

Année 2022

N° : 85MS /22

Mémoire de fin d'études

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : Ophtalmologie*

Intitulé

***ETUDE RANDOMISEE DES INJECTIONS
INTRAVITREENNES
DE BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT
DE L'OEDEME MACULAIRE UVEITIQUE
REFRACTAIRE***

Présenté par :

Docteur Fatima Ezahra HJIRA

Encadré par :

**Professeur AMINA BERRAHO
Professeur ABDALLAH EL HASSAN**

Service d'Ophtalmologie B, Hôpital des spécialités, CHU Avicenne



Remerciements

A

*Notre cher Maître, Mme le Professeur Amina Berraho,
Chef de service de l'ophtalmologie (B)*

*Vous nous avez assistés avec patience et dévouement
pendant toutes ces années d'études.*

*Vous avez toujours été disponible et soucieuse de nous inculquer
les meilleures bases de notre métier, du savoir-faire
et même du savoir-être.*

*Qu'il nous soit permis aujourd'hui de vous rendre un grand
hommage et de vous reformuler notre profonde estime.*

*Nous resterons à jamais vos disciples dévoués, disponibles
et sincèrement respectueux.*

*Dieu seul sait que nous vous serons éternellement reconnaissants
de nous avoir prodigués tout au long de notre cursus
le fruit de votre grande expérience.*

*Vous nous avez appris le sens de la rigueur, du sérieux
et de persévérance.*

*Nous éprouvons un sentiment immense de fierté
et de satisfaction d'appartenir
à cette famille ; et nous sommes certains de votre disponibilité à
continuer à nous prodiguer conseil et enseignement le restant
de notre vie, tout en vous assurant être, chère maître,
à la hauteur de votre confiance.*

A

*Nos chères Maitres Pr Abdallah El Hassan,
Pr Boulanoir Abdelkrim, Pr Ouazzani Bahia,
Pr Hajji Zakia et Pr Louai Serghini*

Pour l'aide et les conseils prodigués durant tout notre parcours,

*Pour nous avoir appris le sens de la rigueur,
du sérieux et de la persévérance.*

*Vous nous avez assistés avec patience pendant
toutes ces années d'études,*

Avec le souci de nous inculquer le savoir-faire de notre métier.

Nous vous Serons pour toujours reconnaissants.

A

Monsieur le Professeur Oubaaz Abdelbarre,

chef de service de l'UPR

D'ophtalmologie, Madame le Professeur Cherkaoui Ouafa,

chef de service de L'ophtalmologie(A), ainsi que Monsieur le Professeur

Yassine Mouzari, Chef de Service de l'ophtalmologie de l'HMIMV.

Veillez trouver dans ce travail,

L'expression De mon respect le plus profond.

Je tiens également à remercier tous les professeurs et enseignants

D'ophtalmologie dans le service d'ophtalmologie (A),

et dans le service D'ophtalmologie de L'HMIMV.

Enfin, je remercie mes collègues médecins et l'ensemble du personnel

Paramédical du service et du bloc opératoire, grâce

à qui j'ai pu travailler

dans Un cadre agréable et détendu.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AIS	: Anti-inflammatoires stéroïdiens
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
AV	: Acuité visuelle
AVC	: accident vasculaire cérébral
BAV	: Baisse d'acuité visuelle
BHRe	: Barrière hémato-rétinienne externe
BHRi	: Barrière hémato-rétinienne interne
DMLA	: Dégénérescence maculaire liée à l'âge
EMC	: Epaisseur maculaire centrale
EMD	: Epaissement maculaire diffus
EPR	: Epithélium pigmentaire rétinien
FDA	: Food and Drug Administration
HTO	: Hypertonie oculaire
IVT	: Injection intravitréenne
MEM	: Membrane épi maculaire
NVC	: Néovaisseu choroïdien
OCT	: Tomographie par cohérence optique
OM	: Œdème maculaire
PCA	: Ponction de chambre antérieure
PRD	: Précipités rétro-descemétiques
SEP	: Sclérose en plaque
VEGF	: Vascular Endothelium Growth Factor
VKH	: Vogt Koyanagi Harada
ZO	: Zonula Occludens



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : La rétine repose sur la choroïde (C), dont elle est séparée par la membrane de Bruch (flèche noire). Elle est bordée à sa partie interne par la membrane limitante interne (flèche blanche) la séparant du vitré (V).	9
Figure 2: Région maculaire : macroscopie A et microscopie B	10
Figure 3: Dix couches de la rétine 1 : épithélium pigmentaire ; 2 : photorécepteurs ; 3 : membrane limitante externe ; 4 : couche nucléaire externe ; 5 : couche plexiforme externe ; 6 : couche nucléaire interne ; 7 : couche plexiforme interne ; 8 : couche des cellules ganglionnaires ; 9 : couche des fibres optiques; 10 : membrane limitante interne.	11
Figure 4: Coupe histologique centrée sur la macula. La dépression centrale constitue la fovéa.	12
Figure 5: Modèle de BHRi composée de jonctions serrées et de jonctions adhérentes.	15
Figure 6: Différents composants de la BHRi avec une hématie visible à l'intérieur du capillaire rétinien. Membrane basale (B), cellule endothéliale (E), péricyte intramural (P) et cellules gliales (G)	Error! Bookmark not defined.
Figure 7: Barrière hémato rétinienne externe. Représentation schématique de la jonction apicale épithéliale qui comprend la zonula occludens (ZO), la zonula adherens (ZA) et la macula adherens (MA). Image des jonctions intercellulaires de l'EPR monté à plat avec un marquage en vert de l'occludine et en rouge de la PKC- ζ atypique qui se localise dans les boucles de l'occludine en « fermeture éclair ».	18
Figure 8: Composition d'une jonction serrée.	21
Figure 9: Segment antérieur calme chez patient1 de notre série	26
Figure 10: PRD pigmentés chez patiente 17 de notre série.....	27
Figure 11: Aspect déshabité des vaisseaux rétiniens périphériques chez patient 7	28
Figure 12: Imprégnation en pétales de rose des logettes cystoïdes chez patient 3	29
Figure 13: Epaissement maculaire diffus	30
Figure 14: OMC associé à un DSR.....	30
Figure 15: Décollement séreux rétinien	Error! Bookmark not defined.
Figure 16: Œdème maculaire cystoïde.....	Error! Bookmark not defined.
Figure 17: Epaissement maculaire diffus	Error! Bookmark not defined.
Figure 18: Structure de Bevacizumab anticorps monoclonal	37

Figure 19: L'effet du Bevacizumab sur la voie de signalisation du VEGF. Cette figure montre que le Bevacizumab est principalement destiné à se lier aux molécules de signalisation du VEGF-A. Une telle interaction conduit à l'inactivité de la liaison du VEGF à ses récepteurs et, par conséquent, réduit la néoangiogenèse et la perméabilité vasculaire.	38
Figure 20: Préparation de l'injection intravitréenne du Bevacizumab au bloc opératoire sous asepsie rigoureuse	45
Figure 21: Pratique de l'injection intravitréenne du Bevacizumab au bloc opératoire	46
Figure 22: Répartition du sexe de nos patients	51
Figure 23: Répartition de l'âge de nos patients	52
Figure 24: Répartition des étiologies	53
Figure 25: Répartition selon le site anatomique	54
Figure 26: Répartition des OM en fonction de leurs caractéristiques anatomiques	55
Figure 27: Gain d'AV en LogMar au fil d'une année de suivi.....	58
Figure 28: Patient 6 ayant développé une MEM au cours du suivi	60
Figure 29: Evolution de l'EMC chez le patient 1	63
Figure 30: Evolution de l'EMC chez le patient 2	64
Figure 31: Evolution de l'EMC chez le patient 3	65
Figure 32: Evolution de l'EMC chez le patient 4	66
Figure 33: Evolution de l'EMC chez le patient 5	67
Figure 34: Evolution de l'EMC chez le patient 7	68
Figure 35: Evolution de l'EMC chez le patient 8	69
Figure 36: Evolution de l'EMC chez le patient 9	70
Figure 37: Evolution de l'EMC chez le patient 10	71
Figure 38: Evolution de l'EMC chez le patient 11	72
Figure 39: Evolution de l'EMC chez le patient 12	73
Figure 40: Evolution de l'EMC chez le patient 13	74
Figure 41: EMC chez le patient 14	75
Figure 42: Evolution de l'EMC chez le patient 15	76
Figure 43: Evolution de l'EMC chez le patient 16	77

Figure 44: Evolution de l'EMC chez le patient 17	78
Figure 45: Evolution de l'EMC chez le patient 18	79
Figure 46: Evolution de l'EMC chez le patient 19	80
Figure 47: Evolution de l'EMC chez le patient 20	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Incidence de l'œdème maculaire selon le type anatomique d'uvéite.	6
Tableau 2: Classification des uvéites, fréquence de l'œdème maculaire.	8
Tableau 3: Principales étiologies d'uvéite et fréquence de l'œdème maculaire cystoïde	32
Tableau 4: Données des patients, entités d'uvéite et site anatomique.....	50
Tableau 5: Ancienneté de l'œdème maculaire et les traitements reçus au minimum 3 mois avant l'IVT de Bevacizumab.....	56
Tableau 6: AV en LogMar des patients traités et retraité par IVT de Bevacizumab au cours d'un suivi de 1 an.....	57
Tableau 7: Evolution de l'EMC au cours de la période de suivi.....	61



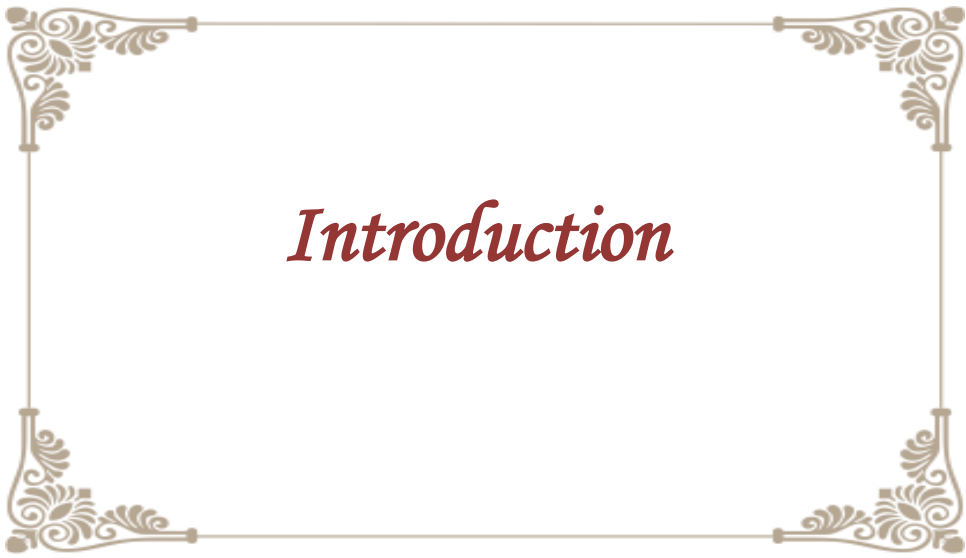
Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GENERALITES SUR L’UVEITE	4
1. INCIDENCE ET PREVALENCE	5
2. AGE ET SEXE	6
3. GENETIQUE :	6
4. SITE ANATOMIQUE :	6
ŒDEME MACULAIRE UVEITIQUE	7
1. EPIDEMIOLOGIE :	8
2. RAPPEL ANATOMIQUE	9
2.1 Macroscopie de la rétine	9
2.1.1 Rétine centrale :	9
2.1.2 Rétine périphérique :	11
2.2 Microscopie de la rétine :	11
2.3 Vascularisation de la rétine :	12
2.3.1 Vascularisation artérielle :	12
2.3.2 Vascularisation veineuse :	13
RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	14
1. BARRIERE HEMATO-RETINIENNE INTERNE :	15
2. BARRIERE HEMATO-RETINIENNE EXTERNE :	17
PHYSIOPATHOLOGIE	19
1. ROLE DU VEGF :	22
2. ROLE DE L’INFLAMMATION :	23
3. ROLE DE LA TRACTION MECANIQUE :	23

CLINIQUE ET PARACLINIQUE	24
1. PRESENTATION CLINIQUE :	25
1.1 Symptomatologie fonctionnelle :	25
1.2 Examen clinique ophtalmologique :	25
2. EXAMENS PARACLINIQUES :	29
ETIOLOGIES	31
TRAITEMENT	33
VEGF-A ET ANTI-VEGF A (BEVACIZUMAB)	36
1. STRUCTURE.....	37
2. MECANISME D’ACTION :	37
3. DEMI-VIE.....	38
4. MODE ET SITE D’INJECTION :	38
5. EFFETS SECONDAIRES :	39
5.1. Effets secondaires locaux :	39
5.2. Effets secondaires systémiques :	39
6. CONTRE-INDICATIONS :	40
MOYENS ET METHODES	41
1. CRITERES DE RECRUTEMENT	42
2. CRITERES D’INCLUSION :	42
2.1. Données générales incluses :	42
2.2. Données ophtalmologiques incluses.....	43
3. CRITERES D’EXCLUSION :	44
4. METHODES D’INJECTION ET DE SUIVI	45
5. CRITERES DE JUGEMENT :	47

RESULTATS	48
A. ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE	49
1. Taille d'échantillon :	49
2. Sexe :	51
3. Age :	52
4. Etiologies :	53
5. Site anatomique de l'uvéite :	54
6. Type d'œdème maculaire :	55
7. Ancienneté de l'OM et traitement reçu :	56
B. ANALYSE DE L'EFFICACITE :	57
1. Analyse de l'efficacité sur l'acuité visuelle :	57
2. Analyse de l'efficacité sur l'épaisseur maculaire centrale en μm	61
DISCUSSION	82
CONCLUSION	88
RESUMES	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	94



L'uvéite regroupe l'ensemble des affections oculaires inflammatoires, une cause majeure de morbidité oculaire puisqu'elles représentent la cinquième cause de cécité légale dans le monde. (1)

L'œdème maculaire peut compliquer les uvéites antérieures, intermédiaires et postérieures, et les panuvéites d'étiologies très différentes, infectieuses ou inflammatoires auto-immunes. (2-3)

Il est la cause majeure de perte importante et permanente de vision dans le cadre des uvéites. (4)

Le traitement médical de l'œdème maculaire uvéitique comprend les anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques et systémiques (AINS), les corticostéroïdes (topiques, systémiques, péri-oculaires sous conjonctivale, sous ténonienne ou péri bulbaire, ou intravitréenne) et les inhibiteurs systémiques de l'anhydrase carbonique et les immunosuppresseurs systémiques. (5-6-7)

L'œdème maculaire uvéitique peut être résistant ou insensible à ces modalités de traitement et persister malgré un contrôle réussi de l'inflammation intraoculaire, il est dit « réfractaire », et nécessite alors la recherche et le recours à différentes options thérapeutiques pour cette entité. (8)

Un volet du traitement est représenté par les injections intra vitréennes d'Anti-VEGF dont nous allons évaluer les résultats à court et moyen terme dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique réfractaire, tant sur le plan efficacité que tolérance et effets secondaires, ainsi qu'une revue de la littérature.

OBJECTIF :

Le but de la présente étude est de fournir des données d'efficacité préliminaires pour aider à déterminer si le traitement intra vitréen par Bevacizumab peut être envisagé dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire à l'uvéïte et résistant au traitement conventionnel.



Généralités sur l'uvéite

1. INCIDENCE ET PREVALENCE

L'uvéite est une maladie oculaire inflammatoire d'étiologie variable, avec une incidence estimée à 17–52 cas pour 100 000 personnes par an et une prévalence annuelle de 58–115 pour 100 000 personnes. (14)

L'incidence moyenne annuelle est estimée à environ 14 à 17/ 100 000, avec une majorité retrouvée dans le groupe de 20 à 50 ans. Cependant, il existe une variation géographique : 38/ 100 000 en France, 200 / 100 000 aux Etats-Unis, 730/ 100 000 en Inde. Une incidence et une prévalence respectivement de 111,3 et de 622,7/100000 habitants en chine (15-16-17)

Il a été rapporté que des déficiences visuelles graves affectent jusqu'à 35 % des patients atteints d'uvéite, alors que l'on estime que l'uvéite représente jusqu'à 10 % de la cécité légale dans les pays développés. (14-18-19)

2. AGE ET SEXE

La fréquence des uvéites est plus faible chez les enfants et les personnes âgées, comparativement aux adultes en âge de travailler (20)

L'âge moyen des patients ayant une uvéite est de 46 ± 21 ans. (14)

3. GENETIQUE :

La génétique prédispose à certaines uvéites. La chorioretinopathie de Birdshot en est le meilleur exemple : 100% des cas sont associés à l'antigène HLA A29. (22)

4. SITE ANATOMIQUE :

Les uvéites les plus fréquentes sont les uvéites antérieures (20-23-24-25) mais les plus sévères sont postérieures.

Toute inflammation oculaire peut se compliquer d'œdème maculaire inflammatoire.

Type anatomique de l'uvéite	Incidence (%)
Uvéite antérieure	11-28
Uvéite intermédiaire	35-60
Uvéite postérieure	19-34
Panuvéite	18-66

Tableau 1: Incidence de l'œdème maculaire selon le type anatomique d'uvéite. (14)



Œdème maculaire uvéitique

1. EPIDEMIOLOGIE :

Tous les types d'uvéites sont susceptibles de se compliquer d'œdème maculaire.

L'ensemble des études retrouve une prédominance de la BAV en rapport avec l'OM, cible décisive du traitement et enjeu principal dans la prise en charge.

Type	Site primaire de l'inflammation	Termes inclus	Répartition (%)	Fréquence de l'œdème maculaire cystoïde (%)
Antérieure	Chambre antérieure	Iritis Iridocyclite Cyclite antérieure	67-71	11-28
Intermédiaire	Vitré	Pars planite Cyclite postérieure	2,9-5,3	35-60
Postérieure	Rétine et/ou choroïde	Choroidite diffuse, multifocale ou focale Choriorétinite Rétinite Neurorétinite	2,0-12,6	19-34
Panuvéite	3 sites précédents		5,9-14,5	18-66

Tableau 2: Classification des uvéites, fréquence de l'œdème maculaire. (14)

2. RAPPEL ANATOMIQUE

2.1 Macroscopie de la rétine

1.1 Macroscopie de la rétine

La rétine forme la tunique la plus interne du globe oculaire.

La rétine peut être subdivisée en deux grandes parties : la rétine centrale et la rétine périphérique. (14)

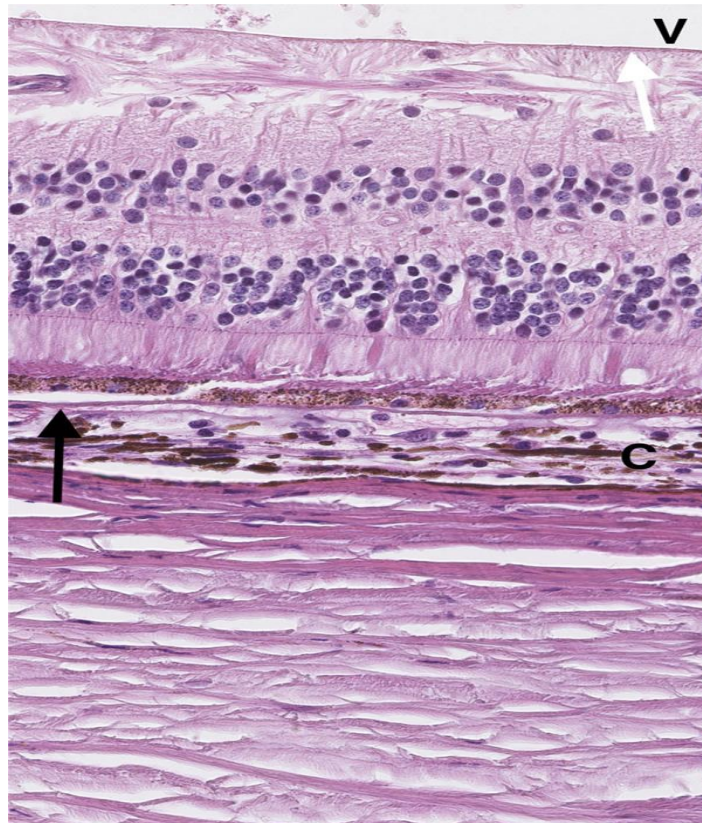


Figure 1 : La rétine repose sur la choroïde (14)

1.1.1 Rétine centrale :

La rétine centrale mesure 5 à 6 mm et renferme la macula, la fovéa et la fovéola. (14)

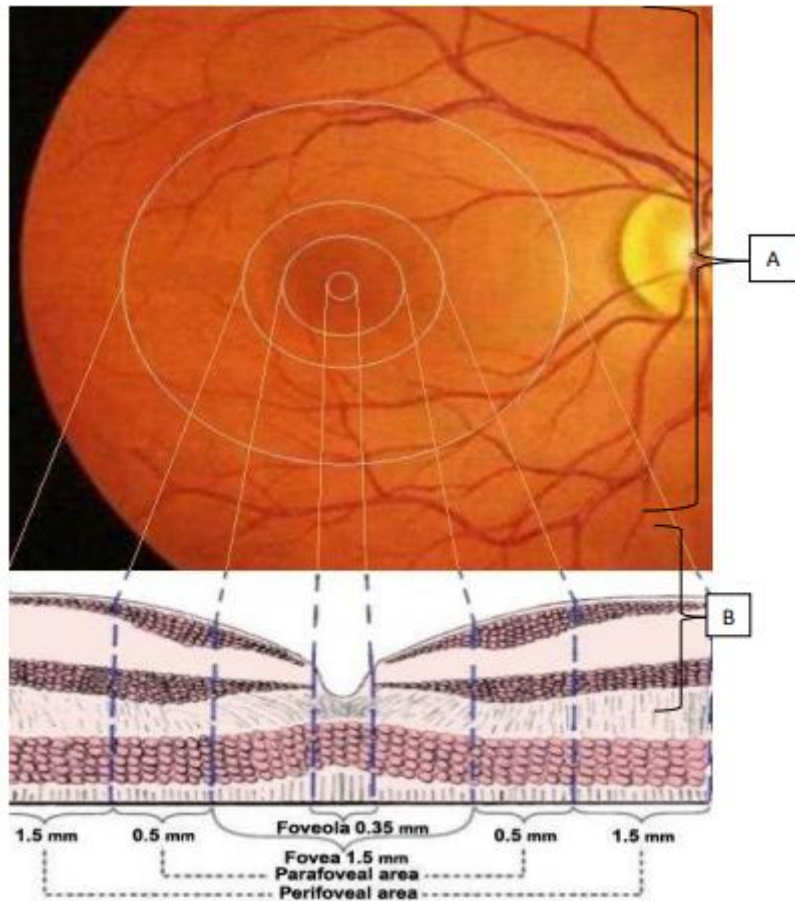


Figure 2: Région maculaire : macroscopie A et microscopie B (29)

1.1.2 Rétine périphérique : (14)

On distingue :

La périphérie proche,;

La périphérie moyenne;

La périphérie éloignée

L'ora serrata ou extrême périphérie

1.2 Microscopie de la rétine : (14)

L'anatomie microscopique permet de décrire dix couches rétiniennes. (30-31) (Figure 3)

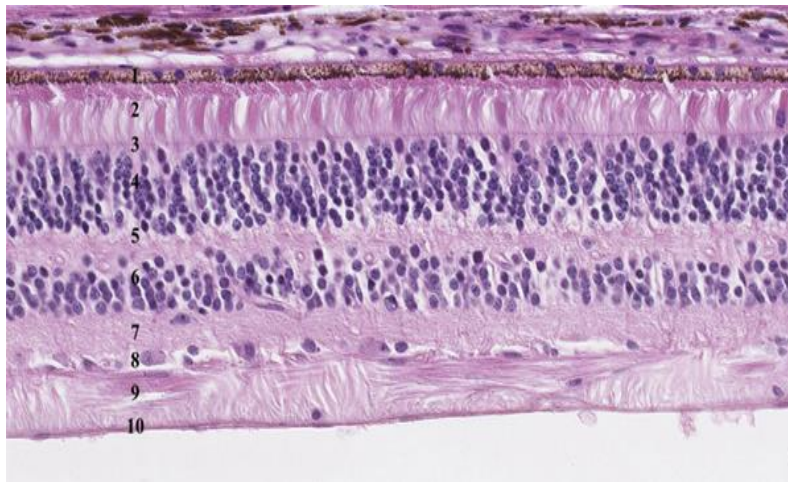


Figure 3: Dix couches de la rétine

La fovéola : une dépression centrale de 300 μ de diamètre.

Le clivus forme un bourrelet autour de la fovéola.

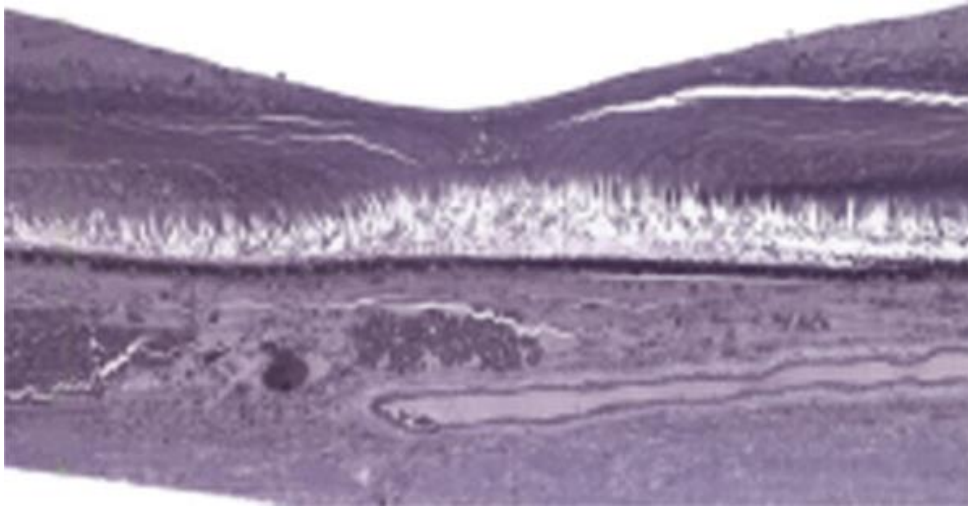


Figure 4: Coupe histologique centrée sur la macula.
La dépression centrale constitue la fovéa. (14)

1.3 Vascularisation de la rétine : (32)

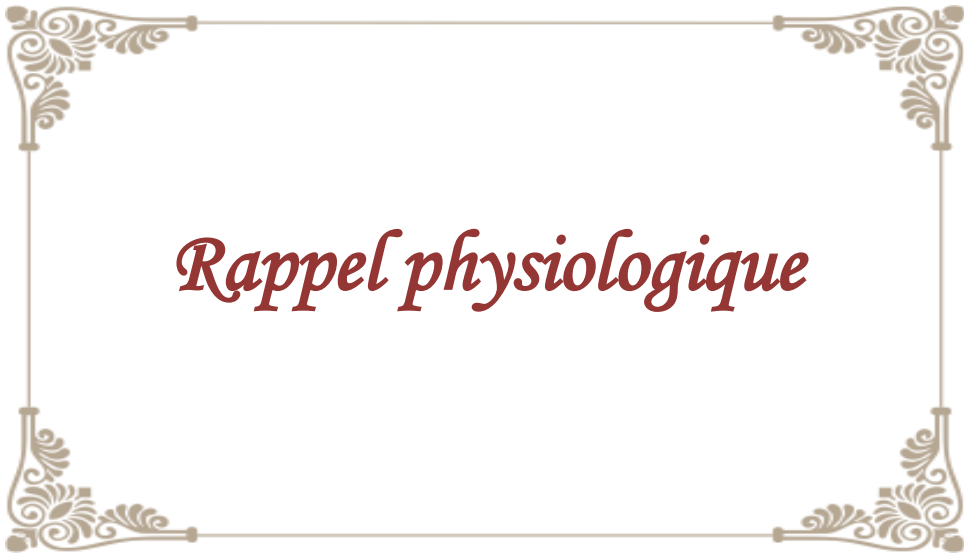
1.3.1 Vascularisation artérielle : (32)

La rétine reçoit son apport sanguin par un double système : (32)

- Un système qui lui est propre issue de l'artère centrale de la rétine
- Un apport de voisinage assurée par la choriocapillaire.

1.3.2 Vascularisation veineuse : (32)

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine et va gagner le sinus caverneux. (32)



Rappel physiologique

1. BARRIERE HEMATO-RETINIENNE INTERNE : (14)

La BHRi contrôle la perméabilité entre le secteur plasmatique et le secteur neurorétinien et consiste en un réseau jonctionnel complexe entre les cellules endothéliales (capillaires rétiniens non fenestrés, complexes de jonctions serrées et adhérentes) (14) (Figure 5).

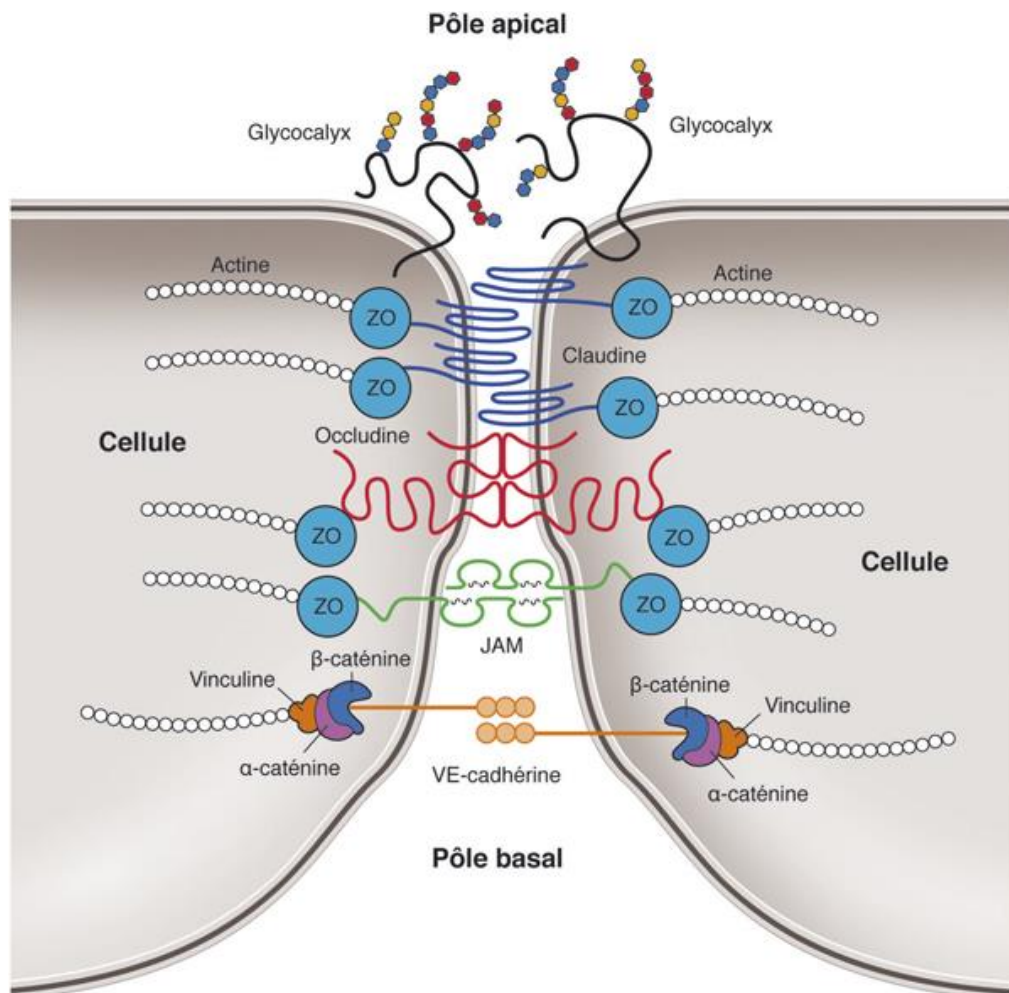


Figure 5: Modèle de BHRi composée de jonctions serrées et de jonctions adhérentes. (14)

Le haut de la figure représente la lumière du capillaire rétinien. Les jonctions serrées correspondent aux protéines transmembranaires claudines, occludines associées aux protéines architecturales ZO, elles-mêmes connectées à l'actine (au pôle apical des cellules). À l'opposé, les jonctions adhérentes sont concentrées au pôle basal des cellules, et regroupent les VE-cadhérines (cadhérines de l'endothélium vasculaire), associées à la β -caténine et à l' α -caténine qui connecte la vinculine puis l'actine. (14)

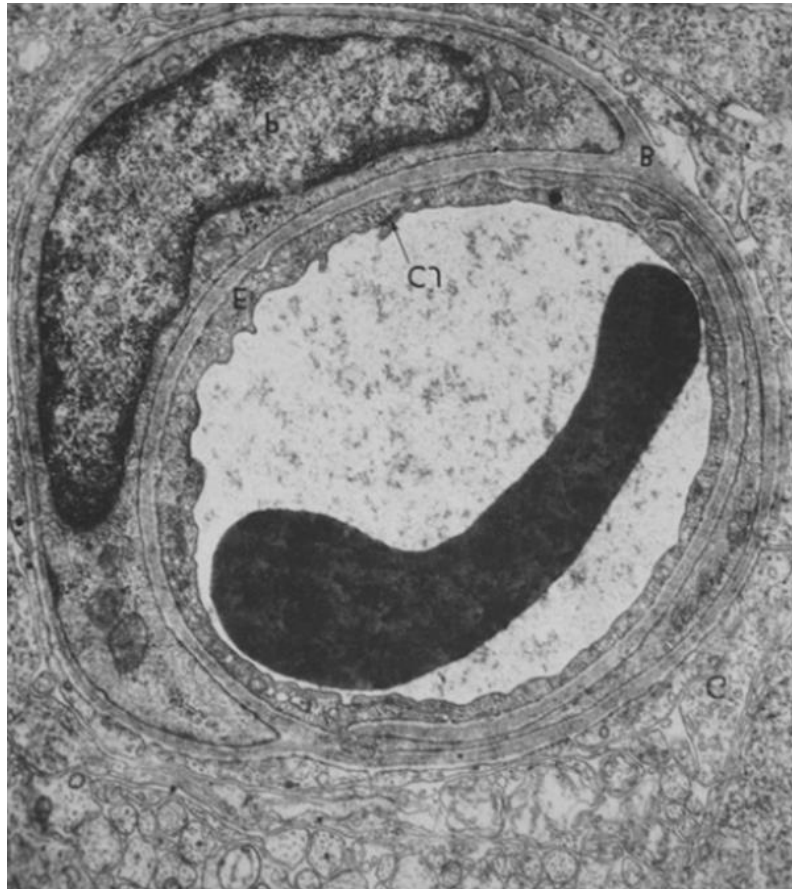


Figure 6: Différents composants de la BHRi (14)

2. BARRIERE HEMATO-RETINIENNE EXTERNE :

La barrière hémato-rétinienne externe (BHRe) est formée principalement par l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), couche monocellulaire à jonctions intercellulaires serrées. (14)

La BHRe a pour rôle principal de contrôler les échanges hydro-ioniques et métaboliques entre la choriocapillaire et la rétine externe, tout en garantissant le privilège immunitaire de l'œil et en limitant le passage de substances toxiques. (14)

La membrane limitante externe (MLE) participe également à la fonction de barrière externe. Celle-ci est constituée par des jonctions cellulaires entre cellules de Müller et photorécepteurs ; elle limite la diffusion de fluide entre l'espace sous-rétinien et la rétine interne. Enfin, les jonctions cellulaires serrées des cellules endothéliales de la choriocapillaire et ses fenestrations diaphragmées contribuent également aux transports sélectifs et contrôlés. (14)

En conditions physiologiques, les flux entrant dans la rétine proviennent du vitré, de la circulation rétinienne (contrôlée par la BHRi, formée par les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétiniens) et de la choriocapillaire, cette dernière voie étant contrôlée par la BHRe et impliquant des flux traversant l'espace sous-rétinien. De même, une des voies principales de drainage du liquide rétinien repose sur sa résorption par l'EPR et son élimination vers la choroïde. Ces flux à travers la BHRe reposent sur des canaux hydro-ioniques actifs et strictement régulés, qui contribuent à l'homéostasie et la transparence optique des milieux rétiniens (figure 7) (14)

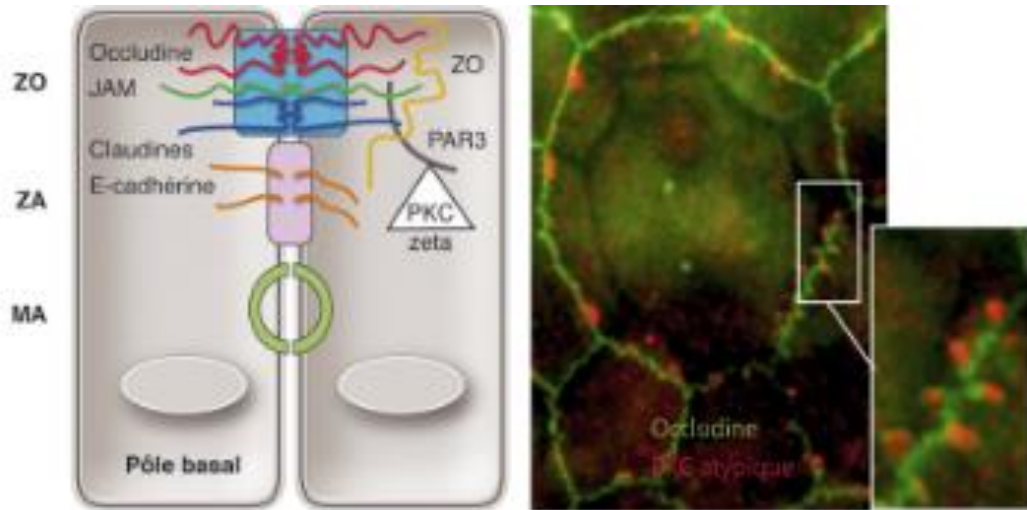


Figure 7: Barrière hémato rétinienne externe.



La physiopathologie de l'œdème maculaire uvéitique est multifactorielle.

Les médiateurs pro-inflammatoires comme IL-6, les facteurs de croissance vasculaires notamment le VEGF, mais aussi les mécanismes mécaniques de traction vitréo maculaire participent isolément ou simultanément dans la physiopathologie de l'œdème maculaire uvéitique

Il a été prouvé que le VEGF est impliqué dans la pathogenèse de l'œdème maculaire uvéitique puisque il a été démontré que son expression est nettement augmentée dans les uvéites, (47) en effet VEGF-A est très puissant pour induire et augmenter la perméabilité vasculaire.

Des études ont démontré des concentrations élevées de VEGF dans l'humeur aqueuse et dans le vitré des patients atteints d'œdème maculaire uvéitique par rapport à ceux sans œdème maculaire. (47)

L'élévation du VEGF altère l'intégrité de la BHRi dans de nombreuses conditions pathologiques. Une grande partie de ce qui est connu sur ce phénomène se rapporte à la rupture du complexe de jonctions serrées. L'augmentation de la perméabilité paracellulaire est associée à une réduction ou à une redistribution des occludines.. (14)

Le VEGF-A a pour effet d'affaiblir les jonctions serrées des cellules endothéliales, et augmente également la perméabilité transcellulaire par le biais des cavéoles (vésicules qui proviennent d'une invagination de la membrane plasmique). Elles sont constituées d'un radeau lipidique et d'une protéine transmembranaire, la cavéoline. (33).

Hofman et al. (34) ont examiné la perméabilité vasculaire rétinienne après injection intravitréenne de VEGF-A chez le singe, à l'aide d'angiographie à la fluorescéine. Ils ont constaté que le VEGF-A induisait une augmentation de diffusion de colorant ainsi que du nombre de cavéoles. (34)

L'œil fait partie des sites immunologiquement protégés. Le privilège immunitaire permet de limiter les réponses immunitaires et ainsi l'inflammation oculaire et il est garanti grâce à la barrière hémato-oculaire permettant l'exclusion à l'extérieur des antigènes et des substances toxiques. Celle-ci est représentée par la barrière hémato-rétinienne (BHR) et hémato-aqueuse (BHA). (9)

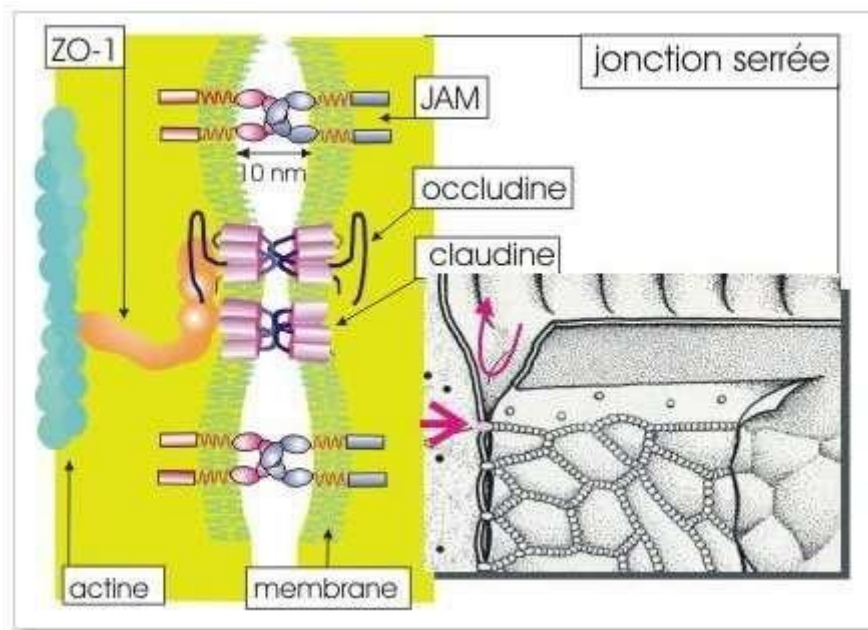


Figure 8: Composition d'une jonction serrée. (35)

1. ROLE DU VEGF :

La régulation des jonctions serrées est gérée par de nombreux facteurs principalement les facteurs de croissance vasculaires comme le vascular endothelium growth factor (VEGF). Celui-ci agit via son récepteur sur la jonction, l'adhésion et l'expression des occludines, zonula occludens et des VE-cadhérines.

L'interaction du VEGF et de son récepteur induit une cascade de phosphorylation intracellulaire qui aboutit à l'altération et à la dégradation directe des protéines de ces jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires rétinien (BHR interne) ou entre les cellules épithéliales de l'épithélium pigmenté (BHR externe) entraînant ainsi la rupture de la BHR ainsi que l'activation de voies de signalisation aggravant la perméabilité vasculaire. (9)

La BHR peut être restauré en réduisant les niveaux de VEGF-A augmentant ainsi les jonctions serrées entre les cellules endothéliales restaurant ainsi la perméabilité vasculaire

Il existe ainsi différents mécanismes physiopathologiques de l'OM uvéitique souvent intriqués : l'ischémie rétinienne, le remodelage vasculaire et l'inflammation chronique. (9)

2. ROLE DE L'INFLAMMATION :

Celle-ci est liée à cette altération vasculaire. Des éléments toxiques pour le tissu rétinien passent également à travers la BHR. Suite à cette atteinte rétinienne, une libération de facteurs neuro-protecteurs et pro-inflammatoires (VEGF, IL1, TNF α) est présente et aggrave la perméabilité vasculaire et donc l'œdème maculaire. (36) Le travail de Rothova et al. en 2011 a retrouvé de plus fortes concentrations dans l'humeur aqueuse d'IL6 et d'IL8 chez les patients présentant une uvéite intermédiaire avec OMC (37). Puis un phénomène de stase leucocytaire entretient l'inflammation et aggrave l'ischémie rétinienne, l'altération endothéliale et donc la perméabilité vasculaire. (9)

3. ROLE DE LA TRACTION MECANIQUE : (9)

- Par MEM idiopathique, tractionnelle associée à un épaissement microkystique de la rétine.
- Par DPV partiel avec persistance de zone d'adhésion vitréo-rétinienne



1. PRESENTATION CLINIQUE :

1.1 Symptomatologie fonctionnelle : (35)

- la baisse d'acuité visuelle qui prédomine de près et souvent corrélée à l'épaisseur maculaire. (35)

- Puis le syndrome maculaire qui regroupe un scotome central, des métamorphopsies, des micropsies ou une dyschromatopsie. (35)

1.2 Examen clinique ophtalmologique :

❖ L'acuité visuelle : (35)

Elle peut prédominer de près, son intensité est souvent corrélée à l'épaisseur maculaire.

❖ L'examen du segment antérieur : (35)

Il montrera des signes ou des séquelles d'uvéites.

On s'assurera aussi de la transparence des milieux intraoculaires

Ce qui va nous permettre de juger du rôle de l'œdème maculaire dans la baisse d'acuité visuelle et dans la symptomatologie fonctionnelle. (35)



Figure 9: Segment antérieur calme chez patient1 de notre série



Figure 10: PRD pigmentés chez patiente 17 de notre série

❖ **L'examen du fond d'œil :**

Le diagnostic d'œdème maculaire est suspecté devant une perte du reflet fovéolaire associé à une convexité de la ligne de profil antérieur de la macula lors de l'éclairement en fente oblique fine. (35)

Une visibilité directe des logettes est parfois obtenue en rétro-illumination en utilisant un éclairage indirect avec un fort grossissement sur la lampe à fente. (35)

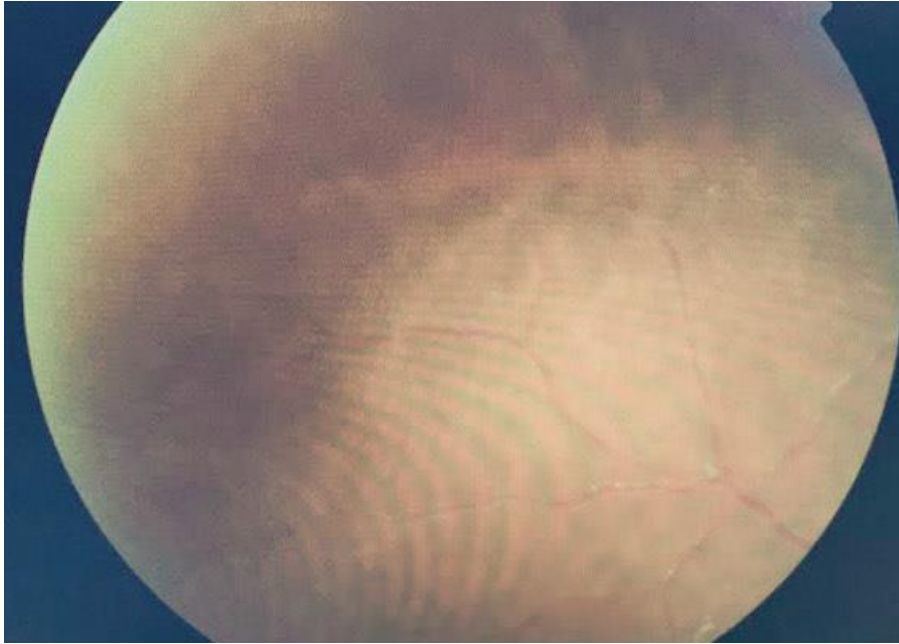


Figure 11: Aspect déshabité des vaisseaux rétinien périphériques chez patient 7

2. Examens paracliniques :

❖ L'angiographie à la fluorescéine

Aux temps tardifs, imprégnation en pétale de roses des logettes kystiques. Cependant, il n'y a pas une corrélation entre l'hyperperméabilité détectée à l'angiographie et l'épaississement maculaire. (35)



Figure 12: Imprégnation en pétale de rose des logettes cystoïdes chez patient 3

❖ Tomographie par cohérence optique (OCT)

On définit par œdème maculaire tout épaississement maculaire dû à une accumulation de liquide, qu'elle soit intra ou extra-cellulaire. (35)

L'OCT permet donc de poser le diagnostic et de suivre l'évolution de l'œdème maculaire, permet d'évaluer les modifications structurales intra rétiniennes, et l'étude de l'interface vitréo maculaire

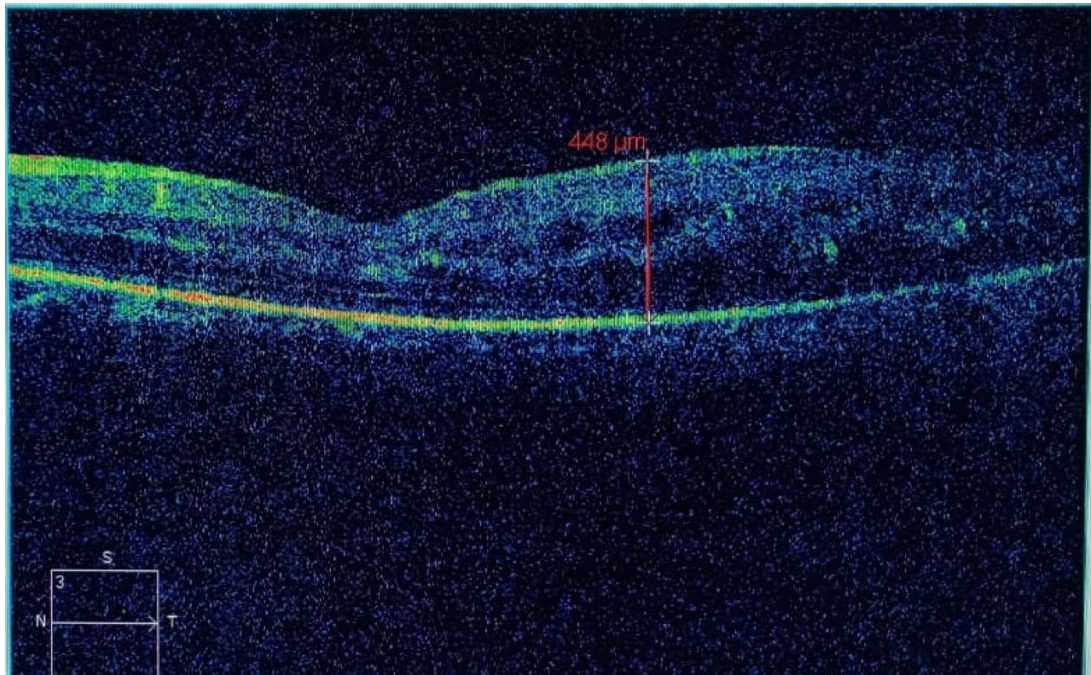


Figure 13: Epaissement maculaire diffus

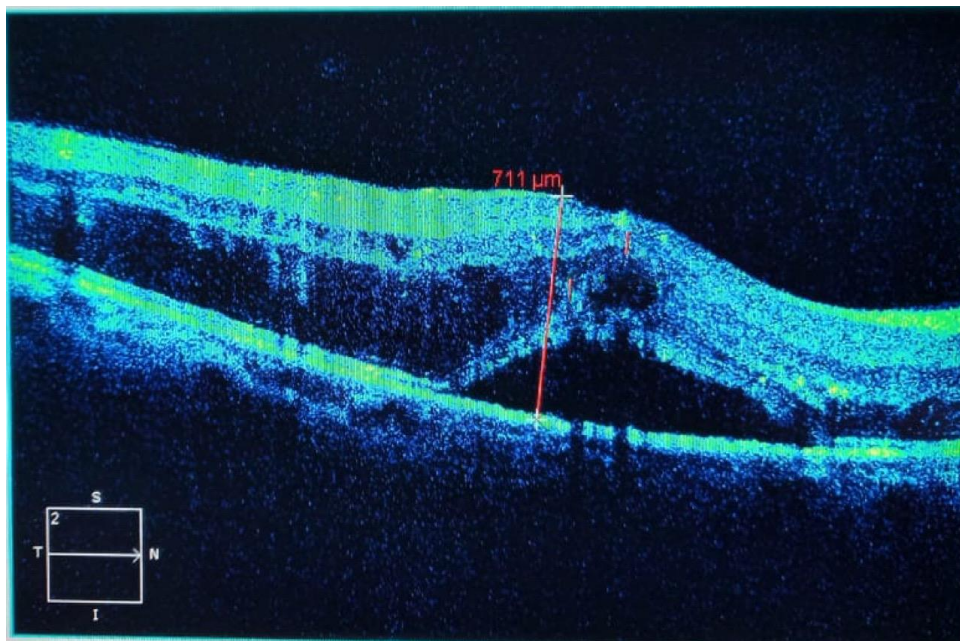


Figure 14: OMC associé à un DSR



Les principales étiologies restent la sarcoïdose, la SPA, HLA B27, la maladie de Behçet, la maladie de birdshot, l’AJI.

Étiologies des uvéites	Fréquence de l’œdème maculaire/uvéite (%)
HLA B27	12–13
Toxoplasmose	7,5–21
Sarcoïdose	59
Birdshot	50,5–100
Behçet	24
Vogt-Koyanagi-Harada	100
Ophtalmie sympathique	100
Choroïdite multifocale	
<i>Juvenile idiopathic arthritis (JIA)</i>	60
Sclérites	13
Idiopathique	

Tableau 3: Principales étiologies d’uvéite et fréquence de l’œdème maculaire cystoïde (14)



La prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique peut être difficile, en raison de sa nature souvent récalcitrante, l'efficacité du traitement de l'œdème maculaire uvéitique est liée à l'âge des patients, à la durée de l'œdème, à l'activité uvéitique et à l'acuité visuelle avant le traitement. (41)

Les traitements systémiques comprennent la corticothérapie, les immunosuppresseurs, les interférons, les biothérapies et anticorps monoclonaux, et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Les traitements locaux comprennent les traitements topiques par corticoïdes ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, les injections péri-oculaires et intravitréennes de corticoïdes. (14-41)

Dans les cas d'OM compliquant par contiguïté une uvéite antérieure, la base du traitement est le contrôle de l'inflammation du segment antérieur, habituellement obtenu par une corticothérapie topique d'intensité adaptée. (14)

En cas d'OM associé à une uvéite intermédiaire, le premier choix thérapeutique est fréquemment celui d'une injection sous-conjonctivale ou sous-ténonienne de corticoïdes. (14)

En cas d'OM associé à une uvéite postérieure, le traitement dépend de la cause de l'uvéite, en privilégiant la voie locale ou intravitréenne en l'absence de manifestations extra-oculaires associées. (14)

En cas d'OM associé à une uvéite sévère, les immunosuppresseurs, y compris le méthotrexate, l'azathioprine et la cyclosporine, ainsi que les agents biologiques, notamment les anticorps monoclonaux anti-facteur de nécrose tumorale- α , l'adalimumab et l'infliximab, peuvent accomplir le contrôle de l'inflammation et de l'OM associée ou permettre la diminution des stéroïdes. Les nouvelles biothérapies ont démontré des résultats prometteurs et peuvent être envisagées dans les cas graves d'OM uvéitique.

Dans les cas d'OM uvéitique réfractaire, les anti-VEGF se sont révélés efficaces, avec souvent la nécessité de multiples injections, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de cette alternative thérapeutique en cas de résistance aux autres traitements ou en cas de contre-indications aux corticoïdes en raison d'un glaucome sous-jacent ou d'effets indésirables systémiques.



*VEGF-A et Anti-VEGF A
(Bevacizumab)*

1. STRUCTURE

Le Bevacizumab (Avastin®) est un anticorps IgG1 monoclonal anti-VEGF-A (43) humanisé (poids moléculaire, 149 kDa), constitué de deux chaînes lourdes (50 kDa) et de deux chaînes légères (25 kDa) composées de domaines constants (CH et CL) et des domaines variables (VH et VL). (44)

Les régions variables et le domaine CH1 comprennent le Fab, qui est spécifique de l'antigène cible. Ensemble, CH2 et CH3 comprennent la région cristallisable du fragment (Fc), qui peut se lier aux récepteurs de surface cellulaire. (44)

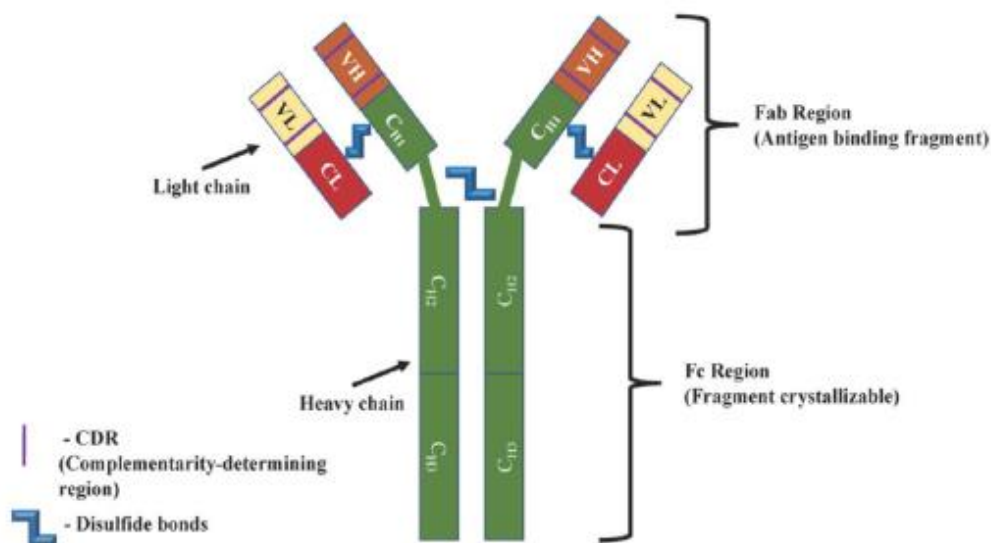


Figure 15: Structure de Bevacizumab anticorps monoclonal (44)

2. MECANISME D'ACTION :

Le Bevacizumab empêche toutes les isoformes du VEGF-A de se lier aux récepteurs des cellules endothéliales. La réduction de l'activité du VEGF inhibe l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire. (42)

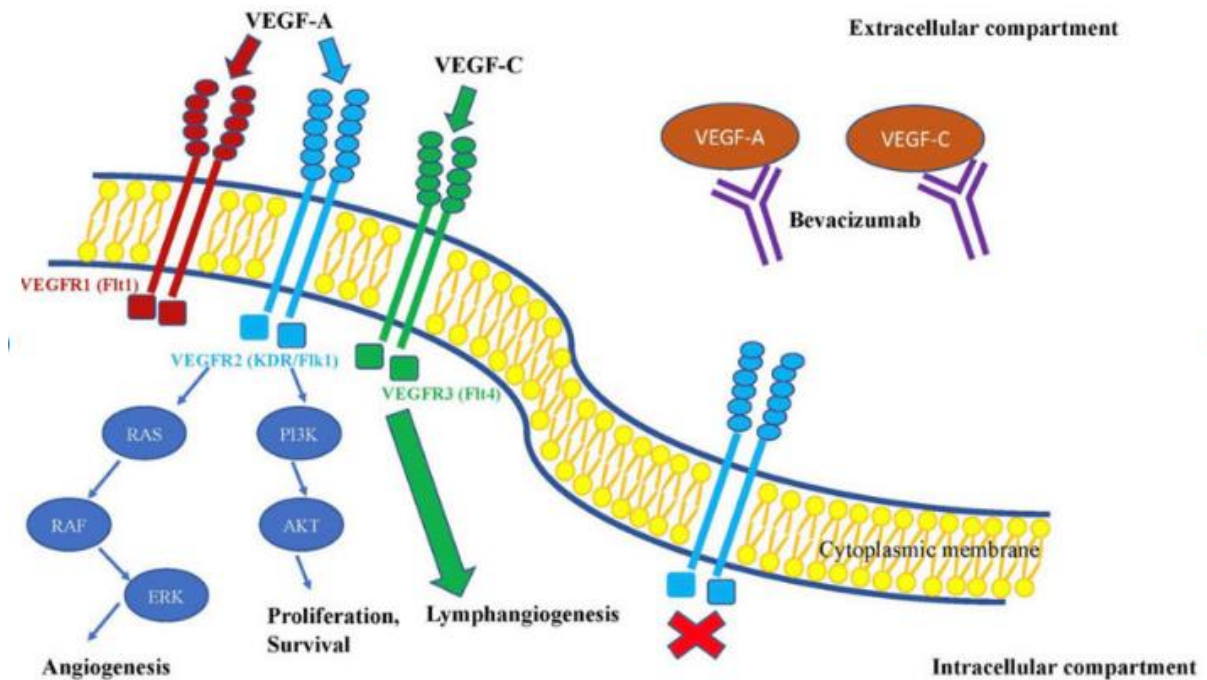


Figure 16: L'effet du Bevacizumab sur la voie de signalisation du VEGF.

3. DEMI-VIE

les IgG murines ont la demi-vie la plus courte de 1 à 2 jours. La demi-vie des IgG chimériques est égale à 8 à 10 jours et la demi-vie humanisée ou entièrement humaine est de 20 à 30 jours. (44)

4. MODE ET SITE D'INJECTION :

La dose recommandée d'AVASTIN est de 2.5 mg, administrée en une injection intravitréenne (IVT) unique, cette dose correspond à un volume d'injection de 0,1 ml

L'injection de Bevacizumab se fait à la pars plana à 4mm du limbe cornéo-scléral (3,5mm si pseudophaque) généralement dans le quadrant temporel supérieur

5. EFFETS SECONDAIRES :

5.1.Effets secondaires locaux :

L'élévation transitoire de la pression intraoculaire (PIO) après une injection intravitréenne est courante et se normalise généralement rapidement sans intervention. (42)

L'inflammation intraoculaire aiguë (ou « endophtalmie stérile ») est un événement indésirable oculaire plus grave, mais se produit rarement. À 24 mois, l'essai CATT n'a rapporté que deux cas de "pseudo-endophtalmie", un cas dans le groupe Bevacizumab et un cas dans le groupe Ranibizumab. (42)

L'endophtalmie bactérienne est rare, mais constitue la complication la plus grave et la plus menaçante pour la vision, elle est associée à la procédure de la préparation plutôt qu'au médicament. (42)

À 24 mois, l'essai CATT a rapporté 11 cas au total d'endophtalmie bactérienne, soit un taux d'infection de 0,9 %. (42)

On distingue également, la douleur et les myodésopsies oculaires, l'hémorragie oculaire sous conjonctivale ou intravitréenne, la cataracte traumatique iatrogène et enfin le décollement de rétine.

L'analyse des essais cliniques montre que les effets indésirables oculaires graves sont inférieurs à 1,2 % pour le Bevacizumab. (42)

La faible dose du Bevacizumab administré localement est associée à un taux plus faible d'effets secondaires rencontrés dans le traitement par voie générale.

5.2.Effets secondaires systémiques :

La survenue d'effets indésirables systémiques graves est rare avec le Bevacizumab intra vitréen. (42)

6. CONTRE-INDICATIONS : (45)

- Grossesse en raison de son effet tératogène
- Un syndrome coronarien récent (moins de trois mois)
- Un AVC récent (moins de trois mois)
- Une artériopathie des membres inférieurs stade 3 et 4
- Des modifications électriques de l'électrocardiogramme ou des anomalies cliniques évocatrices de pathologies cardiovasculaires non stabilisées
- Allergie au produit ou à l'un de ses constituants



1. CRITERES DE RECRUTEMENT

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au service d'ophtalmologie B de l'hôpital des spécialités de Rabat-CHU IBN SINA, de Janvier 2021 à Février 2022 afin d'obtenir des données sur une année permettant un recul de 12 mois.

Une étude randomisée interventionnelle portant sur Vingt yeux de vingt patients atteints de différents types d'uvéïte en rémission mais associée à une persistance de l'œdème maculaire uvéïtique visuellement significative malgré un traitement bien conduit avec AIS topiques et systémiques, injections péri-oculaires et/ou intravitréennes.

Les patients recrutés au service d'ophtalmologie B ont lu, signé et daté le formulaire de consentement éclairé et une copie sera remise au patient comprenant une description complète du Bevacizumab et la procédure proposée.

Les patients ont eu une consultation de sélection avant la procédure d'injection afin de s'assurer qu'ils répondent aux critères de participation à l'étude.

L'âge, le sexe, les antécédents médicaux et chirurgicaux, le type et l'état de l'uvéïte, les maladies oculaires associées, les maladies générales, les thérapies utilisées pour induire la rémission de l'uvéïte ainsi que le traitement déjà entrepris pour la résorption de l'œdème maculaire uvéïtique ont été précisés

Chez les femmes en âge de procréer, la collecte d'urine est effectuée pour les tests de grossesse.

2. CRITERES D'INCLUSION :

2.1. Données générales incluses :

- Homme ou femme non enceinte, âgé d'au moins 18 ans au moment du consentement
- Un ou les deux yeux atteints d'œdème maculaire uvéïtique réfractaire
- Le patient est capable de comprendre et de signer le formulaire de consentement éclairé

- Le patient est disposé et capable de se présenter aux consultations prévues, au rythme du traitement et aux examens para cliniques
- Le patient ne présente aucune contre-indication à l'injection intravitréenne de Bevacizumab

2.2. Données ophtalmologiques incluses

- Œdème maculaire récalcitrant à tout traitement anti-inflammatoire topique général / péri-oculaire ; sous conjonctival, sous ténonien, général et/ou intra-vitréen ou ayant bénéficié d'un traitement systémique par inhibiteur de l'anydrase carbonique ou par immunosuppresseur

3. CRITERES D'EXCLUSION :

- En plus des contre-indications du Bevacizumab ;
- Femmes enceintes ou allaitantes ;
- Femmes en âge de procréer refusant ou incapables d'utiliser une méthode de contraception acceptable
- Sujets refusant de se conformer au protocole de l'étude ou susceptibles de perdre le suivi
- Maladie oculaire limitant le potentiel visuel

- Cicatrice maculaire liée au toxoplasme ou autre pathologie maculaire préexistante dans l'œil à l'étude
- Patient ayant une uvéite active aigue
- Le patient ayant reçu un traitement antérieur pour l'œdème maculaire uvéitique ou ayant subi une chirurgie oculaire au cours des 3 derniers mois
- Patients aux antécédents d'hypertonie oculaire ou de glaucome chronique à angle ouvert
- Pathologie oculaire ou systémique préexistante pouvant causer un œdème maculaire (Diabète, OVCR ou néovaisseaux choroïdiens)

4. METHODES D'INJECTION ET DE SUIVI

Le médicament à l'étude est injecté par voie intravitréenne. Les seringues sont préparées au bloc opératoire sous aseptie rigoureuse.

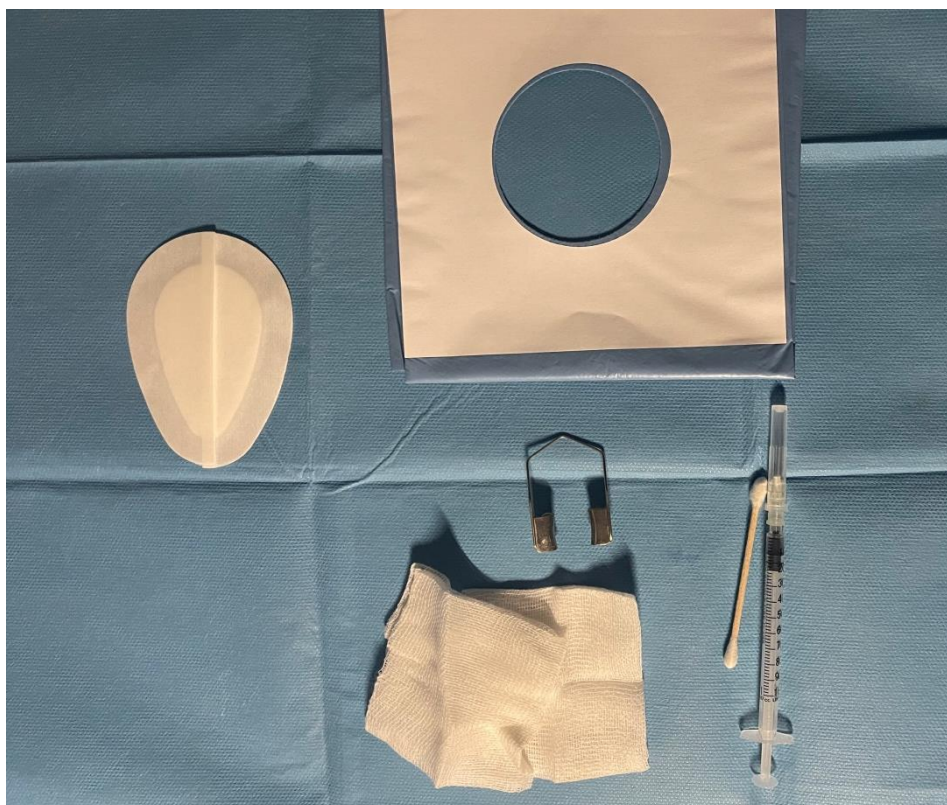


Figure 17: Préparation de l'injection intravitréenne du Bevacizumab au bloc opératoire sous aseptie rigoureuse

La dose recommandée d'AVASTIN est de 2.5 mg, administrée en une injection intravitréenne (IVT) unique, cette dose correspond à un volume d'injection de 0,1 ml.

Avant l'injection intravitréenne, instillation d'une goutte d'Oxybuprocaine topique 0,4% aux deux yeux, suivie d'une désinfection cutanée et conjonctivale à la Bétadine, la pose d'un champ stérile et du blépharostat.

L'injection de Bevacizumab se fait à la pars plana à 4mm du limbe cornéo-scléral (3,5mm si pseudophaque) généralement dans le quadrant temporal supérieur

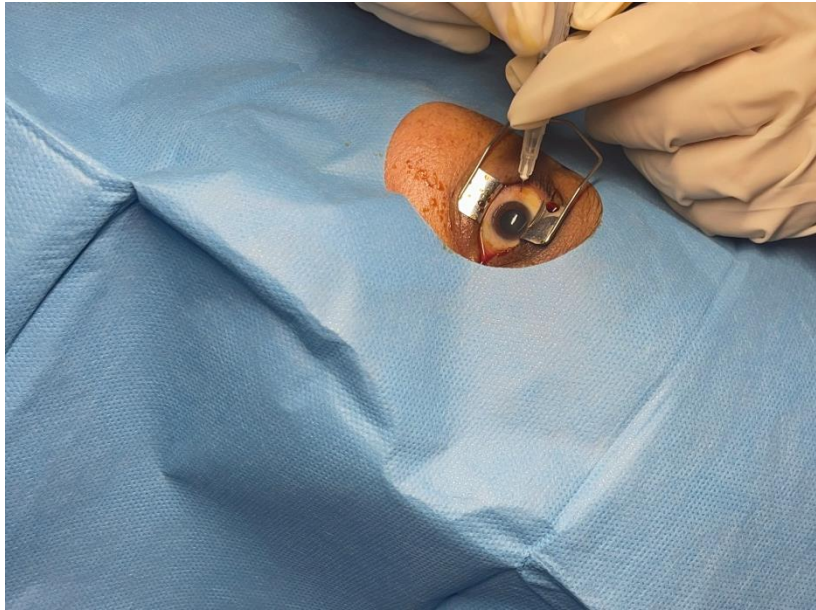


Figure 18: Pratique de l'injection intravitréenne du Bevacizumab au bloc opératoire

Un 0,1 ml de solution contenant 2,5 mg de Bevacizumab est injecté à l'aide d'une aiguille stérile de calibre 30G.

À l'issue des injections, la PIO est systématiquement évaluée et contrôlée. Si HTO → PCA urgente + traitement hypotonisant par voie orale et/ou générale.

Après l'injection, les patients sont mis sous antibiothérapie topique (ciprofloxacine) au niveau de l'œil injecté 4 fois par jour pendant une semaine.

Des injections intravitréennes supplémentaires ont été administrées au cours de la période de suivi en fonction des résultats anatomiques et fonctionnels

Un examen ophtalmologique de contrôle post-injection sera effectué à J7, ensuite, les patients auront 4 consultations de suivi (1 mois, 3 mois, 6 et 12 mois).

L'examen ophtalmologique comprend la mesure de l'acuité visuelle avec correction à l'échelle de Monoyer, l'examen du segment antérieur et postérieur, la mesure du tonus oculaire au tonomètre de Goldman

À chaque consultation, les effets secondaires, les complications et les résultats du traitement seront recherchés à l'interrogatoire, à l'examen clinique et à l'OCT maculaire

Une tomographie maculaire par cohérence optique dans le domaine spectral (SD-OCT) sera réalisée à 3 mois, 6 mois et 1an

5. CRITERES DE JUGEMENT :

Les patients ayant reçu l'injection intravitréenne de Bevacizumab n'ont reçu aucun autre traitement périoculaire ou intra vitréen pendant la période de suivi.

L'acuité visuelle (AV) à l'échelle de Monoyer la mieux corrigée et les résultats de la tomographie par cohérence optique (OCT) sont les principaux critères de jugement de notre étude.

L'AV de loin recueillie était une AV décimale, elle a été convertie en logMAR (Minimum Angle of Resolution) pour l'analyse statistique.

Une réponse positive au traitement est définie par une augmentation d'au moins deux lignes de l'acuité visuelle

L'évolution de l'œdème maculaire a été appréciée par l'OCT (Carl Zeiss, Topcon, Heidelberg), et le critère de traitement et de retraitement était la présence d'une épaisseur maculaire centrale (EMC) supérieure à 250 µm,

Les données ont été consignées dans un fichier Excel® et analysées à l'aide du logiciel statistique SPSS.



A.ANALYSE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Taille d'échantillon :

20 yeux de 20 patients présentant un œdème maculaire uvéitique réfractaire ont été analysés de façon prospective :

Tous les patients avaient déjà été diagnostiqués avec une uvéite d'étiologie variable. L'uvéite était en rémission au moment de l'injection chez tous les patients.

Dans tous les cas, l'œdème maculaire a été confirmé par biomicroscopie et OCT maculaire.

Les 20 yeux ont reçu au moins une injection intravitréenne de Bevacizumab, le retraitement dépendait de leur réponse à la première IVT.

Aucun patient n'a reçu un traitement supplémentaire au cours de la période de suivi qui est de un an.

Patient	Sexe	Age	Diagnostic	Site anatomique
1	H	38	Behçet	Panuvéite
2	F	42	SEP	Uvéite postérieure
3	H	52	Idiopathique	Parsplanite
4	H	18	AJI	Uvéite antérieure
5	H	28	Behçet	Panuvéite
6	F	45	Sarcoïdose	Panuvéite
7	H	42	Tuberculose	Uvéite postérieure
8	F	32	VKH	Uvéite postérieure
9	F	38	SEP	Uvéite postérieure
10	H	19	AJI	Uvéite antérieure
11	H	54	Irvine Gass	Uvéite postérieure
12	H	38	Idiopathique	Parsplanite
13	H	36	Behçet	Panuvéite
14	F	46	VKH	Uvéite postérieure
15	F	34	Idiopathique	Panuvéite
16	H	20	AJI	Uvéite intermédiaire
17	F	42	Sarcoïdose	Uvéite postérieure
18	H	25	Behçet	Panuvéite
19	F	22	Birdshot	Uvéite postérieure
20	H	18	Uvéite post traumatique	Uvéite postérieure

Tableau 4: Données des patients, entités d'uvéite et site anatomique

2. Sexe :

Il y avait 12 hommes et 8 femmes dans l'étude.

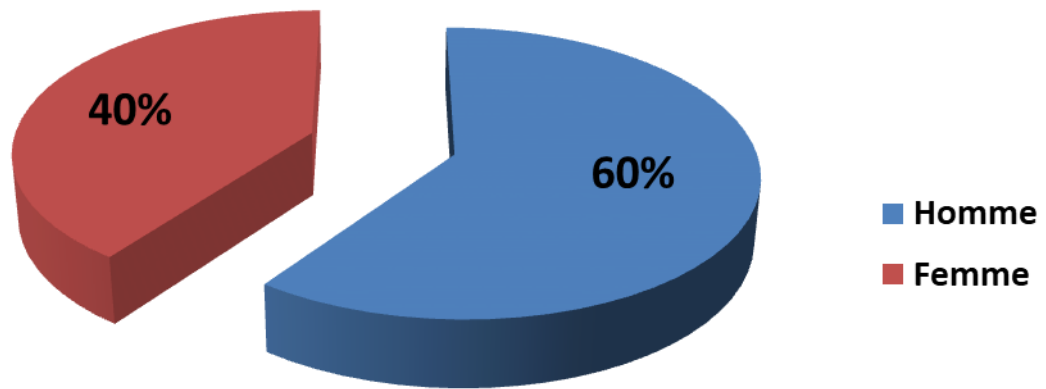


Figure 19: Répartition du sexe de nos patients

3. Age :

L'âge moyen global de nos patients au début du traitement par IVT de Bevacizumab était de 34,45.

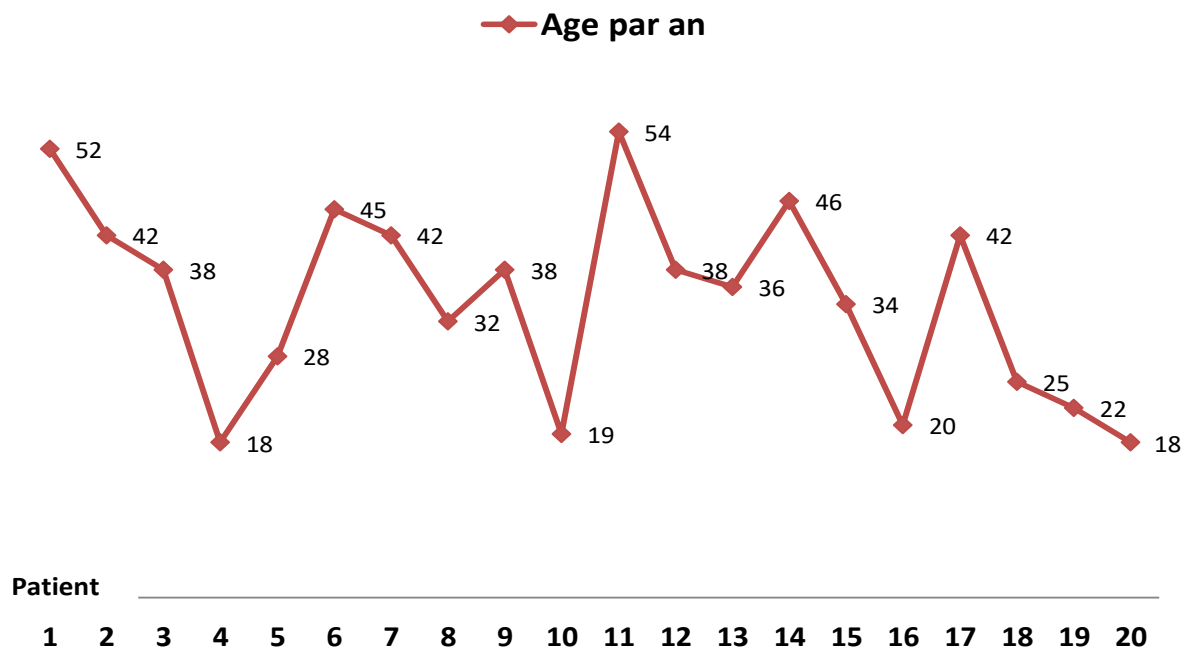


Figure 20: Répartition de l'âge de nos patients

4. Etiologies :

Les pathologies les plus fréquemment retrouvées dans notre étude étaient la maladie de Behçet, les uvéites intermédiaires idiopathiques, l'arthrite juvénile idiopathique, suivi en deuxième rang par la sarcoïdose, la maladie de VKH et la SEP.

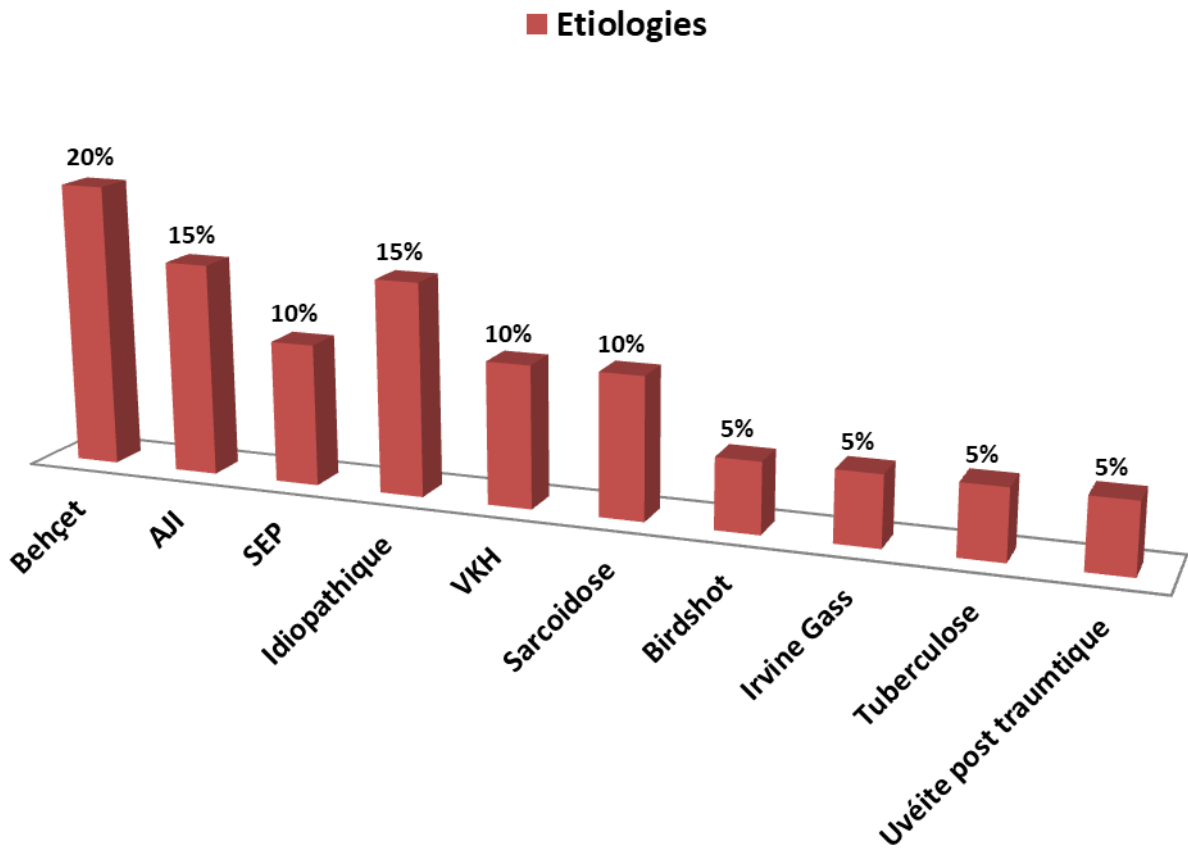


Figure 21: Répartition des étiologies

5. Site anatomique de l'uvéite :

L'œdème maculaire a été retrouvé dans 45% des cas dans l'uvéite postérieure, 30% des cas dans la panuvéite et juste dans 10% des cas dans les autres types d'uvéite.

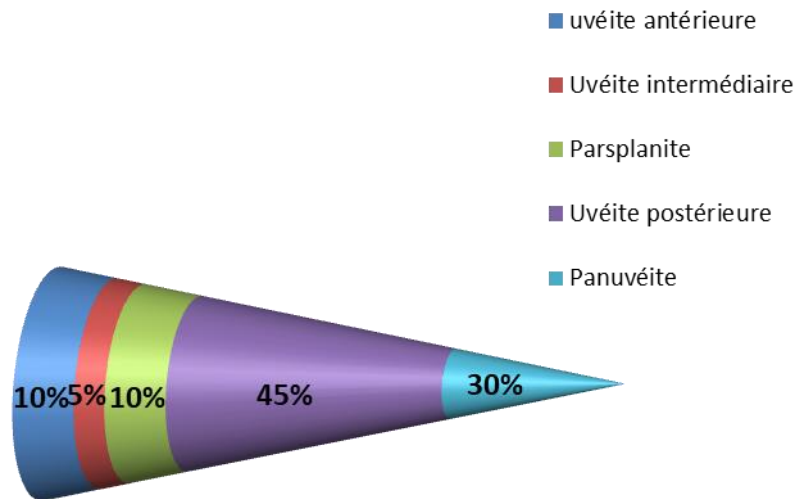


Figure 22: Répartition selon le site anatomique

6. Type d'œdème maculaire :

L'œdème maculaire cystoïde est la forme anatomique la plus fréquemment rencontrée intéressant 70% de nos patients

3 de nos patients avaient un épaissement maculaire diffus sans caractère cystoïde (logettes kystiques) et sans liquide sous rétinien

3 autres patients soit 15% des cas ont présenté un DSR associé à l'augmentation de l'EMC (Epaisseur maculaire centrale)

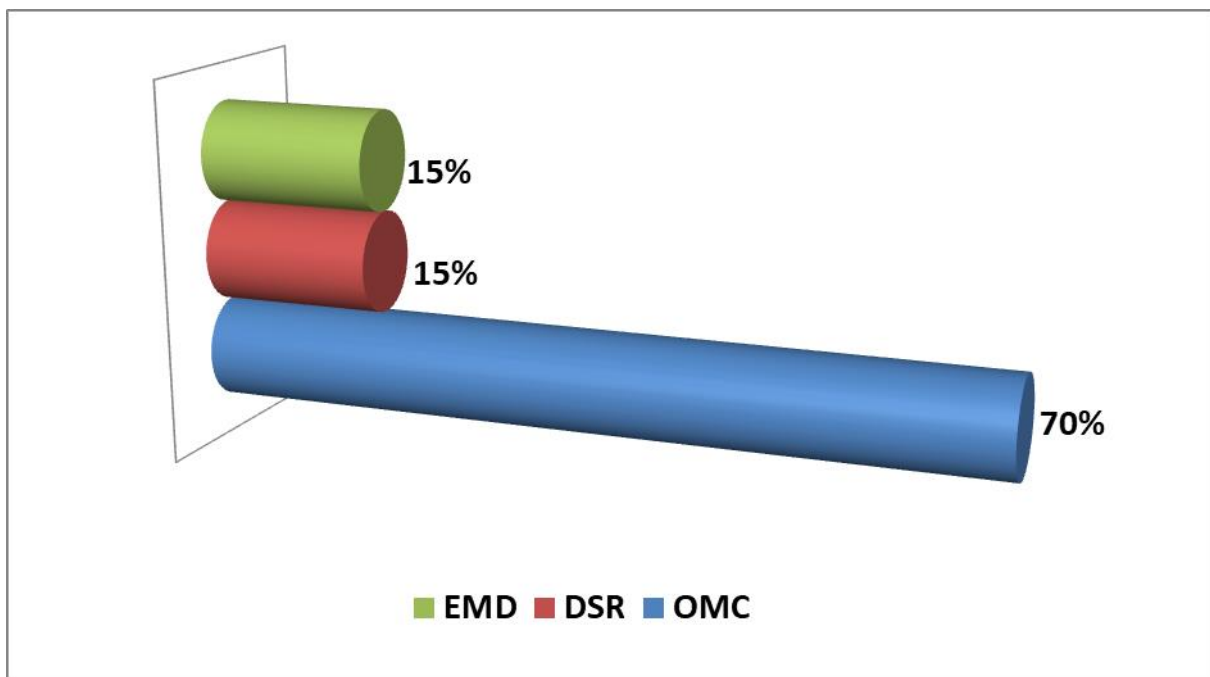


Figure 23: Répartition des OM en fonction de leurs caractéristiques anatomiques

7. Ancienneté de l'OM et traitement reçu :

80% de nos patients ont reçu au moins 3 mois avant l'IVT de Bevacizumab un bolus de méthylprédnisolone relayé par la prédnisolone par voie orale suivi ou non d'immunosuppresseur, uniquement 3 de nos patients ont bénéficié d'injections locorégionales de CTC (sous conjonctivale, sous ténoniennes et IVT), il n'y a qu'un seul patient qui s'est contenté d'une injection topique associée à l'IAC orale (Irvine Gass).

Patient	Sexe	Age	Etiologie	Ancienneté de l'OM	Traitement reçu <3mois d'IVT
1	H	38	Behçet	6 mois	Bolus de CTC + Azathioprine
2	F	42	SEP	4mois	Bolus de CTC 3j
3	H	52	Idiopathique	7 mois	Injection sous conjonctivale CTC
4	H	18	AJI	6mois	Bolus de CTC + relais per os
5	H	28	Behçet	9 mois	Bolus de CTC + relais per os
6	F	45	Sarcoïdose	9mois	Bolus de CTC + relais per os
7	H	42	Rétinite virale	12 mois	Bolus de CTC sous couverture Antivirale
8	F	32	VKH	18 mois	Bolus de CTC 5j + relais per os + cyclophosphamide
9	F	38	SEP	5mois	Bolus de CTC 3j
10	H	19	AJI	6 mois	Bolus de CTC + relais per os
11	H	54	Irvine Gass	14 mois	AINS topique + Acétazolamide per os
12	H	38	Idiopathique	7 mois	Injection sous ténonienne CTC
13	H	36	Behçet	9 mois	Bolus de CTC + relais per os
14	F	46	VKH	20 mois	Bolus de CTC + relais per os
15	F	34	Idiopathique	7 mois	Bolus de CTC + relais per os
16	H	20	AJI	9 mois	IVT de triamcinolone
17	F	42	Sarcoïdose	12 mois	Bolus de CTC + relais per os
18	H	25	Behçet	9 mois	Bolus de CTC + relais per os + Azathioprine
19	F	22	Birdshot	10 mois	Bolus de CTC + relais per os
20	H	18	Uvéite post traumatique	9 mois	Bolus de CTC + relais per os

Tableau 5: Ancienneté de l'œdème maculaire et les traitements reçus au minimum 3 mois avant l'IVT de Bevacizumab

B. ANALYSE DE L'EFFICACITE :

1. Analyse de l'efficacité sur l'acuité visuelle :

Patient	AV pré IVT	AV à 1mois d'IVT	AV à 3 mois	AV à 6 mois	AV à 12 mois
1	0,6	0,5 2 ^{ème} IVT	0,4	0,4 3 ^{ème} IVT	0,1
2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
3	0,7	0,6 2 ^{ème} IVT	0,5 3 ^{ème} IVT	0,4	0,4
4	0,4	0,4	0,4 2 ^{ème} IVT	0,2	0,1
5	0,7	0,6 2 ^{ème} IVT	0,3	0,2	0,2
6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5
7	0,5	0,5	0,5	0,3 2 ^{ème} IVT	0,3
8	0,8	0,8	0,5	0,2	0,2
9	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
10	0,5	0,4 2 ^{ème} IVT	0,4	0,3 3 ^{ème} IVT	0,3
11	1,7	1	0,7 2 ^{ème} IVT	0,5 3 ^{ème} IVT	0,2
12	1,7	0,7	0,6 2 ^{ème} IVT	0,6	0,6
13	0,4	0,4	0,2	0,2 2 ^{ème} IVT	0,2
14	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
15	1,7	1 2 ^{ème} IVT	0,9 3 ^{ème} IVT	0,8	0,8
16	0,3	0,3	0,2 2 ^{ème} IVT	0,1	0,1
17	1,7	0,9 2 ^{ème} IVT	0,9	0,9	0,9
18	0,3	0,3	0,3	0,2 2 ^{ème} IVT	0,1
19	0,4	0,4	0,4	0,4	0,2
20	0,8	0,8	0,7	0,5 2 ^{ème} IVT	0,1

Tableau 6: AV en LogMar des patients traités et retraité par IVT de Bevacizumab au cours d'un suivi de 1 an

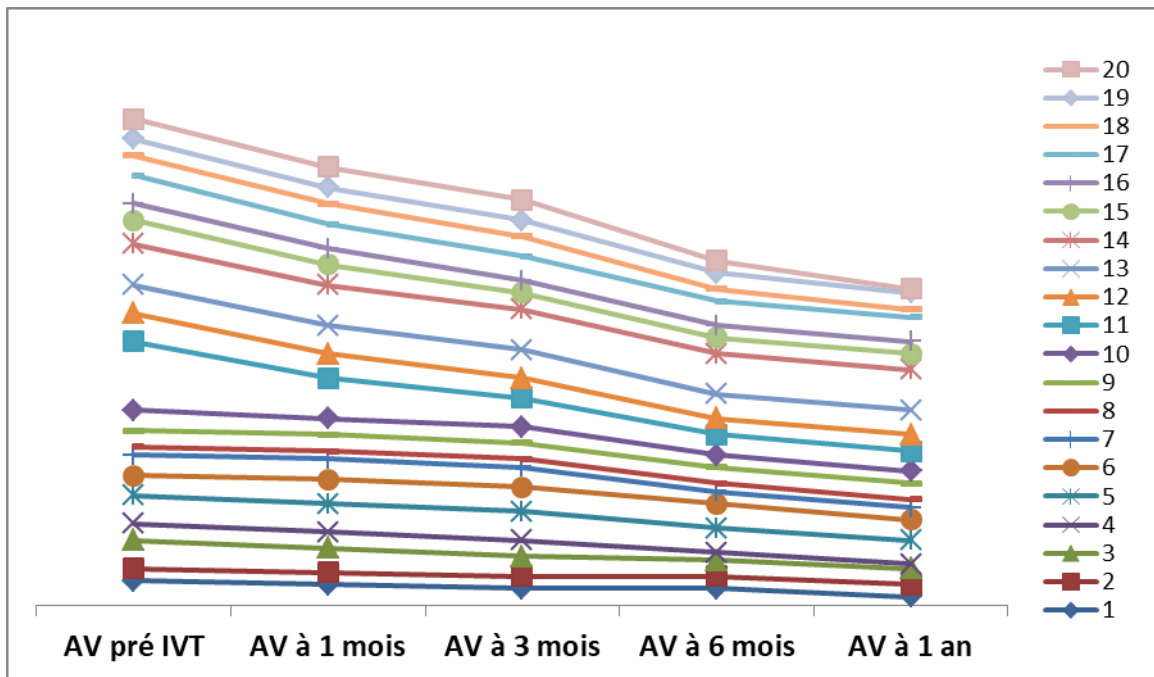


Figure 24: Gain d'AV en LogMar au fil d'une année de suivi.

L'analyse a montré que la probabilité d'amélioration de l'AV augmentait significativement à partir de la 12^{ème} semaine et atteignait 70 % à 24 semaines.

L'acuité visuelle en logMAR moyenne initiale était de 0,78. À 1 an, l'acuité visuelle en logMAR moyenne était de 0,57

16 patients (80%) avaient présenté un gain d'AV d'au moins d'une ligne lors de leur dernière consultation (12 mois)

4 de nos patients soit 20% des cas n'ont montré aucune amélioration de leur acuité visuelle durant toute l'année de suivi

L'amélioration de l'AV d'au moins deux ligne à 12, 24 semaines et à 1 an après l'une ou les injections étaient de 45 %, 60 % et 80% respectivement, comme le montre le tableau 6.

Le meilleur gain d'acuité visuelle a été obtenu à 1 an de suivi

Après un minimum de 4 semaines, un retraitement a été réalisé chez les patients qui ont présenté une réponse positive après la première IVT de Bevacizumab, définie comme une augmentation d'au moins une ligne d'AV.

8 patients ont reçu une deuxième IVT de Bevacizumab soit 40% des cas et uniquement 5 patients qui ont eu 3 IVT de Bevacizumab soit 25% des cas

Les patients qui n'ont pas répondu favorablement à l'IVT n'ont pas eu de deuxième injection.

Le patient 6 a présenté une dégradation de l'AV dans l'œil injecté à 1 mois d'IVT, cela a été attribué au développement d'une membrane épirétinienne avec traction évidente ayant nécessité une vitrectomie avec pelage de la membrane. (Figure 28)

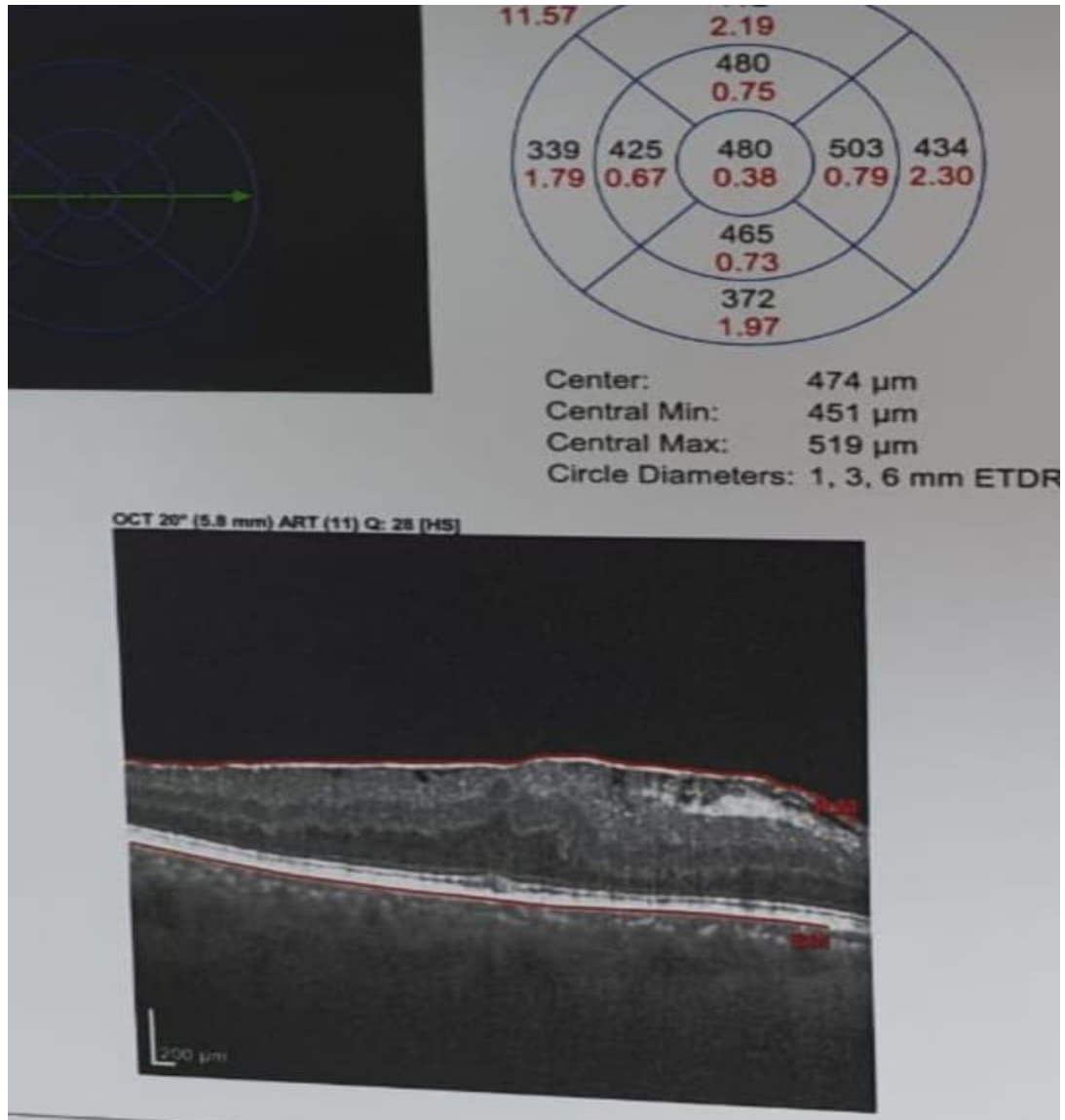


Figure 25: Patient 6 ayant développé une MEM au cours du suivi

2. Analyse de l'efficacité sur l'épaisseur maculaire centrale (EMC) en μm

Patient	EMC pré IVT	EMC à 3 mois	EMC à 6 mois	EMC à 1an
1	646	328	315	179
2	334	230	236	229
3	473	460	390	355
4	330	300	288	251
5	469	380	230	214
6	480	480	480	480
7	664	550	500	350
8	514	520	316	258
9	232	232	232	232
10	550	489	347	296
11	580	470	360	232
12	728	704	693	676
13	364	360	340	203
14	1122	1123	1123	1122
15	795	675	593	521
16	340	235	235	235
17	937	937	935	935
18	343	312	279	216
19	461	403	403	211
20	669	498	300	204

Tableau 7: Evolution de l'EMC au cours de la période de suivi

Un changement statistiquement significatif de l'épaisseur maculaire moyenne a été observé au cours du suivi :

65% de nos patients avaient un EMC inférieur à $300\mu\text{m}$ à 1an de suivi et 55% avaient un EMC inférieur à $250\mu\text{m}$.

Deux patients avaient une épaisseur maculaire accrue et stable après 1 an de suivi (Patients 14 et 17 qui avaient respectivement une EMC à 1122 et $935\mu\text{m}$) (Figures 41,44)

L'EMC moyenne initialement était de $546,55\mu\text{m}$. A 1 an de suivi, l'EMC était de $369,95\mu\text{m}$

L'amélioration de l'EMC était statistiquement significative aux suivis à 3 mois et à 1 an.

On note une réduction d'au moins 60 μm ou plus à 3 mois de suivi, A un an de suivi, la réduction de l'EMC était d'au moins 100 μm et ceci concerne 65% de nos patients.

Nos résultats démontrent statistiquement à la fois une amélioration significative de l'AV de 0,4 logMAR soit 3 lignes à l'échelle de Monoyer et une réduction de l'EMC de 60 μm jusqu'à 100 μm voire plus à 1 an.

L'AV n'était pas strictement corrélée à l'EMC. Prenant les exemples des patients 2, 19 et 20 qui avaient des épaisseurs maculaires centrales normales pourtant leur acuité visuelle (respectivement 0,2, 0,2 et 0,1 logMAR) est restée inférieure à 0logMar soit 10/10 en Monoyer.

Un exemple de réponse positive au Bevacizumab chez les patients (1,2, 4, 5, 11, 13, 16, 18, 19, 20), est présenté sur les Figures (29, 30, 32, 33, 38, 40, 43, 45, 46, 47)

Aucun effet indésirable oculaire ou systémique significatif à l'IVT de Bevacizumab n'a été observé dans notre étude :

Aucun patient n'a présenté une hypertonie oculaire ni d'endophtalmie après l'injection.

Il n'y avait pas de signes de rechute d'uvéïte après l'injection attribuable au Bevacizumab.

Et aucun événement thromboembolique n'a été enregistré chez nos patients pendant toute la période de suivi.

Les résultats de l'AV et de l'EMC étaient bons chez les patients plus jeunes (Patient 1 par exemple), et/ou présentant des œdèmes maculaires cystoïdes dont l'épaisseur ne dépasse pas les 400 μm et dont l'intégrité de la ligne des photorécepteurs est respectée.

Patient 1

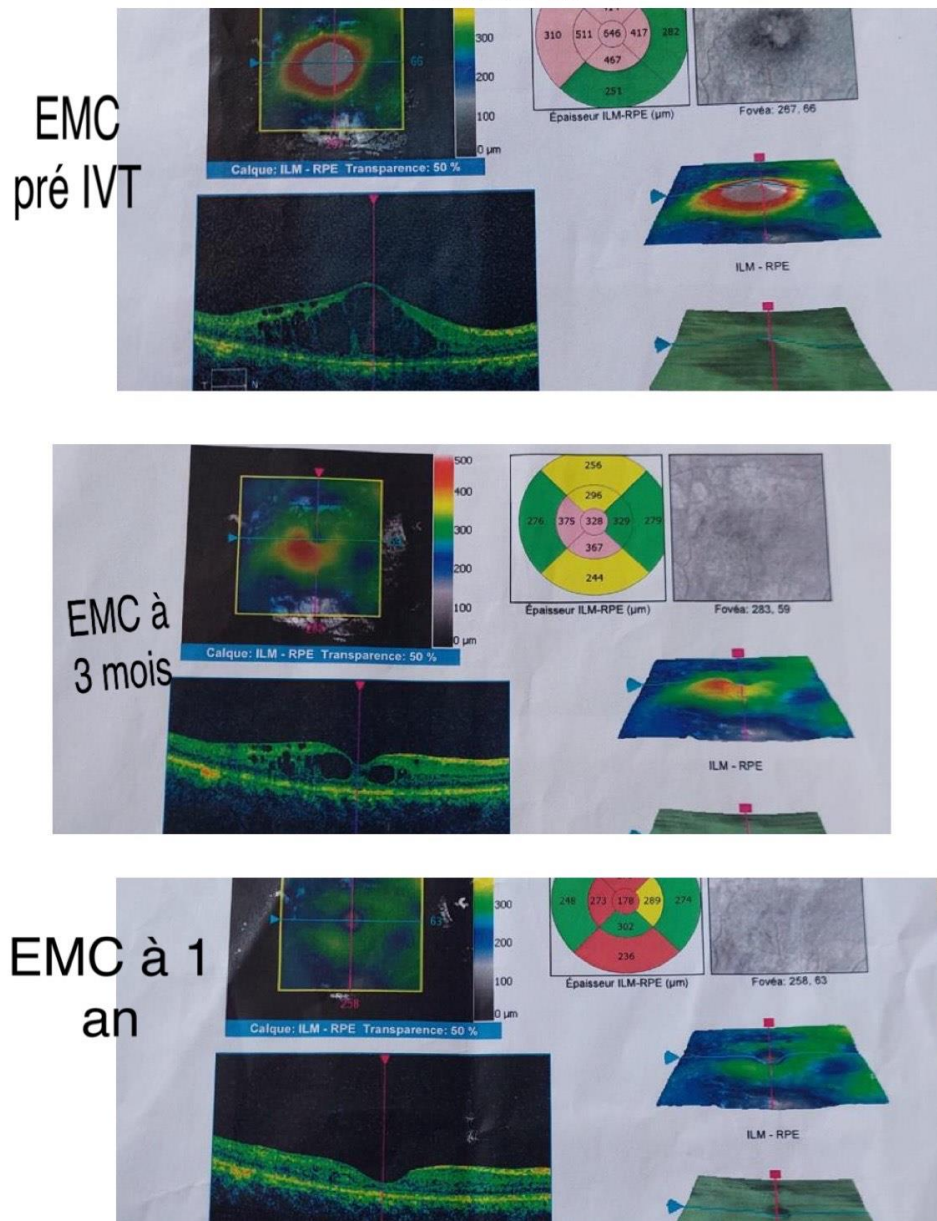
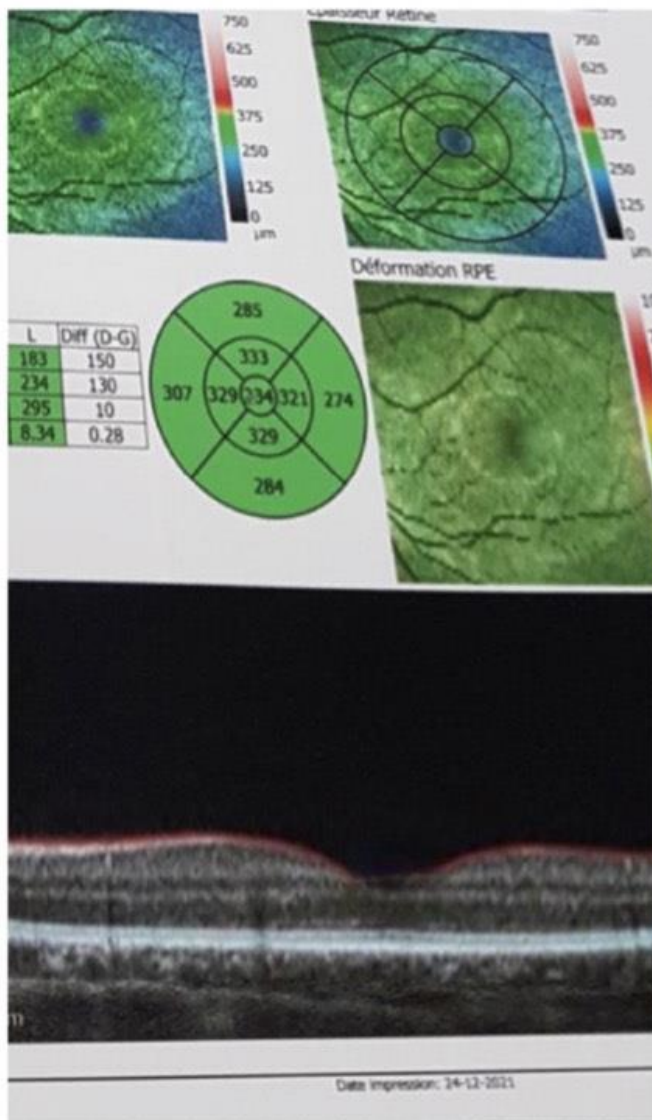
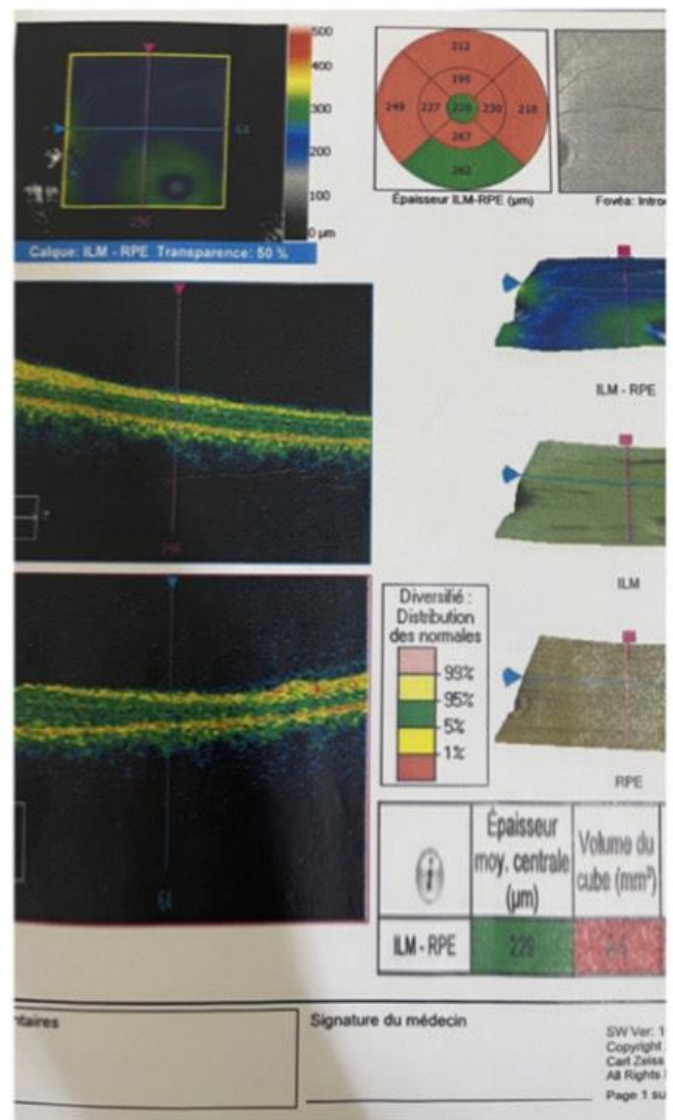


Figure 26 : Evolution de l'épaisseur maculaire centrale (EMC) chez le patient 1



EMC pré IVT



EMC à 1 an de suivi

Patient 2

Figure 27: Evolution de l'EMC chez le patient 2

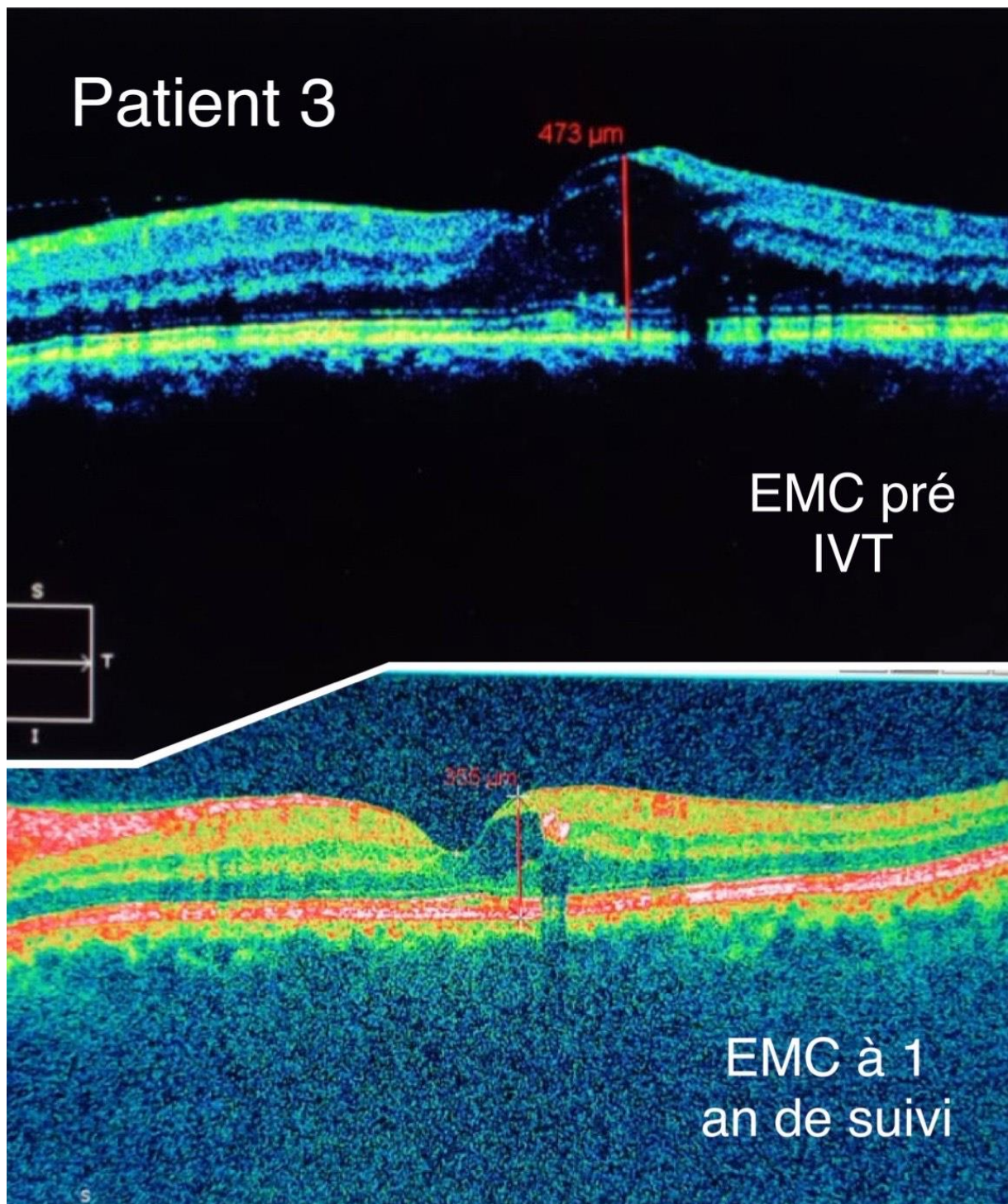
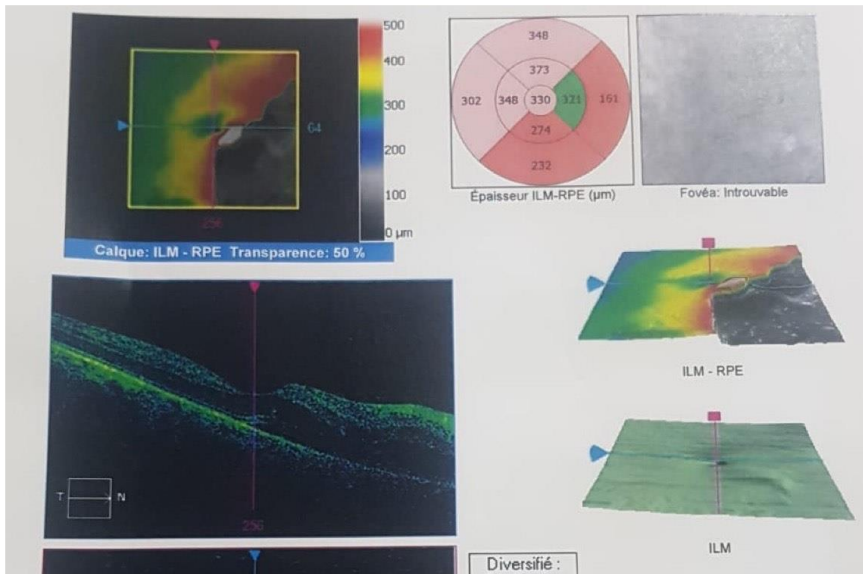


Figure 28: Evolution de l'EMC chez le patient 3



EMC à
1an

Patient 4

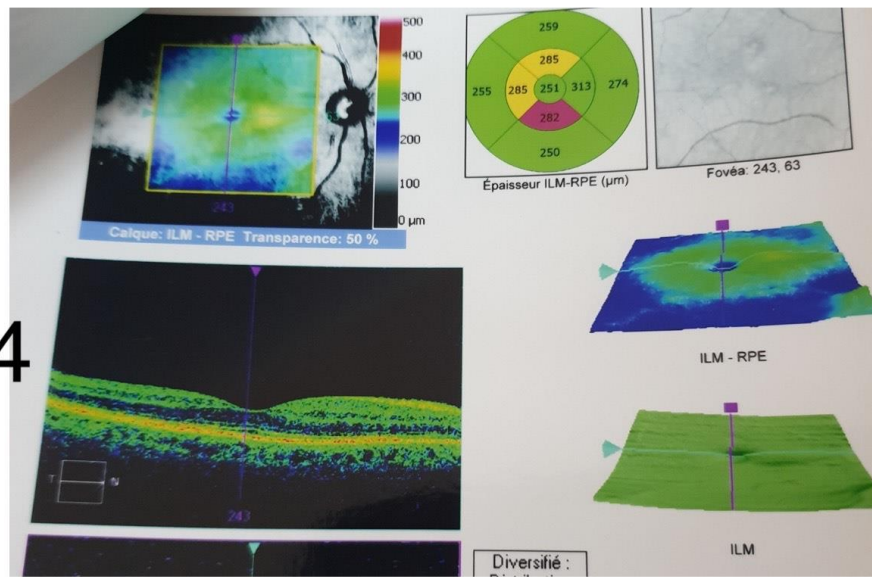
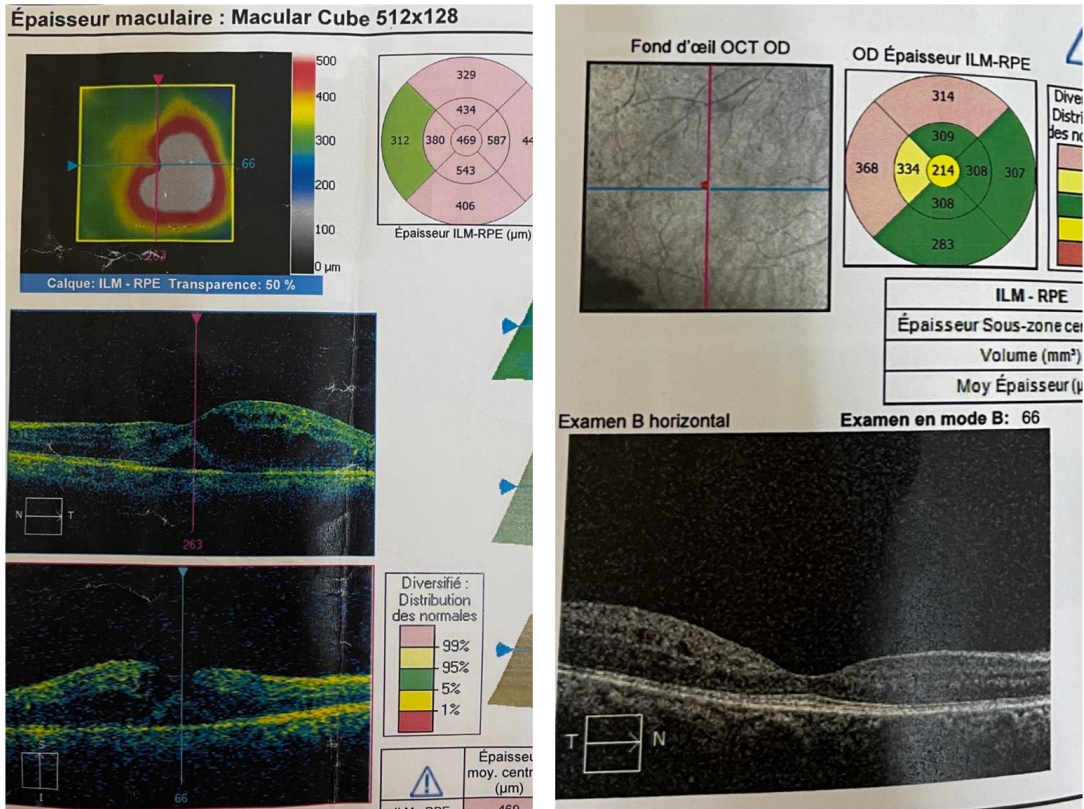


Figure 29: Evolution de l'EMC chez le patient 4

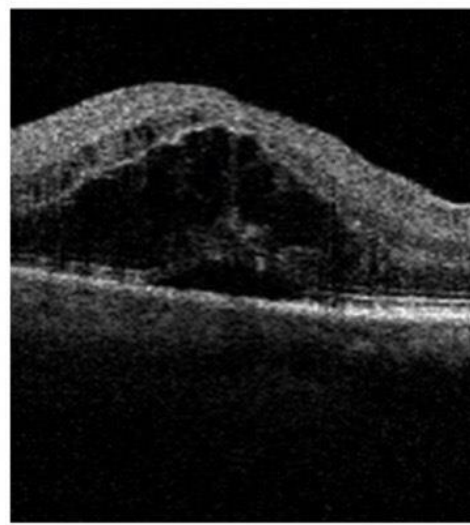
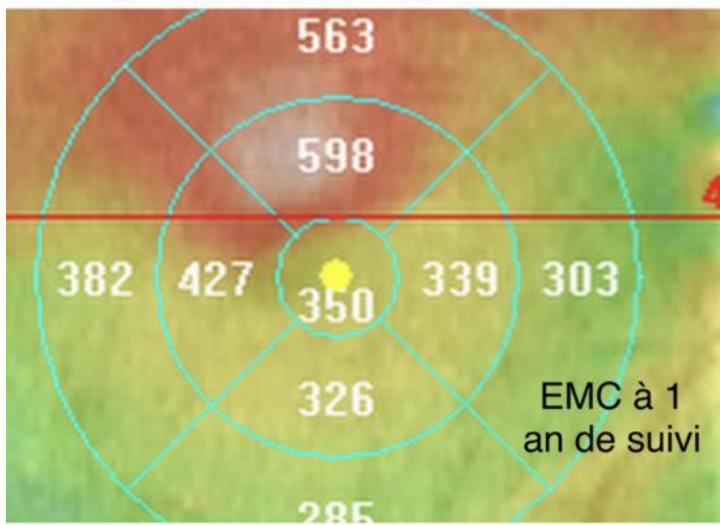
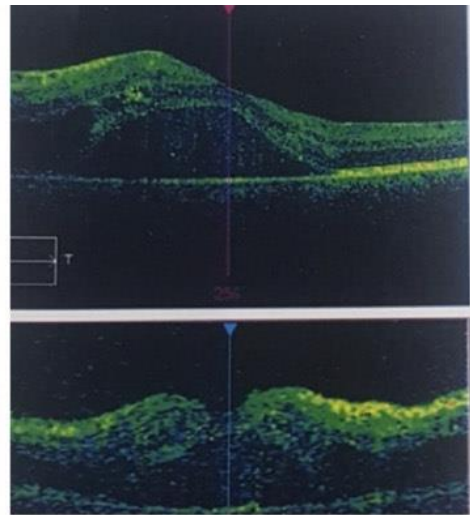
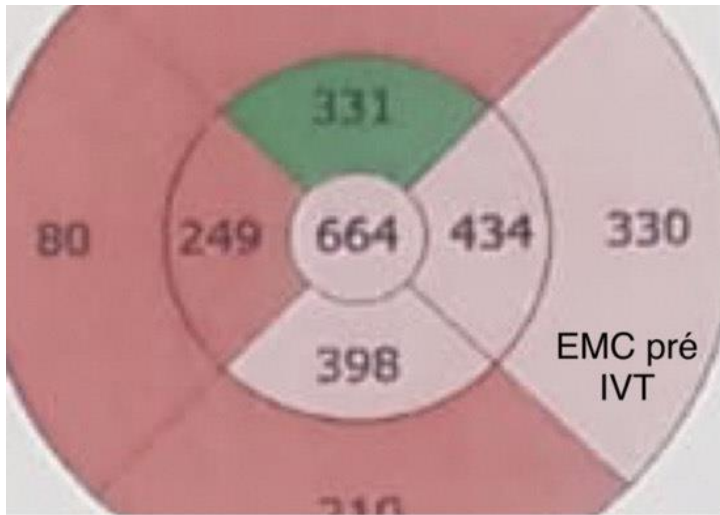


EMC pré IVT

EMC à 1an de suivi

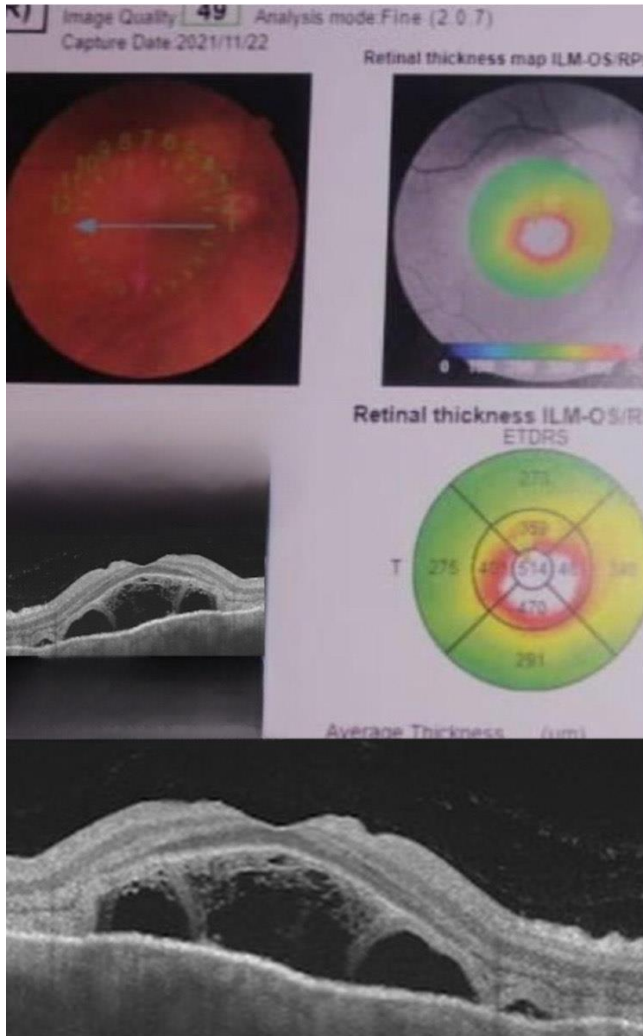
Patient 5

Figure 30: Evolution de l'EMC chez le patient 5

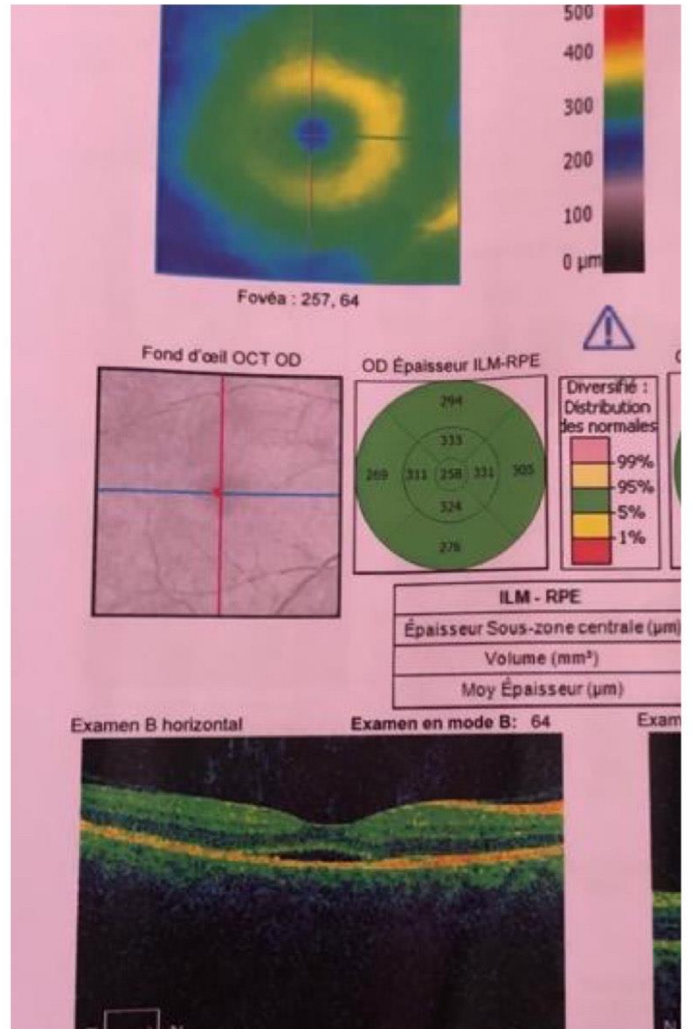


Patient 7

Figure 31: Evolution de l'EMC chez le patient 7



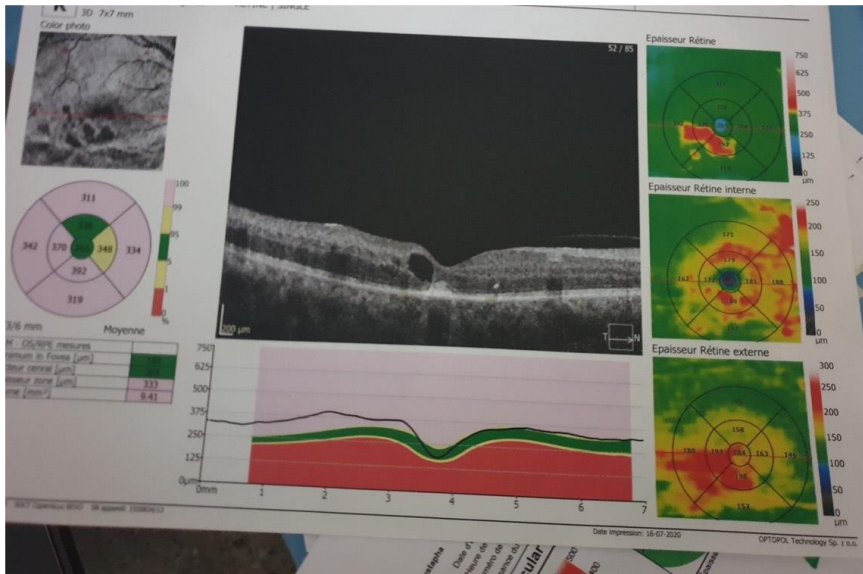
EMC pré IVT



EMC à 1 an

Patient 8

6Figure 32: Evolution de l'EMC chez le patient 8



EMC pré
IVT

EMC post
IVT

Patient 9

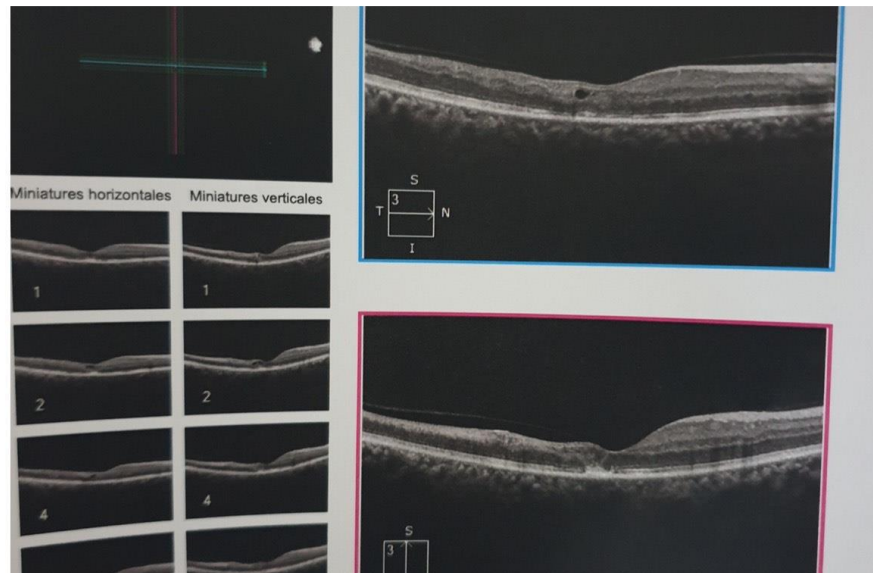
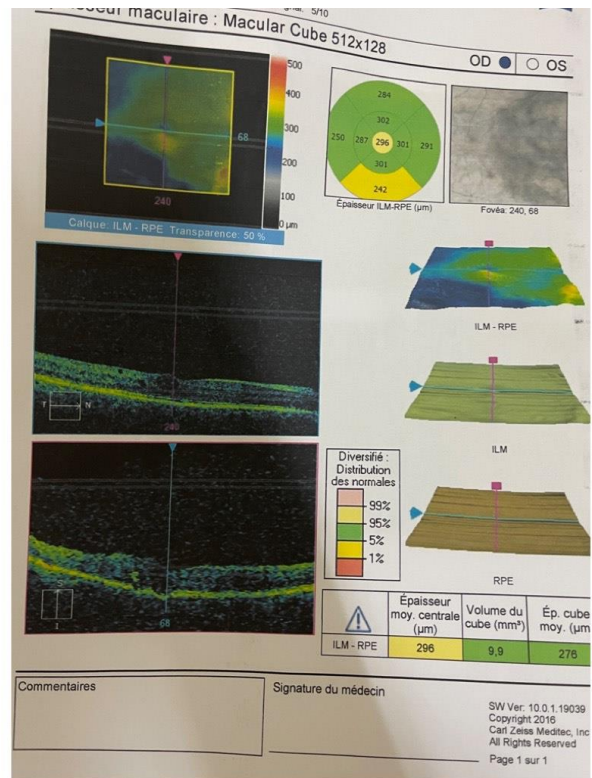
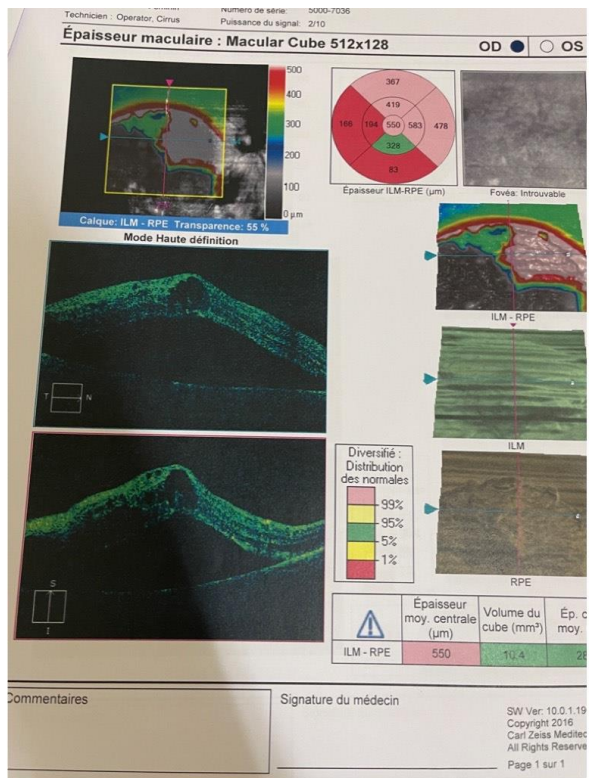


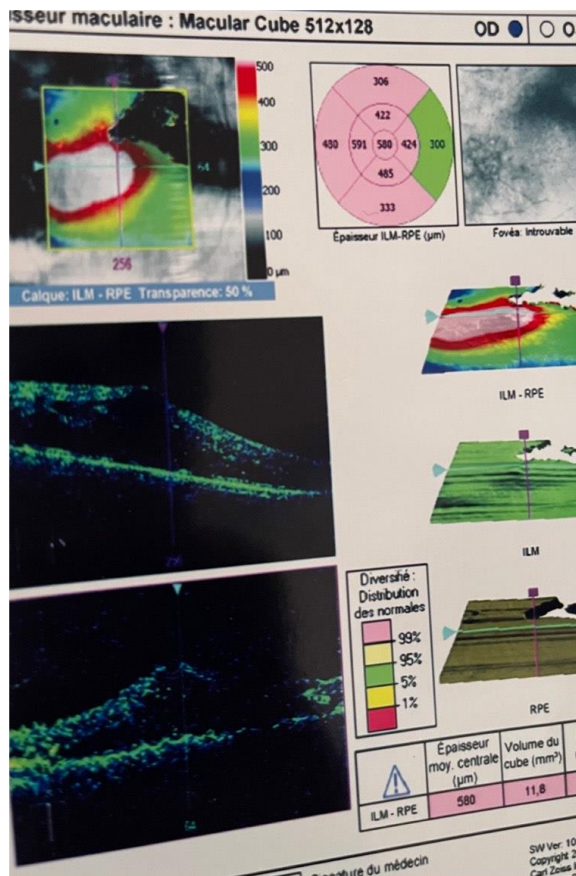
Figure 33: Evolution de l'EMC chez le patient 9



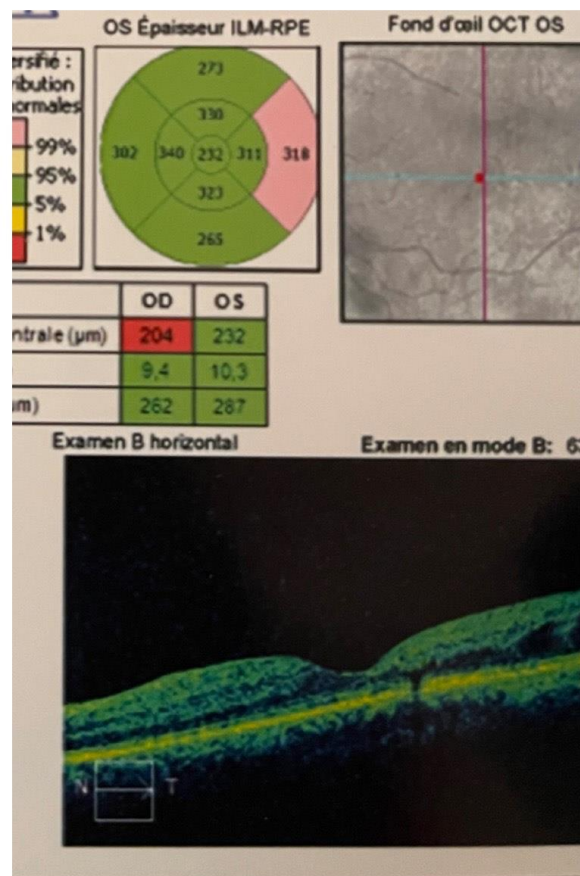
EMC pré IVT EMC à 1 an de suivi

Patient 10

Figure 34: Evolution de l'EMC chez le patient 10



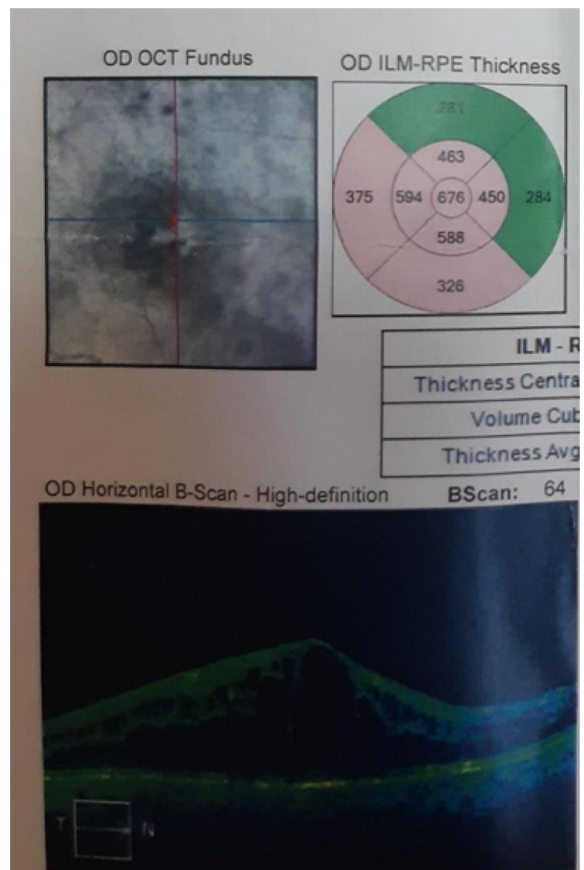
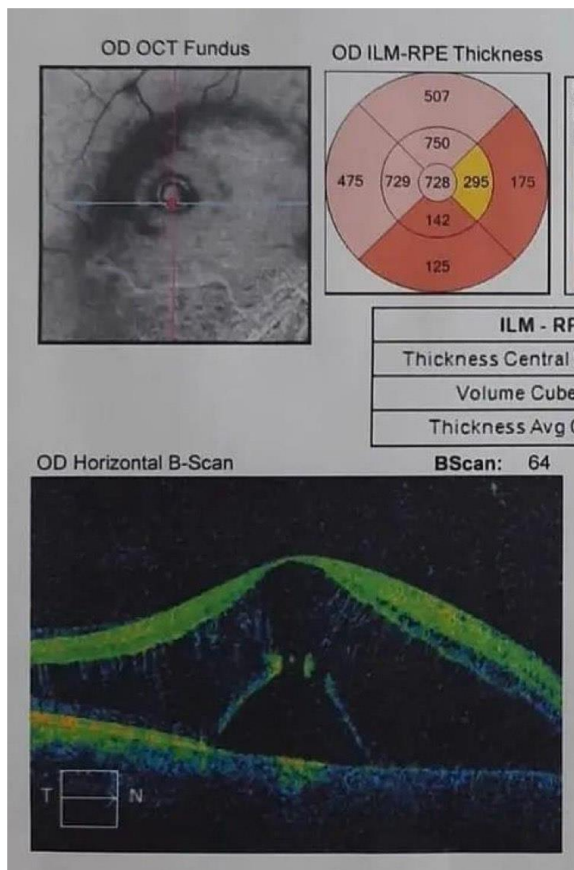
EMC pré IVT



EMC à 1 an de suivi

Patient 11

Figure 35: Evolution de l'EMC chez le patient 11

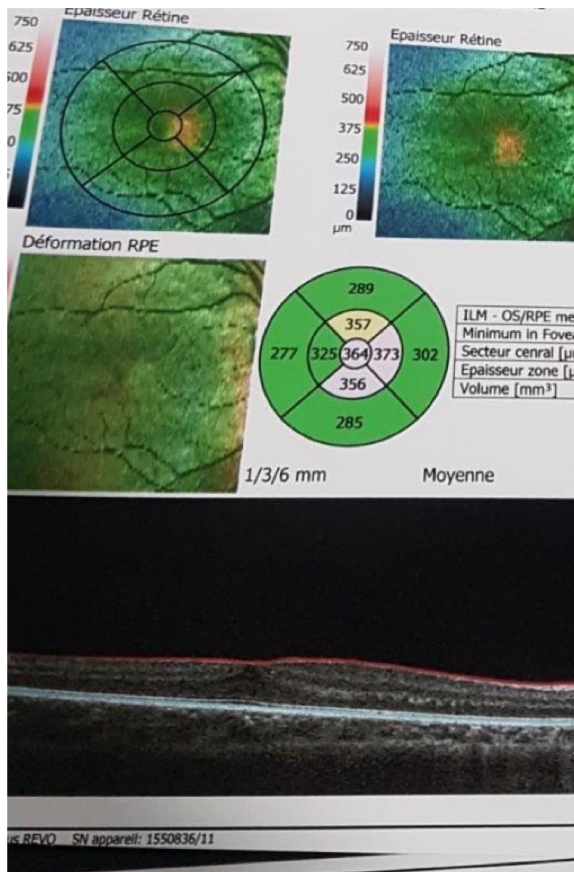


EMC pré IVT

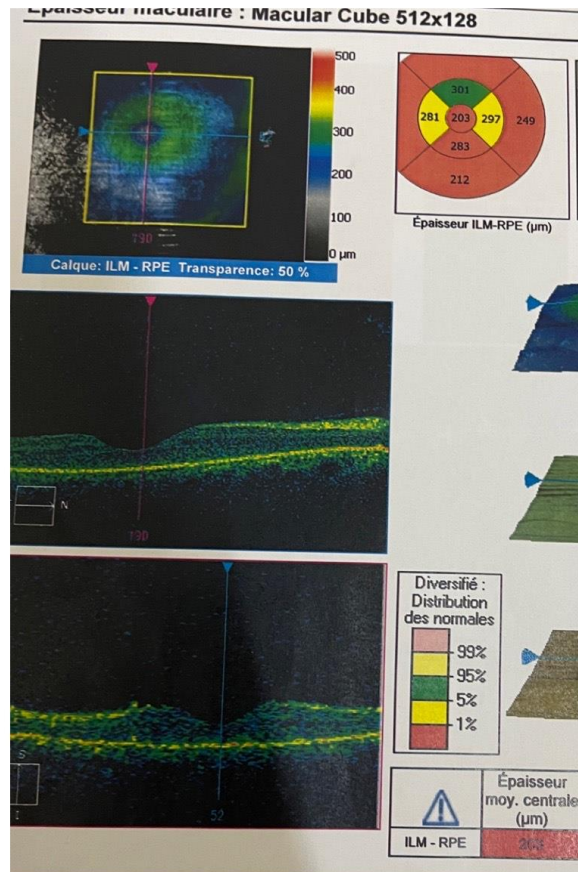
EMC à 1 an de suivi

Patient 12

Figure 36: Evolution de l'EMC chez le patient 12



EMC pré IVt



EMC à 1 an de suivi

Patient 13

Figure 37: Evolution de l'EMC chez le patient 13

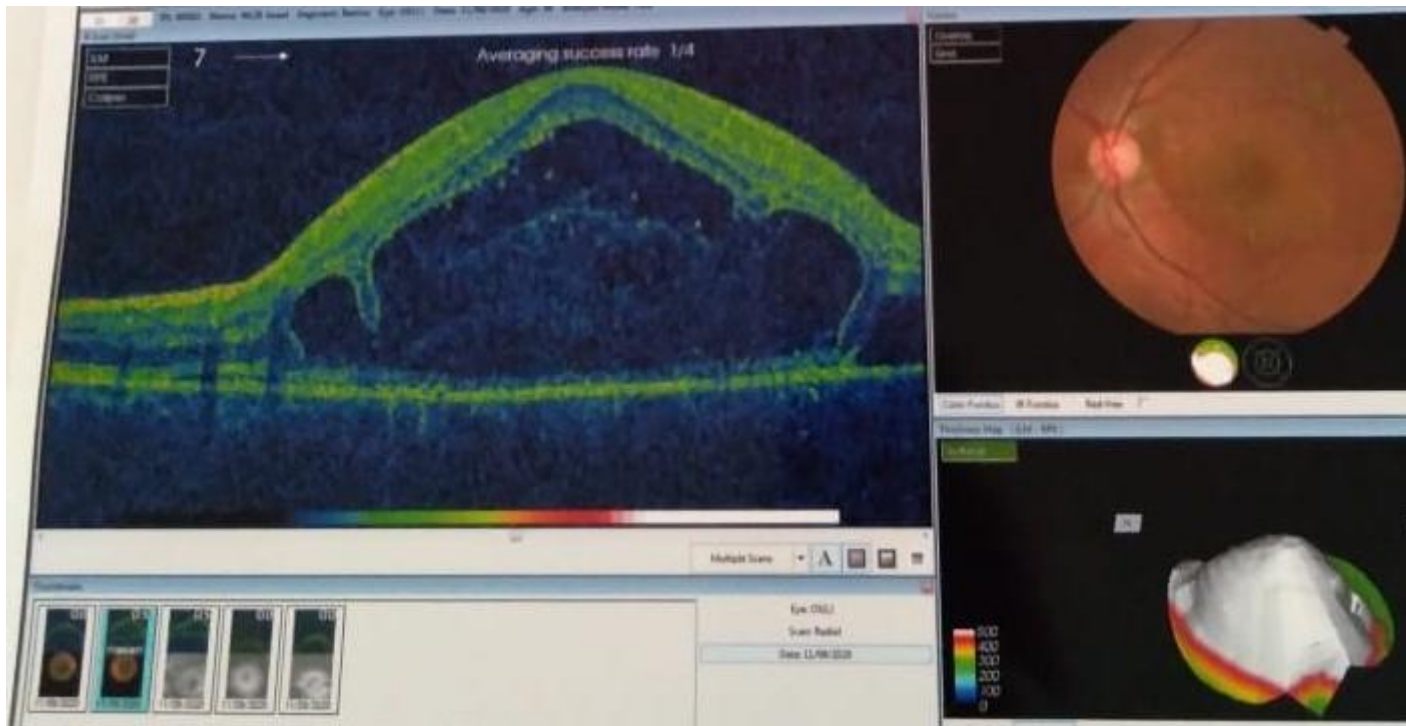


Figure 38: EMC chez le patient 14

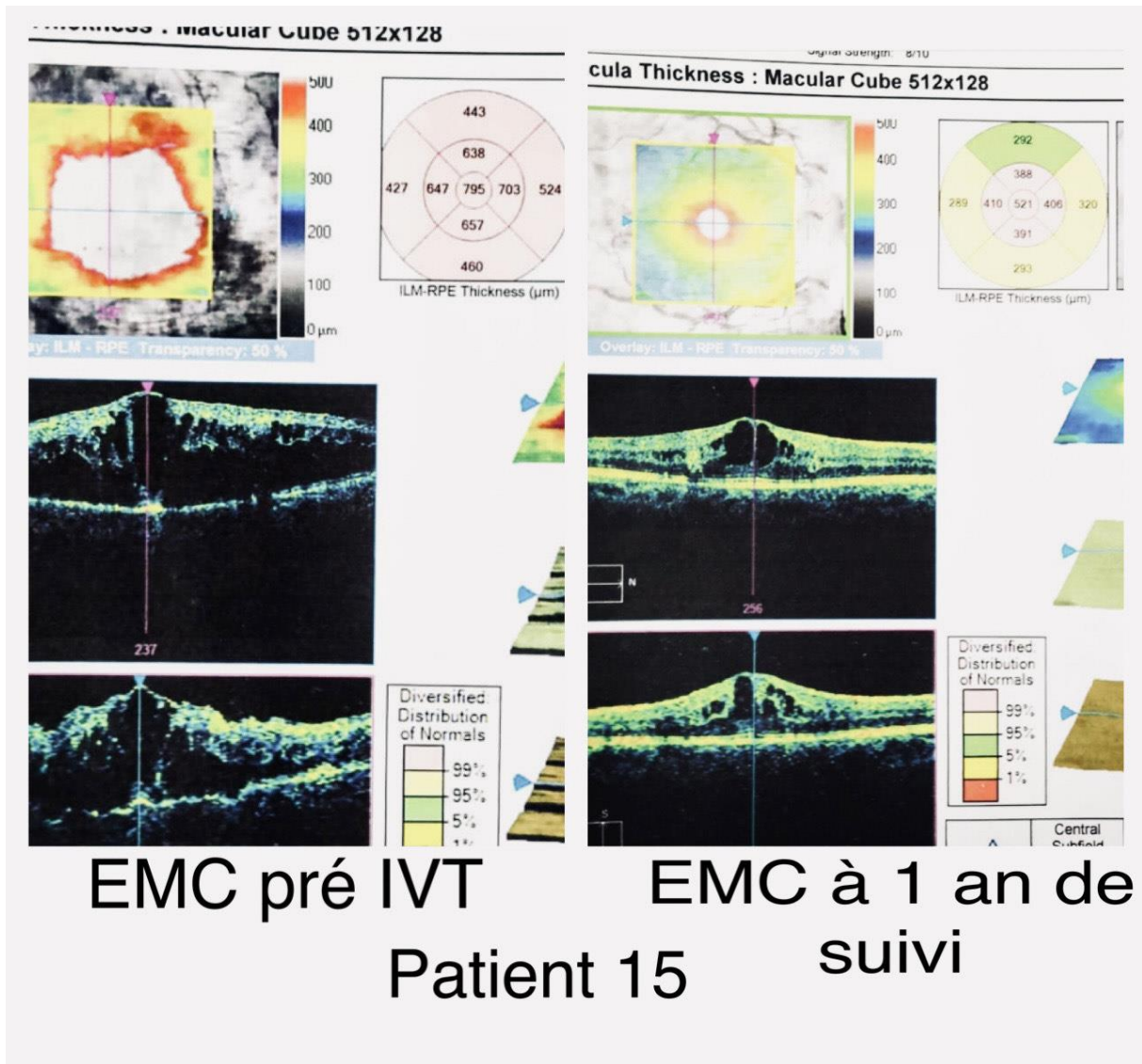


Figure 39: Evolution de l'EMC chez le patient 15

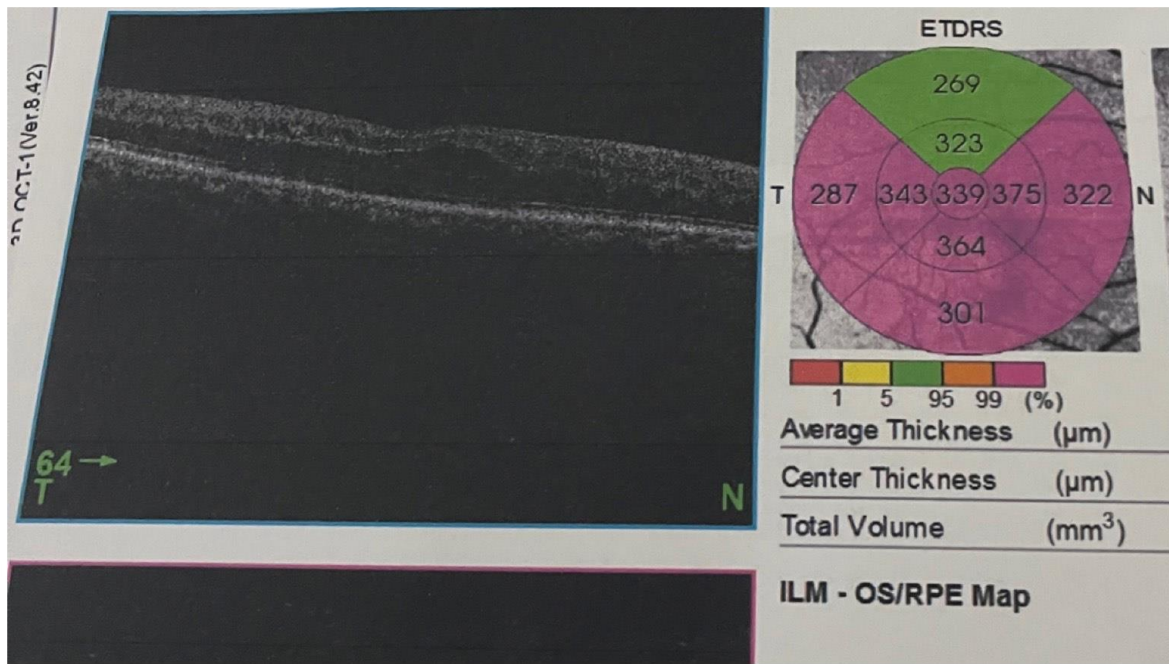


Figure 40: Evolution de l'EMC chez le patient 16

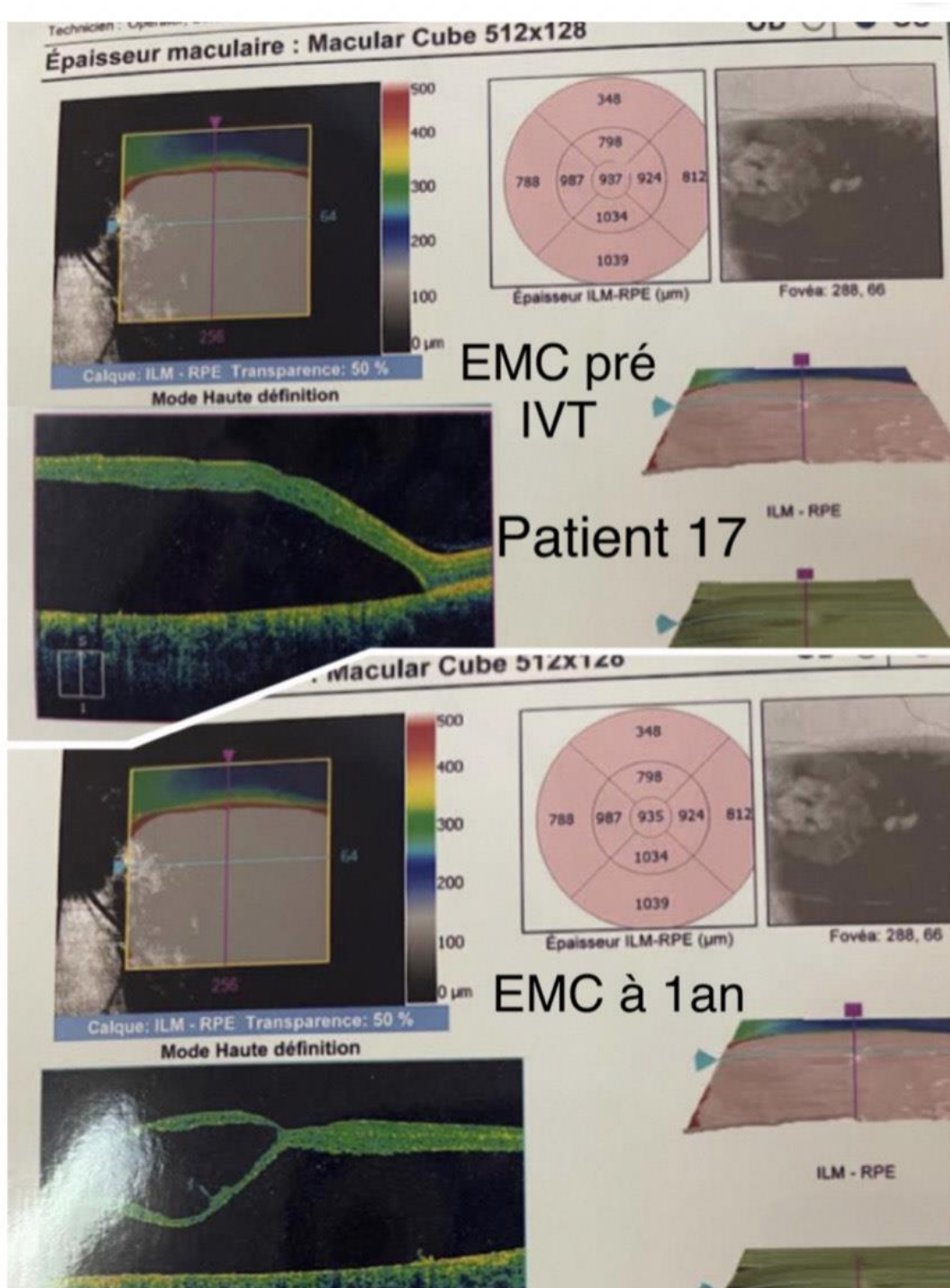
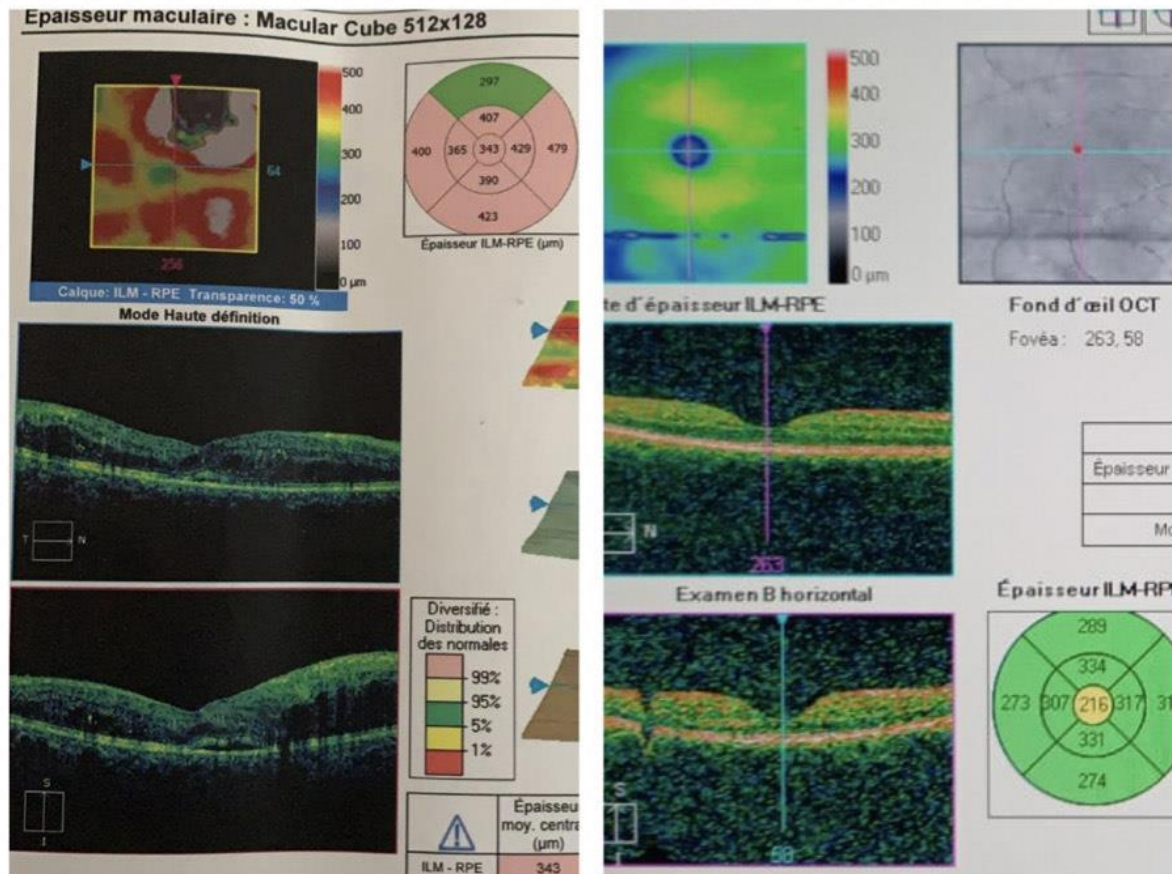


Figure 41: Evolution de l'EMC chez le patient 17

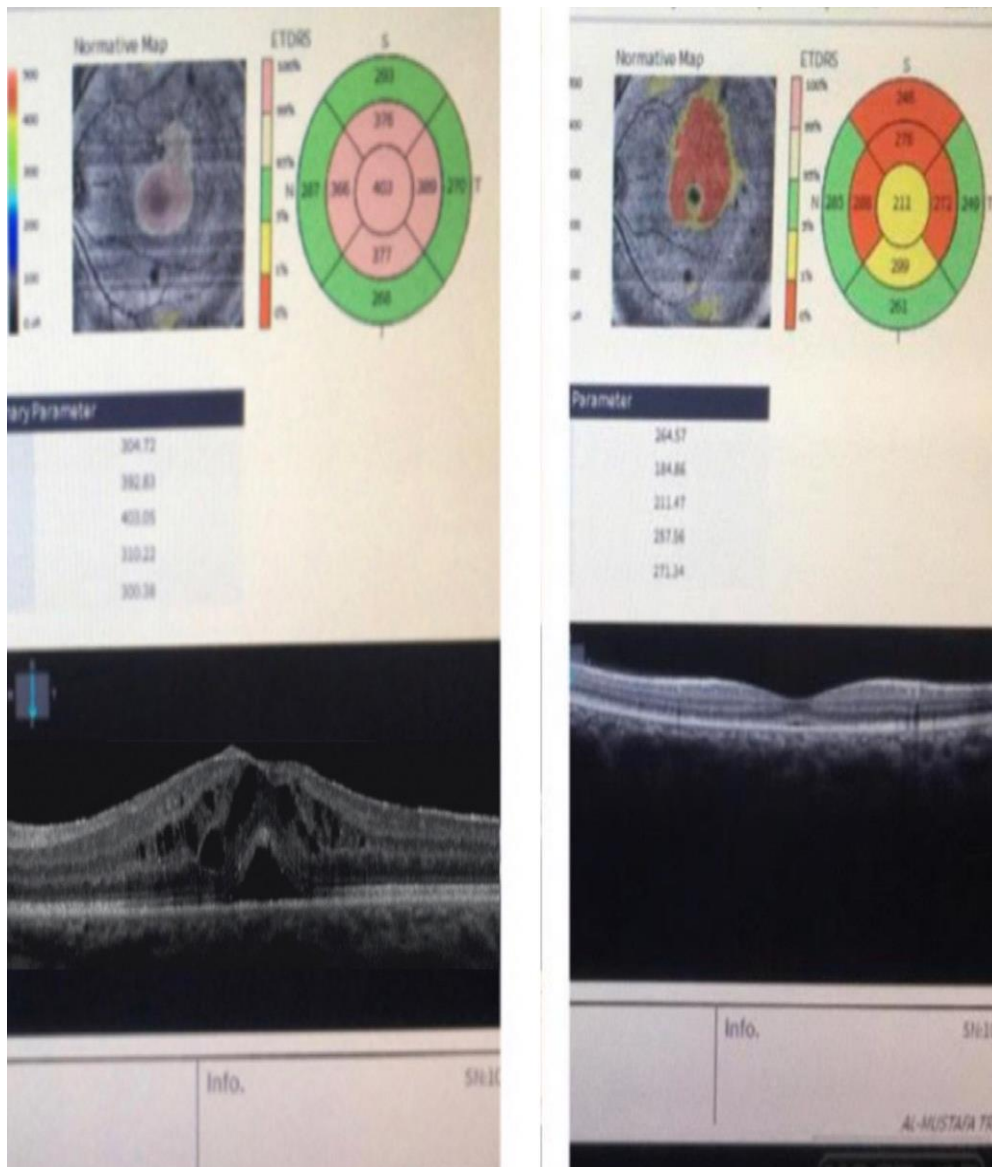


EMC pré IVT

EMC à 1 an de suivi

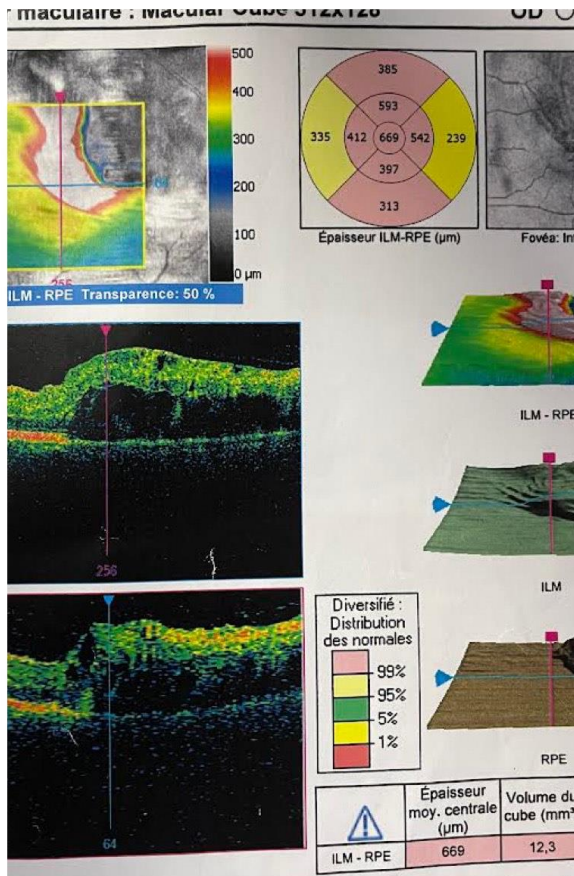
Patient 18

Figure 42: Evolution de l'EMC chez le patient 18

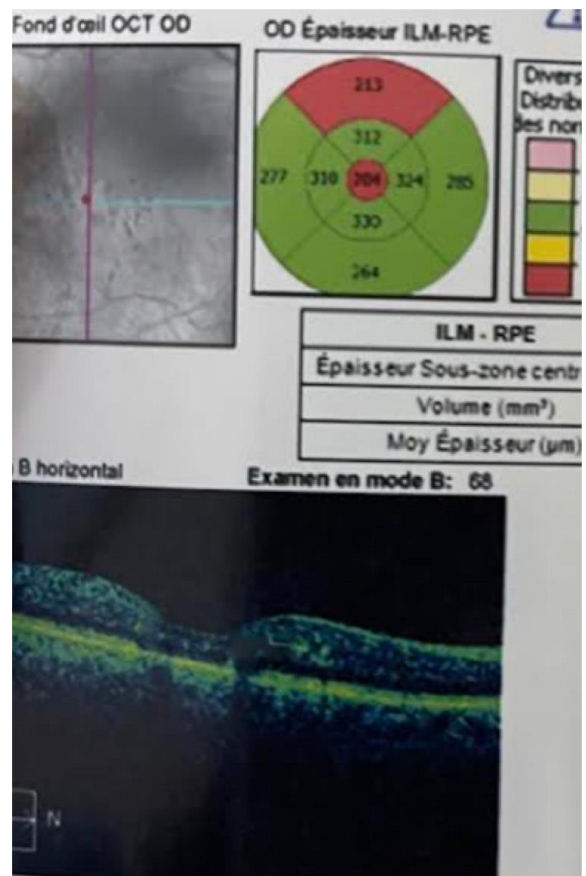


EMC pré IVT EMC à 1 an
Patient 19

Figure 43: Evolution de l'EMC chez le patient 19



EMC pré IVT



EMC à 1 an de suivi

Patient 20

Figure 44: Evolution de l'EMC chez le patient 20



Les résultats fonctionnels et anatomiques du traitement de l'œdème maculaire uvéitique par IVT de Bevacizumab, varient entre les études publiées. Les différences dans la pathogenèse de l'œdème maculaire uvéitique peut expliquer les différences de réponse au traitement anti-VEGF. (46)

Cordero Coma et al ont traité 13 yeux de 13 patients présentant un OM secondaire à une uvéite, responsable d'une baisse d'acuité visuelle importante, résistant aux traitements médicaux notamment l'utilisation initiale d'anti-inflammatoires systémiques, régionaux et/ou des injections intravitréennes d'acétonide de triamcinolone. L'utilisation du Bevacizumab intra vitréen a donné des résultats encourageants, avec une amélioration visuelle chez 62% des patients après une seule IVT de Bevacizumab ainsi qu'une amélioration de l'épaisseur maculaire centrale. Leur étude a démontré que la probabilité d'amélioration de l'AV augmentait progressivement à partir de 6 semaines et atteignait 81 % à 14 semaines. (46)

Selon **Cordero Coma et al**, l'injection intravitréenne de Bevacizumab dans l'OM secondaire à une uvéite présente plusieurs avantages par rapport à l'injection intravitréenne de corticoïdes, il est beaucoup moins susceptible de provoquer une cataracte ou un glaucome. Il est préparé dans une solution sans conservateur, sans aucun composant connu pouvant être nocif pour la rétine. Il est optiquement clair, et aucun patient dans cette étude ne se plaignait de corps flottants après l'IVT de Bevacizumab. (46) Cependant, le Bevacizumab présente certains inconvénients potentiels, plus particulièrement son action anti-inflammatoire limitée et sa demi-vie probablement beaucoup plus courte dans le vitré. Dans cette étude, aucun patient n'a eu besoin d'injections répétées, mais le faible nombre de patients inclus et le court recul limitent la capacité à évaluer le besoin de réinjection. (46)

Fine et al ont étudié la corrélation entre l'OM uvéitique et la concentration de VEGF dans l'humeur aqueuse et le plasma des patients atteints d'uvéite. Cette étude transversale a mesuré les concentrations de VEGF par des dosages immuno-enzymatiques dans l'humeur aqueuse chez des patients uvéitiques. Les patients atteints d'uvéite avec OM avaient une concentration d'humeur aqueuse plus élevée et des taux plasmatiques de VEGF inférieurs à

ceux atteints d'uvéïte sans OM. Ainsi, **Fine et al** ont postulé le VEGF comme cible potentielle dans le traitement de l'œdème maculaire uvéïtique. (47)

K Weiss et al ont traité 11 yeux chez neuf patients atteints d'OM uvéïtique traité par IVT de 1,25 mg de Bevacizumab. La dose de 1,25 mg a été utilisée, car les taux intraoculaires de VEGF que **K Weiss** ont détecté dans le vitré des patients atteints d'uvéïte étaient similaires à ceux décrits chez les patients atteints de DMLA exsudative, où 1,25 mg est le dosage le plus souvent utilisé. (48) **K Weiss** ont conclu que l'effet positif du Bevacizumab en intra vitréen n'était que transitoire. Même si neuf yeux ont montré un gain de vision d'au moins deux lignes dans les 2 premières semaines, cependant uniquement trois yeux ont maintenu ce gain visuel au cours de la période de suivi. La réponse positive au retraitement indique que l'effet du Bevacizumab est répétable. Selon **K Weiss**, la limite majeure de cette étude est le petit nombre de patients inclus et que des études plus larges sont justifiées. (48)

RENE A et al, ont étudié et analysé Vingt-neuf yeux de 27 patients présentant un œdème maculaire uvéïtique compliquant une uvéïte d'étiologies diverses, avec un suivi d'un an. Treize patients ont reçu une seule injection intravitréenne de Bevacizumab, six patients ont nécessité une deuxième injection intravitréenne de Bevacizumab, l'acuité visuelle en logMAR moyenne était de 0,42. L'épaisseur maculaire centrale moyenne initiale était de 383,66 µm. A 1 an, l'épaisseur maculaire moyenne était de 294,32. Selon **RENE et al** le succès de l'IVT par Bevacizumab dans le traitement de l'OM uvéïtique dans cette étude est liée au fait que l'uvéïte était en rémission chez tous les patients avant le traitement de l'œdème maculaire (41)

LOTT et al. ont également analysé de façon rétrospective l'effet d'IVT de Bevacizumab sur 13 yeux de onze patients avec un suivi moyen de 13 mois. Chaque patient a reçu une à quatre IVT (2 en moyenne). A 6 mois, on retrouve une amélioration de l'acuité visuelle chez 40% de patients, 20% n'ont présenté aucun changement et 40% ont eu une dégradation de l'acuité visuelle. (49)

L'étude de **MACKENSEN** et al. a porté sur 11 yeux de 10 patients, avec une réponse positive 4 semaines après l'IVT chez 72% des patients, avec une diminution significative de l'épaisseur maculaire mais le niveau d'acuité visuelle ne s'est amélioré que pour 4 patients. (50)

Mirshahi et al. ont traité 12 patients atteints d'OM uvéitique réfractaire par une ou deux IVT de Bevacizumab mais seulement dans le cadre de la maladie de Behçet, le suivi moyen était de 4 mois. Le niveau d'acuité visuelle a progressé chez 58% des patients et est demeuré stable chez les autres tandis qu'on ne retrouve aucune modification statistiquement significative des épaisseurs rétiniennes avant et après traitement. (51)

Une étude réalisée par **ZIEMSEN** et al a observé 50% de réponse positive, chez trois patients sur six après IVT de Bevacizumab. (52)

BAE et al. ont observé de meilleurs résultats avec l'IVT de Bevacizumab (gain de 327 µm sur une période médiane d'efficacité de 16 semaines) (53)

FARIBA GHASSEMI ont étudié 19 patients dont 15 sont atteints d'OM dû à la maladie de Behçet, suivis pendant 6 mois ayant reçu en moyenne 3 IVT de Bevacizumab sans aucune amélioration statistiquement significative de l'AV et de l'EMC. (54)

MANSOUR et al. ont eu une amélioration significative de 2,7 lignes à 3 ans de recul avec une moyenne de 3 IVT. (55)

JULIAN et al. retrouve une moyenne de 4, 25 (2 – 8) IVT de Bevacizumab (1,25 mg dans 0,05 ml) soit une IVT toutes les 13 semaines (suivi de 25 mois), avec une réduction de l'épaisseur maculaire chez 46% des patients et une amélioration visuelle d'au moins 2 lignes chez 38% des patients, mais le suivi était limité à 3 mois. (56)

Notre étude porte sur Vingt yeux de Vingt patients atteint d'OM uvéitique réfractaire. Ces patients représentent une cohorte dans un centre de référence tertiaire avec OM uvéitique récalcitrant, représentant généralement la forme la plus sévère des uvéites.

Notre présente étude a pour but d'évaluer l'efficacité à court et moyen terme de l'IVT de Bevacizumab chez 20 patients atteints d'OM uvéitique résistant au traitement conventionnel, avec la nécessité ou non d'injections répétées et traitement d'appoint.

Tous les patients ont reçu au moins une IVT de Bevacizumab, huit yeux ont bénéficié d'une deuxième injection, et uniquement 5 qui ont nécessité 3 IVT pour la restauration de la structure maculaire et de la fonction visuelle. Le critère de retraitement est la persistance d'une EMC (épaisseur maculaire central) supérieure à 250 μm .

Nous avons démontré une amélioration statistiquement significative de l'AV et de l'EMC pendant une période de suivi d'un an. 80% de nos patients ont présenté un gain d'AV d'au moins deux lignes, avec un meilleur gain d'AV obtenu à 1an de suivi et une AV moyenne en LogMar de 0,57 à 1 an. La réduction de l'œdème pourrait expliquer l'amélioration visuelle chez la majorité de nos cas, en effet 65% de nos patients ont une EMC inférieur à 300 μm à 1 an de suivi, avec une EMC moyenne initiale de 546,55 et une EMC moyenne de 369,95 à 1 an de suivi

L'acuité visuelle n'est pas toujours corrélée à l'épaisseur maculaire centrale, certaines études rapportent des corrélations modérées à fortes alors que d'autres montrent des corrélations très faibles comme l'étude de MACKENSEN (50). Dans notre étude l'acuité visuelle n'était pas corrélée à l'EMC chez 3 de nos patients qui présentaient des EMC normales avec une acuité visuelle qui est restée médiocre

4 de nos patients soit 20%, n'ont présenté aucune amélioration fonctionnelle ni anatomique tout au long de la période de suivi

Nos résultats rejoignent les résultats des études suivantes : Cordero Coma (46), RENE A (41), ZIEMSEN (52)

Ces données préliminaires suggèrent que l'IVT de Bevacizumab pourrait être un choix intéressant supplémentaire pour le traitement de l'OM uvéitique récalcitrant lorsque les autres thérapies ont échoué

Nos résultats suggèrent que l'utilisation hors AMM du Bevacizumab dans le traitement de l'OM uvéitique est bien tolérée et justifiée. Nous recommandons l'institution précoce du traitement dans le but de prévenir les dommages irréversibles des photorécepteurs et avant le développement d'une fibrose rétinienne.

Les points forts de notre étude sont le nombre de patients inclus ainsi que leur période de suivi (1an). Cependant des études plus larges avec une période de suivi beaucoup plus longue sont justifiées. D'autres essais cliniques randomisés contrôlés sur ce sujet sont conseillés avec des mesures statistiques comparatives de l'AV et de l'EMC à l'OCT maculaire. En soulignant l'importance cruciale de la rémission uvéitique pour tout patient bénéficiant d'une telle thérapie pour l'OM uvéitique persistant.



L'OM représente la première cause de malvoyance et de cécité chez les patients uvéitiques malgré les nombreuses stratégies thérapeutiques à notre disposition, il demeure une complication redoutable très difficile à prendre en charge.

L'OM uvéitique peut persister malgré une rémission évidente de l'uvéite; Les nombreux effets secondaires associés à l'utilisation chronique de corticostéroïdes oculaires locaux et/ou systémiques pour le traitement de l'œdème maculaire uvéitique ont conduit à la recherche de nouvelles options thérapeutiques.

Le mécanisme par lequel un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF pourrait être efficace dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique est sujet à conjecture. Le Bevacizumab intra vitréen semble être une alternative utile et bénéfique dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique réfractaire.

Cette alternative thérapeutique a l'avantage d'avoir peu d'effets secondaires mais l'inconvénient d'une durée d'action courte nécessitant des injections répétées. Certains patients nécessiteront des injections intravitréennes supplémentaires de Bevacizumab pour un résultat maintenu au long cours. En plus des risques inhérents à toute IVT notamment l'endophtalmie et le passage systémique du Bevacizumab.

L'évaluation et la mesure du taux de VEGF intra vitréen chez les patients atteints d'œdème maculaire uvéitique permettrait de déterminer la concentration intravitréenne du VEGF-A et d'obtenir une justification du traitement par Bevacizumab ainsi que des quantités à injecter.



RESUME

Objectif : Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'injection intravitréenne de Bevacizumab dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique réfractaire.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective randomisée interventionnelle portant sur Vingt yeux de vingt patients atteints de différents types d'uvéite en rémission mais associée à un œdème maculaire réfractaire au traitement conventionnel et qui ont été traité par l'IVT de Bevacizumab dont les résultats à court et moyen terme sont recueillis et analysés.

Résultats : L'amélioration de l'AV est significative à partir de la 12^{ème} semaine et atteint 80 % à 12 mois. L'acuité visuelle en logMAR moyenne initiale était de 0,78. À 1 an, l'acuité visuelle en logMAR moyenne était de 0,57.

16 patients (80%) avaient présenté un gain d'AV d'au moins deux lignes à 1 an de suivi. Une réinjection a été nécessaire dans la plupart des cas. 8 patients (40%) ont reçu une deuxième IVT de Bevacizumab et 5 patients ont eu 3 IVT de Bevacizumab soit 25% des cas. L'amélioration de l'AV d'au moins deux lignes à 12, 24 semaines et à 1 an après l'une ou les IVT de Bevacizumab étaient respectivement de 45 %, 60 % et 80%. 65% de nos patients avaient un EMC inférieur à 300µm à 1an de suivi. L'EMC moyenne initialement était de 546,55 µm, à 1 an suivi, l'EMC était de 369,95 µm. On note une réduction d'au moins 60 µm ou plus à 3 mois de suivi, A un an de suivi, la réduction de l'EMC était d'au moins 100 µ et ceci concerne 65% de nos patients. Aucun effet indésirable oculaire ou systémique significatif n'a été observé.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'injection intravitréenne de Bevacizumab dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique réfractaire est bien tolérée et est associée à une amélioration à court et moyen terme de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale dans un nombre considérable de cas.

ABSTRACT :

PURPOSE : To assess the efficacy and safety of intravitreal injection of Bevacizumab in the treatment of refractory uveitic macular edema.

METHODS: This is a prospective randomized interventional study involving twenty eyes of twenty patients with different types of uveitis in remission but associated with macular edema refractory to conventional treatment and who were treated with intravitreal injection of Bevacizumab whose short and medium term results are collected and analyzed.

Résultats : The improvement in visual acuity is significant from the 12th week and reaches 80% at 24 weeks. Mean baseline logMAR visual acuity was 0.78. At 1 year, the mean logMAR visual acuity was 0.57. 14 (70%) patients had presented a visual acuity gain of at least one line at 1 year of follow-up. Reinjection was required in most cases. 8 patients (40%) received a second intravitreal injection of Bevacizumab and 5 patients who had 3 intravitreal injections of Bevacizumab in 25% of cases. The improvement in VA of at least one line at 12, 24 weeks and 1 year after one or more injections was 45%, 60% and 80%, respectively. The best gain in visual acuity was obtained at 24 weeks of follow-up. 65% of our patients had an CMT of less than 300 μ m at 1 year of follow-up. The mean CMT initially was 546.55 μ m, at 1 year follow-up, the EMC was 369.95 μ m. We note a reduction of at least 60 μ m or more at 3 months of follow-up. At one year of follow-up, the reduction in CMT was at least 100 μ and this concerns 65% of our patients. No significant ocular or systemic adverse effects were observed.

Conclusion : These results suggest that intravitreal injection of Bevacizumab for the treatment of refractory uveitic macular edema is well tolerated and is associated with short- and medium-term improvement in visual acuity and central macular thickness in a considerable number of cases.

ملخص

الهدف: لتقييم فعالية وسلامة الحقن داخل الجسم الزجاجي بيفاسيزوماب في علاج الوذمة البقعية العنابية

الطريقة: دراسة تداخلية مستقبلية حول عشرين عينًا لعشرين مريضًا يعانون من أنواع مختلفة من التهاب الفزحية في فترة الهدوء ولكن يعانون من الوذمة البقعية المقاومة للعلاج التقليدي والذين تم علاجهم بحقن الجسم الزجاجي

لنتائج: التحسن في الحدة البصرية ملحوظ من الأسبوع الثاني عشر ويصل إلى 80 % في 24 أسبوعًا. كان متوسط حدة البصر حسب مخطط logMAR الأساسي 0.78 في 1 سنة ، كان متوسط حدة البصر logMar 0.57.

قدم 14 (70 %) من المرضى مكاسب الحدة البصرية على الأقل سطر واحد في سنة من المتابعة. تلقى 8 مرضى (40%) حقنة ثانية من بيفاسيزوماب و 5 مرضى لديهم 3 حقن من بيفاسيزوماب ، أي 25% من الحالات. كان التحسن في الحدة البصرية لخط واحد على الأقل في 12 و 24 أسبوعًا و 1 سنة بعد حقنة واحدة أو أكثر 45% و 60 % و 80 % على التوالي. تم الحصول على أفضل مكاسب في حدة البصر في سنة من المتابعة. 65% من مرضانا كان لديهم سماكة البقعة الصفراء المركزية أقل من 300 ميكرومتر في 1 سنة من المتابعة. كان متوسط سماكة البقعة الصفراء المركزية في البداية 546.55 ميكرومتر ، في 1 سنة متابعة ، كان سماكة البقعة الصفراء المركزية 369.95 ميكرومتر. نلاحظ انخفاضًا لا يقل عن 60 ميكرومتر أو أكثر في 3 أشهر من المتابعة. في سنة واحدة من المتابعة ، كان الانخفاض في التوافق الكهرومغناطيسي 100 ميكرومتر على الأقل وهذا يخص 65 % من مرضانا. لم يلاحظ أي آثار جانبية بصرية أو جهازية كبيرة.

الخلاصة: تشير هذه النتائج إلى أن الحقن داخل الجسم الزجاجي بيفاسيزوماب لعلاج الوذمة البقعية العنابية الالتهابية المقاومة جيد التحمل ويرتبط بتحسين قصير ومتوسط المدى في حدة البصر وسماكة البقعة المركزية في عدد كبير من الحالات.



Références bibliographiques

:

1. N. Pogorzalek, I.de Monchy, G. Gendron, M. Labetoulle Uvéite et hypertension : à propos de 103 patients Hypertony and uveitis: 103 cases of uveitis JFO Volume 34, Issue 3, March 2011, Pages 157-163
2. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm.* 1994;2(3):169–176.
3. Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Vaahtoranta-Lehtonen H, Saari KM. Incidence and prevalence of different uveitis entities in Finland. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75(1):76–81.
4. Rothova A. Medical treatment of cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10: 239-46
5. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80:332– 6.
6. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, Bornfeld N, Jurklies B. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina* 2005; 25(2): 182–188.
7. El-Shabrawi Y, Mangge H, Hermann J. Anti-tumour necrosis factor alpha treatment in chronic recurrent inflammation of the anterior segment of the eye in patients resistant to standard immunomodulatory treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1243–1244.
8. Murphy CC, Greiner K, Plskova J, Duncan L, Frost A, Isaacs JD et al. Neutralizing tumor necrosis factor activity leads to remission in patients with refractory noninfectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(6): 845–851
9. Clémence Carbonnière Traitement des oedèmes maculaires uvéitiques: Efficacité et tolérance comparatives des injections sous-conjonctivales de triamcinolone, sous-ténoniennes de triamcinolone et intra-vitréennes de l'implant de dexaméthasone. Université de Nantes

10. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509–516.
11. D. C. Gritz and I. G. Wong, “Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study,” *Ophthalmology*, vol. 111, no. 3, pp. 491–500; discussion 500, Mar. 2004.
12. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*1990;14:303-8.
13. Mercanti A,Parolini B, Bonora A, lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. An analysis of 655 of new cases.
14. Œdème maculaire uvéitique Rapport SFO 2016-Chapitre 10
15. Vadot E, Barth E, Billet P. Epidemiology of uveitis—preliminary results of a prospective study in Savoy. *Uveitis update*. Saari KM. Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 13–6.
16. Mortensen K, Sjolie A, Goldschmidt E. Uveitis, eine epidemiologische Untersuchung. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 1981;78:97-101. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges.* 1981;(78):97–101.
17. Hwang D-K, Chou Y-J, Pu C-Y, Chou P. Epidemiology of Uveitis among the Chinese Population in Taiwan: A Population-Based Study. *Ophthalmology*. 2012 Jul 16 [cited 2012 Jul 30]
18. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1159-62.
19. Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006 Aug;113(8):1446-9.
20. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center—analysis of 1916 patients. *J. Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):127–36.
21. Chloé Turpin INTERFERONS ET ŒDEME MACULAIRE UVEITIQUE : EFFICACITE ET TOLERANCE Université de Nantes

22. Brézin AP, Monnet D, Cohen JHM, Levinson RD. HLA-A29 and birdshot chorioretinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2011 Dec;19(6):397–400.
23. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004 Mar;111(3):491–500;
24. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch. Ophthalmol.* 1996 May;114(5):593–9.
25. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008 Oct;15(5):285–93.
26. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001 Jul;80(4):263–70.
27. Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1989;16:792– 6.
28. Bayen H, Bayen MC, De Curzon HP, et al. Involvement of the posterior eye segment in HLA B27() iridocyclitis: incidence; value of surgical treatment. *J Fr Ophtalmol* 1988; 11:561– 6.
29. Naguesba Christiane Léa Pegdwendé OUBDA Place des injections sous conjonctivales de la triamcinolone dans le traitement des oedemes maculaires UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT-2021
30. Eagle RC. *Eye pathology : an atlas and text.* 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011
31. Yanoff M, Sassani JW. *Ocular pathology.* 6th ed. Mosby Elsevier ; 2009.
32. Martine Santallier Anatomie de l'Œil : la rétine http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Retine/AnatOE_Retine.html
33. Feng Y, Venema VJ, Venema RC, et al. VEGF-induced permeability increase is mediated by caveolae. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999 ; 40 : 157-67.

34. Hofman P, Blaauwgeers HG, Tolentino MJ, et al. VEGF-A induced hyperpermeability of blood-retinal barrier endothelium in vivo is predominantly associated with pinocytotic vesicular transport and not with formation of fenestrations. *Vascular endothelial growth factor-A*. *Curr Eye Res* 2000 ; 21 : 637-45.
35. Yann Yhuel Traitement des oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires : efficacité de l'interféron dans une série de cas au CHU de Nantes et revue de la littérature des traitements disponibles. Université de Nantes. 2010
36. A. Rothova, "Inflammatory cystoid macular edema," *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 18, no. 6, pp. 487–492, Nov. 2007.
37. N. V. Valentincic, J. D. F. de Groot-Mijnes, A. Kraut, P. Korosec, M. Hawlina, and A. Rothova, "Intraocular and serum cytokine profiles in patients with intermediate uveitis," *Mol. Vis.*, vol. 17, pp. 2003–2010, 2011
38. G. Ducos de Lahitte, C. Terrada, T. H. C. Tran, N. Cassoux, P. LeHoang, L. Kodjikian, and B. Bodaghi, "Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 92, no. 1, pp. 64–69, Jan. 2008.
39. N. N. Markomichelakis, I. Halkiadakis, E. Pantelia, V. Peponis, A. Patelis, P. Theodossiadis, and G. Theodossiadis, "Patterns of macular edema in patients with uveitis: qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 5, pp. 946–953, May 2004.40. T. H. C. Tran, M. D. de Smet, B. Bodaghi, C. Fardeau, N. Cassoux, and P. Lehoang, "Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 92, no. 7, pp. 922–927, Jul. 2008.
41. RENE A. CERVANTES-CASTAÑEDA¹, GIAN PAOLO GIULIARI¹, MICHAEL J. GALLAGHER, TAYGAN YILMAZ, REBECCA E. MacDONELL, KARINA QUINONES, CHARLES S. FOSTER Intravitreal Bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up *European Journal of Ophthalmology* / Vol. 19 no. 4, 2009 / pp. 622-629

42. Peter.A.Karth American Academy of ophthalmology
<https://eyewiki.aao.org/Bevacizumab>
43. Filis Kazazi-Hyseni, Jos H. Beijnen, and Jan H. M. Schellens Bevacizumab
Oncologist. 2010 Aug; 15(8): 819–825. Published online 2010 Aug 5.
44. Dmitrii Shek, Scott Read, Golo Ahlenstiel, Irina Piatko Pharmacogenetics of
anticancer monoclonal antibodies *Cancer Drug Resistance* March 2019
DOI:10.20517/cdr.2018.20
45. Avastin, INN-bevacizumab https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf
46. Miguel Cordero Coma, MD,^{1,2} Lucia Sobrin, MD,¹ Sumru Onal, MD,¹ William
Christen, PhD,³ C. Stephen Foster, MD Intravitreal Bevacizumab for Treatment of
Uveitic Macular Edema *Ophthalmology*. 2008. PMID : 18319106
47. Fine HF, Baffi J, Reed GF, et al. Aqueous humor and plasma vascular endothelial
growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*
2001;132:794 – 6.
48. K Weiss ^{1,2}, I Steinbrugger¹, M Weger¹, N Ardjomand¹, R Maier¹, BJ
Wegscheider¹, A Wedrich¹ and Y El-Shabrawi Intravitreal VEGF levels in uveitis
patients and treatment of uveitic macular oedema with intravitreal bevacizumab *Eye*
(2009) 23, 1812–1818; doi:10.1038/eye.2008.388; published online 23 January 2009
49. Lott MN, Schiffman JC, Davis JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J*
Ophthalmol. 2009;148:711-717.
50. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as a
treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina*
2008; 28: 41-5
51. Mirshahi A, Namavari A, Djalilian A, Moharamzad Y, Chams H. Intravitreal
bevacizumab (Avastin) for the treatment of cystoid macular edema in Behcet's
disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:59-64
52. ZIEMSEN F, Deuter CM, Stuebiger N, Zierhut M. Weak Transient response of
chronic uveitic macular edema to intravitreal bevacizumab (Avastin). *Graefes Arch*
Clin Exp Ophthalmol 2007; 245(6): 917–918.

53. Bae JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina* 2011;31:111-118
54. Fariba Ghassemi 1,2, MD; Sohrab Afshari Mirak1, MD; Hormoz Chams1,2 Eye Research Center, Farabi Eye Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran 2The Retina and vitreous surgery service, Farabi Eye Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran Characteristics of Macular Edema in Behcet Disease after Intravitreal Bevacizumab Injection <http://www.jovr.org> on Saturday, February 18, 2017, IP: 73.92.237.176
55. Mansour AM, Mackensen F, Arevalo JF et al. Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization *Am J Ophthalmol* 146: 410–416.
56. Karina Julián,Céline Terrada,Christine Fardeau,Nathalie Cassoux,Catherine Français,Phuc LeHoang,Bahram Bodaghi Intravitreal bevacizumab as first local treatment for uveitis-related choroidal neovascularization: long-term results *Acta Ophthalmologica* 23 February 2011