



BU bibliothèque Lyon 1

<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**

UFR de Médecine LYON EST

Année 2017 N°135

**Le syndrome d'Irvine-Gass: mise au point et résultats de nos
travaux personnels sur l'incidence et la conduite à tenir.**

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 17 Octobre 2017

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

par

David BELLOCQ

Né le 21 avril 1987 à Pau (64)

Sous la direction du Professeur Laurent KODJIKIAN

Université Claude Bernard  **Lyon 1**

UFR de Médecine LYON EST

Année 2017 N°135

**Le syndrome d'Irvine-Gass: mise au point et résultats de nos
travaux personnels sur l'incidence et la conduite à tenir.**

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 17 octobre 2017

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

par

David BELLOCQ

Né le 21 avril 1987 à Pau (64)

Sous la direction du Professeur Laurent KODJIKIAN

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de	Pierre COCHAT
Coordination des Etudes Médicales	
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	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
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
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

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; 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
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
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
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

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

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres 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
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
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
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

MEMBRES DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

Membres :

Monsieur le Professeur Philippe DENIS

Madame le Professeur Corinne DOT

Monsieur le Docteur Thibaud MATHIS

REMERCIEMENTS

À nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous m'avez appris l'ophtalmologie dès mon premier semestre d'interne et je vous en remercie

Je vous remercie également pour votre précieux enseignement tant clinique que chirurgical.

Vos connaissances, votre implication auprès de notre formation ainsi que vos qualités humaines sont une force et un moteur pour l'ophtalmologie lyonnaise.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon très grand respect.

Monsieur le Professeur Philippe DENIS

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Vos connaissances médicales et votre dextérité chirurgicale forcent notre admiration.

Je vous remercie également pour votre implication dans ma formation d'interne et je suis fier d'avoir travaillé à vos côtés.

Par ces mots je vous témoigne ma sincère gratitude et mon admiration.

Madame le Professeur Corinne DOT

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur de juger ce travail.

J'ai eu la chance de pouvoir travailler avec vous sans passer dans votre service. Je vous suis reconnaissant pour votre disponibilité et votre aide dans les différents projets que nous avons réalisés.

Votre rigueur et vos connaissances resteront un modèle pour moi.

Veillez trouver l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thibaud MATHIS

Thibaud, je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je suis honoré d'avoir réalisé mon dernier semestre d'interne avec toi en tant que chef. Tes connaissances médicales m'impressionneront toujours. Je te remercie pour ta disponibilité permanente et également pour ta volonté de nous transmettre tes connaissances.

Je te souhaite le meilleur pour ta vie professionnelle et surtout pour ta vie personnelle.

À mes Maîtres

Monsieur le Professeur Jean Daniel GRANGE

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir puis appris les bases de la pathologie tumorale oculaire. J'ai eu la chance de travailler à vos côtés en consultation. Merci pour votre calme et votre gentillesse. Votre savoir sur l'oncologie oculaire mais également sur l'ophtalmologie en général est exceptionnel.

Madame le Professeur Carole BURILLON

Je vous remercie pour les semestres passés dans votre service qui m'ont permis de progresser. Votre parcours, vos connaissances et votre approche clinique sont un modèle pour les internes. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

À mes chefs ou anciens chefs

Minh

Tu m'as connu tout jeune interne. Je te remercie pour la qualité de tes conseils et de tes avis. J'aurais découvert l'ophtalmologie médicale mais surtout chirurgicale avec toi. Merci pour ta patience, ta disponibilité et tes conseils au bloc lors de mes premières phako! Souvenir également de mon premier congrès en Laponie, notre sortie ski. Je te souhaite le meilleur pour ta vie future.

Sylvain

Heureux de t'avoir accompagné lors de tes premiers pas de chef à HEH. Tu auras été un super « chef ». Merci pour ces matinées entières de phako, merci pour ta disponibilité et tes avis toujours avisés. Merci également pour ces bons moments de rigolade, à C ou dans le quartier français de la Nouvelle Orléans. Profite bien et je te souhaite que du bonheur.

Merci à tous les autres chefs qui m'auront accompagné pendant mon internat.

Hélène, tu es une personne et un médecin exceptionnel, merci pour tout, **Flore** merci, pour ta gentillesse et tes connaissances en rétine médicale impressionnante, courage pour ta future carrière de marathonnienne, **Steven** alias phakoman, merci pour ta bonne humeur et nos quelques soirées champagne post consult, **Viridiana**, merci pour tous tes conseils toujours avisés et vive le quartier Français!, **Rébecca**, pour ton calme, ta gentillesse et ta disponibilité, **Vincent**, merci pour tous les

bons moments à Croix Rousse, à Orlando et tes bars sympas, **Fatallah** merci pour ta rigueur et ta volonté de transmettre tes connaissances, **Muriel**, un puits de connaissance, merci également pour ta formation chirurgicale et tous tes conseils auxquels je pense encore à chacune des chirurgies, **Zaïna**, merci de me laisser les rênes de la DMLA.

Et merci à **Morgane, Thomas, Pierre-Loïc, Christelle, Lucie, Sophie, Bruce, Yoann et Ygal** pour vos conseils et votre soutien.

À mes co-internes

Pour mon ancienne promo

Ikrame c'est un grand plaisir de travailler avec toi. Tu es toujours souriante, de bonne humeur (ou presque). Je suis heureux de savoir que l'on va partager deux ans de clinicat ensemble. Je te souhaite d'être heureuse avec ta petite famille qui s'agrandit vite.

Anne Laure tu auras été ma première co-interne. Merci aussi pour ta bonne humeur. Nous étions une équipe de choc, des pros notamment des avis en réa avec notre ophtalmoscope. Je te souhaite plein de bonnes choses avec Jojo.

Constance la gentillesse incarnée. J'espère que vous vous plairez à Mâcon, profitez bien avec Pierre et ta belle petite famille.

Guillaume discret mais très compétent, je te souhaite d'être heureux avec ta famille, et je suis content de pouvoir encore te croiser à la Croix Rousse.

Anaïs merci pour les quelques moments que nous avons passés ensemble. Je t'enverrai tous mes avis pédiatrie et strabisme !

Sabrina toujours dynamique et pleine d'énergie, bonne continuation petit chebli.

Et ma nouvelle promo

Cédric Tac ou coquille, nous n'aurons malheureusement jamais eu la chance de travailler ensemble. Je n'ai donc pu constater tes talents qu'en foot, en bad ou encore de danseur. Merci pour ta bonne humeur, ton sens de l'humour et pour les discussions sur certains sujets brûlants que nous avons pu avoir !! Bonne spécialisation dans l'œil gauche (ou droit je ne sais plus) et je voterai pour Crystal, ça envoie.

Victor Tic ou dragoon, je pourrai également te parler de tes talents de footballeur mais je retiendrai plus tes qualités humaines. La découverte du château d'Harry Potter aurait été différente sans toi. Bonne spécialisation dans l'œil droit (ou gauche je ne sais plus) et je voterai pour Horizon, c'est plus sérieux.

Camille, une battante, courage pour la suite, **Mériem**, toujours de bonne humeur, **Maelle**, la lève tôt du footing, **Maud**, discrète et sérieuse, **Anne So**, la parisienne, **Coralie** et **Amélie**.

Et **Apolline**, quelle tristesse de ne plus t'avoir avec nous. J'ai eu la chance de travailler avec toi pendant 6 mois. Je me rappellerai surtout de notre semaine américaine à Seattle. Entre notre séance de fractionné que tu avais clôturé par une baignade dans le Pacifique, ou encore notre session shopping ou tu étais trop heureuse de tes nouvelles baskets que tu n'avais presque plus quittées et ton nouveau jogging ou encore de notre virée dans notre super voiture Dodge. Tu étais une personne d'une extrême gentillesse, toujours en forme. Nous te regrettons tous !

Merci également aux internes du service de la Croix Rousse du semestre d'Hiver précédant **Cédric**, **Victor**, **Apolline**, **Mériem**, **Clémentine**, **Anne Sophie**, **Camille** et **Amélie** et de ce semestre **Maud**, **Marie**, **Maelle**, **Mauricio** et **Amina** pour votre aide précieuse dans le recueil des données sur mon article de thèse.

Merci aussi à **Ariane** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler.

Et Merci à tous les autres internes de l'ophtalmologie lyonnaise.

Merci à toute l'équipe de la **Croix Rousse** : Michèle, Pascale, Odile, les Nathalies, Catherine, Maria, Françoise, Sylvie, Valérie, Dominique, Luc, Isabelle, Marie Luce, Marie Claire, Anne Gaëlle, Valérie, Blandine et ceux que j'oublie vous faites de ce service un vrai bonheur !

Merci également à Christelle, Monia et Emilie pour leur aide dans toutes ces études

Merci à toute l'équipe du **Pavillon C** : Muriel, Virginie, Fatima, Fabienne, Anna, Cloélia, Sabrina, Mélo, France, Sandrine, Delphine, Karen, Pascale, Sylvie, Caroline, Véronique, Stéphanie, Colette, Sophie, Agnès, Myriam, Rosine, Sarin, Jean Paul, Sophie, Djamila, Christelle et au bloc Sandra, Laurence, Bahisa, Anne Sophie, Marie...

À ma famille,

À mes parents :

Merci pour votre soutien et vos encouragements permanents. Merci pour votre amour. Cette page ne serait pas assez grande pour vous exprimer tout mon amour. C'est grâce à vous que j'ai pu en arriver là aujourd'hui et je ne vous en remercierai jamais assez. Je vous souhaite d'être heureux et d'en profiter un maximum.

À ma sœur :

Mélissa, tu es la personne la plus courageuse et la plus forte que je connaisse. Tu arrives à concilier vie professionnelle et personnelle comme personne. Je suis extrêmement fier de toi. Merci aussi pour tout ce que tu m'auras apporté et pour ton soutien à toute épreuve.

À mes grands-parents :

Mamie, Papi je suis si heureux de vous avoir avec moi aujourd'hui. Merci pour votre soutien durant toutes ces années. Merci aussi et surtout pour tous ces poulets que nous avons partagés. Soyez assurés de mon amour inconditionnel.

À toutes ma famille

Merci pour votre amour.

À ma belle famille

Je suis heureux de faire partie de votre famille. Merci pour votre gentillesse. Merci également pour les bons moments que nous avons passés à Cruis ou à Bordeaux.

À Jean Philippe

Heureux de t'avoir dans la famille et de partager plein de choses avec toi. À tous nos futurs challenges sportifs !

À Jean Pierre

Merci pour notre relation parrain-filloux que nous avons depuis de si nombreuses années !

À mes amis

Lambert

Tu es je pense une des plus belles rencontres lyonnaises. Je suis heureux de te compter parmi mes amis. Tu es quelqu'un d'entier, de généreux et de confiance. J'ai pu compter sur toi dans des moments importants et tu as toujours été de bon conseil. Je te souhaite d'être heureux avec Clémence et ce petit bout qui va arriver.

Olivier

Et toi aussi mon paket. Nous avons eu de la chance de nous croiser cette première soirée sur ce balcon d'HEH. Merci pour tous les bons moments que nous avons partagés. Et encore plein d'autres à venir je l'espère.

Kevin

Mon poulet, on se connaît depuis notre plus jeune âge et notre amitié est toujours la même. Content de partager autant de choses avec toi, du triathlon à l'apéro, des courses et encore plein d'autres choses. Je vous souhaite à Arthus, dont je suis très fier d'être le parrain, Audrey et à toi que des bonnes choses pour l'avenir.

Simon

Ton rythme de vie ferait beaucoup de jaloux ! Merci d'être comme tu es. Bravo d'avoir toujours accompli tes rêves.

Les valentinois

Merci pour tous ces bons moments que nous avons partagés à Valence puis à Lyon, mais aussi un peu partout ailleurs !

Mes anciens co-externes

Clément, Adrien, Idris, Alexandre, merci.

À tous ceux que j'oublie, qu'ils me pardonnent.

À Caroline.

Merci pour ton soutien sans relâche. Merci de rendre chaque jour plus beau.

Je suis si fier de toi, fier de la personne que tu es. Tu es passionnée dans tout ce que tu entreprends.

A tous les magnifiques moments que nous avons vécus et à tous ceux qui arriveront.

La vie à deux est déjà merveilleuse, hâte de découvrir dans quelques mois la vie à trois.

Je t'aime.

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 autonomie 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 couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

MEMBRES DU JURY	9
REMERCIEMENTS	10
LE SERMENT D'HIPPOCRATE	17
TABLE DES MATIÈRES.....	18
LISTE DES ABRÉVIATIONS	20
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	22
<u>PARTIE 1 : LE SYNDROME D'IRVINE-GASS</u>	24
I. Les différentes formes du syndrome d'Irvine-Gass.....	24
II. Épidémiologie du syndrome d'Irvine-Gass	25
A. Incidence du syndrome d'Irvine-Gass	25
1. Incidence selon ses différentes formes.....	25
2. Incidence selon les modalités chirurgicales et les différentes chirurgies.....	26
3. Incidence selon les facteurs de risque	27
B. Évolution du syndrome d'Irvine-Gass	29
III. Physiopathogénie du syndrome d'Irvine-Gass	30
A. Physiopathologie de l'œdème maculaire	30
1. Altération de la barrière hématorétinienne interne.....	31
2. Altération de la barrière hématorétinienne externe.....	33
3. Homéostasie de la rétine	35
B. Physiopathologie du syndrome d'Irvine-Gass	36
IV. Diagnostic clinique et paraclinique	39
A. Présentation clinique.....	39
1. Signes fonctionnels	39
2. Examen biomicroscopique	39
B. Imagerie de l'œdème maculaire inflammatoire	40
1. Tomographie en cohérence optique	40
2. Angiographie.....	43

3. OCT angiographie	45
V. Traitement du syndrome d'Irvine-Gass	46
A. Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens	46
1. Traitement préventif de l'œdème maculaire post-opératoire par AINS	47
2. Traitement curatif de l'OM post-opératoire par AINS	50
B. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	51
C. Traitement par corticostéroïdes	52
1. Généralités sur les corticostéroïdes	52
2. Corticostéroïdes en injection péri-oculaire	52
3. Corticostéroïdes en injection intra-vitréenne	53
D. Traitement par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF	58
E. Traitement par immunosuppresseurs	60
F. Place de la chirurgie dans le traitement de l'OM post-opératoire	60
VI. Conclusion	62
<u>PARTIE 2 : TRAVAUX SCIENTIFIQUES</u>	64
I. Introduction	64
II. The EPISODIC Study	69
III. The EPISODIC-2 Study	74
IV. Incidence of Irvine-Gass syndrome and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography	83
V. Benefit of pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling in patients with refractory Irvine-Gass syndrome: a report of three cases	95
VI. Fiche d'informations aux médecins	105
VII. Management of Irvine-Gass syndrome	110
VIII. Articles publiés dans des revues ophtalmologiques	115
REFERENCES	125
CONCLUSIONS	139
RESUME	142

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine Monophosphate
Ang1 : Angiopoïétine 1
ARS : Agence Régionale de Santé
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BHRe : Barrière Hémato-Rétinienne externe
BHRi : Barrière Hémato-Rétinienne interne
CGM : Cellule Gliale de Müller
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
DR : Décollement de Rétine
DSAEK : Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
DSR : Décollement Séreux Rétinien
EMC : Épaisseur Maculaire Centrale
EMD : Épaississement Maculaire Diffus
EPC : Épaississement Péri-Central
EPR : Épithélium Pigmentaire Rétinien
GR : Récepteur des Glucocorticoïdes
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension Artérielle
IAC : Inhibiteur de l'Anhydrase Carbonique
IL : Interleukine
IVT : Injection Intra-Vitréenne
JAM : Junctionnal Adhesion Molecules
MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1
MD : Maculopathie Diabétique
MER : Membrane ÉpiRétinienne
MGS : Morning Glory Syndrome
MLE : Membrane Limitante Externe
MLI : Membrane Limitante Interne
OBVR : Occlusion de Branche de la Veine centrale de la Rétine
OCT : Optical Coherence Tomography

OIR : Œdème Intra-Rétinien
OM : Œdème Maculaire
OMC : Œdème Maculaire Cystoïde
OVR : Occlusion Veineuse Rétinienne
OR : Odd Ratio
PAF : Platelet-Activating Factor
PEDF : Pigment Epithelium Derived Factor
PIO : Pression Intra-Oculaire
RD : Rétinopathie Diabétique
RR : Risque Relatif
SD-OCT: Spectral Domain Optical Cohrence Tomography
STVM : Syndrome de Traction Vitréo-Maculaire
TNF: Tumor Necrosis Factor
US: Ultra-Sons
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
Nd-YAG : Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garne

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Illustration d'un syndrome d'Irvine-Gass en angiographie	24
Figure 2: Illustration d'un syndrome d'Irvine-Gass visible en spectral domain OCT.	25
Figure 3: Modèle de BHRi	32
Figure 4: Cellules de Müller	35
Figure 5: Epaississement maculaire diffus (EMD) sans fluide intra rétinien.....	41
Figure 6: Œdème maculaire cystoïde	42
Figure 7: Syndrome d'Irvine-Gass avec atteinte mixte	42
Figure 8: Clichés en autofluorescence (A) et après injection de fluorescéine (B).	44
Figure 9: OCT angiographie d'un syndrome d'Irvine-Gass.....	45
Figure 10: Syndrome d'Irvine-Gass réfractaire après chirurgie de vitrectomie.	61
Figure 11: Algorithme de traitement devant un œdème maculaire post-chirurgical.	67
Tableau 1: Facteurs de risques du syndrome d'Irvine-Gass et de l'OM post-opératoire	27

INTRODUCTION

Le syndrome d'Irvine-Gass est un œdème maculaire se développant après chirurgie ophtalmique. Sa description clinique princeps a été publiée par Irvine en 1953 ⁽¹⁾, puis il a été caractérisé angiographiquement par Gass et Norton en 1966 ^(2,3). Maumenee a ensuite parlé de syndrome d'Irvine-Gass.

Littéralement le syndrome d'Irvine-Gass correspond à l'œdème maculaire se manifestant après chirurgie de la cataracte. Après tout autre type de chirurgie, il est consensuel de parler d'œdème maculaire (OM) post-opératoire.

Sa fréquence de survenue est faible, mais il constitue la première cause de mauvaise récupération de l'acuité visuelle après chirurgie de la cataracte. De ce fait, sa prise en charge en post-opératoire constitue un important enjeu thérapeutique.

D'évolution spontanément favorable dans la plupart des cas, il peut néanmoins dans certains cas se chroniciser, posant alors des problèmes de thérapeutique puisqu'aucun traitement codifié n'existe à l'heure actuelle.

Après avoir présenté l'épidémiologie et la physiopathologie du syndrome, une revue des différentes alternatives thérapeutiques sera abordée. Nous rapporterons ensuite les résultats de nos travaux personnels ayant évalué l'incidence du syndrome d'Irvine-Gass dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Croix Rousse. Enfin, les résultats de différentes études thérapeutiques seront exposés avant de conclure ce travail par une fiche pratique de conduite à tenir devant un syndrome d'Irvine-Gass.

PARTIE 1 : LE SYNDROME D'IRVINE-GASS

I. Les différentes formes du syndrome d'Irvine-Gass

Il existe différentes formes de syndrome d'Irvine-Gass en fonction de la méthodologie utilisée pour sa détection et de son évolution. Il est important de distinguer ces différentes formes:

- *L'œdème maculaire cliniquement significatif*: identifiable au cours de l'examen clinique ophtalmoscopique et qui s'accompagne d'un retentissement fonctionnel marqué avec une acuité visuelle diminuée (Monoyer < 5/10)

- *L'œdème maculaire angiographique* caractérisé par la présence d'une diffusion maculaire pétaloïdes sur les clichés d'angiographie à la fluorescéine associée à une fuite capillaire périfovéolaire (Figure 1).

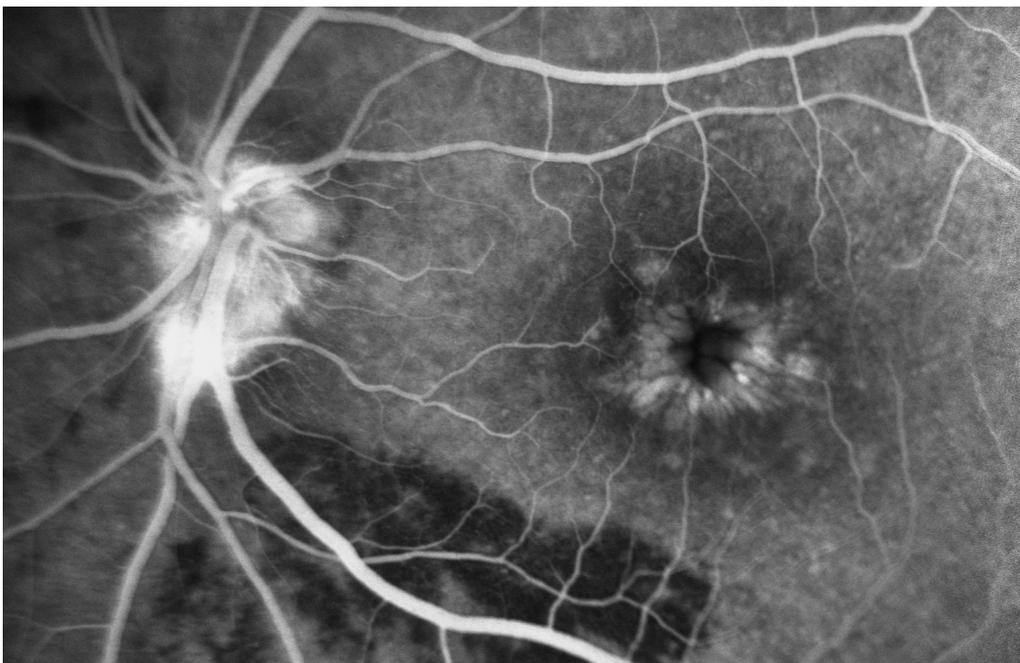


Figure 1: Illustration d'un syndrome d'Irvine-Gass visible en angiographie à la fluorescéine. Présence d'une diffusion maculaire pétaloïde associée à une diffusion papillaire minimale

- *L'œdème maculaire scannographique*, de description plus récente depuis l'utilisation courante de la tomographie par cohérence optique (optical coherence tomography OCT), caractérisé par la présence de logettes hyporéfléctives intra-rétiniennes ou sous-rétiniennes (détachement séreux rétinien DSR) (Figure 2).

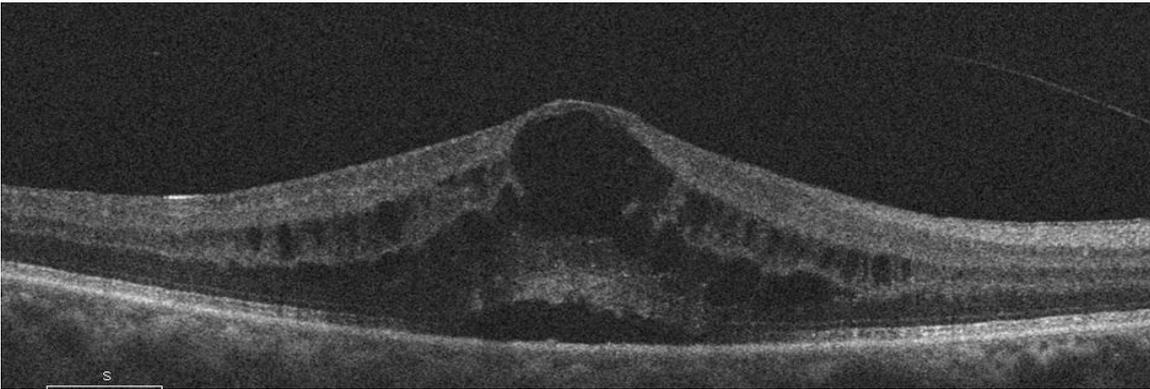


Figure 2: Illustration d'un syndrome d'Irvine-Gass visible en spectral domain OCT (SD-OCT). Présence de logettes d'œdème intra rétinien associées à la présence d'un décollement séreux rétinien (OCT : optical coherence tomography)

II. Épidémiologie du syndrome d'Irvine-Gass

A. Incidence du syndrome d'Irvine-Gass

Le syndrome d'Irvine-Gass représente la première cause de mauvaise récupération de l'acuité visuelle après chirurgie de la cataracte. Il peut aussi survenir après des chirurgies vitéo-rétiniennes, telles que les pelages de membranes épitréiniennes, après chirurgie du segment antérieur (greffe de cornée, chirurgie filtrante..) ou après des gestes thérapeutiques au laser tels que les capsulotomies au laser Nd-YAG.

1. *Incidence selon ses différentes formes*

Lorsqu'il s'agit d'évaluer son incidence, il faut bien évidemment distinguer les différentes formes cliniques, angiographiques ou scannographiques du syndrome d'Irvine-Gass.

Dans la littérature, l'incidence du syndrome d'Irvine-Gass clinique est relativement peu fréquente et varie entre 0,2% et 2% des patients ^(4,5).

En angiographie plus de 50 % des patients présenteraient un OM non cliniquement significatif dans les jours qui suivent la chirurgie et seulement 1 à 3 % de ces OM persisteraient. Douze mois après chirurgie de la cataracte, 3 % des patients présentent un OM en angiographie ^(6,7). L'avènement des

techniques d'imagerie maculaire par tomographie par cohérence optique a permis aussi de dépister, tout comme l'angiographie, des OM post-opératoires dont l'incidence varie entre 3,1% et 40%, sans que l'acuité visuelle ne soit nécessairement abaissée pour que l'on puisse parler de véritable syndrome d'Irvine-Gass⁽⁸⁻¹⁰⁾.

2. Incidence selon les modalités chirurgicales et les différentes chirurgies

L'incidence du syndrome d'Irvine-Gass a nettement diminué depuis l'avènement des techniques de phakoémulsification et d'extraction extra-capsulaire du cristallin, ainsi qu'avec le passage à des micro-incisions^(4,10)

L'évolution de ces techniques opératoires a permis de diminuer ce risque, passant de 6 à 23 % pour les extractions intracapsulaires avec implant à support irien^(7,11) à 6 % pour les implantations en chambre antérieure⁽¹²⁾, puis 1,2 à 2,3 % pour les extractions extracapsulaires et implantations intracapsulaires^(7,11). La diminution de taille des incisions et l'utilisation de la phakoémulsification ont également contribué à réduire ce risque jusqu'à 1 %⁽¹³⁾, la prévalence globale dans les études les plus récentes variant entre 0,1 et 2,3 %^(14,15). Le temps opératoire et l'énergie utilisée lors de la phakoémulsification sont également corrélés à la prévalence des OM cliniquement non significatifs en OCT⁽¹⁶⁾.

Les données de la littérature sont plus limitées concernant l'OM après vitrectomie. Une étude prospective sur 100 patients vitrectomisés (toutes chirurgies vitréorétiniennes confondues) a rapporté une incidence de 47 % d'OM en OCT 1 mois après la chirurgie⁽¹⁷⁾. Une autre étude a retrouvé une prévalence de 5 % chez les patients vitrectomisés pour des corps flottants⁽¹⁸⁾.

Dans une étude rétrospective en SD-OCT, l'incidence d'OM sur 1 an est de 12,8 % après chirurgie de membranes épirétiniennes (MER), avec une prévalence augmentée pour les chirurgies combinées phako-vitrectomie (10 % pour la vitrectomie seule versus 15 % en cas de chirurgie combinée)⁽¹⁹⁾.

Chez les patients aux antécédents de pelage de MER associé au pelage de limitante interne, on retrouve une incidence d'OM en SD-OCT après chirurgie de la cataracte de 26%⁽²⁰⁾. L'utilisation d'huile de silicone peut également être associée à la survenue d'œdème maculaire (19%)⁽²¹⁾, le risque augmentant avec la durée du tamponnement.

3. Incidence selon les facteurs de risque

Si le syndrome d'Irvine-Gass survient fréquemment chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie non compliquée, un certain nombre de facteurs sont connus comme favorisant sa survenue, leur présence justifiant un suivi post-opératoire plus attentif ainsi qu'une prophylaxie primaire précoce, par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) essentiellement. L'ensemble des facteurs de risque de syndrome d'Irvine-Gass et d'OM post-opératoire est résumé dans le Tableau 1 ^(4,9,14,22-25).

Facteurs de risque systémiques	Facteurs de risque locaux	Facteurs de risque opératoires
Âge (sujets jeunes, patients âgés)	Pathologies oculaires inflammatoires	Traumatismes iriens
Pathologies vasculaires, notamment diabète, HTA	Pathologies vasculaires rétinienne	Rupture capsulaire avec ou sans issue de vitré
	RD ou MD	Quantité d'US délivrée importante
	Néovascularisation choroïdienne	Temps de chirurgie
	Origine médicamenteuse (analogues de prostaglandines, épinéphrine topique, haute dose d'acide nicotinique)	
	Dystrophies rétinienne (rétinite pigmentaire, syndrome de Goldmann-Favre)	
	STVM, MEM, DR, toutes chirurgies vitréorétiniennes, cryothérapie	
	Anomalies du nerf optique (colobome, fossette, MGS syndrome)	
	Kératoplastie perforante, DSAEK	

Tableau 1: récapitulatif des principaux facteurs de risque du syndrome d'Irvine-Gass et de l'OM post-opératoire (HTA : Hypertension Artérielle, RD : Rétinopathie Diabétique, MD : Maculopathie Diabétique, MGS : Morning Glory Syndrome, US : ultra-sons, STVM : Syndrome de Traction Vitréo-Maculaire, MEM : Membrane Épi-Rétinienne, DR : Décollement de Rétine, DSAEK : Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty).

Néanmoins, il faut garder à l'esprit, comme en témoignent les études réalisées sur le sujet, que la plupart du temps, un œdème maculaire cystoïde post-opératoire se développe alors même que la chirurgie de la cataracte s'était parfaitement bien déroulée.

La prévalence du syndrome d'Irvine-Gass est nettement augmentée chez les patients diabétiques avec une prévalence de 3 à 33 % chez les diabétiques versus 1,7 % chez les patients non-diabétiques ⁽²⁶⁻²⁸⁾ ; de même que la présence d'une rétinopathie diabétique (RD) avec un risque augmentant avec la sévérité de celle-ci ⁽²⁹⁾.

Des antécédents d'uvéïte intermédiaire ou postérieure sont également associés à une augmentation du risque de survenue de cet œdème (incidence de 12 % et 8 % à 1 et 3 mois, respectivement), d'autant plus que l'inflammation est mal contrôlée durant les 3 premiers mois avant la chirurgie ⁽³⁰⁾.

Les complications peropératoires, comme la rupture capsulaire avec issue de vitré (prévalence d'OM de 10 %) ⁽³¹⁾ ou la chute de noyau cristallinien (29 %) ⁽³²⁾, augmentent la prévalence de l'OM post-opératoire. Toutes complications confondues (rupture capsulaire, issue de vitré, désinsertion zonulaire, chute de noyau), la prévalence de l'OM en SD-OCT est estimée à 31 % ⁽³³⁾. La technique d'implantation semble également jouer un rôle, car l'incidence d'OMC est de 8 % pour les implants placés dans le sulcus contre 46 % des yeux restant aphaques ou bénéficiant d'une implantation à fixation irienne ⁽³⁴⁾. L'effet favorisant des collyres de prostaglandines est discuté. Ceux-ci auraient un effet favorisant l'apparition d'OM en post-opératoire chez les patients pseudophaques ou aphaques, avec résolution de l'OM à l'arrêt du collyre ⁽³⁵⁻³⁷⁾. À l'opposé, une méta analyse incluant 13 articles a rapporté que l'utilisation d'analogues de prostaglandines n'était pas associée au développement significatif de l'OM post-opératoire après chirurgie non compliquée de la cataracte. Il n'y a pas de preuve également à stopper un tel traitement avant la chirurgie de cataracte bien que des précautions en ce sens doivent être prises dans certaines situations à risque ⁽³⁸⁾. Récemment, Walkden et al. ont étudié l'incidence du syndrome d'Irvine-Gass chez 48 patients traités par prostaglandines et ayant bénéficié d'une chirurgie non compliquée de cataracte. Ils ont rapporté une incidence OCT de 3,3% (2 yeux), sans atteinte clinique. À noter de plus que ces 2 atteintes ont évolué spontanément sans arrêt du traitement par prostaglandines ⁽³⁹⁾.

L'utilisation plus récente d'injection d'antibiotiques en intracaméculaire a également été associée dans la littérature à un risque majoré de syndrome d'Irvine-Gass. Cependant les cas d'Irvine-Gass semblent principalement liés à un mésusage de l'antibiotique. Différentes séries ont rapporté des cas d'OM précoces dès J2 associés à des œdèmes de cornée ou des inflammations de chambre antérieure dans des cas de surdosages d'antibiotiques entre 2 et 62,5 mg (dose

recommandée de 1mg/0,01mL de céfuroxime en intracaméculaire)⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Montan et al. en 2002 puis Gupta et al. en 2005, sur 152 cas étudiés, n'ont pas rapporté une plus grande incidence d'Irvine-Gass après utilisation de céfuroxime en intracaméculaire aux doses recommandées^(44,45). Seuls quelques case report ont décrit des cas d'OM précoces à type de DSR après chirurgie non compliquée de cataracte avec utilisation d'antibiotiques sans surdosage⁽⁴⁶⁾.

B. Évolution du syndrome d'Irvine-Gass

L'œdème maculaire apparaît en moyenne 4 à 12 semaines après la chirurgie. Parmi les œdèmes maculaires post-opératoires cliniquement significatifs du pseudophaque, 80% à 90% d'entre eux évoluent spontanément favorablement, avec résolution de l'œdème et récupération d'une bonne acuité visuelle en trois à douze mois. La plupart des patients présentant un OM non cliniquement significatif passe donc inaperçu⁽⁴⁷⁾.

Dans 10% à 20% des cas néanmoins, l'œdème n'évolue pas favorablement et entraîne une baisse d'acuité visuelle persistante. Dans ce sous-groupe de patients, on distingue les syndromes d'Irvine-Gass aigus, dont la durée d'évolution n'excède pas six mois, des syndromes d'Irvine-Gass chroniques, évoluant depuis plus de six mois.

L'altération des photorécepteurs par l'œdème chronique peut aboutir à une baisse de l'acuité visuelle irréversible. Certains cas peuvent passer à un état de chronicité, alternant les phases de rémissions et les phases de récives œdémateuses⁽⁵⁾.

Ces derniers, bien que beaucoup moins fréquents, constituent un véritable enjeu thérapeutique car il n'existe pas de consensus sur la thérapeutique adaptée. Cette pathologie représente également un enjeu en terme de coût pour la santé. Schmier et al. ont en effet rapporté récemment que la présence d'un OM post-opératoire entraînait un coût supplémentaire de 1250 dollars en terme de remboursements liés aux soins ophtalmologiques dans une population de patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass versus une population de patients sains 6 mois après chirurgie de cataracte (2720\$ vs 1470\$ $p < 0,001$)⁽⁴⁸⁾.

De plus, on sait que plus la durée d'évolution est longue, plus importantes sont les lésions rétinienne structurelles et fonctionnelles induites et moins bon est le pronostic visuel à long terme. En effet Pelosini et al. ont montré qu'il existait une relation linéaire entre intégrité des tissus rétiens et l'acuité visuelle⁽⁴⁹⁾.

III. Physiopathogénie du syndrome d'Irvine-Gass

A. Physiopathologie de l'œdème maculaire

À ce jour, la physiopathologie du syndrome d'Irvine-Gass n'est pas encore totalement élucidée d'où la difficulté d'obtenir un consensus sur la thérapeutique ainsi qu'un traitement de référence. Néanmoins, les hypothèses physiopathologiques guident les thérapeutiques actuellement proposées.

En 2010, Shelsta et al. ont publié une revue de la littérature pour mettre à jour les nouvelles perspectives physiopathologiques et pharmacologiques dans le traitement de l'œdème maculaire cystoïde du pseudophaque ⁽⁵⁰⁾. Trente-cinq ans auparavant, ils avaient écrit un article sur le même sujet. Force est de constater qu'il n'existe que peu de différences et d'évolutions dans le domaine des connaissances physiopathologiques sur ce syndrome ⁽⁵¹⁾.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la formation d'un œdème maculaire sont liés d'une part à une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne (BHRi), entraînant une altération des jonctions serrées des cellules endothéliales et dégénérescence avec œdème des cellules de Müller et d'autre part à une rupture de la barrière hémato-rétinienne externe (BHRe) à l'origine d'une altération des jonctions serrées des cellules de l'épithélium pigmentaire avec accumulation de liquide dans l'espace extracellulaire ⁽⁵²⁾. Il se forme alors des kystes entre les couches, plexiforme externe et nucléaire interne, avec possible coalescence des espaces cystoïdes pour former de larges kystes intra-rétiniens ⁽⁵³⁾. Ces mécanismes s'associent également fréquemment à une hypertrophie et/ou hyperplasie de l'épithélium pigmentaire.

La macula est une zone prédisposée au développement d'OM du fait de la direction latérale des fibres de Henlé allant du centre fovéolaire vers la région périfovéolaire, du potentiel de réservoir d'accumulation de fluide extracellulaire au niveau de la couche plexiforme externe, et de la zone avasculaire centrale entraînant une zone de fragilité entre la choroïde et la circulation rétinienne, avec diminution du pouvoir de résorption liquidienne ⁽⁵²⁾.

1. Altération de la barrière hématorétinienne interne

La BHRi joue un rôle prépondérant dans l'homéostasie rétinienne. Cette barrière contrôle les échanges de métabolites et de déchets entre la lumière des capillaires et vaisseaux rétiniens, et la neurorétine. Elle est formée par l'interaction de cellules gliales rétiniennes (cellules gliales de Müller et des astrocytes), de péricytes et de cellules endothéliales. La BHRi contrôle la perméabilité entre le secteur plasmatique et le secteur neurorétinien et consiste en un réseau jonctionnel complexe entre les cellules endothéliales (capillaires rétiniens non fenêtrés).

Les péricytes renforcent les cellules endothéliales par la sécrétion d'angiopoïétine 1 (Ang1), qui favorise l'expression des protéines constituant les jonctions serrées ⁽⁵⁴⁾. L'ensemble de ces mécanismes permet de maintenir l'étanchéité de la BHRi.

La BHRi est composée de complexes de jonctions serrées et adhérentes qui leur confèrent un haut degré de contrôle de la perméabilité des fluides et des solutés. Les jonctions serrées sont composées de protéines principalement les occludines (protéines membranaires), les claudines (protéines transmembranaires) et les molécules d'adhésion jonctionnelles (JAM : junctional adhesion molecules). Ces dernières appartiennent à la famille des immunoglobulines et jouent un rôle principal dans la diapédèse. Les jonctions serrées, grâce aux interactions de ces protéines, restreignent le flux de nombreuses substances telles que les lipides et les protéines ^(55,56). Les capillaires rétiniens sont relativement imperméables, même aux particules aussi petites que les ions sodium ⁽⁵⁷⁾. Les jonctions adhérentes sont essentielles au développement de la barrière et influencent la formation des jonctions serrées ^(58,59). Ensemble les jonctions serrées et adhérentes créent une barrière protectrice du parenchyme neuronal (Figure 3).

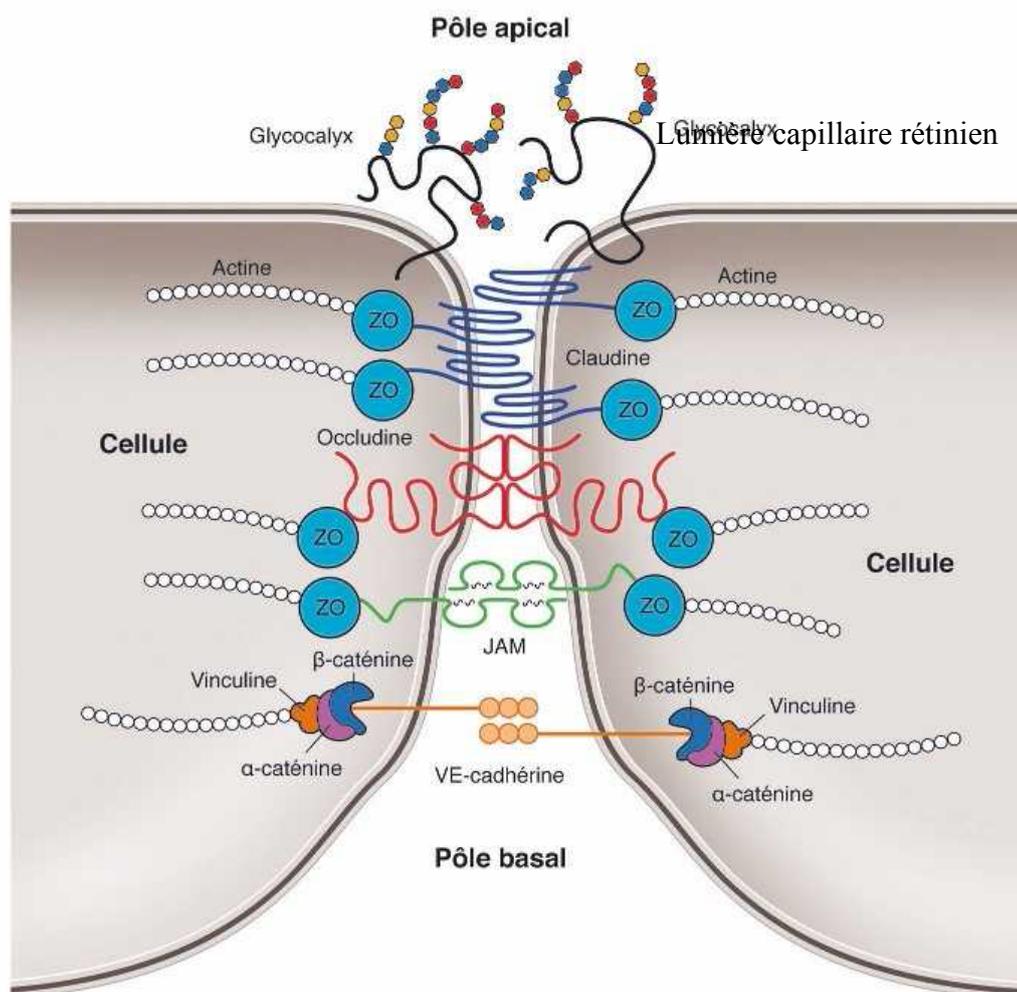


Figure 3: Modèle de BHRi composée de jonctions serrées au pôle apical (protéines transmembranaires claudines, occludines et JAM associées aux protéines architecturales ZO, elles-mêmes connectées à l'actine) et de jonctions adhérentes concentrées au pôle basal (VE-cadhérines, cadhérines de l'endothélium vasculaire) d'après Runkle EA, et al. ⁽⁶⁰⁾

La rupture du complexe de jonctions serrées est à l'origine de la rupture de la BHRi. Plusieurs auteurs ont rapporté le rôle prépondérant du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et plus particulièrement celui du VEGF-A dans l'altération de cette BHRi. Le VEGF-A a pour effet d'affaiblir les jonctions serrées des cellules endothéliales, et augmente également la perméabilité transcellulaire par le biais des cavéoles qui sont des petites vésicules qui proviennent d'une invagination de la membrane plasmique. Elles sont constituées d'un radeau lipidique et d'une

protéine transmembranaire, la cavéoline ⁽⁶¹⁾. Hofman et al. ont rapporté dans une étude sur primates que le VEGF-A induisait une augmentation de diffusion de colorant lors de l'angiographie à la fluorescéine ainsi que du nombre de cavéoles ⁽⁶²⁾.

Différents mécanismes contribuent au maintien et à la réparation de la BHRi. Astrocytes, cellules gliales de Müller et péricytes coopèrent afin de maintenir l'étanchéité de la BHRi au niveau des jonctions serrées afin de préserver son intégrité. L'expression notamment d'une protéine spécifique, la protéine kinase A d'ancrage 12 dans les astrocytes améliore la formation de la BHRi par augmentation de l'Ang1 et la diminution de VEGF-A ⁽⁶³⁾. L'Ang1 contribue également au maintien des vaisseaux sanguins et protège contre la néovascularisation et la perméabilité induite par une production excessive de VEGF-A ^(64,65).

Les glucocorticoïdes participent également au maintien de l'intégrité de la BHRi. Le récepteur des glucocorticoïdes (GR) est maintenu dans un état inactif dans le cytoplasme. L'activation du GR favorise la fonction de barrière en augmentant la teneur en protéines des jonctions serrées ⁽⁶⁶⁾ et la redistribution de ces protéines vers la membrane cytoplasmique des cellules endothéliales ⁽⁶⁷⁾. De plus, les glucocorticoïdes favorisent la restauration de la perméabilité vasculaire en inversant la phosphorylation de protéines transmembranaires ⁽⁶⁶⁾.

2. Altération de la barrière hématorétinienne externe

La barrière hémato-rétinienne externe est formée principalement par l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), couche monocellulaire à jonctions intercellulaires serrées ⁽⁶⁸⁾. La BHR_e est également composée de zonulae occludens (jonctions serrées, sans espace intercellulaire détectable), et des zonulae adherens (jonctions adhérentes, maintenant un espace intercellulaire) situées entre les cellules de l'EPR.

L'EPR est une monocouche de 4 à 6 millions de cellules hexagonales ⁽⁶⁹⁾, qui s'étend du nerf optique jusqu'à l'ora serrata, prolongé en avant par l'épithélium pigmenté du corps ciliaire. Les cellules de l'EPR sont plus denses et plus hautes au niveau de la fovéa. L'EPR occupe une situation stratégique, séparant les photorécepteurs à sa face interne de la membrane de Bruch et la choroïde à sa face externe. Les cellules de l'EPR ont un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité de la rétine. Elles ont des propriétés physiques de barrière avec la circulation choroïdienne, des propriétés optiques dans la transduction du signal lumineux et des propriétés métaboliques d'échange hydroélectrique, d'échange d'oxygène, de stockage de la vitamine A, et enfin, de phagocytose des articles externes des photorécepteurs.

La BHRe a ainsi pour rôle principal de contrôler les échanges hydro-ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'œil et en limitant le passage de substances toxiques. Dans une moindre mesure, la membrane limitante externe (MLE) participe également à la fonction de barrière externe. Elle limite en effet la diffusion de fluides entre l'espace sous-rétinien et la rétine interne par l'intermédiaire de jonctions cellulaires entre cellules de Müller et photorécepteurs.

En condition physiologique, une des voies principales de drainage du liquide rétinien repose sur sa résorption par l'EPR et son élimination vers la choroïde. Ces flux à travers la BHRe reposent sur des canaux hydro-ioniques actifs et strictement régulés, qui contribuent à l'homéostasie et la transparence optique des milieux rétiniens ⁽⁷⁰⁾.

Le transport d'ions chlore et d'ions potassium par les cellules de l'EPR est à l'origine d'un flux hydrique transépithélial. En effet, l'absorption d'ions par l'EPR s'accompagne d'un transport hydrique. La vitesse de transport de l'eau via les cellules de l'EPR est estimée entre 1,4 et 11 $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{heure}$ ⁽⁷¹⁾. L'absorption de fluide repose sur des mécanismes complexes se produisant au niveau des cellules de l'EPR, impliquant le transport d'ions chlore Cl^- , l'activité de pompes $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$, de canaux ioniques Ca^{2+} dépendants et volume dépendants, et de l'adénosine monophosphate (AMP) cyclique. Une altération de ces mécanismes ou leur dysfonctionnement, ainsi que les mécanismes de dérégulation par des facteurs locaux ou systémiques conduisent à la formation de l'OM. Dans certaines conditions pathologiques, comme la rétinopathie diabétique, des modifications dans l'expression des protéines de surface et des pompes Na^+/K^+ ont été démontrées au niveau de l'EPR ⁽⁷²⁾. Dans certaines pathologies inflammatoires, l'accumulation de liquide sous-rétinien résulterait d'une altération des transports de fluide et d'ions à travers l'EPR du fait d'altérations fonctionnelles des cellules de l'EPR.

La déstabilisation des jonctions serrées peut également aboutir à la perte d'intégrité rétinienne, cependant les mécanismes moléculaires impliqués dans cette altération lors des processus inflammatoires restent encore mal compris.

En conclusion, les œdèmes maculaires résultent de mécanismes intriqués impliquant des altérations des BHR interne et externe. Diverses situations pathologiques associées à une altération de ces structures conduisent à un œdème maculaire. La compréhension précise des mécanismes impliqués permettrait de mieux cibler les traitements disponibles et d'identifier de nouveaux agents pharmacologiques pour le traitement des œdèmes maculaires.

3. Homéostasie de la rétine

Les cellules de Müller jouent un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie rétinienne. La cellule gliale de Müller (CGM) est la principale cellule gliale de la rétine. Dans une rétine saine, la CGM participe au maintien de l'homéostasie rétinienne grâce à l'élimination rapide des fluides vers les vaisseaux rétiniens et le vitré. Les CGM sont des cellules gliales radiales spécialisées qui s'étendent sur toute l'épaisseur de la rétine et sont en contact avec tous les corps cellulaires des neurones de la rétine (Figure 4). Ainsi, les CGM constituent un lien anatomique entre les neurones rétiniens et les compartiments (les vaisseaux sanguins rétiniens, le vitré, et l'espace sous-rétinien) avec lesquels elles échangent des molécules.

Dans la rétine saine, les CGM participent notamment à la régulation du flux sanguin rétinien⁽⁷³⁾ par l'intermédiaire des canaux potassium dépendant Kir 4,1 et des canaux aqueux d'aquaporine 4, et contribuent à la formation et au maintien de la BHR par leur proximité avec les vaisseaux rétiniens⁽⁷⁴⁾.

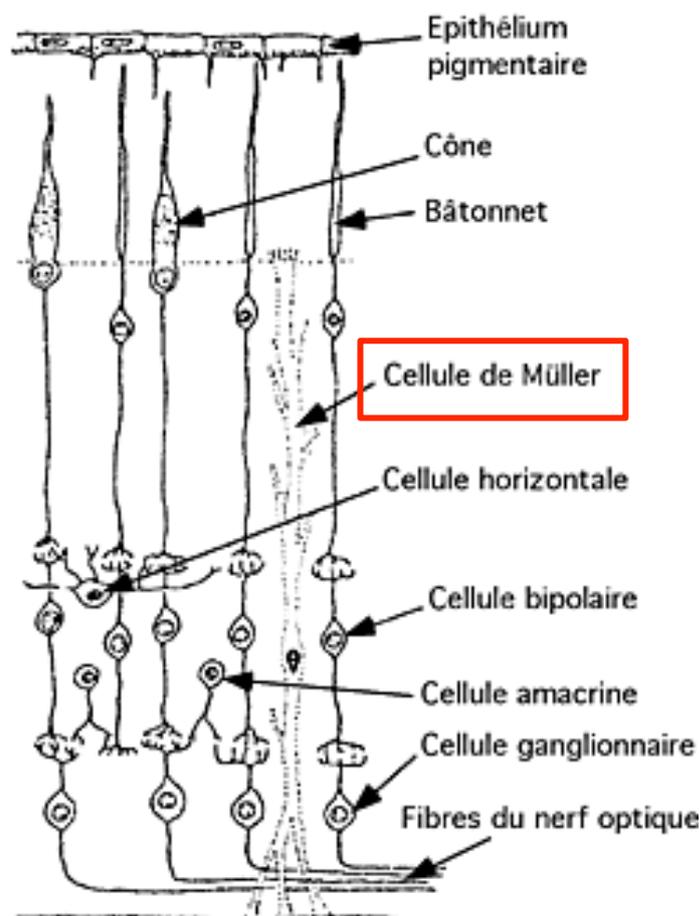


Figure 4: Cellules de Müller. Schéma des connexions synaptiques de la rétine. Les cellules de Müller sont des cellules gliales radiales qui s'étendent sur toute l'épaisseur de la rétine en contact avec les corps cellulaires rétiniens.

Dans des conditions pathologiques et sous l'influence de facteurs inflammatoires, les canaux potassiques et aqueux transmembranaires des CGM sont altérés, ce qui diminue l'élimination de fluide et de potassium vers la circulation générale et contribue à une ballonnisation des CGM, prémice de la formation de l'OM.

En conclusion le développement d'un OM dépend de deux paramètres : le flux de liquide entrant dans le parenchyme rétinien à travers les parois des vaisseaux devenus perméables et le taux de réabsorption de fluide à partir du tissu rétinien vers la circulation sanguine par l'EPR et les CGM. L'OM peut être causé par une rupture de la BHRi (fuites vasculaires provoquant un œdème extracellulaire) et/ou par un gonflement des CGM (œdème intracellulaire). Le gonflement des CGM semble également impliqué dans le développement de l'OM cystoïde, dans lequel les logettes kystiques souvent visibles en angiographie correspondraient aux CGM ballonnées^(75,76). Le transport d'eau au travers des CGM est couplé à des courants K^+ . En conditions pathologiques d'œdème maculaire, il semblerait qu'il existe une délocalisation des canaux aqueux et potassiques ne permettant plus l'élimination d'eau et de potassium de l'intérieur des CGM vers les vaisseaux rétiniens et le vitré entraînant un gonflement des CGM⁽⁷⁷⁾.

B. Physiopathologie du syndrome d'Irvine-Gass

L'origine précise du syndrome d'Irvine-Gass reste encore imprécise à ce jour. Il est cependant désormais reconnu que l'inflammation joue un rôle majeur dans le développement du syndrome d'Irvine-Gass⁽⁵⁰⁾. Un certain nombre d'études ont retrouvé une majoration du taux de cytokines pro-inflammatoires dans l'humeur aqueuse et le vitré des patients opérés de chirurgie de la cataracte, même en l'absence de rupture capsulaire, mais ce taux est plus élevé en cas de complications peropératoires. De nombreux médiateurs pro-inflammatoires comme les prostaglandines, des cytokines (l'interleukine 1β ou IL- 1β , IL-6, et le monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)⁽⁷⁸⁾) et d'autres médiateurs de l'inflammation (sérotonine, bradykinine, histamine, substance P) joueraient un rôle essentiel dans la genèse des OM post-opératoires.

Parmi ces cytokines, les prostaglandines qui sont des métabolites de l'acide arachidonique, obtenues à partir de phospholipides membranaires par action de la phospholipase A2 (sécrétée en réponse à une agression tissulaire) sont considérées comme ayant un rôle prépondérant, ce pour quoi elles sont la cible de deux traitements majeurs du syndrome d'Irvine-Gass, à savoir les AINS, qui inhibent les

cyclo-oxygénases responsables de leur formation, et les corticoïdes, qui inhibent quant à eux la formation de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines.

Les prostaglandines entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, altèrent la barrière hémato-rétinienne et ce faisant contribuent à la constitution de l'œdème maculaire. De plus, elles activent la migration des leucocytes. De ce fait, les AINS et les corticoïdes visent à restaurer l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne en diminuant leur production. D'autres substances pro-inflammatoires sont également libérées : le platelet-activating factor (PAF) et les leucotriènes⁽⁷⁹⁾.

D'autres médiateurs sont impliqués dans la constitution de l'œdème maculaire. Le VEGF a aussi été incriminé, puisque l'on en retrouve à des taux importants en post-opératoire dans l'humeur aqueuse ou le vitré des patients opérés de cataracte. Ces médiateurs seraient libérés par le tissu irien lésé lors des manipulations intraoculaires au moment de la chirurgie de la cataracte (le rôle protecteur de la capsule postérieure ayant déjà été décrit dans la littérature)⁽⁸⁰⁾. Ceci explique l'avènement récent et l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement des œdèmes maculaires cystoïdes du pseudophaque, avec une efficacité qui a été démontrée dans des études sur lesquelles nous reviendrons par la suite.

En 2013, Ersoy et al. ont quantifié l'inflammation oculaire après chirurgie de la cataracte à l'aide du tyndallomètre laser. Ils ont retrouvé une différence significative entre les yeux pseudophaques présentant un œdème maculaire versus les yeux pseudophaques sans œdème maculaire ($p < 0.0001$; médiane de 22.55 vs. 11.00 photon counts per millisecond (pc/ms)) mais également entre les yeux sains et indemnes de toute chirurgie intra oculaire et les yeux pseudophaques sans œdème maculaire ($p < 0.0001$; médiane de 11.00 vs. 3.52 pc/ms) (augmentation significative des résultats bien corrélés à la concentration en protéines dans l'humeur aqueuse, indirectement liée à une atteinte de la barrière hémato-aqueuse)⁽⁸¹⁾. Ces molécules pro-inflammatoires augmenteraient donc la perméabilité au liquide extracellulaire en rompant tout d'abord la barrière hémato-aqueuse, puis diffuseraient à travers le vitré jusqu'à la rétine ouvrant les jonctions serrées intercellulaires des cellules endothéliales et de l'épithélium pigmentaire (rupture de la BHRi et de la BHRe)⁽³⁶⁾. L'efficacité des AINS en prévention primaire soutient cette hypothèse⁽⁸²⁾.

Une autre hypothèse physiopathogénique avancée dans le syndrome d'Irvine-Gass est celle d'interactions vitréo-maculaires qui seraient à l'origine d'une rupture mécanique de la barrière hémato-rétinienne et donc de la survenue d'un œdème maculaire^(83,84). Cette hypothèse a été le rationnel du recours à la vitrectomie chez les patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass

réfractaire aux traitements médicaux classiques. Néanmoins, un décollement postérieur du vitré complet sans traction vitréo-maculaire est une observation fréquente en présence d'un syndrome d'Irvine-Gass ce qui tend à contredire cette hypothèse.

Enfin, les phototraumatismes de l'EPR peuvent causer une rupture de la BHRé et ainsi engendrer un OM. Deux mécanismes sont avancés : des lésions thermiques par absorption de la lumière par l'EPR pendant la chirurgie et/ou des lésions photochimiques causées par la lumière du microscope opératoire. La phototoxicité du rayonnement ultraviolet (UV) serait en partie liée à l'ablation du cristallin protecteur, entraînant une formation de radicaux libres et de prostaglandines. Cette hypothèse est controversée, l'utilisation de filtre anti-UV sur le microscope opératoire ⁽⁸⁵⁾ ne semblant pas protéger de la survenue d'un OM post-opératoire.

En conclusion, les mécanismes à l'origine du syndrome d'Irvine-Gass sont encore incomplètement élucidés. On connaît les facteurs de risque et le terrain prédisposant à la survenue de ce syndrome, tels l'existence d'un diabète, d'un antécédent d'uvéïte, ou la survenue d'une complication peropératoire (rupture capsulaire avec issue de vitré), qui incitent à une surveillance particulière en post-opératoire et à une prophylaxie primaire par AINS le plus souvent ⁽⁸⁶⁾. Néanmoins, ce syndrome survient en pratique courante beaucoup plus fréquemment chez des patients pour lesquels la chirurgie s'est parfaitement déroulée et qui ne présentaient aucun facteur de risque. Dans tous les cas, du fait de la physiopathologie encore incertaine de ce syndrome, il n'existe pas de consensus sur la thérapeutique, le seul consensus portant sur la prophylaxie primaire en post-opératoire basée sur la prescription des AINS en fonction des facteurs de risque d'Irvine-Gass ⁽⁸⁶⁾.

Après avoir réalisé un rappel sur la définition ainsi que sur les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome, nous aborderons les méthodes diagnostiques cliniques et paracliniques.

IV. Diagnostic clinique et paraclinique

A. Présentation clinique

Le diagnostic du syndrome d'Irvine-Gass doit être évoqué devant tout tableau de récupération fonctionnelle imparfaite dans les suites d'une chirurgie endo-oculaire ^(4,24).

L'interrogatoire permet d'orienter le diagnostic. Plusieurs signes fonctionnels en rapport avec la pathologie inflammatoire peuvent apparaître en moyenne 4 à 12 semaines après la chirurgie. Dans certains cas, ces symptômes peuvent être plus tardifs. L'œdème maculaire post-chirurgical peut également être initialement totalement asymptomatique et est alors mis en évidence à l'aide de l'imagerie rétinienne.

1. *Signes fonctionnels*

L'acuité visuelle peut être normale dans le cadre d'un œdème maculaire post-chirurgical. Cependant, on observe régulièrement une baisse d'acuité visuelle de loin et de près. Il semble d'ailleurs exister une plus grande corrélation entre les performances de lecture et l'importance de l'OM qu'avec l'acuité visuelle de loin ⁽⁸⁷⁾. En l'absence de traitement et dans les formes chroniques de syndrome d'Irvine-Gass, cette baisse d'acuité visuelle peut devenir irréversible, résultant d'une dégénérescence de la rétine neurosensorielle et d'une atrophie de l'EPR.

D'autres symptômes peuvent être décrits. Une irritation de l'œil associée, un certain degré de photophobie sont parfois ressentis par les patients. Certains patients peuvent rapporter la présence d'un syndrome maculaire avec la présence d'un scotome central, de phosphènes centraux, des métamorphopsies ou encore de micropsies.

2. *Examen biomicroscopique*

L'examen du segment antérieur peut montrer une discrète hyperhémie conjonctivale associée parfois à un cercle périkératique. Un effet Tyndall, en général minime, peut être visualisé en chambre antérieure. L'examen du segment antérieur devra également rechercher de manière assidue des arguments en faveur de complications opératoires passées inaperçues tels que la présence d'une rupture capsulaire, d'une issue de vitré, la persistance de masses cristalliniennes, une désinsertion zonulaire, un défaut de positionnement de l'implant de chambre postérieure ou encore la présence

d'une incarceration irienne.

L'examen du fond de l'œil recherchera la présence d'un œdème maculaire qui sera suspecté devant la perte du reflet fovéolaire associée à une convexité de la ligne de profil antérieur de la macula lors de l'éclairage en fente oblique fine. Une visibilité directe des logettes est parfois obtenue en rétro-illumination en utilisant un éclairage indirect avec un fort grossissement sur la lampe à fente. La présence d'une hyperhémie papillaire est parfois également associée aux manifestations cliniques plus typiques.

B. Imagerie de l'œdème maculaire inflammatoire

1. Tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique spectral-domain (SD-OCT) peut être considérée aujourd'hui comme l'examen clé pour le dépistage, le diagnostic et le suivi de l'OM post-opératoire. Cet examen est devenu un complément indispensable à l'examen du fond d'œil compte tenu de sa capacité à visualiser différentes anomalies rétinochoroïdiennes parfois infracliniques.

L'OCT est incomparablement plus sensible qu'un examen du fond d'œil même attentif pour détecter et quantifier l'OM. L'OCT permet en outre de cartographier les épaisseurs rétiniennes. De plus, la reproductivité est excellente et permet de suivre l'évolution de cet œdème. Enfin, il s'agit d'un examen non invasif et sans risque contrairement à l'angiofluorographie.

On définit habituellement quatre aspects différents d'œdème maculaire, qui ont été également décrits dans l'OM diabétique :

- épaissement péricentral (EPC) ;
- épaissement maculaire diffus sans fluide (EMD) (Figure 5) ;
- présence de fluide intra-rétinien avec ± logettes cystoïdes (OMC) (Figure 6) ;
- présence de fluide sous rétiniens ou décollement séreux rétinien (DSR) isolé ou associé à la présence de fluide intra-rétinien (Figure 7).

L'EPC et l'EMD sont caractérisés par une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) avec une désorganisation de la structure rétinienne, mais sans élément hyporéfléctif. Dans des études d'OM en lien avec des uvéites, il a été rapporté que l'EMD est l'aspect de l'œdème le plus fréquemment retrouvé dans 26 à 54% des yeux atteints^(88,89).

Dans ces cas d'épaississements péri-centraux ou diffus, c'est l'OCT systématiquement réalisée avec analyse du mapping qui permettra de mettre en évidence cet épaississement périfovéolaire en étudiant les valeurs des épaisseurs autour des 1000 microns centraux. Ces valeurs doivent être supérieures à 370 microns avec les nouvelles générations d'OCT (Figure 5).

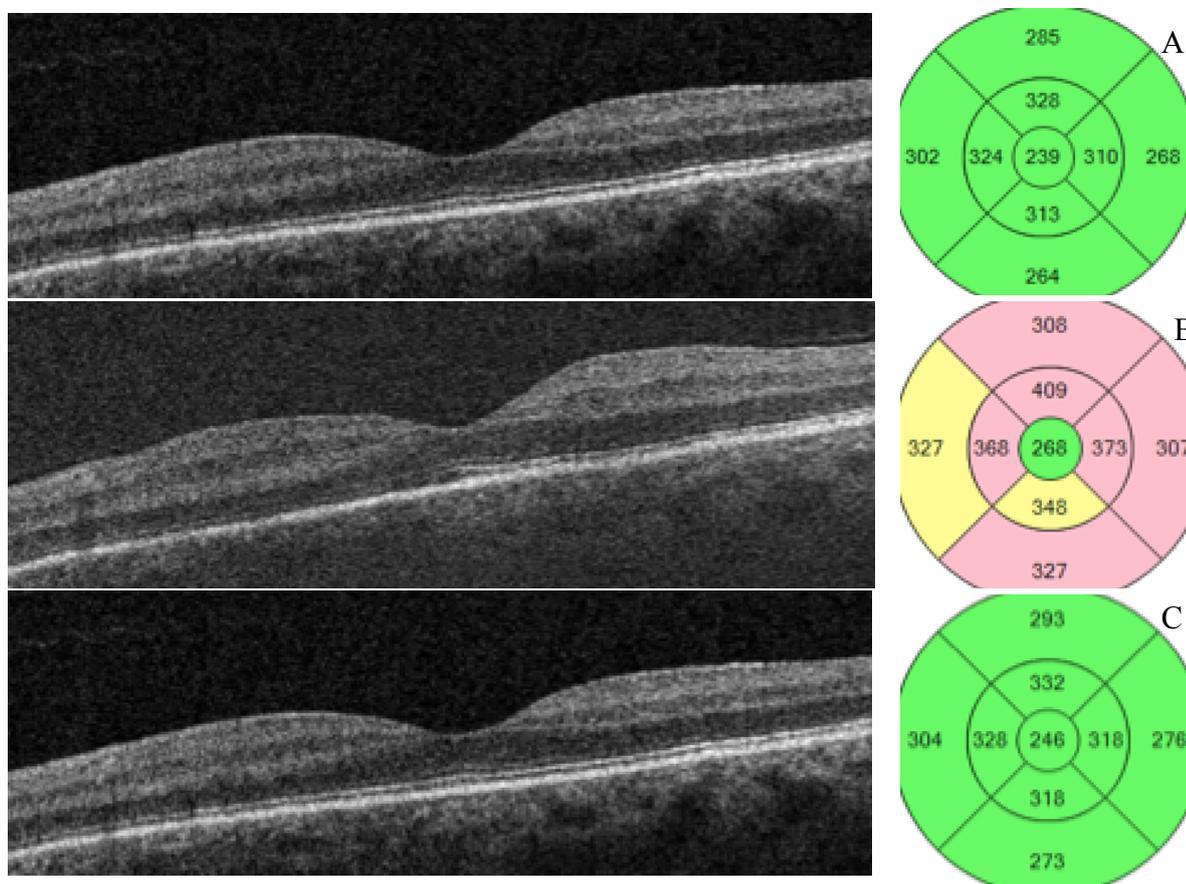


Figure 5: Illustration d'un syndrome d'Irvine-Gass caractérisé par un épaississement maculaire diffus (EMD) sans fluide intra rétinien à l'aide du SD-OCT avec cartographie associée. A: mesure pré-opératoire retrouvant un profil fovéolaire normale. B: épaississement maculaire diffus visible sur la coupe en scan B associé à majoration de l'épaisseur maculaire centrale et péricentrale visible sur la cartographie autour des 1000 microns centraux. C: résolution du syndrome d'Irvine-Gass à 3 mois après traitement local.

L'OMC quant à lui est caractérisé par un épaissement maculaire associé à la présence d'éléments hyporéfectifs intra-rétiens bien définis correspondant à du fluide extracellulaire présent soit au niveau de la couche pléxiforme externe soit au niveau de la couche nucléaire interne. Ces espaces réalisent, lorsqu'ils sont volumineux, des logettes cystoïdes (Figure 6).

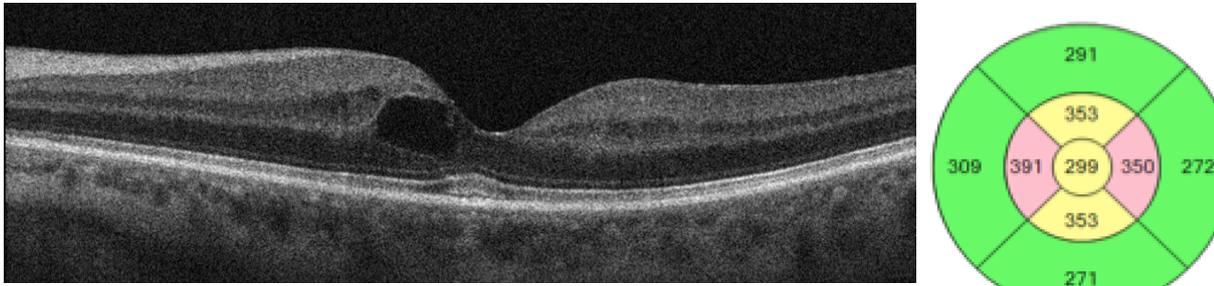


Figure 6: Œdème maculaire cystoïde visible en SD-OCT : Présence de fluide intra-rétinien survenu 6 semaines après chirurgie de la cataracte non compliquée. La cartographie montre un épaissement diffus péri-maculaire avec une majoration de l'épaisseur maculaire supérieure à 370 microns prédominant en nasal de la fovéa.

L'autre présentation plus rare d'OM post-opératoire est le DSR (Figure 7). Il est caractérisé par la présence d'un espace vide, hyporéfectif, entre la rétine neurosensorielle et l'EPR et la choriocapillaire sous jacente. Il n'est pas toujours associé à un épaissement maculaire, ni à la présence de logettes d'œdème intra-rétinien (OIR). Dans les cas d'OM uvéïtiques, il représente 14 à 28% des OM selon les études ^(88,90). Toujours dans le cadre des uvéïtes et des OM inflammatoires, d'autres études ont montré que le DSR pouvait exister seul et que ce DSR semblait apparaître dans les stades initiaux d'OM et se caractériserait par une moins bonne acuité visuelle que les autres types d'œdèmes ⁽⁹¹⁾.

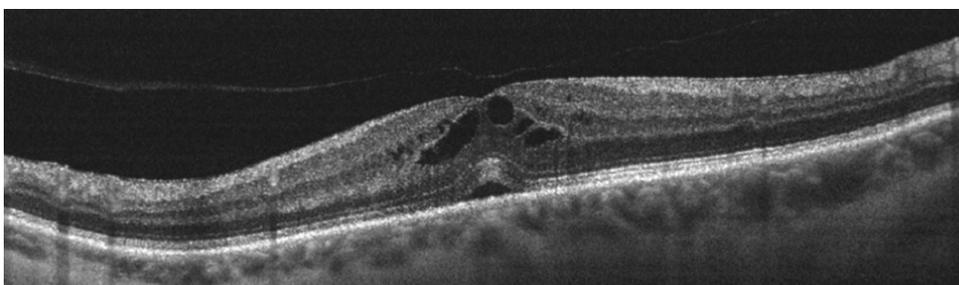


Figure 7: Syndrome d'Irvine-Gass avec atteinte mixte visible en SD-OCT : Présence de fluide intra-rétinien associé à la présence d'un décollement séreux rétinien minime rétrofovéolaire.

Récemment, Fleissig et al. ont rapporté l'utilité d'acquisition en mode EDI afin de mesurer l'épaisseur choroïdienne chez des patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass. Ils ont montré que les yeux atteints présentaient une augmentation significative de l'épaisseur choroïdienne le jour du diagnostic de l'OM en comparaison des mesures réalisées après disparition de l'œdème (respectivement 258 ± 83 microns et 215 ± 79 microns ($p<0,001$))⁽⁹²⁾. Cette donnée supplémentaire renforce l'hypothèse principale selon laquelle l'origine du syndrome d'Irvine-Gass est principalement inflammatoire.

La réalisation de clichés en OCT en face peut également apporter des arguments pour le diagnostic des OM post-chirurgicaux. L'OCT en face, passant par la couche plexiforme externe et la couche nucléaire interne, montre l'étendue et la localisation précise des logettes d'œdème. Par ailleurs, l'examen de la couche ellipsoïde est très utile pour objectiver une éventuelle atteinte des photorécepteurs (zone d'interruption de l'ellipsoïde).

Grâce à sa sensibilité, l'OCT permet la reconnaissance précoce de tous types d'OM même infracliniques. Du fait de cette grande sensibilité et reproductibilité, l'OCT permet d'appréhender l'effet d'un traitement sur l'OM et permet d'alerter le clinicien d'une nouvelle majoration de l'OM avant que celle-ci ne se traduise sur le plan fonctionnel, conduisant alors à une adaptation rapide du traitement.

2. Angiographie

L'angiofluorographie a constitué pendant longtemps le seul moyen paraclinique permettant de diagnostiquer un OM avant l'avènement de l'OCT.

Dès 1966, Gass et Norton ont été les premiers à rapporter les modifications angiographiques après chirurgie de la cataracte. Ils ont rapporté la présence d'une fuite de colorant d'abord périfovéolaire puis d'extension à la fois centrifuge et centripète de manière variable pour prendre un aspect stellaire ou pétalloïdes aux stades plus tardifs. Gass et Norton ont également rapporté la présence d'une imprégnation papillaire dans de nombreux cas (13 cas sur 44 patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass)^(2,3). La présence d'une diffusion papillaire est une aide précieuse au diagnostic différentiel de l'OM du diabétique qui habituellement ne s'accompagne pas d'anomalie papillaire visible en angiofluorographie.

Bien que l'angiographie ne soit plus l'examen clé pour le diagnostic de l'œdème maculaire post-opératoire, elle représente une étape fondamentale pour le diagnostic différentiel de cette affection.

L'examen de la périphérie rétinienne permet d'éliminer une vascularite ou des territoires d'occlusion

capillaire témoignant d'une autre étiologie (vasculaire ou uvéite postérieure) nécessitant alors la réalisation d'un bilan étiologique complet.

Au cours des OM prolongés, l'atrophie de l'EPR sous-jacent de la rétine neurosensorielle va prendre la forme d'une hyperfluorescence précoce par effet fenêtre qui sera présente au cours de toute la séance angiographique et non accompagnée d'une diffusion tardive de colorant.

Dans le cadre de l'imagerie multimodale, d'autres acquisitions peuvent être réalisées, précédant l'injection de colorant :

- l'autofluorescence du fond d'œil peut retrouver une atténuation de l'hypoautofluorescence fovéolaire avec visualisation des logettes cystoïdes centrales isoautofluorescentes (Figure 8) ;
- les clichés monochromatiques en lumière bleue retrouve une modification de répartition du pigment xanthophylle en lien avec la présence de logettes cystoïdes.

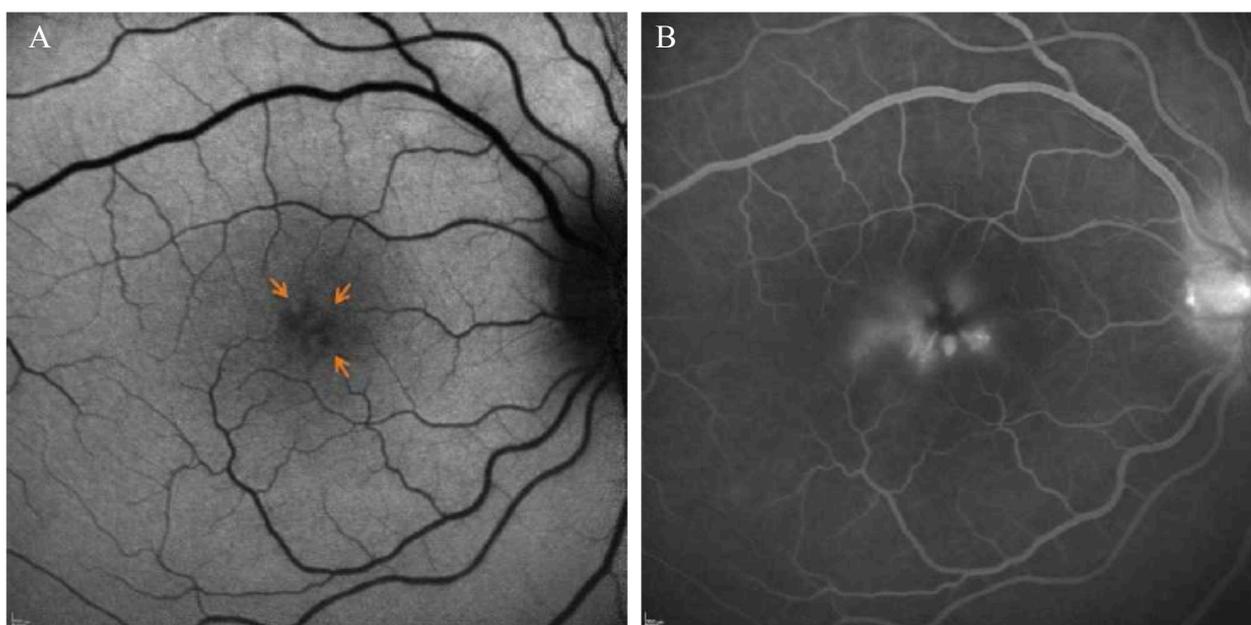


Figure 8: Clichés en autofluorescence (A) et après injection de fluorescéine dans le cadre d'un syndrome d'Irvine-Gass (B). Le cliché en autofluorescence retrouve la présence de logettes d'œdème isoautofluorescence. Après injection de fluorescéine, présence d'un remplissage précoce des logettes associé à une minime diffusion papillaire (D'après le rapport de la SFO 2016. Œdèmes maculaires).

L'angiographie au vert d'indocyanine n'est pas indispensable au diagnostic d'OM post-chirurgical. Cet examen s'avère néanmoins important en cas de doute diagnostique afin de rechercher des arguments en faveur d'une atteinte choroïdienne à type de néovascularisation ou de choroïdite inflammatoire.

3. OCT angiographie

L'apport de l'OCT angiographie n'aura pas un impact aussi majeur que cela a pu l'être pour d'autres pathologies maculaires. L'aspect initial de l'œdème ne diffère pas significativement de l'aspect des OM compliquant les pathologies vasculaires rétiniennes. Il apparaît également sous forme de logettes hyporéfléctives dépourvues de capillaires sur les différents niveaux de segmentation. La guérison de l'OM, dans les mois qui suivent l'intervention, semble dans ce cas s'accompagner d'une restitution de l'anatomie normale des capillaires contrairement à ce que l'on peut observer dans certains OM d'autres étiologies (Figure 9).

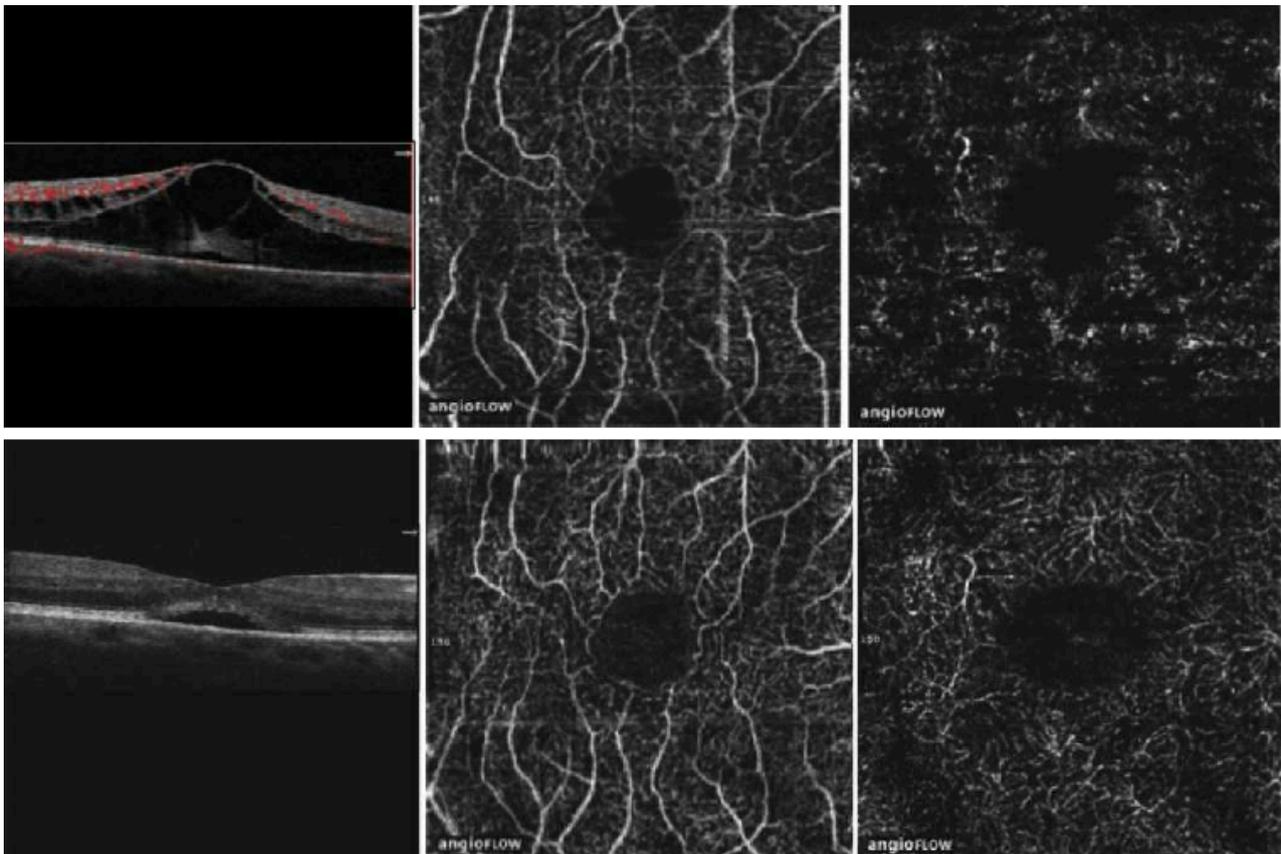


Figure 9: OCT angiographie d'un syndrome d'Irvine-Gass à 1 mois (supérieur) et 3 mois après traitement (en inférieur). Initialement, le plexus capillaire superficiel semble d'aspect normal, tandis que le plexus capillaire profond est moins bien identifié avec présence de logettes visualisées sous la forme d'espaces hyporéfléctifs dépourvus de capillaires au centre de la macula. Trois mois après traitement local, les logettes d'œdème se sont asséchées, mais il persiste un décollement séreux rétinien. L'architecture des plexus capillaires superficiel et profond semble quasiment normalisée.

V. Traitement du syndrome d'Irvine-Gass

Nous allons maintenant aborder les différents traitements proposés. Seuls les anti-inflammatoires non stéroïdiens possèdent une AMM dans cette indication. Les autres thérapeutiques habituellement utilisées telles que l'acétazolamide, les anti-VEGF, les immunosuppresseurs, ou encore les corticoïdes dont l'implant de dexaméthasone à libération prolongée qui a été l'objet de travaux par notre équipe sont hors AMM. Enfin la chirurgie peut être une alternative intéressante dans certains cas d'OM post-opératoire.

Cette démarche thérapeutique ne s'applique bien évidemment qu'aux syndromes d'Irvine-Gass persistants. Comme nous l'avons vu, une grande majorité de ces syndromes restent asymptomatiques et évoluent spontanément de manière favorable.

La difficulté principale dans l'établissement d'un schéma thérapeutique de référence de cette pathologie est le manque de données dans la littérature. En effet, du fait de la faible incidence des œdèmes maculaires post-opératoires, et de son évolution souvent spontanément favorable, la plupart des études portant sur le sujet sont rétrospectives, concernent de faibles effectifs, sont non randomisées et non contrôlées ; il est donc difficile dans ce contexte de comparer les cohortes de patients et les différents traitements entre eux. De plus, il existe une grande hétérogénéité des patients entre les études, rendant encore plus difficile cette comparaison, notamment sur la durée de dévolution de cet œdème.

Tous ces éléments rendent compte de la difficulté de faire émerger un consensus sur la prise en charge thérapeutique de cette pathologie, dont nous allons néanmoins essayer de dresser un tableau des perspectives thérapeutiques.

A. Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont montré leur intérêt à la fois dans le traitement préventif de l'œdème maculaire post-opératoire mais également dans le traitement curatif. L'utilisation des anti-inflammatoires dans le traitement du syndrome d'Irvine-Gass repose sur l'hypothèse physiopathologique selon laquelle les prostaglandines jouent un rôle important dans la genèse de l'œdème. La synthèse des prostaglandines est catalysée par les cyclo-oxygénases, dont il existe deux isoformes, COX-1 qui est ubiquitaire, et COX-2, dont l'expression est limitée à certains

tissus dont la rétine. La forme COX-2 est particulièrement incriminée dans le développement de certaines rétinopathies œdémateuses. En inhibant la voie des cyclo-oxygénases, les AINS inhibent la production de prostaglandines. Certains AINS peuvent aussi avoir un effet sur d'autres médiateurs. Le diclofénac, par exemple, inhibe la formation de leucotriènes qui amplifient l'infiltration cellulaire durant la réaction inflammatoire ⁽⁹³⁾. Les AINS sont aussi impliqués dans le mouvement transmembranaire du chlorure, avec pour conséquence des flux à travers l'EPR.

1. Traitement préventif de l'œdème maculaire post-opératoire par AINS

Plusieurs études viennent étayer l'hypothèse d'une efficacité des AINS topiques dans la prévention du syndrome d'Irvine-Gass en comparaison d'une prescription d'anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) topiques ou de placebo.

Asano et al. ont réalisé une étude sur 142 yeux et ont retrouvé une incidence d'OMC angiographiques 5 semaines après chirurgie de cataracte de 18% dans le groupe traité par collyres AINS (diclofénac) versus 58% dans le groupe traité par AIS (bétaméthasone) ⁽⁹⁴⁾.

Yavas et al. ont retrouvé une incidence d'OMC angiographiques également après phakoémulsification respectivement de 0% après instillation de collyres AINS en pré et post-opératoire (indométacine), de 18% en cas d'instillation de collyres AINS en post-opératoire uniquement et de 32% après instillation de collyres AIS en post-opératoire ⁽⁹⁵⁾.

De leur côté, Wittpenn et al. ont rapporté une baisse d'acuité visuelle après chirurgie de la cataracte chez 0% de patients après traitement pré et post-opératoire d'AINS (kétorolac) associé à un collyre AIS en post-opératoire (prednisolone) versus 1,8% pour les patients traités uniquement par collyres AIS (prednisolone) en post-opératoire ⁽⁹⁶⁾. Shorstein et al. ont eux aussi rapporté que l'utilisation d'un collyre AINS préventif en combinaison d'un collyre stéroïde été associée à une meilleure réduction du risque d'OM avec baisse d'acuité visuelle, en comparaison de l'utilisation d'un collyre stéroïde seul ⁽⁹⁷⁾.

Singh et al. ont quant à eux montré une efficacité dans la prévention de l'OM post-chirurgie de cataracte chez les patients diabétiques traités en pré et post-opératoire par népafénac versus le groupe placebo (3.2% versus 16.7%; $p < 0.001$) ⁽⁹⁸⁾.

Rosetti et al. dans une méta-analyse de 20 études incluant 2898 yeux entre 1989 et 1995 ont retrouvé un effet bénéfique significatif d'un collyre AINS seul ou associé à un collyre AIS pour prévenir un OMC angiographique ou clinique ⁽⁹⁹⁾, ce que d'autres études ont confirmé par la suite ^(82,100). Une méta-analyse plus récente confirme la supériorité des AINS seuls sur les collyres stéroïdiens dans la

prévention de l'OM post-opératoire de la cataracte, sans préciser si les AINS sont tous équivalents dans cette prévention ⁽¹⁰¹⁾.

Les auteurs ne fournissent en outre aucun mécanisme pour étayer leur conclusion selon laquelle les AINS sont plus efficaces que les corticostéroïdes pour prévenir l'OM. Les propriétés anti-inflammatoires des AINS entraînent l'inhibition de la production de prostaglandines, mais les corticostéroïdes inhibent également cette production, en plus de réguler un grand nombre d'autres facteurs inflammatoires. Un effet thérapeutique plus important des AINS et des corticostéroïdes peut être facilement expliqué par un effet additif plutôt que synergique de 2 médicaments anti-inflammatoires ⁽¹⁰²⁾.

Alors que plusieurs séries ont rapporté le bénéfice d'un traitement pré-opératoire par AINS dans la prévention de l'OM opératoire, Donnenfeld et al. ont quant à eux évalué l'effet de différents régimes de traitements pré-opératoires par kétorolac 0,4% sur la survenue de cet OM. Trois groupes de patients ont bénéficié d'un traitement pré-opératoire de kétorolac 3 jours, 1 jour ou 1 heure avant la chirurgie suivi de 4 semaines de traitement alors que le groupe contrôle a reçu un traitement placebo en pré-opératoire et en post-opératoire pour 4 semaines. Les 4 groupes bénéficiaient également d'un traitement topique par collyres stéroïdes en post-opératoire.

À deux semaines, les groupes ayant bénéficié d'un traitement pré-opératoire 1 jour ou 3 jours avant ont eu une meilleure récupération visuelle mais cette différence n'a pas été retrouvée à 3 mois. Les auteurs ont conclu que l'utilisation pré-opératoire d'AINS topiques la veille de la chirurgie permettait une récupération visuelle plus rapide sans avoir d'effet à long terme.

Modjtahedi et al. ont publié en 2017 une grande série sur 89731 patients ayant évalué l'efficacité des AINS en post-opératoire dans la prévention du syndrome d'Irvine-Gass ⁽¹⁰³⁾. Ils ont rapporté une différence significative de prévalence entre le groupe traité par AINS + stéroïdes versus le groupe traité par stéroïdes seuls avec des prévalences respectivement de 1,3% et de 1,7%. Ils ont également montré que l'utilisation des AINS topiques était associée à une incidence d'Irvine-Gass plus faible chez les patients non diabétiques (risque relatif (RR) 0,68 (95% 0,58–0,72)) ou chez les patients diabétiques sans RD (RR 0,51 95% (0,32–0,82)). A l'opposé, l'utilisation des AINS topiques n'était pas associée à une diminution de l'incidence du syndrome d'Irvine-Gass chez les patients diabétiques atteints de RD (RR 1.06, 95% (0.81–1.38)).

Singh et al. ont eux rapporté le bénéfice d'un traitement par AINS (népafénac) versus placebo en prévention de l'OM post-opératoire dans une analyse post hoc sur 411 patients diabétiques avec RD

non proliférative (étude 1: 3.2% vs 16.7%; Odd Ratio OR =0,2 (0,1-0,5), $p=0.001$; étude 2: 5.0% vs 17.5%; OR=0,2 (0,1-0,8, $p=0,018$)⁽¹⁰⁴⁾.

Enfin plus récemment, des nombreux auteurs ont rapporté l'efficacité du bromfénac seul ou en association avec un collyre stéroïde dans la prévention de l'OM post-opératoire⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁹⁾. La molécule de bromfénac a été modifiée afin de la rendre plus lipophile pour améliorer sa pénétration intracornéenne, augmenter sa durée d'action et améliorer l'inhibition de la COX-2⁽¹¹⁰⁾. Elle présente une bonne pénétration oculaire avec des concentrations systémiques négligeables suite à une administration topique. Le bromfenac s'est révélé être de 3,7, 6,5 et 18 fois plus puissant en tant qu'inhibiteur de COX-2 que le diclofénac, l'amfénac et le kétorolac respectivement^(111,112). Il s'est avéré être un inhibiteur très puissant de la production de prostaglandines. Des études ont comparé le bromfénac à d'autres AINS dans la prévention de cet OM^(109,113). Seulement une série publiée par Cable et al. ont rapporté une augmentation significative du volume maculaire à 6 semaines dans le groupe népafénac versus le groupe bromfénac ($p=0.006$). De plus, le bromfénac était associé à une augmentation significative de la meilleure acuité visuelle corrigée à 6 semaines ($p=0.040$)⁽¹¹⁴⁾.

Cependant, toutes les études ne s'accordent pas à dire que les AINS sont efficaces dans la prévention du syndrome d'Irvine-Gass. Almeida et al. ont également rapporté l'effet d'un traitement par AINS dans la prévention du syndrome d'Irvine-Gass dans une étude prospective randomisée contrôlée contre placebo, en double aveugle. Ils ont comparé la prise topique de népafénac 0,1%, de kétorolac 0,5% et placebo chez des patients ayant subi une chirurgie non compliquée de cataracte par phakoémulsification. À noter que l'ensemble des patients a bénéficié d'un traitement associé par collyres stéroïdes pendant une semaine. À 4 semaines post-opératoires, ils n'ont pas retrouvé de différence significative d'épaisseur maculaire centrale évaluée par SD-OCT entre les 3 groupes de traitement et ont conclu que la prise d'AINS en post-opératoire chez des patients à faible risque d'Irvine-Gass ne semblait pas bénéfique ($p=0,259$)⁽¹¹⁵⁾. De même, Tzelikis et al. n'ont eux pas rapporté de bénéfices des AINS topiques en pré-opératoire (kétorolac 0.4% et népafénac 0.1%) dans la prévention de l'OM contre placebo (évaluation de l'EMC par SD-OCT à 4 semaines)⁽¹¹⁶⁾.

En France, deux AINS topiques ont obtenu l'AMM dans la prévention post-opératoire de l'OMC du pseudophaque ; le flurbiprofène (Ocufen[®]) avec une posologie de 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival toutes les 4 heures pendant 5 semaines, et le népafénac (Névanac[®]) avec une posologie de 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil opéré, 3 fois par jour, en commençant le jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis en continuant le jour de l'intervention et jusqu'à 60

jours suivant l'intervention sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention.

Quatre autres AINS peuvent être utilisés dans le cadre de l'AMM dans la prévention de l'inflammation en général déclenchée par la chirurgie ; le kétorolac (Acular[®]) avec une posologie recommandée de 1 à 2 gouttes 4 à 6 fois par jour pendant 21 jours en commençant 24 heures avant la chirurgie ⁽⁹⁶⁾ ainsi que l'indométacine (Indocollyre[®]) avec une posologie de 4 à 6 fois par jour et à débiter 24 heures avant la chirurgie . Ce dernier semble aussi efficace que le kétorolac mais présente une meilleure tolérance ⁽¹¹⁷⁾. Le bromfénac (Yellox[®]) est récent et présente l'avantage majeur de n'être instillé que deux fois par jour. Le traitement commence le lendemain de la chirurgie de la cataracte et ne dure que 2 semaines. Le dernier AINS collyre autorisé avec cette indication préventive en France est le diclofénac (Dicloced[®]), à la posologie de 3 à 5 fois par jour pendant 4 semaines maximum, en commençant 3 heures avant la chirurgie de la cataracte.

2. Traitement curatif de l'OM post-opératoire par AINS

Les AINS topiques sont devenus un traitement clé dans la prise en charge des OM post-opératoires et leur efficacité clinique a été montrée selon une analyse Cochrane. Sur les 7 études randomisées analysables (266 yeux), 4 études se sont intéressées aux OM chroniques de plus de 4 mois et 3 études aux OM aigus ⁽¹¹⁸⁾. Dans le cadre de l'OM chronique, une étude a évalué l'indométacine en administration orale et n'a pas retrouvé d'efficacité dans le traitement de l'OM. Dans le traitement des formes chroniques d'OM, 2 études en double insu, contre placebo, sans utilisation de corticoïdes, ont montré que le kétorolac 0,5 % en solution ophtalmique, instillé pendant 3 mois, améliore la vision de certains patients présentant un OMC après chirurgie de la cataracte ^(119,120). Dans les formes aiguës d'OM post-opératoire, les données sont contradictoires retrouvant soit une efficacité d'un collyre AINS seul (kétorolac ou diclofénac) soit l'absence d'efficacité d'un AINS (kétorolac) versus un placebo.

Ces traitements sont habituellement utilisés au stade initial de la maladie. Ils sont utilisés, seuls ou en association aux corticoïdes (auxquels ils sont parfois préférés du fait d'effets indésirables moindres et surtout car ils sont apparus dans certaines études comme restaurant de manière potentiellement plus efficace la barrière hémato-rétinienne), dans le traitement de l'œdème maculaire à la phase aiguë ⁽¹²¹⁾.

Les effets secondaires les plus fréquents consécutifs à l'instillation d'AINS topiques comprennent des brûlures passagères, des picotements et une hyperhémie conjonctivale. Les complications moins fréquentes comprennent les kératites ponctuées superficielles, les ulcérations cornéennes épithéliales,

la fonte cornéenne, un retard de cicatrisation et, de façon plus rare, une kératolyse infiltrante et ulcérante⁽⁹³⁾.

B. Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

L'acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (IAC). Expérimentalement, Marmor et al. avaient décrit dès 1982 son efficacité sur la résorption de l'œdème intra-rétinien et la disparition du fluide sous-rétinien⁽¹²²⁾.

L'effet bénéfique de ce traitement a été rapporté pour la première fois par Cox et al. dans le traitement de l'OMC d'origine variée⁽¹²³⁾. Par la suite, Wolfensberger et al., en 1994 puis en 1999, ont donné une explication pharmacologique à l'efficacité de l'acétazolamide qui agit sur la fonction pompe des cellules de l'épithélium pigmentaire en inhibant l'anhydrase carbonique située au pôle apical des cellules^(124,125).

Cette efficacité est rapide, apparaissant dans les quinze jours suivant le début du traitement, ce qui est un avantage par rapport aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens qui ont un délai d'efficacité plus long, de l'ordre de quatre à six semaines⁽¹²⁶⁾. Des études, sur de grands effectifs, ont été réalisées et corroborent l'intérêt de l'acétazolamide, à la posologie habituelle de 500 mg par jour en deux prises, dans le traitement des OM chroniques du pseudophaque associé à un traitement topique par AINS^(123,126).

Néanmoins, plusieurs limites sont à souligner. D'une part, la tolérance générale du traitement peut être médiocre chez certains patients, d'autre part il existe une toxicité rénale du médicament imposant une surveillance régulière de la fonction rénale chez les patients et contre-indiquant le traitement chez les insuffisants rénaux. Enfin, il peut exister un effet rebond à l'arrêt du traitement⁽¹²⁷⁾, ce qui impose une décroissance progressive pour éviter toute récurrence. Par ailleurs ce traitement est utilisé hors AMM dans cette indication.

De plus, il apparaît que certaines personnes développent une tachyphylaxie aux IAC avec pour conséquence une diminution de l'efficacité du traitement après quelque temps⁽¹²⁸⁾. Les raisons de cette tachyphylaxie ne sont pas totalement élucidées mais elle pourrait être liée à la présence d'anticorps sériques anti-anhydrase carbonique⁽¹²⁹⁾.

C. Traitement par corticostéroïdes

1. *Généralités sur les corticostéroïdes*

Étant donnée la physiopathologie présumée du syndrome d'Irvine-Gass et le rôle prépondérant accordé aux médiateurs inflammatoires, la place des corticoïdes s'est rapidement imposée dans l'arsenal thérapeutique. En effet, les corticoïdes inhibent la synthèse des cytokines pro-inflammatoires en particulier les prostaglandines, mais aussi le TNF-alpha (tumor necrosis factor) et le PEDF (pigment epithelium derived factor) , en inhibant la phospholipase A2, qui est responsable de la formation d'un de leurs précurseurs, l'acide arachidonique ; ils inhibent également l'expression des molécules d'adhésion pro-inflammatoires et du VEGF, et contribuent à restaurer l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne en stabilisant les jonctions entre les cellules endothéliales. Ainsi, ils diminuent la perméabilité vasculaire à l'origine de la constitution de l'œdème maculaire.

De nombreuses voies d'administration des corticoïdes sont disponibles. Bien que l'efficacité des corticoïdes par voie générale a été rapportée dans certaines études anciennes, leur utilisation dans le cadre d'un œdème maculaire chronique post-opératoire, est abandonnée car à risque de nombreux effets indésirables systémiques (diabète cortico-induit, hypertension artérielle, ostéoporose...). L'administration topique des corticostéroïdes souvent en association des AINS topiques a également été décrite comme précisé précédemment. Ils peuvent pénétrer l'épithélium cornéen et atteindre la chambre antérieure. Cependant des complications potentielles de cette utilisation à type d'augmentation de la pression intraoculaire avec glaucome, une exacerbation des infections et des récurrences de kératites herpétiques peuvent en limiter l'utilisation au long cours⁽¹³⁰⁾. Nous nous intéresserons principalement aux corticoïdes en injection péri-oculaire et intra-vitréenne.

2. *Corticostéroïdes en injection péri-oculaire*

Les corticostéroïdes peuvent être administrés sous forme d'injections locales péri-oculaires, ce qui permet de déposer une dose importante de médicament offrant ainsi une libération plus durable et une diminution des effets secondaires systémiques. L'injection peut se faire par voie sous-conjonctivale (0,3 à 0,4 mL en moyenne) ou par voie sous-ténonienne (1 mL en moyenne) d'un corticoïde à libération prolongée tel que l'acétonide de triamcinolone. Le choix de l'une ou l'autre des voies péri-oculaires est possible, les deux voies étant

efficaces ; il n'y a pas de données comparatives randomisées entre ces deux voies d'administration. Dans le cas de l'injection sous-ténonienne, il est important que l'injection du médicament ait lieu dans l'espace sous-ténonien le plus postérieur possible afin de limiter le risque d'élévation de la pression oculaire étant loin des corps ciliaires ⁽¹³¹⁾. Thomas et al. ont démontré que l'injection sous-ténonienne pouvait permettre d'atteindre des concentrations de triamcinolone en intra-vitréen proches de celles obtenues avec injection intra-vitréenne, mais ce de façon très variable entre les patients ⁽¹³²⁾. En effet la présence de la barrière hémato rétinienne externe explique en grande majorité la moins bonne biodisponibilité qu'en injection intra-vitréenne.

Thach et al. ont montré l'efficacité des injections sous-ténoniennes de triamcinolone en terme d'acuité visuelle dans une série de 49 yeux présentant un syndrome d'Irvine-Gass ⁽¹³³⁾. Randazzo et al. ont rapporté l'efficacité d'injection sous-ténonienne de bétaméthasone dans le syndrome d'Irvine-Gass réfractaire ⁽¹³⁴⁾. Plus récemment, Carbonnière et al. ont évalué l'efficacité anatomique et fonctionnelle de 3 modalités d'administration loco-régionale de corticoïdes dans la prise en charge des œdèmes maculaires inflammatoires : l'injection sous-conjonctivale de triamcinolone, l'injection sous-ténonienne de triamcinolone et l'injection intra-vitréenne de dexaméthasone. Dans cette série, 13 patients (15%) présentaient un syndrome d'Irvine-Gass. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative entre les 3 groupes en terme d'efficacité anatomique et fonctionnelle au cours du suivi de 1 an. Ils ont cependant montré que le délai de récurrence semblait plus précoce dans les cas d'injections sous conjonctivales (4,8 mois) et sous-ténoniennes (5,5 mois) que dans les cas d'injection intra-vitréenne (IVT) d'Ozurdex[®] (5,8 mois) ⁽¹³⁵⁾.

Il est cependant important de considérer les effets secondaires de ces voies péri-oculaires qui comprennent un risque d'augmentation de la pression intraoculaire ou encore la formation de cataracte. Le risque d'augmentation de pression intraoculaire temporaire après injection sous-conjonctivale ou sous-ténonienne de triamcinolone est de l'ordre de 30 %, mais la plupart des ces hypertopies sont contrôlées par un traitement antiglaucomeux local ⁽¹³⁶⁾.

3. Corticostéroïdes en injection intra-vitréenne

De part une meilleure biodisponibilité du produit et un moindre passage systémique, la voie intra-vitréenne est devenue la voie de choix d'administration des corticoïdes. De nombreuses études ont été publiées et rapportent l'efficacité de la triamcinolone en intra-vitréen dans les syndromes d'Irvine-Gass réfractaires. Karacorlu et al. ont rapporté en 2003 un gain significatif d'acuité visuelle supérieur ou égal à trois lignes ETDRS chez 6 patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass évoluant depuis au moins 3 mois après une seule injection intra-vitréenne de triamcinolone, sans

récidive ou complication à 6 mois ⁽¹³⁷⁾. Koutsandra et al. ont eux aussi retrouvé une amélioration fonctionnelle et anatomique après une première IVT de triamcinolone chez 13 patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass évoluant depuis plus de 6 mois ⁽¹³⁸⁾. De même, Conway et al. ont eux aussi rapporté l'efficacité de la triamcinolone en intra-vitréen chez 8 patients dont la durée moyenne d'évolution de l'œdème était de 20 mois après injections répétées (variable entre une et cinq dans cette étude) avec un intervalle moyen de réinjections de 8 semaines ⁽¹³⁹⁾.

Cependant d'autres séries ont rapporté un délai d'action relativement réduit. Benhamou et al. dès 2003 sur une série de 3 patients ont rapporté que la principale limitation de l'utilisation de la triamcinolone en IVT dans le traitement des syndromes d'Irvine-Gass réfractaires était sa durée d'action limitée, avec récurrence de l'œdème maculaire et retour à l'acuité visuelle de départ en moyenne 2 à 4 mois après la première injection ⁽¹⁴⁰⁾. Conway et al. ont rapporté une tendance à la diminution de l'effet sur l'acuité visuelle chez les patients traités dont le suivi était plus prolongé, témoignant d'un possible épuisement de l'effet de la triamcinolone sur l'œdème maculaire ⁽¹³⁹⁾.

D'autres effets secondaires majeurs sont à prendre en considération avec notamment les risques d'hypertonie intraoculaire. Dans la littérature, il est décrit que près de 40% des patients vont présenter une hypertonie après une IVT de triamcinolone ^(141,142). Cette hypertonie peut apparaître dès la première semaine, avec un pic de survenue entre un et deux mois après l'injection, et dure en moyenne sept à neuf mois, étant de ce fait réversible. Elle répond le plus souvent aux traitements topiques anti-glaucomeux mais peut nécessiter une chirurgie filtrante dans 1 à 2% des cas.

Enfin, de nombreuses études ont rapporté la possible survenue de pseudo-endophtalmies à la triamcinolone, considérées comme de potentielles réactions inflammatoires et toxiques aux conservateurs (benzyl alcool) utilisés pour la préparation de la triamcinolone ⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾. Ces pseudo-endophtalmies, dont le risque de survenue varie en fonction des études entre 0,2% et 6,7%, miment des endophtalmies bactériennes vraies, dont elles se distinguent néanmoins par leur survenue précoce (dès deux jours après l'injection), indolore, et par la négativité des prélèvements bactériologiques. L'évolution est souvent favorable avec une récupération le plus souvent ad integrum de l'acuité visuelle après le traitement anti-inflammatoire approprié.

Wang CL et al. retrouvaient sur une petite série de patients traités pour des œdèmes maculaires d'origines diverses que le risque de pseudo-endophtalmie était plus important chez les patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass ⁽¹⁴⁵⁾.

Quant à l'endophtalmie infectieuse, elle est également légèrement plus fréquente après injection de triamcinolone par rapport aux autres dispositifs médicaux d'injection intra-vitréenne, soit entre 0,1%

et 1,6%, possiblement du fait de la préparation du produit. Elle est également souvent trompeuse, survenant en moyenne une semaine après l'injection, et est souvent indolore.

L'ensemble de ces données en font à ce jour un traitement limité dans l'œdème maculaire post-opératoire par ses effets indésirables oculaires (hypertonie, pseudo-endophtalmie), et surtout par son caractère transitoire.

Plus récemment se sont développés des médicaments à libération prolongée de corticoïdes. Ces dispositifs médicaux permettent de délivrer des concentrations efficaces de corticoïdes sur une durée plus longue tout en conservant le mode d'administration (voie intra-vitréenne) et donc la bonne biodisponibilité du produit avec peu de passage systémique. Ils permettent ainsi de retarder le délai entre les réinjections si elles sont nécessaires. Différents médicaments à libération prolongée de corticoïdes ont vu le jour, le Retisert[®] et l'Iluvien[®], à base d'acétate de fluocinolone, et l'Ozurdex[®], à base de dexaméthasone, qui est l'objet de nos travaux.

L'implant de dexaméthasone Ozurdex[®] est un implant biodégradable délivrant dans le corps vitré 700 microgrammes de dexaméthasone.

La dexaméthasone a une activité corticoïde et donc anti-inflammatoire trente fois plus importante que celle de l'hydrocortisone, et cinq à six fois plus importante que celle de la triamcinolone, par rapport à laquelle elle est plus hydrophile, ce qui permet d'obtenir de plus hautes concentrations intra-vitréennes de produit actif. La triamcinolone a une demi-vie plus longue en théorie, puisque la demi-vie de la dexaméthasone de base est de 5,5 heures mais grâce à l'adjonction d'un polymère, cette demi-vie est rallongée, permettant une action et une rémanence de la dexaméthasone sur six mois.

Chang Lin et al. ont mis en évidence chez le singe que les taux intra-vitréen et intra-rétinien de dexaméthasone suivaient une évolution biphasique, correspondant à la fragmentation du dispositif, avec un pic de concentration atteint dans la rétine et le vitré à deux mois de l'injection, suivi d'une décroissance rapide de la concentration de dexaméthasone entre deux et trois mois, jusqu'à un plateau atteint et maintenu pendant six mois. Les niveaux de concentration de dexaméthasone ainsi atteints étaient plus stables que les niveaux de concentration intra-vitréenne de corticoïdes obtenus avec les autres modes d'administration possibles de dexaméthasone (voies sous-ténonienne, sous-conjonctivale, voire même générale) ⁽¹⁴⁶⁾. Dans une autre étude chez le lapin, ils ont démontré que les concentrations intra-vitréennes et intra-rétiniennes n'étaient pas modifiées par le statut vitrectomisé ou non vitrectomisé de l'œil dans lequel se faisait l'injection en comparaison de la demi-vie de la triamcinolone ou des anti-VEGF qui est plus courte chez les patients

vitrectomisés⁽¹⁴⁷⁾. Des données cliniques chez l'homme ont ensuite confirmé ces résultats dans les œdèmes maculaires liés aux occlusions veineuses⁽¹⁴⁸⁾.

De nombreuses études ont rapporté l'efficacité de l'Ozurdex[®] dans les OM d'étiologies diverses. L'étude GENEVA a permis l'obtention de l'AMM dans le cadre des OM après occlusion veineuse rétinienne (OVR)⁽¹⁴⁹⁾. Son efficacité a également été démontrée dans une étude de phase II sur l'œdème maculaire d'origine uvéïtique comprenant 27 patients avec syndrome d'Irvine-Gass. Cette étude a montré que 54% des patients ont présenté une amélioration de leur acuité visuelle de plus de 15 lettres au 3^{ème} mois de suivi⁽¹⁵⁰⁾. L'étude HURON est l'une des études princeps, et a permis l'obtention de l'AMM de l'Ozurdex[®] dans les OM inflammatoires d'origine non infectieuse. Cette étude avait concerné un sous-groupe de 41 patients atteints d'uvéïte postérieure dont 10 patients atteints de syndrome d'Irvine-Gass⁽¹⁵¹⁾.

L'AMM européenne et américaine de l'Ozurdex[®] précise qu'il est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéïte non infectieuse. Or le syndrome d'Irvine-Gass, de mécanisme physiopathogénique inflammatoire, pourrait être assimilable à une inflammation du segment postérieur.

Peu de séries, majoritairement rétrospectives, ont évalué l'efficacité de l'Ozurdex[®] dans le syndrome d'Irvine-Gass réfractaire. Medeiros et al. ont montré, avec un suivi de six mois chez neuf patients (dont quatre vitrectomisés) atteints de syndrome d'Irvine-Gass réfractaires, une amélioration significative de l'acuité visuelle et de l'EMC grâce à une seule injection intra-vitréenne d'Ozurdex[®]⁽¹⁵²⁾. Furino et al. ont rapporté un bénéfice fonctionnel et anatomique d'une seule IVT d'Ozurdex[®] chez 11 patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass⁽¹⁵³⁾.

Notre équipe a également évalué l'efficacité anatomique et fonctionnelle de l'Ozurdex[®] dans le syndrome d'Irvine-Gass réfractaire. Les résultats des études EPISODIC et EPISODIC-2 sont présentés secondairement.

Récemment en 2016, Mylonas et al. ont comparé l'efficacité d'IVT de triamcinolone vs IVT d'Ozurdex dans la prise en charge du syndrome d'Irvine-Gass dans une série prospective, randomisée de 30 yeux sur 6 mois. Il n'ont pas rapporté de différence significative d'acuité visuelle à 3 mois et 6 mois entre les deux groupes cependant ils ont retrouvé une différence significative de l'épaisseur maculaire centrale à 6 mois avec une EMC mesurée à 365±74 microns dans le groupe triamcinolone vs 504±159 microns dans le groupe Ozurdex[®]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les patients dans le groupe triamcinolone pouvaient être retraités à 3 mois (nombre moyen d'IVT de 1.4) alors que les patients du groupe Ozurdex[®] ne bénéficiaient que d'une seule IVT sur les

6 premiers mois. Les auteurs n'ont pas rapporté de différence significative en terme d'hypertonie intra-oculaire mais ont rapporté un cas d'endophtalmie infectieuse dans le groupe triamcinolone.

Malheureusement, le suivi des patients dans ces séries ne dépasse le plus souvent pas six mois ou un an, ce qui laisse une incertitude quant à l'évaluation de l'effet à moyen et long terme de l'Ozurdex[®], et à la possible nécessité de réinjections pour maintenir un effet sur l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale. Bien que l'indication soit différente, l'étude de Tomkins et al., publiée en 2014, a évalué le contrôle à long terme de l'œdème maculaire dans les uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses chez des patients suivis en moyenne dix-sept mois après la première injection de dexaméthasone. Ils ont montré que l'effet cumulé des injections intra-vitréennes d'Ozurdex[®] permettait une amélioration continue et statistiquement significative de l'acuité visuelle. L'effet sur l'œdème maculaire n'obéit pas à un phénomène d'échappement thérapeutique, et il n'existe pas d'épuisement de l'effet de l'Ozurdex[®], ni de raccourcissement du délai entre les injections ⁽¹⁵⁴⁾.

L'implant de dexaméthasone Ozurdex[®] semble donc prendre une place de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique des OM post-opératoires. Sa grande biodisponibilité, son faible passage systémique ainsi que son profil de tolérance en font un traitement de choix dans les OM post-opératoires.

Il existe d'autres dispositifs médicaux à libération prolongée de corticoïdes. Le Retisert[®] est un dispositif à libération prolongée d'acétonide de fluocinolone, qui a une puissante activité corticoïde, et qui permet une délivrance de corticoïde sur deux à trois ans après injection ; il a obtenu l'AMM pour le traitement des OM chroniques uvéitiques non infectieux aux Etats-Unis. Néanmoins, son utilisation en pratique clinique courante est limitée par la nécessité de le suturer à la sclère, par son caractère non biodégradable, et surtout par son fort taux d'hypertonie induite, touchant près de 50% des patients, cette hypertonie nécessitant une chirurgie filtrante chez près de 30% des patients ⁽¹⁵⁵⁾.

L'Iluvien[®] quant à lui permet une libération prolongée de corticoïdes pendant au moins trois ans, il est biodégradable. Il est indiqué en France dans le traitement de dernière intention des OM diabétiques.

De ce fait, le Retisert[®] et l'Iluvien[®] ne sont pas envisagés en Europe comme des traitements de première intention des OM uvéitiques et encore moins, par analogie, des syndromes d'Irvine-Gass réfractaires.

D. Traitement par injections intra-vitréennes d'anti-VEGF

Les anti-VEGF, à savoir le ranibizumab, le bevacizumab et plus récemment l'aflibercept, ont vu leurs indications et leurs utilisations s'étendre ces dernières années. Le VEGF est un inducteur puissant de la perméabilité vasculaire, son expression excessive induisant une rupture de la barrière hémato-rétinienne. Des taux locaux anormalement élevés de VEGF sont retrouvés dans bon nombre de pathologies œdémateuses maculaires et notamment dans le syndrome d'Irvine-Gass. L'intérêt porté aux anti-VEGF dans le traitement des OM inflammatoires et post-chirurgicaux est aussi lié à leur absence d'effets indésirables locaux notables comme l'hypertonie oculaire, ce en quoi ils se distinguent et peuvent apparaître plus avantageux que les corticoïdes.

L'efficacité des anti-VEGF dans le traitement du syndrome d'Irvine-Gass et des OM post-chirurgicaux a été rapportée mais les résultats sont discordants et les études portent souvent sur un faible nombre de cas.

Les premiers travaux ayant évalué l'efficacité des anti-VEGF ont porté sur le Macugen[®] (peptagamib de sodium). Cervera et al. avaient publié une étude rétrospective de quatre yeux de quatre patients qui avaient bénéficié d'injections intra-vitréennes de Macugen^R avec une efficacité sur leur œdème maculaire post-opératoire réfractaire. Toutefois dans cette étude les patients avaient eu d'autres traitements (tels que la triamcinolone ou la vitrectomie) pouvant agir comme des facteurs de confusion ⁽¹⁵⁶⁾. De plus, l'effet à long terme n'avait pas été étudié, faisant de cette étude un préliminaire imposant d'autres publications. Querques et al. avaient aussi publié un case report sur l'efficacité du Macugen[®], sans qu'il soit suivi par une étude de plus grande ampleur et de plus grande significativité ⁽¹⁵⁷⁾.

La majorité des études sur les anti-VEGF dans cette indication porte sur le bevacizumab. Barone et al. ont rapporté un cas d'un patient présentant un syndrome d'Irvine-Gass chronique pour lequel une seule injection de bevacizumab avait suffi à améliorer l'acuité visuelle et faire résorber l'œdème maculaire à douze mois ⁽¹⁵⁸⁾. Mason et al. ont eux aussi rapporté deux cas d'efficacité du bevacizumab ⁽¹⁵⁹⁾.

De plus grandes séries rétrospectives ont, par la suite, évalué ce traitement. Barone et al. ont rapporté un gain de 2 lignes d'ETDRS avec diminution de l'épaisseur maculaire sur dix yeux avec un suivi de six mois et un délai moyen de réinjection de 9 semaines ⁽¹⁶⁰⁾.

Arevalo et al. ont ensuite rapporté les résultats de 2 études, une série de vingt-six yeux suivis sur 6 mois, puis une série plus importante de trente-six yeux avec un suivi d'un an ^(161,162). Dans ces deux séries, l'effet du bevacizumab était mis en évidence mais de manière transitoire. Dans ces études, 72,2% des patients ont bénéficié de plusieurs IVT avec un nombre moyen d'injections sur une année de 2,7 et un intervalle moyen entre les injections de 15 semaines.

À l'opposé, Spitzer et al. n'ont pas retrouvé d'efficacité fonctionnelle des IVT de bevacizumab dans une série de 16 yeux présentant un syndrome d'Irvine-Gass réfractaire évoluant en moyenne depuis 14 semaines ⁽¹⁶³⁾. Malgré des IVT répétées, seulement 1 patient a présenté une amélioration de son acuité visuelle de 1 ligne ETDRS, 12 patients n'ont pas présenté de changement d'acuité visuelle alors que 2 patients ont vu leur acuité visuelle chuter de 2 lignes ETDRS .

Falavarjani et al. n'ont pas rapporté non plus une réelle efficacité des IVT de bevacizumab dans le traitement de l'OM post-opératoire ⁽¹⁶⁴⁾.

D'autres séries ont ensuite évalué l'efficacité du ranibizumab dans cette indication. Demirel et al. ont rapporté le cas de deux patients dont l'œdème maculaire cystoïde réfractaire avait répondu au Lucentis® ⁽¹⁶⁵⁾. Mitropoulos et al. ont rapporté l'efficacité de ce traitement chez 7 patients présentant un syndrome d'Irvine-Gass réfractaire, avec une amélioration de l'acuité visuelle et de l'EMC après une seule IVT de ranibizumab. Seulement 1 patient a présenté par la suite une récurrence ayant nécessité de nouvelles IVT ⁽¹⁶⁶⁾.

Peu d'études ont pu déterminer quel était le bénéfice à plus long terme des anti-VEGF dans les syndromes d'Irvine-Gass réfractaires, la durée de suivi des patients se limitant le plus souvent à six mois voire au mieux un an. De ce fait, la possibilité d'un phénomène d'échappement thérapeutique aux anti-VEGF ou le nombre d'injections nécessaires pour maintenir un effet sur l'acuité visuelle au long cours n'ont pu être évalués.

La principale limitation de l'utilisation des anti-VEGF dans cette pathologie reste l'incertitude liée au caractère transitoire de leur effet thérapeutique et sur leur utilisation hors AMM. Ce traitement peut être indiqué dans les formes réfractaires résistantes aux autres thérapeutiques ou peut être également une alternative en cas de contre-indication, notamment au traitement par corticoïdes.

E. Traitement par immunosuppresseurs

L'utilisation des immunosuppresseurs, en l'occurrence l'interféron alpha en injection sous-cutanée, a également été rapportée dans le traitement du syndrome d'Irvine-Gass réfractaire. Une série de 3 cas a montré une amélioration de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale ⁽¹⁶⁷⁾. En 2012, Wu et al. ont même publié une série de 7 yeux présentant un syndrome d'Irvine-Gass réfractaire et traités avec efficacité par des injections intra-vitréennes d'immunosuppresseurs (Infliximab) sans effet secondaire notable notamment systémique, avec un recul de six mois ⁽¹⁶⁸⁾. Néanmoins, la littérature est encore pauvre sur le sujet et, les immunosuppresseurs restant des traitements d'exception, même si leur recours peut être justifié par la similitude entre les syndromes d'Irvine-Gass et les œdèmes maculaires uvéitiques, leurs possibles effets indésirables généraux rendent difficile la généralisation et l'utilisation de ces traitements en pratique clinique courante pour les œdèmes maculaires réfractaires.

F. Place de la chirurgie dans le traitement de l'OM post-opératoire

Le traitement chirurgical post-opératoire des OMC est indiqué dans deux situations cliniques précises ; d'une part après chirurgie de cataracte compliquée avec rupture capsulaire et chute de fragments cristalliniens et d'autre part dans le syndrome de traction vitréomaculaire à l'origine d'une rupture mécanique des BHR qui correspond à une situation classique décrite par Irvine. Il pourra se discuter en présence d'une MER (Figure 10). La vitrectomie pour l'OM inflammatoire non associé à ces anomalies de l'interface vitréorétinienne reste discutée compte tenu des résultats contradictoires de très petites séries suivies trop peu longtemps.

L'intérêt de la vitrectomie dans l'OM post-opératoire a été décrit très tôt par Patel et al. ⁽¹⁶⁹⁾, puis Fung et al. ⁽¹⁷⁰⁾ où ils avaient montré le bénéfice de la vitrectomie dans le traitement de l'œdème maculaire chronique cystoïde de l'aphaque. En 1995, Harbour et al. avaient démontré son intérêt avec une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle chez tous les patients et 71 % d'entre eux ont montré une récupération visuelle post-opératoire supérieure ou égale à 3 lignes en post-opératoire chez des patients pseudo-phages présentant un œdème maculaire post-opératoire chronique réfractaire et des signes d'incarcération irienne en chambre antérieure et/ou en regard de l'incision cornéenne ⁽¹⁷¹⁾.

D'autres études ont rapporté une diminution de l'inflammation post-opératoire et de l'OMC après vitrectomie pour fragments cristalliniens intra-vitréens ^(172,173). Une méta-analyse récente a confirmé le fait qu'une vitrectomie, effectuée le jour même, tendait à diminuer l'incidence de l'OMC en comparaison à une chirurgie retardée ⁽¹⁷⁴⁾.

Une vitrectomie a aussi été réalisée chez des patients sans adhérence vitréenne postérieure en cas de résistance à un traitement médical avec de bons résultats ⁽¹⁷⁵⁾. Les théories expliquant le bénéfice de la vitrectomie dans ces cas comprennent une amélioration temporaire de l'oxygénation de la rétine interne lors du geste, le retrait d'un certain nombre de facteurs de croissance de la cavité vitréenne qui entretiennent l'OM et la possibilité d'utiliser des thérapies pharmacologiques intra-vitréennes adjuvantes dans le même temps chirurgical, tels que la triamcinolone ⁽¹⁷⁶⁾ ou l'implant de dexaméthasone.

Le pelage de la membrane limitante interne pourrait aussi être indiqué dans ces cas pour améliorer l'OM post-opératoire chronique ⁽¹⁷⁷⁾, mais aucune étude randomisée n'a, à ce jour, confirmé ou infirmé cela.

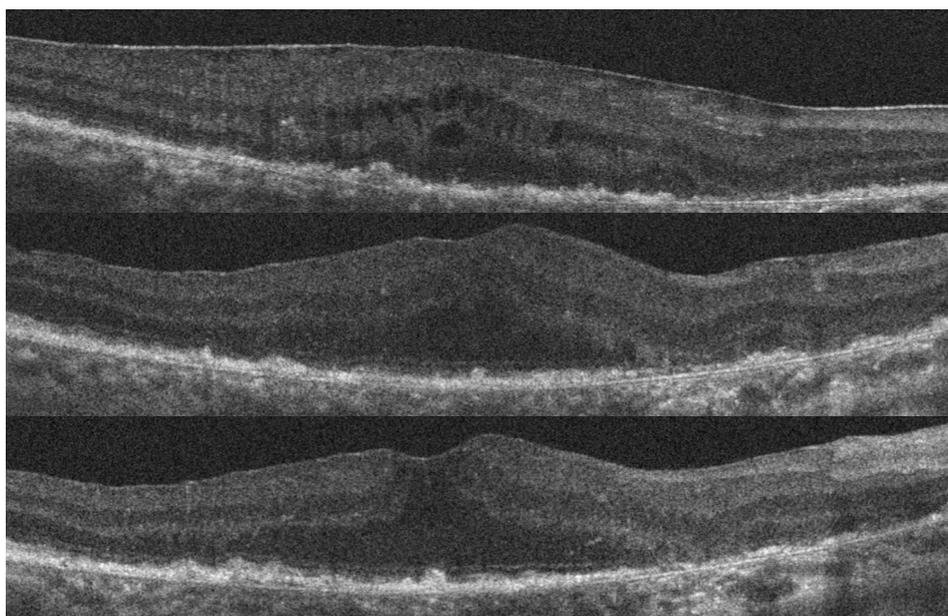


Figure 10: Illustration d'une évolution favorable d'un syndrome d'Irvine-Gass réfractaire après chirurgie de vitrectomie pelage de membrane épirétinienne. L'épaisseur maculaire centrale a diminué de plus de 100 microns à 3 mois avec amélioration de l'acuité visuelle de 2 lignes ETDRS. À noter la disparition des logettes d'œdème intra-rétinien initialement présentes.

VI. Conclusion

La prise en charge thérapeutique du syndrome d'Irvine-Gass et de l'OM post-opératoire est donc complexe. L'absence de consensus rend cette tâche difficile, d'autant plus que la majorité des traitements utilisés est hors AMM. La place du traitement préventif est centrale dans cette pathologie.

Le traitement préventif dépendra de la chirurgie et surtout du terrain. Dans le cas d'une chirurgie isolée de la cataracte liée à l'âge, les collyres AINS sont les seuls traitements à bénéficier d'une AMM, initiés si possible 24 à 48 heures avant la chirurgie et poursuivis pendant 15 jours à 4 semaines. Les corticoïdes, bien que largement prescrits, ne sont pas utiles, car ils ne sont pas supérieurs aux AINS pour diminuer l'inflammation post-opératoire et sont nettement inférieurs aux AINS pour prévenir un syndrome d'Irvine-Gass. Ce traitement par AINS seul, pourtant préconisé dès 1995 par une conférence de consensus de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) sur la chirurgie de la cataracte, n'est toujours pas le traitement de référence en France. La Société Danoise d'Ophtalmologie vient par exemple d'avaliser ce traitement par AINS seul dans ses recommandations.

Dans le cas d'une chirurgie de la cataracte survenant chez un sujet jeune, chez un patient diabétique ou chez un patient aux antécédents d'uvéïte, de sclérite ou d'OVR, le traitement sera basé sur une association de collyres stéroïdiens et AINS. Cette association sera parfois associée à une reprise ou à un renforcement d'un traitement stéroïdien systémique notamment chez le patient avec uvéïte ou sclérite active, ou bien à une injection locale de corticoïdes, péri-oculaire ou intra-vitréenne. Chez le patient diabétique, compte tenu d'un risque élevé de syndrome d'Irvine-Gass, il est recommandé de poursuivre le traitement AINS pendant 2 à 3 mois après chirurgie non compliquée de cataracte.

Dans le cas de la chirurgie rétinienne, il n'y a aucune préconisation particulière. Un traitement par collyres stéroïdiens (associé à une antibiothérapie pendant 7 jours) est habituellement prescrit pendant 1 mois. Bien qu'aucun AINS n'ait d'AMM dans cette indication, des éléments cliniques plaident en faveur de leur usage à côté des stéroïdes.

Après avoir réalisé une revue de bibliographie avec rappel des définitions et des principaux traitements, nous allons maintenant exposer les résultats des différents travaux scientifiques que nous avons réalisés.

PARTIE 2 : TRAVAUX SCIENTIFIQUES

I. Introduction

Le syndrome d'Irvine-Gass correspond à une pathologie complexe par ses différentes définitions, sa physiopathologie encore incertaine et l'absence de consensus de prise en charge. Dans ce contexte, nous avons réalisé différents travaux scientifiques afin de compléter les données de la littérature.

Comme nous l'avons vu, l'incidence du syndrome d'Irvine-Gass est extrêmement variable. Elle dépend d'une part de la définition clinique, angiographique ou scannographique mais également de la présence ou non de facteurs de risque. Dans la littérature, cette incidence varie entre 0,1 à 2% des cas jusqu'à plus de 40% dans certaines séries. Face à cette grande variabilité, nous avons voulu l'évaluer dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Croix Rousse.

Une étude prospective, observationnelle, monocentrique, non contrôlée a été mise en place entre Janvier 2017 et Juin 2017. Sur cette période de 6 mois, 789 patients ont bénéficié d'une chirurgie de cataracte par phakoémulsification. Les patients présentant une pathologie rétinienne associée à un œdème maculaire tel que les OM du diabétique ou les OM dans le cadre d'OVR n'ont pas été inclus. La présence de facteurs de risque d'Irvine-Gass (MEM, antécédents d'uvéïte, diabète, HTA...) a été identifiée pour chacun des patients. Les patients ont bénéficié d'une visite standardisée en pré-opératoire et 6 semaines en moyenne après chirurgie comprenant une mesure de la meilleure acuité visuelle, un examen précis à la lampe à fente avec analyse du fond d'œil, ainsi que la réalisation d'une OCT systématique. L'objectif de ce travail était d'évaluer dans notre service l'incidence clinique et infraclinique du syndrome d'Irvine-Gass et de rechercher des facteurs de risque associés à ce syndrome. L'Irvine-Gass clinique était défini par une baisse d'acuité visuelle après une amélioration initiale associée à la présence d'un OM visible à l'examen du fond de l'œil et/ou identifié sur l'OCT avec majoration d'au moins 30% de l'EMC par rapport aux données initiales. L'Irvine-Gass infraclinique était défini quant à lui par l'absence de signes fonctionnels, mais présence de liquide intra ou sous-rétinien visible à l'OCT sans majoration de l'EMC supérieure à 30% par rapport aux données initiales.

Neuf cent quatre vingt huit patients ont été inclus entre Janvier 2017 et Juin 2017. Durant le suivi, 1,8% des patients ont présenté un syndrome d'Irvine-Gass clinique à 6 semaines post-opératoire et

8,9% ont présenté une atteinte sur l'OCT. La présence d'une MEM était le seul facteur significativement associé à la survenue d'un syndrome d'Irvine-Gass ($p=0,002$) ; la présence d'une rupture capsulaire ($p=0,007$) et les antécédents de diabète ($p=0,006$) semblaient également favoriser la survenue d'un syndrome d'Irvine-Gass. L'utilisation des AINS en post-opératoire n'était quant à elle pas associée à une diminution du risque de présenter un syndrome d'Irvine-Gass ($p=0,95$).

Nous n'avons pas trouvé de différence entre les patients sains, les patients ayant présenté un syndrome d'Irvine-Gass clinique et les patients ayant présenté une forme OCT concernant les facteurs de risque.

Dans le cadre de la démarche thérapeutique du syndrome d'Irvine-Gass, nous avons souhaité évaluer différentes thérapeutiques. Dans un premier temps, les études EPISODIC et EPISODIC-2 ont rapporté l'efficacité et la tolérance de l'implant de dexaméthasone Ozurdex[®] dans l'OM post-opératoire.

Nous avons ensuite décrit 3 cas de patients traités par vitrectomie et pelage de la limitante interne dans les formes réfractaires d'Irvine-Gass.

L'étude EPISODIC est une étude pilote, rétrospective, multicentrique, nationale sur 6 mois, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'Ozurdex[®] chez 50 patients présentant un OM du pseudophaque résistant au traitement de 1^{ère} intention. Un gain moyen de 15,7 lettres a été obtenu au 2^{ème} mois de suivi et un gain de 7,4 lettres au 4^{ème} mois après une première IVT d'Ozurdex[®]. Moins de 50% des patients ont présenté une récurrence anatomique et/ou fonctionnelle dans un délai de 5,1 mois avec un profil d'efficacité similaire après une deuxième injection. Au cours de cette étude, moins de 20% des patients ont présenté une hypertension intra oculaire (16% de PIO \geq 25 mmHg) traitée et contrôlée par collyres hypotonisants uniquement⁽¹⁷⁸⁾.

L'étude EPISODIC-2 est un complément de la première série publiée. Cette nouvelle série sur 100 patients a également évalué l'efficacité fonctionnelle et anatomique de l'Ozurdex[®] dans le syndrome d'Irvine-Gass mais les patients ont bénéficié d'un suivi plus long de un an. D'autre part, cette étude a recherché des facteurs prédictifs de réponse au traitement. Seulement 58% des OM étaient secondaires à une chirurgie de cataracte. Le temps moyen d'évolution de l'OM avant la première IVT d'Ozurdex[®] était de 4,8 mois (0,3-40,2) (médiane de 5,1 mois). Le gain d'acuité visuelle était cliniquement significatif tout au long du suivi avec un gain moyen de 10,1 lettres ETDRS (Le) à 2 mois, 9,3 Le à 6 mois et 10,2 Le à 12 mois. Concernant l'efficacité anatomique, une réduction de l'EMC respectivement de 194 microns, 136 microns et 159 microns à 2 mois, 6 mois et 12 mois a été observée. Le nombre moyen d'IVT la première année était de 1,8 avec un délai moyen

de retraitement de 5,9 mois (3,01-22,9) (médiane 4,8). Au cours du suivi, 37% des patients n'ont pas présenté de récurrence de l'OM à 1 an. Concernant les patients ayant présenté une récurrence, 38% n'ont eu besoin que d'une seule IVT supplémentaire, 25% ont nécessité 3 IVT et 37% ont eu besoin de 4 IVT ou plus ⁽¹⁷⁹⁾.

Concernant les facteurs prédictifs de réponse au traitement, l'absence de facteurs de risque de syndrome d'Irvine-Gass, une acuité visuelle initiale inférieure à 50 Le au moment du diagnostic ainsi que l'OM post-chirurgie de la cataracte (versus autres chirurgies) étaient associés à une plus grande probabilité de gain d'acuité visuelle supérieure à 10 Le après la première IVT (respectivement d'un facteur 1.3, 1.5 et 2.3). Concernant la probabilité de n'avoir qu'une seule IVT au cours de la première année, le statut naïf ainsi qu'une acuité visuelle initiale supérieure à 50 Le étaient des facteurs de bons pronostics (respectivement d'un facteur 3 et 4.1). Enfin cette étude n'a pas retrouvé d'effets secondaires graves suite aux IVT d'Ozurdex[®]. Moins de 20% des patients ont présenté une PIO \geq 25mmHg au cours du suivi, contrôlée dans tous les cas par un traitement hypotonisant local.

D'autres thérapeutiques sont accessibles pour la prise en charge des formes chroniques d'Irvine-Gass. Nous avons décrits 3 cas de patients ayant bénéficié d'une vitrectomie 25-gauge avec pelage de la membrane limitante interne dans des formes réfractaires aux traitements usuels. Dans les 3 cas, nous avons observé un gain significatif de l'acuité visuelle dès 4 semaines post-opératoires avec disparition complète ou partielle de l'OM à l'OCT. Cependant, l'OM semble récidiver entre 4 et 6 mois après chirurgie chez 2/3 des patients. L'administration sous conjonctivale de triamcinolone a permis dans les 2 cas de contrôler la récurrence œdémateuse mais un suivi plus long est nécessaire avant de pouvoir établir des conclusions définitives.

Une fiche pratique de « conduite à tenir devant un syndrome d'Irvine-Gass » est disponible sur le site de la SFO. Cette fiche pratique résume notamment les différentes thérapeutiques accessibles. Nous proposons dans cette fiche un algorithme de prise en charge, illustré dans la figure 11.

Le traitement chirurgical reste une priorité en cas de cause locale au syndrome d'Irvine-Gass. La présence d'une rupture capsulaire avec issue de vitré nécessite la réalisation d'une réfection du segment antérieur associée éventuellement à une vitrectomie postérieure. La présence d'un syndrome de TVM est également une indication de vitrectomie postérieure. Le pelage d'une éventuelle MER associé au pelage de la limitante interne sera quant à lui à discuter.

Les facteurs de risque d'Irvine-Gass devront être recherchés et traités si possible. L'équilibre glycémique chez un patient diabétique ou l'équilibre tensionnel doivent être contrôlés.

Le traitement de première intention repose principalement sur l'association de collyres AINS et la prise orale d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide prescrit hors AMM. En cas d'inefficacité d'un traitement bien conduit sur 1 à 3 mois, ou lors de contre-indications, la réalisation d'une angiographie est fortement conseillée avant l'utilisation d'autres thérapeutiques. En effet, il est primordial d'éliminer une uvéite ou une pathologie inflammatoire chorio-rétinienne pour lesquelles un bilan étiologique sera nécessaire.

Nous proposons ensuite de débiter un traitement local par corticostéroïdes. Les IVT d'Ozurdex[®] ou les injections sous-conjonctivales ou sous-ténoniennes de triamcinolone peuvent être réalisées. En présence de contre-indications, ou d'inefficacité des corticoïdes, différents traitements également hors AMM peuvent être utilisés tels que les IVT d'anti-VEGF ou la prise de traitements immunosuppresseurs.

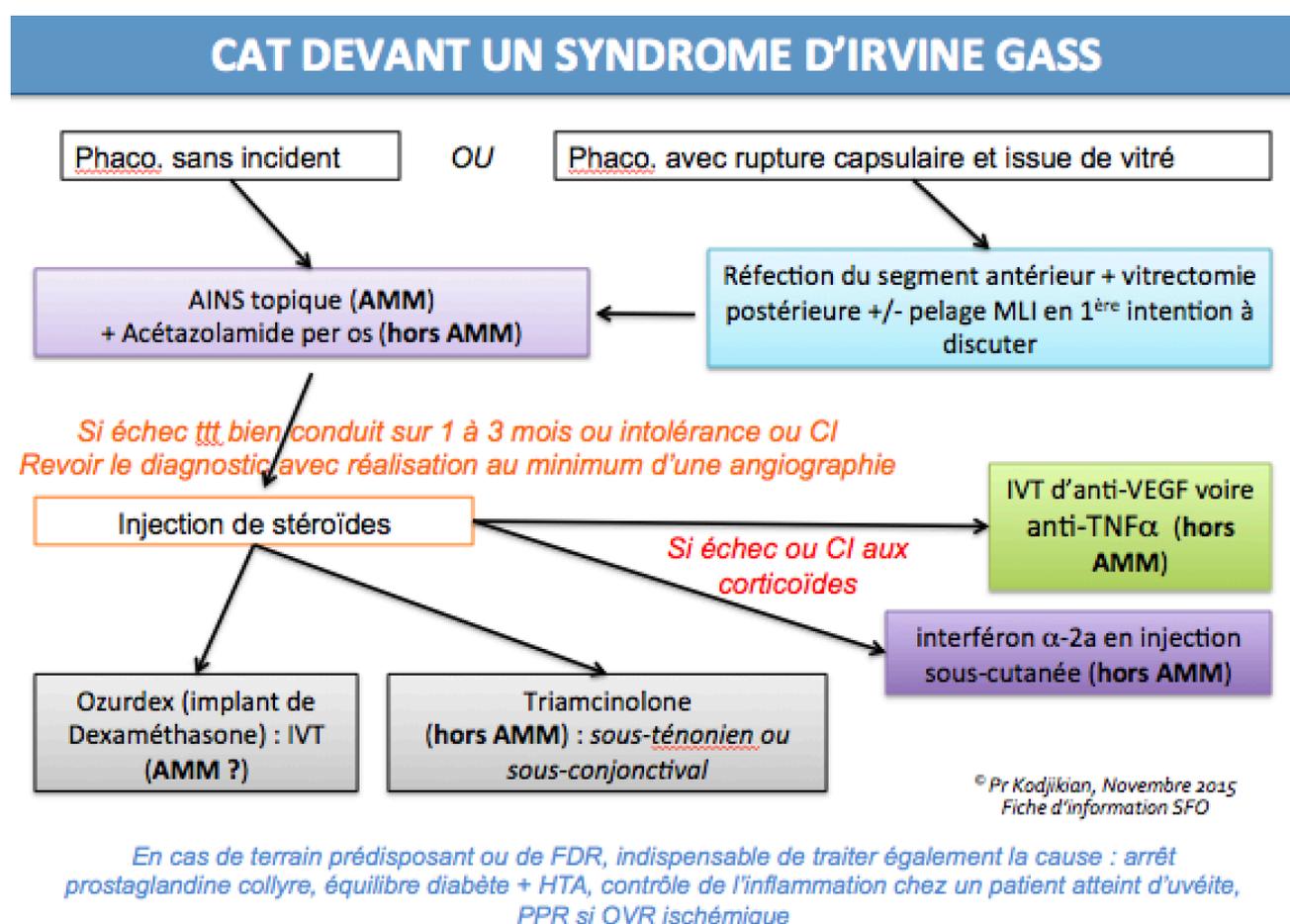


Figure 11: Algorithme de traitement devant un œdème maculaire post-chirurgical.

La prise en charge de ce syndrome représente donc un véritable challenge thérapeutique. Le traitement devra être adapté à chaque patient. En l'absence d'efficacité des différentes thérapeutiques, il ne faudra pas hésiter à rediscuter le diagnostic. Malheureusement certaines formes s'installent dans la chronicité, et persistent malgré un traitement adapté.

Nous allons maintenant présenter les résultats de nos différents travaux.

II. The EPISODIC Study

Downloaded from <http://bjo.bmj.com/> on January 12, 2015 - Published by group.bmj.com
BJO Online First, published on January 12, 2015 as 10.1136/bjophthalmol-2014-306159
Clinical science

Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study

David Bellocq,^{1,2} Jean-François Korobelnik,^{3,4,5} Carole Burillon,^{6,7} Nicolas Voirin,^{8,9,10,11} Corinne Dot,¹² Eric Souied,¹³ John Conrath,¹⁴ Solange Milazzo,^{15,16} Pascale Massin,¹⁷ Stéphanie Baillif,¹⁸ Laurent Kodjikian^{1,2}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306159>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Professeur Laurent Kodjikian, Service d'Ophthalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69317 LYON Cedex 04, France; kodjikian.laurent@wanadoo.fr

Received 22 September 2014
Revised 24 December 2014
Accepted 26 December 2014

ABSTRACT

Aim To assess the effectiveness and safety of intravitreal dexamethasone implants for treating post-surgical macular oedema, including Irvine-Gass syndrome refractory to first-line treatments.

Methods Descriptive, observational, retrospective, consecutive, uncontrolled, multicentre, national case series. 50 patients were included in the study between March 2011 and June 2013 with a minimum 6 months follow-up. At baseline, each patient received a dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex). Best-corrected visual acuity (BCVA), central subfield macular thickness (CSMT), and intraocular pressure (IOP) were measured at baseline and then monthly. The main outcome measure was the mean change in BCVA (in ETDRS letters (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study): L)

Results Baseline mean±SD BCVA was 55.7±15.4 L. At month 2, BCVA was 71.8±10.5 L and 61.2% of patients had an increase of more than 15 letters. Baseline mean CSMT was 544±117.2 µm and this decreased to 302 µm at month 2. Anatomic and functional recurrences were both first detected from month 3 and continued throughout follow-up, with values consistently above baseline. The peak in IOP was reached in month 1 with mean IOP of 15.3±4.6 mm Hg. Of the 39/50 patients followed up for 12 months, 49% received a second injection. The anatomic and functional response and safety patterns were similar to that obtained with the first intravitreal injection, demonstrating Ozurdex's reproducibility. However, more than half of the patients followed-up for at least 1 year presented neither functional nor anatomical recurrence.

Conclusions Ozurdex would appear to be an interesting alternative therapy for treating post-surgical macular oedema, including Irvine-Gass syndrome refractory to first-line treatments.

INTRODUCTION

Irvine-Gass (IG) syndrome describes a macular oedema that develops following ophthalmic surgery. It was first clinically described in 1953 by Irvine¹ in his Proctor lecture. Gass and Norton subsequently published an angiographic study of its characteristics in 1966.² Maumenee was the first to name it the IG syndrome. The most likely pathophysiological hypothesis is that there is an inflammatory response instigated by inflammatory mediators released during and after surgical procedures, causing alterations to the blood-retinal barrier.

With improvements in cataract surgery, notably the considerable reduction in the size of the incisions required during phacoemulsification, clinically significant cystoid macular oedema (CME) with reduced visual acuity and metamorphopsia only occurs in 1–2%³ of patients, with peak incidence occurring on average 6 weeks after surgery. However, subclinical CME—that is, with no visual impairment—is detected in almost 30% of patients with post-surgical angiography and a further 11–41% with optical coherence tomography (OCT), despite the administration of preventive treatment.⁴

Incidence increases in the event of complications during surgery. The identified risk factors⁵ are posterior capsule rupture and vitreous loss, as well as the use of iris retractors. The presence of an epiretinal membrane, a vein occlusion, a history of uveitis or diabetes, and the use of prostaglandin eye drops also increase the incidence of pseudophakic CME.

Post-surgical macular oedema is the main cause of reduced visual acuity following ophthalmic surgery. Managing the disease has proven to be complicated and no randomised studies have been conducted to establish the best therapeutic options in the last 20 years. The most common first-line treatment is a combination of oral acetazolamide, used off label, and the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), used in compliance with the approved indications.

Second-line treatments include a range of therapies used off label: intravitreal injection of steroid such as triamcinolone or dexamethasone implants,^{6–11} or intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF),^{12,13} or subcutaneous injections of interferon α2a.¹⁴

Ozurdex is a biodegradable intravitreal implant which delivers 0.7 mg of the corticosteroid dexamethasone into the vitreous and the retina. The dexamethasone acts on all inflammatory mediators. The implant has been approved for the treatment of macular oedema (ME) secondary to retinal vein occlusion¹⁵ and for non-infectious posterior uveitis.¹⁶ As IG is primarily an inflammatory response and Ozurdex has already been used to treat 27 patients with IG in a phase 2 study on uveitis,¹¹ we believed it would be of interest to collect data on a larger number of patients. Moreover, in the study by Williams *et al.*,¹¹ patients with IG syndrome were unfortunately mixed in with uveitis patients.

The objective of this study was to assess the anatomic and functional Effectiveness, as well as the

To cite: Bellocq D, Korobelnik J-F, Burillon C, *et al.* *Br J Ophthalmol* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306159

BMJ

Bellocq D, *et al.* *Br J Ophthalmol* 2015;0:1–5. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306159

1

Copyright Article author (or their employer) 2015. Produced by BMJ Publishing Group Ltd under licence.

Clinical science

Safety Of Dexamethasone implants (Ozurdex) in treating post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome (EPISODIC study).

PATIENTS AND METHODS

A descriptive, observational, retrospective, consecutive, uncontrolled multicentre pilot case series was conducted in France from March 2011 to June 2013.

All patients received clear, detailed prior information on the treatment and expected risks and benefits. As the data were collected retrospectively and the patients' management was not modified, according to French law (n°2004-806, 9 August 2004), this study did not require research ethics committee approval. It was conducted in accordance with the law on data protection (n°2004-801, 6 August 2004).

All consecutive adult patients presenting with clinical or sub-clinical post-surgical macular oedema, including IG syndrome, treated with intravitreal injections of dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex) and followed up for at least 6 months, were included in the study.

The patients were treatment experienced and had received at least one previous treatment of NSAID eye drops combined with oral acetazolamide. All the previous treatments administered to each patient were identified.

Patients treated with oral corticosteroids, patients with any of the contraindications for Ozurdex set out in the June 2013 marketing approval, and patients with uncontrolled diabetes with glycosylated haemoglobin >13% were excluded.¹¹ Low baseline visual acuity, anatomic OCT macular changes due to oedema persistence, and a long duration of macular oedema did not constitute exclusion criteria.

Each patient underwent a standardised examination at the initial visit, and at each monthly follow-up visit, with measurement of best-corrected visual acuity (BCVA) in ETDRS letters (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), air-puff or applanation tonometry to measure intraocular pressure (IOP), ophthalmoscopy, and spectral-domain OCT (Cirrus HD-OCT Zeiss) to measure central subfield macular thickness (CSMT) (thickness of a circular area of 1 mm, concentric to the foveal centre). Patients who received more than one injection received the same follow-up, with a monthly examination and recording of the same clinical and OCT data.

The main objective of our study was to assess the benefit of Ozurdex in treating post-surgical macular oedema including IG syndrome, with monthly visits over a 6-month follow-up period, by measuring BCVA in ETDRS letters. Several secondary objectives were also analysed. First and foremost, we wanted to assess the anatomic effectiveness of Ozurdex by measuring CSMT each month. We then assessed the implant's tolerance, measuring local tolerance in terms of IOP, iatrogenic retinal detachment or exogenous endophthalmitis, as well as overall tolerance. We also analysed the functional effectiveness according to initial visual acuity, and searched for a significant difference in gain between patients with an initial visual acuity ≤ 50 letters and patients with an initial acuity >50 letters. Finally, we assessed the anatomic and functional effectiveness of Ozurdex in cases of repeat intravitreal injections.

Statistical methods

BCVA, CSMT, and IOP were described over time using mean \pm SD at each time point. Baseline values were at the day of Ozurdex injection and measures were repeated for each patient at months 1, 2, 3, 4, 5, and 6. A subgroup of patients underwent a second injection, and measures were also repeated for

each patient at months 1, 2, 3, 4, 5, and 6 after this second injection.

Differences in BCVA, CSMT, and IOP at months 1, 2, 3, 4, 5, and 6 compared to baseline values were assessed using univariate analysis of variance (ANOVA), taking into account the dependence of repeated measures over time for each patient. For this, the lme function of the package nlme¹⁷ in the software R¹⁸ was used. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

This retrospective study was conducted in nine centres located in mainland France (see online supplementary appendix 1). A case series was constituted, with 50 consecutive patients included between March 2011 and June 2013, with a minimum follow-up period of 6 months. The population characteristics are shown in table 1.

The mean age was 72.1 years. The population was made up of more women than men (58% women). There was no difference in terms of laterality.

In regard to the cause of macular oedema, 82% of the cases were secondary to phacoemulsification cataract surgery (IG syndrome), 6% were secondary to epiretinal membrane peeling, 10% were secondary to combined cataract surgery and membrane peeling, and 2% were secondary to vitrectomy for retinal detachment.

The mean time between surgery and the diagnosis of post-surgical macular oedema was 7.8 weeks (range 4.1–14.4). All patients were treatment experienced: 62% of patients had been treated with topical NSAIDs and oral acetazolamide, 16% had received the same treatment associated with intravitreal injection of triamcinolone, 7% had the same treatment associated with intravitreal injection of anti-VEGF, and 8% had received at least

Table 1 Baseline patient characteristics

	Number	%
Mean age (range)	72.1 (51–83)	
Sex		
Male	21	42
Female	29	58
Laterality		
Right	24	48
Left	26	52
Type of surgery		
Phacoemulsification	41	82
ERM peel	3	6
Combined phacoemulsification–ERM peel	5	10
Vitrectomy for retinal detachment	1	2
Previous treatment		
Acetazolamide+NSAIDs only	31	62
Acetazolamide+NSAIDs only+triamcinolone injection	8	16
Acetazolamide+NSAIDs only+anti-VEGF injection	7	14
>3 treatments	4	8
Mean time from diagnosis in weeks (minimum to maximum)	7.8 (4.1–14.4)	
Initial mean BCVA in letters (minimum to maximum)	55.7 (20–80)	
SD	15.4	
Initial mean CSMT in μ m (minimum to maximum)	544 (296–789)	
SD	117.2	

BCVA, best-corrected visual acuity; CSMT, central subfield macular thickness; ERM, epiretinal membrane; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; VEGF, vascular endothelial growth factor.

three different treatments before their first intravitreal injection of Ozurdex.

Functional effectiveness was assessed on a monthly basis by measuring mean \pm SD BCVA using the ETDRS scale. Baseline BCVA, measured on the day of the first injection of Ozurdex[®] was 55.7 ± 15.4 letters (L). At month 1, mean BCVA was 68.3 ± 13.0 L, representing a gain of 12.6 L ($p < 0.001$). At month 2, BCVA was 71.8 ± 10.5 L, a gain of 16.1 L (more than three lines on the ETDRS scale) ($p < 0.001$). From month 3 onwards, functional recurrence was observed with a reduction in BCVA to 67.7 ± 13.3 L (a gain of 12.0 L from baseline) ($p < 0.001$). The drop in visual acuity continued throughout the follow-up period with BCVA of 63.1 ± 15.5 L at month 4 ($p < 0.001$), then 61.9 ± 14.0 L in month 5 ($p < 0.001$), and 59.6 ± 13.5 L in month 6 ($p = 0.002$) (figure 1), meaning that BCVA at 6 months was still better than baseline. The percentage of patients with an increase >15 letters was also assessed over the course of the follow-up period. At month 2, 61.2% of patients had benefited from an increase of this magnitude and 43.8% at month 4 ($p < 0.001$). Anatomic effectiveness was assessed by measuring mean CSMT using spectral-domain OCT. Initial mean \pm SD CSMT was 544 ± 117.2 μ m. At month 2, mean CSMT was 302 ± 76.3 μ m, a reduction of 242 μ m ($p < 0.001$). From month 3 onwards, anatomic recurrence of CME was observed with CSMT of 350 ± 68.2 μ m. Anatomic and functional recurrences were both first detected from month 3 and continued throughout the follow-up period, with values consistently above the baseline (figure 2).

We then analysed the tolerance of the dexamethasone implant, primarily local tolerance, by measuring mean \pm SD IOP. Before the first injection, mean IOP was 12.3 ± 2.6 mm Hg. At month 1, mean IOP was 15.3 ± 4.6 mm Hg, the maximum value recorded ($p < 0.001$). After this first month, mean IOP decreased consistently with a mean value of 13 mm Hg (figure 3). We also analysed the number of patients with IOP >25 mm Hg, which concerned three patients at the first month visit (6% of patients) and four patients at the second month visit (8% of patients). The number of patients affected then decreased; at month 3, two patients had IOP >25 mm Hg, and at month 4 just one patient. In total, 10 patients presented ocular hypertension (IOP >21 mm Hg) with mean IOP of 26 mm Hg (range 22–33). Seven patients received one single anti-glaucoma eye drop treatment and three were treated with two eye drop treatments. No filtering surgery was required.

We then analysed the functional effectiveness according to initial visual acuity. Twenty patients had an initial visual acuity ≤ 50

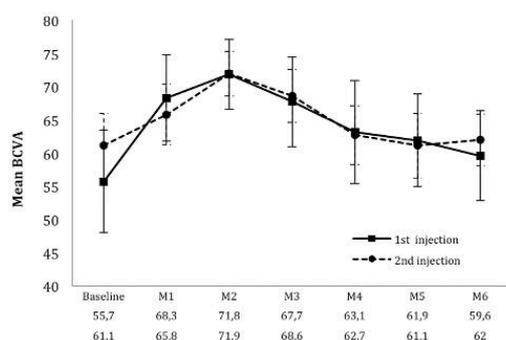


Figure 1 Functional effectiveness: changes in mean best-corrected visual acuity (BCVA) after the first two intravitreal injections of dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex). M, month.

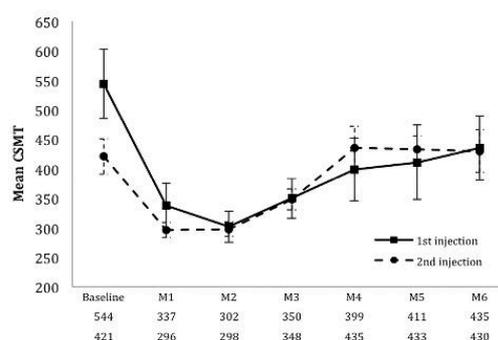


Figure 2 Anatomic effectiveness: changes in mean central subfield macular thickness (CSMT, in μ m) after the first two intravitreal injections of dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex). M, month.

letters (mean 40.7 L) and 30 patients had initial visual acuity >50 letters (mean 65.8 L). The mean change in visual acuity at month 2 was statistically different between the two groups, with a mean gain of 22.7 ± 8.5 L at month 2 for the group ' ≤ 50 letters' and a mean gain of 11.3 ± 8.1 L at month 2 for the group ' >50 letters' ($p < 0.001$), with BCVA at 63.4 and 77.1 L, respectively. At month 4, there was no statistically significant difference, with a mean gain of 9.1 ± 11.8 L for the group ' ≤ 50 letters' and 6.2 ± 8.7 L for the group ' >50 letters' ($p = 0.19$).

Finally, we analysed the changes following the first intravitreal injection. Out of the 50 patients included in the study, 39 were followed up for at least a 12-month period. Within this cohort, 19/39 patients (48.7%) developed functional and/or anatomic recurrence of macular oedema, meaning that more than half of the patients, followed up for at least 1 year (39 patients), only needed one injection of Ozurdex. Each of these patients was re-treated with Ozurdex. The changes in BCVA and mean CSMT were measured. The average time to re-treatment was 5.08 months (range 4.01–11.2). Reproducibility was confirmed in terms of both functional and anatomic effectiveness. The day of the second intravitreal injection, mean BCVA was 61.1 ± 9.8 L. At the first month visit after the second intravitreal injection, mean BCVA was 65.8 ± 9.2 L. At month 2, BCVA was 71.9 ± 6.7 L, representing a mean increase of 16.2 L compared to initial baseline ($p < 0.001$). The pattern of recurrence was similar to the pattern following the first intravitreal injection with a progressive decrease in mean BCVA throughout the follow-up period, with BCVA at 62.7 ± 8.9 L at

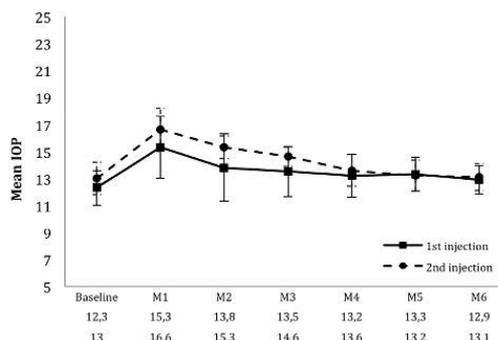


Figure 3 Tolerance: changes in mean intraocular pressure (IOP, mm Hg) after the two first intravitreal injections of dexamethasone implant 0.7 mg (Ozurdex). M, month.

Clinical science

month 4 ($p < 0.001$) (figure 1). In terms of anatomic effectiveness, CSMT on the day of the second intravitreal injection was $421 \pm 60 \mu\text{m}$. At the first monthly visit after the second injection, mean CSMT was $296 \pm 26.6 \mu\text{m}$, representing a decrease of $248 \mu\text{m}$ compared to the mean baseline macular thickness ($p < 0.001$). At month 2, mean CSMT was $298 \pm 24.1 \mu\text{m}$, a reduction of $246 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$). The pattern of recurrence was also identical, with an increase in mean CSMT from month 2 onwards, measured at $435 \pm 74.3 \mu\text{m}$ at month 4 ($p < 0.001$) ($109 \mu\text{m}$ below baseline), a figure that remained consistent over the final 2 months (figure 2) ($p < 0.001$).

The final parameter analysed was the tolerance after a second intravitreal injection of Ozurdex. In terms of IOP, mean pressure was $16.8 \pm 3.2 \text{ mm Hg}$ at the first monthly visit compared to the mean IOP before the second intravitreal injection of 13 mm Hg . IOP then progressively decreased as shown in figure 3. Three further patients presented ocular hypertension after the second intravitreal injection, with mean IOP of 22 mm Hg (mean IOP 19 mm Hg before the second injection). Two patients received one single pressure-lowering drug treatment and one patient received two drug treatments. No filtering surgery was required. Furthermore, there were no reported cases of retinal detachment or endophthalmitis during the study. No systemic adverse effects occurred over the course of the study.

DISCUSSION

Nowadays, patients expect an immediate benefit following cataract surgery. Post-surgical macular oedema is rare. It can heal spontaneously, but it can also persist and cause permanent damage to the macular and decrease visual acuity. IG syndrome and others kinds of post-surgical macular oedema can become a genuine therapeutic challenge, as some cases are refractory to therapy and there is no consensus on the best care management to offer patients.

As previously stated, first-line treatments often include oral acetazolamide associated with NSAID eye drops.^{19 20} Acetazolamide enhances the pump action of the retinal pigment epithelium by acting on carbonic anhydrase.²¹ The disadvantage of this treatment is the numerous adverse effects linked to acetazolamide, including renal colic, cramps, formication, and asthenia.

In the event of capsular rupture with vitreous loss and presence of vitreous in the anterior segment, the safe and thorough evacuation of vitreous from the anterior chamber, sometimes associated with a posterior vitrectomy, is the recommended first-line response.

Second-line treatments include a range of therapies used off label. Intravitreal injection of anti-VEGF can be used to inhibit VEGF released during surgical procedures. Various publications have assessed the effect of using bevacizumab or ranibizumab to treat IG syndrome, and have reported functional and anatomic benefits after several intravitreal injections. The case series conducted by Barone *et al*,¹² composed of 10 eyes with IG syndrome, reported an increase of two lines on the ETDRS scale, after one or more intravitreal injections of bevacizumab. However, other case series have found intravitreal injection of anti-VEGF to be ineffective. The case series conducted by Spitzer *et al*,¹³ composed of 16 eyes, showed no benefit in the treatment of CME refractory to first-line treatments.

Infliximab is an anti-TNF α agent with immunosuppressive properties. A case series has suggested its effectiveness when administered by intravitreal injection to seven eyes with IG syndrome after the failure of intravitreal injection of anti-VEGF.²² Indeed, after an average of 2.7 intravitreal injections, mean BCVA increased from $1.14 \pm 0.59 \text{ logMAR}$ to 0.51 ± 0.35

logMAR ($p = 0.0156$) after 6 months' follow-up. However, adverse effects were also reported, in particular retinotoxicity.²³ Another case series suggested the effectiveness of subcutaneous injections of interferon $\alpha 2a$ with an improvement in BCVA in three out of the four patients initially treated.¹⁴

The use of corticosteroids to treat post-surgical macular oedema including IG syndrome is also commonplace, often in the form of intravitreal injections of triamcinolone. Several publications have reported the effectiveness of triamcinolone in treating macular oedema secondary not only to diabetes or uveitis but also to ophthalmic surgery.⁶⁻¹⁰ The doses of triamcinolone used in the different studies vary from 2-4 mg. However, recurrence of CME is common after 6 weeks to 3 months post-injection, and the effectiveness of re-treatment varies. The case series conducted by Koutsandrea *et al*,¹⁰ composed of 14 eyes, demonstrated the benefit of intravitreal injections of triamcinolone for pseudophakic CME, with an improvement in visual acuity and macular thickness. Periocular corticosteroids have also been shown to be effective for pseudophakic CME refractory to topical treatments. Thach *et al*,⁸ in a series involving 48 patients with refractory CME, demonstrated that sub-Tenon injections improved visual acuity from 20/92 to 20/50 ($p = 0.0001$), and retrobulbar injections improved visual acuity from 20/97 to 20/58 ($p = 0.035$), with no difference between the two techniques. Randazzo and Vinciguerra⁹ also reported improved anatomic and visual outcomes in a patient with chronic CME treated with sub-Tenon betamethasone 4 mg.

The time to recurrence of macular oedema after the first intravitreal injection of triamcinolone for IG syndrome varies between case series and occurs from the second month after the intravitreal injection onwards.⁷ The time to re-treatment also varies widely (2.5-24 weeks), giving a mean figure of around 8 weeks following the first intravitreal injection.⁷ In comparison, the mean time to recurrence after the first intravitreal injection in our case series is around 3 months and the mean time to re-treatment is much longer at 22.9 weeks. However, more than half of the patients followed-up for at least 1 year (20/39) presented neither functional nor anatomical recurrence.

Dexamethasone implants have not received specific marketing approval for the treatment of post-surgical macular oedema, including IG syndrome, although IG cases were included in the phase 2 trial.¹¹ Ozurdex marketing approval specifies that this implant is indicated for the treatment of adult patients with inflammation of the posterior segment of the eye presenting as non-infectious uveitis. Several physiopathological models have been put forward to explain post-surgical CME and to date the most likely cause is inflammation.²⁴ Indeed, surgery releases large quantities of inflammatory mediators such as arachidonic acid responsible for inflammatory cascade, pro-inflammatory cytokines, lysozyme or anti-VEGF. This alters the blood-retina barrier and increases vascular permeability.²⁴ Liquid then accumulates in the external plexiform layer and inner nuclear layer, forming cystic cavities. It could therefore be suggested that post-surgical macular oedema including IG constitutes a physiopathogenic inflammation mechanism similar to posterior segment inflammation, and that using Ozurdex to treat IG could therefore be considered to constitute an approved use of the implant. Ozurdex has already been used to treat 27 patients with IG in the phase 2 case series on uveitis conducted by Williams *et al*.¹¹ But patients with IG syndrome were mixed in with uveitis patients, so that no firm conclusions can be drawn regarding the IG patients. The results from this series showed that 54% patients gained 15 letters at the third month of follow-up. The case series conducted by Dutra Meideros *et al*²⁵ assessed the therapeutic response to Ozurdex on nine eyes with

treatment-refractory IG syndrome, and showed an improvement in BCVA and CSMT over a 6-month follow-up period.

Our retrospective non-comparative case series included 50 consecutive patients with post-surgical macular oedema including IG syndrome in nine centres in France. The minimal follow-up was 6 months but 78% of patients were followed for 12 months. This study shows significant functional and anatomic improvements as compared to baseline, with a functional gain of more than three ETDRS lines over the follow-up period. Although some patients experienced a recurrence in CME, BCVA and/or mean CSMT at the end of follow-up were still better than at baseline.

It should also be noted that very few adverse effects were reported during follow-up. Cases of ocular hypertension were reported but were controlled with pressure-lowering medication. No filtering surgery was required. Furthermore, no cases of endophthalmitis or iatrogenic retinal detachment were reported. No systemic adverse events were observed.

In conclusion, the dexamethasone implant Ozurdex seems to be a safe and effective therapeutic option for post-surgical macular oedema including IG syndrome refractory to first-line treatments. Only half of the patients needed a second injection during the 1-year follow-up. In patients who received two injections, the effectiveness and safety of the two implants were similar. An interventional, prospective, comparative, randomised study to compare the effectiveness and safety of different second-line treatments would be helpful in confirming the results of this pilot study.

Author affiliations

¹Department of Ophthalmology, Croix-Rousse University Hospital, Hospices Civils de Lyon, University of Lyon I, Lyon, France

²CNRS UMR 5510 Mateis, Villeurbanne, France

³Université de Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U897-Epidemiologie-Biostatistique, Bordeaux, France

⁴INSERM, ISPED, CHU de Bordeaux, France

⁵Service d'ophtalmologie, CHU de Bordeaux, France

⁶Department of Ophthalmology, Edouard Herriot Hospital, University of Lyon I, Lyon, France

⁷Institut de Biologie et Chimie des Protéines, CNRS/UMR5086, Lyon, France

⁸Service de Biostatistique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁹Université de Lyon, Lyon, France

¹⁰Université Lyon 1, Villeurbanne, France

¹¹CNRS, UMR 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique-Santé, Villeurbanne, France

¹²Department of Ophthalmology, Desgenettes military Hospital, University of Val de Grâce, Lyon, France

¹³Hopital Intercommunal de Creteil, University Paris Est, Creteil, France

¹⁴Centre d'ophtalmologie Monticelli-Paradis, Marseille, France

¹⁵Department of Ophthalmology, University of Picardie Jules Verne, Clinique Saint Victor, 354, Boulevard de Beauville, Amiens, France

¹⁶Center n° 86 of network EVICR-net

¹⁷Department of Ophthalmology, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris (AP-HP) Université Paris 7, Hôpital Lariboisière, Paris, France

¹⁸Department of Ophthalmology, Saint Roch University Hospital, Nice Sophia Antipolis, Nice, France

Competing interests

J-FK: Consultant for Alcon, Allergan, Bayer, Novartis, Thea, Roche, Zeiss. CD has sat on advisory boards for Alcon, Allergan, Bayer; lecture fees from Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Essilor, Novartis. ES expert for Novartis, Allergan; advisory boards for Allergan, Bayer, Novartis; lecture fees from Allergan, Heidelberg, Novartis. JC has sat on advisory boards for Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis; lecture fees from Allergan, Bayer, Novartis. SM Investigator for trials sponsored by Alimera, Allergan, Bayer, Novartis, Leurquin and lecture fees from Alcon, Allergan, Bayer, Essilor, Novartis. PM advisory boards for Alimera, Allergan, Bayer, Novartis, Sanofi; lecture fees from Allergan, Novartis. SB: board for Novartis, Bayer, Allergan. LK Principal Investigator for trials sponsored by Novartis,

Bausch&Lomb, Théa, Alcon; has sat on advisory boards for Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Bausch&Lomb, Novartis, Théa; lecture fees from Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Bausch&Lomb, Novartis, Théa.

Ethics approval As the data were collected retrospectively and the patients' management was not modified, according to French law (n° 2004-806, 9 August 2004) research ethics committee approval was not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599–19.
- Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646–61.
- Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2108–11.
- Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32:241–7.
- Frost NA, Sparrow JM, Strong NP, et al. Vitreous loss in planned extracapsular cataract extraction does lead to a poorer visual outcome. *Eye* 1995;9:446–51.
- Jonas JB, Solfer A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425–7.
- Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:246–9.
- Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104:2003–8.
- Randazzo A, Vinciguerra P. Chronic macular edema medical treatment in Irvine-Gass syndrome: case report. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:462–5.
- Koutsandrea C, Moschos MM, Brouzas D, et al. Intraocular triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema: optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Retina* 2007;27:159–64.
- Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048–54.
- Barone A, Russo V, Prascina F, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009;29:33–7.
- Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeuruk E, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70–5.
- Deuter CM, Gelissen F, Stubiger N, et al. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:216–18.
- Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, et al. EFAL Study Group. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology* 2013;120:2300–9.
- Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al. for the Ozurdex® HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:545–53.
- Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, et al. R Core Team. *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*. R package version 3.1-117, 2014. <http://CRAN.R-project.org/package=nlme>
- R Core Team. *R: a language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2014. <http://www.R-project.org/>
- Catier A, Tadajoni R, Massin P, et al. Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema. *J Fr Ophthalmol* 2005;28:1027–31.
- Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1190–5.
- Marmor MF, Maack T. Enhancement of retinal adhesion and subretinal fluid resorption by acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:121–4.
- Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, et al. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol* 2012;32:235–43.
- Giganti M, Beer PM, Lemanski N, et al. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina* 2010;30:71–80.
- Xu H, Chen M, Forrester JV, et al. Cataract surgery induces retinal proinflammatory gene expression and protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:249.
- Dutra Medeiros M, Navarro R, Garda-Arumi J, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine-Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3320–4.

III. The EPISODIC-2 Study

Downloaded from <http://bjo.bmj.com/> on September 14, 2016 - Published by group.bmj.com

BJO Online First, published on May 17, 2016 as 10.1136/bjophthalmol-2016-308544

Clinical science

Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including Irvine–Gass syndrome: the EPISODIC-2 study

David Bellocq,^{1,2} Vincent Pierre-Kahn,³ Frédéric Matonti,⁴ Carole Burillon,⁵ Nicolas Voirin,^{6,7} Corinne Dot,⁸ Jad Akesbi,⁹ Solange Milazzo,¹⁰ Stéphanie Baillif,¹¹ Vincent Soler,¹² Benjamin Wolff,¹³ Claire Scemama,¹⁴ Ariane Malclès,^{1,2} Michel Weber,¹⁵ Laurent Kodjikian^{1,2}

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308544>)

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Professeur Laurent Kodjikian, Service d'Ophthalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon, Cedex 04, France; kodjikian.laurent@wanadoo.fr

Received 12 February 2016

Revised 5 April 2016

Accepted 26 April 2016

ABSTRACT

Aim To assess the effectiveness of intravitreal dexamethasone implants for treating postsurgical macular oedema (PSMO) including Irvine–Gass syndrome and determining the predictive factors of treatment response.

Methods Descriptive, observational, retrospective, consecutive, uncontrolled, multicentre, national case series. One hundred patients were included between April 2011 and June 2014, with a minimum of 1-year follow-up. Patients received dexamethasone implant 0.7 mg at baseline. Clinical characteristics, best-corrected visual acuity (BCVA), central subfield macular thickness (CSMT) and intraocular pressure were measured at each visit. The main outcome measure was the change in BCVA (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters: L). An analysis of predictive factors of treatment response is also provided.

Results Mean improvement in BCVA was 9.6 (± 10.6) L at month 6 and 10.3 (± 10.7) L at month 12 ($p < 0.001$). The proportion of eyes with gains in BCVA of 15 or more letters was 32.5% and 37.5% at months 6 and 12, respectively. The mean reduction in CSMT was 135.2 and 160.9 μm at months 6 and 12, respectively ($p < 0.001$). Thirty-seven per cent of patients did not need a second injection after the first injection during follow-up. The presence of at least one PSMO risk factor decreases the probability of a gain in visual acuity (VA) ≥ 10 L ($p = 0.006$). Initial VA ≤ 50 L at baseline and non-naïve status decrease the probability of having only one injection during follow-up ($p = 0.044$).

Conclusions The significant gain in BCVA from baseline achieved at month 6 was maintained at month 12 after intravitreal injection of dexamethasone implant. Naïve status seems to be a good predictive factor of treatment response.

INTRODUCTION

Postsurgical macular oedema (PSMO) is the main cause of visual loss after ophthalmic surgery. Irvine–Gass (IG) syndrome was initially clinically described by Irvine,¹ and then angiographically characterised by Gass and Norton.² Maumenee was the first to call it the Irvine–Gass syndrome. Incidence of IG syndrome is extremely variable and mainly depends on the series and also on the definition used. Clinical macular oedema (MO), with visual loss and metamorphopsia, occurs in 0.1%–2% of cases after uncomplicated modern cataract

surgery.^{3,4} Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) MO occurs in 3.1%–41% of cases,^{5,6} and angiographic MO occurs in 0.1%–6% with visual loss and in 20%–30% without visual loss.⁴

With improvements in cataract surgery, notably the considerable reduction in the size of the incisions required during phacoemulsification, the incidence of clinically cystoid MO (CMO) significantly decreased, with peak incidence occurring on average 6 weeks after surgery.⁷

The most likely physiopathological hypothesis is that there is an inflammatory response instigated by the inflammatory mediators released during and after surgical procedures, causing alterations to the blood–retinal barrier. Many risk factors^{8,9} have been identified, such as posterior capsule rupture and vitreous loss, as well as the use of iris retractors, the presence of an epiretinal membrane, a vein occlusion, a history of uveitis or diabetes and the use of prostaglandin eye-drops.

In the last 20 years, no randomised studies have been conducted to establish the best therapeutic options. The most common first-line treatment is a combination of oral acetazolamide, used off-label, and the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The approved indication for the latter is postoperative inflammation and not specifically postoperative MO. Second-line treatments include a range of therapies, also used off-label: intravitreal injections of steroids such as triamcinolone or dexamethasone implants,^{10–15} or intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor (VEGF),^{16,17} or subcutaneous injections of interferon α -2a.¹⁸

The dexamethasone implant is a biodegradable intravitreal implant which delivers 700 μg of the corticosteroid dexamethasone into the vitreous and the retina. The implant has been approved for the treatment of MO, secondary to retinal vein occlusion,¹⁹ and for posterior inflammation such as non-infectious posterior uveitis.²⁰

The use of dexamethasone intravitreal implant in PSMO including IG syndrome has already been studied in the pilot study EPISODIC,²¹ which is the largest published series using dexamethasone implant for that indication. This study shows a significant gain in visual acuity (VA) in 50 patients with a minimum follow-up of 6 months. It has also been used to treat 27 patients with IG syndrome in

To cite: Bellocq D, Pierre-Kahn V, Matonti F, et al. *Br J Ophthalmol* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308544

BMJ

Bellocq D, et al. *Br J Ophthalmol* 2016;0:1–9. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308544

1

Copyright Article author (or their employer) 2016. Produced by BMJ Publishing Group Ltd under licence.

Clinical science

the phase II study on uveitis. Unfortunately, those patients with IG syndrome were mixed in with the patients with uveitis.¹⁵

The objective of the present study was to confirm and complete our initial results obtained in the pilot study,²¹ this time with a larger sample of patients, with longer follow-up, in order to assess the anatomical and functional Effectiveness, as well as the Safety Of Dexamethasone implants (Ozurdex) in treating PSMO including Irvine–Gass syndrome (EpISODic study 2). Specifically, we wanted to evaluate the change in best-corrected VA (BCVA) at 6 months (the primary outcome measure) and at 12 months; the proportion of eyes that gained 15 letters or more in Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) BCVA and the mean changes in central subfield macular thickness (CSMT) from baseline. A complementary analysis of the predictive factors of treatment response is also provided.

MATERIALS AND METHODS

A descriptive, observational, retrospective, consecutive, uncontrolled, multicentre case series was conducted in France from April 2011 to June 2014.

All patients received clear, detailed prior information on the treatment and on the expected risks and benefits. As the data were collected retrospectively and patients' management was not modified, according to the French law (n°2004-806, 9 August 2004), this study did not require the research ethics committee's approval. It was conducted in accordance with the law on data protection (n°2004-801, 6 August 2004).

All consecutive adult patients presenting clinical or subclinical PSMO including IG syndrome, treated with intravitreal injections of dexamethasone implant of 0.7 mg and followed up for at least 1 year were included in the study. All the patients were symptomatic, and the diagnosis was established with a precise fundus examination with indirect ophthalmoscopy and an OCT. In case of any doubt on OCT, the diagnosis was confirmed with fluorescein angiography. Patients initially included in the pilot study, who had a minimum follow-up of 1 year, were also included.

The inclusion and exclusion criteria used in the pilot study were maintained for this new series for the purposes of using the same methodology.

The patients were either naïve or non-naïve. All the previous treatments administered to each patient were identified.

Patients treated with oral corticosteroids, patients matching any of the contraindications for the dexamethasone intravitreal implant set out in the June 2013 marketing approval and patients with uncontrolled diabetes with glycosylated haemoglobin over 13% were excluded.¹⁵ Low baseline VA, anatomical OCT macular changes due to oedema persistence and a long duration of MO did not constitute exclusion criteria.

Each patient underwent a standardised examination on the first visit, and at each monthly follow-up visit, with measurement of BCVA in ETDRS letters (L), air-puff or applanation tonometer to measure intraocular pressure (IOP), ophthalmoscopy and SD-OCT to measure CSMT (thickness of a circular area of 1 mm, concentric to the foveal centre). Patients who received more than one injection underwent the same follow-up, and the same clinical and OCT data were collected.

Date and type of surgery, date of PSMO occurrence, eye-drops treatment, presence of PSMO risk factors, accurate history of PSMO treatment, with the type of treatment, duration and the number of other intra-ocular drugs injections were collected at baseline.

In case of MO recurrence during follow-up, the decision was made to administer an additional injection of dexamethasone implant, unless there were any contraindications for the patient in question. If any of the contraindications set out in the June 2013 marketing approval were found, the patients were excluded from the series. Re-treatment was performed in the event of recurrence of MO during follow-up. The time lapse between injections was clearly identified, as well as the number of injections administered during the follow-up period.

The main objective of our study was to assess the benefit of the dexamethasone intravitreal implant in treating PSMO including IG syndrome, with regular visits over a 1-year follow-up period, by measuring BCVA in L. The benefit of this treatment was also evaluated by measuring CSMT. In this new case series, we also wanted to evaluate the predictive factors of treatment response, and notably, to determine whether early treatment with dexamethasone intravitreal implant after PSMO diagnosis provides a better response. We then assessed the implant's tolerance, measuring both local tolerance in terms of IOP, iatrogenic retinal detachment or exogenous endophthalmitis, as well as overall tolerance. Then, we analysed the outcomes for patients with a minimum follow-up of 2 years.

Statistical methods

We used absolute and relative frequencies, and mean and SD, to describe categorical variables and quantitative variables, respectively.

Linear mixed effects models were used to estimate BCVA, CMST and IOP over time. In these models, individual trends were allowed to vary randomly and to deviate from the group average, according to within-individual and between-individual variances. This method also adjusted for the within-subject correlation of the repeated observations over time, and for the inclusion of patients with a varying number of measurements. BCVA was expressed using the absolute measured value or as the change (ie, gain) from the baseline value. Estimates at each time point were given with their 95% CI.

In order to study factors associated with functional effectiveness, we used univariate and multivariate mixed effects logistic regression. Functional effectiveness was defined as a BCVA gain of ≥ 10 letters. Again, this method takes into account the fact that for each patient there were a number of potentially correlated BCVA measurements available from the follow-up period. The results are expressed as crude and adjusted OR, with their 95% CI. OR of >1 indicated an increase in the probability of functional effectiveness.

The factors associated with recurrence after the first injection during the first year of follow-up were assessed using logistic regression. Recurrence was defined as more than one injection in the first year of follow-up. The results were reported as crude and adjusted OR, with their 95% CI. OR of >1 indicated an increase in the probability of recurrence.

The R software program was used for all analyses, and for each test the 0.05 significance level was used.

RESULTS

This retrospective study was conducted in 12 centres located in mainland France (see online supplementary appendix 1).

One hundred consecutive patients were included between April 2011 and June 2014, with a minimum follow-up period of 1 year. The population characteristics are shown in table 1.

The mean age was 70.2 years (ranging from 20.9 to 100.4 years). Nine patients were under 55 years; 20 were between

Table 1 Baseline patient characteristics

	Number	Percentage
Mean age (range)	70.2 (20.9–100.4)	
Sex		
Male	58	58
Female	42	42
Laterality		
Right	47	47
Left	53	53
Type of surgery		
Phacoemulsification	58	58
ERM peel	14	14
Combined phacoemulsification—ERM peel	9	9
Vitrectomy for retinal detachment	8	8
Other surgeries	11	11
Initial VA		
≤50 L	37	37
>50 L	63	63
Postsurgical macular oedema risk factors		
Capsular rupture	15	15
History of uveitis	4	4
History of retinal vein occlusion	2	2
Use of prostaglandin eye-drops	4	4
Blood pressure	22	22
Diabetes	22	22
ERM	34	34
Previous treatment		
Naïve patients	14	14
Acetazolamide+NSAIDs only	46	46
Acetazolamide+NSAIDs only +triamcinolone injection	19	19
Acetazolamide+NSAIDs only+anti-VEGF injection	15	15
More than three treatments	6	6
ERM peeling (in association with other treatments)	8	8
Antiglaucoma treatment		
No treatment	83	83
Treatment	16	16
History of filtering surgery	1	1
Mean time from diagnosis, in months (minimum to maximum)	4.8 (0.3–40.2)	
Initial mean BCVA in letters (SD)	56.9 (0–85) ±16.6	
Initial mean CSMT, in µm (minimum to maximum)	522.9 (234–828) ±132.5	
Mean time between diagnosis and first dexamethasone implant injection, in months (range)	3.8 (0.9–23.2)	
SD	5.2	
Mean time between diagnosis and first dexamethasone implant injection (months)		
≤3	48	48
>3	52	52

BCVA, best-corrected visual acuity; CSMT, central subfield macular thickness; ERM, epiretinal membrane; L, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; VA, visual acuity; VEGF, vascular endothelial growth factor.

55 and 65 years; 37 between 65 and 75 years; 34 patients were over 75 years. The population was made up of more men than women (58% men). There was no difference in terms of laterality.

In terms of the cause of MO, 58% were secondary to phacoemulsification cataract surgery (IG syndrome) and 42% secondary to other kinds of surgery (14% secondary to epiretinal membrane peeling, 9% secondary to combined cataract surgery and membrane peeling, 8% secondary to vitrectomy for retinal detachment and 11% after other surgeries), such as vitrectomy for intravitreal haemorrhage, capsulotomy neodymium-doped yttrium aluminium garnet or corneal graft. There was no significant difference between these two groups at diagnosis in terms of age ($p=0.21$), gender ($p=0.54$), mean delay between diagnosis and first dexamethasone intravitreal implant injection ($p=0.89$), mean follow-up ($p=0.50$), history of other treatments before the first injection ($p=0.40$), mean initial VA ($p=0.34$) and mean initial CSMT ($p=0.66$). For 37% of patients, initial VA was ≤50 L.

Concerning the PSMO risk factors, 15% of patients have had a complicated cataract surgery with capsular rupture, 4% a history of uveitis (with no other sign of inflammation), 2% had a history of RV and 4% were treated with prostaglandin eye-drops for glaucoma. Twenty-two per cent of patients had diabetes which was under control, 22% had high blood pressure and 34% had an epiretinal membrane (ERM). Sixteen patients were treated with monotherapy for glaucoma.

Concerning previous treatment, 15% of the patients were naïve. Of the remaining patients, 46% had been treated with topical NSAIDs and oral acetazolamide, 19% of patients had received the same treatment associated with intravitreal injection or subconjunctival injection of triamcinolone, 15% had the same treatment associated with intravitreal injection of anti-VEGF and 5% of patients had received at least three different treatments before their first intravitreal injection of dexamethasone implant. Out of all these patients, 8% required ERM peeling before the first injection.

The mean time from surgery to the diagnosis of PSMO was 4.8 (± 7.1) months with a median time of 2 months. The mean time from the PSMO diagnosis to the first intravitreal injection of dexamethasone intravitreal implant was 3.8 (± 5.2) months.

Concerning the entire population, the mean follow-up was 19.4 (± 9.0) months, with a median follow-up of 16.4 months, with a range of 12.1–47.4 months. Twenty-five per cent of the patients had a minimum follow-up of 2 years.

During the first year of follow-up, 172 injections were administered to 100 patients. The mean number of injections was 1.77 during the first year. The average time to re-treatment was 5.9 months (ranging from 3.01 to 22.9 months), with a median time of 4.8 months. Thirty-seven per cent (37/100) of the patients needed only one injection during the first year and were considered cured (no recurrence with more than 1 year of follow-up). Thus, more than half of the patients did present a recurrence of MO after the first injection.

Dexamethasone intravitreal implant injection to treat PSMO including IG syndrome produced statistically significant improvements in BCVA (SD) at both month 6 and month 12. The mean initial VA was 57.1 (± 16.6) L; the mean gain in VA was 9.6 (± 10.6) L at month 6 and 10.3 (± 10.7) L at month 12, with a mean VA of 66.7 (± 18.3) L and 67.4 (± 14.3) L at month 6 and month 12, respectively (figure 1) ($p<0.001$).

In the subgroup 'IG', initial mean BCVA was 58.5 (± 15.6) L versus 54.8 (± 17.8) L in the subgroup 'PSMO excluding IG' ($p=0.34$). In the subgroup 'IG', the mean BCVA was 69.6 (± 16.8) L at month 6 and 71.0 (± 12.0) L at month 12, respectively, versus mean BCVA of 61.1 (± 19.5) L and 62.8 (± 15.5) L, respectively in the subgroup 'PSMO excluding IG', which is significant ($p=0.0035$) (figure 1). The mean number of injections

Clinical science

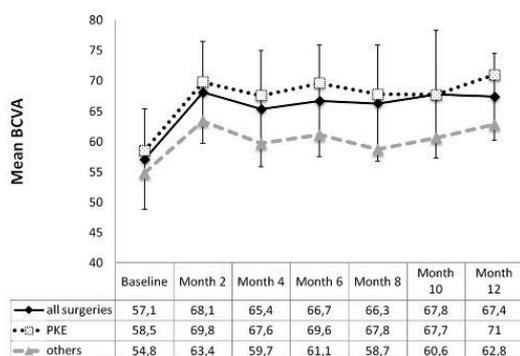


Figure 1 Functional effectiveness: Changes in mean best-corrected visual acuity (BCVA) in Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study letters after intravitreal injections of dexamethasone intravitreal implant during the first year of follow-up (PKE, phacoemulsification).

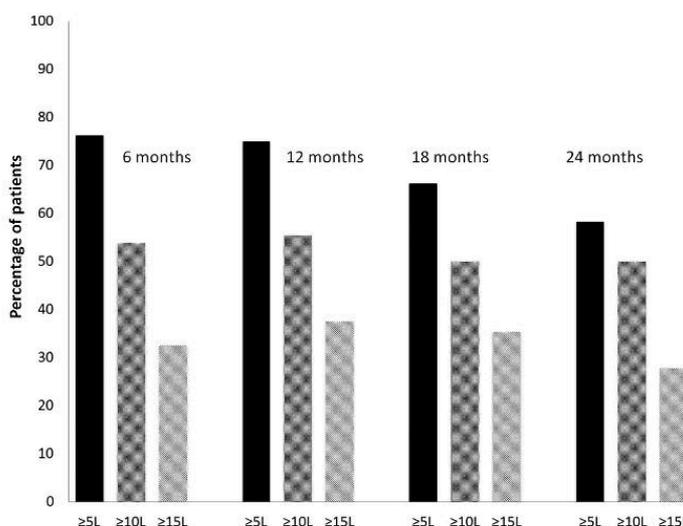
during the first year of follow-up was nevertheless similar between these two groups, with a mean of 1.7 injections in the subgroup 'IG' and 1.8 injections in the other group.

The percentage of patients with an increase of more than 5, 10 and 15 letters was also assessed over the course of the follow-up period. The proportion of eyes that gained 5 letters or more was 76.2% at month 6 and 75.0% at month 12; the proportion of eyes that gained 10 letters or more was 53.8% at month 6 and 55.4% at month 12; and the proportion with a gain of 15 letters or more was 32.5% at month 6 and 37.5% at month 12 (figure 2).

Anatomical effectiveness was assessed by measuring mean CSMT using SD-OCT. Initial mean CSMT (SD) was 522.9 (± 132.5) μm . At month 6, mean CSMT was 387.7 (± 150.3) μm , corresponding to a reduction of 135.2 μm ($p < 0.001$), compared with baseline. At month 12, mean CSMT was 362.0 (± 118.3) μm , corresponding to a reduction of 160.9 μm ($p < 0.001$) (figure 3).

In the subgroup 'IG', the main CSMT was 372.0 (± 140.6) μm at month 6 and 342.7 (± 120.7) μm at month 12, versus mean CSMT of 406.4 (± 161.9) μm and 388 (± 113.1) μm ,

Figure 2 Percentage of patients with a mean gain of ≥ 5 , 10 and 15 L during the first year of follow-up (L, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters).



respectively in the subgroup 'PSMO excluding IG', which is also significant ($p = 0.027$) (figure 3).

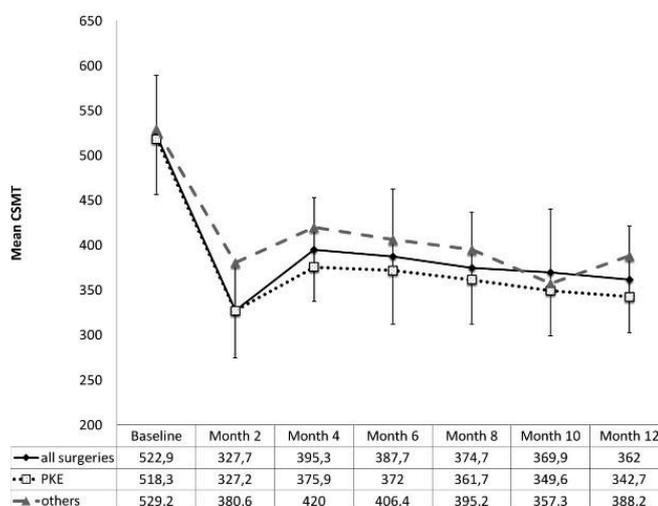
The tolerance, primarily local tolerance, of the dexamethasone implant was then assessed by measuring mean IOP. Before the first injection, mean IOP was 13.4 (± 3.9) mm Hg. At month 1, mean IOP was 15.5 (± 6.0) mm Hg, which is not significant compared with baseline ($p = 0.134$). After this first month, mean IOP observed was similar with a mean value of 14.2 (± 3.1) mm Hg at month 2 ($p = 0.207$), 13.4 (± 4.2) mm Hg at month 6 ($p = 0.63$) and 14.0 (± 4.7) mm Hg at month 12 ($p = 0.214$) (figure 4).

During the first year of follow-up, 19.2% of patients have had IOP of over 25 mm Hg, and 21% of patients needed a hypotensive treatment. Concerning the management of this complication, 25% of the patients needed a monotherapy, 60% needed a bitherapy and 15% a tritherapy. About 33.4% of patients with history of glaucoma have had IOP ≥ 25 mm Hg versus 16.7% of patients with no history of glaucoma ($p = 0.157$). No filtering surgery was required.

Concerning other ocular adverse events, three patients have had intravitreal haemorrhage, two patients presented an anterior chamber migration of the implant (history of capsular rupture) and one patient presented a retinal detachment after the second injection. No systemic adverse events have been identified during the 1-year follow-up.

We also analysed the functional and anatomical effectiveness of dexamethasone implants in the subgroup of patients with 2 years of follow-up. Of the 100 patients initially included, 25 patients had a minimum of 2 years' follow-up. During the second year of follow-up, 58 injections were administered. The mean number of injections per patient was 1.657 during the second year. Only one injection was needed by 57.1% of these patients during the second year of follow-up. Dexamethasone intravitreal implant injection in patients with PSMO produced statistically significant improvements in BCVA (SD) at both month 18 and month 24, with a mean gain in VA of 10.0 (± 14.9) L at month 18 and 5.4 (± 16.6) L at month 24, with a mean VA of 66.9 (± 18.3) L and 62.3 (± 14.3) L, respectively, at month 18 and month 24, compared with baseline ($p < 0.001$). The percentage of patients with an increase of more than 5, 10 and 15 letters was also assessed over the course of

Figure 3 Anatomical effectiveness: Changes in mean central subfield macular thickness (CSMT) (in μm) after intravitreal injections of dexamethasone intravitreal implant during the first year of follow-up (PKE, phacoemulsification).



the follow-up period. The proportion of eyes that gained 5 letters or more was 62.2% at month 18 and 58.3% at month 24; the proportion of eyes that gained 10 letters or more was 50.0% at month 18 and 50.0% at month 24; and the proportion with a gain of 15 letters or more was 35.3% at month 18 and 27.8% at month 24 (figure 2). Concerning CSMT, the difference is still significant; at month 18, mean CSMT was 346.9 (± 115.7) μm , corresponding to a reduction of 176 μm ($p < 0.001$), compared with baseline. At month 24, mean CSMT was 340.2 (± 116.7) μm , corresponding to a reduction of 182.7 μm ($p < 0.001$). During 2 years or more of follow-up, 100% of these 25 patients presented anatomical effectiveness defined as a minimum decrease of 50 μm in CSMT. Concerning local tolerance, mean IOP was 13.5 (± 4.3) at month 18 and 13.3 (± 4.1) at month 24. IOP of ≥ 25 mm Hg was presented by 6.2% of patients. No filtering surgery was required.

Figure 5 represents the trend after the first injection. One hundred patients received a first intravitreal injection at baseline. Of these patients, 37 did not need a second injection during the year after the first injection and were considered as cured.

Sixty-three patients needed a second injection, with a mean time to re-treatment of 7.02 months. Concerning these 63 patients, 4 patients did not need a third injection during the year after the second injection and were considered as cured (no recurrence with more than 1 year of follow-up); 20 patients with a mean follow-up of 7.57 months, but inferior to 1 year after the second injection, did not need a third injection; and 39 patients needed a third injection, with a mean time to re-treatment of 5.44 months. Finally, out of these 39 patients, 1 patient did not need a fourth injection during the year after the third injection and was considered as cured (no recurrence with more than 1 year of follow-up); 15 patients with a mean follow-up of 3.7 months but inferior to 1 year after the third injection did not need a fourth injection; and 23 patients needed a fourth injection, with a mean time to re-treatment of 5.64 months.

During the follow-up, dexamethasone implant was replaced with anti-VEGF therapy due to intraocular hyperpressure in 3% of the patients despite a local tritherapy treatment and due to anterior segment migration in 1% of patients. Two patients were switched after the second injection, and two after the third injection.

Finally, we analysed independent predictive factor of treatment response. First of all, we wanted to identify predictive factors of functional effectiveness and then analyse the predictive risk factors for anatomical and functional recurrence after the first injection, during the first year of follow-up.

Different potential predictive risk factors were analysed, such as type of surgery responsible for the PSMO, initial VA ≤ 50 L or > 50 L (20/100 in Snellen equivalents), mean time ≤ 3 months or > 3 months from diagnosis to the first intravitreal injection of dexamethasone intravitreal implant, class of age of patients, naïve or non-naïve patients and presence of at least one PSMO risk factor: presence of capsular rupture, history of uveitis or retinal vein occlusion, use of prostaglandin eye-drops, history of diabetes, high blood pressure or presence of ERM. A significant difference in functional effectiveness was defined as a mean gain of ≥ 10 L during follow-up. In the univariate analysis, the presence of a PSMO risk factor at diagnosis is a predictive factor of treatment response with a better functional effectiveness in the subgroup with no PSMO risk factors compared with

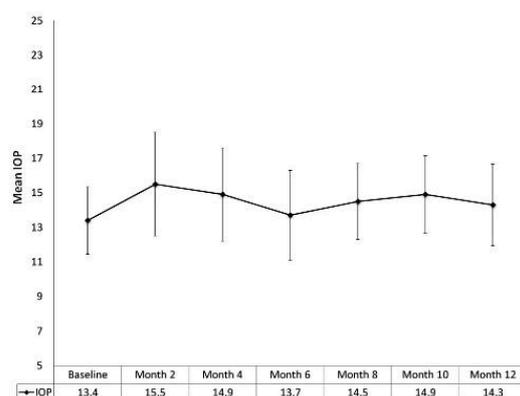


Figure 4 Tolerance: Changes in mean intra-ocular pressure (IOP) after intravitreal injections of dexamethasone intravitreal implant during the first year of follow-up.

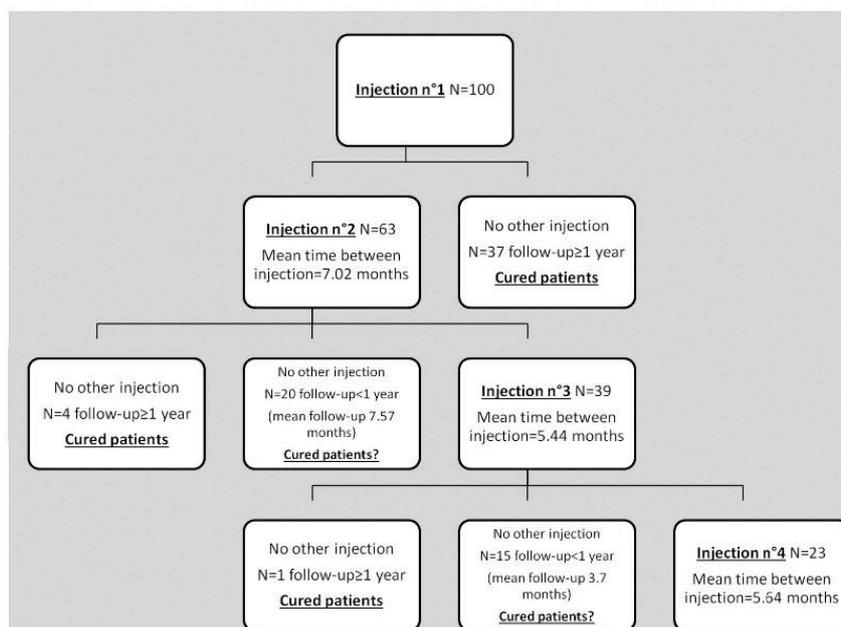


Figure 5 Evolution of population after the first intravitreal injection of dexamethasone intravitreal implant.

the group with at least one PSMO risk factor ($p=0.021$). Indeed, the presence of at least one PSMO risk factor decreases by 77% the probability of a gain in VA of ≥ 10 L. Initial VA was also a predictive factor. Indeed, initial VA of >50 L decreases the probability of a visual gain of ≥ 10 L ($p=0.002$). Mean time to the first injection after diagnosis ($p=0.932$), age of patients ($p=0.316$), history of other general or local treatments for PSMO prior to dexamethasone intravitreal implant ($p=0.511$) and the type of surgery responsible for PSMO ($p=0.231$) seem not to be predictive factors of functional effectiveness (table 2).

In the multivariate analysis, the presence of at least one PSMO risk factor decreases by 69% the probability of a gain in VA of ≥ 10 L ($p=0.006$). Initial VA of >50 L decreases by 77% the probability of a gain in VA of ≥ 10 L ($p<0.001$). The aetiology 'post phacoemulsification' multiplies by 2.4 the probability of having a gain in VA of ≥ 10 L ($p=0.045$) compared with the aetiology 'other surgery'.

Concerning the predictive risk factors for recurrence and thus for requiring a further injection after the first injection during the first year of follow-up, in the univariate analysis, initial VA of >50 L at baseline multiplies by 2.4 the probability of needing only one dexamethasone implant injection, that is to say no recurrence ($p=0.050$). Type of surgery ($p=0.332$), mean time to first injection after diagnosis ($p=0.978$), age of patients ($p=0.665$), history of other general or local treatments for PSMO prior to dexamethasone implant ($p=0.162$) and the presence of at least one PSMO risk factor ($p=0.409$) seem not to be predictive factors of recurrence (table 3).

In the multivariate analysis, initial VA of >50 L at baseline multiplies by 3 the probability of having only one injection during follow-up ($p=0.029$), and non-naïve status decreases by 76% the probability of having only one injection, that is, naïve status multiplies by 4.1 the probability of needing only one injection during follow-up ($p=0.044$).

DISCUSSION

PSMO is a genuine therapeutic challenge, because although it can heal spontaneously, it can also persist, causing permanent damage to the macular and decreasing VA. Today, there is no consensus on the best care management to offer patients; so,

Table 2 Univariate analysis of predictive factors of functional effectiveness defined as a mean gain of 10 L

Variable/value	OR	95% CI	p Value
Type of surgery			
Other surgery			
Phacoemulsification	1.847	0.792 to 4.306	0.156
Initial VA			
≤ 50 L			
>50 L	0.286	0.128 to 0.641	0.002
Time between diagnosis and first injection (months)			
≤ 3			
>3	0.970	0.484 to 1.944	0.932
Age group (years)			
≤ 55			
55–65	1.902	0.482 to 7.511	0.359
65–75	1.433	0.404 to 5.082	0.577
≥ 75	1.022	0.290 to 3.602	0.974
Naïve patients			
Yes			
No	1.370	0.536 to 3.499	0.511
PSMO risk factors			
No			
Yes	0.383	0.170 to 0.863	0.021

L, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters; PSMO, postsurgical macular oedema; VA, visual acuity.

Table 3 Univariate analysis of predictive risk factors of recurrence after the first injection

Variable/value	OR	95% CI	p Value
Type of surgery			
Other surgery			
Phacoemulsification	1.552	0.638 to 3.775	0.332
Initial VA			
≤50 L			
>50 L	2.562	1.390 to 6.316	0.041
Time between diagnosis and first injection (months)			
≤3			
>3	0.998	0.427 to 2.288	0.978
Age group (years)			
≤55			
55–65	3.500	0.346 to 5.371	0.288
65–75	6.588	0.727 to 9.679	0.094
≥75	3.667	0.399 to 3.714	0.251
Naïve patients			
Yes			
No	0.453	0.149 to 1.374	0.162
PSMO risk factors			
No			
Yes	0.704	0.307 to 1.617	0.409

L, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters; PSMO, postsurgical macular oedema; VA, visual acuity.

the treatment depends on individual physicians' preferences and habits. In the event of capsular rupture with vitreous loss and presence of vitreous in the anterior segment, the safe and thorough evacuation of vitreous from the anterior chamber, sometimes associated with a posterior vitrectomy, is the first-line recommended treatment. First-line treatments often include oral acetazolamide associated with NSAIDs eye-drops,^{22 23} but the numerous adverse effects linked to acetazolamide, including renal colic, cramps, formication and asthenia mean that this is not always a suitable choice. Second-line treatments include a range of therapies used off-label. Before embarking on therapeutic intensification and the use of steroids or immunosuppressive drugs, it is vital that an angiography is carried out, at the very least, to eliminate differential diagnoses such as uveitis.

The intravitreal injection of anti-VEGF can be used to inhibit the VEGF released during surgical procedures. A number of publications have assessed the effect of using bevacizumab (Avastin, Genentech) or ranibizumab (Lucentis, Novartis) to treat IG syndrome, and have reported functional and anatomical benefits, but on a limited sample size and after several intravitreal injections.¹⁶ Moreover, other case series have found the intravitreal injection of anti-VEGF to be ineffective.¹⁷ Other second-line treatments can be used. Infliximab is an anti-TNF α with immune-suppressive properties. A case series has suggested its effectiveness when administered by intravitreal injection to seven eyes with IG syndrome after the failure of intravitreal injection of anti-VEGF,²⁴ with a mean increase in BCVA from 1.14 ± 0.59 logMAR to 0.51 ± 0.35 logMAR ($p=0.0156$) after 6 months' follow-up. However, adverse effects were also reported, in particular, retinotoxicity.²⁵ Another case series suggested the effectiveness of subcutaneous injections of interferon α -2a.¹⁸

It would seem that the most commonly used second-line treatments for treating PSMO including IG syndrome are corticosteroids. The dexamethasone implant has already been

studied in this indication. Williams *et al*¹⁵ conducted a case series to evaluate the effectiveness of this treatment on 27 patients with IG in the phase II case series on uveitis, but patients with IG syndrome were mixed in with patients with uveitis; so, no firm conclusions could be drawn regarding the patients with IG syndrome. The case series conducted by Dutra Medeiros *et al*²⁶ assessed the therapeutic response to dexamethasone intravitreal implant on nine eyes with treatment-refractory IG syndrome, and showed an improvement in BCVA and CSMT over a 6-month follow-up period. Mayer *et al*²⁷ showed a significant gain in BCVA that increased in all patients from 30.2 letters ± 4.3 at baseline to 50.4 ± 4.9 letters at 12 months ($p=0.0016$).

Khurana *et al*²⁸ have also shown a benefit of dexamethasone implant for patients with diabetes who develop pseudophakic CMO after cataract surgery. Other case series have shown the benefit of dexamethasone intravitreal implant injection in PSMO, secondary to vitrectomy for ERM peeling,²⁹ or combined cataract extraction and vitrectomy for ERM peeling.³⁰ It has also been studied in the pilot study EPISODIC,²¹ which evaluated the benefit of dexamethasone implants for this indication.

The Ozurdex marketing approval specifies that this implant is indicated for the treatment of adult patients with inflammation of the posterior segment of the eye presenting as non-infectious uveitis. Several pathophysiological models have been put forward to explain PSMO, and to date, the most likely cause is inflammation.³¹ It could therefore be suggested that PSMO including IG syndrome constitutes an inflammation mechanism similar to posterior segment inflammation, and that using dexamethasone intravitreal implant to treat PSMO could therefore be considered to constitute an approved use of the implant.

This new case series, the EPISODIC-2 study, is an extension of the EPISODIC pilot study.²¹ We studied the anatomical and functional effectiveness of the dexamethasone implant in PSMO on a larger sample of patients (100 patients) with longer follow-up (1 year or more).

This new series also determined the predictive factors of recurrence and good response to treatment, defined as a gain of at least 10 letters during follow-up or by the absence of recurrence after a first injection. The results obtained in this series confirm those obtained in the pilot study and also provide us with new information.

Regarding the functional effectiveness, we observed a significant gain in BCVA from the second month after the injection, as observed in the EPISODIC study; this increase was maintained at 6 months and at 12 months. During the first year, the mean number of injections per patient was only 1.773, with a median number of injections of 2.0. Regarding patients with extended follow-up of at least 2 years, we found similar results at 18 months, with a mean gain of 10.0 L (± 14.9) and a mean gain of 5.4 L (± 16.6) at 24 months. The mean number of injections during the second year was similar with 1.657 injections per patient and a median of 1.0 injection.

Concerning the anatomical effectiveness, the results are similar with a significant reduction in CSMT from the second month after the injection, which was maintained at 6 months and at 12 months, as also observed in the EPISODIC study. Regarding patients with extended follow-up of at least 2 years, we found similar results with CSMT of 346.9 (± 115.7) μ m at 18 months and 340.2 (± 116.7) μ m at 24 months. It is important to highlight that 100% of patients presented an anatomical effectiveness during the follow-up, which means that all patients respond to the dexamethasone intravitreal implant injections.

Clinical science

It is also interesting to note that the kind of surgery responsible for PSMO seems to be an important prognosis factor. Indeed, there is a significant difference in terms of functional and anatomical effectiveness between the two groups analysed, with a better response in the subgroup 'IG'. These data have not been yet studied, and regarding our results it would appear that IG syndrome and other PSMO are two different identities. However, even if there is a significant difference in the functional effectiveness, there does not appear to be a difference between the number of injections needed. Indeed, in the subgroup of 'IG', patients needed a mean number of 2.3 injections during the mean follow-up of 19.0 months, compared with a mean number of 2.9 injections in the other group for a mean follow-up of 20.0 months ($p=0.25$). One can presume that in cases of vitrectomy for retinal detachment or ERM peeling, the presence of an underlying macular disease represented a poor prognosis factor of functional effectiveness; however, these data have not been yet analysed in the literature.

Regarding the predictive factors, we first analysed the predictive factors of good response to treatment defined as a gain of at least 10 L in BCVA during follow-up. Only the absence of PSMO risk factors at diagnosis proved to be a good predictor of functional effectiveness ($p=0.041$), while the patient's age, type of surgery, initial VA, the naïve status and the time of first injection did not constitute predictive factors of good response to treatment, both in the univariate analysis and in the multivariate analysis. Concerning the predictive risk factors for recurrence after the first injection during the first year of follow-up, initial VA of >50 L at baseline was the only predictive factor associated with a lower risk of recurrence in the univariate analysis. In the multivariate analysis, initial VA of >50 L at baseline and naïve status were predictive factors associated with a lower risk of recurrence.

It should also be noted that very few adverse effects were reported during follow-up, with no cases of filtering surgery or iatrogenic retinal detachment. No systemic adverse events were observed.

The use of corticosteroids is not limited to dexamethasone implants. Several studies have analysed the benefit of intravitreal injections of triamcinolone from 2 to 4 mg for treating MO, secondary to ophthalmic surgery.^{10–15} However, recurrence of CMO is common, 6 weeks to 3 months post injection, and the effectiveness of re-treatment varies.¹⁴ Moreover, percentage of cases of intraocular hyperpressure is higher.

Periocular corticosteroids have also been shown to be effective for pseudophakic CMO refractory to topical treatments.¹² Sub-Tenon's betamethasone has also shown benefits in IG treatment.¹³

Finally, the present study shows significant functional and anatomical improvements as compared with baseline with a functional gain of more than two ETDRS lines over the follow-up period. Although some patients experienced a recurrence in CMO, BCVA and/or mean CSMT at the end of follow-up, these measurements were still better than those at baseline. The dexamethasone implant would therefore appear to be a safe and effective therapeutic option for PSMO including IG syndrome. The absence of PSMO risk factors at diagnosis seems to be a good predictive factor of treatment response.

Author affiliations

¹Department of Ophthalmology, Croix-Rousse University Hospital, Hospices Civils de Lyon, University of Lyon I, Lyon, France

²CNRS UMR 5510 Mateis, Villeurbanne, France

³Department of Ophthalmology, Hôpital Foch, Suresnes, France

⁴Department of Ophthalmology, Nord Hospital, Aix Marseille University, Institut de Neurosciences de la Timone, CNRS/UMR7289, Marseille, France

⁵Department of Ophthalmology, Edouard Herriot Hospital, University of Lyon I, Institut de Biologie et Chimie des Protéines, CNRS/UMR5086, Lyon, France

⁶Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, Lyon, France

⁷Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS, UMR 5558, Equipe

Biostatistique-Santé, Villeurbanne, France

⁸Department of Ophthalmology, Desgenettes military Hospital, University of Val de Grâce, Paris, France

⁹Department of Ophthalmology, XV XX Ophthalmic National Hospital Center, Paris, France

¹⁰Department of Ophthalmology, University of Picardie Jules Verne, CHU Amiens Picardie - Site Sud D408 Amiens cedex 1 80054 . France. Center n° 86 of network EVICR-net, Amiens, France

¹¹Department of Ophthalmology, Saint Roch University Hospital, Nice Sophia Antipolis, France

¹²Department of Ophthalmology, University Hospital, Toulouse, France

¹³Centre Ophtalmologique Maison Rouge, Strasbourg, France

¹⁴Department of Ophthalmology, Fondation Rothschild, Paris, France

¹⁵Department of Ophthalmology, University Hospital of Nantes, Nantes, France

Contributors DB and LK were the principal investigators who conceived and designed the study. NV was the trial statistician and undertook the analyses. DB, LK, VP-K, FM, CB, CD, JA, SM, SB, VS, BW, CS, AM and MW participated to patients' recruitment. This manuscript was drafted by DB, revised by LK and approved by all living authors.

Competing interests VP-K—has sat on advisory boards and received lecture fees from Allergan, Bayer and Novartis; FM—investigator for trials sponsored by Novartis, Bayer and Alcon; has sat on advisory boards for Allergan and Bayer; received lecture fees from Allergan, Bayer and Novartis; CD—reports personal fees from Allergan, Alcon, Bayer and Novartis, outside the submitted work; JA—co-investigator for the trial sponsored by Novartis; has sat on advisory boards for Allergan and Bayer; received lecture fees from Allergan, Bayer and Novartis; SM—investigator for trials sponsored by Bayer and Novartis; received lecture fees from Alcon, Allergan, Bayer, Essilor and Novartis; SB—sat on advisory boards for Novartis, Bayer and Allergan; BW—sat on advisory boards for Novartis; MW—has sat on advisory boards for Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, FCI, Novartis and Théa; received lecture fees from Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis and Théa; LK—principal investigator for trials sponsored by Novartis, Bausch&Lomb, Théa and Alcon; has sat on advisory boards for Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Bausch&Lomb, Novartis and Théa; received lecture fees from Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Bausch&Lomb, Novartis and Théa.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599–19.
- Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646–61.
- Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, et al. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:621–8.
- Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, et al., Acular LS for Cystoid Macular Edema (ACMO) Study Group. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146:554–60.
- Ching HY, Wong AC, Wong CC, et al. Cystoid macular oedema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 2006;20:297–303.
- Lobo CL, Faria PM, Soares MA, et al. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:752–60.
- Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2108–11.
- Henderson BA, Kim JY, Ament CS. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factor for development And duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1550–8.
- Frost NA, Sparrow JM, Strong NP, et al. Vitreous loss in planned extracapsular cataract extraction does lead to a poorer visual outcome. *Eye (Lond)* 1995;9(Pt 4):446–51.
- Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425–7.
- Benhamou N, Massin P, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2003;135:246–9.
- Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104:2003–8.

- 13 Randazzo A, Vinciguerra P. Chronic macular edema medical treatment in Irvine-Gass syndrome: case report. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:462–5.
- 14 Koutsandrea C, Moschos MM, Brouzas D, et al. Intraocular triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema: optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2007;27:159–64.
- 15 Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048–54.
- 16 Barone A, Russo V, Prascina F, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2009;29:33–7.
- 17 Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70–5.
- 18 Deuter CM, Gelissen F, Stübiger N, et al. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:216–18.
- 19 Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al. OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134–1146.e3.
- 20 Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, et al., for the Ozurdex® HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:545–53.
- 21 Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol* 2015;99:979–83.
- 22 Catier A, Tadayoni R, Massin P, et al. Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema. *J Fr Ophthalmol* 2005;28:1027–31.
- 23 Cox SN, Hay E, Bird A. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1190–5.
- 24 Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, et al. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol* 2012;32:235–43.
- 25 Giganti M, Beer PM, Lemanski N, et al. Adverse events after intravitreal infliximab (Remicade). *Retina* 2010;30:71–80.
- 26 Dutra Medeiros M, Navarro R, García-Arumi J, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine-Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3320–4.
- 27 Mayer WJ, Kurz S, Wolf A, et al. Dexamethasone implant as an effective treatment option for macular edema due to Irvine-Gass syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2015;41:54–61.
- 28 Khurana RN, Palmer JD, Porco TC, et al. Dexamethasone intravitreal implant for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:56–61.
- 29 Taney LS, Bauml CR, Duker JS. Sustained-release dexamethasone intravitreal implant for persistent macular edema after vitrectomy for epiretinal membrane. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:224–8.
- 30 Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, et al. Intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to vitrectomy for macular pucker. *Retina (Philadelphia, Pa)* 2014;34:1612–16.
- 31 Xu H, Chen M, Forrester JV, et al. Cataract surgery induces retinal proinflammatory gene expression and protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:249.

IV. Incidence of Irvine-Gass syndrome and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography

David Bellocq MD¹, Thibaud Mathis MD¹, Nicolas Voirin PhD², Zainab Machkour-Bentaleb MD¹, Rebecca Sallit MD¹, Philippe Denis MD PhD¹, Laurent Kodjikian MD PhD¹

1. Department of Ophthalmology, Croix-Rousse University Hospital, Hospices Civils de Lyon, University of Lyon I, Lyon F-69004, FRANCE, CNRS UMR 5510 Mateis, Villeurbanne F-69621, France
2. Epidemiology, Biostatistics, Modelling and Medical Writing in Public Health (EPIBM), 01240 Dompierre/Veyle, France.

Financial support: None

Conflicts of Interest:

- David Bellocq declared no conflicts of interest.
- Thibaud Mathis declared no conflicts of interest
- Nicolas Voirin is an independent biostatistician paid by Acropol, a nonprofit organization (L. Kodjikian), is or has been consulting for Hospices Civils de Lyon, ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), Sanofi Pasteur, Sanofi Pasteur MSD, Allergan, Santen et MedDay.
- Zainab Machkour-Bentaleb declared no conflicts of interest
- Rebacca Sallit declared no conflicts of interest
- Philippe Denis: Principal Investigator for trials sponsored by Théa, Alcon, Allergan; has sat on advisory boards for Théa, Alcon, Allergan, lecture fees from Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Théa.
- Laurent Kodjikian: Principal Investigator for trials sponsored by Novartis, Bausch&Lomb, Théa, Alcon; has sat on advisory boards for Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Bausch&Lomb, Novartis, Théa; lecture fees from Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Bausch&Lomb, Novartis, Théa.

This research received no specific grants from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors

DB and LK were the principal investigators who conceived and designed the study. NV was the trial statistician and undertook the analyses. DB, LK, TM,RS, ZMB and PD participated in patient recruitment. This manuscript was drafted by DB, revised by LK and approved by all living authors

Corresponding author:

Laurent KODJIKIAN

Address: Service d'Ophtalmologie, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69317 LYON Cedex 04, France

Email: laurent.kodjikian@chu-lyon.fr

Tel: +33 4 26 10 94 31

Fax: +33 4 26 73 29 87

Keywords: macular edema, incidence, optical coherence tomography

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the incidence of clinical or subclinical cystoid macular edema (CME) using fundus examination and optical coherence tomography (OCT) following small incision cataract surgery and phacoemulsification.

Methods: Descriptive, observational, prospective, consecutive, uncontrolled cohort series was conducted in Croix Rousse University Hospital from January 2017 to June 2017. All consecutive, adult patients presenting a surgical cataract who underwent a small incision cataract surgery and phacoemulsification were included. Each patient underwent clinical and OCT at baseline and 6 weeks after surgery.

Results: Nine hundred and twenty eight patients were included. Mean age was 71.8 years. During these 6 months, 1.8% of patients presented a clinical macular edema. On OCT imaging, 8.9% of patients presented an Irvine-Gass syndrome. Only the presence of an epiretinal membrane was significantly associated with a risk of Irvine-Gass syndrome ($p=0.002$). The use of NSAIDs in post-operative was not a protective factor for the occurrence of IG syndrome ($p=0.95$).

Conclusion: This study reports the incidence of IG syndrome in real life practice, in an university French center. These results are consistent with the literature and confirm that OCT is an exam of choice in the detection of IG syndrome.

INTRODUCTION

Post-surgical macular edema (PSME) is the main cause of visual impairment after ophthalmic surgery. Irvine-Gass syndrome was initially clinically described by R. Irvine (1) and then angiographically characterized by Gass and Norton (2,3). Incidence of Irvine-Gass syndrome is extremely variable and mainly depends on the definition used and the presence of risk factors.

The use of optical coherence tomography (OCT) in common practice has been found to be useful for objectively monitoring retinal thickness in patients with macular disorders such as macular oedema, macular holes, or epiretinal membranes (4) with a high degree of reproducibility and repeatability (5–7).

While clinical macular edema (ME), with visual loss and metamorphopsia occurs in 0.1 to 2% of cases after uncomplicated modern cataract surgery (8–10), the use of optical coherence tomography found an incidence of ME between 3.1 and 41% of cases (11,12). Incidence is moreover extremely variable between series because dates of post-operative visits depend and in some cases patients are still under usual postoperative treatment the day of evaluation (8,11).

With improvements in cataract surgery, notably the considerable reduction in the size of the incisions required during phacoemulsification, the incidence of clinically cystoid macular edema (CME) significantly decreased, with peak incidence occurring on average six weeks after surgery (13).

The objective of present study was to evaluate the incidence of clinical or subclinical cystoid macular edema (CME) using fundus examination and optical coherence tomography (OCT) following small incision cataract surgery and phacoemulsification.

MATERIALS AND METHODS

Patients

A descriptive, observational, prospective, consecutive cohort series was conducted in Croix Rouse University Hospital from January 2017 to June 2017.

All consecutive, adult patients presenting a surgical cataract who underwent a small incision cataract surgery and phacoemulsification from January 2017 to June 2017 were included. Any history of ophthalmologic disorders, such as uveitis, history of vitrectomy or retinal vein occlusion, use of prostaglandins eye drops, the presence of epiretinal membrane has been recorded. History of diabetes or high blood pressure has also been registered. Patients with pre-existing macular edema, active uveitis or active retinal disorders were not included. Patients with systemic or local medications that

may affect retinal thickening such as diuretics or corticosteroids were not included. Patients who have subconjunctival or intravitreal steroids during cataract surgery were excluded.

All patients received clear, detailed prior information. It was conducted in accordance with the law on data protection (n°2004-801, 6th August 2004).

Procedure

Before surgery and six weeks after, all patients underwent clinical assessment that included visual acuity, objective and subjective refraction, intraocular pressure (IOP) measurement, and a dilated fundal examination. OCT examination (Cirrus HD OCT Zeiss) was carried out for each patient by an experienced operator through a dilated pupil. The central 1 mm retinal thickness was obtained by averaging the retinal thickness of a disc of 1 mm diameter centred on the fovea.

Phacoemulsification and intraocular lens insertion, using the same techniques, were performed using topical or retrobulbar anaesthesia. Clear corneal incision, continuous circular capsulorrhexis, and lens insertion were performed using sodium hyaluronate for lens implantation. Camerular injection of cefuroxime (dose) was performed in the end of surgery. No additional treatment such as subconjunctival steroid or intravitreal injection was given. Surgical complications, such as capsular rupture, vitreous loss have been clearly notified.

Objective and main outcomes measures

The main objective of our study was to assess the incidence of macular edema after cataract surgery using clinical examination and OCT and to determine risk factors.

Clinical macular edema was defined by functional complains after an initial VA improvement with the presence of macular edema during fundus examination or macular edema on OCT imaging defined by an increase greater than 30% compared to initial central subfield macular thickness (CSMT), with presence of intra retinal or subretinal fluid. Subclinical ME was defined by macular edema on OCT imaging defined by an increase smaller than 30% compared to initial CSMT, with intra retinal or subretinal fluid without visual impairment.

Statistics

Categorical variables were described using absolute and relative frequencies, and quantitative variables using mean and standard-deviation (SD). Comparisons of categorical and quantitative variables between groups were done using the Fisher exact test and the Kruskal-Wallis test respectively. Factors associated with the probability of IG were assessed using univariate and

multivariate logistic regression. Results are expressed as crude and adjusted odds ratios (OR), with their 95% confidence interval. OR >1 indicated an increase of the probability of IG occurrence. The R software was used for performing all analyses and for each test the 0.05 significance level was used.

RESULTS

Nine hundred and twenty eight eyes of 638 patients operated by five different surgeons were included during this 6-month follow up. The population characteristics are shown in Table 1.

	Number	Percentage
Mean Age (range)	71.8 (13.5-95.1)	
Sex		
Male	325	35.2%
Female	603	64.8%
Laterality		
Right	454	48.8%
Left	474	51.2%
Diabetes	237	25.5%
Mean HbA1c day of Ozurdex [®] injection	6.4% (Median 7.0)	
History of uveitis	18	1.9%
High blood pressure	459	49.4%
History of retinal vein occlusion	8	0.9%
History of vitrectomy	46	5%
Presence of epiretinal membrane	115	12.4%
Treatment with prostaglandins eyedrops	67	7.2%
Mean time between surgery and clinical examination in days (mediane)	46.4 (44.0)	
Initial mean CSMT in microns (SD)	263 ± 40.8	

Table 1: Baseline Patient Characteristics (OADs: oral anti-diabetic drugs, DR: diabetic retinopathy, NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy, PDR: proliferative diabetic retinopathy, HbA1c: glycated hemoglobin; BCVA: best corrected visual acuity, CSMT: central subfield macular thickness, DME: diabetic macular edema, SD: standard deviation)

Patient's characteristics

The mean age was 71.8 years (ranging from 13.5 to 95.1 years). The population was made up of more women than men (64.8% women). There was a small difference in terms of laterality (51.2% of left eyes). Concerning patients medical history, 25.5% were diabetics with mean glycated hemoglobin the day of inclusion of 6.4% (median of 7.0%) and 49.4% presented high blood pressure. In terms of ophthalmologic history, 5% of patients had history of vitrectomy, 1.9% had history of uveitis, 0.9% had history of retinal vein occlusion and 12.4% presented an epiretinal membrane. 7.2% were treated with prostaglandins eye drops for glaucoma.

The mean time between cataract surgery and postoperative clinical examination with OCT exam was 46.4 weeks (median time of 44.0 days.)

Concerning post operative treatment, 77.2% of patients received a combinaison with corticosteroids, and non steroidal inflammatory drugs for four weeks with one week of cycloplegic eyedrops, 22.8% of patients received only a combinaison with corticosteroids for four weeks and cycloplegics for one week. Before surgery, mean CSMT was 263 microns (± 41 microns). There was no significant difference between surgeons.

In terms of complications, 3.4% of patients presented a capsular rupture and only 1.2% a vitreous loss. Only 3 patients (0.3%) of patients could not be implanted.

Irvine-Gass incidence

During these 6 months, 1.8% of patients presented a clinical macular edema. Concerning the incidence of ME on OCT imaging, 8.9% of patients presented an Irvine-Gass syndrome. Intra-retinal fluid on OCT was the main manifestation of Irvine-Gass syndrome (90.4%), in 2.4% we found isolated sub-retinal fluid, and in 7.2% both sub-retinal and intraretinal fluid were present.

Concerning CSMT, we do not report any significant difference between pre and post-operative CSMT with respectively a mean CSMT of 263 microns (± 40.8) and 279 microns (± 52.1). However, 85.3% of patients presented an increase in CSMT during the follow-up whereas only 14.7% presented a stable or a less CSMT in comparison to pre-operatively.

Comparisons between surgeons are shown in Table 2. We do not found any significant difference between surgeons in IG incidence. It is important to note that only surgeon 1 do not use any postoperative NSAIDs eyedrops.

Finally, we studied risk factor of Irvine-Gass syndrome in OCT. Only the presence of an epiretinal membrane was significantly associated with a risk of Irvine-Gass syndrome ($p=0.002$). Balances diabetes ($p=0.06$) and complicated surgeries with capsular rupture ($p=0.07$) seems to be associated with Irvine-Gass syndrome but it is not significant. On the contrary, history of uveitis ($p=0.67$), history of retinal vein occlusion ($p=0.15$), prostaglandins eyedrops treatment for glaucoma ($p=0.59$), and initial vitrectomy were not significantly associated with the risk of Irvine-Gass syndrome. In multivariate analysis, only the presence of ERM is associated with a risk of Irvine-Gass syndrome ($p=0.005$).

We do not found any significant difference between patients with post-operative NSAIDs and patients without NSAIDs. Indeed, we reported a subclinical incidence respectively of 8.7% (surgeon 1) and 9.0% (others surgeons) ($p=0,95$).

Surgeon	Number of patients	Mean time between surgery and OCT	Pre-operative CSMT	Post-operative CSMT	Incidence of IG syndrome in OCT
1	212	41.2 ± 16.2	257 ± 32.7	272 ± 34.8	8.7%
2	184	45.8 ± 15.4	262 ± 37.4	276 ± 45.6	8.4%
3	225	51.3 ± 22.5	258 ± 48.5	276 ± 59.8	9.5%
4	149	49.9 ± 14.4	271 ± 38.2	285 ± 48.9	8.3%
5	161	51.3 ± 21.6	264 ± 47.7	285 ± 70.7	10.8%

Table 2: Summary of pre and post-operative CSMT and incidence of IG syndrome for each surgeon. (OCT: Optical Coherence Tomography, CSMT: Central Subfield Macular Thickness, IG: Irvine-Gass)

Different sub-group analyses have been performed. First of all, we compared clinical IG and sub-clinical IG. Concerning risk factors, we do not found any significant difference between these two groups. Epiretinal membrane ($p=0.098$), balances diabetes ($p=0.98$), high blood pressure ($p=0.482$) complicated surgeries with capsular rupture ($p=0.09$), history of uveitis ($p=0.97$), history of retinal vein occlusion ($p=0.096$), prostaglandins eyedrops treatment for glaucoma ($p=0.319$), and initial vitrectomy ($p=0.713$) were not significantly associated with the risk clinical Irvine-Gass syndrome in comparison to sub-clinical.

Then we compared clinical IG and healthy patients. Similarly, we do not found any significant difference between these two groups in term of risk factors.

DISCUSSION

Irvine-Gass syndrome is an important cause of vision loss following cataract surgery with a variable incidence depending on the forms, timing of diagnosis, presence of surgical complications, and diagnostic method (14–16).

It may be difficult to detect clinically and OCT appeared to be the procedure of choice to confirm the diagnosis. In comparison to fluorescein angiography, OCT is noninvasive and safe, and can be repeated more frequently. In patients with uveitis, OCT is as effective as FA in detecting CMO but is more superior in demonstrating axial distribution of fluid (17). OCT, thanks to a high-resolution measurement of retinal thickness of up to 10 mm, can detect minus changes in retinal thickness which is not clinically evident (4). For patients with diabetes mellitus, increased retinal thickness has been found in patients without clinical evidence of retinopathy or clinically significant macular oedema (18,19).

This study has several important qualities; first of all, it is a prospective study. Also, it's a real life study with consecutive patients. And finally, patients were evaluated 6 month after surgery, that's mean that evaluation was performed two weeks after patients stop their post-operative treatment. Some studies performed this examination only 4 weeks after surgery, while patients are still under post-operative treatment with steroids (8,11).

In our study, we report an incidence of 1.8% for clinical Irvine-Gass syndrome and 8.9% for Irvine-Gass syndrome on OCT imaging. These results are quite similar to those published in the literature. Indeed, Flach et al. in 1998 (8) and then Lobo and al in 2012 (20) reported a clinical incidence between 0,1 and 2 % after uncomplicated cataract surgeries using small incisions. Wittpenn et al. report an overall rate of 1.8% and a zero incidence among patients receiving prophylaxis wit both steroid and non-steroidal agents (10). Concerning Irvine-Gass on OCT imaging, our results are also consistent with the literature with an incidence of 8.9% (11-12).

These numbers increase if another large incision technique is required, instead of small-incision phacoemulsification with implantation of a foldable IOL; they also increase in case of complicated surgery with iris trauma, or capsule rupture with vitreous loss, or in patients at high risk (such as those with uveitis, diabetes or ERM) (8,21,22). In our study, only the presence of ERM is significantly associated with Irvine-Gass syndrome ($p=0.002$).

Moreover, we do not found any significant difference between patients with post-operative NSAIDs and patients without NSAIDs. Indeed, we reported a subclinical incidence respectively of 8.7% and 9.0% ($p=0,95$). In the literature, others studies found the same results. Almeida et al. reported effect of NSAIDs in the prevention of IG syndrome and did not found on OCT examination that the use of these eyedrops prevent IG syndrome in comparison to placebo ($p=0.259$) (23). Tzelikis et al. did not also found any benefit of NSAIDs associated with steroids eyedrops instead of placebo also with steroids eyedrops in the prevention of IG syndrome (24).

Concerning sub-group analysis, we do not found any significant difference between clinical and sub clinical IG and between clinical ID and healthy patients.

Some limits could be notified. Because it's a tertiary center, population is not quite representative of overall population. Indeed, many diabetics' patients were included.

Finally, in this study, clinical IG may have been underestimated. Indeed, some patients presented with IG on post-operative OCT imaging were treated with local treatment. This could prevent the occurrence of clinical IG in the days or weeks after. Moreover examination has been practice 6 weeks after the surgery, and we know that in some cases, IG syndrome could appear later.

In conclusion, this study reports the incidence of IG syndrome in real life practice, in an university French center. These results are consistent with the literature and confirm that OCT is an exam of choice in the detection of IG syndrome.

REFERENCES

1. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1953 May;36(5):599–619.
2. Gass JD, Norton EW. Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1966;64:232–49.
3. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1966 Nov;76(5):646–61.
4. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1995 Aug;113(8):1019–29.
5. Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 May;41(6):1486–91.
6. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2001 Aug;119(8):1135–42.
7. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Feb;43(2):490–5.
8. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:557–634.
9. Schmier JK, Covert DW, Hulme-Lowe CK, Mullins A, Mahlis EM. Treatment costs of cystoid macular edema among patients following cataract surgery. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2016 Mar 16;10:477–83.
10. Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M, et al. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4):554–60.
11. Ching H-Y, Wong AC, Wong C-C, Woo DC, Chan CW. Cystoid macular oedema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography. *Eye Lond Engl.* 2006 Mar;20(3):297–303.
12. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Apr;30(4):752–60.
13. Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Dec;38(12):2108–11.
14. Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000 Feb;11(1):65–72.

15. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology*. 1998 Mar;105(3):397–405.
16. Norregaard JC, Bernth-Petersen P, Bellan L, Alonso J, Black C, Dunn E, et al. Intraoperative clinical practice and risk of early complications after cataract extraction in the United States, Canada, Denmark, and Spain. *Ophthalmology*. 1999 Jan;106(1):42–8.
17. Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, et al. Comparison between optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography for the detection of cystoid macular edema in patients with uveitis. *Ophthalmology*. 2000 Mar;107(3):593–9.
18. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998 Feb;105(2):360–70.
19. Sánchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado MJ, Moreno-Montañés J, García-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002 May;43(5):1588–94.
20. Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 2012;227(2):61–7.
21. Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol*. 2002 Dec;17(3–4):167–80.
22. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Sep;33(9):1550–8.
23. Almeida DRP, Khan Z, Xing L, Bakar SN, Rahim K, Urton T, et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Sep;38(9):1537–43.
24. Tzelikis PF, Vieira M, Hida WT, Motta AF, Nakano CT, Nakano EM, et al. Comparison of ketorolac 0.4% and nepafenac 0.1% for the prevention of cystoid macular oedema after phacoemulsification: prospective placebo-controlled randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2015 May;99(5):654–8.

V. Benefit of pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling in patients with refractory Irvine-Gass syndrome: a report of three cases

ABSTRACT

Purpose: To describe the benefit of vitrectomy with internal limiting membrane peeling in patients with chronic Irvine-Gass syndrome refractory or contraindicated to conventional treatment

Methods: Observational retrospective case series. Twenty-five-gauge pars plana vitrectomy (PPV) with posterior hyaloid removal and internal limiting membrane (ILM) peeling was performed for each patient. Treatment efficacy was assessed by best-corrected visual acuity (BCVA) and by optical coherence tomography (OCT).

Results: Three patients (3 eyes) with chronic Irvine-Gass syndrome were treated. Ineffective pre-treatment included local non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), periocular injection of steroids, systemic acetazolamide and anti-VEGF intra-vitreous injections. Within 4 weeks, PPV led to partial or complete resolution of CME in all eyes. BCVA improved in all cases compared to previous treatment. During follow-up, recurrence of follow-up appears 3 to 6 months after the surgery in 2 cases. Additional treatment after the surgery seems to be more effective than before. No complication has been notified.

Conclusion: PPV has been demonstrated to be a successful and well-tolerated treatment option for resistant chronic pseudophakic macular edema but seems not to prevent recurrence. Further studies are necessary to evaluate the benefit of PPV with ILM peeling in Irvine-Gass syndrome.

INTRODUCTION

Post-surgical macular edema (PSME) also known as Irvine-Gass syndrome is the main cause of visual impairment after ophthalmic surgery. No randomized study has established the best treatment in Irvine-Gass syndrome. Conventional treatment usually includes non-steroidal eyedrops, acetazolamide, topical and periocular corticosteroids, intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and systemic immunosuppressive therapy. However, in some cases PSME is resistant to all these therapeutic options, or is contraindicated to one of this option. The interest of vitrectomy in postoperative macular edema has been described very early by Patel and al (1), then Fung and al (2), where they reported the benefit of vitrectomy in the treatment of chronic macular edema. Harbour and al also demonstrated the interest of vitrectomy with a statistically significant improvement in visual acuity in 71% of patient with refractory PSME (3). In these studies, the rationale of PPV is to remove all potential tractional effect of vitreous on the macula and to clear the pro-inflammatory cytokines and chemokines from the vitreous cavity. Others studies have reported the benefit of vitrectomy in PSMEs, and the possibility of using adjuvant intravitreal pharmacological therapies in the same time, such as triamcinolone (4) or the dexamethasone implant. However, the effect of internal limiting membrane peeling in this indication has not been well described in the literature. Peyman and al reported in 2002 the benefit of internal limiting membrane peeling in two cases of refractory Irvine-Gass syndrome (5). The purpose of our study was to evaluate the benefit of vitrectomy with internal limiting membrane peeling in patients with Irvine-Gass syndrome refractory or contraindicated of all medical treatments. We describe 3 eyes with therapy-resistant chronic pseudophakic macula edema (ME) that responded well to vitrectomy with internal limiting membrane peeling

MATERIALS AND METHODS

We present a retrospective analysis of 3 eyes (3 patients) with refractory Irvine-Gass syndrome followed in Croix Rousse University Hospital in Lyon. Vitrectomies were performed after failure or contraindication of conventional treatment for Irvine-Gass syndrome.

At baseline and then monthly after the surgery, each patient underwent a full ophthalmologic examination including best-corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopy, color fundus photographs (Topcon), optical coherence tomography (OCT) using HRA (Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering, Germany)

Patients underwent 25-gauge pars plana vitrectomy. The posterior hyaloid was identified with triamcinolone and removed. Brilliant blue G vital dye was injected and 25 gauge forceps were used to peel the epiretinal membrane (ERM) if present and the internal limiting membrane (ILM). ERM and ILM were peeled without complications.

According to French law (no. 2004-806, 9 August 2004), and since the data were collected retrospectively and patient management was not modified, this study did not require research ethics committee approval. It was conducted in accordance with the law on data protection (no. 2004-801, 6 August 2004).

RESULTS

Table 1 summarizes patient characteristics and treatment outcome.

Patients	Age	Gender	Follow-up after PPV (month)	Duration of CME before PPV (month)	Before PPV		End of follow-up	
					BCVA	CSMT	BCVA	CSMT
1	72 years	Female	9 months	17 months	20/100	795µm	20/40	272µm
2	74 years	Female	4 months	46 months	20/500	533µm	20/100	308µm
3	69 years	Female	5 months	23 months	20/200	446µm	20/50	301µm

Case Report 1

A 72-year-old female with no medical history underwent bilateral cataract surgery 3 years ago. She had noncomplicated cataract surgery on the left eye. On the right eye, the intraocular lens had to be sutured to the posterior surface of the iris due to posterior capsule rupture. Six weeks later she developed cystoid macular edema (CME) in her left eye. Treatment with systemic acetazolamide and local non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was not effective for CME and resulted in worsening macular edema (ME). Few months later, a treatment with three intra-vitreous injections (IVI) of ranibizumab was performed but showed also no effect. Sub-conjunctival injection of triamcinolone acetonide led to a partial resolution of CME and improvement of visual acuity (VA) but it was effective on a very short period with recurrence one month after. Similarly, three IVI of aflibercept showed no effect in resolution of ME. Because of the intraocular lens was sutured to the posterior surface of the iris, the dexamethasone implant was contraindicated.

Due to resistance of conventional treatment, the initial diagnosis was discussed. A fluorescein

angiography was performed and revealed the typical petalloid pattern of the CME and mild staining of the optic nerve head on the left eye. No signs of uveitis, such as vasculitis or chorioretinitis were seen.

This patient underwent 25-gauge pars plana vitrectomy with ILM peeling and sub-conjunctival injection of triamcinolone acetonide. Postoperatively, she was placed on topical 1% prednisolone acetate and topical NSAIDs three times a day that was discontinued in 1 month. The central subfield macular thickness (CSMT) was 795 microns the day of surgery with a visual acuity of 20/100. Four weeks after the surgery, OCT examination demonstrated a complete resolution of CME and a CSMT of 225 μm with a visual acuity of 20/50. Four months after surgery, OCT examination was stable and we noted an improvement of visual acuity at 20/40. Unfortunately, 6 months after the surgery, we observed a recurrence of macula edema with visual loss. The patient underwent a new sub-conjunctival injection of triamcinolone acetonide and two month after this injection, we do not observed a new recurrence.

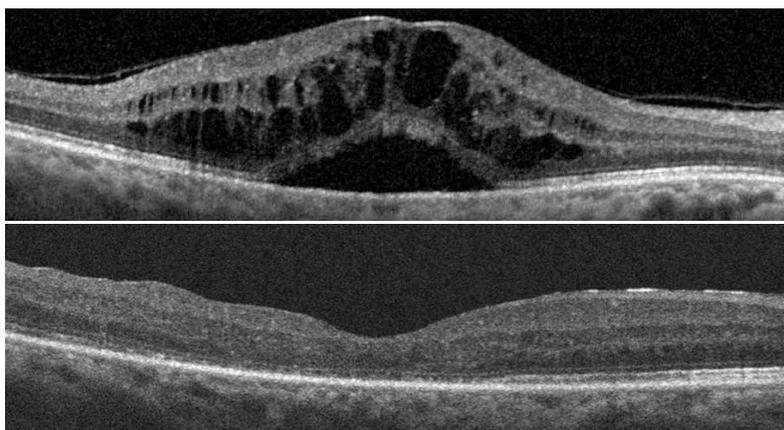


Figure 1: OCT pre and post-operatively. We can observe the complete resolution of macula edema after PPV with ILM peeling four weeks after surgery. Visual acuity was 20/40 letters compared to 20/100 letters pre-operatively.

Case Report 2

A 74-year-old female with high blood pressure underwent complicated cataract surgery on the right eye 4 years ago. Due to capsular rupture, the intraocular lens was implanted in the sulcus. The patient developed a CME in her right eye and was addressed to our service for refractive macular edema to conventional treatment including local treatment with NSAIDs and a systemic treatment with

acetazolamide. The patient underwent sub-conjunctival injections of triamcinolone acetonide, which did not exert a sustained effect on macular edema and on visual acuity. A single IVI of dexamethasone implant was decided and did not present an evident resolution in macular edema. We then decided to perform a 25-gauge vitrectomy with hyaloid removal, ERM and ILM peeling with sub-conjunctival injection of triamcinolone acetonide. Pre-operatively, BCVA was 20/500 letters and CSMT was 533 microns. Postoperatively, she was also placed on topical 1% prednisolone acetate and topical NSAIDs three times a day that was discontinued in 1 month. Four weeks after surgery, CME had almost completely disappeared in the right eye with CSMT at 308 microns. Her post-operative BCVA was 20/100. Four month after surgery, no anatomical recurrence and functional recurrence has been observed with a stable CSMT and BCVA.

Case Report 3

A 67-year-old female with high blood pressure and history of herpetic anterior uveitis on the left underwent a complicated cataract surgery three years ago. A sutured intraocular lens was implanted in a second surgical time. Post-operatively, she was also placed on topical 1% prednisolone acetate and topical NSAIDs three times a day that was discontinued in 1 month and oral Valacyclovir six time a day for one month then two times a day for three months. One month after surgery, visual acuity was 55 letters without macula edema. Four months after the surgery, the patients developed a typical Irvine-Gass syndrome without anterior chamber reaction. The patient received three IVI of ranibizumab then six IVI of aflibercept and 1 sub-conjunctival injection of triamcinolone without significant improvement in BCVA and CSMT. Due to intraocular lens sutured to the iris, dexamethasone implant was also contraindicated in this case. The patient underwent a PPV, ERM and ILM peeling on the left eye. A sub-conjunctival injection of triamcinolone was done at the end of surgery. Her pre-operative visual acuity was 20/200 and CSMT was 446 microns. She was placed after the surgery on topical 1% prednisolone acetate six times a day that was tapered and discontinued in 1 month. Four weeks after surgery, BCVA improved from 20/200 to 20/63. CSMT decrease from 444 microns to 289microns with partial resolution of ME. From 4 weeks to 2 months, the best-corrected visual acuity stabilized around 20/63 but decrease at month 3 to 20/100 with a recurrence of ME with CSMT of 4+90 microns. After no effect of local NSAIDs treatment, the patient underwent a new sub-conjunctival injection of triamcinolone. One month after this injection, VA was 20/50 with a partial resolution of macula edema

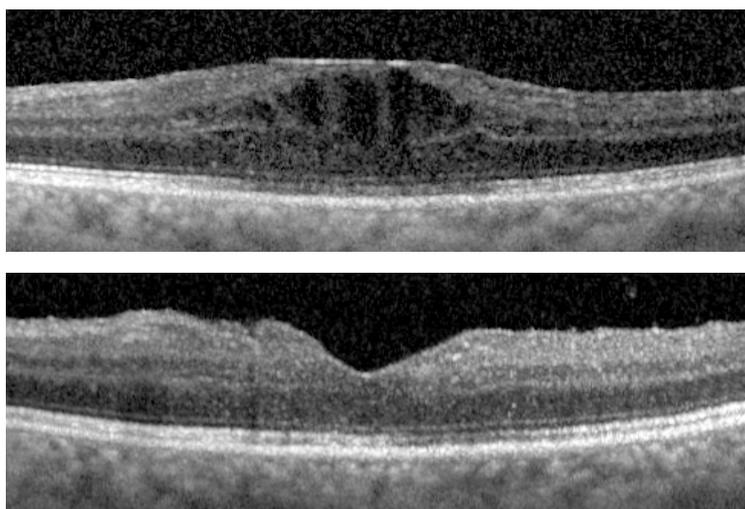


Figure 2: OCT pre and post-operatively. Complete resolution of macula edema appeared after PPV with ERM and ILM peeling four weeks after surgery.

DISCUSSION

Treatment of chronic Irvine-Gass syndrome remains a real therapeutic challenge. Indeed, there is no standardized treatment or prophylactic protocol for Irvine-Gass syndrome, because of the absence of randomized clinical trials and comparative effectiveness studies. This can be explained by the fact that most of all Irvine-Gass syndrome spontaneously resolve.

Managing the Irvine-Gass syndrome is a true treatment escalation. A treatment combining the off-label use of oral acetazolamide (Diamox®) with topical NSAIDs is generally used as first-line therapy. Acetazolamide increases the retinal pigment epithelium pump function through the inhibition of carbonic anhydrase (6). As a second-line therapy, various treatments may be used. At this stage, it's important to rule out a differential diagnosis, including uveitis, by performing at least a fluorescein and indocyanine green angiography before any treatment enhancement.

Corticosteroids are frequently administered in the treatment of the Irvine-Gass syndrome. Indeed, corticosteroids block the release of arachidonic acid and, consequently, the inflammatory cascade. They also act on other inflammatory mediators such as interleukins or VEGF. They would also encourage fluid reabsorption by the retinal pigment epithelium.

The efficiency of off-label subtenon or intravitreal injection of triamcinolone has been shown (7,8) However, recurrences are common from 6 weeks to 3 months. Efficiency of intravitreal corticosteroid implants (Ozurdex®) has also been shown. The EPISDOCI-2 Study reported functional and anatomical effectiveness of this implant with a mean gain of 10.2 letters at month 12 after a

mean number of 1.8 injection (9). In our cases, due to intraocular lens sutured to the iris, Ozurdex was contraindicated as it is mentioned in the FDA.

Off-label anti-VEGF intravitreal injections may be used in the event of failure or contraindications to corticosteroid intravitreal injections (10) but in our cases, it was not an effective treatment. Their efficiency in this indication, however, remains controversial (11).

According to the literature, two others treatment can be used in refractory Irvine-Gass syndrome after failure or contraindication of usual treatments. As mentioned above, PPV has shown to be an effective treatment in case series (1-4). Some series also described the effectiveness of immunosuppressive therapy such as subcutaneous injection of interferon alpha (12).

In our cases, we preferred a local treatment instead of a systemic treatment, which can expose to adverse events.

In this case series, pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling seems to be beneficial in patients with refractory PSME. In all cases, ILM peeling was associated with subconjunctival injection of triamcinolone acetonide. All patients presented a significant improvement of BCVA compared to previous treatment with a reduction in CSMT. Unfortunately, PPV seems to not prevent the recurrence. Indeed, 2/3 of patients presented a recurrence of ME between 3 and 6 months after surgery.

Some theories could explain the benefit of vitrectomy in these cases including a temporary improvement in the oxygenation of the internal retina by removing the inner blood retinal barrier, withdrawal of a number of growth factors from the vitreous cavity that maintain ME and the possibility to use intravitreal pharmacological therapies at the same time during surgery, such as triamcinolone (4) or the dexamethasone implant. ILM peeling also permit to release anteroposterior and tangential traction on the macula, which participate in the formation and the maintenance of macular edema.

ILM peeling may also change the behavior of Müller cells with a reorganization of the Kir 4.1 channel, which mediates bidirectional K⁺ currents between Müller cells and extraretinal fluid-filled spaces, and aquaporin-4 water channels, which dehydrate the inner retinal tissue (13-14). One other physiopathological mechanism that could explain a reduction of macula edema after ILM peeling is the changing in regulation of epidermal growth factor receptor (EGFR) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) (15-16). EGFR over-expression is observed following ILM peeling and other retinal damages (17). EGF appears to stimulate Müller glia proliferation and neural regeneration in the injured mammalian retina (18-20) by activating MAPK, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and bone morphogenetic protein (BMP) signaling pathways (21). On the contrary, GFAP, which was over-whelmed by the initial pathological process, is down regulated (22-23)

Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling may offer an additional therapeutic alternative in patients with chronic, recalcitrant pseudophakic cystoid macular edema. In our cases, it resulted in significant biomicroscopic and angiographic resolution of cystoid macular edema with a corresponding improvement in visual acuity.

Indeed, in our cases, it seems that the use of triamcinolone is more effective after ILM peeling. The delay of recurrence seems delayed and patient maintained a good VA several months after the treatment. ILM peeling could maybe potentiate the effect of medications by removing a diffusion barrier and allowed a better effect of these medications on activated Müller cells. Indeed, triamcinolone inhibits the osmotic Müller cell swelling in macula edema (24-25). The effect of triamcinolone is mediated by stimulation of the release of endogenous adenosine; activation of adenosine A1 receptors leads to an opening of K⁺ and Cl channels in the plasma membrane of Müller cells (25). An efficient therapy of the macular edema is thought to involve both inhibition of vascular leakage and stimulation of the coupled osmolyte and water transport through Müller cells. Even though this therapeutic (PPV + ILM peeling) is invasive, it remains less invasive than systemic immunosuppressive treatment with less adverse effects. Moreover, we do not have any complication in PPV in this case series.

An interventional, prospective, comparative, randomized study to compare the effectiveness and safety of different second-line treatments including vitrectomy with ILM peeling would be helpful to guide ophthalmologists in the management of this disease.

REFERENCES

1. Patel A, de Bustros S, Michels RG. Pars plana vitrectomy for aphakic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa.* 1985 Winter-Spring;5(1):11–5.
2. Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology.* 1985 Aug;92(8):1102–11.
3. Harbour JW, Smiddy WE, Rubsamen PE, Murray TG, Davis JL, Flynn HW. Pars Plana Vitrectomy for Chronic Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 1995 Sep 1;120(3):302–7.
4. Konstantinidis L, Berguiga M, Beknazar E, Wolfensberger TJ. Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane. *Retina Phila Pa.* 2009 Sep;29(8):1119–27.
5. Peyman GA, Canakis C, Livir-Rallatos C, Conway MD. The effect of internal limiting membrane peeling on chronic recalcitrant pseudophakic cystoid macular edema: a report of two cases. *Am J Ophthalmol.* 2002 Apr 1;133(4):571–2.
6. Marmor MF, Maack T. Enhancement of retinal adhesion and subretinal fluid resorption by acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982 Jul;23(1):121–4.
7. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, Sipperley JO, Sneed SR. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology.* 1997 Dec;104(12):2003–8.
8. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003 Aug;136(2):384–6.
9. Bellocq D, Pierre-Kahn V, Matonti F, Burillon C, Voirin N, Dot C, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC-2 study. *Br J Ophthalmol.* 2016 May 17;
10. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):70–5.
11. Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa.* 2009 Jan;29(1):33–7.
12. Deuter CME, Gelisken F, Stübiger N, Zierhut M, Doycheva D. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Jun;19(3):216–8.
13. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res.* 2004 Oct;36(5):241–9.
14. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res.* 2006 Jul;25(4):397–424.

15. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia*. 2013 May;61(5):651–78.
16. Goldman D. Müller glia cell reprogramming and retina regeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Jul;15(7):431–42.
17. Close JL, Liu J, Gumuscu B, Reh TA. Epidermal growth factor receptor expression regulates proliferation in the postnatal rat retina. *Glia*. 2006 Aug 1;54(2):94–104.
18. Wan J, Zheng H, Xiao H-L, She Z-J, Zhou G-M. Sonic hedgehog promotes stem-cell potential of Müller glia in the mammalian retina. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Nov 16;363(2):347–54.
19. Wan J, Zheng H, Chen Z-L, Xiao H-L, Shen Z-J, Zhou G-M. Preferential regeneration of photoreceptor from Müller glia after retinal degeneration in adult rat. *Vision Res*. 2008 Jan;48(2):223–34.
20. Karl MO, Hayes S, Nelson BR, Tan K, Buckingham B, Reh TA. Stimulation of neural regeneration in the mouse retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Dec 9;105(49):19508–13.
21. Ueki Y, Reh TA. EGF stimulates Müller glial proliferation via a BMP-dependent mechanism. *Glia*. 2013 May;61(5):778–89.
22. Li L, Sheedlo HJ, Turner JE. Müller cell expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in RPE-cell transplanted retinas of RCS dystrophic rats. *Curr Eye Res*. 1993 Sep;12(9):841–9.
23. Ekström P, Sanyal S, Narfström K, Chader GJ, van Veen T. Accumulation of glial fibrillary acidic protein in Müller radial glia during retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988 Sep;29(9):1363–71.
24. Pannicke T, Iandiev I, Wurm A, Uckermann O, vom Hagen F, Reichenbach A, et al. Diabetes alters osmotic swelling characteristics and membrane conductance of glial cells in rat retina. *Diabetes*. 2006 Mar;55(3):633–9.
25. Uckermann O, Kutzera F, Wolf A, Pannicke T, Reichenbach A, Wiedemann P, et al. The Glucocorticoid Triamcinolone Acetonide Inhibits Osmotic Swelling of Retinal Glial Cells via Stimulation of Endogenous Adenosine Signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec 1;315(3):1036–45.

VI. Fiche d'informations aux médecins



Conduite à tenir devant un Syndrome d'Irvine Gass

Rédigé avec l'aide de Laurent KODJIKIAN et David BELLOCQ, CHU de la Croix-Rousse, Lyon, validé par le club d'inflammation oculaire (CIO), sous la présidence du Pr Bahram BODAGHI

Introduction

Le syndrome d'Irvine Gass est un œdème maculaire se développant après chirurgie ophthalmique. Il a été décrit cliniquement pour la première fois en 1953 par Irvine ⁽¹⁾ dans sa Proctor lecture, puis caractérisé angiographiquement par Gass et Norton en 1966 ⁽²⁾. Maumenee a ensuite parlé de syndrome d'Irvine Gass. Il est la principale cause de baisse d'acuité visuelle après chirurgie et représente un vrai challenge thérapeutique. Il peut se manifester après une chirurgie non compliquée mais apparaît plus fréquemment en cas de complications au cours du geste chirurgical.

Epidémiologie

Depuis de nombreuses années, plusieurs études ont évalué l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde (OMC) du pseudophaque mais les chiffres sont extrêmement variables ⁽³⁾. En effet, cette incidence dépend principalement de la définition clinique, angiographie ou OCT (tomographie par cohérence optique) du syndrome d'Irvine Gass.

L'OMC cliniquement significatif, avec baisse d'acuité visuelle et métamorphopsies ne se manifeste que chez 1 à 2% ⁽⁴⁾ des patients avec un pic d'incidence qui survient en moyenne 6 semaines après la chirurgie, alors que l'OMC infra clinique, c'est à dire sans retentissement visuel se retrouve chez près de 30% ⁽⁴⁾ des patients au cours de l'angiographie, et chez 11 à 41% sur l'OCT malgré un traitement préventif ⁽⁵⁻⁶⁾.

Avec les améliorations des techniques de phakoémulsification, notamment la diminution majeure de la taille des incisions, l'incidence a nettement diminué, et se situe aujourd'hui aux alentours de 0,1 à 1,95% ⁽⁷⁻⁸⁾ avec retentissement clinique.

L'incidence augmente légèrement en cas de complications au cours du geste chirurgical. Les facteurs de risques identifiés sont la rupture capsulaire ⁽⁹⁾, l'utilisation de rétracteurs iriens. La présence d'une membrane épirétinienne, d'une occlusion veineuse, un terrain uvéïtique ou diabétique ⁽¹⁰⁾ ou encore l'utilisation de collyres à base de prostaglandines ⁽⁴⁾ augmentent l'incidence de l'OMC du pseudophaque.

Physiopathologie

L'origine physiopathologique de ce syndrome est mal connue mais probablement multifactorielle. Plusieurs modèles physiopathologiques ont été proposés pour expliquer l'OMC post chirurgical ; à ce jour, l'origine inflammatoire semble être la plus probable. En effet, la chirurgie entraîne un relargage important de médiateurs de l'inflammation tels que l'acide arachidonique, à l'origine de la cascade inflammatoire, les cytokines pro-inflammatoires, le lysozyme ou encore le VEGF. Ceci entraîne une altération de la barrière hémato-rétinienne ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire ⁽¹¹⁾. Il se produit alors une accumulation de liquide au niveau de la couche plexiforme externe et nucléaire interne formant des cavités kystiques pouvant confluer en larges cavités liquidiennes ⁽¹²⁾.

L'origine mécanique a également été proposée pour expliquer l'OMC post chirurgical. En effet les forces de tractions vitréennes au niveau de l'aire maculaire pendant la chirurgie peuvent favoriser la formation d'un OMC ⁽¹³⁾. L'apparition de la phakoémulsification a nettement diminué ces forces de tractions en comparaison des techniques d'extraction extra-capsulaire expliquant également la diminution de l'incidence de l'OMC du pseudophaque avec l'amélioration des techniques chirurgicales ⁽¹⁴⁾.

Méthodes diagnostiques

Comme initialement décrit par Gass, l'OMC du pseudophaque se manifeste 4 à 12 semaines après la chirurgie⁽¹⁵⁾, avec un pic vers la 6^{ème} semaine.

Le diagnostic est habituellement clinique. Le patient décrit une baisse d'acuité visuelle, habituellement peu sévère aux alentours de 5/10 sur l'échelle de Monoyer, associée de manière inconstante à des métamorphopsies. L'examen du segment antérieur retrouve un œil blanc, une inflammation de chambre antérieure minimale. L'examen du fond d'œil met en évidence un œdème maculaire cystoïde isolé, sans hémorragie, drusen ou anomalie vasculaire.

Certains examens paracliniques sont utiles au diagnostic. L'OCT retrouve des logettes d'OMC, avec parfois un décollement limité rétro-fovéolaire des photorécepteurs. Dans certains cas, un simple épaissement de l'aire maculaire est identifié⁽¹⁶⁾. A l'heure actuelle où l'OCT est devenue une pratique courante, il faut absolument différencier pour la prise de décision thérapeutique l'OMC infraclinique sans retentissement fonctionnel de l'OMC avec atteinte fonctionnelle⁽⁴⁾. En effet, l'OMC infraclinique est d'évolution spontanément favorable dans une majorité de cas ; seul un suivi régulier est nécessaire.

L'angiographie à la fluorescéine⁽¹⁷⁾ retrouve dès les temps précoces une diffusion maculaire. La présence d'une diffusion papillaire est fréquente. Cet élément est utile pour le diagnostic différentiel du syndrome d'Irvine Gass avec l'OMC du diabétique qui ne présente que très rarement une diffusion papillaire. Cependant cet examen n'est pas indispensable au diagnostic. Par contre, en cas de présence de signes inflammatoires de type hyalite et/ou vasculite ou en cas de forme réfractaire, l'angiographie devient indispensable, notamment avant intensification thérapeutique. Evidemment, en cas d'uvéïte, un bilan étiologique s'impose avant toute thérapeutique.

En pratique courante, l'OMC du pseudophaque est défini par une atteinte fonctionnelle récente rapportée par le patient et associée à un œdème maculaire visible au fond d'œil et confirmé par l'OCT.

Prise en charge thérapeutique

1/ Traitement préventif :

L'utilisation de collyres anti-inflammatoires, associant les AINS topiques et les collyres corticoïdes permettent de diminuer l'incidence du syndrome d'Irvine Gass, en limitant l'inflammation post-opératoire⁽¹⁸⁾.

Deux AINS topiques ont obtenu l'AMM dans la prévention post opératoire de l'OMC du pseudophaque ; le flurbiprofène (Ocufen[®]) avec une posologie de 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival toutes les 4 heures pendant 5 semaines, et le népafénac (Névanac[®]) avec une posologie de 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil opéré, 3 fois par jour, en commençant le jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis en continuant le jour de l'intervention et jusqu'à 60 jours suivant l'intervention sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention.

Quatre autres AINS peuvent être utilisés dans le cadre de l'AMM dans la prévention de l'inflammation en général déclenchée par la chirurgie ; le kétorolac (Acular[®])⁽¹⁹⁾ avec une posologie recommandée de 1 à 2 gouttes 4 à 6 fois par jour pendant 21 jours en commençant 24 heures avant la chirurgie ainsi que l'indométacine (Indocollyre[®])⁽²⁰⁾ avec une posologie de 4 à 6 fois par jour et à débiter 24 heures avant la chirurgie. Ce dernier semble aussi efficace que le kétorolac mais présente une meilleure tolérance⁽²⁰⁾. Le bromfénac (Yellox[®]) est récent et présente l'avantage majeur de n'être instillé que deux fois par jour. Le traitement commence le lendemain de la chirurgie de la cataracte et ne dure que 2 semaines. Le dernier AINS collyre autorisé avec cette indication préventive en France est le diclofénac (Dicloce[®]), à la posologie de 3 à 5 fois par jour pendant 4 semaines maximum, en commençant 3 heures avant la chirurgie de la cataracte.

Habituellement, un traitement préventif par AINS topiques pendant un mois et corticoïdes topiques pendant 15 jours est utilisé, mais d'autres protocoles existent.

2/ Traitement curatif :

A ce jour, aucune étude thérapeutique randomisée n'a été réalisée afin d'évaluer la meilleure prise en charge du syndrome d'Irvine Gass. La prise en charge du syndrome d'Irvine Gass représente une véritable escalade thérapeutique.

En première intention, il est habituel d'utiliser une association thérapeutique comprenant la prise orale hors AMM d'acétazolamide (Diamox[®]) et l'administration topique d'AINS. L'acétazolamide augmente la fonction de pompe de l'épithélium pigmentaire rétinien en agissant sur l'anhydrase carbonique⁽²¹⁾. La posologie usuelle est très variable selon les auteurs, allant de ¼

de comprimé 4 fois par jour à 3 comprimés de 250 mg par jour d'acétazolamide, avec le plus souvent une décroissance progressive sur un à trois mois. L'acétazolamide est classiquement associé sur toute la durée du traitement à un collyre AINS. Cette association a montré son efficacité dans plusieurs publications ⁽²²⁻²⁴⁾.

L'inconvénient de ce traitement se trouve dans les nombreux effets secondaires de l'acétazolamide. La présence d'une fatigue importante, de crampes ou de fourmillements incommodes décrits par les patients, sont une source de non observance, entraînant une récurrence précoce de l'OMC à l'arrêt du traitement. Concernant l'utilisation des AINS topiques en curatif, une méta-analyse a montré que leurs utilisations étaient bénéfiques pour le traitement des OMC chroniques ⁽¹⁸⁾.

En deuxième intention, différentes thérapeutiques peuvent être utilisées:

- L'administration de corticoïdes dans le traitement du syndrome d'Irvine Gass est fréquente. En effet les corticoïdes bloquent la libération de l'acide arachidonique et donc la cascade inflammatoire. Ils agissent également sur d'autres médiateurs de l'inflammation tels les interleukines ou encore le VEGF. Ils permettraient aussi de favoriser la réabsorption de liquide par l'épithélium pigmentaire.

L'administration de triamcinolone, hors AMM, en injection sous-ténonienne est efficace. Les IVT de Triamcinolone, hors AMM, ont également montré leur efficacité dans le traitement de l'OMC d'origine diabétique ou uvéitique et après chirurgie ophthalmique ⁽²⁵⁾. Cependant les récurrences sont fréquentes entre 6 semaines à 3 mois avec une efficacité variable des ré-injections. De plus, la survenue de complications graves de type hypertonie ou pseudo-endophtalmie en fait une indication limitée.

L'implant de corticoïde (Ozurdex[®]) est un implant biodégradable délivrant dans le corps vitré 700 microgramme de dexaméthasone. Son efficacité a été démontrée dans une étude de phase II sur l'œdème maculaire d'origine uvéitique comprenant 27 patients avec syndrome d'Irvine Gass. Cette étude a montré que 54% des patients ont présenté une amélioration de leur acuité visuelle de plus de 15 lettres au 3^{ème} mois de suivi ⁽²⁷⁾.

L'AMM européenne et américaine de l'Ozurdex[®] précise qu'il est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. Or le syndrome d'Irvine Gass, de mécanisme physiopathologique inflammatoire, pourrait être assimilable à une inflammation du segment postérieur. Quoiqu'il en soit, il n'est à utiliser qu'en deuxième intention.

L'étude EPISODIC⁽²⁸⁾ est une série récente, rétrospective, multicentrique, nationale, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'Ozurdex chez 50 patients présentant un OMC du pseudophaque résistant au traitement de 1^{ère} intention. Un gain moyen de 15,7 lettres a été obtenu au 2^{ème} mois de suivi et un gain de 7,4 lettres au 4^{ème} mois. Moins de 50% des patients ont présenté une récurrence anatomique et/ou fonctionnelle dans un délai de 5,1 mois avec un profil d'efficacité similaire après une deuxième injection. Au cours de cette étude, moins de 20% de patients ont présenté une hypertonie intra oculaire (16% de PIO \geq 25 mmHg) traitée et contrôlée par collyres uniquement. Ces résultats rendent intéressant l'utilisation de l'Ozurdex dans cette indication. En pratique, il paraît raisonnable d'attendre trois mois avant d'effectuer la première IVT, même si certains cas réfractaires et/ou sévères peuvent bénéficier d'une injection d'Ozurdex après 1 mois de traitement. Il en est de même devant une intolérance ou une contre-indication à l'acétazolamide avec une inefficacité des AINS collyres. Plus le délai de prise en charge est allongé, plus les possibilités de récupération fonctionnelles sont théoriquement réduites.

- Les IVT d'anti VEGF, hors AMM, peuvent être utilisées en cas d'échec ou de contre-indications aux IVT de corticoïdes. Leur efficacité dans cette indication reste cependant controversée. Une série réalisée sur 16 yeux n'a pas montré de bénéfice à traiter les OMC réfractaires au traitement de 1^{ère} intention ⁽²⁹⁾, alors qu'une autre série portant sur 10 patients a montré un gain de 2 lignes d'ETDRS avec diminution de l'épaisseur maculaire ⁽³⁰⁾.
- Un traitement chirurgical peut être nécessaire en cas de rupture capsulaire avec issue de vitré. La réalisation d'une vitrectomie antérieure associée à l'injection de Triamcinolone lors d'une chirurgie de cataracte avec rupture capsulaire diminue le risque d'OMC ⁽³¹⁾. Une fois l'OMC constitué, une vitrectomie postérieure avec pelage de la limitante interne rétinienne et réfection du segment antérieur peut réduire voire faire disparaître l'OMC.
- En cas de terrain prédisposant ou de facteurs de risques, il est indispensable de traiter également la cause. L'arrêt de collyre à base de prostaglandine peut contribuer à la diminution de l'OMC bien que cette donnée soit encore controversée. L'équilibration du diabète et de la tension artérielle est indispensable chez un patient diabétique. De même, le contrôle de l'inflammation chez un patient présentant une uvéite est nécessaire. En cas d'occlusion veineuse ischémique, le traitement de l'ischémie par pan-photocoagulation doit être réalisée au cours de la période préopératoire, afin de limiter l'inflammation et ainsi le syndrome d'Irvine Gass.

Conclusion

Le syndrome d'Irvine Gass représente un vrai challenge thérapeutique. En effet, d'une part les patients s'attendent à une récupération visuelle immédiate après chirurgie de la cataracte, d'autre part, la persistance d'un œdème maculaire chronique est à risque de séquelles définitives.

Bien que plus de 80% des cas d'OMC du pseudophaque évolue de manière spontanément favorable, la prise en charge thérapeutique est encore très floue.

Si le traitement de 1^{ère} intention est efficace pour une majorité de patients, la persistance d'un œdème au delà du troisième mois nécessite une adaptation thérapeutique.

Il est important cependant de rappeler que la majorité des traitements utilisés à ce jour dans cette indication sont hors AMM.

En pratique, l'utilisation d'un traitement préventif péri-opératoire par une association d'un collyre AINS, débuté quelques jours avant la chirurgie ou le jour même, et d'un collyre corticoïdes est recommandée.

En cas d'OMC patent avec baisse d'acuité visuelle, un traitement curatif est à envisager. En première intention, il associe l'acétazolamide per os à un AINS topique. En cas d'échec d'un traitement bien conduit sur 1 à 3 mois, ou en cas d'intolérance ou de contre-indications, un « switch » thérapeutique est recommandé. L'administration de triamcinolone, hors AMM, en injection sous-ténonienne ou sous-conjonctivale est efficace. L'utilisation de l'implant de dexaméthasone dans cette indication semble être une nouvelle voie intéressante pour la prise en charge de cet OMC, s'il est réfractaire. En effet, il permet souvent une résolution précoce et durable, évitant l'apparition d'altérations maculaires définitives.

Références

1. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599-619.
2. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-61.
3. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:557-634.
4. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1550-8.
5. Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32(3):241-247.
6. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina* 2011;31(1):4-12.
7. Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina* 2007;27:621-8.
8. Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2108-11.
9. Frost NA, Sparrow JM, Strong NP, Rosenthal AR. Vitreous loss in planned extracapsular cataract extraction does lead to a poorer visual outcome. *Eye (Lond)* 1995;9 (Pt4):446-51.
10. Elgohary MA, McCulluskey PJ, Towler HM. Outcome of phacoemulsification in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1999;106:710-22
11. [Smith RT](#), [Campbell CJ](#), [Koester CJ](#), [Trokel S](#), [Anderson A](#). The barrier function in extracapsular cataract surgery. [Ophthalmology](#). 1990 Jan;97(1):90-5.
12. Xu H, Chen M, Forrester JV, Lois N. Cataract surgery induces retinal proinflammatory gene expression and protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:249
13. [Mentes J](#), [Erakgun T](#), [Afrashi F](#), [Kerci G](#). Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. [Ophthalmologica](#). 2003 Nov-Dec;217(6):408-12.

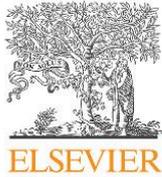
14. [Oshika T, Yoshimura K, Miyata N](#). Postsurgical inflammation after phacoemulsification and extracapsular extraction with soft or conventional intraocular lens implantation. [J Cataract Refract Surg](#). 1992 Jul;18(4):356-61.
15. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular diseases, diagnosis and treatments.*; 1997.
16. Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32:241-7.
17. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1492-7
18. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998;105:397-405.
19. Wittpenh JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146:554-60.
20. Weber M, Kodjikian L, Kruse FE, Zagorski Z, Allaire CM. Efficacy and safety of indomethacin 0.1% eye drops compared with ketorolac 0.5% eye drops in the management of ocular inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e15-21.
21. Marmor MF, Maack T. Enhancement of retinal adhesion and subretinal fluid resorption by acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:121-4
22. Catier A, Tadayoni R, Massin P, Gaudric A. [Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema]. *J Fr Ophtalmol* 2005;28:1027-31.
23. Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1190-5.
24. Weene LE. Cystoid macular edema after scleral buckling responsive to acetazolamide. *Ann Ophthalmol* 1992;24:423-4.
25. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104:2003-2008.
26. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
27. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048-54, 54 e1-2.
28. Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, Conrath J, Milazzo S, Massin P, Baillif S, Kodjikian L. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol* 2015;0:1-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306159
29. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70-5.
30. Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009;29:33-7.
31. Kasbekar S, Prasad S, Kumar BV. Clinical outcomes of triamcinolone-assisted anterior vitrectomy after phacoemulsification complicated by posterior capsule rupture. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:414-8.

VII. Management of Irvine-Gass syndrome

+Model
JFO 1763 1–5

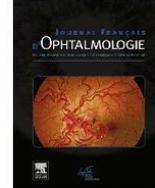
ARTICLE IN PRESS

Journal français d'ophtalmologie (2017) xxx, xxx–xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



RECOMMENDATIONS OF THE FRENCH SOCIETY OF OPHTHALMOLOGY

Management of Irvine-Gass syndrome[☆]

Prise en charge du syndrome d'Irvine-Gass

Q1

L. Kodjikian^{a,b,*}, D. Bellocq^{a,b}

^a Department of Ophthalmology, Croix-Rousse University Hospital, Hospices Civils de Lyon, University of Lyon 1, 69004 Lyon, France

^b CNRS UMR 5510 Mateis, 69621 Villeurbanne, France

Received 20 July 2017; accepted 30 August 2017

Introduction

Irvine-Gass syndrome is a macular edema that develops following eye surgery. It was first described clinically in 1953 by Irvine [1] in his Proctor lecture, then characterized angiographically by Gass and Norton in 1966 [2]. Maumenee then referred it to as Irvine-Gass syndrome. It is the most common cause of postoperative decrease in visual acuity and represents a real therapeutic challenge. It may occur after surgery without complications but generally appears following intraoperative complications.

Epidemiology

Several studies have assessed the incidence of pseudophakic cystoid macular edema (CME) over the years, however, data

is highly variable [3]. Indeed, this incidence depends mainly on the clinical definition, angiography, or optical coherence tomography (OCT) of Irvine-Gass Syndrome.

Clinically significant CME with decrease in visual acuity and metamorphopsia is only found in 1–2% [4] of patients with a peak incidence occurring on average 6 weeks post-surgery while subclinical CME, i.e. CME without visual impact, is found in about 30% [4] of patients on angiography and in 11–41% of patients on OCT despite preventive treatment [5,6]. Through improvements in phacoemulsification techniques, including a major decrease in incision size, incidence has significantly decreased and now ranges between 0.1 and 1.95% [7,8] with clinical impact. Incidence increases slightly in case of intraoperative complications. Identified risk factors include capsular rupture [9] and the use of iris retractors.

The presence of an epiretinal membrane, vein occlusion, uveitic or diabetic background [10], or the use of eye drops containing prostaglandins [4] increase the incidence of pseudophakic CME.

Pathophysiology

The pathophysiology of the Irvine-Gass syndrome is poorly understood but the cause is likely to be multifactorial.

[☆] Written with the assistance of Laurent Kodjikian and David Bellocq, Croix-Rousse University Hospital, Lyon, validated by the Ocular Inflammation Club (CIO), chaired by Pr Bahram Bodaghi.

* Corresponding author. Service d'ophtalmologie, hôpital de la Croix-Rousse, 103, grande rue de la Croix-Rousse, 69317 Lyon cedex 04, France.

E-mail address: kodjikian.laurent@wanadoo.fr (L. Kodjikian).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.09.001>

0181-5512/© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Kodjikian L, Bellocq D. Management of Irvine-Gass syndrome. J Fr Ophtalmol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.09.001>

Formation médicale continue

Several pathophysiological models have been proposed to explain the occurrence of postoperative CME; to date, an inflammatory origin seems more likely. Indeed, surgery results in a significant release of inflammatory mediators, including arachidonic acid, source of the inflammatory cascade, proinflammatory cytokines, lysozyme or VEGF. This leads to an impairment of the blood-retinal barrier and an increase in vascular permeability [11]. Then, fluids accumulate on the outer plexiform layer and inner nuclear layer forming cystic spaces that may form large fluid-containing cavities [12]. A mechanical origin has also been put forward to explain postoperative CME. Indeed, the vitreous traction force exerted on the macula during surgery may encourage the development of a CME [13]. The emergence of phacoemulsification has significantly reduced these traction forces in comparison to extracapsular extraction techniques which also explains the lower incidence of pseudophakic CME due to improvements in surgical techniques [14].

Diagnostic methods

As originally described by Gass, pseudophakic CME appears 4 to 12 weeks post-surgery [15], with a peak expected around week 6. Diagnosis is generally clinical. The patient describes a loss in vision, generally mild, of about 20/40, inconsistently associated with metamorphopsia. Examination of the anterior segment shows a white eye with minimal anterior chamber inflammation. Fundus examination reveals an isolated CME without hemorrhage, drusen or vascular anomaly. Some paraclinical examinations can help the diagnosis. The OCT shows cystoid spaces sometimes with a limited retrofoveal detachment of the photoreceptors. In some cases, mere thickening of the macula is identified [5]. At a time when OCT has become common practice, differentiating subclinical CME without functional impact from CME with functional impairment is critical to therapeutic decision-making [4]. In most cases, subclinical CME spontaneously regresses, at which point only close monitoring will be required. The early phases of fluorescein angiography [16] show macular leakage. The presence of a papillary leakage is common. This finding is useful in the differential diagnosis of the Irvine-Gass syndrome with diabetic CME that only very rarely shows papillary leakage. However, this examination is not necessarily required for the diagnosis. By contrast, when inflammatory signs such as hyalitis and/or vasculitis are present or when the disease is refractory, angiography becomes essential, in particular before treatment enhancement. Obviously, in case of uveitis, an etiological assessment is required prior to any treatment. In routine practice, pseudophakic CME is defined by a recent functional impairment reported by the patient and is associated with a macular edema visible on fundus examination, confirmed by OCT.

Therapeutic management

Preventive treatment

The use of anti-inflammatory eye drops, combining topical NSAIDs and corticosteroid eye drops, helps reduce the incidence of the Irvine-Gass syndrome by limiting postoperative

inflammation [17]. Two topical NSAIDs have been granted a marketing authorization (MA) in the prevention of postoperative pseudophakic CME: flurbiprofen (Ocufer®) at a dosage of 1 drop into the conjunctival bag every 4 hours for 5 weeks, and nepafenac (N vanac®) at a dosage of 1 drop into the conjunctival bag of the operated eye, 3 times a day, starting on the day before cataract surgery then continued on the day of surgery and up to 60 days after surgery at the physician's discretion. An additional drop should be administered 30–120 minutes before surgery. Four other NSAIDs may be used as part of the MA for the prevention of inflammation usually triggered by surgery: ketorolac (Acular®) [18] at a recommended dosage of 1 to 2 drops 4 to 6 times a day for 21 days, starting 24 hours before surgery, and indomethacin (Indocollyre®) [19] 4 to 6 times a day to be started 24 hours before surgery. The latter appears to be as effective as ketorolac but is better tolerated [19]. Bromfenac (Yellox®) is recent and has the major advantage of only being instilled twice a day. The treatment starts the day after cataract surgery and only lasts 2 weeks. The last NSAID eye drops to be approved for this preventive indication in France is diclofenac (Dicloce®), at a dosage of 3 to 5 times a day for a maximum of 4 weeks, to be started 3 hours prior cataract surgery. Preventive treatment with topical NSAIDs for one month and topical corticosteroids for 15 days is usually used, but other protocols are available.

Curative treatment

To date, no randomized therapeutic study has been conducted to assess the course of action for the Irvine-Gass syndrome. Managing the Irvine-Gass syndrome is a true treatment escalation. A treatment combining the off-label use of oral acetazolamide (Diamox®) with topical NSAIDs is generally used as first-line therapy. Acetazolamide increases the retinal pigment epithelium pump function through the inhibition of carbonic anhydrase [20]. Usual dosage is highly variable depending on the authors, ranging from one-quarter tablet 4 times a day to 3 tablets of 250 mg of acetazolamide per day, most often with progressive decrease over a 1 to 3 month period. Acetazolamide is conventionally associated with NSAID eye drops for the whole duration of the treatment. Several publications have shown the efficiency of this association [21–23]. However, many adverse events are related to acetazolamide. The presence of an excessive fatigue, cramps or unpleasant tingling described by the patients, are source of non-compliance, resulting in an early recurrence of the CME upon treatment discontinuation. Regarding the use of topical NSAIDs as a curative treatment, a meta-analysis has shown that their use was beneficial for the treatment of chronic CME [17].

As a second-line therapy, various treatments may be used. We reiterate the importance at this stage to rule out a differential diagnosis, including uveitis, by performing at least a fluorescein and indocyanine green angiography before any treatment enhancement.

Corticosteroids are frequently administered in the treatment of the Irvine-Gass syndrome. Indeed, corticosteroids block the release of arachidonic acid and, consequently, the inflammatory cascade. They also act on other inflammatory mediators such as interleukins or VEGF. They would

Please cite this article in press as: Kodjikian L, Bellocq D. Management of Irvine-Gass syndrome. J Fr Ophthalmol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.09.001>

226 uveitis. In case of ischemic vein occlusion, treatment of the
227 ischemia with pan-photocoagulation should be performed
228 during the preoperative period in order to limit inflammation
229 and, consequently, the Irvine-Gass syndrome.

230 Conclusion

231 The Irvine-Gass syndrome is a true therapeutic challenge.
232 On the one hand, patients expect immediate visual recovery
233 after cataract surgery and, on the other hand, the persis-
234 tence of chronic macular edema is at risk of permanent
235 sequelae. Despite the spontaneous improvement of over 80%
236 of cases of pseudophakic CME, therapeutic management is
237 still very unclear. While first-line therapy is effective in
238 most patients, persistence of edema beyond the third month
239 requires treatment adjustment. It is important to reiterate,
240 however, that so far most treatments are used off-label in
241 this indication. In practice, it is recommended to use a pre-
242 ventive perioperative treatment combining NSAID eye drops,
243 initiated a few days before surgery or on the day of surgery,
244 and corticosteroid eye drops. In case of obvious CME with
245 visual loss, curative treatment should be considered. First-
246 line therapy combines acetazolamide per os with a topical
247 NSAID. In the event of failure of a well-managed treatment
248 over a period of 1 to 3 months or an intolerance or con-
249 traindications, a therapeutic switch is recommended. The
250 off-label subtenon or subconjunctival injection of triamc-
251 nolone is effective. The use of a dexamethasone implant in
252 this indication appears to be an interesting new therapeutic
253 option for refractory CMEs. It indeed often allows for an
254 early and sustainable resolution, preventing the appearance
255 of permanent macular alterations (Fig. 1).

256 Disclosure of interest

257 Laurent Kodjikian: Principal Investigator for trials sponsored
258 by Novartis, Bausch&Lomb, Th a, Alcon; has sat on advisory
259 boards for Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Bausch&Lomb,
260 Novartis, Th a; lecture fees from Alcon, Alimera, Allergan,
261 Bayer, Bausch&Lomb, Novartis, Th a.

262 David Bellocq declares that he has no competing interest.

263 References

264 [1] Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract
265 surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599–619.
266 [2] Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema
267 following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and
268 angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646–61.
269 [3] Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid
270 macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthal-*
271 *mol Soc* 1998;96:557–634.
272 [4] Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK,
273 Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid mac-
274 ular edema. Risk factors for development and duration after
275 treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1550–8.
276 [5] Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular
277 changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by
278 optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32:241–7.

279 [6] Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophac-
280 ic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina* 2011;31:
281 4–12.
282 [7] Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of
283 costs for cystoid macular edema among patients after cataract
284 surgery. *Retina* 2007;27:621–8.
285 [8] Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative
286 cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract*
287 *Surg* 2012;38:2108–11.
288 [9] Frost NA, Sparrow JM, Strong NP, Rosenthal AR. Vitreous loss
289 in planned extracapsular cataract extraction does lead to a
290 poorer visual outcome. *Eye (Lond)* 1995;9:446–51.
291 [10] Elgohary MA, McCluskey PJ, Towler HM. Outcome of
292 phakoemulsification in patients with uveitis. *Ophthalmology*
293 1999;106:710–22.
294 [11] Smith RT, Campbell CJ, Koester CJ, Trokel S, Anderson A. The
295 barrier function in extracapsular cataract surgery. *Ophthalmol-*
296 *ogy* 1990;97:90–5.
297 [12] Xu H, Chen M, Forrester JV, Lois N. Cataract surgery induces
298 retinal proinflammatory gene expression and protein secretion.
299 *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:249.
300 [13] Mentès J, Erakgun T, Afrashi F, Kerçi G. Incidence of cystoid
301 macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Oph-*
302 *thalmologica* 2003;217:408–12.
303 [14] Oshika T, Yoshimura K, Miyata N. Postsurgical inflammation
304 after phacoemulsification and extracapsular extraction with
305 soft or conventional intraocular lens implantation. *J Cataract*
306 *Refract Surg* 1992;18:356–61.
307 [15] Gass JD. Stereoscopic atlas of macular diseases, diagnosis and
308 treatments; 1997.
309 [16] Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cys-
310 toid macular edema after phacoemulsification: relationship to
311 blood-ocular barrier damage and visual acuity. *J Cataract*
312 *Refract Surg* 1999;25:1492–7.
313 [17] Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis
314 and treatment of cystoid macular edema after cataract
315 surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology*
316 1998;105:397–405.
317 [18] Wittmann JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD,
318 Earl M. A randomized, masked comparison of topical ketorolac
319 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery
320 patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146:554–60.
321 [19] Weber M, Kodjikian L, Kruse FE, Zagorski Z, Allaire CM.
322 Efficacy and safety of indomethacin 0.1% eye drops com-
323 pared with ketorolac 0.5% eye drops in the management of
324 ocular inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol*
325 2013;91:e15–21.
326 [20] Marmor MF, Maack T. Enhancement of retinal adhesion and sub-
327 retinal fluid resorption by acetazolamide. *Invest Ophthalmol*
328 *Vis Sci* 1982;23:121–4.
329 [21] Catier A, Tadayoni R, Massin P, Gaudric A. [Advantages of
330 acetazolamide associated with anti-inflammatory medications
331 in postoperative treatment of macular edema]. *J Fr Ophtalmol*
332 2005;28:1027–31.
333 [22] Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema
334 with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1190–5.
335 [23] Weene LE. Cystoid macular edema after scleral buck-
336 ling responsive to acetazolamide. *Ann Ophthalmol* 1992;24:
337 423–4.
338 [24] Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ. A comparison of retrobulbar
339 versus subTenon's corticosteroid therapy for cystoid macu-
340 lar edema refractory to topical medications. *Ophthalmology*
341 1997;104:2003–8.
342 [25] Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline corti-
343 sone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am*
344 *J Ophthalmol* 2001;132:425–7.
345 [26] Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexametha-
346 sone posterior segment drug delivery system in the treatment of

Please cite this article in press as: Kodjikian L, Bellocq D. Management of Irvine-Gass syndrome. *J Fr Ophtalmol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.09.001>

- 347 macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. 355
348 Am J Ophthalmol 2009;147 [1048-54, 54 e1-2]. 356
349 [27] Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied 357
350 E, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants 358
351 for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syn- 359
352 drome: the EPISODIC study. Br J Ophthalmol 2015;0:1–5, 360
353 <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306159>. 361
354 [28] Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey 362
S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating 363
postoperative pseudophakic cystoid macular edema. J Cataract 355
Refract Surg 2008;34:70–5. 356
[29] Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety 357
and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cys- 358
toid macular edema. Retina 2009;29:33–7. 359
[30] Kasbekar S, Prasad S, Kumar BV. Clinical outcomes of 360
triamcinolone-assisted anterior vitrectomy after phacoemul- 361
sification complicated by posterior capsule rupture. J Cataract 362
Refract Surg 2013;39:414–8. 363

UNCORRECTED PROOF



Formation médicale continue

Please cite this article in press as: Kodjikian L, Bellocq D. Management of Irvine-Gass syndrome. J Fr Ophtalmol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2017.09.001>

VIII. Articles publiés dans des revues ophtalmologiques

Clinique

Intérêt de l'implant de dexaméthasone dans le traitement du syndrome d'Irvine Gass

David Bellocq, Laurent Kodjikian

Le syndrome d'Irvine Gass est un œdème maculaire post-chirurgical d'origine inflammatoire. Il est la principale cause de baisse d'acuité visuelle après chirurgie ophtalmologique et représente un vrai challenge thérapeutique [1].

Il a été décrit pour la première fois en 1953 par R. Irvine dans sa Proctor Lecture dans laquelle il définit les modifications vitréennes observées sans donner de description précise des altérations maculaires [2]. En 1966, J. Gass décrit les caractéristiques cliniques et angiographiques des modifications maculaires de ce syndrome. Maumenee a ensuite proposé de parler de syndrome d'Irvine Gass [3].

Selon les études, l'incidence du syndrome d'Irvine GAss est variable, de 0,1 % à 2,35 % après chirurgie de la cataracte [3]. Dans 50 à 75 % des cas, son évolution est spontanément favorable mais nécessite parfois une démarche thérapeutique. Il se caractérise par une baisse d'acuité visuelle, par la présence de logettes d'œdème maculaire à la tomographie par cohérence optique (OCT) et par une diffusion maculaire et péripapillaire à l'angiographie.

Il apparaît en moyenne 6 à 10 semaines après la chirurgie [4]. Certains facteurs ont été reconnus comme pouvant favoriser l'Irvine Gass comme la rupture capsulaire, l'issue de vitré, un terrain uvéitique ou diabétique, la présence d'une membrane épirétinienne ou encore l'utilisation de collyres à base de prostaglandines.

À ce jour, aucune étude randomisée n'a permis d'établir le meilleur traitement de l'Irvine Gass, entre traitement local par AINS et acétazolamide, injection intravitréenne (IVT) d'anti-VEGF ou encore par interféron [4].

La corticothérapie dans le traitement de l'Irvine Gass

La triamcinolone a montré que son administration par voie intravitréenne permettait une amélioration de l'acuité visuelle avec diminution des logettes d'œdème maculaire, mais la présence de solvant potentiellement rétinotoxique ne lui a pas permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

Hôpital de la Croix-Rousse, service du Pr Kodjikian, Lyon

Ozurdex®, spécifiquement dédié à l'usage intraoculaire, est un implant intravitréen biodégradable de cortisone délivrant dans le vitré et la rétine 700 µg de dexaméthasone. Ce médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché dans les pathologies inflammatoires du segment postérieur. Ce corticoïde agit sur l'ensemble des médiateurs de l'inflammation. Il a montré son efficacité dans le traitement de l'occlusion de la veine centrale de la rétine et est en cours d'évaluation dans le traitement de l'œdème maculaire du diabétique, en permettant une amélioration de l'acuité visuelle corrigée et de l'épaisseur maculaire.

Trois cas de patients traités par Ozurdex®

Ces patients ont été traités par Ozurdex® pour syndrome d'Irvine Gass après échec d'autres thérapeutiques.

Cas n°1

Il s'agit d'un patient de 62 ans, opéré d'une cataracte traumatique par extraction intracapsulaire suite à une désinsertion zonulaire préexistante. À M1, son acuité visuelle est à 5/10 P3 avec un examen clinique normal.

Il consulte en urgence cinq mois après sa chirurgie pour baisse d'acuité visuelle et métamorphopsies. À l'examen, on retrouve une acuité visuelle à 1,5/10 P10, un segment antérieur calme et la présence d'un œdème maculaire au fond d'œil. L'OCT retrouve une épaisseur maculaire de 419 µm et le diagnostic d'Irvine Gass est posé.

Clinique

Après échec du traitement médicamenteux par AINS topique et acétazolamide sur une période de 10 mois (figure 1), le patient a bénéficié d'une IVT d'anti-VEGF en mai 2012, sans qu'aucune amélioration ne soit apparue ; l'acuité visuelle est alors passée de 2/10 P6 à 1/10 P8 avec une épaisseur maculaire de 572 μm à 631 μm au contrôle à M1.

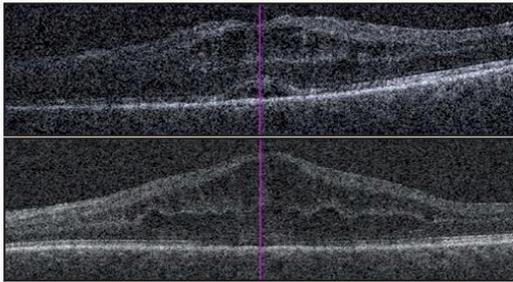


Figure 1. Coupe OCT montrant l'évolution après 10 mois de traitement par AINS topique et acétazolamide. Épaisseur maculaire centrale de 419 μm à 587 μm .

Le patient a ensuite bénéficié d'une IVT d'Osurdex® en juin 2012, soit un an après le diagnostic d'Irvine Gass. Son acuité visuelle est passée de 1/10 P8 à J0 à 7/10 P2 à M1 pour une épaisseur maculaire de 631 μm à 258 μm . Ce jour, à M9 de son IVT, le patient n'a pas eu de récurrence de son œdème maculaire (figure 2).

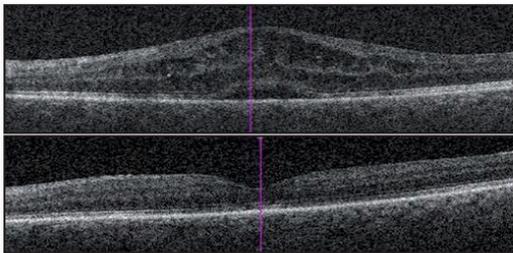


Figure 2. Coupe OCT : évolution après IVT d'Osurdex®. L'acuité visuelle est passée de 1/10 P8 à 7/10 P2 pour une épaisseur maculaire de 631 μm à 258 μm à M1.

Cas n°2

Il s'agit d'une femme de 70 ans qui présente une cataracte associée à une membrane épimaculaire (MEM) de stade 1, opérée en août 2011 d'une phako-exérèse seule. À M2, son acuité visuelle est de 5/10 P3 avec présence de logettes d'œdème et majoration de sa MEM pour une épaisseur maculaire de 594 μm à l'OCT. Le diagnostic de syndrome d'Irvine Gass probable associé à une MEM est alors posé.

La patiente a bénéficié d'un traitement combiné par AINS

topique + acétazolamide et pelage par vitrectomie 25 gauge sans amélioration fonctionnelle avec majoration des logettes d'œdème pour une épaisseur maculaire de 615 μm (figure 3).

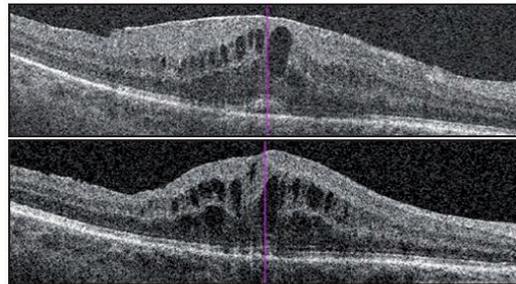


Figure 3. Coupe OCT montrant l'évolution après pelage de la membrane associé à un traitement par AINS topique et acétazolamide.

Elle a reçu un traitement par IVT de triamcinolone qui a permis une amélioration clinique et anatomique, avec une acuité visuelle à M1 de 8/10 P2 pour une épaisseur maculaire de 347 μm . Après une récurrence à M4, elle a été traitée par IVT d'Osurdex® avec amélioration clinique dès J8 mais avec une récurrence de l'œdème à M4 à chacune de ses deux premières injections d'Osurdex®. Ce jour, à M2 de la troisième IVT, la patiente a une acuité visuelle de 10/10 P2 pour une épaisseur de 318 μm (figure 4).

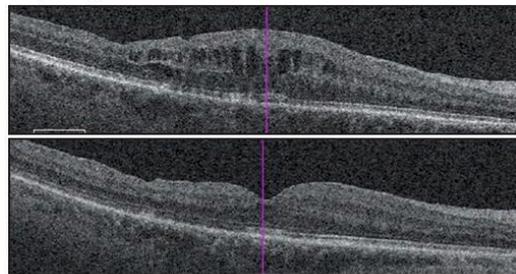


Figure 4. Coupe OCT : évolution après la troisième IVT d'Osurdex® entre J0 et M2, pour une acuité visuelle de 6/10 P3 à 10/10 P2 et une épaisseur maculaire de 463 μm à 318 μm .

Cas n°3

Madame D., âgée de 77 ans, consulte en 2006 pour prise en charge d'un syndrome d'Irvine Gass post-phako-exérèse résistant au traitement par AINS topique et acétazolamide depuis 2002. À l'examen, l'acuité visuelle est à 2/10 P10 avec présence au fond d'œil d'un œdème maculaire associé à une membrane épitrétiennne confirmée par l'OCT pour une épaisseur maculaire de 458 μm .

La patiente a bénéficié alors d'un traitement combiné par vitrectomie pelage de la membrane associé à une IVT de

triamcinolone. À M1, l'acuité visuelle est à 6/10 P3 pour une épaisseur maculaire de 324 µm.

La patiente est ensuite perdue de vue et consulte en 2009 pour poursuivre la prise en charge de son syndrome d'Irvine Gass. L'acuité visuelle est de 1/10 P12 pour une épaisseur maculaire de 360 µm. Malgré trois nouvelles IVT de triamcinolone, l'acuité visuelle reste stable avec récurrence précoce de l'œdème maculaire pour une épaisseur centrale de 540 µm.

En octobre 2010, un traitement par interféron est alors mis en place à la posologie de 3 millions d'unités trois fois par semaine. À M1, l'acuité visuelle est remontée à 2/10 P8 avec une épaisseur maculaire de 256 µm. Cependant, la présence d'une neutropénie à 1 000/mm³ a nécessité une diminution de la posologie à 1,5 millions d'unités trois fois par semaine, ce qui a entraîné une récurrence de l'œdème maculaire avec une acuité visuelle en chute et une majoration de l'œdème sur les coupes OCT (641 µm) (figure 5).

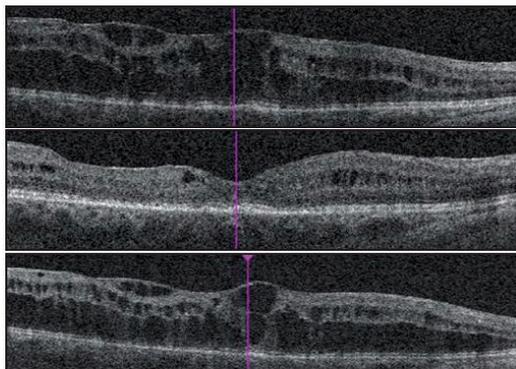


Figure 5. Coupe OCT montrant l'évolution sous interféron. Amélioration initiale après un mois de traitement mais récurrence après diminution de la posologie.

Un traitement par IVT d'anti-VEGF est alors décidé. À M1, l'acuité visuelle est à 1/10 P12 avec une épaisseur maculaire se majorant à l'OCT, passant de 510 µm à 630 µm.

Devant l'échec des anti-VEGF, un traitement par Ozurdex® est introduit en avril 2011.

La première injection a permis une amélioration de l'acuité visuelle à M2 de 1/10 P12 à 2/10 P8 avec diminution de l'épaisseur maculaire de 621 µm à 235 µm. Une récurrence à M3 a nécessité une nouvelle injection d'Ozurdex®, dont l'évolution a été similaire à la première avec récurrence à M3. La troisième IVT d'Ozurdex® s'est également suivie d'une récurrence de l'œdème maculaire à M3. À partir de la quatrième injection, malgré une amélioration initiale visible dès J8, une récurrence plus précoce a été constatée dès 70 jours. Ce jour, à M2 de sa sixième injection, la patiente a une acuité visuelle de 2/10 P8 pour une épaisseur maculaire de 231 µm (figure 6).

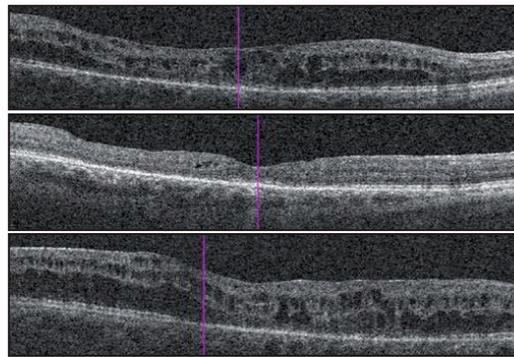


Figure 6. OCT montrant l'évolution après la sixième injection d'Ozurdex® à J0, M1 et M2,5 avec des acuités visuelles respectivement de 1/10 P12, 2/10 P8 et 1/10 P10 pour une épaisseur maculaire de 365 µm, 223 µm et 363 µm.

Conclusion

Ces trois cas montrent l'efficacité d'Ozurdex® dans le syndrome d'Irvine Gass. Il permet une amélioration de l'acuité visuelle corrigée et de l'épaisseur maculaire chez des patients pour lesquels les autres thérapeutiques indiquées en première intention ont été un échec et pour qui le potentiel de récupération était limité.

Durant le suivi de ces patients, aucun effet secondaire à type d'hypertonie, de décollement de rétine ou d'endophtalmie n'est survenu.

Ozurdex® semble être une alternative thérapeutique intéressante chez des patients résistants aux traitements de première intention, bien que les résultats soient variables.

Une étude pilote rétrospective est en cours de réalisation afin d'affiner sa place et son efficacité dans la prise en charge du syndrome d'Irvine Gass.

Références

1. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:557-634.
2. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1953;36(5):599-619.
3. Bonnet M. The Irvine-Gass syndrome. I. Clinical semiology. II. Differential diagnosis. 3. Pathological anatomy. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol.* 1972;32(11):705-20.
4. Bourgault S, Chmielewska K, Tourville E, FRCSC. Prophylaxis and treatment of Irvine-Gass syndrome. *Clinical & Surgical Ophthalmology.* 2010;28:2.
5. Demirel S, Batioğlu F, Özmert E. Intravitreal ranibizumab for the treatment of cystoid macular edema in Irvine-Gass syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(6):636-9.
6. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina.* 2011;31(1):4-12.

Le syndrome d'Irvine-Gass

David Bellocq, Laurent Kodjikian - CHU de la Croix-Rousse, Lyon

Introduction

La chirurgie de la cataracte est la chirurgie la plus réalisée en France avec plus de 600000 actes en 2014. Les complications sont rares et se manifestent dans moins de 1 cas pour 1000 chirurgies. Les principales complications sont l'endophtalmie^(1,2) dans 0,03 à 0,21% des cas, le décollement de rétine dans 0,2 à 3,6%^(3,4) des cas et l'œdème maculaire post chirurgical.

L'œdème maculaire post chirurgical prend le nom de syndrome d'Irvine Gass lorsqu'il se manifeste après chirurgie de cataracte, mais peut également apparaître après tous types de chirurgies ophtalmiques, ou encore après capsulectomie au laser Yag.

Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1953 par R.IRVINE⁽⁵⁾ dans sa Proctor lecture où il décrit les anomalies vitréennes observées après chirurgie de la cataracte. Puis en 1966, GASS et NORTON⁽⁶⁾ en précise les caractéristiques angiographiques. Maumenee a ensuite proposé de parler de syndrome d'Irvine Gass.

Incidence

Son incidence est extrêmement variable⁽⁷⁾. Elle dépend des différentes séries mais également de la définition du syndrome d'Irvine Gass. En cas d'atteinte clinique, c'est-à-dire avec OMC visible au fond d'œil, associé à une baisse d'acuité visuelle, l'incidence varie de

0,1 à 2%^(8,9) en cas de chirurgie moderne de la cataracte.

En cas d'OMC infra-clinique, identifiable uniquement en SD-OCT, l'incidence varie de 3,1 à 41%^(10,11). Enfin, le syndrome d'Irvine Gass angiographique avec diffusion maculaire de fluorescéine d'aspect pétaloïde, l'incidence varie de à 0,1 à 6% en cas de baisse d'acuité visuelle à 20 à 30% en l'absence de baisse d'acuité visuelle^(12,13).

Son incidence a tout de même nettement diminué depuis l'avènement des nouvelles techniques de chirurgies de cataractes, avec la diminution de la taille des incisions ainsi que la diminution du temps opératoire⁽⁷⁾.

Physiopathologie

Son origine physiopathologique reste encore mal connue. En 2010, Shelsta et al. ont publié une revue de la littérature pour mettre à jour les nouvelles perspectives physiopathologiques et pharmacologiques dans le traitement de ce syndrome⁽¹⁴⁾. Il est maintenant reconnu la part majeure de l'inflammation dans l'origine de ce syndrome. Un certain nombre d'études ont retrouvé une majoration du taux de cytokines pro-inflammatoires dans l'humeur aqueuse et le vitré des patients opérés de chirurgie de la cataracte, même en l'absence de rupture capsulaire. Il existe un relargage important d'acide arachidonique à l'origine de la cascade inflammatoire avec libération notamment de prostaglandines. Ces dernières

entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, qui altèrent la barrière hémato-rétinienne (BHR)^(15,16), il se produit alors une accumulation de liquide au niveau de la couche plexiforme externe et nucléaire interne formant des cavités kystiques pouvant confluer en large cavités liquidiennes.

D'autres substances interviennent dans la formation de cet OMC, telles que le complément, le platelet activating factor (PAF), le lysozyme, ou encore le vascular endothelium growth factor (VEGF)^(15,16), qui se retrouvent à des taux plus importants chez les patients opérés de cataracte ou de vitrectomie.

D'autres hypothèses physiopathologiques peuvent expliquer la survenue du syndrome d'Irvine Gass, notamment les tractions vitréo-maculaires à l'origine d'une rupture mécanique de la BHR⁽¹⁷⁾.

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés ; des facteurs locaux tels que la présence d'une rupture capsulaire, d'une issue de vitrée, d'une incarceration irienne, la présence d'un OMC sur l'œil adelphe, l'utilisation de collyres à base de prostaglandine et des facteurs généraux tels que la présence d'un terrain diabétique ou uvéïtique⁽¹⁸⁾.

L'origine physiopathologique reste donc encore peu claire, c'est pourquoi la prise en charge de ce syndrome est difficile en pratique courante, il n'existe en effet aucune étude randomisée, ni consensus de prise en charge diagnostique ou thérapeutique.

Présentation clinique et paraclinique

Le syndrome d'Irvine-Gass se manifeste en moyenne 4 à 12 semaines après chirurgie⁽¹⁹⁾. L'évolution est favorable dans 80 à 90% des cas avec une résolution spontanée dans les premiers mois post-opératoires.

Lorsqu'il est symptomatique, le patient se plaint d'une baisse d'acuité visuelle après une amélioration initiale. L'examen retrouve un œil blanc, une inflammation inconstante de chambre antérieure. L'examen du FO retrouve une perte du reflet fovéolaire avec présence de logettes d'OMC visibles en cas d'œdème important. Il n'existe pas de hyalite ou de vascularite. Le SD-OCT retrouve des logettes d'OMC avec respect de la ligne ellipsoïde. La présence d'une traction vitréo-maculaire doit faire évoquer une origine tractionnelle. L'angiographie à la fluorescéine retrouve quant à elle une diffusion maculaire avec aspect pétaloïde associée de manière quasi-constante à une diffusion papillaire, permettant d'éliminer un œdème maculaire diabétique. La présence d'une diffusion papillaire avait été décrite initialement par Gass et Norton dans leur définition de l'œdème maculaire post chirurgical avec une incidence de 30%⁽⁶⁾.

Il est important de ne pas se faire piéger par une uvéite torpide. Il ne faut donc pas hésiter au moindre doute clinique ou si l'évolution est atypique à réaliser une angiographie, afin de rechercher des vascularites notamment.

Prise en charge

Traitement préventif

Comme nous l'avons vu, le syndrome d'Irvine-Gass d'étiologie multifactorielle représente un véritable challenge thérapeutique. Le traitement préventif, par le contrôle de l'inflammation post-opératoire est un point essentiel de cette prise

en charge. A ce jour, deux anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) topiques peuvent être utilisés dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la prévention de l'OMC du pseudophaque⁽²⁰⁾ ; le flurbiprofène (Ocufen) et le népafénac (Névanac). D'autres AINS topiques comme l'indométacine (Indocollyre) ont une AMM dans la prévention de l'inflammation post-opératoire en générale⁽²¹⁾. L'association d'un collyre AINS à un collyre anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) a montré une diminution de l'incidence de l'OMC du pseudophaque en limitant l'inflammation post-opératoire, cependant aucun collyre AIS ne possède à ce jour l'AMM dans cette indication.

Traitement curatif

En l'absence de consensus sur la prise en charge de ce syndrome, le traitement reste à l'appréciation du clinicien. Il s'agit d'une véritable escalade thérapeutique en cas de persistance.

La prise en charge thérapeutique nécessite dans un premier temps une correction des facteurs favorisants. Une reprise chirurgicale avec lavage complet de chambre antérieure par vitrectomie antérieure peut s'avérer nécessaire en cas de rupture capsulaire avec issue de vitré, d'autant plus en cas d'incarcération irienne. Une vitrectomie postérieure avec libération d'une traction vitréo-maculaire peut également suffire à traiter un syndrome d'Irvine-Gass.

L'équilibre strict de la tension artérielle, de l'hémoglobine glyquée en cas de diabète est également un facteur prépondérant pour contrôler cet OMC.

En l'absence de facteurs favorisants, différentes thérapeutiques sont accessibles.

En première intention, il est habituel d'utiliser un traitement oral par acétazolamide (Diamox), utilisé hors AMM, après avoir éliminé les contre-indications. L'acétazolamide augmente la fonction de pompe de l'épithélium

pigmentaire en agissant sur l'anhydrase carbonique⁽²²⁾. L'association sur toute la durée du traitement avec un AINS topique a montré son efficacité⁽²³⁾. Il n'existe cependant pas de schéma thérapeutique précis, une dose décroissante d'acétazolamide sur plusieurs mois est souvent nécessaire afin d'éviter un effet rebond à l'arrêt du traitement. L'utilisation de ce traitement est également limitée par les nombreux effets secondaires, tel que l'asthénie, les crampes musculaires, la toxicité rénale ou encore un risque majoré de coliques néphrétiques.

En deuxième intention, différents schémas thérapeutiques peuvent être utilisés.

Les corticoïdes

Les corticoïdes, de part l'origine physiopathologique du syndrome d'Irvine-Gass, ont une place majeure dans l'arsenal thérapeutique. En effet, ils inhibent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires en inhibant la phospholipase A2, qui est responsable de la formation de l'acide arachidonique. Ils inhibent également l'expression des molécules d'adhésion pro-inflammatoires et du VEGF, contribuant alors à restaurer l'intégrité de la BHR en stabilisant les jonctions entre les cellules endothéliales.

Différentes voies d'administrations peuvent être utilisées. L'administration topique d'AIS a montré son efficacité. La voie péri-oculaire, par injection sous conjonctivale ou sous ténionienne⁽²⁴⁾ de corticoïdes est également utilisée. L'administration sous ténionienne de Triamcinolone dans le syndrome d'Irvine-Gass a été peu décrite, et la faible biodisponibilité au niveau rétinien en comparaison du passage systémique en font une indication limitée.

L'administration intra-vitréenne de corticoïdes, hors AMM, semble être la voie d'administration de choix. La triamcinolone en intra-vitréen a montré son

efficacité dans plusieurs séries, mais également de nombreuses limites. Tout d'abord, le délai de récurrence moyen après une première injection intra-vitréenne (IVT) de Triamcinolone qui se situe au alentours du 2^{ème} mois⁽²⁵⁾, le risque important d'hypertonie intra-oculaire avec recourt à la chirurgie filtrante dans 1 à 2% des cas⁽²⁶⁾, enfin le risque non négligeable de pseudo-endophtalmie dans 0,2 à 6,7% des cas⁽²⁷⁾. Tout un ensemble qui en font ce jour une indication limitée dans la prise en charge du syndrome d'Irvine-Gass. La voie sous-conjonctivale enfin représente une voie séduisante de par sa biodisponibilité et sa facilité de réalisation notamment. Elle n'a pas par contre été évaluée dans le cadre d'une étude clinique. Un PHRC national, appelé TRIOZ, devrait bientôt comparer cette voie à l'injection intra-vitréenne de l'implant de dexaméthasone et apporter des réponses aussi bien médicales (efficacité, tolérance, durée d'action) que médico-économiques.

L'implant de Dexaméthasone (Ozurdex) permet une libération prolongée de corticoïdes dans le corps vitréen. Son AMM, précisant qu'il est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse, nous laisse penser, au vu de l'origine physiopathologique du syndrome d'Irvine-Gass, qu'il puisse être indiqué dans ce syndrome.

La plus grande série ayant rapporté l'efficacité de l'Ozurdex dans le syndrome d'Irvine-Gass est l'étude EPISODIC⁽²⁸⁾. Il s'agit d'une étude multicentrique (9 centres), rétrospective française ayant évalué chez 50 patients l'efficacité et la tolérance de l'Ozurdex dans les syndromes d'Irvine-Gass réfractaires à un traitement de 1^{ère} intention. Au cours du suivi, le gain d'acuité visuelle après une 1^{ère} IVT était de plus de 3 lignes ETDRS (16,1 lettres), avec une perte de l'épaisseur maculaire centrale de près de 250 microns au 2^{ème} mois. Au 4^{ème} mois, la différence était également signi-

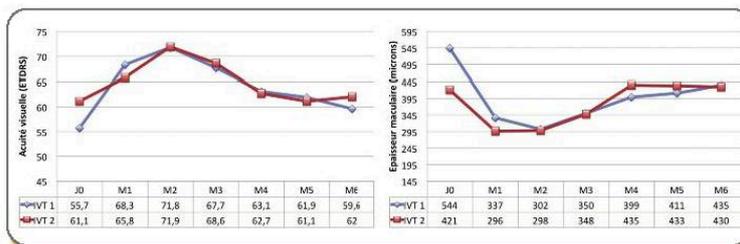


Figure 1 : Evolution de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire après 2 IVT d'Ozurdex dans l'étude EPISODIC

ficative avec un gain de 7,4 lettres ETDRS. Au cours de cette étude, 48,7% des patients ayant eu un suivi d'au moins un an ont présenté une récurrence anatomique et/ou fonctionnelle ayant nécessité dans tous les cas d'une 2^{ème} IVT d'Ozurdex, avec un profil de réponse similaire. A noter l'absence d'effets secondaires graves au cours du suivi notamment absence de chirurgie filtrante. (Figure 1)

La série de Williams⁽²⁹⁾ a également évalué l'efficacité et la tolérance de l'Ozurdex dans cette indication chez 27 patients. Les patients étaient cependant mélangés avec les patients uvéitiques présentant un OMC. Cette étude a montré qu'au 90^{ème} jour après l'IVT, près de 54% des patients ont eu un gain de plus de 15 lettres sur échelle ETDRS, contre seulement 7,1% dans le groupe contrôle (p=0,008), avec maintien de l'acuité visuelle au 180^{ème} jour.

■ Les anti-VEGF

Comme nous l'avons vu, la chirurgie ophtalmique entraîne également une libération importante de VEGF au niveau du vitré et du segment antérieur, à l'origine d'une augmentation de la perméabilité vasculaire. L'utilisation d'anti-VEGF a fait la preuve de son efficacité dans de nombreuses pathologies œdémateuses mais son efficacité dans le syndrome d'Irvine-Gass, utilisée également hors AMM, reste controversée.

Une série réalisée sur 16 yeux n'a pas montré de bénéfice à traiter les OMC réfractaires au traitement de 1^{ère} intention⁽³⁰⁾, alors qu'une autre série portant sur 10 patients a montré un gain de 2 lignes d'ETDRS avec diminution de l'épaisseur maculaire⁽³¹⁾.

■ Autres traitements

D'autres traitements peuvent être utilisés dans la prise en charge de ce syndrome. L'infliximab est un anti-TNFA également utilisé hors AMM. Une série de cas (7yeux) a suggéré son efficacité lorsqu'il est administré par injection intra-vitréenne après échec d'IVT d'anti-VEGF⁽²⁰⁾. En effet, après une moyenne de 2,7 IVT, l'acuité visuelle corrigée moyenne a augmenté de $1.14 \pm 0.59 \log\text{MAR}$ à $0.51 \pm 0.35 \log\text{MAR}$ (p = 0.0156) après 6 mois de suivi. Cependant, de nombreux effets secondaires ont été rapportés avec notamment des cas de rétino-toxicité⁽²¹⁾.

D'autres études de cas ont montré l'efficacité d'injections sous-cutanées d'interféron $\alpha 2a$ (hors AMM) avec une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée chez 3 des 4 patients⁽²²⁾.

■ Exemple d'algorithme de prise en charge

(Figure 2)

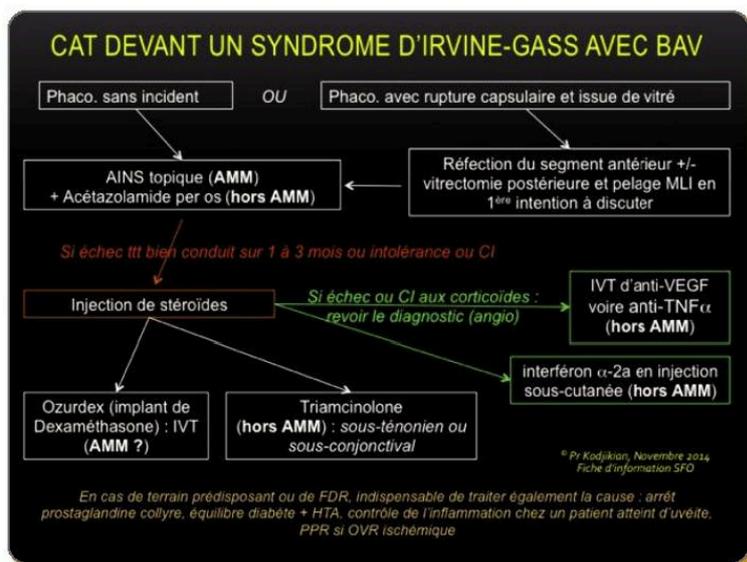


Figure 2



Figure 3

Fiche d'information médecins

Une fiche d'information aux médecins, sous l'égide du Club d'Inflammation Oculaire, est disponible sur le site internet de la Société Française d'Ophthalmologie (www.sfo-asso.fr). (Figure 3)

Conclusion

Le syndrome d'Irvine-Gass représente donc un vrai challenge thérapeutique s'il persiste après un traitement de première intention.

L'identification et la correction des facteurs favorisants constituent un élément essentiel de la prise en charge de ce syndrome. L'absence de consensus précis peut rendre la gestion de cet OMC difficile qui, lorsqu'il devient chronique, peut entraîner des altérations maculaires définitives.

L'ensemble des traitements disponibles à ce jour est hors AMM, le schéma thérapeutique reste donc à l'appréciation du clinicien. ■

Liens d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. E. S. West, A. Behrens, P. J. McDonnell, J. M. Tielsch, and O. D. Schein, "The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. medicare population increased between 1994 and 2001," *Ophthalmology*, vol. 112, no. 8, pp. 1388-1394, 2005. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
2. W. V. Hatch, G. Cernat, D. Wong, R. Devenyi, and C. M. Bell, "Risk factors for acute endophthalmitis after cataract surgery: a population-based study," *Ophthalmology*, vol. 116, no. 3, pp. 425-430, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
3. Javitt JC, Vitale S, Canner JK, Krakauer H, McBean AM, Sommer A. National outcomes of cataract extraction. I. Retinal detachment after inpatient surgery. *Ophthalmology*. 1991;98:895-902.
4. Javitt JC, Street DA, Tielsch JM, et al. National outcomes of cataract extraction. Retinal detachment and endophthalmitis after outpatient cataract surgery. Cataract Patient Outcomes Research Team. *Ophthalmology*. 1994;101:100-5.
5. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599-619.
6. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-61.
7. Flash AJ; The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:557-634
8. Schmier JK, Halpern MT, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina* 2007;27:621-8
9. Packer M, Fine H. Incidence of acute post operative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2108-11
10. Ching et al. Cystoid macular oedema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography. *Eye* 2006;20:297-303 7.
11. Lobo CL et al. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:752-760
12. Wittmann JR, et al. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:554-60.
13. Ursell PG et al. CME after phacoemulsification : relationship to blood-aqueous barrier damage and VA. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1492-97
14. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina*. 2011;31: 4-12.
15. Xu H, Chen M, Iois N. Cataract surgery induces retinal pro inflammatory gene expression and protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:249-55
16. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1492-7.
17. Schepens CL, Avila MP, Jalikh AE, Trempe CL. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*, 1984;28 (Suppl):499-504.
18. Henderson BA, Kim JY, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factor for development. And duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1550-8
19. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular diseases, diagnosis and treatments*. 1997
20. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998;105:397-405.
21. Weber M, Kodjikian L, Kruse FE, Zagorski Z, Allaire CM. Efficacy and safety of indomethacin 0.1% eye drops compared with ketorolac 0.5% eye drops in the management of ocular inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e15-21.
22. Marmor MF, Maack T. Enhancement of retinal adhesion and subretinal fluid resorption by acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:121-4
23. Catier A, Tadayoni R, Massin P, Gaudric A. [Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema]. *J Fr Ophthalmol* 2005;28:1027-31.
24. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104:2003-2008.
25. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Dec;81(6):648-52.
26. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Dec;83(6):645-63.
27. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Jan;29:27-33.
28. Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souled E, Conrath J, Milazzo S, Massin P, Baillif S, Kodjikian L. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol* 2015;0:1-5. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306159
29. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048-54, 54 e1-2.
30. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoneruk E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70-5.
31. Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009;29:33-7.

Alternatives thérapeutiques dans le syndrome d'Irvine Gass réfractaire

David Bellocq, Laurent Kodjikian - Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

Observation

Il s'agit d'une observation ancienne d'un homme de 65 ans qui nous a été adressé pour prise en charge d'un syndrome d'Irvine Gass après chirurgie non compliquée de cataracte de l'œil gauche remontant à 8 semaines.

L'examen du fond d'œil retrouvait un œdème maculaire caractéristique de syndrome d'Irvine Gass, sans autre anomalie clinique, confirmé par la réalisation d'une tomographie par cohérence optique spectral domain.

Le patient ne présentait pas d'antécédents médicaux.

L'acuité visuelle (AV) le jour de la consultation était chiffrée à 3/10 P3.

En l'absence de contre indication, nous avons décidé d'introduire un traitement médicamenteux par acétazolamide per os à un comprimé de Diamox, 3 fois par jour associé à un traitement local par un anti inflammatoire non stéroïdien. L'évolution est initialement favorable avec une diminution de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) et une amélioration de l'AV à 6/10 P2 (Figure 2A). Suite à l'apparition d'effets secondaires au traitement 3 semaines après son introduction (fatigue et crampes musculaires invalidantes), la diminution du traitement médicamenteux a entraîné une récurrence de l'OMC associée à une chute de l'AV à 3/10 P4 (Figure 2B)

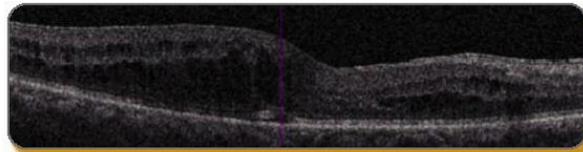


Figure 1 : Coupe SD-OCT : présence d'œdème maculaire cystoïde avec minime décollement séreux rétinien. Epaisseur maculaire centrale (EMC) de 449 microns

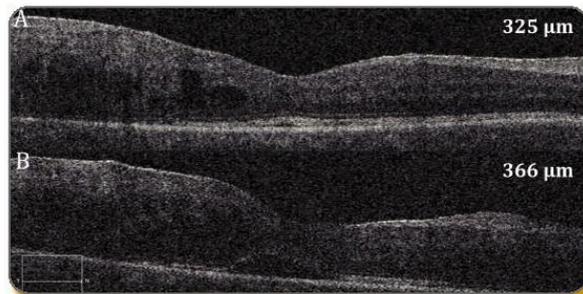


Figure 2A et 2B : SD-OCT : Après une diminution initiale de l'EMC (Figure 2A), la diminution de la posologie de Diamox a entraîné une récurrence de l'œdème maculaire (figure 2B)

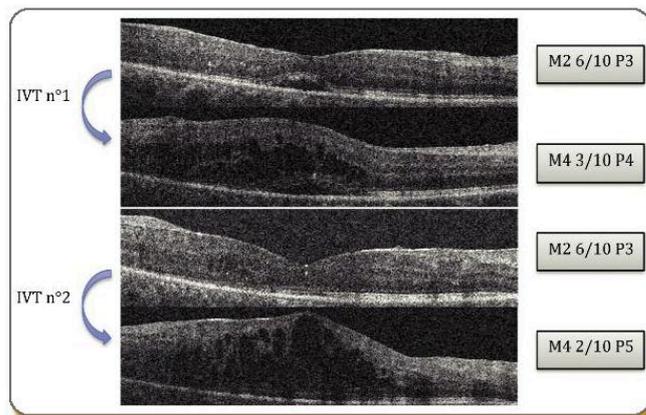


Figure 3 : Evolution de l'œdème maculaire par SD-OCT après IVT de Triamcinolone

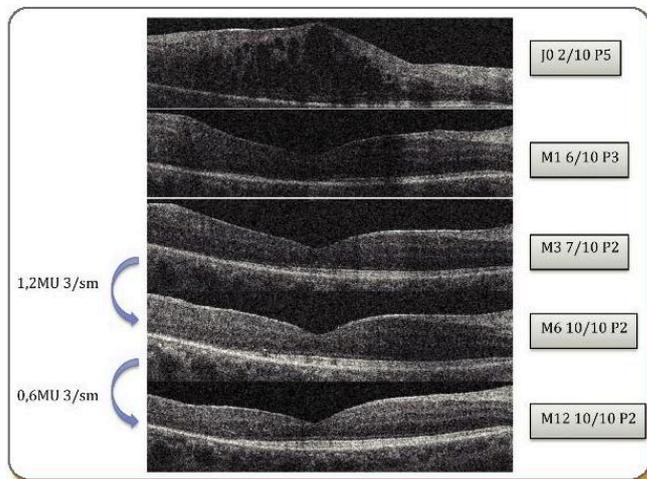


Figure 4

3 fois par semaines en accord avec les médecins internistes. La figure 4 représente l'évolution de l'œdème maculaire.

Après un an de traitement, l'interféron a été arrêté, et à ce jour, le patient n'a pas présenté de récurrence de son syndrome d'Irvine Gass.

Conclusion

L'utilisation des immunosuppresseurs et en l'occurrence l'interféron alpha en injection sous-cutanée a déjà été rapportée dans la littérature à travers une série de trois cas avec un maintien de l'effet sur l'acuité visuelle et l'épaisseur maculaire centrale (1).

En 2012, Wu et al. ont également publié une série de sept yeux présentant un syndrome d'Irvine Gass réfractaire traité avec efficacité par des IVT d'immunosuppresseurs (Infliximab) sans effet secondaire notable notamment systémique, avec un recul de six mois (2). L'usage des immunosuppresseurs dans le traitement du syndrome d'Irvine Gass doit rester exceptionnel mais peut intéresser des patients réfractaires à tout autre traitement.

Nous proposons un organigramme de prise en charge du Syndrome d'Irvine Gass avec baisse d'acuité visuelle que vous pouvez également consulter sur la fiche d'information SFO « Conduite à tenir devant un syndrome d'Irvine Gass » rédigée par notre équipe (3). ■

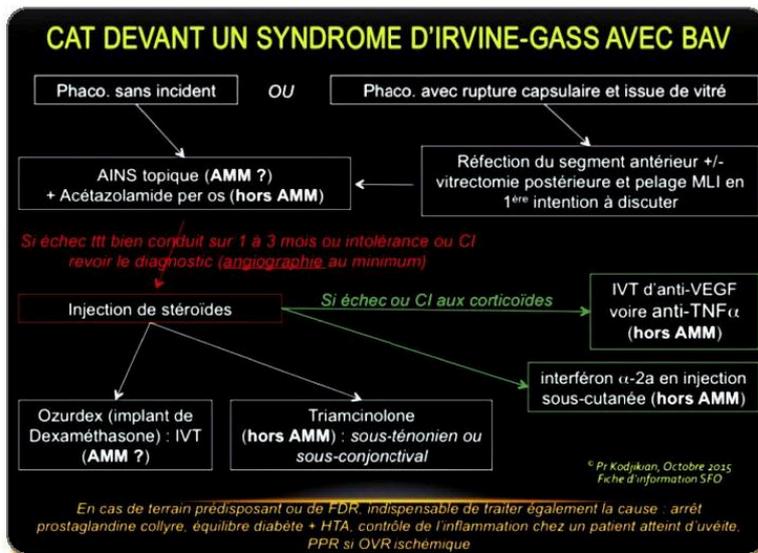


Figure 5

Après réalisation d'une angiographie à la fluorescéine éliminant le diagnostic d'uvéïte, il avait été décidé d'introduire un traitement par injection intravitréenne de Triamcinolone (l'implant de dexaméthasone Ozurdex® n'était alors pas encore disponible). L'évolution s'est marquée par une récurrence systématique

de l'œdème maculaire après les deux IVT de corticoïdes (Figure 3) associée à une baisse de l'AV.

Suite à l'échec de ces différentes thérapeutiques, il a été décidé d'introduire un traitement par Interféron alpha 2-a en sous cutané à la posologie de 2MU,

Liens d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Deuter CM, Gelissen F, Stübiger N, Zierhut M, Doycheva D. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Jun;19(3):216-8.
2. Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, Roca JA. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol.* 2012 Jun;32(3):235-43.
3. http://www.sfo.asso.fr/sites/sfo.prod/files/files/FICHE-INFO-MEDECIN/Conduite_a_tenir_devant_un_Syndrome_d_Irvine_Gass_novembre_15.pdf

REFERENCES

1. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 1953 May;36(5):599–619.
2. Gass JD, Norton EW. Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1966;64:232–49.
3. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1966 Nov;76(5):646–61.
4. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:557–634.
5. Lobo C. Pseudophakic cystoid macular edema. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd.* 2012;227(2):61–7.
6. Kusbeci T, Eryigit L, Yavas G, Inan UU. Evaluation of cystoid macular edema using optical coherence tomography and fundus fluorescein angiography after uncomplicated phacoemulsification surgery. *Curr Eye Res.* 2012 Apr;37(4):327–33.
7. Stark WJ, Maumenee AE, Fagadau W, Datiles M, Baker CC, Worthen D, et al. Cystoid macular edema in pseudophakia. *Surv Ophthalmol.* 1984 May;28 Suppl:442–51.
8. Ching H-Y, Wong AC, Wong C-C, Woo DC, Chan CW. Cystoid macular oedema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography. *Eye Lond Engl.* 2006 Mar;20(3):297–303.
9. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunha-Vaz JG. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Apr;30(4):752–60.
10. Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Dec;38(12):2108–11.
11. Stark WJ, Maumenee AE, Dangel ME, Martin NF, Hirst LW. Intraocular lenses. Experience at the Wilmer Institute. *Ophthalmology.* 1982 Feb;89(2):104–8.
12. Moses L. Complications of rigid anterior chamber implants. *Ophthalmology.* 1984 Jul;91(7):819–25.
13. Chaudhary C, Bahadur H, Gupta N. Study of cystoid macular edema by optical coherent tomography following uneventful cataract surgery. *Int Ophthalmol.* 2015 Oct;35(5):685–91.
14. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Sep;33(9):1550–8.
15. Zur D, Fischer N, Tufail A, Monés J, Loewenstein A. Postsurgical cystoid macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21 Suppl 6:S62-68.

16. Anastasilakis K, Mourgela A, Symeonidis C, Dimitrakos SA, Ekonomidis P, Tsinopoulos I. Macular edema after uncomplicated cataract surgery: a role for phacoemulsification energy and vitreoretinal interface status? *Eur J Ophthalmol*. 2015 Jun;25(3):192–7.
17. Kim SJ, Martin DF, Hubbard GB, Srivastava SK, Yan J, Bergstrom CS, et al. Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009 Aug;116(8):1531–7.
18. de Nie KF, Crama N, Tilanus MAD, Klevering BJ, Boon CJF. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2013 May;251(5):1373–82.
19. Frisina R, Pinackatt SJ, Sartore M, Monfardini A, Baldi A, Cesana BM, et al. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2015 Jan;253(1):47–56.
20. Mylonas G, Sacu S, Deák G, Dunavoelgyi R, Buehl W, Georgopoulos M, et al. Macular edema following cataract surgery in eyes with previous 23-gauge vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol*. 2013 Feb;155(2):253–259.e2.
21. Bae SH, Hwang JS, Yu HG. Comparative analysis of macular microstructure by spectral-domain optical coherence tomography before and after silicone oil removal. *Retina Phila Pa*. 2012 Oct;32(9):1874–83.
22. Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jan;147(1):11–21.e1.
23. Benitah NR, Arroyo JG. Pseudophakic cystoid macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50(1):139–53.
24. Yonekawa Y, Kim IK. Pseudophakic cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Jan;23(1):26–32.
25. Pedemonte-Sarrias E, Salvador Playà T, Sassot Cladera I, Gris O, Ribas Martínez J, García-Arumí J, et al. Incidence of cystoid macular edema after Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(7):1081–7.
26. Degenring RF, Vey S, Kampeter B, Budde WM, Jonas JB, Sauder G. Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2007 Jan;245(1):18–23.
27. Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina Phila Pa*. 2007 Jun;27(5):621–8.
28. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2007 May;114(5):881–9.
29. Samanta A, Kumar P, Machhua S, Rao GN, Pal A. Incidence of cystoid macular oedema in diabetic patients after phacoemulsification and free radical link to its pathogenesis. *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1266–72.

30. Bélair M-L, Kim SJ, Thorne JE, Dunn JP, Kedhar SR, Brown DM, et al. Incidence of cystoid macular edema after cataract surgery in patients with and without uveitis using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jul;148(1):128–135.e2.
31. Akçay BİS, Bozkurt TK, Güney E, Unlü C, Erdogan G, Akcali G, et al. Quantitative analysis of macular thickness following uneventful and complicated cataract surgery. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2012;6:1507–11.
32. Scott IU, Flynn HW, Smiddy WE, Murray TG, Moore JK, Lemus DR, et al. Clinical features and outcomes of pars plana vitrectomy in patients with retained lens fragments. *Ophthalmology.* 2003 Aug;110(8):1567–72.
33. Khaw KW, Lam HH, Khang TF, Wan Ab Kadir AJ, Subrayan V. Spectral-domain optical coherence tomography evaluation of postoperative cystoid macular oedema following phacoemulsification with intraoperative complication. *BMC Ophthalmol.* 2014 Feb 17;14:16.
34. Cohen SM, Davis A, Cukrowski C. Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for retained lens fragments. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Sep;32(9):1521–6.
35. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Latanoprost and cystoid macular edema: is there a causal relation? *Curr Opin Ophthalmol.* 2000 Apr;11(2):94–100.
36. Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002 Aug;47 Suppl 1:S203-218.
37. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology.* 1998 Feb;105(2):263–8.
38. Hernstadt DJ, Husain R. Effect of prostaglandin analogue use on the development of cystoid macular edema after phacoemulsification using STROBE statement methodology. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Apr;43(4):564–9.
39. Walkden A, Porter LF, Morarji J, Kelly SP, Sioras E. Pseudophakic cystoid macular edema and spectral-domain optical coherence tomography-detectable central macular thickness changes with perioperative prostaglandin analogs. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Aug;43(8):1027–30.
40. Buyukyildiz HZ, Gulkilik G, Kumcuoglu YZ. Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Nov;36(11):1999–2002.
41. Delyfer M-N, Rougier M-B, Leoni S, Zhang Q, Dalbon F, Colin J, et al. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Feb;37(2):271–8.
42. Qureshi F, Clark D. Macular infarction after inadvertent intracameral cefuroxime. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jun;37(6):1168–9.
43. Çiftçi S, Çiftçi L, Dağ U. Hemorrhagic retinal infarction due to inadvertent overdose of cefuroxime in cases of complicated cataract surgery: retrospective case series. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb;157(2):421–425.e2.

44. Montan PG, Wejde G, Setterquist H, Rylander M, Zetterström C. Prophylactic intracameral cefuroxime. Evaluation of safety and kinetics in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2002 Jun;28(6):982–7.
45. Gupta MS, McKee HDR, Saldaña M, Stewart OG. Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Jun;31(6):1163–6.
46. Xiao H, Liu X, Guo X. Macular edema with serous retinal detachment post-phacoemulsification followed by spectral domain optical coherence tomography: a report of two cases. *BMC Res Notes* [Internet]. 2015 Nov 4;8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634724/>
47. Biro Z, Balla Z, Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye Lond Engl.* 2008 Jan;22(1):8–12.
48. Schmier JK, Covert DW, Hulme-Lowe CK, Mullins A, Mahlis EM. Treatment costs of cystoid macular edema among patients following cataract surgery. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2016 Mar 16;10:477–83.
49. Pelosini L, Hull CC, Boyce JF, McHugh D, Stanford MR, Marshall J. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Apr 25;52(5):2741–8.
50. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina Phila Pa.* 2011 Jan;31(1):4–12.
51. Jampol LM. Pharmacologic therapy of aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. 1985 update. *Ophthalmology.* 1985 Jun;92(6):807–10.
52. Coscas G, Cunha-Vaz J, Soubrane G. Macular edema: definition and basic concepts. *Dev Ophthalmol.* 2010;47:1–9.
53. Sigler EJ. Microcysts in the inner nuclear layer, a nonspecific SD-OCT sign of cystoid macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 May 27;55(5):3282–4.
54. Hori S, Ohtsuki S, Hosoya K, Nakashima E, Terasaki T. A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem.* 2004 Apr;89(2):503–13.
55. Farquhar MG, Palade GE. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol.* 1963 May;17:375–412.
56. van Meer G, Simons K. The function of tight junctions in maintaining differences in lipid composition between the apical and the basolateral cell surface domains of MDCK cells. *EMBO J.* 1986 Jul;5(7):1455–64.
57. Törnquist P, Alm A, Bill A. Permeability of ocular vessels and transport across the blood-retinal-barrier. *Eye Lond Engl.* 1990;4 (Pt 2):303–9.
58. Fukuhara A, Irie K, Nakanishi H, Takekuni K, Kawakatsu T, Ikeda W, et al. Involvement of nectin in the localization of junctional adhesion molecule at tight junctions. *Oncogene.* 2002 Oct 31;21(50):7642–55.

59. Miyoshi J, Takai Y. Molecular perspective on tight-junction assembly and epithelial polarity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005 Apr 25;57(6):815–55.
60. The Blood-Brain and Other Neural Barriers [Methods in Molec Bio 0686] - S. Nag (Humana, 2011) WW | Cytoskeleton | Cell Membrane [Internet]. Scribd. [cited 2017 Jul 19]. Available from: <https://fr.scribd.com/document/295575327/The-Blood-Brain-and-Other-Neural-Barriers-Methods-in-Molec-Bio-0686-S-Nag-Humana-2011-WW>
61. Feng Y, Venema VJ, Venema RC, Tsai N, Behzadian MA, Caldwell RB. VEGF-induced permeability increase is mediated by caveolae. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 Jan;40(1):157–67.
62. Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, Adamis AP, Nunes Cardozo BJ, Vrensen GF, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A. Curr Eye Res.* 2000 Aug;21(2):637–45.
63. Choi YK, Kim JH, Kim WJ, Lee HY, Park JA, Lee S-W, et al. AKAP12 regulates human blood-retinal barrier formation by downregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2007 Apr 18;27(16):4472–81.
64. Romero IA, Radewicz K, Jubin E, Michel CC, Greenwood J, Couraud P-O, et al. Changes in cytoskeletal and tight junctional proteins correlate with decreased permeability induced by dexamethasone in cultured rat brain endothelial cells. *Neurosci Lett.* 2003 Jun 26;344(2):112–6.
65. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med.* 2000 Apr;6(4):460–3.
66. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L, Harhaj NS, Scaduto RC. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem.* 2002 Feb;80(4):667–77.
67. Edelman JL, Lutz D, Castro MR. Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. *Exp Eye Res.* 2005 Feb;80(2):249–58.
68. Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res.* 2011 Sep;30(5):296–323.
69. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol.* 1996 Feb;121(2):181–9.
70. Reichhart N, Strauss O. Ion channels and transporters of the retinal pigment epithelium. *Exp Eye Res.* 2014 Sep;126:27–37.
71. Wimmers S, Karl MO, Strauss O. Ion channels in the RPE. *Prog Retin Eye Res.* 2007 May;26(3):263–301.
72. Hollborn M, Dukic-Stefanovic S, Pannicke T, Ulbricht E, Reichenbach A, Wiedemann P, et al. Expression of aquaporins in the retina of diabetic rats. *Curr Eye Res.* 2011 Sep;36(9):850–6.

73. Paulson OB, Newman EA. Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? *Science*. 1987 Aug 21;237(4817):896–8.
74. Tout S, Chan-Ling T, Holländer H, Stone J. The role of Müller cells in the formation of the blood-retinal barrier. *Neuroscience*. 1993 Jul;55(1):291–301.
75. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*. 2004 Oct;36(5):241–9.
76. Yanoff M, Fine BS, Brucker AJ, Eagle RC. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984 May;28 Suppl:505–11.
77. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res*. 2006 Jul;25(4):397–424.
78. Chu L, Wang B, Xu B, Dong N. Aqueous cytokines as predictors of macular edema in non-diabetic patients following uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Mol Vis*. 2013 Nov 24;19:2418–25.
79. KENT D, VINOSES S, CAMPOCHIARO P. Macular oedema: the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol*. 2000 May;84(5):542–5.
80. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Lieberman HL. Effect of primary capsulotomy with extracapsular surgery on the incidence of pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1984 Aug 15;98(2):166–70.
81. Ersoy L, Caramoy A, Ristau T, Kirchhof B, Fauser S. Aqueous flare is increased in patients with clinically significant cystoid macular oedema after cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2013 Jul;97(7):862–5.
82. Almeida DRP, Johnson D, Hollands H, Smallman D, Baxter S, Eng KT, et al. Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jan;34(1):64–9.
83. Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*. 1984 May;28 Suppl:499–504.
84. Martinez MR, Ophir A. Pseudophakic cystoid macular edema associated with extrafoveal vitreoretinal traction. *Open Ophthalmol J*. 2011;5:35–41.
85. Jampol LM, Kraff MC, Sanders DR, Alexander K, Lieberman H. Near-UV Radiation From the Operating Microscope and Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Arch Ophthalmol*. 1985 Jan 1;103(1):28–30.
86. Kraff MC, Sanders DR, Jampol LM, Peyman GA, Lieberman HL. Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology*. 1982 Aug;89(8):885–90.
87. Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Maca S, Richter-Mueksch S, Radner W. Reading performance of patients with uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006 Oct;142(4):620–4.

88. Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E, Peponis V, Patelis A, Theodossiadis P, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004 May;111(5):946–53.
89. Tran THC, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jul;92(7):922–7.
90. Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran THC, Cassoux N, LeHoang P, Kodjikian L, et al. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan;92(1):64–9.
91. Ossewaarde-van Norel J, Berg EM, Sijssens KM, Rothova A. Subfoveal serous retinal detachment in patients with uveitic macular edema. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2011 Feb;129(2):158–62.
92. Fleissig E, Cohen S, Igllicki M, Goldstein M, Zur D. CHANGES IN CHOROIDAL THICKNESS IN CLINICALLY SIGNIFICANT PSEUDOPHAKIC CYSTOID MACULAR EDEMA. *Retina Phila Pa*. 2017 Jun 20;
93. Colin J. The role of NSAIDs in the management of postoperative ophthalmic inflammation. *Drugs*. 2007;67(9):1291–308.
94. Asano S, Miyake K, Ota I, Sugita G, Kimura W, Sakka Y, et al. Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jan;34(1):57–63.
95. Yavas GF, Oztürk F, Küsbeci T. Preoperative topical indomethacin to prevent pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg*. 2007 May;33(5):804–7.
96. Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M, et al. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):554–60.
97. Shorstein NH, Liu L, Waxman MD, Herrinton LJ. Comparative Effectiveness of Three Prophylactic Strategies to Prevent Clinical Macular Edema after Phacoemulsification Surgery. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2450–6.
98. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, Lehmann RP, Lim J, Reiser HJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012;6:1259–69.
99. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology*. 1998 Mar;105(3):397–405.
100. Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ. Ketorolac therapy for the prevention of acute pseudophakic cystoid macular edema: a systematic review. *Eye*. 2012 Feb;26(2):252–8.

101. Kessel L, Tendal B, Jørgensen KJ, Erngaard D, Flesner P, Andresen JL, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1915–24.
102. Wielders LHP, Lambermont VA, Schouten JSAG, van den Biggelaar FJHM, Worthy G, Simons RWP, et al. Prevention of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015 Nov;160(5):968–981.e33.
103. Modjtahedi BS, Paschal JF, Batech M, Luong TQ, Fong DS. Perioperative Topical Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Macular Edema Prophylaxis Following Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2017 Apr;176:174–82.
104. Singh RP, Staurengi G, Pollack A, Adewale A, Walker TM, Sager D, et al. Efficacy of nepafenac ophthalmic suspension 0.1% in improving clinical outcomes following cataract surgery in patients with diabetes: an analysis of two randomized studies. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2017 May 29;11:1021–9.
105. Henderson BA, Gayton JL, Chandler SP, Gow JA, Klier SM, McNamara TR, et al. Safety and efficacy of bromfenac ophthalmic solution (Bromday) dosed once daily for postoperative ocular inflammation and pain. *Ophthalmology*. 2011 Nov;118(11):2120–7.
106. Walters TR, Goldberg DF, Peace JH, Gow JA, Bromfenac Ophthalmic Solution 0.07% Once Daily Study Group. Bromfenac ophthalmic solution 0.07% dosed once daily for cataract surgery: results of 2 randomized controlled trials. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):25–33.
107. Hoy SM. Bromfenac Ophthalmic Solution 0.07%: A Review of Its Use After Cataract Surgery. *Clin Drug Investig*. 2015 Aug;35(8):525–9.
108. Coassin M, Iovieno A, Soldani A, Cavuto S, Cimino L, Sartori A, et al. Bromfenac ophthalmic solution 0.09% as an adjunctive therapy to topical steroids after cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Aug;42(8):1119–25.
109. Palacio C, Fernández De Ortega L, Bustos FR, Chávez E, Oregon-Miranda AA, Mercado-Sesma AR. Bromfenac 0.09% bioavailability in aqueous humor, prophylactic effect on cystoid macular edema, and clinical signs of ocular inflammation after phacoemulsification in a Mexican population. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2016;10:233–7.
110. Walsh DA, Moran HW, Shamblee DA, Uwaydah IM, Welstead WJ, Sancilio LF, et al. Antiinflammatory agents. 3. Synthesis and pharmacological evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic acid and analogs. *J Med Chem*. 1984 Nov 1;27(11):1379–88.
111. Stewart RH, Grillone LR, Shiffman ML, Donnenfeld ED, Gow JA, Bromfenac Ophthalmic Solution 0.09% Study Group. The systemic safety of bromfenac ophthalmic solution 0.09%. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Dec;23(6):601–12.
112. Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1133–40.

113. Jung JW, Chung BH, Kim EK, Seo KY, Kim T. The Effects of Two Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Bromfenac 0.1% and Ketorolac 0.45%, on Cataract Surgery. *Yonsei Med J*. 2015 Nov;56(6):1671–7.
114. Cable M. Comparison of bromfenac 0.09% QD to nepafenac 0.1% TID after cataract surgery: pilot evaluation of visual acuity, macular volume, and retinal thickness at a single site. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2012;6:997–1004.
115. Almeida DRP, Khan Z, Xing L, Bakar SN, Rahim K, Urton T, et al. Prophylactic nepafenac and ketorolac versus placebo in preventing postoperative macular edema after uneventful phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Sep;38(9):1537–43.
116. Tzelikis PF, Vieira M, Hida WT, Motta AF, Nakano CT, Nakano EM, et al. Comparison of ketorolac 0.4% and nepafenac 0.1% for the prevention of cystoid macular oedema after phacoemulsification: prospective placebo-controlled randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2015 May;99(5):654–8.
117. Weber M, Kodjikian L, Kruse FE, Zagorski Z, Allaire CM. Efficacy and safety of indomethacin 0.1% eye drops compared with ketorolac 0.5% eye drops in the management of ocular inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013 Feb;91(1):e15-21.
118. Sivaprasad S, Bunce C, Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2017 Aug 4];(2). Available from: [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/nonsteroidal-antiinflammatory-agents-for-treating-cystoid-macular-oedema-following-cataract-surgery\(a4638fb5-048c-4650-af3e-1a74f67c67ea\)/export.html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/nonsteroidal-antiinflammatory-agents-for-treating-cystoid-macular-oedema-following-cataract-surgery(a4638fb5-048c-4650-af3e-1a74f67c67ea)/export.html)
119. Flach AJ, Jampol LM, Weinberg D, Kraff MC, Yannuzzi LA, Campo RV, et al. Improvement in visual acuity in chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema after treatment with topical 0.5% ketorolac tromethamine. *Am J Ophthalmol*. 1991 Nov 15;112(5):514–9.
120. Flach AJ, Dolan BJ, Irvine AR. Effectiveness of ketorolac tromethamine 0.5% ophthalmic solution for chronic aphakic and pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1987 Apr 15;103(4):479–86.
121. Russo A, Costagliola C, Delcassi L, Parmeggiani F, Romano MR, dell’Omo R, et al. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Macular Edema. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2013;2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818914/>
122. Marmor MF, Maack T. Enhancement of retinal adhesion and subretinal fluid resorption by acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1982 Jul;23(1):121–4.
123. Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1988 Sep;106(9):1190–5.
124. Wolfensberger TJ, Mahieu I, Jarvis-Evans J, Boulton M, Carter ND, Nógrádi A, et al. Membrane-bound carbonic anhydrase in human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Aug;35(9):3401–7.
125. Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 1999;97(3–4):387–97.

126. Catier A, Tadayoni R, Massin P, Gaudric A. [Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema]. *J Fr Ophtalmol*. 2005 Dec;28(10):1027–31.
127. Tripathi RC, Fekrat S, Tripathi BJ, Ernest JT. A direct correlation of the resolution of pseudophakic cystoid macular edema with acetazolamide therapy. *Ann Ophthalmol*. 1991 Apr;23(4):127–9.
128. Fishman GA, Glenn AM, Gilbert LD. Rebound of macular edema with continued use of methazolamide in patients with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1993 Dec;111(12):1640–6.
129. Wolfensberger TJ, Aptsiauri N, Godley B, Downes S, Bird AC. [Antiretinal antibodies associated with cystoid macular edema]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2000 May;216(5):283–5.
130. Ciulla TA, Walker JD, Fong DS, Criswell MH. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004 Jun;15(3):211–20.
131. Bui Quoc E, Bodaghi B, Adam R, Burtin T, Cassoux N, Dreifuss S, et al. [Intraocular pressure elevation after subtenon injection of triamcinolone acetonide during uveitis]. *J Fr Ophtalmol*. 2002 Dec;25(10):1048–56.
132. Thomas ER, Wang J, Ege E, Madsen R, Hainsworth DP. Intravitreal triamcinolone acetonide concentration after subtenon injection. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov;142(5):860–1.
133. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ, Sipperley JO, Sneed SR. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology*. 1997 Dec;104(12):2003–8.
134. Randazzo A, Vinciguerra P. Chronic macular edema medical treatment in Irvine-Gass syndrome: case report. *Eur J Ophthalmol*. 2010 Apr;20(2):462–5.
135. Carbonnière C, Couret C, Blériot A, Lebreton O, Massé H, Le Meur G, et al. [Treatment of macular edema: Comparison of efficacy and tolerability of subconjunctival triamcinolone injections, sub-tenon's triamcinolone injections and intravitreal dexamethasone implant]. *J Fr Ophtalmol*. 2017 Mar;40(3):177–86.
136. Lafranco Dafflon M, Tran VT, Guex-Crosier Y, Herbort CP. Posterior sub-Tenon's steroid injections for the treatment of posterior ocular inflammation: indications, efficacy and side effects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1999 Apr;237(4):289–95.
137. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of chronic pseudophakic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Dec;81(6):648–52.
138. Koutsandrea C, Moschos MM, Brouzas D, Loukianou E, Apostolopoulos M, Moschos M. Intraocular triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema: optical coherence tomography and multifocal electroretinography study. *Retina Phila Pa*. 2007 Feb;27(2):159–64.

139. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Jan;29(1):27–33.
140. Benhamou N, Massin P, Haouchine B, Audren F, Tadayoni R, Gaudric A. Intravitreal triamcinolone for refractory pseudophakic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003 Feb;135(2):246–9.
141. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2003 Aug;136(2):384–6.
142. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Dec;83(6):645–63.
143. Nelson ML, Tennant MTS, Sivalingam A, Regillo CD, Belmont JB, Martidis A. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina Phila Pa.* 2003 Oct;23(5):686–91.
144. Roth DB, Chieh J, Spirm MJ, Green SN, Yarian DL, Chaudhry NA. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2003 Sep;121(9):1279–82.
145. Wang L-C, Yang C-M. Sterile endophthalmitis following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005 Aug;13(4):295–300.
146. Chang-Lin J-E, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jan 5;52(1):80–6.
147. Chang-Lin J-E, Burke JA, Peng Q, Lin T, Orilla WC, Ghosn CR, et al. Pharmacokinetics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 28;52(7):4605–9.
148. Shaikh AH, Petersen MR, Sisk RA, Foster RE, Riemann CD, Miller DM. Comparative effectiveness of the dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized and non-vitrectomized eyes with macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2013 Feb;44(1):28–33.
149. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1134–1146.e3.
150. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jun;147(6):1048–54, 1054-2.
151. Lowder C, Belfort R, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* 2011 May;129(5):545–53.

152. Dutra Medeiros M, Navarro R, Garcia-Arumí J, Mateo C, Corcóstegui B. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of patients with recalcitrant macular edema resulting from Irvine-Gass syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 May 7;54(5):3320–4.
153. Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, Sborgia C, Alessio G. Intravitreal dexamethasone implant for macular edema following uncomplicated phacoemulsification. *Eur J Ophthalmol.* 2014 Jun;24(3):387–91.
154. Tomkins-Netzer O, Taylor SRJ, Bar A, Lula A, Yaganti S, Talat L, et al. Treatment with repeat dexamethasone implants results in long-term disease control in eyes with noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 2014 Aug;121(8):1649–54.
155. Arcinue CA, Cerón OM, Foster CS. A comparison between the fluocinolone acetonide (Retisert) and dexamethasone (Ozurdex) intravitreal implants in uveitis. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2013 Jun;29(5):501–7.
156. Cervera E, Diaz-Llopis M, Udaondo P, Garcia-Delpech S. Intravitreal pegaptanib sodium for refractory pseudophakic macular oedema. *Eye Lond Engl.* 2008 Sep;22(9):1180–2.
157. Querques G, Iaculli C, Delle Noci N. Intravitreal pegaptanib sodium for Irvine-Gass syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2008 Feb;18(1):138–41.
158. Barone A, Prascina F, Russo V, Iaculli C, Primavera V, Querques G, et al. Successful treatment of pseudophakic cystoid macular edema with intravitreal bevacizumab. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jul;34(7):1210–2.
159. Mason JO, Albert MA, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa.* 2006 Mar;26(3):356–7.
160. Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa.* 2009 Jan;29(1):33–7.
161. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA, Roca JA, Sanchez JG, Wu L, Berrocal MH, et al. Primary intravitreal bevacizumab for the management of pseudophakic cystoid macular edema: pilot study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Dec;33(12):2098–105.
162. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, Roca JA, Sanchez JG, Berrocal MH, et al. Intravitreal bevacizumab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group results. *Ophthalmology.* 2009 Aug;116(8):1481–1487, 1487.e1.
163. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jan;34(1):70–5.
164. Ghasemi Falavarjani K, Parvaresh M-M, Modarres M, Hashemi M, Samiy N. Intravitreal Bevacizumab for Pseudophakic Cystoid Macular Edema; a Systematic Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012 Jul;7(3):235–9.

165. Demirel S, Batioğlu F, Özmert E. Intravitreal ranibizumab for the treatment of cystoid macular edema in Irvine-Gass syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Dec;28(6):636–9.
166. Mitropoulos PG, Chatziralli IP, Peponis VG, Drakos E, Parikakis EA. Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Irvine-Gass Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015 Jun;23(3):225–31.
167. Deuter CME, Gelisken F, Stübiger N, Zierhut M, Doycheva D. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Jun;19(3):216–8.
168. Wu L, Arevalo JF, Hernandez-Bogantes E, Roca JA. Intravitreal infliximab for refractory pseudophakic cystoid macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Int Ophthalmol*. 2012 Jun;32(3):235–43.
169. Patel A, de Bustros S, Michels RG. Pars plana vitrectomy for aphakic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa*. 1985 Winter-Spring;5(1):11–5.
170. Fung WE. Vitrectomy for chronic aphakic cystoid macular edema. Results of a national, collaborative, prospective, randomized investigation. *Ophthalmology*. 1985 Aug;92(8):1102–11.
171. Harbour JW, Smiddy WE, Rubsamen PE, Murray TG, Davis JL, Flynn HW. Pars Plana Vitrectomy for Chronic Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 1995 Sep 1;120(3):302–7.
172. Margherio RR, Margherio AR, Pendergast SD, Williams GA, Garretson BR, Strong LE, et al. Vitrectomy for retained lens fragments after phacoemulsification. *Ophthalmology*. 1997 Sep;104(9):1426–32.
173. Rossetti A, Doro D. Retained intravitreal lens fragments after phacoemulsification: complications and visual outcome in vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Feb;28(2):310–5.
174. Vanner EA, Stewart MW. Vitrectomy timing for retained lens fragments after surgery for age-related cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2011 Sep;152(3):345–357.e3.
175. Pendergast SD, Margherio RR, Williams GA, Cox MS. Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 1999 Sep;128(3):317–23.
176. Konstantinidis L, Berguiga M, Beknazar E, Wolfensberger TJ. Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane. *Retina Phila Pa*. 2009 Sep;29(8):1119–27.
177. Peyman GA, Canakis C, Livir-Rallatos C, Conway MD. The effect of internal limiting membrane peeling on chronic recalcitrant pseudophakic cystoid macular edema: a report of two cases. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr 1;133(4):571–2.
178. Bellocq D, Korobelnik J-F, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul;99(7):979–83.

179. Bellocq D, Pierre-Kahn V, Matonti F, Burillon C, Voirin N, Dot C, et al. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC-2 study. *Br J Ophthalmol*. 2016 May 17;

CONCLUSIONS



Nom, prénom du candidat : BELLOCQ David

CONCLUSIONS

Le syndrome d'Irvine Gass correspond à un œdème maculaire (OM) se manifestant après chirurgie oculaire. Il s'agit d'une pathologie complexe de part ses différentes formes, sa physiopathologie encore incertaine et l'absence de consensus de prise en charge. Dans ce contexte, nous avons réalisé différents travaux scientifiques afin de compléter les données de la littérature.

L'objectif de ce travail de thèse était, dans un premier temps, de réaliser une mise au point sur les connaissances actuelles au sujet du syndrome d'Irvine Gass et secondairement de rapporter les résultats de nos travaux personnels sur l'incidence de ce syndrome et également sur la conduite à tenir.

Dans la littérature, l'incidence du syndrome d'Irvine Gass varie entre 0,1 à 2% pour sa forme clinique à près de 40% pour sa forme infra-clinique. Nous avons voulu évaluer cette incidence dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Croix Rousse. Une étude prospective monocentrique non contrôlée a été mise en place entre Janvier 2017 et Juin 2017. Tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de cataracte par phakoémulsification ont été inclus. Les patients présentant une pathologie rétinienne, un œdème maculaire pré-opératoire (diabétique, antécédents d'occlusion veineuse rétinienne (OVR)..) n'ont pas été inclus. Les patients inclus ont bénéficié d'une visite d'inclusion standardisée avec mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC), un examen complet à la lampe à fente avec analyse du fond d'œil, et d'une tomographie par cohérence optique (OCT) avec mesure de l'épaisseur maculaire centrale (EMC). Cette visite a ensuite été répétée en moyenne 6 semaines après la chirurgie. Le syndrome d'Irvine Gass clinique a été défini par la présence d'une baisse d'acuité visuelle après une amélioration initiale associée à la présence d'un OM visible à l'examen du fond de l'œil et/ou identifié sur l'OCT avec majoration d'au moins 30% de l'EMC par rapport aux données initiales. L'Irvine Gass infra-clinique était défini quant à lui par l'absence de signe fonctionnel, mais présence de liquide intra ou sous-rétinien visible à l'OCT sans majoration de l'EMC supérieure à 30% par rapport aux données initiales.

Dans cette série, l'incidence du syndrome d'Irvine Gass clinique était de 3,4% alors que celle de la forme infra-clinique était de 11,1%. La présence d'une MEM, d'une rupture capsulaire étaient significativement associées au risque de développer un syndrome d'Irvine Gass.

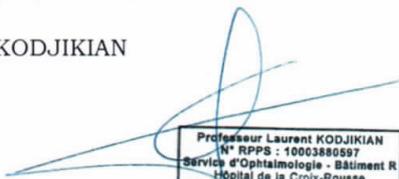
D'autres études personnelles ont ensuite été réalisées sur la conduite à tenir thérapeutique devant un syndrome d'Irvine Gass. Nous avons voulu évaluer l'efficacité et la tolérance de l'implant de dexaméthasone Ozurdex dans cette indication. Les études EPISODIC et EPISODIC-2 rapportent les résultats de ces travaux : il s'agit de deux études rétrospectives multicentriques françaises. Nous avons montré que l'utilisation de cet implant permettait un gain moyen de 10,1 lettres ETDRS (Le) à 2 mois, 9,3 Le à 6 mois et 10,2 Le à 12 mois, associé à une réduction de l'EMC respectivement de 194 microns, 136 microns et 159 microns à 2 mois, 6 mois et 12 mois. Le nombre moyen d'IVT la première année était de 1,8 avec un délai moyen de retraitement de 5,9 mois (3,01-22,9) (médiane 4,8). Ces études ont également rapporté que le statut naïf ainsi qu'une acuité visuelle initiale supérieure à 50 Le étaient des facteurs de bons pronostics visuels et étaient associés à une plus grande probabilité de ne recevoir qu'une seule injection intra-vitréenne (IVT) au cours de la première année.

L'efficacité de la vitrectomie avec pelage de la limitante interne a également été décrite dans une série de cas présentant un syndrome d'Irvine Gass réfractaires aux traitements usuels. Dans cette série de 3 cas, nous rapportons un bénéfice de la vitrectomie avec pelage de la membrane limitante interne (MLI). L'ensemble des patients a présenté un gain significatif de l'acuité visuelle avec disparition partielle ou complète de l'OM entre 1 et 2 mois post chirurgie. Au cours du suivi, deux tiers des patients ont présenté une récurrence entre 4 et 6 mois mais l'administration sous-conjonctivale de triamcinolone a permis, contrairement à la période pré-opératoire, de contrôler cette récurrence dans les 2 cas. Une étude à plus grande échelle, prospective et contrôlée est nécessaire pour compléter ces résultats.

Dans le cadre de cette démarche thérapeutique, nous avons réalisé une fiche pratique de conduite à tenir devant un syndrome d'Irvine-Gass. Cette fiche est publiée sur le site de la Société Française d'Ophtalmologie et disponible pour tous les professionnels de santé. Elle rappelle les définitions ainsi que les éléments diagnostiques de ce syndrome et propose un arbre décisionnel pour adapter le traitement pour chaque patient. Elle a été traduite en anglais et est publiée dans le Journal Français d'Ophtalmologie (JFO).

En conclusion, le syndrome d'Irvine Gass correspond à une pathologie oculaire complexe de par sa pris en charge. Aucune étude randomisée ne permet à ce jour d'établir un schéma clair de traitement. Ce traitement devra être adapté pour chaque patient afin de contrôler ce syndrome qui peut s'installer dans la chronicité.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature
Pr Laurent KODJIKIAN



Professeur Laurent KODJIKIAN
N° RPPS : 10003880597
Service d'Ophthalmologie - Bâtiment R
Hôpital de la Croix-Rouisse
103, Grande Rue de la Croix-Rouisse
69317 LYON CEDEX 08

Vu :
Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est




Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 06 SEP. 2017

BELLOCQ David: Le syndrome d'Irvine-Gass: mise au point et résultats de nos travaux personnels sur l'incidence et la conduite à tenir.

RÉSUMÉ

Objectif: Évaluer l'incidence du syndrome d'Irvine-Gass au Centre Hospitalier Universitaire de la Croix Rousse puis rapporter les résultats de travaux scientifiques sur la conduite à tenir thérapeutique
Méthode: Différentes études ont été réalisées au cours de ce travail. L'étude d'incidence est une étude prospective monocentrique réalisée dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de la Croix Rousse sur une période de 6 mois. Tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de cataracte par phakoémulsification ont été inclus. Trois études sur la thérapeutique ont également été réalisées. Les études EPISODIC et EPISODIC-2 évaluant l'efficacité et la tolérance de l'implant de dexaméthasone Ozurdex® ainsi qu'une étude sur la vitrectomie avec pelage de la membrane limitante interne (MLI).

Résultats: L'incidence du syndrome d'Irvine-Gass clinique était de 3,1% et de 11,4% pour la forme infra-clinique. La présence d'une membrane épirétinienne était associée à la survenue d'un Irvine-Gass. Dans les études EPISODIC, nous rapportons un gain moyen d'acuité visuelle de 9,6 (\pm 10,6) L à 6 mois et de 10,3 (\pm 10,7) L à 12 mois. Trente-sept pour cent des patients n'ont eu besoin que d'une seule IVT durant le suivi annuel. L'acuité visuelle initiale supérieure à 50L ainsi que le statut naif étaient des facteurs de bon pronostic et augmentaient la probabilité de n'avoir qu'une seule IVT pendant la première année ($p = 0,044$). L'étude sur le traitement chirurgical a montré un bénéfice de la vitrectomie avec pelage de la MLI, les 3 patients ont présenté un gain d'acuité visuelle associé à une disparition partielle ou totale de l'œdème maculaire.

Conclusion: Le syndrome d'Irvine-Gass est une pathologie complexe nécessitant une prise en charge personnalisée pour chaque patient. Une étude randomisée contrôlée évaluant l'ensemble des thérapeutiques accessibles permettrait de mieux appréhender ce syndrome.

MOTS CLÉS syndrome d'Irvine-Gass, incidence, implant intra-vitréen de dexaméthasone, œdème maculaire post-chirurgical, vitrectomie et pelage de la MLI

JURY Président : Monsieur le Professeur Laurent KODJIKIAN
 Membres : Monsieur le Professeur Philippe DENIS
 Madame le Professeur Corinne DOT
 Monsieur le Docteur Thibaud MATHIS

DATE DE SOUTENANCE : 17 octobre 2017

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 73, Chemin de Vassieux, 69300 Caluire et Cuire

EMAIL : davidbellocq@hotmail.com