

**ANNEE 2018**

N°

**Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal  
Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth  
Factor Agents in a Nationwide Study in France**

---

*Endophtalmies aiguës après injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-  
Vascular Endothelial Growth Factor, une étude nationale française*

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

Quatorze décembre deux mille dix-huit

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Florian, Alexandre, Philippe BAUDIN

Né le sept novembre mille neuf cent quatre-vingt neuf

à Chambray-Lès-Tours (Indre-et-Loire)



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

**ANNEE 2018**

N°

**Association of Acute Endophthalmitis With Intravitreal  
Injections of Corticosteroids or Anti-Vascular Growth  
Factor Agents in a Nationwide Study in France**

---

*Endophthalmies aiguës après injections intravitréennes de corticoïdes ou d'anti-  
Vascular Endothelial Growth Factor, une étude nationale française*

**THESE**

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

Quatorze décembre deux mille dix-huit

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Florian, Alexandre, Philippe BAUDIN

Né le sept novembre mille neuf cent quatre-vingt neuf

à Chambray-Lès-Tours (Indre-et-Loire)

Année Universitaire 2018-2019  
au 1<sup>er</sup> Novembre 2018

**Doyen :**  
Assesseurs :

**M. Marc MAYNADIÉ**  
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON  
Mme Laurence DUVILLARD

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

|   |                 |                          | <b>Discipline</b>                                 |
|---|-----------------|--------------------------|---|
| M.  | Sylvain         | <b>AUDIA</b>             | Médecine interne                                  |
| M.  | Marc            | <b>BARDOU</b>            | Pharmacologie clinique                            |
| M.  | Jean-Noël       | <b>BASTIE</b>            | Hématologie - transfusion                         |
| M.  | Emmanuel        | <b>BAULOT</b>            | Chirurgie orthopédique et traumatologie           |
| M.  | Yannick         | <b>BEJOT</b>             | Neurologie  |
| M.  | Alain           | <b>BERNARD</b>           | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire          |
| Mme   | Christine       | <b>BINQUET</b>           | Épidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M.  | Philippe        | <b>BONNIAUD</b>          | Pneumologie                                       |
| M.  | Alain           | <b>BONNIN</b>            | Parasitologie et mycologie                        |
| M.  | Bernard         | <b>BONNOTTE</b>          | Immunologie                                       |
| M.  | Olivier         | <b>BOUCHOT</b>           | Chirurgie cardiovasculaire et thoracique          |
| M.  | Belaïd          | <b>BOUEMAD</b>           | Anesthésiologie - réanimation chirurgicale        |
| M.  | Alexis          | <b>BOZORG-GRAYELI</b>    | ORL   |
| M.  | Alain           | <b>BRON</b>              | Ophthalmologie                                    |
| M.  | Laurent         | <b>BRONDEL</b>           | Physiologie                                       |
| Mme   | Mary            | <b>CALLANAN</b>          | Hématologie type biologique                       |
| M.  | Patrick         | <b>CALLIER</b>           | Génétique   |
| Mme   | Catherine       | <b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>  | Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière   |
| M.  | Pierre-Emmanuel | <b>CHARLES</b>           | Réanimation                                       |
| M.  | Pascal          | <b>CHAVANET</b>          | Maladies infectieuses                             |
| M.  | Nicolas         | <b>CHEYNEL</b>           | Anatomie  |
| M.  | Alexandre       | <b>COCHET</b>            | Biophysique et médecine nucléaire                 |
| M.  | Luc             | <b>CORMIER</b>           | Urologie  |
| M.  | Yves            | <b>COTTIN</b>            | Cardiologie                                       |
| M.  | Charles         | <b>COUTANT</b>           | Gynécologie-obstétrique                           |
| M.  | Gilles          | <b>CREHANGE</b>          | Oncologie-radiothérapie                           |
| Mme   | Catherine       | <b>CREUZOT-GARCHER</b>   | Ophthalmologie                                    |
| M.  | Frédéric        | <b>DALLE</b>             | Parasitologie et mycologie                        |
| M.  | Alexis          | <b>DE ROUGEMONT</b>      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière    |
| M.  | Serge           | <b>DOUVIER</b>           | Gynécologie-obstétrique                           |
| Mme   | Laurence        | <b>DUVILLARD</b>         | Biochimie et biologie moléculaire                 |
| M.  | Olivier         | <b>FACY</b>              | Chirurgie générale                                |
| Mme   | Laurence        | <b>FAIVRE-OLIVIER</b>    | Génétique médicale                                |
| Mme   | Patricia        | <b>FAUQUE</b>            | Biologie et Médecine du Développement             |
| Mme   | Irène           | <b>FRANCOIS-PURSSELL</b> | Médecine légale et droit de la santé              |
| M.  | Pierre          | <b>FUMOLEAU</b>          | Cancérologie                                      |
| M.  | François        | <b>GHIRINGHELLI</b>      | Cancérologie                                      |
| M.  | Claude          | <b>GIRARD</b>            | Anesthésiologie – réanimation chirurgicale        |
| (Retraite au 31 Décembre 2018)                          |                 |                          |   |
| M.  | Vincent         | <b>GREMEAUX</b>          | Médecine physique et réadaptation                 |
| (Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019) |                 |                          |   |
| M.  | Pierre Grégoire | <b>GUINOT</b>            | Anesthésiologie – réanimation chirurgicale        |
| M.  | Frédéric        | <b>HUET</b>              | Pédiatrie   |
| M.  | Pierre          | <b>JOUANNY</b>           | Gériatrie   |

|     |                  |                        |  |
|-----|------------------|------------------------|--|
| M.  | Sylvain          | <b>LADOIRE</b>         | Histologie                                       |
| M.  | Gabriel          | <b>LAURENT</b>         | Cardiologie                                      |
| M.  | Côme             | <b>LEPAGE</b>          | Hépto-gastroentérologie                          |
| M.  | Romarc           | <b>LOFFROY</b>         | Radiologie et imagerie médicale                  |
| M.  | Luc              | <b>LORGIS</b>          | Cardiologie                                      |
| M.  | Jean-Francis     | <b>MAILLEFERT</b>      | Rhumatologie                                     |
| M.  | Cyriaque Patrick | <b>MANCKOUNDIA</b>     | Gériatrie  |
| M.  | Sylvain          | <b>MANFREDI</b>        | Hépto-gastroentérologie                          |
| M.  | Laurent          | <b>MARTIN</b>          | Anatomie et cytologie pathologiques              |
| M.  | David            | <b>MASSON</b>          | Biochimie et biologie moléculaire                |
| M.  | Marc             | <b>MAYNADIÉ</b>        | Hématologie – transfusion                        |
| M.  | Marco            | <b>MIDULLA</b>         | Radiologie et imagerie médicale                  |
| M.  | Thibault         | <b>MOREAU</b>          | Neurologie                                       |
| M.  | Klaus Luc        | <b>MOURIER</b>         | Neurochirurgie                                   |
| Mme | Christiane       | <b>MOUSSON</b>         | Néphrologie                                      |
| M.  | Paul             | <b>ORNETTI</b>         | Rhumatologie                                     |
| M.  | Pablo            | <b>ORTEGA-DEBALLON</b> | Chirurgie Générale                               |
| M.  | Pierre Benoit    | <b>PAGES</b>           | Chirurgie thoracique et vasculaire               |
| M.  | Jean-Michel      | <b>PETIT</b>           | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| M.  | Christophe       | <b>PHILIPPE</b>        | Génétique  |
| M.  | Lionel           | <b>PIROTH</b>          | Maladies infectieuses                            |
| Mme | Catherine        | <b>QUANTIN</b>         | Biostatistiques, informatique médicale           |
| M.  | Jean-Pierre      | <b>QUENOT</b>          | Réanimation                                      |
| M.  | Patrick          | <b>RAY</b>             | Médecine d'urgence                               |
| M.  | Patrick          | <b>RAT</b>             | Chirurgie générale                               |
| M.  | Jean-Michel      | <b>REBIBOU</b>         | Néphrologie                                      |
| M.  | Frédéric         | <b>RICOLFI</b>         | Radiologie et imagerie médicale                  |
| M.  | Paul             | <b>SAGOT</b>           | Gynécologie-obstétrique                          |
| M.  | Emmanuel         | <b>SAPIN</b>           | Chirurgie Infantile                              |
| M.  | Henri-Jacques    | <b>SMOLIK</b>          | Médecine et santé au travail                     |
| M.  | Éric             | <b>STEINMETZ</b>       | Chirurgie vasculaire                             |
| Mme | Christel         | <b>THAUVIN</b>         | Génétique  |
| M.  | Benoit           | <b>TROJAK</b>          | Psychiatrie d'adultes ; addictologie             |
| M.  | Pierre           | <b>VABRES</b>          | Dermato-vénéréologie                             |
| M.  | Bruno            | <b>VERGÈS</b>          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| M.  | Narcisse         | <b>ZWETYENGA</b>       | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie        |

#### PROFESSEURS EN SURNOMBRE

|    |            |  |                                   |
|----|------------|--|-----------------------------------|
| M. | Bernard    | <b>BONIN</b><br>(Surnombre jusqu'au 31/08/2019)        | Psychiatrie d'adultes             |
| M. | Philippe   | <b>CAMUS</b><br>(Surnombre jusqu'au 31/08/2019)        | Pneumologie                       |
| M. | Jean-Marie | <b>CASILLAS-GIL</b><br>(Surnombre jusqu'au 31/08/2020) | Médecine physique et réadaptation |
| M. | Maurice    | <b>GIROUD</b><br>(Surnombre jusqu'au 21/08/2019)       | Neurologie                        |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

|     |                 |                         | <b>Discipline Universitaire</b>        |
|-----|-----------------|-------------------------|--|
| M.  | Jean-Louis      | <b>ALBERINI</b>         | Biophysiques et médecine nucléaire     |
| Mme | Lucie           | <b>AMOUREUX BOYER</b>   | Bactériologie                          |
| Mme | Shaliha         | <b>BECHOUA</b>          | Biologie et médecine du développement  |
| M.  | Benjamin        | <b>BOUILLET</b>         | Endocrinologie                         |
| Mme | Marie-Claude    | <b>BRINDISI</b>         | Nutrition                              |
| M.  | Jean-Christophe | <b>CHAUVET-GELINIER</b> | Psychiatrie, psychologie médicale      |
| Mme | Marie-Lorraine  | <b>CHRETIEN</b>         | Hématologie                            |
| M.  | Damien          | <b>DENIMAL</b>          | Biochimie et biologie moléculaire      |
| Mme | Vanessa         | <b>COTTET</b>           | Nutrition                              |
| M.  | Hervé           | <b>DEVILLIERS</b>       | Médecine interne                       |
| Mme | Ségolène        | <b>GAMBERT-NICOT</b>    | Biochimie et biologie moléculaire      |
| Mme | Marjolaine      | <b>GEORGES</b>          | Pneumologie                            |
| Mme | Françoise       | <b>GOIRAND</b>          | Pharmacologie fondamentale             |
| M.  | Charles         | <b>GUENANCIA</b>        | Cardiologie                            |
| Mme | Agnès           | <b>JACQUIN</b>          | Physiologie                            |
| M.  | Alain           | <b>LALANDE</b>          | Biophysique et médecine nucléaire      |
| M.  | Louis           | <b>LEGRAND</b>          | Biostatistiques, informatique médicale |
| Mme | Stéphanie       | <b>LEMAIRE-EWING</b>    | Biochimie et biologie moléculaire      |
| M   | Maxime          | <b>SAMSON</b>           | Médecine interne                       |
| M.  | Paul-Mickaël    | <b>WALKER</b>           | Biophysique et médecine nucléaire      |

**PROFESSEURS EMERITES**

|     |               |                     |                            |
|-----|---------------|---------------------|----------------------------|
| M.  | Laurent       | <b>BEDENNE</b>      | (01/09/2017 au 31/08/2020) |
| M.  | Jean-François | <b>BESANCENOT</b>   | (01/09/2017 au 31/08/2020) |
| M.  | François      | <b>BRUNOTTE</b>     | (01/09/2017 au 31/08/2020) |
| M.  | Jean          | <b>CUISENIER</b>    | (01/09/2018 au 21/08/2021) |
| Mme | Monique       | <b>DUMAS-MARION</b> | (01/09/2018 au 31/08/2021) |
| M.  | Jean          | <b>FAIVRE</b>       | (01/09/2018 au 21/08/2021) |
| M.  | Patrick       | <b>HILLON</b>       | (01/09/2016 au 31/08/2019) |
| M.  | François      | <b>MARTIN</b>       | (01/09/2018 au 31/08/2021) |
| M.  | Pierre        | <b>TROUILLOUD</b>   | (01/09/2017 au 31/08/2020) |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

|    |           |             |                   |
|----|-----------|-------------|-------------------|
| M. | Jean-Noël | <b>BEIS</b> | Médecine Générale |
|----|-----------|-------------|-------------------|

**PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

|    |          |               |                   |
|----|----------|---------------|-------------------|
| M. | Didier   | <b>CANNET</b> | Médecine Générale |
| M. | Gilles   | <b>MOREL</b>  | Médecine Générale |
| M. | François | <b>MORLON</b> | Médecine Générale |

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**

|     |         |                            |                   |
|-----|---------|----------------------------|-------------------|
| Mme | Anne    | <b>COMBERNOUX -WALDNER</b> | Médecine Générale |
| M.  | Clément | <b>CHARRA</b>              | Médecine Générale |
| M.  | Benoit  | <b>DAUTRICHE</b>           | Médecine Générale |
| M.  | Rémi    | <b>DURAND</b>              | Médecine Générale |
| M.  | Arnaud  | <b>GOUGET</b>              | Médecine Générale |

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

|     |           |                |                     |
|-----|-----------|----------------|---------------------|
| Mme | Lucie     | <b>BERNARD</b> | Anglais             |
| M.  | Didier    | <b>CARNET</b>  | Anglais             |
| Mme | Catherine | <b>LEJEUNE</b> | Pôle Épidémiologie  |
| M.  | Gaëtan    | <b>JEGO</b>    | Biologie Cellulaire |

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

|     |          |               |             |
|-----|----------|---------------|-------------|
| Mme | Marianne | <b>ZELLER</b> | Physiologie |
|-----|----------|---------------|-------------|

#### PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

|     |           |                 |         |
|-----|-----------|-----------------|---------|
| Mme | Marceline | <b>EVRARD</b>   | Anglais |
| Mme | Lucie     | <b>MAILLARD</b> | Anglais |

#### PROFESSEURS CERTIFIES

|     |          |                     |                     |
|-----|----------|---------------------|---------------------|
| Mme | Anaïs    | <b>CARNET</b>       | Anglais             |
| M.  | Philippe | <b>DE LA GRANGE</b> | Anglais             |
| Mme | Virginie | <b>ROUXEL</b>       | Anglais (Pharmacie) |

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

|     |          |                |  |
|-----|----------|----------------|--|
| M.  | François | <b>GIRODON</b> | Sciences biologiques, fondamentales et cliniques |
| Mme | Evelyne  | <b>KOHLI</b>   | Immunologie                                      |

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

#### PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

|    |          |                |                          |
|----|----------|----------------|--------------------------|
| M. | Mathieu  | <b>BOULIN</b>  | Pharmacie clinique       |
| M. | Philippe | <b>FAGNONI</b> | Pharmacie clinique       |
| M. | Frédéric | <b>LIRUSSI</b> | Toxicologie              |
| M. | Marc     | <b>SAUTOUR</b> | Botanique et cryptogamie |
| M. | Antonin  | <b>SCHMITT</b> | Pharmacologie            |

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.



## COMPOSITION DU JURY

### **Président :**

Mme le Professeur Catherine CREUZOT-GARCHER

### **Membres :**

M le Professeur Alain BRON

Mme le Professeur Catherine QUANTIN

M le Docteur Hervé DEVILLIERS

Mme le Docteur Amandine NGUYEN

M le Docteur Denis DOSSARPS

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*



À notre Présidente de thèse,

**Madame le Professeur Catherine CREUZOT-GARCHER,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions de votre implication dans notre enseignement et dans l'organisation d'un service qui, grâce à votre investissement sans relâche, a pu se hisser parmi les plus réputés en France. Vous avez su nous donner le goût de la recherche et de la transmission des connaissances.

Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge,

**Monsieur le Professeur Alain BRON,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez transmis votre passion de l'ophtalmologie et de la recherche. Nous vous remercions de votre implication dans le service et notre formation. Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre aide tout au long de ce travail, cela a été un réel honneur.

Veillez recevoir l'expression de nos remerciements les plus respectueux.

À notre Directrice de thèse,

**Madame le Professeur Catherine QUANTIN,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en ayant accepté la direction de notre thèse.

Nous estimons votre encadrement de grande qualité et apprécions le lien fort entretenu entre nos deux services ayant amené à la réalisation de travaux d'envergures. Merci d'y avoir apporté votre esprit de synthèse et votre rigueur scientifique. Puisse cette émulation se poursuivre au fil des années.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À nos Juges,

**Monsieur le Docteur Hervé DEVILLIERS,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous admirons votre disponibilité, dans le service de médecine interne lorsque vous nous accueillez et pour nos questions méthodologiques et statistiques. Nous vous remercions de l'enseignement que vous nous prodiguez ainsi qu'aux étudiants de médecine. Vous nous avez enseigné qu'un grand pouvoir implique de grandes responsabilités.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre amitié sincère.

**Madame le Docteur Amandine NGUYEN,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de l'excellent accueil que vous nous faites dans le service d'endocrinologie. Nous apprécions cette collaboration étroite entre nos deux services. Nous chérissons cette amitié fidèle qui, comme le vin, se bonifie avec le temps. Continuez de nous émerveiller par vos voyages.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profonde amitié.

**Monsieur le Docteur Denis DOSSARPS,**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de l'enseignement médical et chirurgical que vous nous avez prodigué au début de notre cursus qui nous a permis de grandir. Nous admirons votre dévouement professionnel dont vos patients auront la chance de profiter. Notre amitié a su se poursuivre et nous en sommes heureux.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre amitié sincère.

À **Camille**, nous avons traversé les épreuves ensemble et les avons surmontées, tu m'aides à me dépasser et je ne serai pas là sans toi. Ton investissement pour ton prochain est un modèle pour nous tous. Je suis heureux pour nous et n'aurai pu espérer mieux. Je t'aime.

À **Léopold**, ta gentillesse et ton intelligence sont ma fierté. Tes sourires, tes apprentissages nous font apprécier chaque instant passé avec toi.

À **mes parents**, vous avez toujours su nous apprendre à nous dépasser et apprécier le fruit des efforts fournis, dans l'éducation, la musique et le sport. Vous êtes des modèles pour nous.

À **Nathan**, tu es le plus fort d'entre nous, tu as réussi à te construire malgré les difficultés rencontrées. Je suis fier de toi.

À **Annelise**, jamais aucune fausse note et je ne vois pas pourquoi cela changerait. Finalement j'aurai été docteur avant toi.

À **Albert**, el separatista català més francès que conec. És un veritable plaer conèixer-te. Ets, sens dubte, brillant, agraeixo els nostres diàlegs.

À mes **grands-parents**, votre amour nous entoure et nous conforte. À mes **oncles et tantes, cousins et cousines** ; la fibre artistique Schönistique et Camusienne, Baudin et Bidard pour la rigueur et le travail.

À mes **beaux-parents**, j'affectionne les temps passés avec vous, d'échange et de repos, loin de nos vies trépidantes. Votre regard sur le monde me permet de prendre du recul.

À **Rémy**, ton investissement et ton goût de la chose bien faite nous inspirent. À **Léa** et **Maxime**, *De l'art et la manière de tout réussir. Thésis in press.*

À **Laurence** et **Damien** *et collaborateurs*, merci pour toutes ces belles années et votre accompagnement.

Aux **Thuillez**, quelle famille canon.

## Aux Dijonnais,

**Mon cœur**, je suis heureux de partager ma vie avec toi depuis 5 ans. **Hélène**, prenez soins l'un de l'autre vous êtes en or. **Béné et Martin**, première rencontre en Bourgogne et quelle rencontre, je ne vois pas l'avenir s'écrire sans vous. **Flora**, irradiante, **Thomas**, ooh oui quel geek, nous nous retrouvons sur tellement de points. **Nico**, tu es toujours là pour nous, ton amitié est précieuse. **Yann et Mémé**, eh oui vous êtes dijonnais désolé, faites-nous profiter de votre éternelle jeunesse. **Omb, Matth, Luce** #SiYenAQuiVeulentduKaraté, **Lucie, Lambert** #c'étaitenreduc, **Lou, Bog** #PinkyWarriorsForever, **Luce** #LesEnfantsd'OphthalmoSontLesPlusBeaux, **Jade** #ReinedeLaNuit, **Paco** #201JoursDeSkiParAn, **JD** #Vert, **Angélique, Julien** #Impeccables, **Camille, Quentin, Rose** #BelleRencontre ; stéphanois pur-sang ou d'adoption, vous êtes notre dose de bonne humeur, avec vous on voit la vie en vert. **Carla, Juan et Ella**, vous nous amenez le soleil espagnol. **Coco, JB** #QuiEstChaudPour20kmd'Échauffement, **Laulau, Steph, Tom** #TellementVrais, **Anne-So** #SauveuseDesPérinésDijonnais ; dijonnais de souche, vous êtes quand même sympa.

## Aux amis de Rouen,

**Parrain Gabou**, tellement de bons moments partagés, **Avé**, ma fillotte préférée, **Noah. Marraine Lucie, P-Y, Martin, Henri**, la famille parfaite merci de nous faire partager votre bonheur **eeeet PiLou**, tu es bien tombé, j'espère être digne de la confiance que tes parents m'ont portée. **Chloé, Édouard, Clémence**, éternel wing-man, petite famille avec vue. **Thomas**, colloc' un jour colloc' toujours. **Sophie** #DestructriceDeVerrues, **Agathe, Clément, Alice** #LeGrainDeFolie, **Laurenne, Mataz, Jules, Edouard** #Famille2.0, **MatCo, Romain** #OkMêmeS'ilEstÉpicierOnl'Adore, **Toto** #BonnetPlusCherQueLeForfait, **Lauranne** #AFPVoyages, avec vous la pluie normande ne mouille pas. Quelles belles années d'externat nous avons passé ensemble. **Marion**, tu avais vu clair dans mon jeu, on t'adore. **Camille, Clément**, détenteurs de la Ferrari la moins polluante au monde, Clément n'en est pas peu fier.

## Aux étrangers,

**Mathilde, Hadrien, Milena, Marie, Alex, Georges**, Paris-NY-Shanghai, la distance a créé les liens et ne les a jamais érodés. **Laure, Laurent, Alix**, amitié significative ( $p < 0,05$ ).

## Au service d'ophtalmologie,

À **Jacques**, pH à 14, réponse à tout, style impeccable ça en devient lassant, je ne sais pas ce que **Pépé** te trouve. À **Cyril**, tu es réellement une bonne personne. À **Charlotte**, tu t'épanouies en tant que maman cela fait plaisir. À **PH et Luigi**, la prochaine fois je m'arrête au 3<sup>ème</sup> Pichet, nous avons encore de belles années à partager. À **Ghizou**, dont le sourire fait tout oublier et **Youyou**, toujours disponible. À **Aurélie**, merci pour tes enseignements, je te souhaite tout le bonheur.

À **Elsa**, ta dextérité chirurgicale n'a d'égale que tes punchlines, vive cette joyeuse équipe. À **Édouard**, idole des barmen dijonnais et des grands-mères du 52, merci pour ton amitié depuis nos débuts. À **Julie**, tout de prévu sauf les dimanches de tournage, c'est un plaisir de travailler avec toi. À **Sophia**, excellente continuation à Chalon.

À **Martin**, qui eut cru qu'un rouennais s'entendrait avec un Parigo, je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites. À **Solenne** #BipMoiSurMonArvo, **Mélanie** #ChouetteUnePVRZ, **Lolita** #FaitesLePetitChat, **Lucie** #Bonjourd'Abord, **Inès** #ToujoursLeSourire, toutes complémentaires et indispensables, c'est un plaisir de travailler avec vous. À **Déa** #LaSeuleÀSupporterMichelEtSonPère, **Alicia**, **Marco** tu viens d'une ville où *i'a gramint pus d'viux ivrognes que viux medcins* ! Et comme je sais que vous allez pérenniser l'excellence de l'école dijonnaise, à **Anthony**, **Victoire**, **Chloé**, **Mohammed**, **Pétra**, **Malik**, **Samuel**, **Sarah**, **Maud**. **Alicia**, #MinceJ'aiComplètementZappé.

À l'équipe de consultation. Aux infirmières toujours volontaires et sans qui on ne tiendrait pas une seconde. Anne-Claude, Sarah, grande Fafa, Christelle, Ève et Gaëlle c'est un plaisir de travailler avec vous. Merci à l'équipe d'UCA, **petite Fafa**, **Véro**, **Babeth**, **Pascale**, **Marion**, **Amélie** et **Ghislaine**. Merci à l'équipe du bloc, grâce à laquelle the Show goes on, **Marie**, **Cécile**, **Delphine**, **Séverin**, **Sophie**, **Émilie**, **Charles**, **Marie-Claude**, **Sandrine**, **Danielle** et **Nathalie**. Aux orthoptistes d'une aide indispensable et à toute épreuve, **Aurélie**, **Clémence**, **Magalie**, **Sophie**, **Lucile**, **Tiphaine**, **Emma**, **Eva**, **Thibault**. À toutes les secrétaires, seules à avoir réussi à dompter DxPlanning et à ne pas s'arracher les cheveux devant nos indispos, **Annick**, **Amandine**, **Aude**, **Anna**, **Émilie**, **Laure**, **Dominique**, **Nathalie** et **Fatiha**. Aux ARC, **Emmanuella**, **Hélène** et **Perrine**, un tableur de 600 lignes ? Cool ! À **Pascalou**, la plus travailleuse des retraités, les IVT en devenaient presque sympa.

À ceux qui ont accompagné mes premiers pas en tant qu'interne et sont toujours présents. À **Aziz**, qui m'a transmis son intérêt pour les pathologies cornéennes et la contactologie. À **Akram** et l'équipe d'**ophtalmologie neversoise** dont les qualités ne sont plus à vanter. Aux **services de médecine interne et d'endocrinologie** avec qui j'ai eu plaisir à travailler et pour les excellentes relations que nos services entretiennent. À **Marie**, **Sabrina** et **Matthieu**, merci de m'avoir accordé votre confiance, c'est un réel plaisir de travailler avec vous. À **Anne-Sophie**, pour tes conseils avisés et ta disponibilité. À **Éric**, sans qui ce travail n'aurait pas été possible, puisse cette amicale collaboration continuer.

À nos délégués préférés, **Arnaud**, **Coco**, **Audrey**, **Patrick**, **Aline**, **Nadia**, **Fabienne**, **Floriane**, **Patricia**, **Marie-Caroline**, **Éric**, **Thibault**, **Alexandre**, **Radwane**, **Louis** ; merci pour votre investissement dans notre formation et votre présence amicale.



## TABLE DES MATIÈRES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>  | <b>15</b> |
| <b>RAPPEL HISTORIQUE DES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DANS LE<br/>TRAITEMENT DES PATHOLOGIES OCULAIRES</b>   | <b>16</b> |
| Les injections intra-vitréennes .....  | 17        |
| Les anti-VEGF .....  | 18        |
| Les Corticoïdes.....   | 20        |
| Ouverture.....   | 21        |
| Références.....  | 21        |
| <b>ARTICLE</b>   | <b>23</b> |
| Key points.....  | 25        |
| Abstract .....   | 26        |
| Introduction.....  | 28        |
| Material and Methods .....   | 30        |
| Data Source .....  | 30        |
| Data Extraction .....  | 30        |
| Statistical Analysis .....   | 31        |
| Strengths and Limitations .....  | 38        |
| Conclusions .....  | 41        |
| Acknowledgement .....  | 42        |
| Conclusions signées .....  | 43        |
| References.....  | 44        |
| Tables .....   | 48        |
| Table 1. Baseline Demographics of Patients with Intravitreal Injections of Corticosteroids<br>or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015 .....  | 48        |
| Table 2. Acute Endophthalmitis Incidence After Intravitreal Injections of Corticosteroids<br>or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015 .....   | 49        |
| Table 3. Univariate Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After<br>Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor<br>Agents from 2012 to 2015 ..... | 50        |
| Table 4. Multivariable Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After<br>Intravitreal Injections Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor<br>Agents from 2012 to 2015 ..... | 51        |

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

CI = Confidence Interval

IRR = Incidence Rate Ratio

IVT = Intravitreal Injection.

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor.

**RAPPEL HISTORIQUE DES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DANS LE  
TRAITEMENT DES PATHOLOGIES OCULAIRES**

## LES INJECTIONS INTRA-VITRÉENNES

Les premières utilisations des injections intra-vitréennes (IVT) sont rapportées à partir des années 1940. En effet une recherche bibliographique montre les premières occurrences du terme « Intravitreal Injection » à partir de 1945, où Feigenbaum et Kornblüth décrivent de façon extensive un des premiers cas rapporté d'endophtalmie chez un médecin de 63 ans opéré de cataracte (Cf. figure 1).<sup>1</sup> Devant la persistance des signes inflammatoires du segment antérieur et postérieur de l'œil ils réalisent une vitrectomie à l'aiguille à visée bactériologique et une injection intra-vitréenne de 0,3mL de pénicilline. Les auteurs rapportent qu'il s'agit là d'une des premières réalisation d'IVT faisant suite aux travaux expérimentaux de Sallmann et al. (1943 et 1944),<sup>2</sup> Struble et Bellows (1944),<sup>3</sup> et Leopold (1945).<sup>4</sup>

### **Intravitreal injection of Penicillin in a case of incipient abscess of the vitreous following extracapsular cataract extraction. Perfect cure.**

*Report of a case.*

By A. FEIGENBAUM and W. KORNBLÜTH.

Figure 1. Intravitreal injection of Penicillin

Cependant l'utilisation des IVT restera longtemps anecdotique en lien avec la toxicité rétinienne des produits injectés.<sup>5</sup> À partir des années 70, la découverte de nouveaux agents antimicrobiens ayant moins d'effets secondaires, dont le rôle de Peyman et son équipe a été majeur,<sup>6-8</sup> et dans les années 80 d'agents antiviraux utilisé dans les chorio-rétinites à citomégalovirus,<sup>9</sup> l'utilisation d'IVT augmenta. La première utilisation de corticoïde est rapportée au début des années 90,<sup>10</sup> puis s'étendit à de nombreuses indications.<sup>11-13</sup> A partir des années 2000, l'injection de facteurs anti-angiogéniques devint une des nouvelles voies de développement des injections intra-vitréennes.

Le nombre exponentiel de publications sur le sujet « Intravitreal injections » est symptomatique de ce gain en popularité d'une procédure innovante. Depuis les années 2000, le nombre d'injections réalisées dans le monde a explosé (Cf. figure 2).

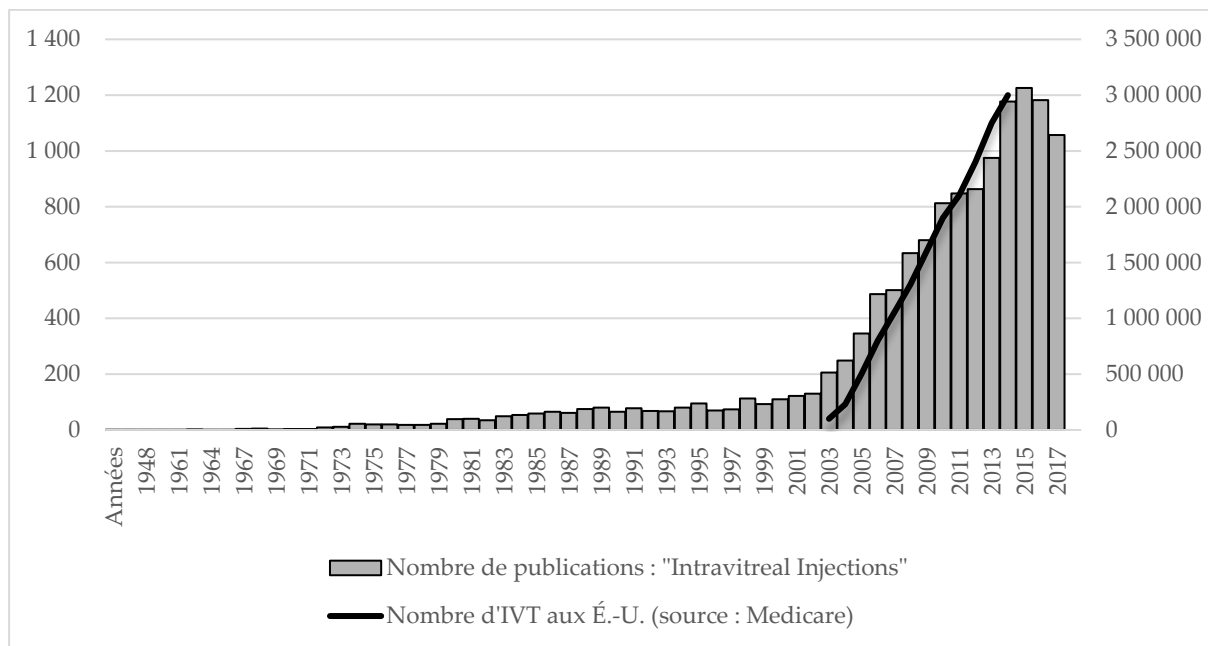


Figure 2. Injections intravitréennes

## LES ANTI-VEGF

Au début des années 1970, Folkman dirige les premiers travaux étudiant la croissance et la progression tumorale.<sup>14</sup> Son équipe conceptualise le rôle probable d'un facteur angiogénique tumoral responsable de la formation vasculaire et de la croissance néoplasique. Ont été identifiés en premier les facteurs de croissance des fibroblastes acides et basiques (FGF-1 et FGF-2) mais dont l'imputabilité fut rapidement balayée. Tout a changé en 1989 avec deux publications majeures parues dans Science.<sup>15, 16</sup> Le premier article rapportait la découverte d'un facteur de mitose endothéliale depuis les cellules folliculaires pituitaires, les auteurs le nommèrent « Vascular Endothelial Cell Growth Factor », VEGF. Le second article décrivait un facteur dérivé des tumeurs, nommé « Vascular Permeability Factor », VPF. Ultérieurement, le séquençage des gènes codant ces facteurs permit de mettre en évidence que ces deux facteurs ne faisaient qu'un.

Depuis les années 1940 il avait été postulé que les aires d'ischémies rétinienne pourraient produire un agent, alors inconnu, responsable de la croissance de nouveaux vaisseaux immatures, ou néo-vaisseaux. En 1956 George Wise écrivait « *un facteur x inconnu se développe dans le tissu [rétinien] et stimule la formation de nouveaux vaisseaux* ». <sup>17</sup> Les FGF-1 et 2 furent les premiers isolés dans la rétine, disposant d'une activité angiogénique. Au même moment, des études montrèrent que l'expression de VEGF au sein de glioblastome était associé avec le développement de vaisseaux et était activé par l'hypoxie.<sup>18</sup> Cependant, une seule molécule fut identifiée comme produite dans la rétine, activée par l'hypoxie, augmentant la perméabilité vasculaire rétinienne et étant angiogénique, le VEGF.<sup>15</sup> En 1994, Miller étudie l'effet de la photocoagulation laser sur la rétine de primates. Celle-ci était responsable d'une néovascularisation irienne. Les taux de VEGF augmentaient alors, cependant aucune néovascularisation rétinienne ne se développait.<sup>19</sup> Cette même année, une autre étude retrouvait un taux élevé de VEGF intra-oculaire chez les patients présentant des

néovaisseaux, contrairement aux patients sains. Par ailleurs, l'injection de VEGF chez des yeux de primate était responsable d'une croissance et d'une hyperperméabilité des néovaisseaux.<sup>20</sup>

Le premier traitement anti-VEGF développé fut le bevacizumab (Avastin®). À partir de 1997, Roche, débutait les essais de phase 1 puis 2 et 3 dans le traitement des cancers du côlon, dont l'efficacité majeure dans l'allongement de la survie conduisit à l'accord de la FDA en 2004 pour cette indication.<sup>21-23</sup> Un des premiers traitements anti-VEGF pour la forme néovascularisée de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) fut le pegaptanib (Macugen®).<sup>24</sup> Son efficacité démontrée, il obtint l'accord de la FDA en 2004 pour le traitement de ce type de DMLA.

Le rôle du VEGF étant suspecté dans la pathogénèse de la DMLA néovascularisée, les premières injections intra-vitréennes de bevacizumab hors indication débutèrent. Ces injections se révélèrent efficaces et peu sujettes à complication.<sup>25</sup> Le bevacizumab est rapidement devenu le traitement de choix en 2005 en raison de son efficacité clinique et de sa supériorité perçue sur le pegaptanib, de sa grande disponibilité et de son faible coût. Partant du postulat initial que le bevacizumab ne pourrait atteindre la choroïde, Roche développa une molécule dérivée du bevacizumab. Cette version modifiée et tronquée du bevacizumab, nommée ranibizumab (Lucentis®),<sup>26</sup> montra rapidement son efficacité dans les études pivotales MARINA<sup>27</sup> et ANCHOR<sup>28</sup>. Le ranibizumab obtint une AMM pour le traitement de la DMLA exsudative en 2007.

Les laboratoires Bayer, développèrent une autre approche de thérapies anti-VEGF en combinant les domaines immunoglobuliniques des récepteurs aux VEGF 1 et 2 et la portion Fc de l'IgG1, l'aflibercept (Eylea®).<sup>29</sup> Elle avait l'avantage théorique de neutraliser le facteur de croissance placentaire et toutes les isoformes de VEGF-A. In vitro, cette molécule a une affinité au récepteur du VEGF multiplié par 100 par rapport au ranibizumab et au bevacizumab. De plus sa demi-vie est de presque 5 jours contre près de 3 jours pour le ranibizumab.<sup>30</sup> L'objectif était de réduire la fréquence d'injections. L'étude VIEW<sup>31</sup> avait ainsi montré que des injections toutes les 8 semaines n'étaient pas inférieures au ranibizumab mensuel. L'aflibercept obtint une AMM pour le traitement de la DMLA exsudative en 2012.

Fort de ces constats d'efficacité sur la forme néovascularisée de la DMLA, d'autres pathologies où le VEGF avait été identifié comme surexprimé furent également l'objet d'études. C'est par exemple le cas de la rétinopathie diabétique où l'efficacité de l'aflibercept et du ranibizumab dans les études DA VINCI<sup>32</sup> et RISE and RIDE<sup>33</sup> respectivement, a permis l'obtention d'une AMM pour le traitement de l'œdème maculaire du diabétique (2014 et 2011). Le traitement des occlusions veineuses rétiniennes, deuxième pathologie vasculaire rétinienne après la rétinopathie diabétique, peut désormais être également réalisé par injections d'anti-VEGF.<sup>34, 35</sup>

## LES CORTICOÏDES

Le rôle des processus inflammatoires dans les pathologies rétiniennes est de plus en plus reconnu. De ce fait de nombreuses recherches se sont intéressées à l'impact de l'inflammation sur des pathologies telles que la DMLA, la rétinopathie diabétique et les occlusions veineuses rétiniennes, cela afin de ne plus cibler que le VEGF mais aussi les médiateurs de l'inflammation impliqués. Les principaux effets des stéroïdes sont la stabilisation de la barrière hémato-rétinienne, la réduction de l'exsudation et l'inhibition des stimuli inflammatoires, mais les mécanismes exacts restent inconnus. Les corticoïdes sont une classe médicamenteuse depuis longtemps utilisée en ophtalmologie selon diverses voies d'administration. La première injection intravitréenne rapportée était celle de Graham et Peyman en 1974, l'objectif était d'induire une endophtalmie expérimentale.<sup>36</sup> Peyman et ses collaborateurs publièrent ensuite différentes associations de dexaméthasone et d'antibiothérapie afin de traiter les cas d'endophtalmie. En 1977, Floman et Zor mirent en évidence que les corticoïdes inactivaient l'inflammation en inhibant la voie des prostaglandines.<sup>37</sup> Machmer et Tano montrèrent quant à eux que l'injection de dexaméthasone ou de triamcinolone inhibait la croissance fibroblastique et diminuait les occurrences de décollement de rétine.<sup>38, 39</sup>

Les premiers essais thérapeutiques des corticoïdes pour le traitement de la DMLA ont débuté en 1995 avec Penfold et ses collaborateurs.<sup>40</sup> L'injection de triamcinolone acétonide se révéla efficace sur le maintien de l'acuité visuelle et la régression de la néovascularisation choroïdienne, versus les patients non traités. Cependant ce maintien d'acuité visuelle était au prix d'hypertonie et d'une progression marquée de la cataracte.<sup>41, 42</sup>

L'œdème maculaire, quelle qu'en soit l'origine a été rapporté dans de nombreuses études comme répondant bien aux injections de corticoïdes, du moins transitoirement. Cependant, dans ces mécanismes physiopathologiques chroniques et multifactoriels, les voies d'actions restent inexplicables. Le groupe d'étude DRCRnet est à l'origine d'un des premiers essais randomisés faisant preuve de l'efficacité des injections de corticoïdes dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique, versus le gold-standard de l'époque, le laser péri-fovéolaire.<sup>43</sup>

La première description de l'utilisation des corticoïdes dans l'œdème maculaire lié aux occlusions veineuses rétiniennes a été publiée par Ip et Greenberg en 2002.<sup>44</sup> Les études GENEVA pour les OVR<sup>45</sup> et MEAD pour l'OMD<sup>46</sup> confirmèrent l'efficacité de l'implant de dexaméthasone. L'implant de dexaméthasone obtint en 2010 puis 2014 l'indication dans le traitement des œdèmes maculaires suite à une occlusion veineuse rétinienne et au diabète, respectivement.

## OUVERTURE

L'introduction et le développement des thérapies anti-angiogéniques par anti-VEGF et de corticoïdes a fait basculer la prise en charge et le pronostic de nombreuses pathologies rétinienne. Là où dans la plupart des cas étaient proposés des traitements laser ou une simple surveillance qui aboutissaient de façon constante à une baisse de vision sévère, les injections anti-VEGF et de corticoïdes offrent des perspectives enthousiasmantes. Elles ne restent cependant pas dénuées de risque dont il convient d'évaluer l'incidence.

## RÉFÉRENCES

1. Feigenbaum A, Kornbluth W. Intravitreal injection of penicillin in a case of incipient abscess of the vitreous following extracapsular cataract extraction; perfect cure. *Ophthalmologica*. 1945;110:300-5.
2. von SL, Meyer K, Di Grandi J. Experimental study on penicillin treatment of ectogenous infection of vitreous. *Archives of Ophthalmology*. 1944;32(3):179-89.
3. Struble GC, Bellows JG. Studies on the distribution of penicillin in the eye: And its clinical application. *Journal of the American Medical Association*. 1944;125(10):685-90.
4. Leopold IH. Intravitreal penetration of penicillin and penicillin therapy of infections of the vitreous. *Archives of Ophthalmology*. 1945;33(3):211-6.
5. Duguid JP, Ginsberg M, Fraser IC, Macaskill J, Michaelson IC, Robson JM. EXPERIMENTAL OBSERVATIONS ON THE INTRAVITREOUS USE OF PENICILLIN AND OTHER DRUGS. *The British journal of ophthalmology*. 1947;31(4):193-211.
6. Daily MJ, Peyman GA, Fishman G. Intravitreal injection of methicillin for treatment of endophthalmitis. *Am J Ophthalmol*. 1973;76(3):343-50.
7. Peyman GA, Vastine DW, Meisels HI. The experimental and clinical use of intravitreal antibiotics to treat bacterial and fungal endophthalmitis. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 1975;39(1):183-201.
8. Peyman GA. Intravitreal Injections: A Historic Background. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2018;13(2):91-2.
9. Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH, Jr. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol*. 1987;103(1):17-23.
10. Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;229(1):62-5.
11. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(5):667-73.
12. Jonas JB, Kreissig I, Degenring RF. Intravitreal triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(2):384-6.
13. Gomez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro DV, 3rd, Fernandez M, Mendez ER, Rothen M. Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema. *Current diabetes reviews*. 2006;2(1):99-112.
14. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-6.
15. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science (New York, NY)*. 1989;246(4935):1306-9.
16. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science (New York, NY)*. 1989;246(4935):1309-12.
17. Wise GN. Retinal neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1956;54:729-826.
18. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992;359(6398):843-5.
19. Miller JW, Adamis AP, Shima DT, D'Amore PA, Moulton RS, O'Reilly MS, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model. *Am J Pathol*. 1994;145(3):574-84.
20. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Chatzistefanou K, Ferrara N, Adamis AP. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(8):964-70.
21. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, Sledge GW, Jr., Holmgren E, Benjamin R, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):843-50.
22. Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):60-5.
23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.



24. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16.
25. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2005;112(6):1035-47.
26. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, et al. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *Journal of molecular biology.* 1999;293(4):865-81.
27. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-31.
28. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-44.
29. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002;99(17):11393-8.
30. Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, Wang F, Yehoshua Z, Bueno-Lopez E, et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye). *Retina.* 2012;32(3):434-57.
31. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.
32. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vittori R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119(8):1658-65.
33. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789-801.
34. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102-12.e1.
35. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vittori R, Berliner AJ, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1024-32.
36. Graham RO, Peyman GA. Intravitreal injection of dexamethasone. Treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol.* 1974;92(2):149-54.
37. Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: Inhibition of prostaglandin production. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(1):69-73.
38. Machemer R, Sugita G, Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:171-80.
39. Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(1):131-6.
40. Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Australian and New Zealand journal of ophthalmology.* 1995;23(4):293-8.
41. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P, Sauder G, Panda-Jonas S, Degenring R. Intravitreal triamcinolone acetate for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(4):462-8.
42. Lee J, Freeman WR, Azen SP, Chung EJ, Koh HJ. Prospective, randomized clinical trial of intravitreal triamcinolone treatment of neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Retina.* 2007;27(9):1205-13.
43. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(3):245-51.
44. Ip MS, Kumar KS. Intravitreal triamcinolone acetate as treatment for macular edema from central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(9):1217-9.
45. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., 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;117(6):1134-46.e3.
46. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904-14.

## ARTICLE

**Acute endophthalmitis after intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents. A nationwide study in France from 2012 to 2015.**

**Florian Baudin**, MD <sup>1</sup> Eric Benzenine, MSc, <sup>2,3</sup> Anne-Sophie Mariet, MD, <sup>2,3,4,5,6</sup> Alain M. Bron, MD, <sup>1,7</sup> Vincent Daien, MD, PhD, <sup>8, 9</sup> Jean François Korobelnik, MD, PhD, <sup>10,11</sup> Catherine Quantin, MD, PhD, <sup>2,3,4,5,6</sup> Catherine Creuzot-Garcher, MD, PhD, <sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Dijon, France.

<sup>2</sup> Biostatistics and Bioinformatics (DIM), University Hospital, Dijon, France.

<sup>3</sup> Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>4</sup> INSERM, CIC 1432, Dijon, France.

<sup>5</sup> Dijon University Hospital, Clinical Investigation Center, Clinical Epidemiology/Clinical Trials Unit, Dijon, France.

<sup>6</sup> Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), INSERM, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France.

<sup>7</sup> Eye and Nutrition Research Group, Bourgogne Franche-Comté University, Dijon, France.

<sup>8</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Montpellier, France.

<sup>9</sup> Inserm U1061, University of Montpellier, Montpellier, France.

<sup>10</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital, Bordeaux, France.

<sup>11</sup> Inserm U1219, Population Health Research Center, Bordeaux, France.

**Abbreviations and acronyms:**

CI = confidence interval; IRR = incidence rate ratio; IVT = intravitreal injection. VEGF = vascular endothelial growth factor.

## KEY POINTS

*Question:* What are the risk factors of acute endophthalmitis after intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular endothelial growth factor?

*Findings:* In this population-based study that included 254 927 patients, the risk of endophthalmitis was higher for patients who received corticosteroid injections than for those who received anti-vascular endothelial growth factor agents (incidence rate ratio, 3.21) and higher for those who received nonprefilled syringes of anti-vascular endothelial growth factor medications than prefilled syringes (incidence rate ratios, 1.63 for ranibizumab and 1.82 for aflibercept).

*Meaning:* Although an association may not indicate cause and effect, these data suggest the use of prefilled anti-vascular endothelial growth factor syringes could lower the already very low risk of acute endophthalmitis.

## ABSTRACT

**Importance:** The number of patients affected by retinal diseases treated with intravitreal injections (IVTs) has resulted in a rapidly growing number of procedures. One of the worst complications after these injections is endophthalmitis.

**Objective:** To evaluate the incidence of acute endophthalmitis after IVTs of corticosteroids or anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents.

**Design, setting, and participants:** This population-based cohort study included patients undergoing IVTs from January 1, 2012, through December 31, 2015, in France. Data were acquired from the French medical-administrative database (*Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie*), which collects hospitalization discharge abstracts and out-of-hospital care information for the whole country. Data were analyzed from March through July 2017.

**Exposures:** Intravitreal injections of corticosteroid or anti-VEGF agents.

**Main Outcomes and Measures:** Incidence of acute endophthalmitis within 6 weeks after IVT by means of billing codes from a national database.

**Results:** During the study period, 1 811 977 IVTs of corticosteroids or anti-VEGF agents performed on 254 927 patients (60.4% female; median age, 79 years [interquartile range, 70-85 years]) were analyzed. A total of 444 acute endophthalmitis cases (crude incidence, 0.0245%) were recorded. In multivariable analysis, which did not include adjustment for when the endophthalmitis occurred during the study period, the risk of endophthalmitis was lower in male patients (incidence rate ratio [IRR], 0.78; 95% CI, 0.63-0.96;  $P = .02$ ), higher for corticosteroids than for anti-VEGF agents (IRR, 3.21; 95%

CI, 2.33-4.44;  $P < .001$ ), and higher for nonprefilled syringes of anti-VEGF medications than prefilled syringes for ranibizumab (IRR, 1.63; 95% CI, 1.15-2.30) and aflibercept (IRR, 1.82; 95% CI, 1.25-2.66;  $P < .001$ ).

***Conclusions and Relevance:*** The findings from this study of a nationwide database appear to have confirmed the low incidence rate of acute endophthalmitis after IVTs of corticosteroids or anti-VEGF agents. Although an association may not necessarily indicate a cause and effect, the risk for acute endophthalmitis after IVTs appeared to be higher for corticosteroids compared with anti-VEGF agents, while a lower risk of endophthalmitis appeared to be found with prefilled syringes of anti-VEGF medications.

## INTRODUCTION

The number of patients affected by retinal diseases, the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents or corticosteroids, and their expanding indications have resulted in a rapidly growing number of intra-vitreous injections (IVTs).<sup>1</sup> Ranibizumab (0.5 mg/0.05 mL [Lucentis; Novartis Pharma SAS]), bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL [Avastin; Roche]), and aflibercept (2 mg/0.05 mL [Eylea; Bayer HealthCare]) have been used for the treatment of several retinal diseases, including exudative age-related macular degeneration, diabetic macular edema, and retinal vein occlusion.<sup>2,3</sup> Triamcinolone acetonide (4 mg/0.1 mL [Kenacort; Bristol-Myers Squibb]) and dexamethasone implant (0.7 mg [Ozurdex; Allergan SAS]) are the 2 corticosteroid agents used in France for the treatment of diabetic macular edema,<sup>4</sup> retinal vein occlusion edema,<sup>5</sup> and noninfectious intermediate or posterior uveitis.<sup>6</sup>

Acute endophthalmitis is one of the worst sight-threatening complications after IVTs. Its incidence is low, ranging from 0.02% to 0.08%.<sup>7-10</sup> Among factors influencing endophthalmitis occurrence, previous studies suggested associations with the class of medication,<sup>11</sup> topical antibiotic prophylaxis,<sup>12,13</sup> and diabetes.<sup>11,14</sup> However, owing to the low rate of endophthalmitis, even large observational studies are not sufficiently powered to analyze factors associated with this complication.<sup>8,10,15</sup> Medical-administrative databases (collecting all reimbursement claims, including hospital and out-of-hospital care) could overcome these limitations, providing more events to collect. The use of this type of database provides information at the scale of an entire country and, used with caution, could help decipher the associations between different

events.<sup>16-18</sup> In the present study, we aimed to assess the incidence and factors associated with acute endophthalmitis after IVTs of corticosteroids or anti-VEGF agents in France from 2012 to 2015.



## MATERIAL AND METHODS

### *Data Source*

This study is part of the French Epidemiology and Safety collaborative program designed to assess the epidemiology and safety of interventions in ophthalmology.<sup>19</sup> The French medical- administrative database (*Système National d'Information Inter- régime de l'Assurance Maladie* [SNIIRAM]) collects data for the whole country (i.e., 66 million inhabitants). Briefly, this database contains the full coverage of health expenditures, including hospitalization discharge abstracts (with medical diagnoses) and out-of-hospital care (visits, procedures, and drugs). The SNIIRAM was created to link all interscheme and hospital outpatient claim re-imburements of the French population with the national hospital discharge abstract database. After 2007, data were linked over time to allow for longitudinal analyses. The high quality of this database has previously been evaluated and has been used in several epidemiologic studies.<sup>16,18,20,21</sup> This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.<sup>22</sup> The present study was approved by the French Institute of Health Data and by the French data protection authority, which did not require informed consent for the use of registry data.

### *Data Extraction*

The data set available for this study included all patients in the database who received at least 1 IVT from January 1, 2012, through December 31, 2015. Data were not included when a look-back period or a follow-up of 42 days was not available or when the patient died within the 42-day follow-up period. As a result, only index dates from

February 12, 2012, through November 19, 2015, were considered. Intravitreal injections were tracked with the billing code for IVT (BGLB001). The date of the injection was used as the index date. A diagnosis of endophthalmitis was identified with the billing codes H440 or H441 from the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision, within 42 days after the injection index date.<sup>23</sup> Data from injections that were related to surgical procedures with an occurrence of endophthalmitis within 6 weeks were censored and were not included in the analysis. All cases of endophthalmitis occurring within 6 weeks after an ocular operation were excluded from the analysis. The type of injected medication (corticosteroid or anti-VEGF agent), the type of packaging, and topical antibiotic prescriptions were obtained from the records of medications delivered and identified through the database. Patients having any hospital discharge code mentioning diabetes as the main or associated diagnosis, repeated deliveries of the antidiabetic drug for more than 3 months, or a diabetes-related long-term disease reimbursement code were identified as having diabetes.<sup>17</sup> Insulin-treated diabetes was determined by entries concerning continuous insulin deliveries.

### *Statistical Analysis*

Data were analyzed from March through July 2017. Most of the continuous variables did not follow a normal distribution according to a Kolmogorov-Smirnov normality test. Therefore, median (interquartile range [IQR]) was provided for continuous variables, and nonparametric tests were used for comparison. For categorical variables, numbers (percentage) were provided and the  $\chi^2$  test was performed to

compare percentages. We estimated incidence rates as the number of events per 100 injection procedures. Incidence rate ratios (IRRs) were estimated using a Poisson regression. We analyzed first the associations between the variables studied and endophthalmitis using a univariate Poisson regression. Multivariable Poisson regressions were then performed, adjusting for potential confounders that included sex, age, diabetes, drug, drug preparation, and topical antibiotic prophylaxis. Analyses were based on repeated-measures Poisson regression models accounting for dependencies between repeated observations on the same study patient. In these models, the association between the variables studied and the outcome was estimated using IRRs and the corresponding 95% CIs. Statistical significance was set at  $P < .05$  (2-tailed tests). All data processing and statistical analyses were performed using the SAS statistical analysis software package (version 9.4; SAS Institute, Inc.).

## RESULTS

From 2012 to 2015, 1 959 462 IVTs were performed. A total of 1 811 977 IVTs from 254 927 patients (60.4% female and 39.6% male; median age, 79 years [IQR, 70-85 years]) were retained for analysis after excluding IVTs with an insufficient look-back period or lacking 42 days of follow-up and those IVTs concomitant with ocular surgery (Table 1). Most IVTs were anti-VEGF injections, accounting for 92.7% of all procedures, 3.7% were corticosteroids, and 3.6% were not identified in the database. The most frequently injected agent was ranibizumab (70.9% of all injections), followed by aflibercept (21.6%). Patients receiving IVTs with corticosteroids were younger than those receiving anti-VEGF agents (median age, 73 years [IQR, 64-80 years] vs 80 years [IQR, 72-85 years];  $P < .001$ ) and were more likely to have diabetes (34.6% [n = 22 326] vs 25.1% [n = 421 858];  $P < .001$ ). Topical antibiotic prophylaxis was given in 73.6% of all injections, the most prescribed antibiotic class being macrolides (63.2% [n = 843 484]), followed by fluoroquinolones (18.2% [n = 242 098]) and aminoglycosides (13.9% [n = 185 066]). Combination medications with a corticosteroid and antibiotic were administered to 4.4% of the patients (n = 58 444).

During the study period, we recorded 444 endophthalmitis cases of 1 811 977 IVTs (1 of 4082 injections; crude incidence, 0.0245%) (Table 2). The incidence of endophthalmitis after anti-VEGF and corticosteroid injections was 0.0204% and 0.0667%, respectively. Patients with endophthalmitis after corticosteroid IVTs were younger than those infected after anti-VEGF IVTs (median age, 73 years [IQR, 65-80 years] vs 79 years [IQR, 71-84 years];  $P < .001$ ). No statistical differences were

found for age, sex, and diabetes when considering IVTs with or without endophthalmitis. In univariate analysis, acute post-IVT endophthalmitis was more likely to occur in younger patients. An injection performed among patients older than 85 years was associated with a decreased IRR of endophthalmitis compared with patients younger than 70 years (IRR, 0.64; 95% CI, 0.48-0.84). Associations were also found for patients receiving corticosteroid IVTs (IRR, 3.26; 95% CI, 2.38-4.48) and those with nonprefilled anti-VEGF syringes (vs prefilled ranibizumab) (IRR for nonprefilled ranibizumab, 1.60 [95% CI, 1.14-2.25]; IRR for aflibercept, 1.80 [95% CI, 1.24-2.61]) and, at the beginning of the study period, injections performed in 2013 and 2014 were at higher risk than in 2012 (IRRs, 1.43-1.67;  $P < .01$ ) (Table 3). In multivariable analysis, acute endophthalmitis after IVTs was more likely to occur in female patients (IRR, 1.28; 95% CI, 1.04-1.59), those who received corticosteroids (IRR, 3.21; 95% CI 2.33-4.44), and those who received nonprefilled syringes of anti-VEGF agents, regardless of the drug injected (IRR for ranibizumab, 1.63 [95% CI 1.15-2.30]; IRR for aflibercept, 1.82 [95% CI, 1.25-2.66]) (Table 4).

## DISCUSSION

In this study examining a large sample of IVTs, we observed a postinjection endophthalmitis rate of 0.0245% (1 of 4082 injections). This rate agrees with those of other reports in which rates range from 0.02% to 0.08%.<sup>7-10</sup> After adjusting for agent class or type, preparation of the drug (prefilled vs nonprefilled syringes), sex, age, use of topical antibiotic prophylaxis, and diabetes, an association between endophthalmitis incidence and the type of drug injected was found.

Corticosteroids, and more specifically the dexamethasone implant, were associated with more than 3 times more endophthalmitis cases than anti-VEGF agents. This finding is in line with that of a previous study<sup>24</sup> in which a 3-fold higher risk of endophthalmitis after triamcinolone injection occurred compared with anti-VEGF administration and a medical-administrative study (national US medical claims database) that found a 7-fold higher risk.<sup>11</sup> Several reasons have been postulated to explain this difference. First, owing to their immuno-suppressive properties,<sup>25,26</sup> corticosteroids could lead to greater susceptibility to bacterial endophthalmitis.<sup>27</sup> Second, the gauge of the needle of the dexamethasone implant is larger than that of anti-VEGF agents (22-gauge vs 30- or 32-gauge), inducing a larger scleral wound, which could lead to a greater risk of bacterial penetration in the vitreous.<sup>28,29</sup>

One finding in this study, not previously reported to our knowledge, was the difference in the risk of postinjection endophthalmitis owing to the preparation type. The prefilled syringe—available only for ranibizumab—had decreased the rate of endophthalmitis after IVTs, specifically by 40% compared with room preparation of

nonprefilled ranibizumab and by 46% for aflibercept, only available as a nonprefilled medication. Although a ready-to-use material prepared by a pharmaceutical company vs a homemade preparation has been demonstrated to decrease endophthalmitis incidence after cataract surgery,<sup>16</sup> to the best of our knowledge, this is the first time that the relative risk of the anti-VEGF agent preparation type for endophthalmitis after IVTs has been identified, although it had been previously hypothesized.<sup>30</sup> The main reason could lie in fewer manipulations and the professional preparation in a controlled environment, leading to better safety and accuracy. This reason is in line with previous descriptions of endophthalmitis outbreak associated with re-packaged bevacizumab.<sup>31,32</sup> This association, however, does not indicate a cause and effect. Although numerous potential confounders were adjusted in the analyses, other confounding factors could contribute in part or completely to the results, which also were associated with the use of prefilled syringes. For example, the year of injection was not included in the multivariable analysis, but more cases of endophthalmitis occurred in the earlier years, before prefilled syringes were available. Thus, confounding factors, such as greater attention to use of antiseptics over the injection site or greater overall experience with injections in the latter years when prefilled syringes became available, might have accounted for the decreased rate. Also, the absolute rate of endophthalmitis without prefilled syringes was quite low, which could influence the cost-effectiveness of prefilled syringes.

In univariate analysis, we found a significant association between the early years of the study and endophthalmitis. This period effect is a consequence of the

change in the presentation of the ranibizumab syringe. Indeed, the year of injection and the type of drug were highly correlated. Therefore, this variable was not included in the multivariable analysis. The variable age did not remain significant in multivariable analyses, probably because the agent injected significantly depended on the patient's age.

Women were at greater risk of developing endophthalmitis. Few studies on endophthalmitis after IVTs report the patients' sex. Moshfeghi et al<sup>14</sup> found a sex ratio for endophthalmitis of 6 female to 2 male patients, and in a case series, Irigoyen et al<sup>33</sup> found 12 female and 8 male cases.

Our study showed no significant association between endophthalmitis and diabetes. This finding contradicts the controversial hypothesis that, because of relative immune suppression, patients with diabetes were at higher risk for endophthalmitis,<sup>8,9</sup> but supports previous findings reported by VanderBeek et al,<sup>11</sup> where diabetes was not associated with endophthalmitis risk after IVTs.

Similarly, no significant association between endophthalmitis after IVTs and the use of topical antibiotic prophylaxis was found in our cohort. Topical antibiotics applied before or after the injection have been the standard clinical practice for many years. However, several reports on large series and systematic reviews<sup>34,35</sup> have led to the conclusion that antibiotic prophylaxis for IVTs is no longer recommended. The guidelines on the perioperative strategy to minimize the risk of post-IVT endophthalmitis have been updated, and in France a topical antibiotic is no longer



recommended after anti-VEGF IVTs.<sup>36</sup> We would probably need a longer observational period to measure the influence of this change in recommendations in France.

### *Strengths and Limitations*

The strength of this study is the large collection of IVTs registered in a single administrative database. The subgroup size is large enough to detect a statistically significant difference between exposure groups. Moreover, the French medical-administrative database includes all patients, especially those who are usually excluded from clinical trials (e.g., older patients with comorbidities) or from Medicare studies (e.g., younger patients with diabetes),<sup>37</sup> who could be at different risk for endophthalmitis.

We also acknowledge several limitations to this study. First, post-IVT endophthalmitis was diagnosed based on clinical findings and not bacteriologic identification. This distinction could lead to misclassification if sterile endophthalmitis or uveitis were clinically diagnosed as endophthalmitis. However, this rate is very close to what was found in a previous study examining 310 000 IVTs with data collected from 25 centers in France.<sup>10</sup> Furthermore, sterile endophthalmitis is mostly associated with triamcinolone injections, which account for only 0.2% of the IVTs collected in the present study.<sup>38</sup> A recent database study<sup>39</sup> reported an incidence of 0.012% of noninfectious endophthalmitis after IVTs. Furthermore, the same caveat was found in other studies.<sup>11</sup> Biological confirmation is missing in 40% of post-IVT endophthalmitis cases, as reported by Lyall et al.<sup>40</sup>

Second, given that the definition of diabetes was based on an algorithm, we could not fully ascertain that all patients were classified in the proper group. To avoid this uncertainty, we used a validated algorithm, based on long-term disease and hospital diagnostic codes as well as the drugs used.<sup>17</sup>

Third, we limited our main outcome measures to infectious events occurring after 42 days, as defined by the Endophthalmitis Vitrectomy Study Group.<sup>23</sup> However, we support previous findings that most acute endophthalmitis cases occur within the first 2 weeks. In our study, 90% of endophthalmitis cases occurred within this time frame. When considering only acute endophthalmitis after IVT occurring within 15 days, we drew the same conclusion in the univariate and multivariable analyses, except for the increased risk in female patients in the univariate analysis.

Fourth, the agent injected was unknown in 3.6% of the IVTs; other studies have reported this weakness in as many as 10% of cases.<sup>11</sup> The results did not change after including them as a specific agent category in the statistical analysis.

Fifth, our findings cannot fully extend to another country; French guidelines for IVTs are somewhat different from US guidelines, for example.<sup>41,42</sup> In France, performing IVTs in a dedicated room wearing sterile gloves is recommended. By contrast, similar recommendations in both countries include topical povidone-iodine use, surgical mask wear, and no topical antibiotics.<sup>38</sup>

Sixth, certain variables such as the number of IVTs before endophthalmitis could not be reliably analyzed because some patients may have been treated with

bilateral injections. However, a recent study did not identify an increased risk of endophthalmitis with each successive IVT.<sup>39</sup>

Seventh, the conclusions drawn from big data always need to be interpreted cautiously due to their limitations, as has already been pointed out in the ophthalmic literature.<sup>43</sup> Indeed, an association does not necessarily indicate a cause and effect, and although numerous potential confounders were adjusted in the analyses, other confounders not included or studied could be associated with the risk of endophthalmitis.

## CONCLUSIONS

This study supports previous findings on the higher incidence of post-IVT endophthalmitis with corticosteroids vs anti-VEGF agents. It also demonstrates a nearly halved rate of endophthalmitis after IVTs with a prefilled anti-VEGF agent syringe, although this association does not necessarily indicate a cause and effect relationship between prefilled syringes and decreased rate of endophthalmitis.

## ACKNOWLEDGEMENT

**Financial support:** Supported by an institutional grant from Dijon-Bourgogne University Hospital (AOI2017). Florian Baudin was supported by a research grant from the University of Dijon. The funding organization had no role in the design or conduct of this research.

**Financial Disclosure(s):** The authors have made the following disclosures:

F.B., E.B., A.S.M, C.Q. have nothing to disclose.

A.M.B.: Consultant – Aerie, Allergan, Bausch & Lomb, Carl Zeiss Meditec, Horus Pharma, Théa.

V.D.: Consultant - Bayer, Horus Pharma, Novartis, Théa.

J.F.K.: Consultant - Alcon, Alimera, Bayer, Carl Zeiss Meditec, Novartis, Roche, Théa.

C.C.G.: Consultant - Allergan, Bayer, Horus Pharma, Novartis, Roche, Théa.

### **Contributions and Access to data:**

*Conception and design:* Creuzot-Garcher, Quantin, Bron, Baudin

*Data extraction:* Benzenine, Baudin

*Analysis and interpretation:* Mariet, Quantin, Baudin, Creuzot-Garcher, Daien, Korobelnik, Bron

*Obtained funding:* Creuzot-Garcher, Quantin, Baudin

*Had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis:* Creuzot-Garcher, Quantin

Thèse soutenue par M Florian BAUDIN

CONCLUSIONS

La DMLA néovasculaire touche environ 400 000 personnes en France, son incidence est de 40 000 cas par an. L'œdème maculaire du diabétique touche environ 20 millions de personnes dans le monde. Ces deux pathologies sont responsables de déficiences visuelles sévères. Le développement des injections intra-vitréennes (IVT) d'anti-VEGF et de corticoïdes a révolutionné le pronostic de ces pathologies. Cependant ces injections exposent au risque d'endophtalmie, correspondant à un processus inflammatoire oculaire d'origine infectieuse. L'endophtalmie est une des complications les plus redoutées après injection, mais son incidence reste heureusement faible, estimée entre 0,02 et 0,08%. Les études antérieures n'avaient pas la puissance suffisante pour étudier les déterminants de cet effet indésirable rare. L'utilisation du SNIIRAM, base de donnée médico-économique française, permet de s'affranchir de cette limite de nombre d'évènements insuffisants.

L'objectif de cette étude de cohorte nationale était d'estimer l'incidence des endophtalmies aiguës et ses déterminants après injections intra-vitréennes de corticoïdes ou d'anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF).

Au total, 1 811 977 IVT de corticoïdes ou d'anti-VEGF réalisées sur 254 927 patients ont été analysées. 444 cas d'endophtalmies aiguës ont été retrouvés (taux d'incidence brut = 0,0245%). Après analyse multivariable, le risque d'endophtalmie était plus bas chez les hommes et plus élevé pour les corticoïdes que les anti-VEGF, ainsi que pour les seringues non pré-remplies d'anti-VEGF que les seringues pré-remplies pour le ranibizumab et l'aflibercept.

Cette étude retrouvait, comme dans les études précédentes, un risque plus élevé d'endophtalmies après injections intravitréennes des corticoïdes par rapport aux anti-VEGF. Il s'agit de la première étude démontrant un risque divisé par presque deux avec la seringue pré-remplie d'anti-VEGF, cette association forte n'affirmant pas forcément une relation de cause à effet entre le pré-remplissage et l'incidence diminuée d'endophtalmies.

Le Président du jury,

Pr. C. CREUZOT-GARCHER



Vu et permis d'imprimer  
Dijon, le 20 Novembre 2018  
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

## REFERENCES

1. Ip MS, Scott IU, Brown GC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1837-1846.
2. Maguire MG, Martin DF, Ying GS, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-1761.
3. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203.
4. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-1914.
5. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., et al. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1134-1146.e1133.
6. Lowder C, Belfort R, Jr., Lightman S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(5):545-553.
7. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW, Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2014;45(2):143-149.
8. Rayess N, Rahimy E, Shah CP, et al. Incidence and clinical features of post-injection endophthalmitis according to diagnosis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(8):1058-1061.
9. Shah CP, Garg SJ, Vander JF, Brown GC, Kaiser RS, Haller JA. Outcomes and risk factors associated with endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2028-2034.
10. Dossarps D, Bron AM, Koehrer P, Aho-Glele LS, Creuzot-Garcher C. Endophthalmitis After Intravitreal Injections: Incidence, Presentation, Management, and Visual Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):17-25 e11.
11. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The Association between Intravitreal Steroids and Post-Injection Endophthalmitis Rates. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2311-2315 e2311.

12. Yin VT, Weisbrod DJ, Eng KT, et al. Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(4):456-461.
13. Bhavsar AR, Sandler DR, Gentile RC. Intravitreal injections, antibiotics and endophthalmitis. *Eye (Lond).* 2013;27(12):1426-1427.
14. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(5):791-796.
15. Rayess N, Rahimy E, Storey P, et al. Postinjection Endophthalmitis Rates and Characteristics Following Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept. *Am J Ophthalmol.* 2016;165:88-93.
16. Creuzot-Garcher C, Benzenine E, Mariet AS, et al. Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery: A Nationwide Study in France from 2005 to 2014. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1414-1420.
17. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:15.
18. Lainay C, Benzenine E, Durier J, et al. Hospitalization within the first year after stroke: the Dijon stroke registry. *Stroke.* 2015;46(1):190-196.
19. Daien V, Korobelnik JF, Delcourt C, et al. French Medical-Administrative Database for Epidemiology and Safety in Ophthalmology (EPISAFE): The EPISAFE Collaboration Program in Cataract Surgery. *Ophthalmic Res.* 2017.
20. Lorgis L, Cottenet J, Molins G, et al. Outcomes after acute myocardial infarction in HIV-infected patients: analysis of data from a French nationwide hospital medical information database. *Circulation.* 2013;127(17):1767-1774.
21. Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2017;26(8):954-962.
22. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
23. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(12):1479-1496.



24. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G, et al. Incidence of Endophthalmitis after Intravitreal Injections: Risk Factors, Microbiology Profile, and Clinical Outcomes. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(4):559-568.
25. Cheung CS, Wong AW, Lui A, Kertes PJ, Devenyi RG, Lam WC. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1609-1614.
26. Pastor JC, Del Nozal MJ, Zamarron E, Garcia M. Solubility of triamcinolone acetonide and other anti-inflammatory drugs in silicone oil: implications for Therapeutic Efficacy. *Retina*. 2008;28(9):1247-1250.
27. Bucher RS, Hall E, Reed DM, Richards JE, Johnson MW, Zacks DN. Effect of intravitreal triamcinolone acetonide on susceptibility to experimental bacterial endophthalmitis and subsequent response to treatment. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(5):649-653.
28. Czajka MP, Byhr E, Olivestedt G, Olofsson EM. Endophthalmitis after small-gauge vitrectomy: a retrospective case series from Sweden. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(8):829-835.
29. Gupta OP, Maguire JI, Eagle RC, Jr., Garg SJ, Gonye GE. The competency of pars plana vitrectomy incisions: a comparative histologic and spectrophotometric analysis. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):243-250.e241.
30. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. Association of compounded bevacizumab with postinjection endophthalmitis. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1159-1164.
31. Sheyman AT, Cohen BZ, Friedman AH, Ackert JM. An outbreak of fungal endophthalmitis after intravitreal injection of compounded combined bevacizumab and triamcinolone. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(7):864-869.
32. Edison LS, Dishman HO, Tobin-D'Angelo MJ, Allen CR, Guh AY, Drenzek CL. Endophthalmitis outbreak associated with repackaged bevacizumab. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(1):171-173.
33. Irigoyen C, Ziahosseini K, Morphis G, Stappler T, Heimann H. Endophthalmitis following intravitreal injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(4):499-505.
34. Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G, Chiambaretta F, Dutheil F. Antibioprophylaxis in Prevention of Endophthalmitis in Intravitreal Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156431.

35. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL, 3rd, et al. Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):809-810.
36. Creuzot C, Bron A, Cochereau I, Labetoulle M, Bodaghi B. Indication of antibiotic prophylaxis during intravitreal injections. 2014; <http://www.sfo.asso.fr/files/files//FICHE-INFO-MEDECCIN/Indication%20of%20antibiotic%20prophylaxis%20during%20intravitreal%20injections.pdf>. Accessed November 13, 2017.
37. Fung V, Brand RJ, Newhouse JP, Hsu J. Using Medicare data for comparative effectiveness research: opportunities and challenges. *Am J Manag Care*. 2011;17(7):488-496
38. Jonisch J, Lai JC, Deramo VA, Flug AJ, Fastenberg DM. Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8):1051-1054.
39. Daien V, Nguyen V, Essex RW, Morlet N, Barthelmes D, Gillies MC. Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(1):66-74.
40. Lyall DA, Tey A, Foot B, et al. Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in the United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye (Lond)*. 2012;26(12):1517-1526.
41. Avery RL, Bakri SJ, Blumenkranz MS, et al. Intravitreal injection technique and monitoring: updated guidelines of an expert panel. *Retina*. 2014;34 Suppl 12:S1-s18.
42. Bodaghi B, Korobelnik JF, Cochereau I, et al. [Intravitreal injections: AFSSAPS guide to good practice]. *J Fr Ophthalmol*. 2012;35(1):69-71.
43. Coleman AL. How Big Data Informs Us About Cataract Surgery: The LXXII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(6):1091-1103 e1093.

## TABLES

**Table 1. Baseline Demographics of Patients with Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015**

| Characteristic                      | Patient Data (n = 254 927) |
|-------------------------------------|----------------------------|
| Age, median (IQR), y                | 79 (70–85)                 |
| Female, No. (%)                     | 153 976 (60.4)             |
| No. of injections, median (IQR)     | 5 (3–10)                   |
| Follow-up, median (IQR), d          | 302 (63-277)               |
| Diabetes, No. (%)                   |                            |
| All                                 | 68 604 (26.9)              |
| Insulin-dependent diabetic patients | 31 512 (45.9)              |

Continuous variables are displayed as median (interquartile range). Categorical variables are displayed as number (percentage).

Abbreviations: IQR, interquartile range; IVT, intravitreal injection; VEGF, vascular endothelial growth factor.

**Table 2. Acute Endophthalmitis Incidence After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015**

| Variable                      | No. of Intravitreal Injections |                      | Crude Incidence, % |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------|
|                               | Without Endophthalmitis        | With Endophthalmitis |                    |
| <b>Agent</b>                  |                                |                      |                    |
| Aflibercept (2.00 mg/0.05 mL) | 392 082                        | 94                   | 0.0240             |
| Bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL) | 2 592                          | 0                    | 0                  |
| Ranibizumab (0.50 mg/0.05 mL) | 1 284 785                      | 249                  | 0.0194             |
| Nonprefilled                  | 969 790                        | 207                  | 0.0213             |
| Prefilled                     | 314 995                        | 42                   | 0.0133             |
| Dexamethasone implant         | 60 689                         | 41                   | 0.0675             |
| Triamcinolone acetonide       | 3 747                          | 2                    | 0.0533             |
| Unknown                       | 67 638                         | 58                   | 0.0857             |
| <b>Year</b>                   |                                |                      |                    |
| 2012                          | 266 313                        | 47                   | 0.0176             |
| 2013                          | 473 544                        | 139                  | 0.0293             |
| 2014                          | 543 432                        | 137                  | 0.0252             |
| 2015                          | 528 244                        | 121                  | 0.0229             |

Abbreviations: IVT, intravitreal injection; VEGF, vascular endothelial growth factor.

**Table 3. Univariate Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections of Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015**

| Variable                                      | Univariate Poisson regression |          |
|---|-------------------------------|----------|
|   | IRR (95% CI)                  | P -value |
| Age category, y                               |                               |          |
| <70   | 1 [Reference]                 | .01      |
| 70–79   | 0.84 (0.65–1.07)              |          |
| 80–84   | 0.80 (0.61–1.04)              |          |
| 85+   | 0.64 (0.48–0.84)              |          |
| Sex   |                               |          |
| Female  | 1 [Reference]                 | .16      |
| Male  | 0.87 (0.71–1.06)              |          |
| Diabetes                                      |                               |          |
| None  | 1 [Reference]                 | .46      |
| Diabetes                                      | 1.08 (0.88–1.34)              |          |
| Insulin dependence                            |                               |          |
| Non-Insulin-dependent diabetes                | 1 [Reference]                 | .82      |
| Insulin-dependent diabetes                    | 1.04 (0.73–1.50)              |          |
| Topical antibiotic prophylaxis                |                               |          |
| None  | 1 [Reference]                 | .26      |
| Topical antibiotic prophylaxis                | 0.88 (0.72–1.09)              |          |
| Type of antibiotic prophylaxis                |                               |          |
| Antibiotic alone                              | 1 [Reference]                 | .06      |
| Topical antibiotic-corticosteroid combination | 1.67 (1.08–2.58)              |          |
| Agent class <sup>a</sup>                      |                               |          |
| Anti-VEGF agent                               | 1 [Reference]                 | <.001    |
| Corticosteroid                                | 3.26 (2.38–4.48)              |          |
| Agent preparation <sup>a,b</sup>              |                               |          |
| Prefilled ranibizumab (0.50 mg/0.05 mL)       | 1 [Reference]                 | <.001    |
| Nonprefilled ranibizumab (0.50 mg/ 0.05 mL)   | 1.60 (1.14–2.25)              |          |
| Aflibercept (2.00 mg/0.05 mL)                 | 1.80 (1.24–2.61)              |          |
| Dexamethasone implant                         | 5.06 (3.27–7.83)              |          |
| Triamcinolone acetonide                       | 4.00 (0.96–16.57)             |          |
| Year  |                               |          |
| 2012  | 1 [Reference]                 | .01      |
| 2013  | 1.67 (1.20–2.32)              |          |
| 2014  | 1.43 (1.03–1.99)              |          |
| 2015  | 1.30 (0.93–1.82)              |          |

Abbreviations: IRR, incidence rate ratio; IVT, intravitreal injection; VEGF, vascular endothelial growth factor.

<sup>a</sup> Data were missing for 67 657 injections.

<sup>b</sup> Because no endophthalmitis occurred after bevacizumab IVTs, these 2 592 injections were not considered for the by-agent analysis.

**Table 4. Multivariable Analysis of Factors Associated with Acute Endophthalmitis After Intravitreal Injections Corticosteroids or Anti-vascular Endothelial Growth Factor Agents from 2012 to 2015**

| Covariate                                   | Multivariable Poisson regressions |         |                   |         |
|---|-----------------------------------|---------|-------------------|---------|
|   | Model 1                           |         | Model 2           |         |
|   | IRR (95% CI)                      | P value | IRR (95% CI)      | P value |
| <b>Model 1<sup>a</sup></b>                  |                                   |         |                   |         |
| Agent class                                 |                                   |         |                   |         |
| Anti-VEGF agent                             | 1 [Reference]                     | <.001   | NA                | NA      |
| Corticosteroid                              | 3.21 (2.33–4.44)                  |         | NA                |         |
| <b>Model 2<sup>b</sup></b>                  |                                   |         |                   |         |
| Agent preparation                           |                                   |         |                   |         |
| Prefilled ranibizumab (0.50 mg/0.05 mL)     | NA                                | NA      | 1 [Reference]     | <.001   |
| Nonprefilled ranibizumab (0.50 mg/ 0.05 mL) | NA                                |         | 1.63 (1.15–2.30)  |         |
| Aflibercept (2.00 mg/0.05 mL)               | NA                                |         | 1.82 (1.25–2.66)  |         |
| Dexamethasone implant                       | NA                                |         | 5.04 (3.23–7.86)  |         |
| Triamcinolone acetonide                     | NA                                |         | 3.98 (0.96–16.45) |         |
| <b>Both models</b>                          |                                   |         |                   |         |
| Sex   |                                   |         |                   |         |
| Female                                      | 1 [Reference]                     | .02     | 1 [Reference]     | .02     |
| Male  | 0.78 (0.63–0.96)                  |         | 0.78 (0.63–0.96)  |         |
| Age category, y                             |                                   |         |                   |         |
| <70   | 1 [Reference]                     | .27     | 1 [Reference]     | .28     |
| 70–79                                       | 1.00 (0.75–1.32)                  |         | 0.97 (0.74–1.29)  |         |
| 80–84                                       | 0.97 (0.71–1.31)                  |         | 0.95 (0.70–1.28)  |         |
| 85 +  | 0.78 (0.57–1.07)                  |         | 0.77 (0.56–1.05)  |         |
| Diabetes                                    |                                   |         |                   |         |
| None  | 1 [Reference]                     | .72     | 1 [Reference]     | .60     |
| Diabetes                                    | 1.04 (0.83–1.32)                  |         | 1.06 (0.84–1.34)  |         |
| Topical antibiotic prophylaxis              |                                   |         |                   |         |
| None  | 1 [Reference]                     | .49     | 1 [Reference]     | .34     |
| Topical antibiotic prophylaxis              | 0.92 (0.73–1.16)                  |         | 0.89 (0.71–1.12)  |         |

Abbreviations: IRR, incidence rate ratio; IVT, intravitreal injection; NA, not available; VEGF, vascular endothelial growth factor.

<sup>a</sup> Includes 1 744 201 injections.

<sup>b</sup> Includes 1 741 609 injections. Because no endophthalmitis occurred after bevacizumab IVTs, these 2 592 injections were not considered for the by-agent analysis.

## ENDOPHTALMIES AIGÜES APRÈS INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DE CORTICOÏDES OU D'ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, UNE ÉTUDE NATIONALE FRANÇAISE

### AUTEURS

**Florian Baudin**, Eric Benzenine, Anne-Sophie Mariet, Alain M. Bron, MD, Vincent Daien, Jean François Korobelnik, Catherine Quantin, Catherine Creuzot-Garcher

### RÉSUMÉ

**RATIONNEL** : Le nombre de patients atteints de pathologies rétinienne et traités par injections intra-vitréennes (IVT) a fortement augmenté au cours de ces dernières années. Une des complications les plus redoutées après ces injections est l'endophtalmie

**OBJECTIF** : L'objectif de cette étude était d'estimer l'incidence des endophtalmies aiguës après injections intra-vitréennes de corticoïdes ou d'anti-Vascular Endothelial Growth Factor (anti-VEGF).

**DESIGN** : Cette étude de population a inclus tous les patients ayant bénéficié d'IVT entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 décembre 2015 en France. Ces données ont été obtenues à partir du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie, qui collecte l'ensemble des diagnostics de séjour, des actes réalisés et des délivrances.

**CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL** : Incidence de l'endophtalmie aiguë, dans les 6 semaines suivant une IVT.

**RÉSULTATS** : 1 811 977 IVT de corticoïdes ou d'anti-VEGF réalisées sur 254 927 patients (60,4% de femmes, âge médian de 79 ans [EI = 70–85 ans]) ont été analysées. Un total de 444 cas d'endophtalmies aiguës a été retrouvé (taux d'incidence brut = 0,0245%). Après analyse multivariable, le risque d'endophtalmie était plus bas chez les hommes (Ratio de Taux d'Incidence [RTI] = 0,78 ; IC95% = 0,63–0,96,  $p=0,02$ ), plus élevé pour les corticoïdes que les anti-VEGF (RTI = 3,21 ; IC95% = 2,33–4,44,  $p<0,001$ ), et plus élevé pour les seringues non pré-remplies d'anti-VEGF que les seringues pré-remplies pour le ranibizumab (RTI = 1,63 ; IC95% = 1,15–2,30) et l'aflibercept (RTI = 1,82 ; IC95% = 1,25–2,66,  $p<0,001$ ).

**CONCLUSION** : Les résultats de cette étude nationale confirment l'incidence faible d'endophtalmies aiguës après IVT de corticoïdes ou d'anti-VEGF. Si une association ne signifie pas nécessairement une relation de cause à effet, le risque d'endophtalmie aiguë apparaît plus élevé pour les corticoïdes, il existerait un risque plus faible avec les seringues pré-remplies d'anti-VEGF.

**MOTS-CLÉS** : Endophtalmie, injections intra-vitréennes, anti-VEGF, corticoïdes