance domicile-hôpital était en moyenne de 32,56 km +/- 38,19 (0,10-200).

#### ***Pathologies associées :***

Concernant les pathologies ophtalmologiques associées, une hypertonie intra-oculaire était présente chez 8 patients (3,7%), un glaucome chez 29 patients (13,2%), dont 37,9% recevaient une monothérapie, 51,7% une bithérapie et 10,4% une trithérapie hypotonisante. Un syndrome sec connu et traité était retrouvé chez 13 patients (5,9%). Nous avons tenté de relever les traitements généraux (antidépresseurs, anxiolytiques pouvant impacter sur la surface oculaire) mais les données trop peu complètes des dossiers ne permettaient pas la réalisation d'une analyse statistique.

#### ***Critère de jugement principal :***

Le score OSDI basal avant IVT était en moyenne de 23,37/100 +/- 15,96 (0-84). A J1 post-IVT, le score OSDI était en moyenne de 42,99/100 +/- 24,39 (0-100) (cf figure 4). La différence moyenne entre les deux mesures d'OSDI de 19,30 +/- 20,48 était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) (cf figure 5).

Les scores OSDI basal et post-IVT sont statistiquement plus élevés dans la population féminine de notre étude : l'OSDI basal était de 25,22 +/- 17,36 chez les femmes contre 20,78 +/- 13,44

chez les hommes ( $p=0,05$ ), et l'OSDI post-IVT était de  $46,46 \pm 24,39$  chez les femmes contre  $38,19 \pm 23,71$  chez les hommes ( $p<0,01$ ).

L'échelle analogique de douleur réalisée à J1 post-IVT était en moyenne de  $3,71/10 \pm 2,84$  (0-10). De façon identique au score OSDI, la moyenne de l'échelle de douleur était plus élevée dans la population féminine que dans la population masculine ( $4,43 \pm 2,96$  contre  $2,70 \pm 2,33$ ,  $p<0,01$ ).

#### **Traitements post-IVT :**

Les protocoles de traitements post injection n'étaient pas totalement identiques entre les 3 centres hospitaliers. Ainsi, 64,3% des patients ( $n=141$ ) bénéficiaient d'un pansement occlusif post IVT, 61,1% des patients ( $n= 134$ ) instillaient du Vitabact® à domicile, 39,2% du Sterdex®( $n=86$ ), 32,4% de la pommade Vitamine A ( $n=71$ ) et 13,7% des larmes artificielles ( $n=30$ , Vismed®, Théalose®, Artelac®, Dulcilarmes®). Certains patients rapportaient spontanément la prise d'antalgiques per os en dehors de toute prescription ophtalmologique (5,4%,  $n=12$ ), dans la plupart des cas il s'agissait de paracétamol 1g.

#### **Critère de jugement secondaire :**

L'état de la surface oculaire était évalué par l'examen du Lacrydiag®, en comparant les mesures obtenues avant IVT sur l'œil injecté et sur l'œil adelphe. Cet examen a été réalisé de manière complète dans 94,1% des cas ( $n=206$ ). Les valeurs de la hauteur du ménisque lacrymal étaient en moyenne de  $0,28 \text{ mm} \pm 0,14$  (0,08-0,86) sur l'œil injecté et de  $0,28 \text{ mm} \pm 0,14$  (0,01-0,86) sur l'œil adelphe ( $p=0.6$ ). Le NIBUT était en moyenne de  $8,97$  secondes  $\pm 7,43$  (0,69-40) sur l'œil injecté contre  $9,41$  secondes  $\pm 6,67$  (0,70-33) sur l'œil adelphe ( $p=0.06$ ). La différence de ces valeurs entre l'œil injecté et l'œil adelphe n'était pas significative. Concernant la mesure de l'interférométrie, 78.1% des patients avaient une couche lipidique considérée comme insuffisante dans l'œil injecté, contre 63.5% dans l'œil adelphe (cf figure 2bis).

### ***Corrélations et analyses en sous-groupes :***

Le score OSDI basal pré-IVT était fortement corrélé au score OSDI à J1 post-IVT, mais également à la douleur ressentie post IVT (échelle de douleur mesurée à J1) (corrélations de Pearson  $p < 0,001$  pour les deux mesures) (cf figures 6, 7 et 8).

Il n'y avait cependant pas de corrélation observée entre l'OSDI pré ou post-IVT et le nombre d'IVT reçues (respectivement  $p=0.8$  et  $p=0.9$ ), ni avec le fait d'avoir bénéficié d'une chirurgie oculaire récente (datant de moins de 1 an) ( $p=0.08$ ).

Le score OSDI basal ou post-IVT n'est pas impacté par le protocole de traitement (PRN ou T&E) (respectivement  $p=0.6$  et  $p=0.5$ ).

Nous nous sommes intéressés en particulier à la relation entre l'OSDI, l'examen Lacrydiag® et pathologie ophtalmologique associée. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative du score OSDI avant IVT dans le sous-groupe des patients atteints d'HTIO (hypertonie intraoculaire) traités ou de glaucome ( $n=35$ ), comparé à la population globale ( $20,26 \pm 16,06$  vs  $23,37 \pm 15,96$ ,  $p=0.1$ ).

Un résultat similaire est observé pour le score OSDI post-IVT dans ce sous-groupe ( $38,86 \pm 22,29$  vs  $43,91 \pm 24,81$ ,  $p \geq 0.3$ ) et l'échelle analogique de douleur ( $3,78/10 \pm 2,86$  vs  $3,69/10 \pm 2,84$ ,  $p=0.9$ ). L'interférométrie, la mesure de la hauteur du ménisque lacrymal et le NIBUT ne sont pas statistiquement différents entre les patients ayant une HTIO ou un glaucome traité et le reste de la population ( $p > 0,05$ ). Trois des patients de ce sous-groupe avaient un traitement lubrifiant déclaré en parallèle, ce qui pourrait être un facteur confondant dans notre cas.

Dans le sous-groupe des patients atteints de syndrome sec identifié et traité ( $n=12$ ), l'OSDI avant IVT ne diffère pas, comparé à la population générale ( $28,38 \pm 20,57$  vs  $23,37 \pm 15,96$ ,  $p=0.4$ ), même si la différence moyenne de l'ordre 5 points en défaveur du groupe atteint d'un syndrome sec, est considérée comme cliniquement significative pour certains auteurs.

Un résultat similaire est observé pour le score OSDI post IVT dans ce sous-groupe ( $38,42 \pm 24,58$  vs  $43,91 \pm 24,81$ ,  $p=0.5$ ) et l'échelle analogique de douleur ( $4,67/10 \pm 3,08$  vs  $3,69/10 \pm 2,84$ ,  $p=0.2$ ).

Veillez répondre aux questions suivantes en cochant la case qui correspond le mieux à votre cas.

La semaine passée, avez-vous eu les problèmes suivants :

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais
1	Sensibilité des yeux à la lumière ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Sensation de sable dans les yeux ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Douleur ou irritation au niveau des yeux ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Vision trouble ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Mauvaise vision ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La semaine passée, les problèmes que vous avez aux yeux vous ont-ils gêné(e) pour...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
6	lire ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	conduire de nuit ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	utiliser un ordinateur ou un distributeur automatique de billet ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	regarder la télévision ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La semaine passée, avez-vous eu une sensation désagréable au niveau des yeux...

		Tout le temps	La plupart du temps	La moitié du temps	De temps en temps	Jamais	Non concerné(e)
10	quand il y avait du vent ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	quand vous étiez dans un endroit peu humide (air très sec) ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	quand vous étiez dans un endroit climatisé ?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 1 : score OSDI (Ocular Surface Disease Index) traduit en français

	centre	centre 1	centre 2	centre 3	p
	nombre de patients	78	55	86	
	âge	moyenne 78.05+/-9.47	72.00+/-12.25	76.35+/-9.28	p=0.01
	sexe Hommes/Femmes	36/42	18/37	37/49	p=0.2
transport	seul	23.07%	25.45%	9.30%	
	accompagné	42.30%	34.54%	26.74%	p<0.01
	VSL/ambulance	19.23%	29.09%	63.95%	
	distance domicile-hôpital en km	17.36+/-25.70	42.94+/-52.61	37.73+/-32.92	p<0.01
pathologie	DMLA	n=48	27	46	
	OMD	n=6	8	7	
	OVR	n=18	5	21	p<0.01
	IG	n=0	0	10	
	autre	n=6	15	2	
produit injecté	anti-VEGF	n=76	50	83	
	dexaméthasone	n=2	5	3	
protocole	T&E	n=61	27	56	
	PRN	n=8	23	29	p<0.01
	autre	n=9	5	1	
	nombre d'IVT	17.29+/-14.73	14.47+/-11.06	19.16+/-13.70	p=0.08
	Intervalle de traitement en semaines	7,77 +/- 3,87			

Figure 2 : Tableau des caractéristiques des patients par centre hospitalier

	centre	centre 1	centre 2	centre 3	p
OSDI	OSDI basal	16.64+/-11.02	31.41+/-19.80	24.59+/-14.58	p<0.01
	OSDI J1 post IVT	44.98+/-24.31	57.44+/-28.16	33.45+/-17.02	p<0.01
	échelle de douleur	4.12+/-2.95	4.35+/-2.54	3.04+/-2.80	p=0.01
Lacrydiag	NIBUT œil injecté	11.30+/-9.15	9.93+/-6.54	6.65+/-5.73	p<0.01
	NIBUT œil adelphe	10.22+/-8.01	9.76+/-6.93	8.56+/-5.19	p=0.9
	ménisque lacrymal œil injecté	0.30+/-0.14	0.23+/-0.11	0.31+/-0.15	p<0.01
	ménisque lacrymal œil adelphe	0.29+/-0.14	0.24+/-0.12	0.30+/-0.16	p<0.01
	interférométrie anormale œil injecté	73.1%	83.6%	79.1%	p=0.3
	interférométrie anormale œil adelphe	59%	69.1%	64%	p=0.7

Figure 2 bis : Tableau des résultats concernant les critères de jugement principaux et secondaires, détaillés par centre hospitalier

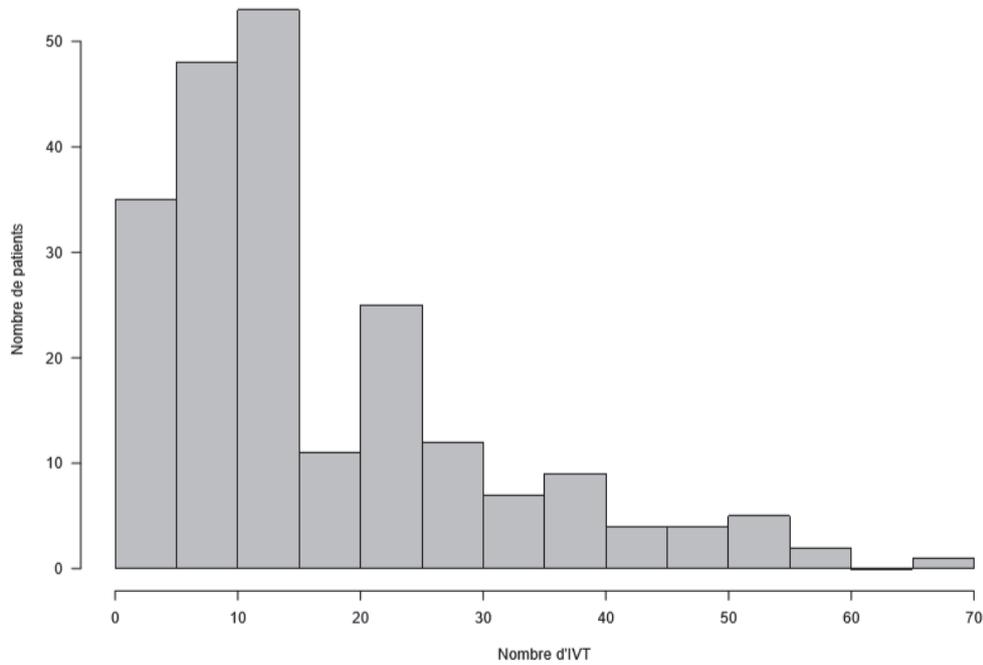


Figure 3 : Diagramme de répartition du nombre d'IVT

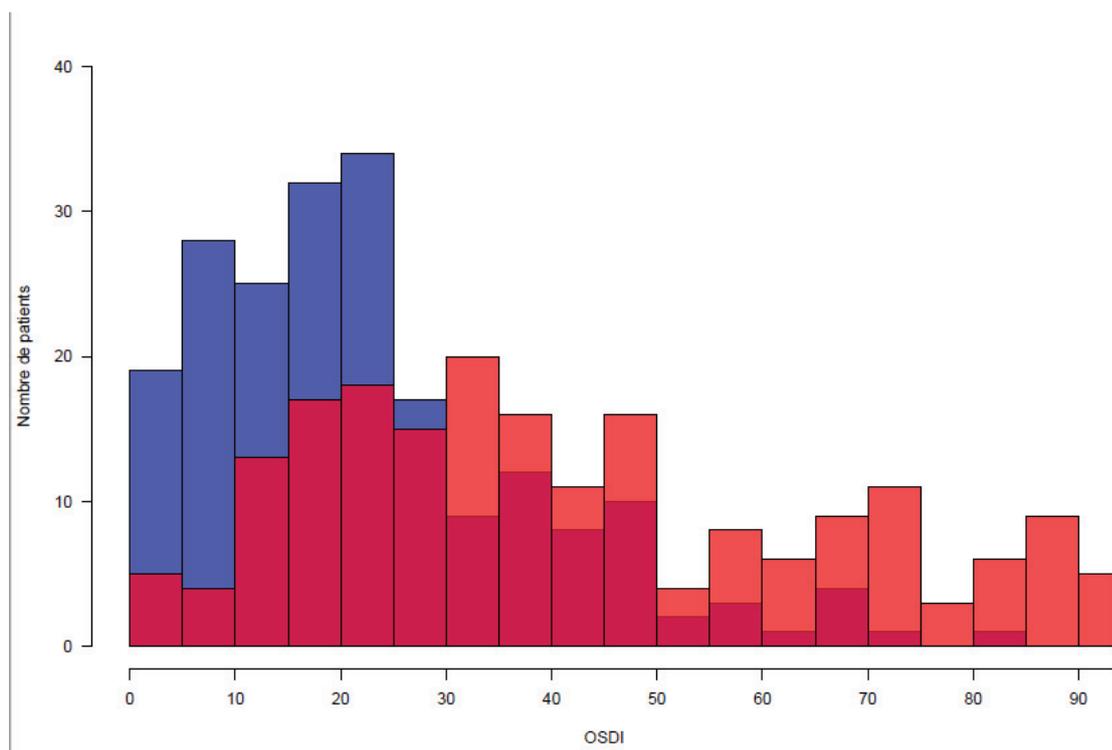


Figure 4 : Diagramme de répartition du score OSDI : le score OSDI basal avant IVT est représenté en bleu, le score OSDI post-IVT en rose, et en violet le chevauchement des deux scores OSDI

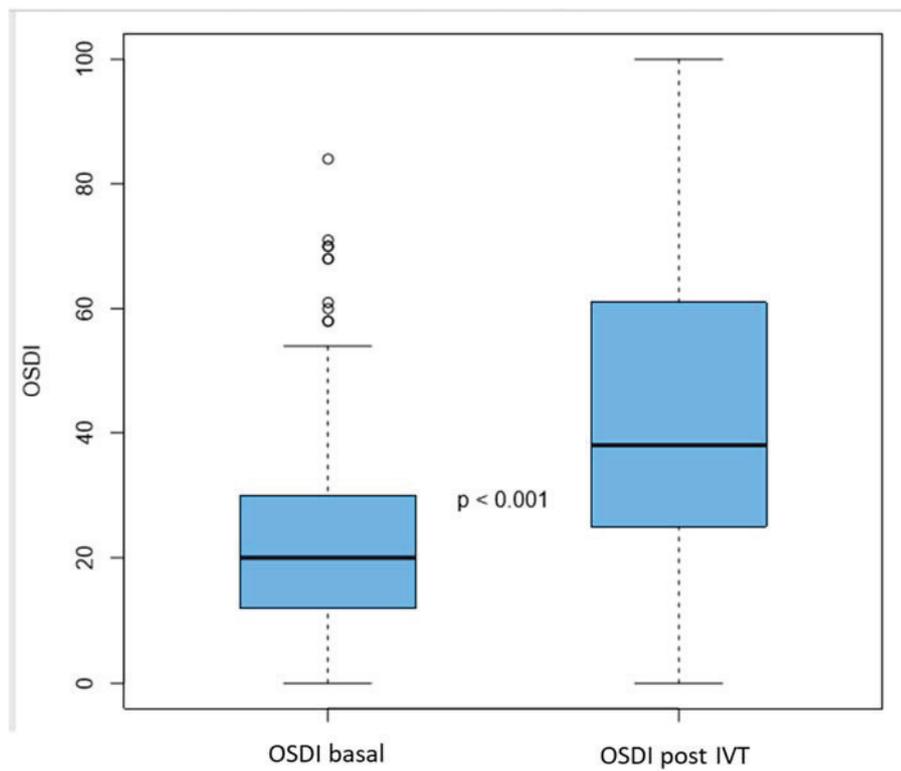


Figure 5 : Différence entre le score OSDI basal et le score OSDI post-IVT

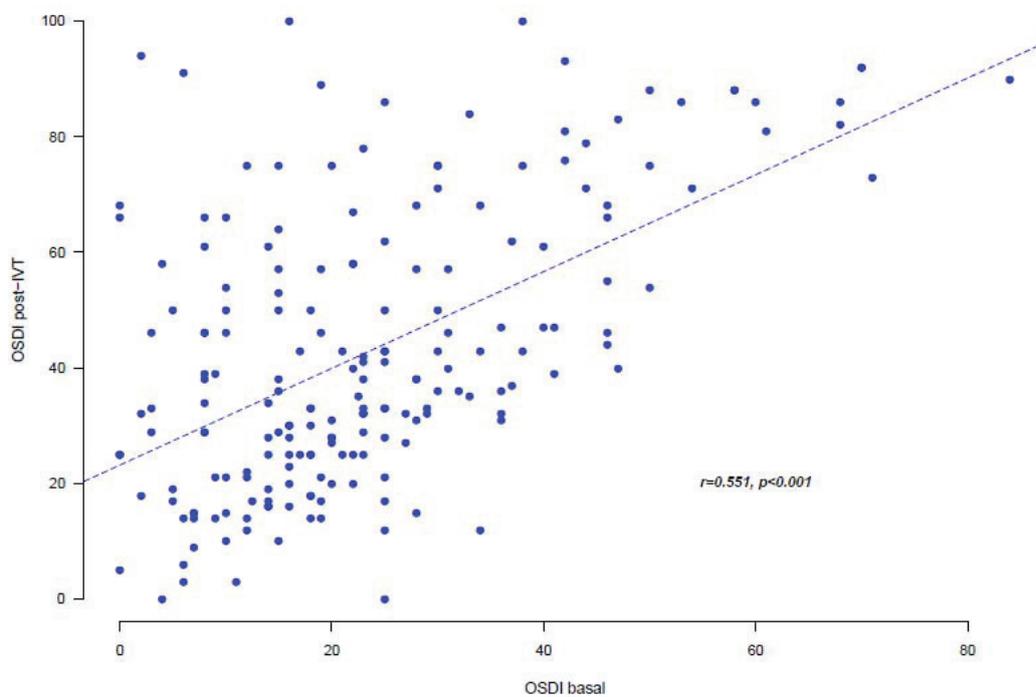


Figure 6 : Corrélation entre le score OSDI basal et le score OSDI à J1 post IVT

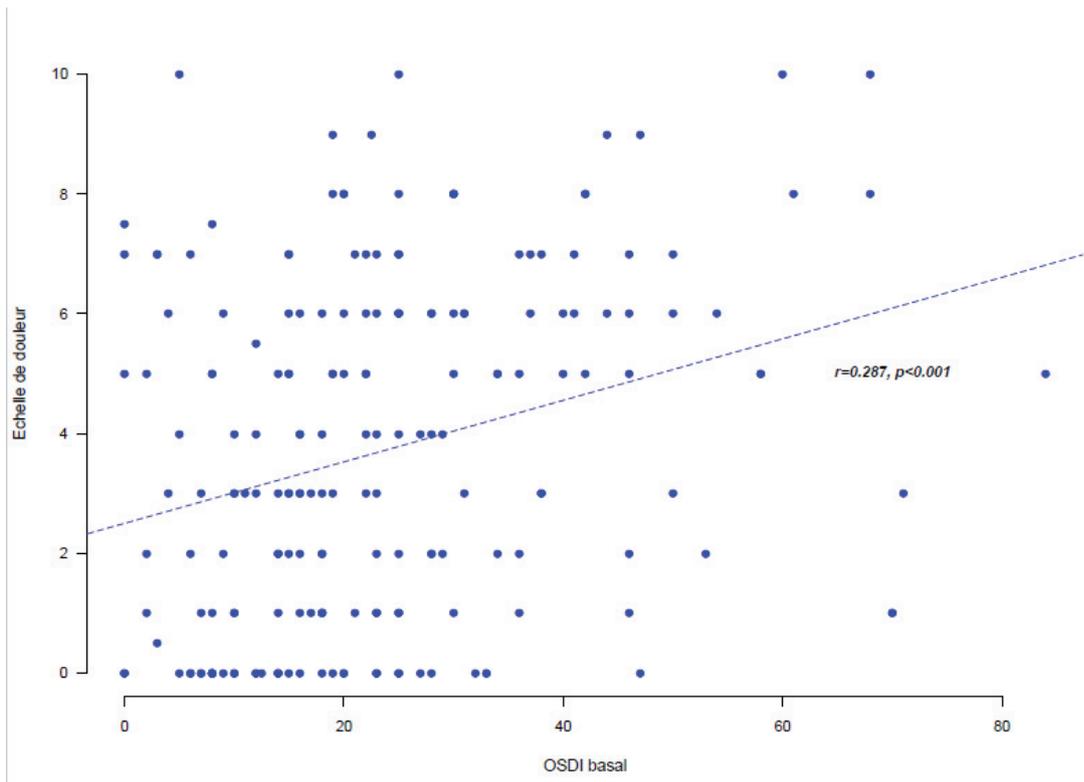


Figure 7 : Corrélation entre le score OSDI basal et l'échelle de douleur à J1

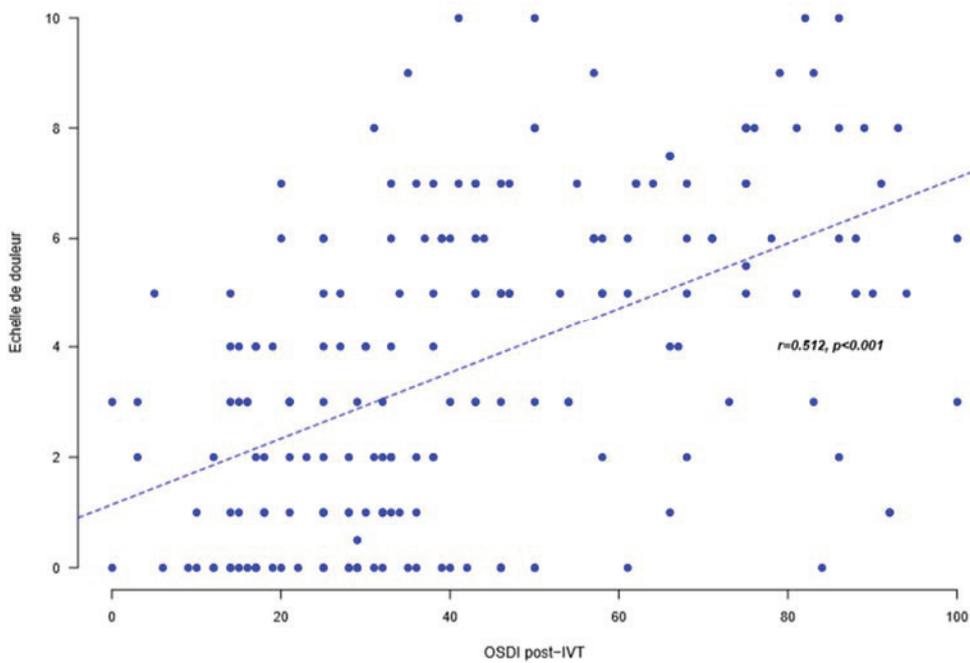


Figure 8 : Corrélation entre le score OSDI post IVT et l'échelle de douleur à J1 post IVT

## Discussion :

**Le questionnaire OSDI**, référence en surface oculaire, explore la qualité de vie et de vue des patients sur douze items répartis en 3 groupes : symptômes visuels (5 questions), limitation des activités liées à la vision (4 questions) et difficultés d'adaptation environnementale (3 questions). Pour chaque question, le patient répond sur la fréquence de la gêne ressentie, de « jamais » à « tout le temps ». Après calcul, on obtient un score compris entre 0 et 100. De façon consensuelle, on considère que le syndrome sec oculaire est patent quand le score est de 18 ou plus, et qu'il s'agit d'une atteinte sévère au-delà de 33 à 35 points (14).

**L'OSDI Baseline.** Dans notre étude, le score basal observé est à 23 points. Il est donc le reflet de la présence à *baseline* chez nos patients d'un syndrome sec oculaire patent. Ce résultat peut être expliqué en partie par les caractéristiques de notre population. En effet, le syndrome sec est plus fréquent dans la population âgée. Il peut résulter de l'accumulation de plusieurs facteurs de risques incluant le sexe féminin (le sexe ratio Hommes/Femmes de notre étude était de 91/128), les désordres hormonaux, les pathologies associées, la prise de traitement généraux comme les antidépresseurs et anxiolytiques, ainsi que l'instillation de traitements locaux contenant des conservateurs (15). Malet et al. (15) ont décrit les caractéristiques du syndrome sec dans une cohorte française de 915 patients âgés de plus de 73 ans. Selon leurs résultats, 39,2% de leurs patients avaient un score OSDI supérieur à 22 points. En comparaison, dans notre cohorte de patients quasi similaire en âge, 42,9% des patients avaient un score OSDI supérieur à 22. Nos patients sont donc un peu plus sévèrement atteints par les symptômes de syndrome sec que la population âgée globale française.

La prévalence de cette pathologie est sous-estimée dans la population générale, et les symptômes évoqués par les patients sont parfois en inadéquation avec l'examen clinique (16). C'est une dissociation entre le ressenti du patient et l'examen objectif que nous devons prendre en considération, car elle peut influencer l'observance thérapeutique de nos patients.

**L'OSDI post-IVT.** L'augmentation significative du score OSDI à J1 post IVT (42,99 points) est le reflet de l'inconfort ressenti par les patients après une injection, et entraîne une dégradation de leur qualité de vie pendant environ 24h. A plus de 42 points d'OSDI, il s'agit d'une atteinte correspondant à un syndrome sec sévère (14). La plainte exprimée par les patients en consultation provient très probablement d'une atteinte cornéenne induite par les procédures IVT, et peut enfin être quantifiée.

La toxicité de la Bétadine® sur la cornée a été établie dans un modèle animal chez le lapin, induisant une atteinte sévère de l'endothélium et de l'épithélium cornéen, qui augmente de manière parallèle avec la concentration de la Bétadine® (17). Chez l'Homme, une étude in vivo a démontré que l'instillation de Bétadine® à 5% induisait une inhibition de la migration des polynucléaires et des fibroblastes (18). De plus, Brewitt et al. (19) ont démontré que l'oxybuprocaine pouvait provoquer des dommages cornéens épithéliaux, proportionnels à la concentration du produit.

Les procédures IVT pourrait donc induire des lésions cornéennes s'apparentant à des lésions de syndrome sec sévère, via deux mécanismes : la toxicité de la Bétadine® et/ou de l'oxybuprocaine sur la cornée.

L'échelle analogique de douleur observée était de 3,71/10. Selon la HAS (Haute Autorité de Santé), cette intensité douloureuse correspond à une douleur modérée (20) et nécessite une prise en charge médicamenteuse. Dans notre étude, certains patients (5,4%) ont recours à la prise d'analgésiques per os alors que celle-ci n'est pas incluse dans le protocole de traitement hospitalier. Segal et al. a démontré que l'anxiété des patients avant l'injection était directement corrélée au niveau de la douleur ressentie ensuite (21). Le fait de mieux gérer la douleur post-IVT pourrait permettre au patient d'arriver plus serein pour l'injection suivante, et de ne plus craindre le geste thérapeutique.

La population féminine de notre étude est plus sévèrement atteinte par les symptômes de syndrome sec (OSDI basal et OSDI post-IVT plus élevés que la population masculine). Elle est également plus sensible à la douleur ressentie après injection. Ces résultats sont en adéquation avec la littérature. En effet, l'étude Alienor (15) avait démontré que le syndrome sec était plus fréquent chez les femmes dans la population âgée française, et que le score OSDI était plus élevé que chez les hommes du même âge.

La question des effets secondaires liés au produit injecté a été soulevée. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence d'OSDI basal ou post-IVT entre les patients injectés par anti-VEGF ou par dexaméthasone (probablement lié à un effectif trop réduit de ce sous-groupe), ni entre les patients traités par Aflibercept ou Ranibizumab.

Pan et al. ont démontré dans un modèle murin que le VEGF accélérât la cicatrisation cornéenne en stimulant la régénération nerveuse (22). L'injection d'un anti-VEGF pourrait alors être responsable du retard de cicatrisation d'une simple kératite superficielle induite par l'asepsie et induire les douleurs observées. Plusieurs études se sont intéressées à la relation

entre innervation cornéenne et IVT d'anti-VEGF (23,24). Jusqu'à présent, les résultats restent contradictoires sur ce point, mais offrent une voie de recherche future. Il serait intéressant de pouvoir comparer sur le point de l'innervation cornéenne des patients traités par IVT d'anti-VEGF itératives et des patients traités par IVT de dexaméthasone.

La corrélation observée entre le score OSDI avant IVT et le score OSDI post-IVT est un résultat logique. En effet, les patients présentant des symptômes invalidants d'œil sec avant IVT sont ceux qui sont plus à même de ressentir les effets secondaires induits par l'asepsie à la Bétadine®. Une surface oculaire déjà dégradée avant IVT est donc plus susceptible à l'agent irritatif.

Il existe également une corrélation entre le score OSDI avant IVT et l'échelle analogique de douleur à J1 post-IVT : plus le score OSDI est élevé avant IVT, plus la douleur ressentie après IVT sera intense. Ce résultat pourrait signifier que l'état de surface oculaire basal conditionne l'intensité de la douleur ressentie dans les suites de l'injection. Ainsi, en améliorant l'état de surface oculaire chez tous nos patients (à l'aide de substituts lacrymaux, soins de paupières, ...) avant de pratiquer l'IVT, nous pourrions peut-être réduire la douleur qui suit le geste. De manière intéressante, il n'y avait pas cependant de corrélation entre le nombre d'IVT reçues ou l'intervalle de traitement entre deux IVT, et l'OSDI avant ou après IVT, ni avec l'intensité douloureuse ressentie à J1. Cela suppose que l'intervalle entre les injections est suffisant pour la restauration de la surface oculaire et de son ressenti par le patient. Néanmoins les patients injectés ont un OSDI élevé à l'état basal (46.34% de nos patients avaient un score OSDI supérieur ou égal à 22). Il existe peu d'études s'intéressant au syndrome sec du sujet âgé.

L'examen objectif de la surface oculaire réalisé à l'aide du Lacrydiag® ne retrouvait pas de différence significative entre l'œil injecté et l'œil adelphe (mesures de la hauteur du ménisque lacrymal, du NIBUT et de l'interférométrie). Le ménisque lacrymal sert de réservoir lacrymal, répartissant les larmes sur la surface oculaire lors du clignement. Sa quantification permet d'évaluer le volume lacrymal. Les valeurs de hauteur de ménisque lacrymal considérées comme normales sont supérieures à 0,29 +/- 0,13 mm(25). Les patients inclus dans notre étude ont donc un volume lacrymal normal (0,28mm pour l'œil injecté et pour l'œil adelphe). Le NIBUT était mesuré via l'observation de la réflexion d'un disque de Placido sur la surface cornéenne. Les valeurs de NIBUT considérées comme normales sont de 10,4 +/-4,2 secondes

(25). Dans notre étude, les yeux injectés et les yeux adelphe étaient légèrement en deçà de cette valeur (8,97 secondes +/- 7,43 vs 9,41 secondes +/- 6,67). Ce résultat est probablement lié au score OSDI basal élevé.

L'interférométrie est une méthode non invasive pour attester de la stabilité du film lacrymal. Elle permet le calcul de l'épaisseur et de la répartition de la couche lipidique. Même si le syndrome sec évaporatif est plus fréquent dans la population générale que le déficit aqueux (26), les valeurs d'interférométrie anormale chez plus de 70% des patients résultent probablement d'un biais d'interprétation des clichés acquis. L'interprétation de l'interférométrie ainsi que sa place dans la qualification du syndrome sec reste discutée (27). D'après nos résultats, l'antisepsie répétée à la Bétadine® pratiquée lors de la procédure d'IVT n'aurait pas d'effet cumulatif sur la qualité de la surface oculaire au long terme. On ne peut exclure toutefois que les procédures IVT soient un facteur aggravant l'OSDI basal (élevé dans notre étude). Ainsi la procédure IVT impacterait essentiellement le court terme post-injection. Le fait que les analyses en sous-groupes ne soient pas significatives relève probablement d'un manque de puissance lié aux effectifs limités des patients (n=35 pour les HTIO/glaucome et n=13 pour les syndromes secs), et du fait que 3 des patients traités pour un glaucome recevaient également un traitement lubrifiant (facteur de confusion).

Concernant le recueil de données épidémiologiques effectué sur cette population régionale tri-centrique, il est intéressant de noter certaines différences de population entre les trois centres, mais aussi que 2/3 des patients (65,8%) sont traités selon un protocole T&E, permettant un espacement des visites et allégeant pour les patients et pour les services hospitaliers la charge des consultations itératives. Les pratiques ophtalmologiques évoluent rapidement dans ce sens en France. En effet en 2014 seuls 4% des patients étaient injectés en T&E (enquête nationale auprès de plus de 4000 ophtalmologistes français)(28).

La moitié des patients seulement avaient compris leur protocole de traitement. Prendre le temps d'améliorer ce point en consultation permettrait une meilleure adhérence au traitement, avec pour conséquence un résultat clinique amélioré (29).

Près de 40 % des patients se déplacent en transport VSL ou ambulance pour se rendre à leur IVT, et 34,2% accompagnés d'un proche. Cela souligne le fait que la population étudiée est dépendante pour les déplacements, avec pour conséquence un coût non négligeable pour la sécurité sociale. Souied et al.(30) ont démontré que la distance domicile-hôpital était un

facteur d'arrêt des traitements IVT (en moyenne les patients parcouraient 32,56 km +/- 38,19 dans notre étude).

Notre étude comporte certaines limites. Tout d'abord, il est possible que nous n'ayons pas réussi à mettre en évidence de différence sur l'examen de la surface oculaire entre l'œil injecté et l'œil adelphe par manque de sensibilité des mesures réalisées sur le Lacrydiag®. Cet appareil tout récemment commercialisé doit certainement encore être optimisé. Cependant la dissociation entre le ressenti du patient et la clinique est bien connue et retrouvée dans notre étude (OSDI à 23 à Baseline avec un examen clinique normal du Lacrydiag®). Le faible effectif des sous-groupes de patients glaucomateux et atteints d'un syndrome sec oculaire ne permet pas d'émettre de conclusions précises.

Les points forts de notre étude de vraie vie sont son design prospectif, son caractère multicentrique, la taille de la cohorte de plus de 200 patients, dimensionnée pour répondre au critère principal. Enfin le patient est son propre contrôle pour l'étude de la surface oculaire comparée entre œil injecté et œil adelphe. Cette étude nous apporte aussi une photographie démographique et des habitudes de pratiques d'IVT en France.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude s'intéressant au ressenti des patients après IVT ainsi qu'à l'impact de ces traitements sur leur qualité de vie et de vision.

### **Conclusion :**

En conclusion, nos résultats confirment l'effet délétère à court terme des injections intravitréennes dans une population de patients multi-injectés. Ceci entraîne une dégradation très importante de leur qualité de vie pendant 24 heures. Cet inconfort transitoire mais répété peut impacter l'observance thérapeutique, le geste d'injection devenant redouté. Des mesures pour améliorer la qualité de vie de nos patients doivent donc être évaluées.

L'antisepsie à la Bétadine® n'entraîne pas d'altération au long terme de la surface oculaire. Les IVT d'anti-VEGF et de corticoïdes restent une procédure fiable dont l'efficacité thérapeutique est inégalée.

## Références bibliographiques :

1. Ridder WH, Oquindo C, Dhamdhere K, Burke J. Effect of Povidone Iodine 5% on the Cornea, Vision, and Subjective Comfort: *Optom Vis Sci.* juill 2017;94(7):732-41.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054481>. 2009 [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa054481?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa054481?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
3. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* juin 2010;117(6):1102-1112.e1.
4. Braimah IZ, Singh SR, Uplanchiwar B, Mansour AM, Chhablani J. Bevacizumab versus ziv-aflibercept in branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol.* juill 2019;67(7):1109-13.
5. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 26 mars 2015;372(13):1193-203.
6. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* déc 2012;119(12):2537-48.
7. Shimada H, Hattori T, Mori R, Nakashizuka H, Fujita K, Yuzawa M. Minimizing the endophthalmitis rate following intravitreal injections using 0.25 % povidone–iodine irrigation and surgical mask. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* août 2013;251(8):1885-90.
8. Guidelines for Intravitreal Injections Procedure, The Royal College of Ophthalmologists, 2009.
9. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET, D’Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina Phila Pa.* déc 2014;34 Suppl 12:S1-18.
10. Uhr JH, Xu D, Rahimy E, Hsu J. Current Practice Preferences and Safety Protocols for Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmol Retina.* août 2019;3(8):649-55.

11. Oakley C, Allen P, Hooshmand J, Vote BJT. PAIN AND ANTISEPSIS AFTER OCULAR ADMINISTRATION OF POVIDONE-IODINE VERSUS CHLORHEXIDINE: *Retina*. oct 2018;38(10):2064-6.
12. Sanabria MR, Montero JA, Losada MV, Fernández-Muñoz M, Galindo A, Fernández I, et al. Ocular Pain After Intravitreal Injection. *Curr Eye Res*. févr 2013;38(2):278-82.
13. B. Remeseiro et Al. A Methodology for Improving Tear Film Lipid Layer Classification , Beatriz Remeseiro, journal of biomedical and health informatocs, 2014. [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: [https://docs.google.com/document/d/1eCO5v\\_QtAqKGxPPe3yOZy\\_8je62fIIRl6VYP8zrgl6g/edit?usp=drive\\_web&ouid=107313223004227150739&usp=embed\\_facebook](https://docs.google.com/document/d/1eCO5v_QtAqKGxPPe3yOZy_8je62fIIRl6VYP8zrgl6g/edit?usp=drive_web&ouid=107313223004227150739&usp=embed_facebook)
14. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100035.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100035.html)
15. Malet F, Goff ML, Colin J, Schweitzer C, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, et al. Dry eye disease in French elderly subjects: the Alienor Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014;92(6):e429-36.
16. Dry eye, T. Habay, EMC-ophtalmologie, 2015.
17. Jiang J, Wu M, Shen T. The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. *Cutan Ocul Toxicol*. janv 2009;28(3):119-24.
18. Pels E. Microbial decontamination of human donor eyes with povidone-iodine: penetration, toxicity, and effectiveness. :8.
19. Brewitt H, Bonatz E, Honegger H. Morphological Changes of the Corneal Epithelium after Application of Topical Anaesthetic Ointments. *Ophthalmologica*. 1980;180(4):198-206.
20. liste d'échelles validées pour mesurer la douleur, HAS, 2019 [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste\\_echelles\\_douleur\\_2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf)
21. Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet AY, Cohen P, Geffen N, Mimouni M. Anxiety levels and perceived pain intensity during intravitreal injections. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. mars 2016;94(2):203-4.
22. Pan Z, Fukuoka S, Karagianni N, Guaiquil VH, Rosenblatt MI. Vascular endothelial growth factor promotes anatomical and functional recovery of injured peripheral nerves in the avascular cornea. *FASEB J*. juill 2013;27(7):2756-67.
23. Bitirgen G, Belviranli S, Malik RA, Kerimoglu H, Satirtav G, Zengin N. Assessment of Corneal Sensation, Innervation and Retinal Nerve Fiber Layer in Patients Treated with Multiple Intravitreal Ranibizumab Injections. *PLoS ONE* [Internet]. 13 janv 2017 [cité 16 juill 2019];12(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234783/>
24. Örnek N, Örnek K, Erbahçeci İE. Corneal and conjunctival sensitivity changes following intravitreal ranibizumab injection in diabetic retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. févr 2015;31(1):37-42.

25. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* juill 2017;15(3):539-74.
26. New insights into the morphology and function of meibomian glands | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 18 sept 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0014483517302531?token=2D0738655E1A5021E1782E29B293D42C7572E6254D00C599D2F3E122448EF6167D4D4D4A3B59BA285219FC510AC875B6>
27. Finis D, Pischel N, Schrader S, Geerling G. Evaluation of Lipid Layer Thickness Measurement of the Tear Film as a Diagnostic Tool for Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea.* déc 2013;32(12):1549-53.
28. Massé H, Wolff B, Bonnabel A, Bourhis A, Cornut PL, De Bats F, et al. Vue d'ensemble des pratiques médicales dans la DMLA exsudative en France. *J Fr Ophtalmol.* janv 2016;39(1):40-7.
29. Sachs HG, Wilke RGH. Anti VEGF Therapy Under Real-Life Conditions: Adherence Determines Long Term Outcome in Neovascular AMD. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* août 2016;233(8):958-64.
30. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, Puche N, Srour M, Mane V, et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol.* sept 2015;38(7):620-7.



Nom, prénom du candidat : Verrecchia Sarah

## CONCLUSIONS

Depuis les dix dernières années, les injections intravitréennes sont l'une des procédures les plus réalisées en ophtalmologie. Leur nombre est en croissance permanente du fait de la maîtrise grandissante de ces traitements par les praticiens. La population mondiale vieillissante est également plus sujette aux pathologies maculaires.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité clinique et anatomique des IVT dans la prévention de la perte visuelle définitive.

Les patients traités sont amenés à recevoir des IVT dans le même œil pendant plusieurs mois voire plusieurs années, cumulant parfois plus de 50 IVT. Le protocole d'injection est clairement établi depuis la publication de guidelines françaises et internationales. Il comprend l'utilisation de Bétadine® ophtalmique, indispensable pour la prévention du risque d'endophtalmie. Les IVT ont été une réelle avancée dans le traitement des pathologies maculaires pour lesquelles les traitements étaient jusque-là limités. Cependant, la qualité de vie des patients est parfois passée au second plan.

En effet, les patients concernés rapportent très fréquemment des symptômes apparaissant dans les heures qui suivent l'injection intravitréenne : des douleurs de type brûlure oculaire et une sensation de grain de sable, qui peuvent perdurer de plusieurs heures à plusieurs jours. Ces symptômes ont un retentissement transitoire mais répétitif sur leurs activités quotidiennes, et pourtant n'ont que peu été étudiés.

Nous avons mené une étude prospective multicentrique, incluant des patients traités par IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes, naïfs ou non, sur 3 centres hospitaliers universitaires (HIA Deagenettes, CHU Croix Rousse à Lyon et CHU de Clermont Ferrand). L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact sur la qualité de vie de la « procédure IVT » des patients multi-injectés en utilisant le score OSDI. L'objectif secondaire était de déterminer si les IVT répétées induisent une modification de l'examen clinique oculaire au long terme en comparant l'examen du Lacrydiag® sur l'œil injecté et sur l'œil adelphe non injecté. Les patients inclus bénéficiaient d'IVT unilatérale stricte ou d'IVT bilatérale ancienne de plus de 6 mois.

Au total 219 patients (58,3% de femmes, d'un âge moyen de 75,9 ans +/- 10,39) ont été inclus.

Les pathologies rencontrées étaient dans 55,3% une DMLA exsudative (n=121), dans 9,6% un OMD (œdème maculaire diabétique) (n=21), dans 20,1% une OVR (occlusion veineuse rétinienne) (n=44), dans 4,6% un syndrome d'Irvine Gass (n=10) et dans 10,5% une pathologie autre. Le nombre d'IVT reçues au total pour chaque patient était en moyenne de 17,31 IVT +/- 13,53.

Le score OSDI basal avant IVT était en moyenne de 22,03/100 +/- 16,86 [0-84]. À J1 post-IVT, le score OSDI était en moyenne de 42,99/100 +/- 24,39 [0-100]. Le différentiel entre les deux mesures d'OSDI était statistiquement significatif (p<0,001). L'échelle analogique de douleur réalisée à J1 post-IVT était en moyenne de 3,71/10 +/- 2,84 [0-10]. Le score OSDI pré-IVT était fortement corrélé au score OSDI à J1 post-IVT, mais également à l'EVA post-IVT



(corrélation de Pearson  $p < 0,001$  pour les deux mesures). Concernant les mesures réalisées à l'aide du Lacrydiag®, la comparaison des valeurs de la hauteur du ménisque lacrymal, du NIBUT et de l'interférométrie dans l'œil injecté vs l'œil adelphe n'étaient pas statistiquement différentes.

Le score OSDI basal observé dans notre étude est le reflet d'une surface oculaire imparfaite. En effet, il est considéré de façon consensuelle que le syndrome sec oculaire est patent quand le score est de 18 ou plus, et qu'il s'agit d'une atteinte sévère au-delà de 33 à 35. Un score basal pré-IVT de 22 est donc anormal. Ceci peut être expliqué par les caractéristiques de notre population : une majorité de femme, âgées, ménopausées, parfois polyopathologiques (notamment diabétiques). La prévalence du syndrome sec est également sous-estimée dans la population générale.

L'augmentation de l'OSDI à J1 post-IVT observée dans notre étude est le reflet des symptômes invalidants ressentis par les patients. Ces symptômes persistent en général 24h. La dégradation de l'OSDI reflète l'impact des « procédures IVT » sur la qualité de la surface oculaire des patients et leur qualité de vie également, limitant leurs activités quotidiennes. Le score OSDI pré-IVT est fortement corrélé à l'EVA ressentie après injection. Cette donnée suggère qu'un état de surface cornéenne basal altéré prédispose à une douleur plus intense ressentie dans les suites de l'injection. Nous avons donc tout intérêt à nous attarder quelques instants sur l'examen cornéen en consultation, de manière à traiter activement un syndrome sec oculaire préexistant.

Le fait que l'examen réalisé à l'aide du Lacrydiag® ne diffère pas dans l'œil injecté et l'œil adelphe est rassurant. En effet, cela signifie que la surface oculaire conserve une capacité de régénération entre deux injections. La répétition des IVT n'entraîne pas de dégâts irréversibles sur la qualité de la surface oculaire, et n'aggrave pas les symptômes ressentis dans les suites des IVT.

En conclusion, les IVT restent le traitement de première intention dans plusieurs pathologies maculaires et permettent d'éviter une perte visuelle irréversible dans un grand nombre de cas. Leur répétition entraîne chez nos patients des symptômes à court terme impactant leur surface oculaire et leur qualité de vie, limitant par la même occasion leurs activités quotidiennes. Ces symptômes sont à prendre en compte dans la gestion des patients chroniques, dont l'observance thérapeutique détermine en partie la réponse clinique et anatomique au traitement. De manière rassurante, les IVT, même dans les cas où nous les pratiquons à répétition, n'altèrent pas de façon majeure la surface oculaire au long terme. Nous devrions apprendre à mieux détecter les patients injectés présentant des symptômes de surface oculaire, afin de leur proposer un traitement adapté et personnalisé. Cela pourrait nous permettre de diminuer les effets secondaires des IVT répétées, répondant ainsi à une attente exprimée fréquemment par les patients en consultation.

**Le Président de la thèse,**  
*Nom et Prénom du Président*  
*Signature*

**Vu :**  
**Pour le Président de l'Université,**  
**Le Doyen de l'UFM de Médecine Lyon Est**

**Professeur Gilles RODE**

*Vu et permis d'imprimer*

06 SEP. 2019



## V. Références bibliographiques

1. Mehta S. Age-Related Macular Degeneration. *Prim Care Clin Off Pract.* sept 2015;42(3):377-91.
2. Wong et al. - 2014 - Global prevalence of age-related macular degenerat.pdf.
3. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med.* 26 mars 2015;372(13):1193-203.
4. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology.* févr 2010;117(2):313-319.e1.
5. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* juin 2010;117(6):1102-1112.e1.
6. Ridder WH, Oquindo C, Dhamdhare K, Burke J. Effect of Povidone Iodine 5% on the Cornea, Vision, and Subjective Comfort: *Optom Vis Sci.* juill 2017;94(7):732-41.
7. Guidelines for Intravitreal Injections Procedure, The Royal College of Ophthalmologists, 2009.
8. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, Brucker AJ, Cunningham ET, D'Amico DJ, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina Phila Pa.* déc 2014;34 Suppl 12:S1-18.
9. Uhr JH, Xu D, Rahimy E, Hsu J. Current Practice Preferences and Safety Protocols for Intravitreal Injection of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmol Retina.* août 2019;3(8):649-55.
10. Shimada H, Hattori T, Mori R, Nakashizuka H, Fujita K, Yuzawa M. Minimizing the endophthalmitis rate following intravitreal injections using 0.25 % povidone-iodine irrigation and surgical mask. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* août 2013;251(8):1885-90.
11. Oakley et al. - 2018 - PAIN AND ANTISEPSIS AFTER OCULAR ADMINISTRATION OF.pdf.
12. Sanabria MR, Montero JA, Losada MV, Fernández-Muñoz M, Galindo A, Fernández I, et al. Ocular Pain After Intravitreal Injection. *Curr Eye Res.* févr 2013;38(2):278-82.
13. Jiang J, Wu M, Shen T. The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. *Cutan Ocul Toxicol.* janv 2009;28(3):119-24.
14. Doguizi S, Sekeroglu MA, Inanc M, Anayol MA, Yilmazbas P. Evaluation of pain during intravitreal aflibercept injections. *Eur J Ophthalmol.* janv 2018;28(1):63-7.
15. Lachapelle - 2005 - Allergic contact dermatitis from povidone-iodine .pdf.

16. Wykoff CC, Flynn HW, Han DP. Allergy to Povidone–Iodine and Cephalosporins: The Clinical Dilemma in Ophthalmic Use. *Am J Ophthalmol.* janv 2011;151(1):4-6.
17. Saedon H, Nosek J, Phillips J, Narendran N, Yang YC. Ocular surface effects of repeated application of povidone iodine in patients receiving frequent intravitreal injections. *Cutan Ocul Toxicol.* 2 oct 2017;36(4):343-6.
18. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 5 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file\\_100035.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100035.html)
19. Langer G, Jagla W, Behrens-Baumann W, Walter S, Hoffmann W. Secretory peptides TFF1 and TFF3 synthesized in human conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* sept 1999;40(10):2220-4.
20. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* mai 2003;76(5):521-42.
21. Rózsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain.* oct 1982;14(2):105-20.
22. Donnenfeld ED, Solomon K, Perry HD, Doshi SJ, Ehrenhaus M, Solomon R, et al. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. *Ophthalmology.* mai 2003;110(5):1023-9; discussion 1029-1030.
23. Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol.* déc 2005;140(6):1059-64.
24. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* avr 2007;5(2):93-107.
25. Sutu C, Fukuoka H, Afshari NA. Mechanisms and management of dry eye in cataract surgery patients: *Curr Opin Ophthalmol.* janv 2016;27(1):24-30.
26. Chuang J, Shih KC, Chan TC, Wan KH, Jhanji V, Tong L. Preoperative optimization of ocular surface disease before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* déc 2017;43(12):1596-607.
27. Trattler WB, Majmudar PA, Donnenfeld ED, McDonald MB, Stonecipher KG, Goldberg DF. The Prospective Health Assessment of Cataract Patients' Ocular Surface (PHACO) study: the effect of dry eye. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 7 août 2017;11:1423-30.
28. Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, Bhatt P, Jones D, Nabili S, et al. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom.* mars 2008;28(2):127-34.
29. Oh T, Jung Y, Chang D, Kim J, Kim H. Changes in the tear film and ocular surface after cataract surgery. *Jpn J Ophthalmol.* mars 2012;56(2):113-8.
30. Cetinkaya S, Mestan E, Acir NO, Cetinkaya YF, Dadaci Z, Yener HI. The course of dry eye after phacoemulsification surgery. *BMC Ophthalmol [Internet].* déc 2015 [cité 22 juill

31. Cho YK, Kim MS. Dry Eye After Cataract Surgery and Associated Intraoperative Risk Factors. *Korean J Ophthalmol KJO*. juin 2009;23(2):65-73.
32. Ishibashi T, Yokoi N, Kinoshita S. Comparison of the short-term effects on the human corneal surface of topical timolol maleate with and without benzalkonium chloride. *J Glaucoma*. déc 2003;12(6):486-90.
33. Chung YW, Oh TH, Chung SK. The Effect of Topical Cyclosporine 0.05% on Dry Eye after Cataract Surgery. *Korean J Ophthalmol KJO*. juin 2013;27(3):167-71.
34. Chirurgie réfractive et film lacrymal: nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, P. LEVY, S. PELLEN, réalités ophtalmologiques, 2018.
35. Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*. déc 2000;107(12):2131-5.
36. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf*. janv 2014;12(1):32-45.
37. Toda I, Asano-Kato N, Hori-Komai Y, Tsubota K. Laser-assisted in situ keratomileusis for patients with dry eye. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. août 2002;120(8):1024-8.
38. Lee JB, Ryu CH, Kim J, Kim EK, Kim HB. Comparison of tear secretion and tear film instability after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. sept 2000;26(9):1326-31.
39. Calvillo MP, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal reinnervation after LASIK: prospective 3-year longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 2004;45(11):3991-6.
40. Mian SI, Shtein RM, Nelson A, Musch DC. Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. juill 2007;33(7):1190-4.
41. Sécheresse oculaire et chirurgie réfractive, A. Grise Dulac, D. Gatinel, réalités ophtalmologiques, 2015.
42. Iliff N. LASIK, blepharoplasty, and dry eyes. *Aesthet Surg J*. juill 2002;22(4):382-3.
43. Dailey RA, Saulny SM, Sullivan SA. Müller muscle-conjunctival resection: effect on tear production. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. nov 2002;18(6):421-5.
44. Pacella SJ, Codner MA. Minor complications after blepharoplasty: dry eyes, chemosis, granulomas, ptosis, and scleral show. *Plast Reconstr Surg*. févr 2010;125(2):709-18.
45. Swartz RM, Schultz RC, Seaton JR. « Dry eye » following blepharoplasty. Cause or coincidence? *Plast Reconstr Surg*. déc 1974;54(6):644-7.

46. Rees TD. The « dry eye » complication after a blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg.* oct 1975;56(4):375-80.
47. de Lima CG de MG, Siqueira GB, Cardoso IH, Sant'Anna AEB, Osaki MH. [Evaluation of dry eye in the preoperative and postoperative period of blepharoplasty]. *Arq Bras Oftalmol.* juin 2006;69(3):377-82.
48. Morax S, Touitou V. Complications of blepharoplasty. *Orbit Amst Neth.* déc 2006;25(4):303-18.
49. Korn BS, Kikkawa DO, Schanzlin DJ. Blepharoplasty in the post-laser in situ keratomileusis patient: preoperative considerations to avoid dry eye syndrome. *Plast Reconstr Surg.* juin 2007;119(7):2232-9.
50. Hamawy AH, Farkas JP, Fagien S, Rohrich RJ. Preventing and managing dry eyes after periorbital surgery: a retrospective review. *Plast Reconstr Surg.* janv 2009;123(1):353-9.
51. Weinfeld AB, Burke R, Codner MA. The comprehensive management of chemosis following cosmetic lower blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg.* août 2008;122(2):579-86.
52. Prischmann J, Sufyan A, Ting JY, Ruffin C, Perkins SW. Dry Eye Symptoms and Chemosis Following Blepharoplasty: A 10-Year Retrospective Review of 892 Cases in a Single-Surgeon Series. *JAMA Facial Plast Surg.* 1 janv 2013;15(1):39.
53. Modjtahedi BS, van Zyl T, Pandya HK, Leonard RE, Elliott D. Endophthalmitis After Intravitreal Injections in Patients With Self-reported Iodine Allergy. *Am J Ophthalmol.* oct 2016;170:68-74.
54. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology.* déc 1991;98(12):1769-75.
55. Miño de Kaspar H, Chang RT, Singh K, Egbert PR, Blumenkranz MS, Ta CN. Prospective randomized comparison of 2 different methods of 5% povidone-iodine applications for anterior segment intraocular surgery. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* févr 2005;123(2):161-5.
56. Pels E. Microbial decontamination of human donor eyes with povidone-iodine: penetration, toxicity, and effectiveness. :8.
57. Viljanto J. Disinfection of surgical wounds without inhibition of normal wound healing. *Arch Surg Chic Ill 1960.* mars 1980;115(3):253-6.
58. Habib AE, Abdel-Kader AA, Eissa IM, Awadein A. Adherence to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (Anti-VEGF) Drugs in Diabetic Macular Edema in an Egyptian Population: A Health Belief Model. *Curr Eye Res.* mars 2019;44(3):303-10.
59. Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting [Internet]. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/joph/2018/4610129/>

60. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. sept 2002;40(9):794-811.
61. Weiss et al. - 2017 - COMPLIANCE AND ADHERENCE OF PATIENTS WITH DIABETIC.pdf.
62. Yancopoulos GD. Clinical application of therapies targeting VEGF. *Cell*. 1 oct 2010;143(1):13-6.
63. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2479986>
64. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. août 2004;25(4):581-611.
65. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2002;20(21):4368-80.
66. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Subfoveal+fibrovascular+membranes+in+age-related+macular+degeneration+express+vascular+endothelial+growth+factor>.
67. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1 déc 1994;331(22):1480-7.
68. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 7 nov 1995;92(23):10457-61.
69. Reinmuth N, Bryl M, Bondarenko I, Syrigos K, Vladimirov V, Zereu M, et al. PF-06439535 (a Bevacizumab Biosimilar) Compared with Reference Bevacizumab (Avastin®), Both Plus Paclitaxel and Carboplatin, as First-Line Treatment for Advanced Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 23 juill 2019;
70. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377574>
71. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2005;23(22):4853-5.

72. A Phase 2 Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. oct 2007;114(10):1860-7.
73. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. août 2005;36(4):331-5.
74. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration | NEJM [Internet]. *New England Journal of Medicine*. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1102673?articleTools=true>
75. VIDAL - Bévacizumab [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22676/bevacizumab/>
76. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. janv 2009;116(1):57-65.e5.
77. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. avr 2012;119(4):789-801.
78. commission de la transparence de l'HAS concernant le LUCENTIS, 2018 [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16006\\_LUCENTIS\\_RI2017\\_PIS-AVIS2\\_CT16006.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16006_LUCENTIS_RI2017_PIS-AVIS2_CT16006.pdf)
79. Krispel C, Rodrigues M, Xin X, Sodhi A. Ranibizumab in diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 15 déc 2013;4(6):310-8.
80. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 août 2002;99(17):11393-8.
81. VIDAL - Aflibercept [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23593/aflibercept/>
82. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. déc 2012;119(12):2537-48.
83. Yuzawa M, Fujita K, Wittrup-Jensen KU, Norenberg C, Zeitz O, Adachi K, et al. Improvement in Vision-Related Function with Intravitreal Aflibercept. *Ophthalmology*. mars 2015;122(3):571-8.
84. Braimah IZ, Singh SR, Uplanchiwar B, Mansour AM, Chhablani J. Bevacizumab versus ziv-aflibercept in branch retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol*. juill 2019;67(7):1109-13.

85. Pece A, Milani P. Intravitreal aflibercept for myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* déc 2016;254(12):2327-32.
86. Salem ME, El-Refai SM. Efficacy and Safety of Aflibercept and Its Role in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Rare Cancers Ther.* déc 2013;1(1-2):3-19.
87. Edelman JL. Differentiating Intraocular Glucocorticoids. *Ophthalmologica.* 2010;224(1):25-30.
88. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 12 janv 1998;341(2-3):309-15.
89. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* janv 2009;116(1):73-9.
90. Kiernan DF, Mieler WF. Intraocular corticosteroids for posterior segment disease: 2012 update. *Expert Opin Pharmacother.* août 2012;13(12):1679-94.
91. ozurdex-epar-product-information\_en.pdf [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozurdex-epar-product-information_en.pdf)
92. Houben I, De Zaeytijd J, Deghislage C, Frost NA, Nijs I, Van Calster J. Efficacy of Multiple Dexamethasone Intravitreal Implants for Refractory Retinal Vein Occlusion-Related Macular Edema and Effect of Prior Vitrectomy. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 7 nov 2018;
93. 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.* déc 2014;158(6):1136-1145.e5.
94. VIDAL - ILUVIEN 190 µg implant i-vitr avec applicateur - Indications [Internet]. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/iluvien-121195-indications.htm>
95. Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, Martidis A, Liu M, Chang J, et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* août 2006;90(8):999-1003.
96. 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.* août 2013;58(4):291-310.
97. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, Menon G, Talks J. Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye.* déc 2017;31(12):1707-15.

98. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mars 2010;128(3):289-96.
99. Holden SE, Kapik B, Beiderbeck AB, Currie CJ. Comparison of data characterizing the clinical effectiveness of the fluocinolone intravitreal implant (ILUVIEN) in patients with diabetic macular edema from the real world, non-interventional ICE-UK study and the FAME randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. juill 2019;35(7):1165-76.
100. Urbančić M, Gardašević Topčić I. Dexamethasone implant in the management of diabetic macular edema from clinician's perspective. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 13 mai 2019;13:829-40.
101. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054481>. 2009 [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa054481?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa054481?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
102. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. sept 2010;150(3):315-324.e1.
103. Place dans la stratégie thérapeutique de LUCENTIS, EYLEA et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), commission de transparence de la HAS, 2017. [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16200\\_DMLA\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT16200&16091&16196.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16200_DMLA_PIC_REEV_Avis3_CT16200&16091&16196.pdf)
104. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results. *Ophthalmology*. déc 2015;122(12):2514-22.
105. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, Schlingemann RO, Lanzetta P, Massin P, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. mai 2014;121(5):1045-53.
106. Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. juin 2016;100(6):787-95.
107. Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, et al. First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. févr 2016;123(2):337-43.
108. commission de la transparence de l'HAS concernant l'Eylea, 2015. [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14030\\_EYLEA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT14030.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14030_EYLEA_PIC_EI_Avis2_CT14030.pdf)

109. Heier JS, Korobelnik J-F, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85.
110. Semoun O, Cohen SY, Srour M, Creuzot-Garchet C, Oubraham-Mebroukine H, Kodjikian L, et al. Prise en charge individualisée des patients atteints de DMLA exsudative, le protocole IOI : injection–observation–individualisation. *J Fr Ophtalmol*. mars 2017;40(3):169-76.
111. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. juill 2012;119(7):1399-411.
112. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. nov 2013;120(11):2300-9.
113. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. mars 2013;97(3):266-71.
114. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. janv 2015;122(1):146-52.
115. commission de la transparence de l'HAS concernant OZURDEX, 2015. [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14147\\_OZURDEX\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT14147.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14147_OZURDEX_PIC_EI_Avis2_CT14147.pdf)
116. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 1 oct 2014;121(10):1904-14.
117. Malclès A, Dot C, Voirin N, Agard É, Vié A-L, Bellocq D, et al. REAL-LIFE STUDY IN DIABETIC MACULAR EDEMA TREATED WITH DEXAMETHASONE IMPLANT: The Reldex Study. *Retina Phila Pa*. avr 2017;37(4):753-60.
118. Lai TYY, Liu S, Das S, Lam DSC. Intravitreal Injection—Technique and Safety: Asia-Pac J Ophthalmol. 2015;4(6):321-8.
119. Modjtahedi BS, van Zyl T, Pandya HK, Leonard RE, Elliott D. Endophthalmitis After Intravitreal Injections in Patients With Self-reported Iodine Allergy. *Am J Ophthalmol*. oct 2016;170:68-74.
120. Merani R, Hunyor AP. Endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection: a comprehensive review. *Int J Retina Vitre*. 2015;1:9.

121. Anderson MJ, Horn ME, Lin Y-C, Parks PJ, Peterson ML. Efficacy of concurrent application of chlorhexidine gluconate and povidone iodine against six nosocomial pathogens. *Am J Infect Control*. déc 2010;38(10):826-31.
122. Doshi RR, Leng T, Fung AE. Povidone-iodine before lidocaine gel anesthesia achieves surface antisepsis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. août 2011;42(4):346-9.
123. Haddock LJ, Ramsey DJ, Young LH. Complications of subspecialty ophthalmic care: endophthalmitis after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor medications. *Semin Ophthalmol*. nov 2014;29(5-6):257-62.
124. Hosseini H, Ashraf MJ, Saleh M, Nowroozzadeh MH, Nowroozizadeh B, Abtahi MB, et al. Effect of povidone-iodine concentration and exposure time on bacteria isolated from endophthalmitis cases. *J Cataract Refract Surg*. janv 2012;38(1):92-6.



## **Sarah VERRECCHIA : Injections intravitréennes et surface oculaire, étude IVIS multicentrique prospective, à propos de 219 patients.**

---

### **Résumé :**

**Objectif :** Evaluer l'impact sur la qualité de vie de la « procédure IVT » des patients multi-injectés, en utilisant le score OSDI (Ocular Surface Disease Index).

**Méthodes :** Etude prospective, tri-centrique, incluant consécutivement les patients recevant un traitement par IVT unilatérale d'anti-VEGF ou de corticoïde, naïfs ou non. Tous les patients bénéficiaient du même protocole d'asepsie à la Bétadine® ophtalmique 5% lors des IVT. Ils étaient évalués en deux temps : lors de la consultation pré-IVT et à J1 post-IVT lors d'un appel téléphonique. Le critère de jugement principal était la différence de score OSDI avant et à J1 post-IVT. Le critère de jugement secondaire était la comparaison de l'œil injecté et l'œil adelphe avant IVT à l'aide de l'examen du Lacrydiag® (mesures du NIBUT (break up time non invasif), de la hauteur du ménisque lacrymal et de l'interférométrie).

**Résultats :** 219 patients ont été inclus entre novembre 2018 et juin 2019, âgés en moyenne de 75,9 ans +/- 10,39 (écart-type), avec 58,4% de femmes contre 41,6% d'hommes. 55,3% présentaient une DMLA exsudative, 9,6% un OMD (œdème maculaire diabétique), 20,1% une OVR (occlusion veineuse rétinienne), 4,6% un syndrome d'Irvine Gass et dans 10,5% une autre pathologie. Quarante-vingt-quinze pour cent (95,4%) des patients ont reçu des IVT d'anti-VEGF (Aflibercept ou Ranibizumab) et 4,6% de dexaméthasone implant. Soixante-cinq (65,8%) des patients étaient traités en T&E, contre 27,4% des patients en protocole PRN.

L'intervalle moyen entre deux IVT était de 7,77 semaines +/- 3,87, et le nombre moyen d'IVT reçues de 17,31 IVT +/- 13,53. Le score OSDI basal avant IVT était en moyenne de 23,37/100 +/- 15,96. A J1 post-IVT, le score OSDI était en moyenne de 42,99/100 +/- 24,39, et la différence moyenne entre les deux mesures d'OSDI était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). L'échelle analogique de douleur à J1 post-IVT était en moyenne de 3,71/10 +/- 2,84. La mesure du NIBUT, de la hauteur du ménisque lacrymal et de l'interférométrie n'étaient pas statistiquement différentes dans l'œil injecté comparé à l'œil adelphe.

**Conclusion :** Nos résultats confirment l'effet délétère à court terme des injections intravitréennes sur les patients multi-injectés de notre étude. Ceci entraîne une dégradation très importante de leur qualité de vie pendant 24 heures. L'antisepsie à la Bétadine® n'entraîne pas d'altération au long terme de la surface oculaire.

---

### **Jury :**

Président : Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

Membres : Madame le Professeur Corinne DOT

Madame le Professeur Carole BURILLON

Monsieur le Docteur Hussam EL-CHEHAB

Invité : Monsieur le Professeur Frederic CHIAMBARETTA