



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⴰⵎⴰⵔⴰⵏ ⴰⵎⴰⵔⴰⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2021

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏ ⴰⵎⴰⵔⴰⵏ ⴰⵎⴰⵔⴰⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 035/21

**LES INJECTIONS INTRAVITRÉENNES DES ANTI-VEGF :
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'OPHTALMOLOGIE
CHU HASSAN II FES
(à propos de 203 yeux chez 203 patients)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/01/2021

PAR

Mlle. RAJAE EL AOUNI

Née le 06 Août 1994 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Injection intra vitrénne - Anti-VEGF

JURY

- | | |
|--|----------------|
| M. BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS..... | PRESIDENT |
| Professeur d'Ophtalmologie | |
| Mme. ABDELLAOUI MERIEM..... | RAPPORTEUR |
| Professeur agrégée d'Ophtalmologie | |
| M. RIDAL MOHAMMED..... | } JUGES |
| Professeur d'Oto-rhino-laryngologie | |
| M. HOUARI NAWFAL..... | |
| Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation | |
| M.CHRAIBI FOUAD | Membre associé |
| Professeur Assistant d'Ophtalmologie | |

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ATCD	: antécédents
AV	: acuité visuelle
BAV	: baisse d'acuité visuelle
BHR	: barrière hémato rétinienne
BHRe	: barrière hémato rétinienne externe
BHRi	: barrière hémato rétinienne interne
CC	: choriocapillaire
CGM	: cellules ganglionnaires de MULLER
CPE	: couche plexiforme externe
DMLA	: dégénérescence maculaire liée à l'âge
DPV	: décollement postérieur du vitré
DR	: décollement de rétine
EC	: épaisseur choroïdienne
EP	: épithélium pigmentaire
FDA	: food and drug administration
GNV	: glaucome néovasculaire
HA	: acide hyaluronique
HIV	: hémorragie intra vitrénne
HTA	: hypertension artérielle
HTO	: hypertonie oculaire
IVT	: injection intra vitrénne
MAVC	: meilleur acuité visuelle corrigée
MB	: membrane basale
MDD	: mouvement des doigts
MLA	: maculopathie liée à l'âge
NVC	: néovascularisation choroïdienne
NVSA	: néovascularisation du segment antérieur
OACR	: occlusion de l'artère centrale de la rétine

OBVR	: occlusion de branche de la veine centrale de la rétine
OCT	: tomographie en cohérence optique
OD	: œil droit
OG	: œil gauche
OMD	: œdème maculaire diabétique
OMV	: œdème maculaire des occlusions veineuses
OR	: œil rouge
OVCR	: occlusion de la veine centrale de la rétine
OVR	: occlusion veineuse rétinienne
PEC	: prise en charge
PIO	: pression intra-oculaire
PL	: perception lumineuse
PRN	: pro re nata
RD	: rétinopathie diabétique
RDP	: rétinopathie diabétique proliférante
VEGF	: vascular endothelial growth factor
VRPD	: vitréorétinopathie proliférante diabétique
ZAC	: zone avasculaire centrale ZO : zonula occludens

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique du globe oculaire

Figure 2 : Coupe sagittale de l'œil montrant l'insertion du corps ciliaire avec ses différents rapports

Figure 3 : Coupe sagittale montrant la localisation de la pars plana et la pars plicata dans le globe oculaire, et l'insertion de la base du vitré

Figure 4 : Schéma illustrant les différentes structures du globe oculaire y compris l'ora serrata

Figure 5 : Schéma illustrant le trajet de l'humeur aqueuse :

Figure 6 : Schéma illustrant le cristallin attaché par les zonules

Figure 7 : Image du gel vitréen transparent en totalité avec une collerette scléro-cornéenne

Figure 8 : Schéma illustrant les segments antérieur et postérieur du globe oculaire

Figure 9 : Coupe histologique montrant la membrane de Bruch avec ses rapports

Figure 10 : Macula anatomique ou pôle postérieur

Figure 11 : Zone avasculaire centrale et son aspect correspondant en OCT

Figure 12 : Rétine périphérique sur schéma et sur photographie du FO

Figure 13 : Coupe histologique montrant les couches rétiniennes :

Figure 14 : Aspect de l'épithélium pigmentaire (EP) en microscopie électronique.

Figure 15 : Schéma objectivant les insertions des muscles droits sur la face externe de la sclère

Figure 16 : Schéma montrant l'insertion du muscle oblique inférieur :

Figure 17 : Schéma objectivant l'émergence des 4 veines vortiqueuses

Figure 18 : Schéma de la vascularisation artérielle de la rétine

Figure 19 : Schéma illustrant la circulation choroidienne sous-jacente à la rétine

Figure 20: Schéma montrant le drainage veineux au niveau de la tête du nerf optique

Figure 21 : Illustration de la barrière hémato-rétinienne interne :

Figure 22 : Schémas illustrant la barrière hémato rétinienne externe

Figure 23 : Schémas montrant les rapports du vitré

Figure 24 : Coupe histologique montrant les couches et les rapports de la choroïde

Figure 25: Réseau vasculaire de la choroïde en microscopie électronique montrant les artères (a), les veines (v) et la choriocapillaire (CH)

Figure 26: Flacon de BEVACIZUMAB :image du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II FES

Figure 27 : Image illustrant l'implant PDS en position, vu de l'extérieur (en haut). Le petit septum circulaire en silicone peut être vu avec un grossissement

Figure 28 : L'aiguille de recharge en position. Le contenu plus ancien est purgé et l'appareil est rempli de nouveau produit anti-VEGF

Figure 29 : Principe des anticorps incorporés dans un biopolymère conjugué.

Figure 30: Schéma récapitulatif des différentes formes de DMLA

Figure 31 : a) schéma illustrant une rétine intact en comparaisant à b) une rétine souffrant d'une néovascularisation choroïdienne

Figure 32 : Élimination d'un principe actif injecté dans la cavité vitrénne

Figure 33 : Schémas montrant l'effet pic et vallées

Figure 34: Patient au bloc opératoire candidat à une IVT d'anti-VEGF, image du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II

Figure 35: Table opératoire préparée pour IVT d'anti-VEGF : image du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II FES

Figure 36 : illustrant l'injection intravitrénne de l'anti-VEGF : image du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II FES

Figure 37 : Exemple de fiche de recueil

Figure 38 : Exemple de fiche de recueil remplie pour un patient candidat à une IVT d'anti-VEGF

Figure 39 : Graphique de la répartition des patients selon l'âge

Figure 40: Graphique de la répartition des patients selon le sexe

Figure 41 : Graphique de la répartition des patients selon l'origine géographique

Figure 42 : Graphique de la répartition des patients selon l'enregistrement

Figure 43 : Graphique de la répartition des patients selon la référence

Figure 44 : Graphique illustrant le pourcentage des différents motifs de consultation

Figure 45 : Graphique illustrant la répartition des causes de report d'IVT :

Figure 46 : Graphique illustrant le pourcentage des différents ATCD pathologiques des patients

Figure 47 : Graphique des indications d'IVT dans notre service

Figure 48: Graphique illustrant les 2 principaux produits injectés dans notre service :

Figure 49 : Graphique illustrant la répartition du degré de douleur ressenti lors de l'IVT

Figure 50 : Graphique montrant les différents niveaux de satisfaction après l'IVT

Figure 51: Graphique illustrant le séjour au cours du geste pour les patients hors FES :

Figure 52 : Extrait du décret relative à l'organisation de l'offre de soins

Figure 53: Pyramide schématisant les différents niveaux de soins

Figure 54: CAT devant une endophtalmie avec PL+

Figure 55 : CAT devant une endophtalmie avec AV \geq MDD

Figures 56,57 : patient vu 5 mois après la survenu de dermatite de contact

Figures 58,59 : nette amélioration cutanée après 1 mois de traitement local

Figure 60 : récurrence de la dermatite de contact après la 7^{ème} IVT

Figure 61 : tableau des résultats des tests cutanés

Figure 62 : stratégie thérapeutique de la DMLA exsudative par les anti-VEGF pendant la phase d'extension selon Spaide

Figure 63 : Schématisation du protocole « Observe and Plan », d'après Mantel

Figure 64 : Proposition d'algorithme de traitement des néovaisseaux choroïdiens (NVC) myopiques (selon les recommandations de la Fédération France Macula)

Figure 65 : Exemple d'une lampe a fente équipée d'un écran de protection

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : représentant la fréquence d'utilisation des 2 produit anciennement injectés chez les patients dans et hors service

Tableau 2 : tableau comparatif des indications d'IVT entre notre série et quelques études rapportées dans la littérature

Tableau 3 : tableau comparatif de l'incidence de l'endophtalmie après IVT d'anti-VEGF entre 4 grandes études :

Tableau 4 : Protocol de l'administration de l'antibiotique topique dans l'étude de Bhavsar

Tableau 5 : représentant le pourcentage d'OMD persistant après IVT de chacun des 3 anti-VEGF

SOMMAIRE

INTRODUCTION :	12
ETUDE THEORIQUE :	15
I)- RAPPELS FONDAMENTAUX	16
1)-Anatomie du globe oculaire :	16
2)-Anatomie de la rétine :	25
3) Anatomie du vitré :	47
4)- Anatomie de la choroïde :	53
II)-Les anti VEGF	58
1)-Historique de la découverte du VEGF :	58
2)- Famille du VEGF et principales actions:	59
3)- Mode d'action des anti-VEGF disponibles en pratique clinique :...	60
4)-Principales molécules utilisées :	60
5)-Effets secondaires des anti-VEGF :	64
6)- Anti-VEGF et phénomène de tachyphylaxie	68
7)-Nouveautés des anti-VEGF : CONBERCEPT	69
III)-Physiopathologies :	82
1)-L'œdème maculaire diabétique	82
2)- Physiopathologie du vitré dans la rétinopathie diabétique proliférante :	84
3)-La dégénérescence maculaire liée à l'âge	87
4)-Les occlusions veineuses rétiniennes.....	94
5)-Rubéose irienne.....	96
6)-Hémorragie intravitréenne compliquant une néovascularisation rétinienne.....	97
7)-Néo vaisseaux du fort myope.....	99
8)-Néo vaisseaux choroïdiens idiopathiques du sujet jeune.....	100

IV)–Les injections intravitréennes des anti-VEGF :.....	101
1)–Biodisponibilité et élimination d'un médicament injecté en intravitréen :.....	101
2)–Technique des injections intravitréennes :.....	100
<i>A)–Recommandations avant toute IVT</i>	<i>105</i>
<i>B)– Lieu,préparation du patient et du matériel :.....</i>	<i>108</i>
<i>C)– Réalisation de l'IVT :.....</i>	<i>109</i>
<i>D)–Surveillance postopératoire :</i>	<i>107</i>
ETUDE PRATIQUE :	114
I)OBJECTIFS :	115
II)–MATÉRIEL ET MÉTHODES :	115
III)–RESULTATS :	125
1)–Nombre total des patients.....	125
2)–Age moyen et sexe ratio	126
3)–Origine et habitat des patients	127
4)–Méthodes d'enregistrement des patients.....	128
5)–Référence des patients.....	129
6)–Motif de consultation.....	130
7)–ATCD médicaux et chirurgicaux :	131
<i>a) ATCD d'IVT :.....</i>	<i>131</i>
<i>b)– Autres ATCD pathologiques.....</i>	<i>132</i>
8)–Délai de PEC	133
9)–Pathologies pour lesquelles les patients ont bénéficié d'IVT.....	134
10)–Produit injecté	135
11)–Surveillance post opératoire :	136

12)- Evaluation des contraintes personnelles et financières	139
DISCUSSION :	140
❖ Profil épidémiologique des patients :	141
❖ ATCD médicaux et chirurgicaux :	145
❖ Délai de PEC :	147
❖ les indications des IVT	148
❖ Les complications post IVT d'anti-VEGF : :	150
1)-L'endophtalmie :	150
2)-Autres complications oculaires graves :	168
3)-La cataracte post IVT :	170
4)-Autres effets indésirables oculaires plus bénins :	171
5)-Dermatite de contact post IVT	172
6)-Effets indésirables systémiques	176
❖ Comparaison de l'efficacité et la sureté des 3 anti-VEGF dans le traitement de l'OMD et DMLA:	177
❖ Protocole de prise en charge par les anti-VEGF des principales indications retrouvées dans notre série :	186
❖ IVT d'anti-VEGF et COVID-19.....	201
CONCLUSION.....	209
RESUME	211
BIBLIOGRAPHIES	217

INTRODUCTION

Autrefois, le traitement par injection intravitréenne (IVT) était limité au traitement de l'endophtalmie, puis au traitement des atteintes virales du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) . Depuis le début des années 2000, il a connu un essor fabuleux, principalement grâce aux nouvelles possibilités de traitement de la néovascularisation choroïdienne et de l'œdème maculaire. Le principal intérêt de l'injection dans la cavité vitrénne d'une substance réside d'une part dans la concentration du produit qui est d'emblée très élevée dans le segment postérieur, ce qui est très difficile à obtenir par la voie orale ou intraveineuse, et d'autre part dans la prévention des effets secondaires systémiques de cette substance, potentiellement dangereuse¹

L'utilisation d'anticorps anti-VEGF, injectés par voie intravitréenne , constitue une avancée thérapeutique majeure en ophtalmologie dans certaines pathologies se compliquant d'une néovascularisation choroïdienne ou pré-rétinienne.

La néovascularisation choroïdienne est principalement observée dans la forme exsudative de la DMLA² ainsi qu'au cours de la myopie forte. Cette forme de néovascularisation est la principale cause de la baisse visuelle observée dans ces deux pathologies car elle induit la formation d'un œdème intra-rétinien ou une accumulation de fluide sous-rétinien, voire une hémorragie intra- ou sous-rétinienne le plus souvent localisée dans la région maculaire. La néovascularisation pré-rétinienne complique principalement la rétinopathie diabétique mais aussi beaucoup d'autres pathologies se compliquant d'ischémie rétinienne (OVCR ,OBVR ...) ; Dans toutes ces pathologies, le développement d'une néovascularisation est en partie la conséquence d'une augmentation de la concentration locale de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) synthétisé par les cellules de l'épithélium pigmentaire³, et par les cellules gliales de Müller⁴ en réponse aux phénomènes ischémiques locaux.

A travers ce travail, nous présentons une étude prospective d'une série de 203 patients qui ont bénéficié d'injections intravitréennes d'anti-VEGF au sein du service d'ophtalmologie au CHU Hassan II étalée sur une période d'un mois et demi du 24/09/2019 au 30/10/2019

L'objectif de cette étude est l'analyse des aspects épidémiologiques et socio-économiques de cette pratique, définir les symptômes qui ont motivé les patients à consulter, les indications les plus fréquentes des IVT dans notre contexte, et les complications post IVT.

ETUDE THEORIQUE

I. RAPPELS FONDAMENTAUX :

1. Anatomie générale du globe oculaire :

On définit classiquement un contenant (formé de trois "enveloppes" ou "membranes") et un contenu (Figure1) :

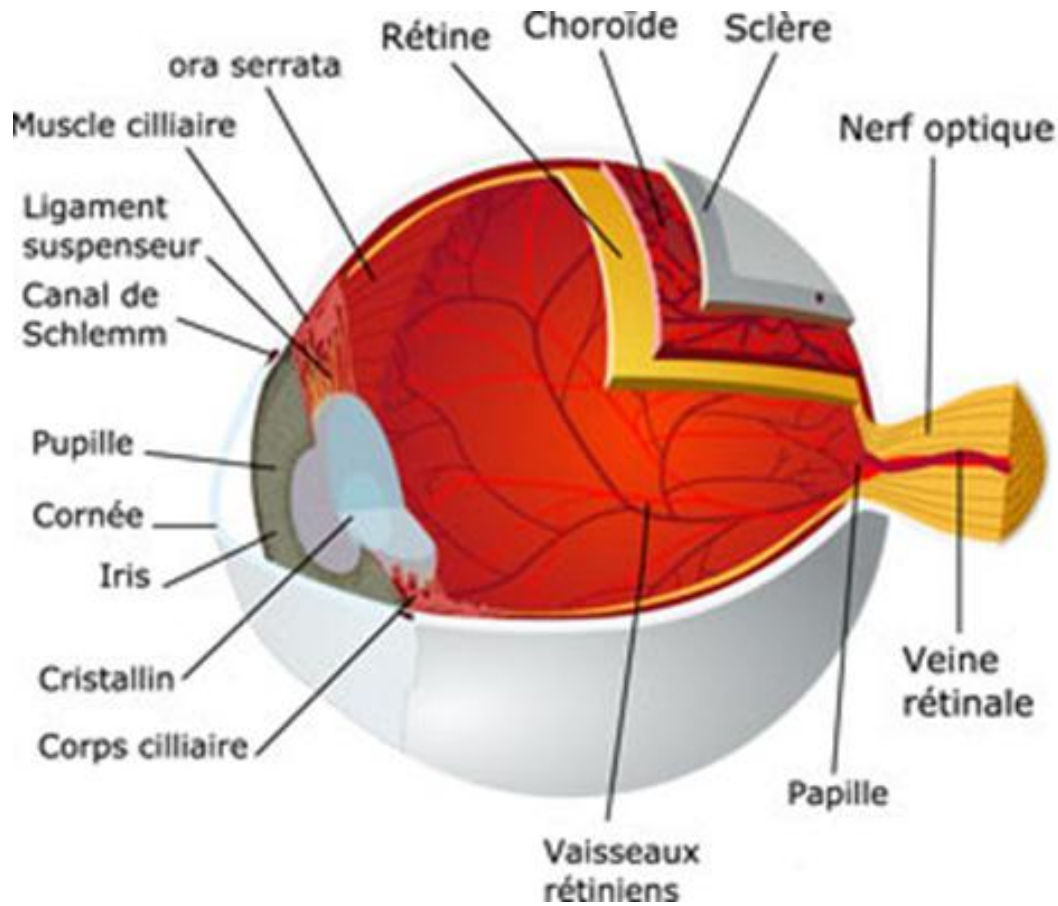


Figure1 : Représentation schématique du globe oculaire ⁵

Contenant :

→ *Membrane externe ou coque cornéo-sclérale*

- Constituée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la sclère, prolongée en avant par la cornée transparente.
- La jonction entre sclère et cornée est dénommée limbe sclérocornéen.
- La partie antérieure de la sclère est recouverte jusqu'au limbe par la conjonctive.
- La sclère présente à sa partie postérieure un orifice dans lequel s'insère l'origine du nerf optique, dénommée tête du nerf optique ou papille.

→ *Membrane intermédiaire ou uvée*

- **Choroïde** : tissu essentiellement vasculaire responsable de la nutrition de l'épithélium pigmentaire et des couches externes de la rétine neurosensorielle.
- **Corps ciliaires (Figure 2)** : Le corps ciliaire est une structure annulaire située en arrière de l'iris .Le corps ciliaire, schématiquement triangulaire à la coupe, présente une face antérieure, une face postérieure et une face externe. La face antérieure représente le site d'insertion de l'iris latéralement, et délimite en arrière et en dedans le sulcus ciliaire. La face postérieure est le site d'insertion des procès ciliaires, responsables de la sécrétion de l'humeur acqueuse. La face postérieure se poursuit en arrière par une partie plissée (pars plicata) puis lisse (pars plana) (**Figure 3**), et se termine à l'ora serata par la choroïde recouverte des différentes couches de la rétine périphérique. Enfin, la face externe adhère à la face interne de la sclère située en arrière du limbe cornéoscléral, créant ainsi un espace virtuel appelé espace supraciliaire.

La longueur antéro-postérieure du corps ciliaire varie de 4,6 à 5,2 mm en nasal et de 5,6 à 6,3 mm en temporal ⁶. La pars plana représente environ 75 % de la longueur totale du corps ciliaire, et la partie plissée les 25 % restants, expliquant ainsi le site d'abord chirurgical choisi lors de la réalisation des IVT et des chirurgies du segment postérieur (vitrectomie, etc.) (3,5 à 4 mm en arrière du limbe). Le corps ciliaire est essentiellement composé d'une base musculaire, sur laquelle s'insèrent des digitations conjunctivo-vasculaires appelées procès ciliaires qui sont recouvertes d'un double épithélium ciliaire. Le corps ciliaire est assez abondamment innervé par le système nerveux autonome.

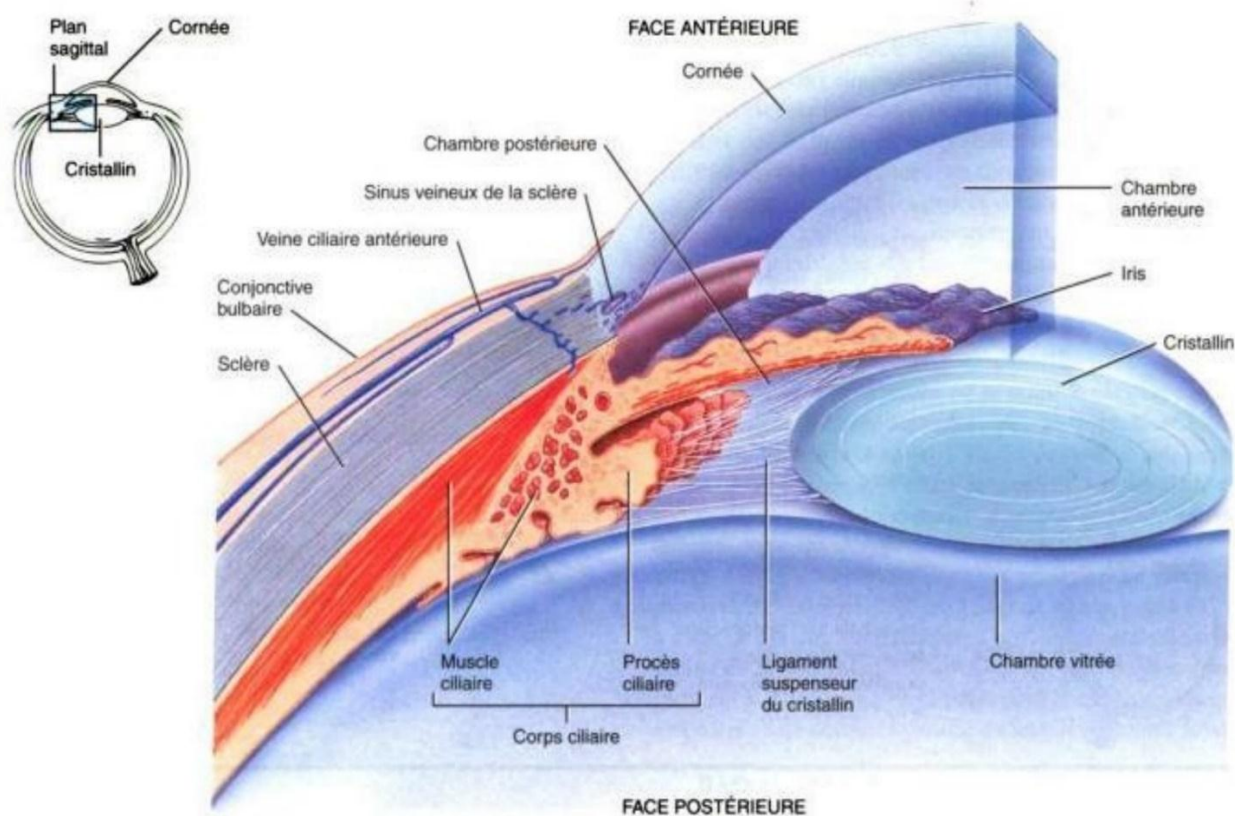


Figure 2 : Coupe sagittale de l'œil montrant l'insertion du corps ciliaire avec ses différents rapports?

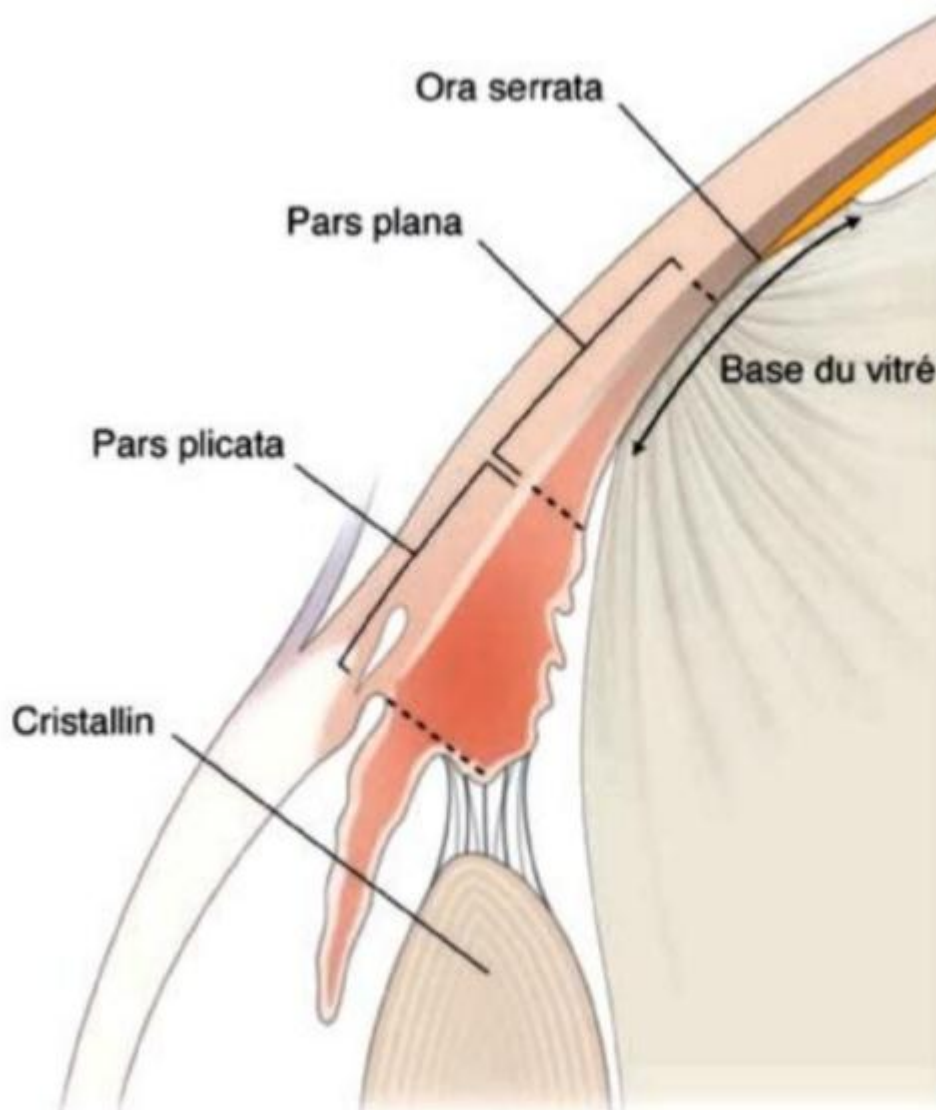


Figure 3 : coupe sagittale montrant la localisation de la pars plana et la pars plicata dans le globe oculaire, et l'insertion de la base du vitré⁸

- Iris : diaphragme circulaire perforé en son centre par la pupille, Le jeu pupillaire est sous la dépendance de deux muscles : le sphincter de la pupille et le dilatateur de l'iris

→ *Membrane interne ou rétine*

- Elle s'étend à partir du nerf optique en arrière et tapisse toute la face interne de la choroïde pour se terminer en avant en formant une ligne festonnée, l'ora serrata.(Figure 4)
- La rétine est constituée de deux tissus : la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire.

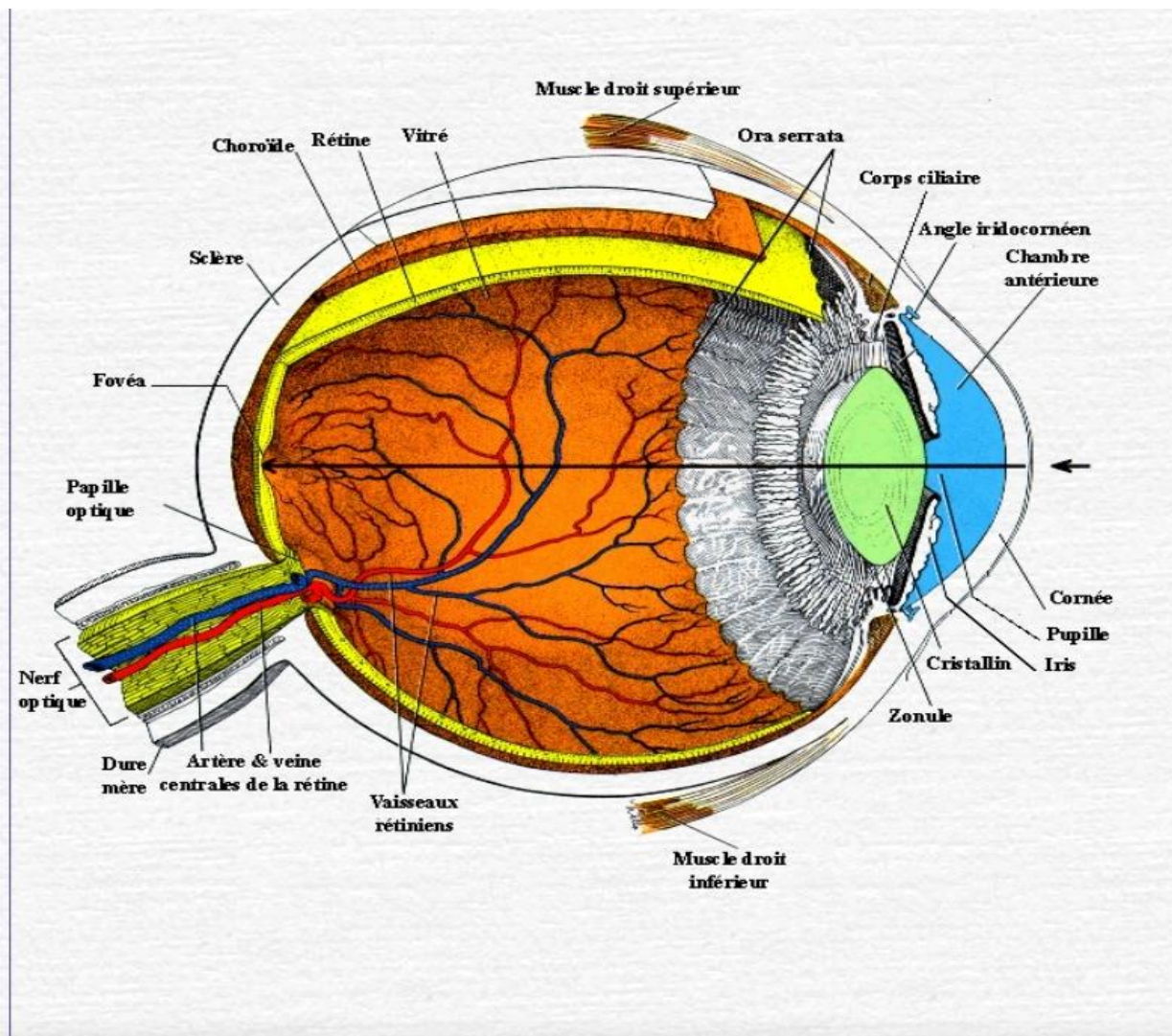


Figure 4 : schéma illustrant les différentes structures du globe oculaire y compris l'ora serrata :⁹

Contenu

Il est constitué de milieux transparents permettant le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine :

→ *Humeur aqueuse*

- Liquide transparent et fluide qui remplit la chambre antérieure, délimitée par la cornée en avant et l'iris en arrière.
- Sécrétée en permanence par les procès ciliaires, l'humeur aqueuse est évacuée au niveau de l'angle iridocornéen à travers le trabéculum dans le canal de Schlemm qui rejoint la circulation générale. (**Figure 5**)

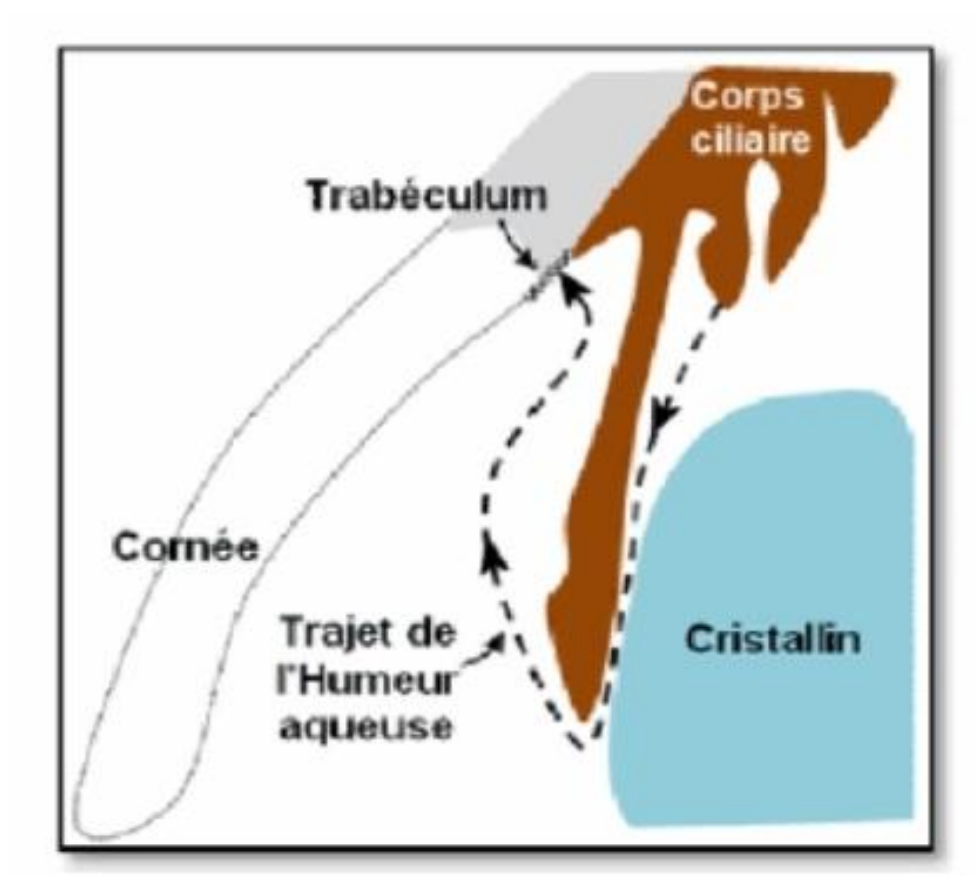


Figure 5 : schéma illustrant le trajet de l'humeur aqueuse : 10

→ *Cristallin*

- Lentille biconvexe, convergente, amarrée aux procès ciliaires par son ligament suspenseur, la zonule. **(Figure 6)**
- Capable de se déformer par tension ou relâchement de la zonule sous l'effet de la contraction du muscle ciliaire, et de modifier ainsi son pouvoir de convergence : ceci permet l'accommodation .

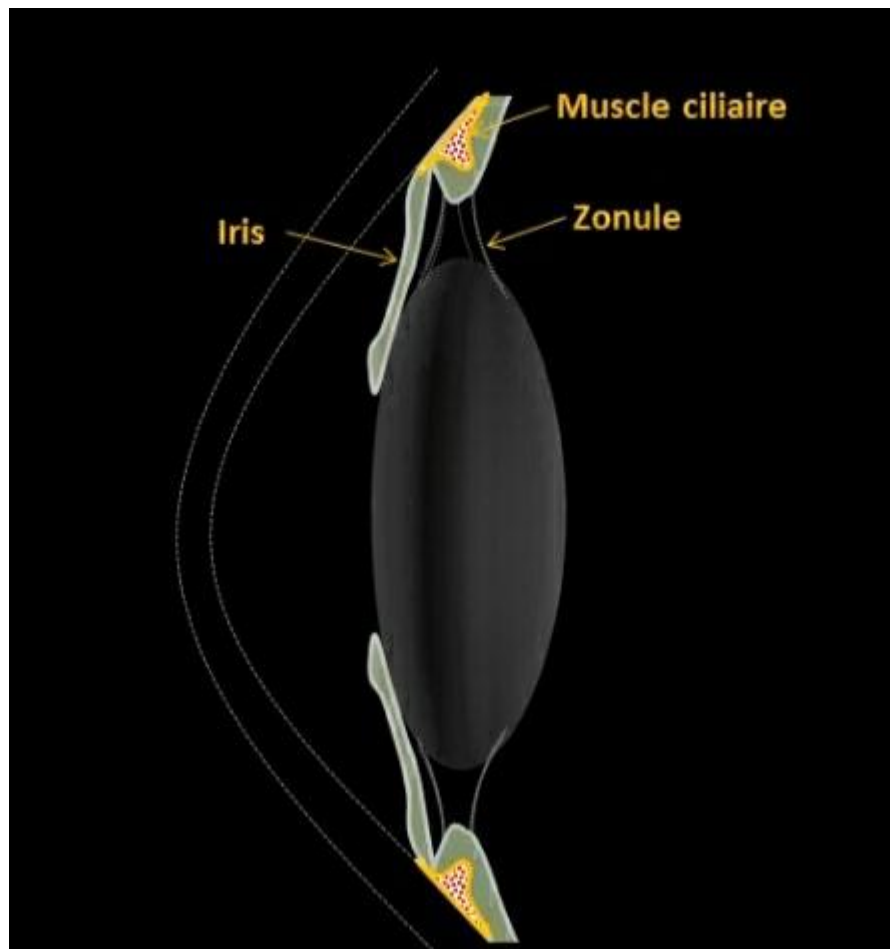


Figure 6 : schéma illustrant le cristallin attaché par les zonules :¹¹

→ *Corps vitré*

- Gel transparent, entouré d'une fine membrane, la hyaloïde, qui remplit les 4/5èmes de la cavité oculaire et tapisse par sa face postérieure (hyaloïde postérieure) la face interne de la rétine. **(Figure 7)**

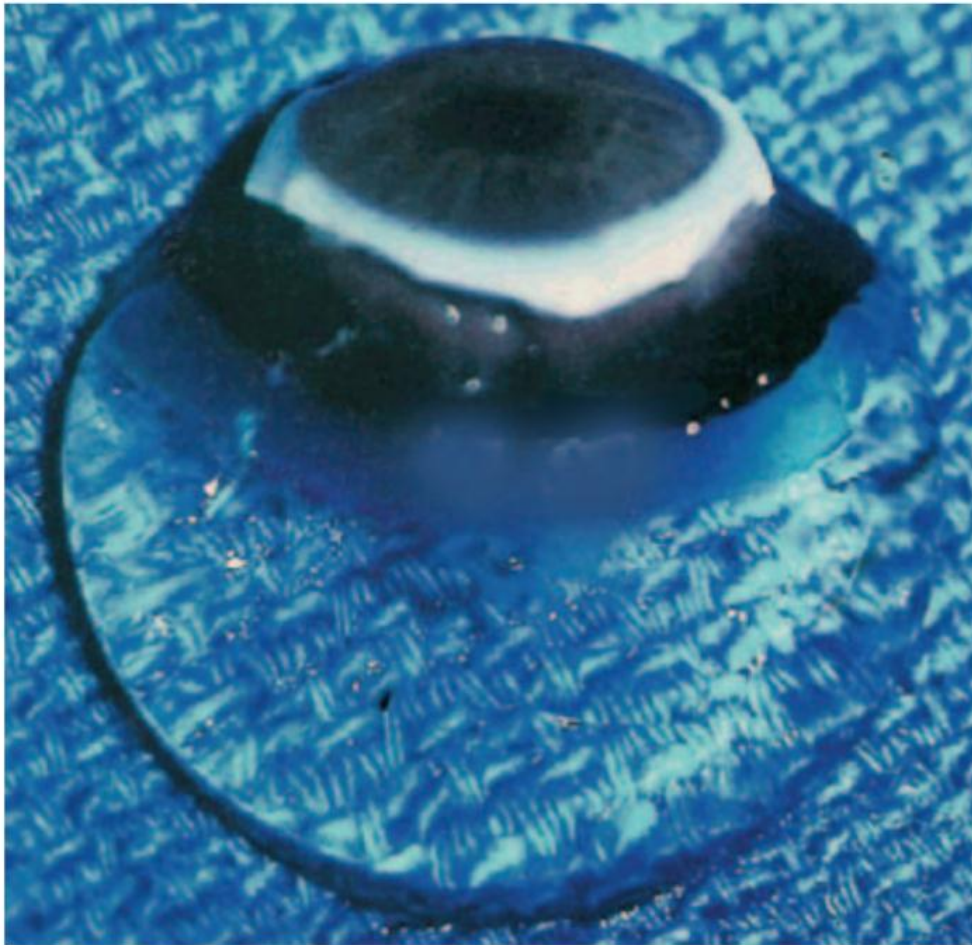


Figure 7 : image du gel vitréen transparent en totalité avec une collerette scléro-cornéenne¹²

En gros, le globe oculaire est classiquement subdivisé en deux régions comprenant les structures précédemment décrites : **(Figure 8)**

→ **le segment antérieur**, il comprend la cornée, l'iris, la chambre antérieure, l'angle iridocornéen, le cristallin et le corps ciliaire.

→ **le segment postérieur**, il comprend la sclère, la choroïde, la rétine et le corps vitré.

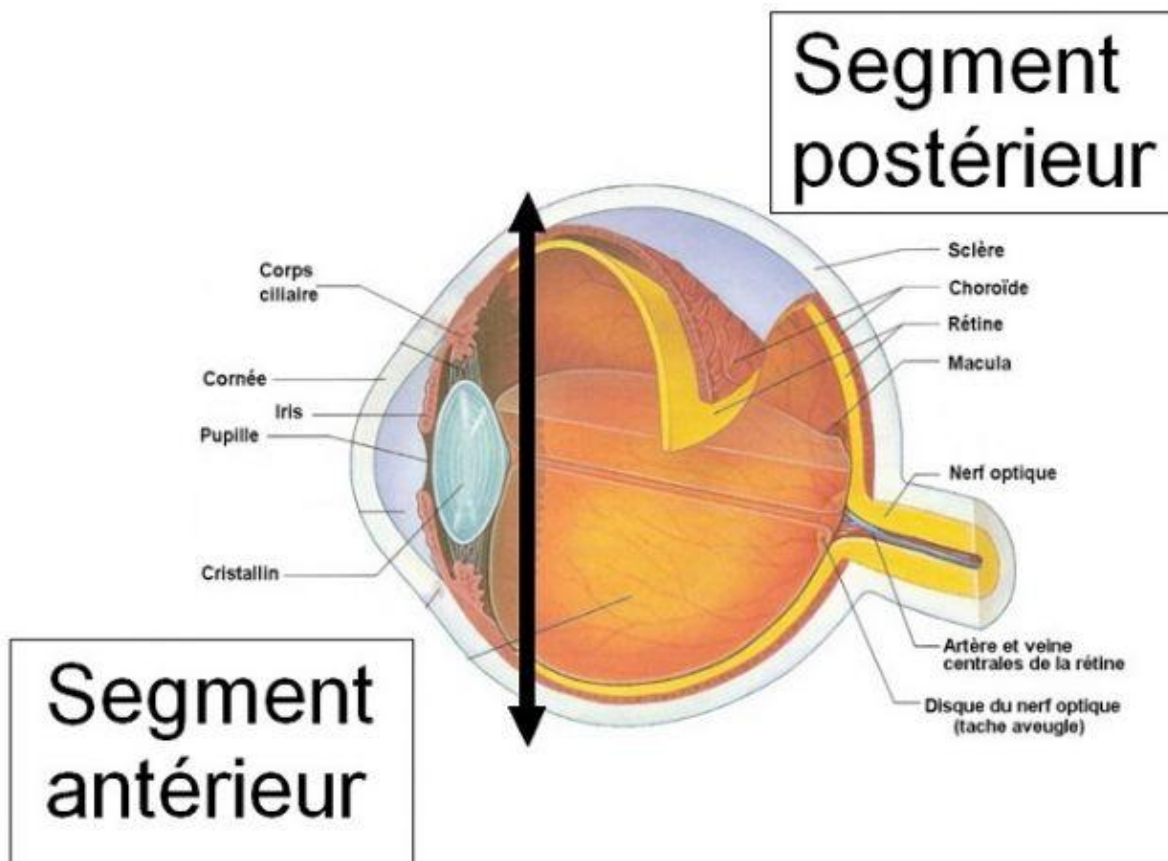


Figure 8 : schéma illustrant les segments antérieur et postérieur du globe oculaire¹³

2. Anatomie de la rétine :

La rétine est une membrane neurosensorielle tapissant la surface interne du globe oculaire dont la fonction essentielle est la phototransduction.

2.1 Anatomie macroscopique :

Elle s'étend de la papille à l'ora serrata et adhère fortement à ces deux zones (**Figure 4**). La rétine est une fine membrane en relation sur son versant externe avec la choroïde par l'intermédiaire de l'épithélium pigmentaire (EP) et sur son versant interne avec le vitré par l'intermédiaire de la membrane limitante interne de la rétine .

À l'extrême périphérie, l'ora serrata est une zone de transition entre la rétine et les corps ciliaires. À la base du vitré, près de l'ora serrata, rétine et vitré contractent d'importantes adhérences.

En postérieur, toutes les couches rétinienne s'interrompent à l'exception de la couche des fibres nerveuses pour former la tête du nerf optique. L'épithélium pigmentaire se termine juste avant la membrane de Bruch¹⁴ (**Figure 9**)

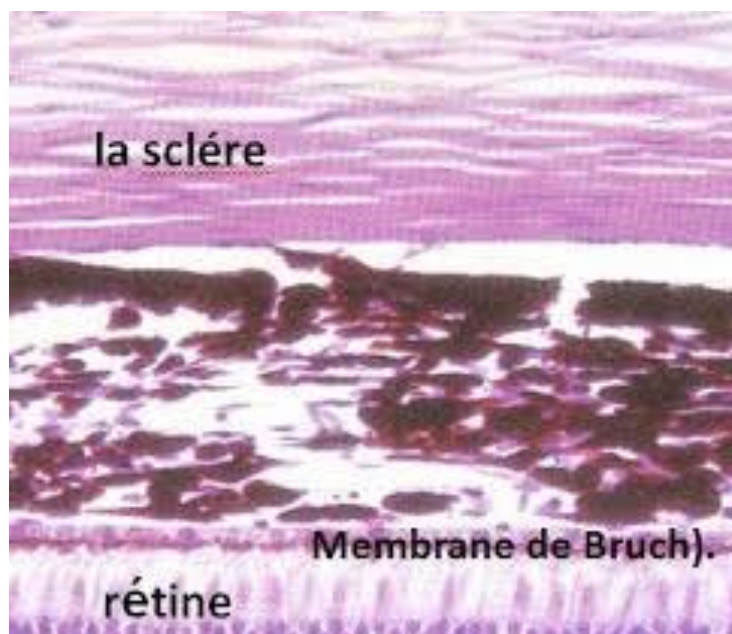


Figure 9 : Coupe histologique montrant la la membrane de Bruch avec ses rapports :¹⁵

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

a. Rétine centrale ¹⁶:

Le centre de cette région, ou macula (macula anatomique aussi appelée *area centralis* ou pôle postérieur) (**Figure 10**) , mesure 5,5 mm de diamètre et est centré entre la papille et les arcades vasculaires temporales. Histologiquement, c'est une région où figurent deux couches ou plus de cellules ganglionnaires, représentant la moitié de toutes les cellules ganglionnaires de la rétine.

Le centre de la macula (1,5 mm) est appelé *fovéa* (ou *fovea centralis*) ; elle est spécialisée pour l'acuité à haute résolution spatiale et pour la vision des couleurs

La fovéa a une dépression centrale connue comme étant la *fovéola*, zone dont le diamètre est de 0,35 mm où les cônes sont fins, allongés et fortement regroupés, l'aspect légèrement jaunâtre de la fovéola est dû à la présence d'un pigment xanthophylle.

L'hypercentre de la fovéola est une petite dépression de 150 à 200 µm de diamètre, appelé l'*umbo*. Au centre de la fovéa, il existe une région dépourvue de vaisseaux rétiniens : c'est la *zone avasculaire fovéolaire ou centrale* (ZAC) de 400 µ de diamètre (**Figure 11**) .

Le centre géométrique de la ZAC est souvent considéré comme le centre de la macula et donc le point de fixation ; il est un point de repère important en angiographie à la fluorescéine. Un anneau de 0,5 mm de largeur entourant la fovéa est appelé *parafovéa*, où la couche de cellules ganglionnaires, la couche nucléaire interne, et la couche plexiforme externe (également appelée *couche de Henlé*) sont les plus épaisses. Entourant cette zone, la *périfovéa* est un anneau d'environ 1,5 mm de large. Ainsi, l'*umbo* forme le centre, et le bord de la *périfovéa* délimite la région centrale, ou macula (**Figure 10**).

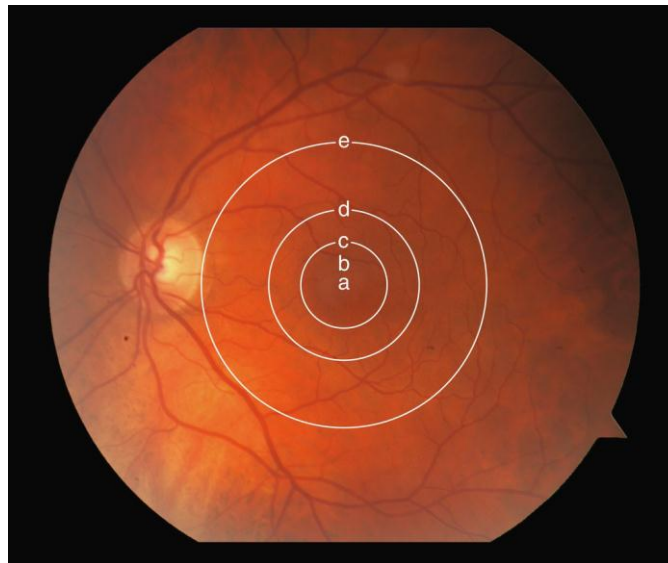
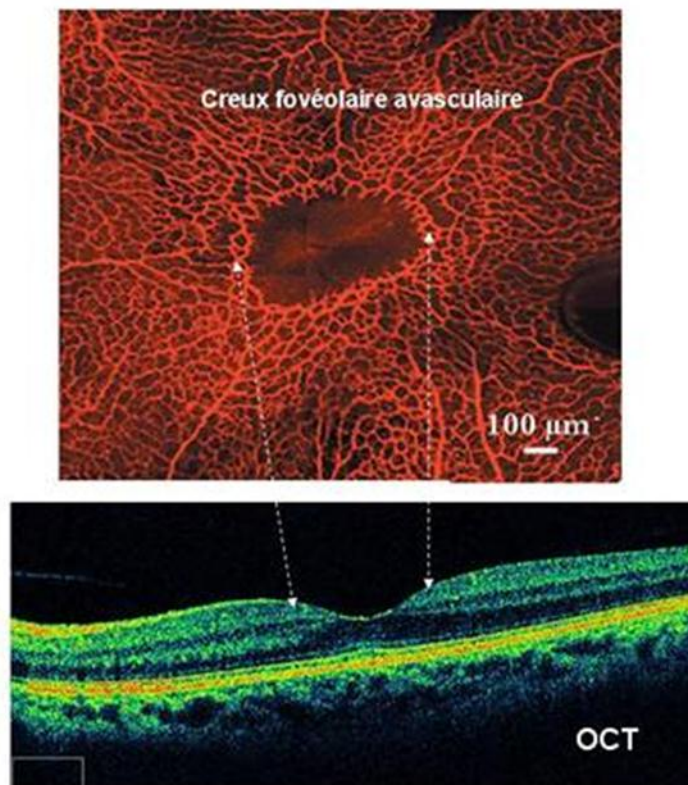


Figure 10 : Macula anatomique ou pôle postérieur. ¹⁶

a = umbo b = fovéola c = fovéa c à d = macula parafovéolaire d à e = macula périfovéolaire e = macula



D'après Provis et al. Arch Ophthalmol, 2008 126: 507-511

Figure IV-13

Figure 11 : Zone avasculaire centrale et son aspect correspondant en OCT ¹⁵:

→Spécificités de la macula :

Il est important de considérer les spécificités maculaires quand il s'agit de traiter des pathologies qui l'atteignent. La macula est composée d'un nombre restreint de couche et d'un enrichissement en cônes et en cellules gliales de Muller (CGM), beaucoup plus nombreuses et disposées en Z. Les CGM ont une forme, une structure, une densité et des fonctions différentes au niveau maculaire. Des protéines jonctionnelles de type zonula occludens (ZO-1) assurent des jonctions entre les prolongements des cônes et les cellules de Müller dans la couche de Henlé .La macula est dépourvue de vaisseaux dans la région fovéolaire et bordée d'une membrane limitante interne épaisse au pôle postérieur mais très amincie au niveau de la fovéola. Enfin, la bourse prémaculaire forme un réservoir de principe actif juste en avant de la fovéa. Ceci peut expliquer que certaines molécules, même de très haut poids moléculaire comme le bévacizumab, puissent traverser la macula et atteindre ainsi la choroïde. En cas d'œdème, la pénétration de principe actif est encore augmentée du fait de la perte des barrières physiologiques.

b. Rétine périphérique :

La rétine en dehors de la macula, appelée rétine périphérique, est généralement divisée en différentes régions concentriques, en commençant par un anneau de 1,5 mm adjacent aux arcades vasculaires temporales appelé *périphérie proche*. La rétine au niveau de l'équateur est appelée la *rétine équatoriale*, et la région située immédiatement en avant est appelée *rétine périphérique*. Dans l'extrême périphérie, la frontière entre la rétine et la pars plana est appelé l'*ora serrata (Figure 4)* La partie postérieure de la base du vitré est située entre l'ora serrata et l'équateur de l'œil. Cette zone est l'endroit où se produisent la plupart des déchirures rétinienne. La limite en avant du tissu rétinien (au niveau de l'ora serrata) se présente comme une ligne festonnée composée de « dents », qui s'étend en avant dans la pars plana. Cet aspect denté est plus important en nasal.

Pour résumer, on dit que la rétine périphérique est classiquement divisée en 4 zones (**Figure 12**):

- la périphérie proche, au contact du pôle postérieur, qui s'étend sur 1,5 mm ;
- la périphérie moyenne qui mesure 3 mm ;
- la périphérie éloignée qui s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal ;
- l'ora serrata ou extrême périphérie qui mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

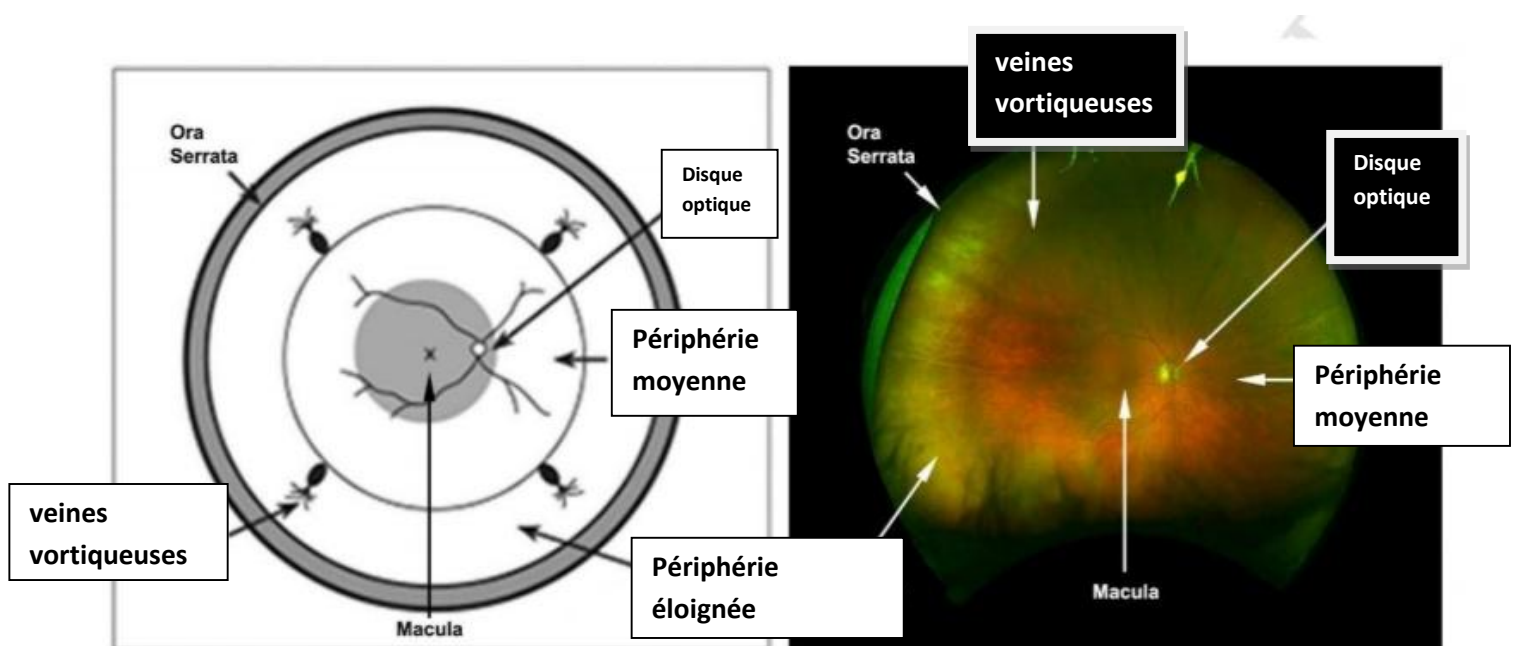


Figure 12 : Rétine périphérique sur schéma et sur photographie du FO¹⁷

2.2 Anatomie microscopique :

L'anatomie microscopique permet de décrire dix couches rétinienne¹⁸ (**Figure 13**)

- l'épithélium pigmentaire rétinien,
- la couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets,
- la membrane limitante externe,
- la couche nucléaire externe,
- la couche plexiforme externe,

- la couche nucléaire interne,
- la couche plexiforme interne,
- la couche des cellules ganglionnaires,
- la couche des fibres nerveuses optiques,
- la membrane limitante interne.

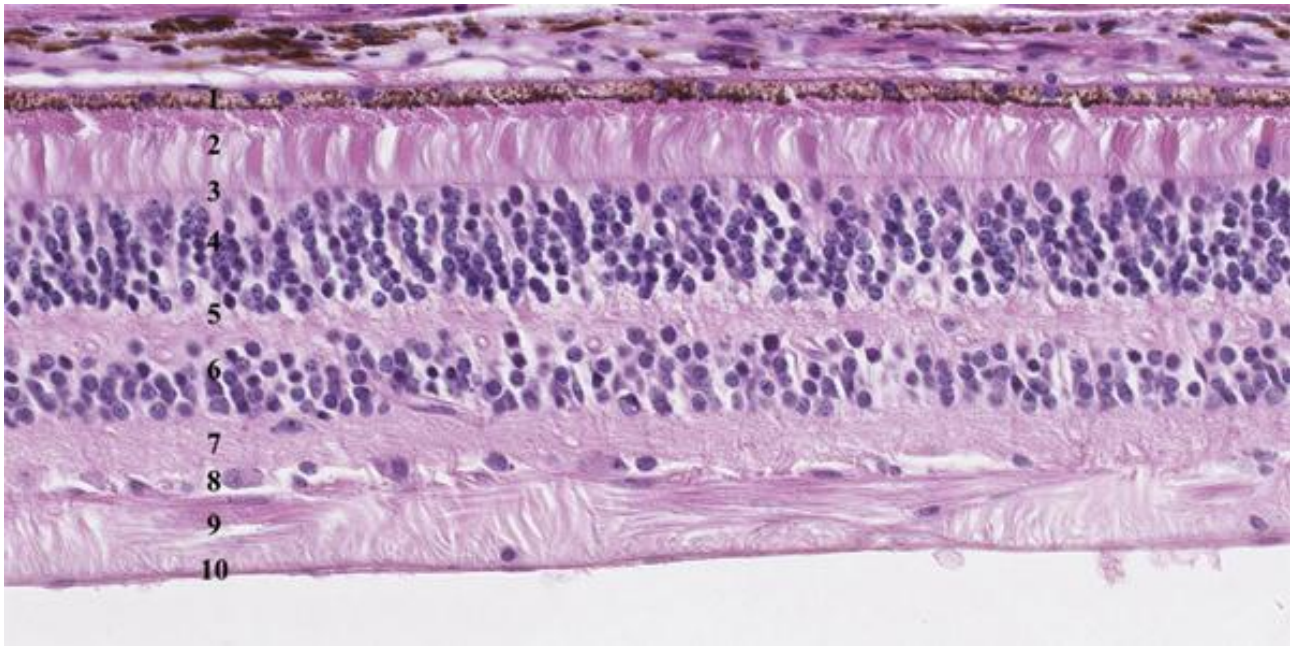


Figure 13 : Coupe histologique montrant les couches rétiniennes :

- | | |
|----------------------------------|--|
| 1 : épithélium pigmentaire ; | 6 : couche nucléaire interne ; |
| 2 : photorécepteurs ; | 7 : couche plexiforme interne ; |
| 3 : membrane limitante externe ; | 8 : couche des cellules ganglionnaires ; |
| 4 : couche nucléaire externe ; | 9 : couche des fibres ; |
| 5 : couche plexiforme externe ; | 10 : membrane limitante interne. |

a. Épithélium pigmentaire de la rétine :

L'épithélium pigmentaire de la rétine est une couche monocellulaire de cellules hexagonales s'étendant de l'ora serrata au nerf optique. Il est continu avec l'épithélium du corps ciliaire. Il est séparé de la choriocapillaire par la membrane de Bruch (**Figure 14**). La choriocapillaire est formée de fins capillaires fenêtrés qui nourrissent la couche des photorécepteurs.

La membrane de Bruch (**Figure 9**) ne se limite pas à une membrane basale. En microscopie électronique, elle comprend : la membrane basale des capillaires de la choriocapillaire, une couche de collagène externe, une couche irrégulière de fibres élastiques, une couche de collagène interne et la membrane basale de l'épithélium pigmentaire.

Les cellules hexagonales de l'EP sont réparties sur une seule couche et possèdent un noyau arrondi situé dans la partie basale de la cellule. Ainsi, les *drusen* se déposent entre l'EP et la couche élastique de la membrane de Bruch.

Les rôles de l'EP sont multiples : phagocytose des articles externes des photorécepteurs, rôle d'écran avec sécrétion de la mélanine responsable de la réflexion de la lumière, métabolisme de la vitamine A, sécrétion de la matrice extracellulaire entourant les photorécepteurs, transport actif entre la choriocapillaire et l'espace sous-rétinien.

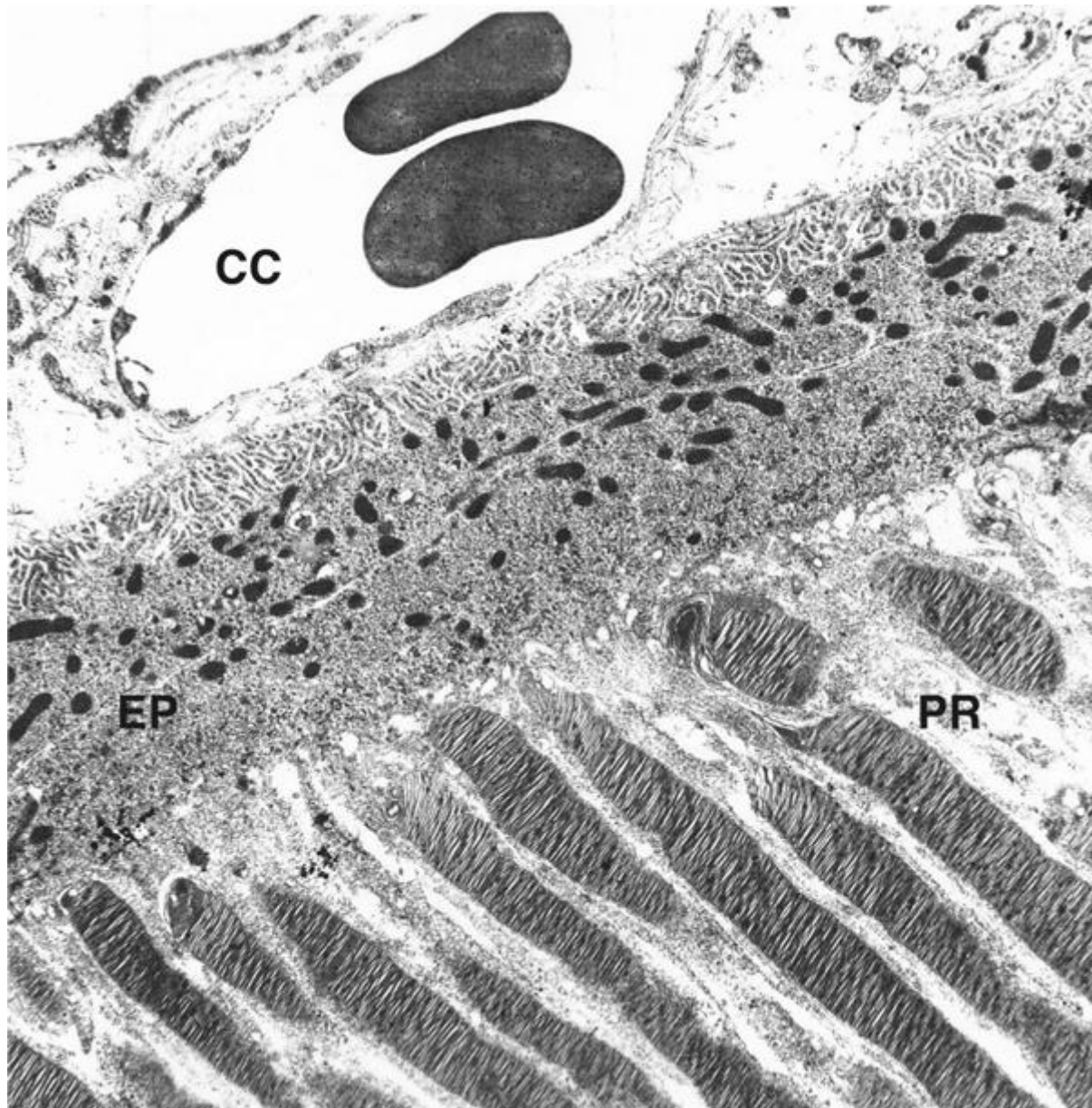


Figure 14: Aspect de l'épithélium pigmentaire (EP) en microscopie électronique.
choriocapillaire (CC), photorécepteurs (PR)

b. Neurorétine :

La neurorétine est organisée en neuf couches : **(Figure 13)**

Photorécepteurs :

Deux types de photorécepteurs sont distingués : les bâtonnets et les cônes. Les photorécepteurs sont formés de deux segments, un article externe et un article interne. qui sont réunis par une structure ciliaire. Leurs noyaux sont situés dans la couche nucléaire externe appelée aussi couche granuleuse externe.

Membrane limitante externe :

On identifie à la base du segment externe des photorécepteurs une fine membrane qui correspond en microscopie électronique à des desmosomes entre les articles internes des photorécepteurs et les cellules de Müller qui sont des cellules de soutien. La membrane limitante externe limite l'espace sous-rétinien et constitue une barrière à la diffusion des grosses molécules (barrière hémato-rétinienne).

Couche nucléaire externe (couche granuleuse externe) :

Elle contient les corps cellulaires des photorécepteurs avec leur cytoplasme et leur noyau. L'axone des photorécepteurs se poursuit jusqu'à la couche plexiforme externe pour former les synapses.

Couche plexiforme externe :

La couche plexiforme externe (CPE) correspond à la première synapse, zone de transmission entre les photorécepteurs et le premier neurone. Elle se présente comme un réseau dense d'expansions cellulaires des cellules bipolaires, des cellules horizontales et des cellules de Müller.

La CPE est plus épaisse dans la région maculaire : les axones des cônes et des bâtonnets sont orientés radialement à partir de la fovéa et constituent les fibres de Henlé.

Couche nucléaire interne (granuleuse interne) :

Les corps cellulaires de cinq cellules différentes sont situés dans cette zone : cellules bipolaires, cellules horizontales, cellules amacrines, cellules interplexiformes et cellules de Müller. Ces cellules peuvent être identifiées en immuno-histochimie avec des marqueurs spécifiques.

Couche plexiforme interne :

Cette couche correspond à la zone de jonction entre les deux premiers neurones. Elle est formée par les nombreuses expansions des cellules de la couche nucléaire interne et des cellules ganglionnaires auxquelles se mêlent les expansions des cellules de soutien (astrocytes et cellules de Müller). Cette couche est le site des synapses entre les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires.

L'épaisseur de la couche plexiforme interne varie selon la localisation. Elle est absente au centre de la fovéa.

Couche des cellules ganglionnaires :

Cette couche contient les corps cellulaires des cellules ganglionnaires qui correspondent aux deuxièmes neurones. Leurs dendrites sont situées dans la couche plexiforme interne et leurs axones forment les fibres nerveuses et le nerf optique. La densité des cellules ganglionnaires est maximale en périfovéolaire.

Couche des fibres nerveuses :

Cette couche contient les axones non myélinisés des cellules ganglionnaires qui se prolongent pour former le nerf optique. Les axones sont entourés par les cellules de Müller et les cellules gliales.

Membrane limitante interne :

La membrane limitante interne recouvre la surface rétinienne et correspond à une membrane basale, elle est associée aux pieds des cellules de Müller et aux fibrilles de collagène du vitré.

2.3 Rapports de la rétine ¹⁹ :**a. Les rapports externes :**

En arrière de l'ora serrata, la rétine est en rapport, sur son versant externe tout d'abord avec la choroïde, puis la sclère. L'ora serrata se situe à

5 mm en arrière du limbe sclérocornéen. **(Figure 4)**

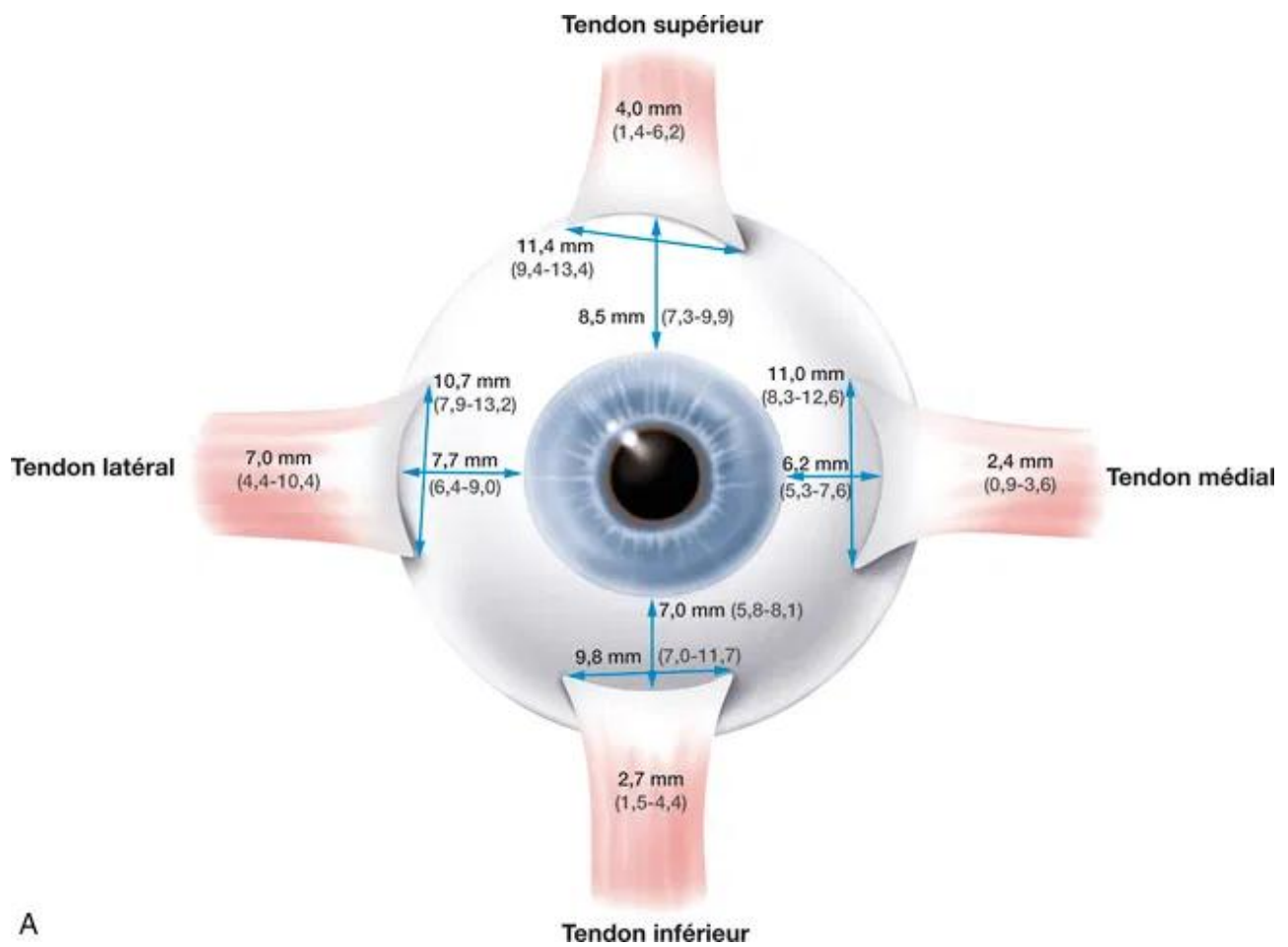
Au niveau de la face externe de la sclère se situent les insertions des muscles droits **(Figure 15)**; chaque muscle envoie des fibres musculaires qui pénètrent à l'intérieur de la sclère selon un tendon rectiligne de 10 mm de large en moyenne, se fixant en arrière du limbe sclérocornéen, respectivement :

- de 5,3 mm à 7,6 mm (6,2 mm de moyenne) pour le droit médial ;
- 5,8 mm à 8,1 mm (moyenne de 7 mm) pour le droit inférieur;
- 6,4 mm à 9 mm (en moyenne 7,7 mm) pour le droit latéral ;
- *7,3 mm à 9,9 mm (en moyenne 8,5 mm) pour le droit supérieur.

L'insertion des muscles obliques, curviligne, est située plus en arrière au niveau des quadrants postérieurs de la sclère, en arrière de l'équateur. À noter que l'extrémité

postérieure de l'insertion du muscle oblique inférieur se situe 1 mm en dessous et 1 mm à 2 mm en dehors de la fovéola **(Figure 16)**

Sur la face externe de la sclère, on voit les veines vortiqueuses au nombre habituellement de quatre, une par quadrant, dont l'émergence se situe entre deux muscles droits, en arrière de l'équateur. **(Figure 17)**



A

Figure 15 : schéma objectivant les insertions des muscles droits sur la face externe de la sclère : ²⁰

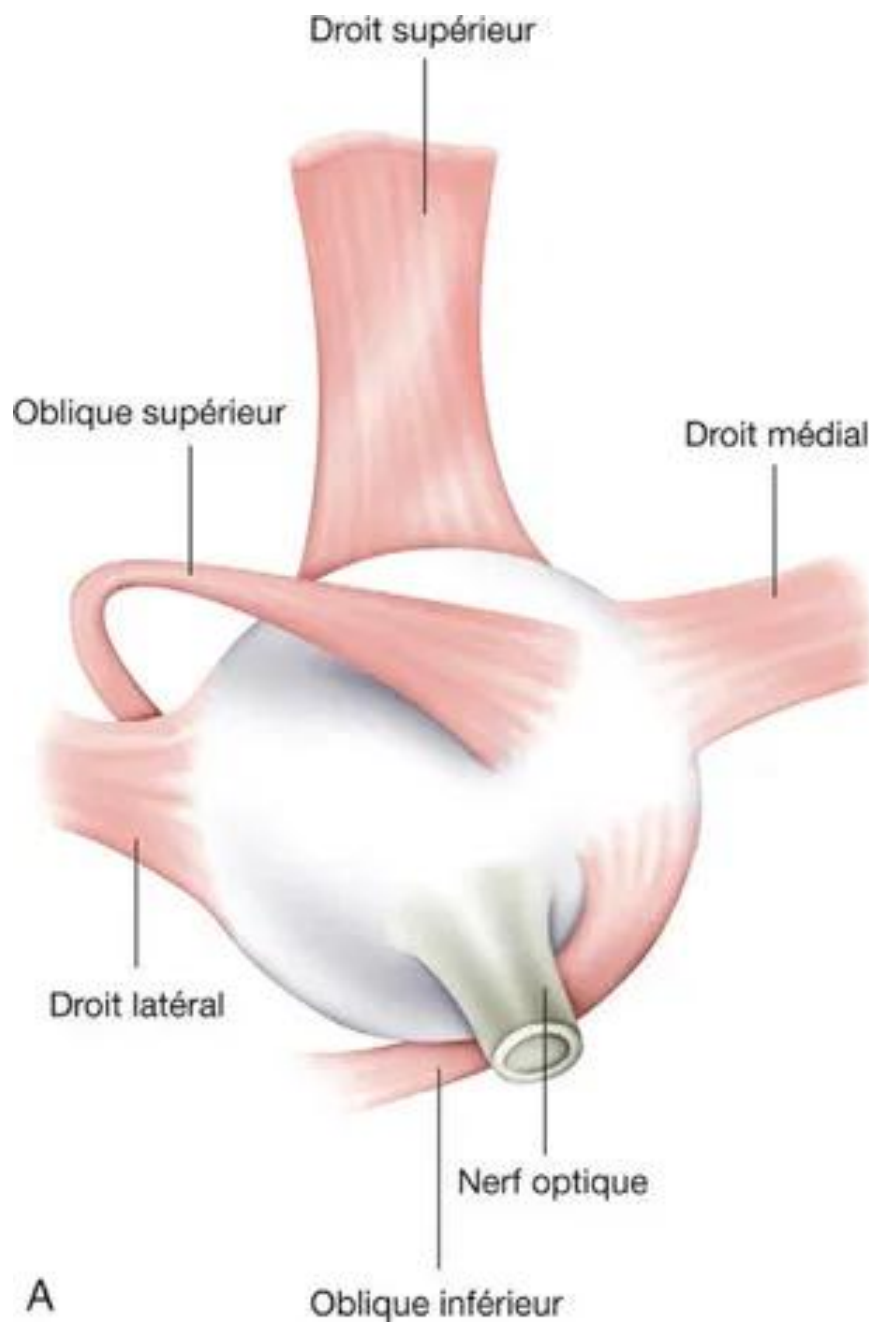


Figure 16 : schéma montrant l'insertion du muscle oblique inférieur : 20

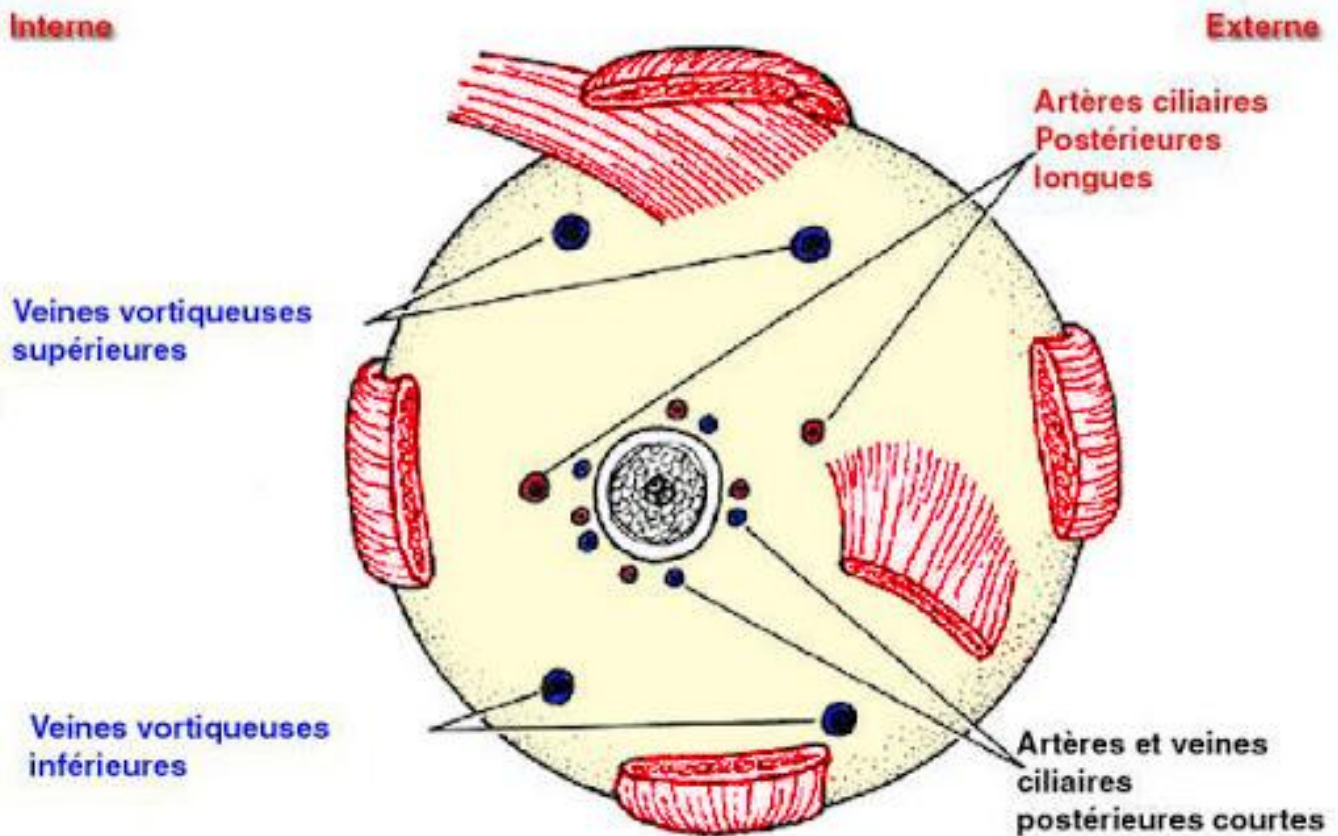


Figure 17 : schéma objectivant l'émergence des 4 veines vorticeuses :²¹

b. Les rapports internes :

La membrane limitante interne (**Figure 13**), épaisse de 0,2 μm à 1 μm , constituée des membranes basales ou pieds des cellules de Müller, est au contact du vitré : la base du vitré en avant et la membrane hyaloïde postérieure en arrière. Certaines fibrilles vitréennes de la hyaloïde postérieure traverseraient la membrane limitante interne pour venir au contact des cellules de Müller, constituant ainsi des adhérences vitréorétiniennes, dont les plus importantes sont au niveau de la base du vitré, autour de la papille, au niveau maculaire et au niveau de certains vaisseaux

c. Les limites de la rétine :

En arrière, la rétine s'arrête au niveau du canal choroïdo-scléral limitant la papille. (**Figure 4**)

À ce niveau, il n'y a aucune cellule photoréceptrice. Les axones des cellules ganglionnaires constituant les fibres optiques remplissent ce canal pour former le nerf optique.

Au niveau de la papille, émerge l'artère centrale de la rétine et se forme le tronc de la veine centrale de la rétine.

En avant, l'extrême périphérie rétinienne au niveau de l'ora serrata se présente comme une ligne festonnée composée de « dents » et de « baies ». Elle est située à 6,5mm du limbe en temporal et 5,7 mm en nasal. **(Figure 4)**

La base du vitré s'étend entre une limite antérieure fixe située au milieu de la pars plana du corps ciliaire , et une limite postérieure variable reculant avec l'âge, toujours située en arrière de l'ora serrata **(Figure 3)** . Cette zone est une zone d'adhérence majeure entre le vitré, la rétine et les corps ciliaires, et il est impossible de séparer la rétine et le vitré à ce niveau.

Afin de ne pas léser la base du vitré et donc de ne pas créer de déchirure rétinienne, les sclérectomies réalisées lors des vitrectomies doivent se situer impérativement à moins de 5 mm du limbe sclérocornéen. Idéalement, elles doivent traverser la pars plana et non la pars plicata du corps ciliaire, celle-ci présentant une vascularisation importante et pouvant être source d'hémorragie à l'intérieur du globe oculaire si ses vaisseaux sont perforés. La pars plana débute 2,5 mm en arrière du limbe sclérocornéen ; ainsi, la zone idéale pour réaliser les sclérectomies postérieures se situe entre 3 mm et 5 mm en arrière du limbe

2.4 Vascularisation de la rétine : ²²

a. Vascularisation artérielle (Figure 18):

La rétine est vascularisée par deux circulations différentes, alimentées toutes deux par des branches de l'artère ophtalmique , elle-même branche de la carotide interne:

- La circulation choroïdienne **(Figure 19)** :est sous-jacente à la rétine, assurée

- par la choriocapillaire qui forme une couche unique de capillaires d'un diamètre de 12 μm à 200 μm provenant des ramifications des artères ciliaires courtes postérieures et des artères récurrentes du grand cercle artériel de l'iris en avant.
- Elle assure la nutrition et l'oxygénation des couches externes (profondes) de la rétine, c'est à dire l'épithélium pigmentaire de la rétine et les photorécepteurs, et se caractérise par des fenestrations au niveau des vaisseaux laissant passer des protéines de différentes masses moléculaires.
- La circulation rétinienne proprement dite est issue de l'artère centrale de la rétine et vascularise les couches internes de la rétine : l'artère centrale de la rétine qui pénètre le canal optique cheminant à la face inférieure du nerf optique puis émerge au niveau de la papille optique et se divise en deux branches supérieure et inférieure se divisant elles même, chacune, en branche temporale et branche nasale. La division se poursuit ensuite sur un mode dichotomique.

La vascularisation rétinienne est de type terminal, c'est-à-dire que tout le sang qui pénètre par l'artère centrale ressort de l'œil par la veine centrale de la rétine. Il n'y a pas d'anastomose possible avec une circulation de voisinage.

A l'opposé de ceux de la choriocapillaire, les capillaires rétiniens ne sont pas fenêtrés. Ce réseau vasculaire forme trois couches vasculaires au niveau de la rétine interne : la couche superficielle localisée au niveau des cellules ganglionnaires, la couche intermédiaire située au niveau de la couche plexiforme interne et la couche profonde située au niveau de la couche plexiforme externe de la rétine. Dans la couche superficielle, les artérioles sont prédominantes, alors que la couche profonde contient un plus grand nombre de veinules. La couche intermédiaire est formée de vaisseaux orientés perpendiculairement aux vaisseaux des couches superficielle et profonde. La majorité des microvaisseaux (environ 70%), ont tendance à orienter le flux artériolaire de la couche superficielle vers la couche profonde.

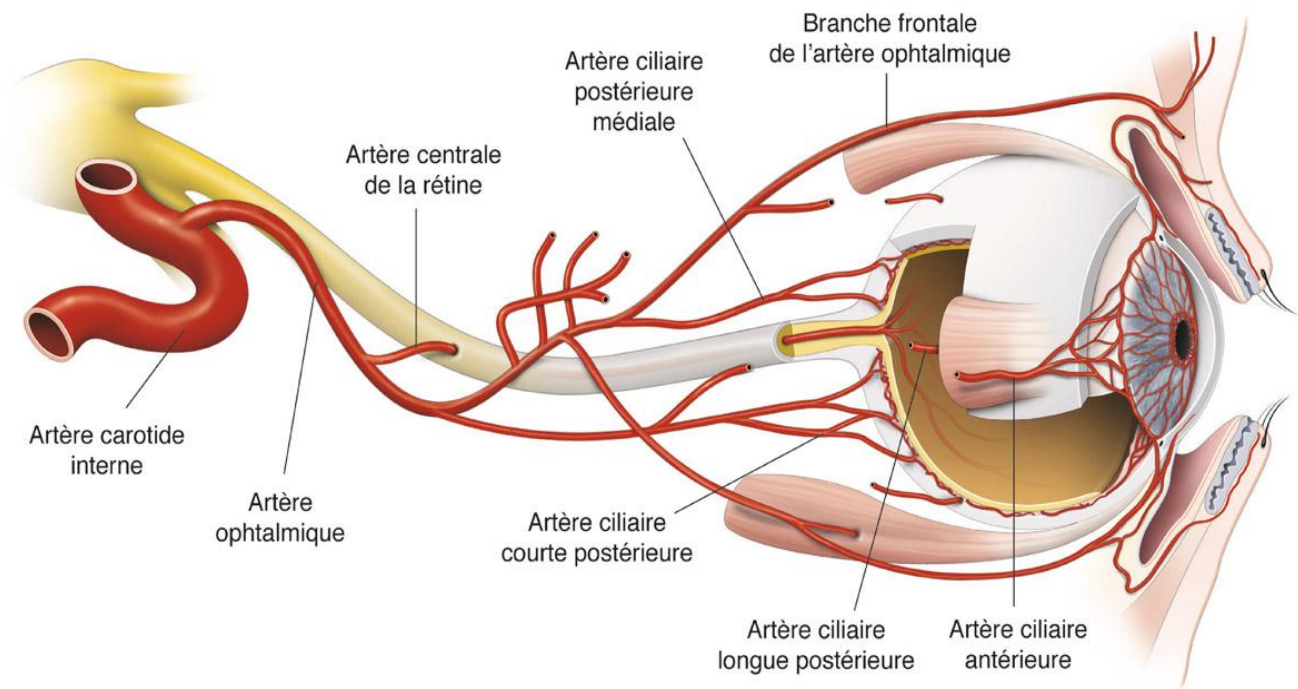


Figure 18: Schéma de la vascularisation artérielle de la rétine ²³

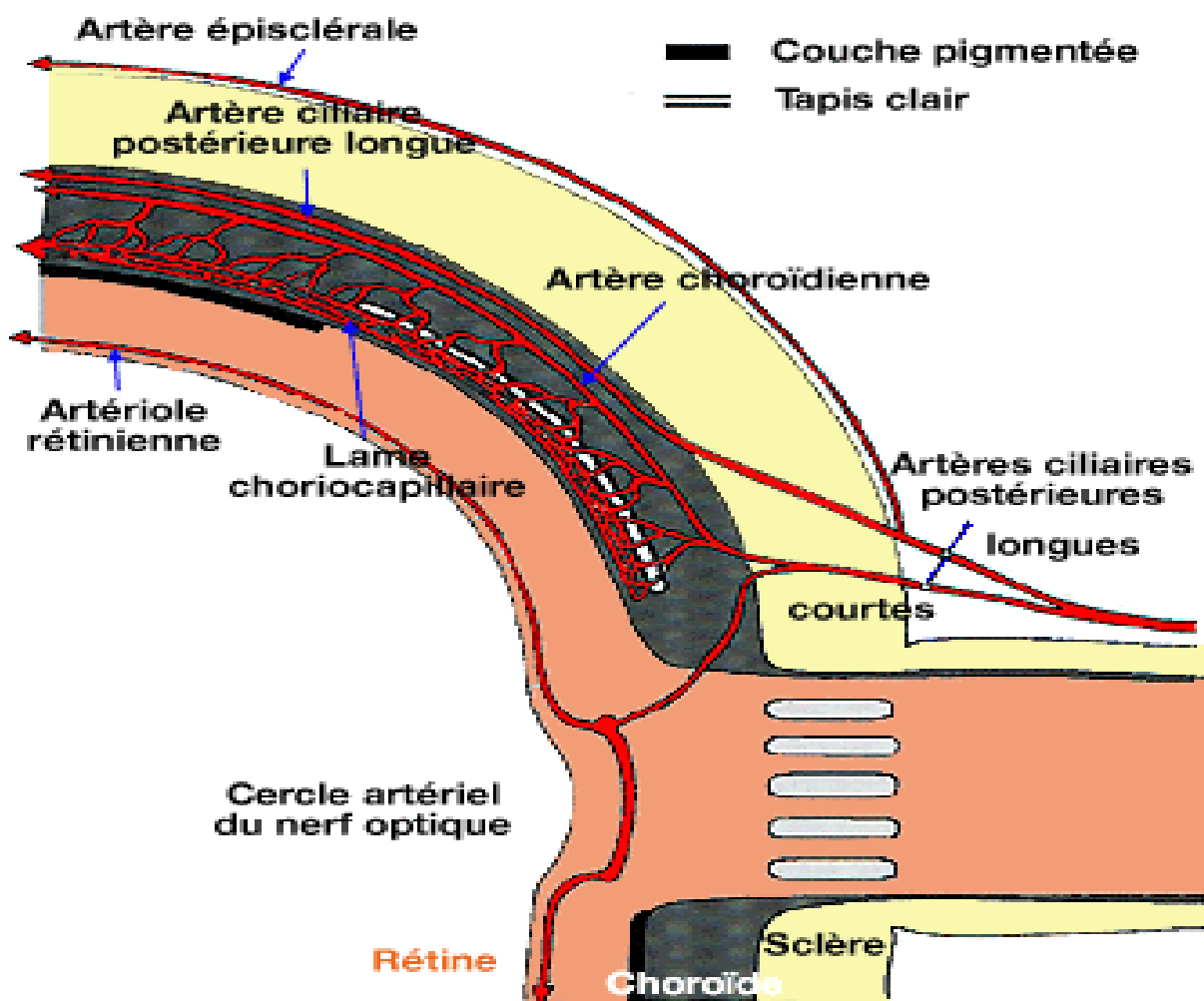


Figure 19 : schéma illustrant la circulation choroidienne sous-jacente à la rétine ²⁴

b. Vascularisation veineuse (Figure 20) :

Elle est assurée principalement par la veine centrale de la rétine qui se forme au niveau de la papille optique par fusion (en général) de quatre branches: deux veines

temporales supérieure et inférieure et deux veines nasales supérieure et inférieure.

Cette veine se jette dans la veine ophtalmique supérieure qui gagne le sinus caverneux.

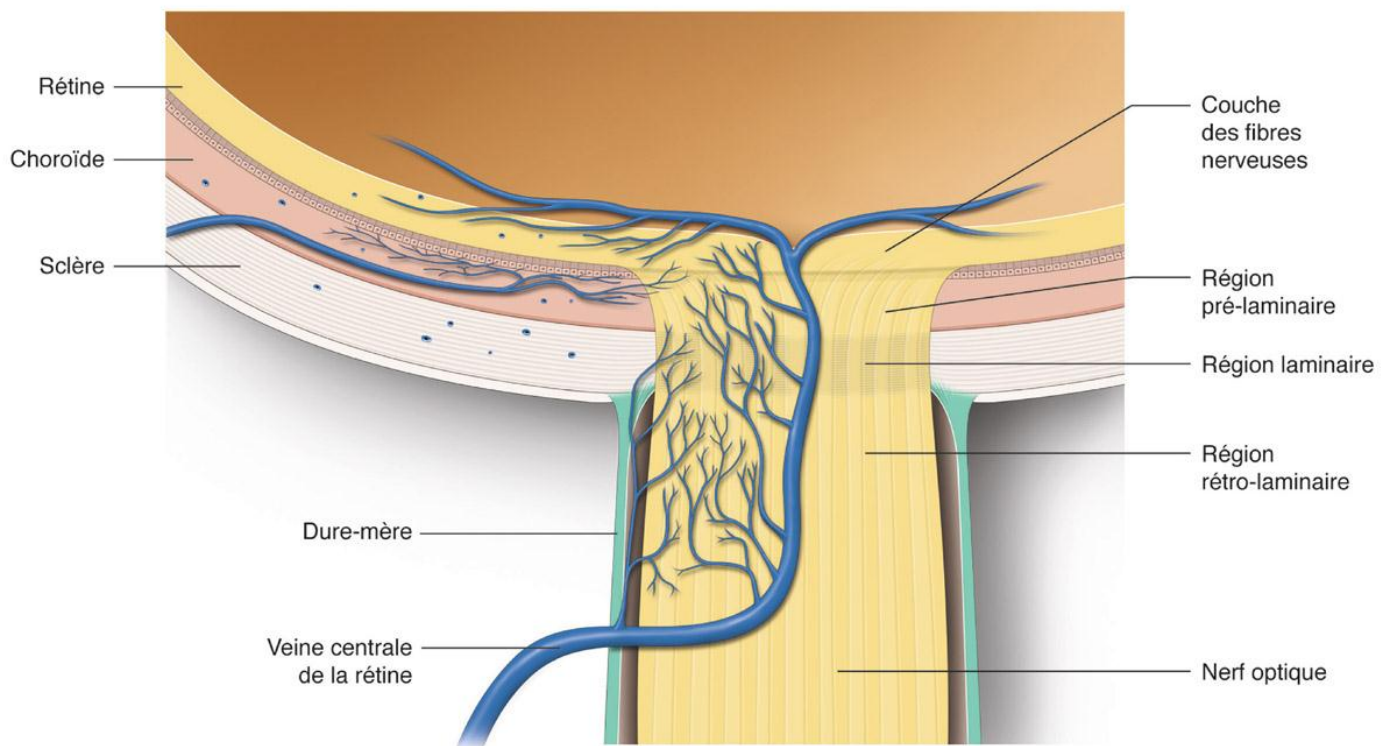


Figure 20: Schéma montrant le drainage veineux au niveau de la tête du nerf optique

2.5 Physiologie de la rétine :

a. Débit sanguin et auto-régulation :²⁶

Etant donnée la forte consommation en oxygène, la rétine est le tissu le plus vascularisé de l'organisme. La choriocapillaire, de par la taille de ses capillaires et la courte distance de l'artère à la veine, présente un débit sanguin très élevé; ceci permet le maintien d'une concentration suffisante en oxygène et la réduction de celle en dioxyde de carbone. Le réseau choroïdien permet de fournir environ 85% du débit sanguin oculaire total .Le débit sanguin choroïdien est régulé par une innervation du système nerveux sympathique.

Contrairement à la choriocapillaire, la rétine est caractérisée par un débit sanguin faible et autorégulé, c'est-à-dire qu'elle ne possède pas d'innervation du système nerveux autonome. De par ce fait, le tonus vasculaire est régulé par des facteurs locaux. La modulation du débit sanguin rétinien est assurée par les cellules endothéliales et les neurones, qui produisent du monoxyde d'azote (NO), des prostaglandines, de l'endothéline et des 23 hormones circulantes comme l'angiotensine et les catécholamines. La structure et l'arrangement des micro vaisseaux de la rétine interne, ainsi que l'autorégulation du débit sanguin, permettent une irrigation adaptée aux changements de pression de perfusion et aux besoins métaboliques

b. Barrière hémato-rétinienne interne (Figure 21) :

La BHR interne contrôle l'échange entre la circulation sanguine et le parenchyme rétinien.

Elle est définie par l'unité neurovasculaire composée de l'endothélium, des cellules de la paroi vasculaire (péricytes et cellules vasculaires lisses) et de la glie périvasculaire (astrocytes, cellules de Müller, microglie). Elle maintient l'homéostasie rétinienne en régulant le flux sanguin des vaisseaux intra rétiniens et l'activité synaptique ²⁷

- *Endothélium*. Le réseau complexe de jonctions serrées et jonctions adhérentes entre les cellules endothéliales capillaires, l'absence de fenestrations et la rareté relative de vésicules de transport transcellulaire contribuent à l'étanchéité de la BHR interne. Des systèmes de transport spécifiques assurent la sélectivité de la barrière ²⁸.
- *Péricytes*. Le contact entre cellules endothéliales et péricytes à travers une lame basale commune serait déterminant pour leur renouvellement ainsi que pour l'étanchéité de la BHR interne. Les péricytes, eux-mêmes dépourvus de jonctions serrées mais contenant un nombre élevé de vésicules de transport (passage transcellulaire), sont considérés comme modulateurs de la perméabilité. Ainsi, la perte de péricytes est corrélée à une augmentation de la perméabilité de la barrière et une déficience de couverture péricytaire entraîne une réduction des protéines des jonctions serrées. De plus, les péricytes confèrent un support structural dynamique à l'endothélium par la présence de protéines contractiles, des canaux ioniques et des récepteurs de ligands vasoactifs, permettant une contraction ou une dilatation des capillaires qu'ils entourent.
- *Cellules gliales*. La paroi des capillaires rétiens, comme celui des capillaires du cerveau, n'a pas d'enveloppe conjonctive mais est en contact avec des prolongements de cellules gliales. Par sa position à l'interface entre vaisseau et tissu neural, la glie ne sert pas seulement comme support structural mais joue un rôle essentiel dans le couplage métabolique de l'activité neuronale au flux sanguin. Elle est engagée dans la régulation des barrières en sécrétant des facteurs humoraux qui affectent la qualité de la barrière au niveau des cellules endothéliales. Une altération gliale est une cause de déficience de la barrière. De plus, à l'intérieur de la rétine, l'homéostasie rétinienne et le drainage de l'eau sont assurés par les cellules gliales qui sont dotées d'un grand nombre de

molécules d'aquaporines. Formant des pores, ces protéines intramembranaires régulent l'évacuation de l'eau vers l'espace extracellulaire lors de l'activité neuronale .²⁹ La fonction d'évacuation d'eau n'est plus assurée dans les situations ischémiques (occlusion artérielle rétinienne, diabète, hypertension) menant à la formation d'œdème

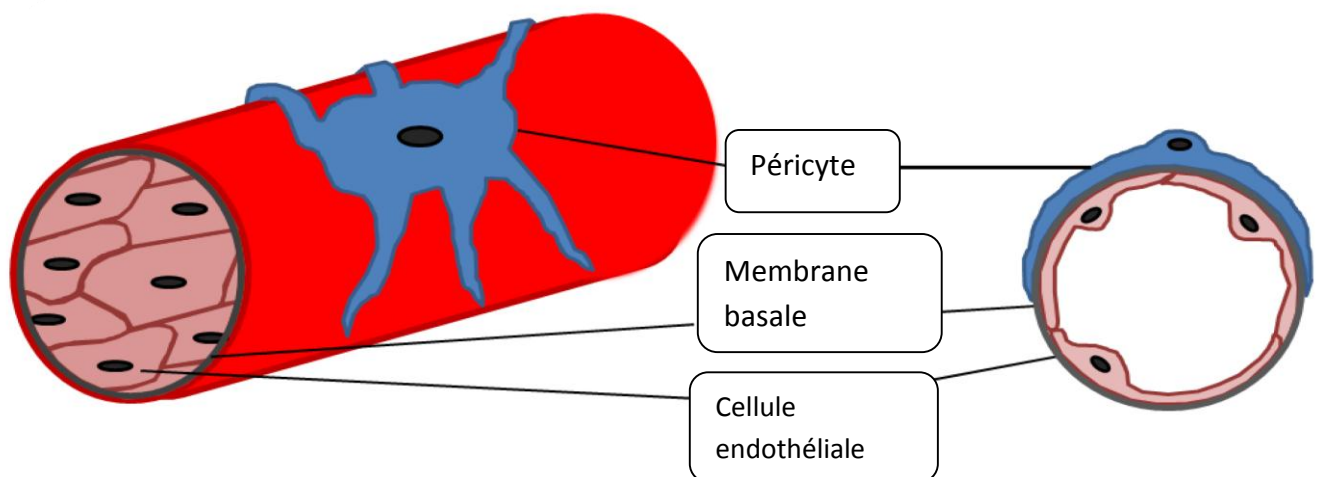


Figure 21 : Illustration de la barrière hémato-rétinienne interne : ³⁰

c. La barrière hémato-rétinienne externe ³¹ (Figure 22):

Elle est formée principalement par l'épithélium pigmentaire de la rétine ,elle 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. Dans une moindre mesure, la membrane limitante externe 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 .

En conditions physiologiques, les flux entrant dans la rétine proviennent du vitré, de la circulation rétinienne (contrôlée par la BHRi), 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

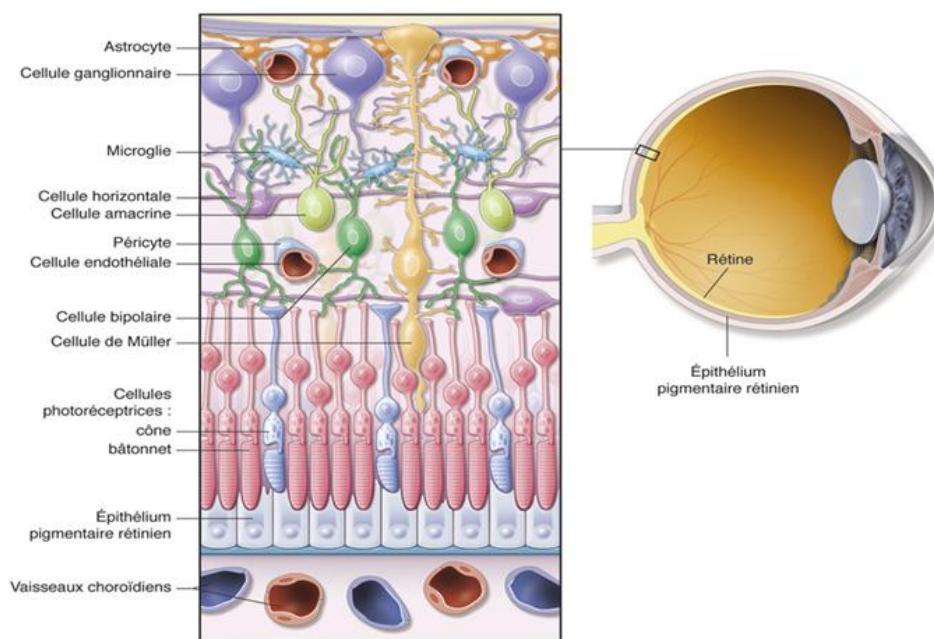


Figure 22 : schéma illustrant la barrière hémato rétinienne externe³²

3. Anatomie du vitré 33 :

Le vitré, ou corps vitré, remplit toute la partie postérieure du globe oculaire, tapissant la rétine en arrière, la face postérieure du cristallin et de la zonule en avant.

3.1 Mensurations :

Sur un œil emmétrope, le vitré mesure 16,5 mm dans le sens antéropostérieur.

Son volume est de 4 ml.

3.2 Composition :

Le vitré est un gel formant une matrice extracellulaire transparente (**Figure 7**), fortement hydratée (contenant 98 % à 99 % d'eau), des fibres très longues constituées de collagène de types II, V, IX et XI, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique

(HA). Quelques cellules dénommées hyalocytes et des fibroblastes sont présents en son sein. Le vitré est limité par la membrane hyaloïde qui, en arrière de l'ora serrata,

est en contact étroit avec la lame basale des cellules de Müller, encore dénommée membrane limitante interne de la rétine.

3.3 Rapports du vitré (Figure 23) :

a. Les rapports antérieurs du vitré :

La membrane hyaloïde antérieure adhère fortement à la face postérieure du cristallin au niveau de l'area de Vogt (ou fossette patellaire) de 5 mm de diamètre.

L'adhérence est dénommée par le ligament de Wieger. Au niveau de la zonule, la membrane hyaloïde est à distance, limitant une zone rétro zonulaire pré vitrénne, le canal de Hannover.

b. Les rapports postérieurs du vitré :

Les adhérences les plus fortes se situent au niveau de la base du vitré, de la papille optique, de la macula et des vaisseaux rétiniens. Au pôle postérieur, l'adhérence se fait sous la forme d'une feuille au niveau du disque optique, de la région péripapillaire et de la macula. La membrane limitante interne est très fine à ce niveau; la présence de cette plaque d'attache au niveau de la région fovéale expliquerait les modifications induites par la traction vitrénne.

La membrane limitante interne se poursuit à la surface de la papille en formant la membrane limitante interne de Elschnig, plus fine, dépendant des astrocytes papillaires.

Au niveau des vaisseaux rétiniens, des structures en forme d'araignée entourant les vaisseaux et connectées dans la membrane limitante interne sont décrites.

La base du vitré s'étend de 1,5 mm à 2 mm en avant et de 1 mm à 3 mm en arrière de l'ora serrata. À ce niveau, l'adhérence vitréorétinienne est forte, constituée par de gros faisceaux de fibrilles vitréennes venant s'insérer dans la lame basale des cellules gliales rétiniennes.

L'anatomie du vitré est difficile à définir in vivo, mais il est fait de citernes et de canaux interconnectés, particulièrement le canal de la bourse ciliaire faisant communiquer le corps ciliaire et la macula et pouvant probablement expliquer certaines formes d'œdèmes maculaires cystoïdes³⁴.

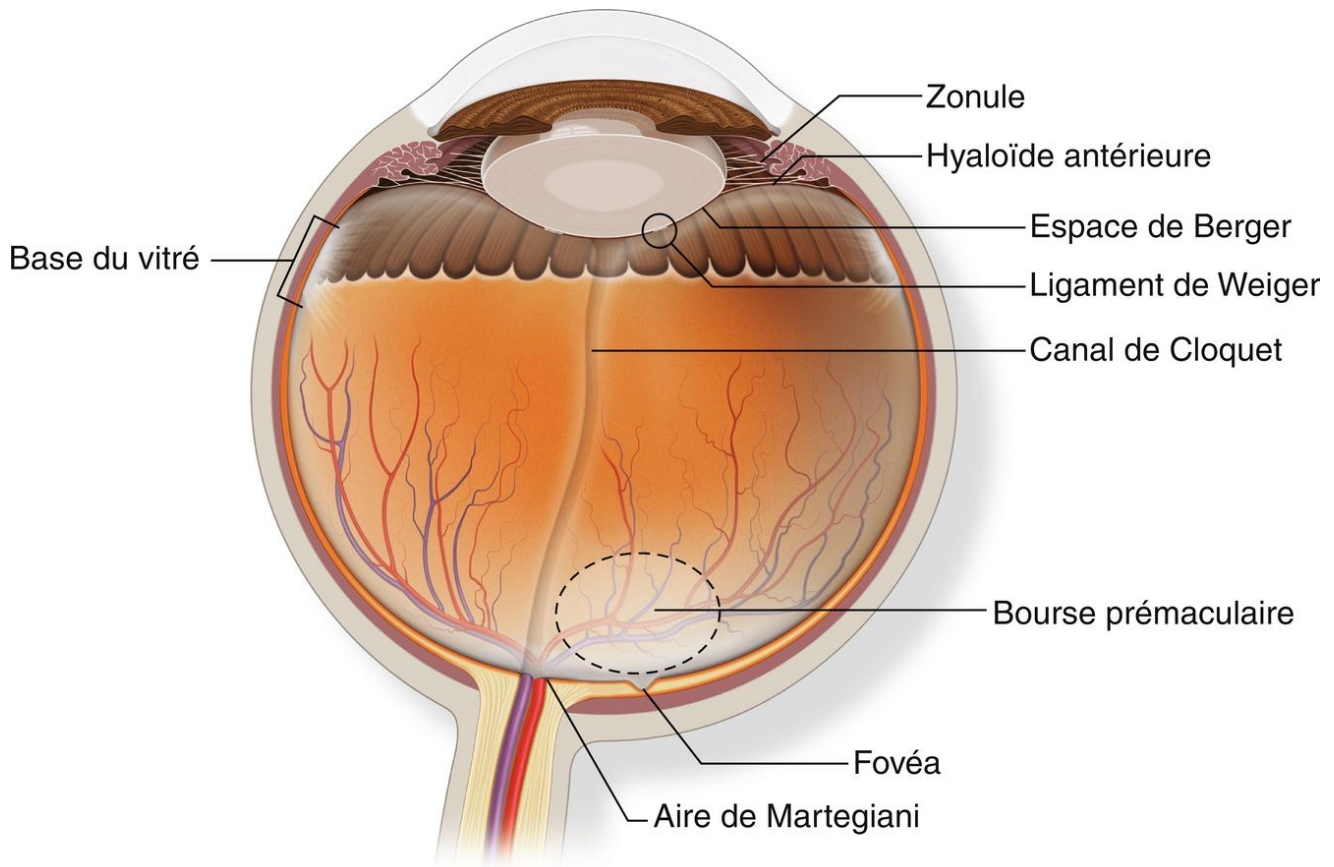


Figure 23 : schémas montrant les rapports du vitré ³⁵

3.4 Physiologie du vitré :

a. Biochimie :

Bien que le vitré soit composé à 98 % d'eau, il a la consistance d'un gel viscoélastique. Ces propriétés sont dues à l'acide hyaluronique et au collagène, qui en sont les principaux composants structuraux. La composition moléculaire et la structure supramoléculaire du vitré sont des données extrêmement importantes car les futures techniques chirurgicales intégreront un traitement médicamenteux d'appoint appelé « vitréolyse pharmacologique » ³⁶ qui facilitera et améliorera l'opération chirurgicale, en particulier au niveau de l'interface vitréorétinienne.

➤ Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (HA) est une macromolécule majeure du vitré. Bien que le HA soit présent dans tout l'organisme, il a été isolé pour la première fois sur du vitré de bovin par Meyer et Palmer en 1934. Le HA est un long polymère non ramifié de fractions disaccharidiques qui se répètent.

Normalement, le HA n'est pas un polymère libre in vivo, mais il présente une liaison

covalente avec un noyau protéique, l'ensemble portant le nom de protéoglycane.

➤ Collagène :

Dans des études récentes, Bishop ³⁷ a confirmé que le vitré contient du collagène de type II, un hybride des types V et XI et du collagène de type IX. Dans l'ensemble du corps, seul le cartilage a un pourcentage aussi élevé de collagène de type II, ce qui explique pourquoi certaines erreurs innées du métabolisme du collagène de type II affectent à la fois le vitré et les articulations. Les collagènes du vitré sont organisés en fibrilles, le type V/XI se cantonnant au noyau, le collagène de type II entourant le noyau et le collagène de type IX se situant à la surface de la fibrille.

➤ Organisation supramoléculaire :

le vitré est un « treillis » lâche de fibrilles de collagène parsemé d'importants amas de molécules de HA ³⁸ : Les fibrilles de collagène constituent une structure analogue à un échafaudage qui est « gonflée » par le HA hydrophile. Si l'on retire le collagène, le HA restant forme une solution visqueuse ; si le HA est retiré, le gel « dégonfle », mais n'est pas détruit.

Bishop a suggéré que pour déterminer le degré d'organisation et de stabilisation du gel vitréen, il fallait savoir ce qui empêche les fibrilles de collagène de s'agréger et par quel moyen elles sont reliées entre elles pour maintenir une structure géliforme stable. Ses études ont montré que les chaînes de chondroïtine sulfate du collagène de

type IX relie entre elles les fibrilles de collagène voisines, comme les barreaux d'une échelle, tout en les maintenant à distance. Cet espacement est indispensable à la transparence du vitré, car le maintien, entre les fibrilles de collagène, d'un espace égal à une longueur d'onde au moins de la lumière incidente diminue la diffusion de la lumière et permet ainsi la transmission sans entrave de la lumière jusqu'à la rétine pour la photoréception. Bishop a suggéré que l'opticine, une protéine répétée riche en leucine, soit la principale protéine de structure responsable de l'espacement à courte distance des fibrilles de collagène

L'hétérogénéité topographique de la distribution et de la densité des molécules de collagène et de protéoglycanes (surtout le HA) est à l'origine d'un réseau moléculaire hétérogène. Ce manque d'homogénéité confère au vitré une anisotropie optique qui a été mesurée par des techniques de diffusion de la lumière d'un laser³⁹. La diffusion dynamique de la lumière peut être une technique non invasive utile pour mesurer les propriétés moléculaires et physicochimiques du vitré⁴⁰

b. Modifications liées à l'âge :

Tout au long de la vie, il se produit des modifications de la structure du vitré : À la fin du stade prénatal, le corps vitré ne contient pas d'autre structure que les vestiges de l'artère hyaloïdienne orientée vers la région prépapillaire, le corps vitré est relativement petit et a un aspect général dense, avec une densité importante au niveau de la « coque » la plus externe, qui correspond au cortex vitréen, cette densité généralisée du vitré est probablement liée au fait qu'à ce stade du développement, le collagène et les protéoglycanes autres que le HA sont les principaux composants structurels ^{41, 42}

La synthèse du HA débute après la naissance et augmente ainsi la transparence par les mécanismes précédemment décrits. Pendant l'enfance, seul le cortex vitréen diffuse la lumière incidente et apparaît donc dense en microscopie sur fond noir. Il

n'y a pas de fibres visibles dans le vitré avant la quarantaine .Dans la vieillesse, ces fibres s'épaississent et deviennent sinueuses, associées à de nombreuses poches de vitré liquéfié et à un aspect de synérèse (affaissement) .

Ces modifications sont la conséquence d'altérations biochimiques liées à l'âge de la composition et de la structure des composants moléculaires entraînant simultanément une liquéfaction du vitré et la formation de fibres. Les poches de vitré liquéfié portent classiquement le nom de « lacunes ». Outre sa faible densité de collagène dans la jeunesse, le vitré central est la première région à subir une liquéfaction vers la quarantaine⁴³ , des études⁴⁴ ont décrit l'existence d'une « poche de vitré postérieur » que les auteurs ont interprétée comme une entité anatomique, en fait le vitré central est la première zone à subir une liquéfaction, confirmant ainsi l'idée que la dissolution du complexe HA-collagène entraîne simultanément la formation de vitré liquide et l'agrégation des fibrilles de collagène en faisceaux de fibrilles parallèles. Une grande poche de vitré liquide peut cliniquement être prise à tort pour un DPV. Lors d'une intervention chirurgicale, on peut très bien confondre l'entrée dans une grande poche de vitré liquide avec la pénétration dans l'espace rétro cortical créé après un DPV. S'il existe une déchirure du cortex vitréen postérieur ,la pénétration chirurgicale dans la cavité créée par le décollement peut elle aussi être interprétée à tort comme le passage en arrière du cortex du vitré postérieur. Quand la totalité du cortex vitréen postérieur se détache de la rétine, il en résulte une diminution globale de la taille du corps vitré en raison de l'affaissement (synérèse) du vitré qui se produit lors de la pénétration du vitré liquide dans l'espace situé en arrière du cortex vitréen postérieur, en avant de la rétine. Ce déplacement du vitré liquide s'opère par le « trou » pré papillaire et peut-être la partie pré maculaire ou une autre partie du cortex vitréen postérieur, et constitue un événement important dans la pathogenèse du DPV

4. Anatomie de la choroïde

4.1 Anatomie macroscopique (Figure 8) :

La choroïde est un tissu vasculaire conjonctif et nerveux, situé entre la rétine et la sclère. Avec le corps ciliaire et l'iris, la choroïde forme l'uvée.

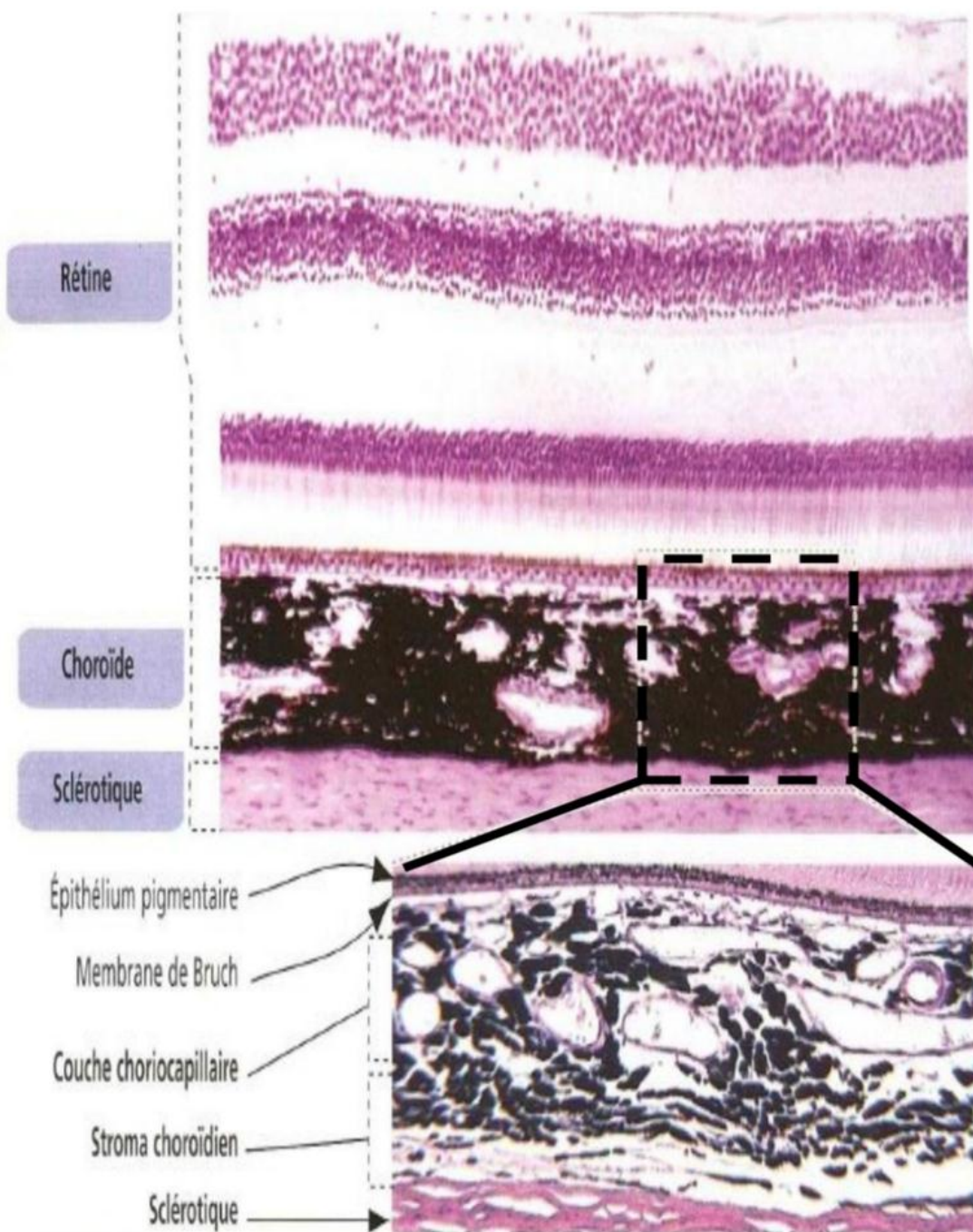
La choroïde a une épaisseur maximale postérieure de 0,22 mm et devient progressivement plus mince en avant ; à l'ora serrata, l'épaisseur est de 0,1 mm.

Cette épaisseur peut augmenter suivant l'état de réplétion des vaisseaux, cette modification du volume de la choroïde permet de réguler légèrement la pression intra oculaire .

4.2 Anatomie microscopique (Figure 24) :

On distingue 4 couches histologiques :

- La couche de Haller – couche externe de la choroïde consistant en tissu conjonctif élastique, en cellules conjonctives pigmentées, et contenant des vaisseaux sanguins de gros diamètre (artères ciliaires postérieures).
- La couche de Sattler – couche de la choroïde consistant en vaisseaux sanguins de diamètre moyen parcourant un tissu conjonctif très pigmenté également.
- La couche des choriocapillaires – fin réseau de capillaires qui assurent l'alimentation constante de la couche externe de la rétine.
- La membrane de Bruch – couche interne de la choroïde directement accolée à la partie basale de l'EP est fixée à la membrane de Bruch



6

Figure 24 : Coupe histologique montrant les couches et les rapports de la choroïde⁴⁵

4.3 Vascularisation de la choroïde :46 (Figure 25)

a. Vascularisation artérielle :

Le sang entre dans la choroïde via les artères ciliaires postérieures. La couche externe de vaisseaux de gros calibres choroïdiens (couche de Haller) est relativement épaisse. Les vaisseaux choroïdiens dans cette couche se divisent en vaisseaux de plus petit diamètre et artérioles précapillaires dans une couche appelée couche de Sattler. Ces vaisseaux distribuent le sang sur toute l'étendue de la choroïde, ce qui réduit la pression artérielle à une pression relativement basse au niveau de la choriocapillaire. Au pôle postérieur, la choriocapillaire forme un plexus de capillaires qui agissent fonctionnellement comme des endartérioles, bien que les capillaires eux-mêmes ne soient pas disposés rigoureusement en lobules. L'agencement des capillaires devient plus irrégulier vers la périphérie, où les capillaires sont disposés de façon plus radiaire.

b. Vascularisation veineuse :

Après avoir traversé la choriocapillaire, le sang est recueilli dans les veinules, qui fusionnent dans des canaux de collecte, ou golfe, des veines vortiqueuses. La plupart des yeux ont 4 ou 5 veines vortiqueuses, qui sortent de l'œil à la partie postérieure de l'équateur. Les veines vortiqueuses se drainent dans les veines ophtalmiques supérieures et inférieures. La rétine a l'un des taux les plus élevés de métabolites par gramme de tissu dans le corps ; elle est desservie par la choroïde, qui a le débit sanguin le plus élevé de tous les tissus. Le sang veineux sortant de la choroïde a encore une très forte pression en oxygène. Les cellules de l'EP, qui sont fondées sur la choriocapillaire, sont exposées à des pressions en oxygène plus élevées que tout autre tissu perfusé, ce qui augmente le risque de dommages oxydatifs. Le débit élevé dans la choroïde agit en dissipant la chaleur pour éliminer l'énergie thermique d'absorption de la lumière. Le tissu conjonctif lâche, les fibroblastes et les mélanocytes sont disséminés entre les vaisseaux de la choroïde.

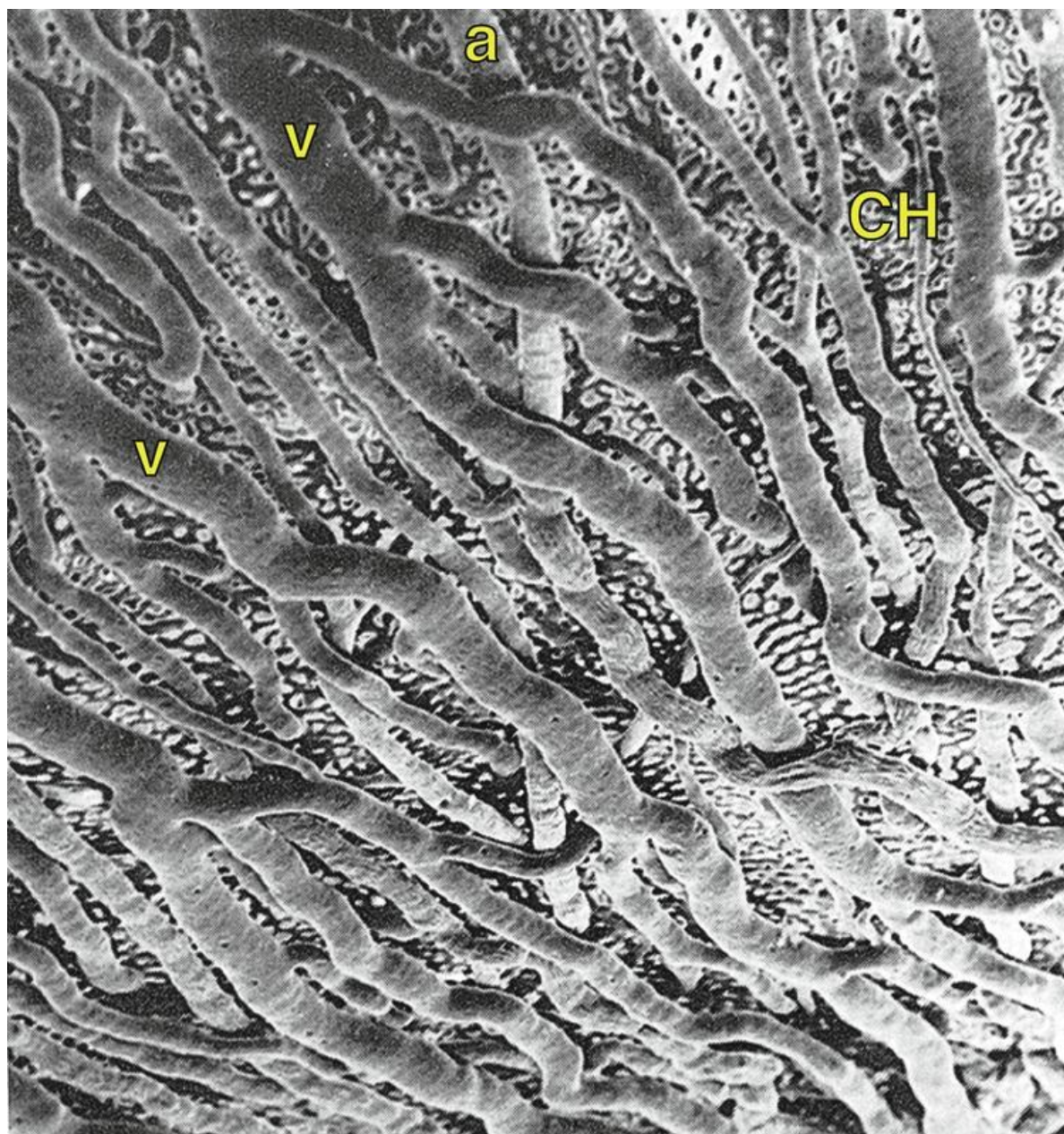


Figure 25: Réseau vasculaire de la choroïde en microscopie électronique montrant les artères (a), les veines (v) et la choriocapillaire (CH) 46

C. Physiologie de la choroïde :

Débit et volume sanguin choroïdien :

La choroïde est un organe richement vascularisé :

-Le débit sanguin choroïdien est de 700 à 800 ml /mn , soit 10x le débit sanguin cérébral , 4x le débit sanguin cardiaque , et représente 85 % débit sanguin oculaire

---Le débit sanguin choroïdien maculaire est 5x le débit choroïdien périphérique.

→ Le débit sanguin extrêmement élevé de la choroïde ne s'explique pas seulement par les besoins métaboliques de la rétine mais aussi par le fait que l'extraction d'O₂ est faible

- L'O₂ utilisé par la rétine provient à 70% de la choroïde, Les photorécepteurs sont les principaux consommateurs d'O₂ de la rétine.

-Régulation de la circulation choroïdienne :

+ pas d'autorégulation

+ rôle de la PIO : la baisse du débit choroïdien est proportionnelle à l'augmentation de la PIO

+rôle du système nerveux autonome : les artères et artérioles sont richement innervées par les neurones choroïdiens intrinsèques qui reçoivent des stimuli sympathiques, sensitifs, et parasympathiques , cette innervation joue certainement un rôle dans la régulation du flux choroïdien, ex : Les vaisseaux choroïdiens subissent une vasoconstriction dépendante du système nerveux sympathique en présence d'une HTA d'où des occlusions de la choriocapillaire peuvent apparaître, responsables d'une ischémie et d'une nécrose de l'épithélium pigmentaire.

II. Les anti-VEGF ⁴⁷ :

1. Historique de la découverte du VEGF :

Depuis le XIXe siècle, diverses observations avaient attiré l'attention sur l'importance de la vascularisation dans les tumeurs cancéreuses. Plus tard, Warren Lewis (1927) émettait l'hypothèse que l'environnement tumoral avait un rôle dans la croissance et la morphologie de la vascularisation tumorale et Gordon Ide, en 1939, proposait l'idée de la libération par les cellules tumorales d'un facteur de croissance des vaisseaux sanguins. C'est en 1948 que le travail d'Isaac Michaelson sur l'œil diabétique le conduisit à proposer le concept original de la libération par la rétine d'un facteur « X » responsable des néovascularisations rétinienne et irienne dans la rétinopathie diabétique proliférante.

L'identification du VEGF ne s'est faite que tardivement. En 1983, Donald Senger et un groupe du Beth Israel Hospital à Boston, mené par Harold Dvorak, ont mis en évidence et partiellement purifié à partir d'une lignée de cellules tumorales de cochon d'Inde un facteur dénommé tumour Vascular Permeability Factor, ou VPF, induisant une hyperperméabilité vasculaire — sa séquence protéique ne fut pas déterminée. Six ans plus tard, en 1989, trois équipes publiaient la même année des articles mettant en évidence une molécule aux propriétés pro-mitotiques sur les cellules endothéliales. Ferrara et al. identifiaient cette protéine chez le bovin et la dénommaient Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), terme qui demeurera par la suite.

Enfin, le séquençage de l'ADN de VEGF et du VPF

La famille du VEGF comporte différents membres : le VEGF-A, le plus étudié, est une protéine glycosylée homo-dimérique de 36-46 kDa, qui présente une séquence amino-terminale et un domaine de liaison à l'héparine ⁴⁸. Il en existe six principales isoformes obtenues par épissage alternatif. Certaines de ces isoformes conservent le site de liaison à l'héparine tandis que d'autres non, ce qui modifie leurs propriétés et

leur caractère diffusible. L'isoforme VEGF₁₆₅ serait le principal médiateur de l'angiogenèse ⁴⁹. Les autres membres de la famille du VEGF chez l'homme sont les VEGF-B, C, D et E et le *placenta growth factor* (PlGF) .

Au niveau rétinien, le VEGF peut être synthétisé par de nombreuses cellules : cellules endothéliales, péricytes, épithélium pigmentaire, cellules gliales de Müller , astrocytes et cellules ganglionnaires. Leur action est médiée via l'activation de trois récepteurs tyrosine kinase : VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGF-R3. Ces récepteurs sont avant tout localisés au niveau des cellules endothéliales .

Dans la rétine, la principale voie de signalisation impliquée dans l'angiogenèse oculaire implique le VEGF-A et l'activation du récepteur VEGF-R2. L'activation du VEGF-R2 au niveau de la cellule endothéliale, induit la prolifération cellulaire, stimule la survie et la migration des cellules endothéliales et augmente la perméabilité vasculaire par un double mécanisme associant vasodilatation (secondaire à la production d'oxyde nitrique via la NO-synthase endothéliale) et relâchement des jonctions serrées. En conditions physiologiques, l'activation de cette voie de signalisation est essentielle pendant l'embryogenèse oculaire. la même année a montré qu'il s'agissait de la même protéine

2. Famille du VEGF et principales actions:

À l'âge adulte, le VEGF participe à l'homéostasie vasculaire, en particulier celle de la choriocapillaire ⁵⁰. En cas d'hypoperfusion et d'ischémie, la production de VEGF est accrue, ce qui aurait pour intérêt de limiter l'apoptose neuronale ⁵¹ , toutefois, les propriétés, avant tout fortement pro-angiogéniques de la molécule, sont responsables de la prolifération des cellules endothéliales et d'une augmentation de la perméabilité vasculaire . L'inhibition de cette voie de signalisation du VEGF/VEGF-R2 est devenue un moyen thérapeutique essentiel dans la prise en charge de la plupart des affections oculaires de nature vasculaire.

3)–Mode d'action des anti-VEGF disponibles en pratique clinique :

Les anti-VEGF disponibles actuellement utilisent la stratégie d'inhibition directe et empêchent donc l'activation du VEGF-R2 par le VEGF libre par deux mécanismes :

- soit par le biais d'un oligonucléotide ou d'un anticorps qui se fixe au VEGF et le rend incapable de se lier à son récepteur (pegaptanib, bévacizumab, ranibizumab) ;
- soit par le biais d'un récepteur « leurre » qui se substitue au VEGF-R2 et se lie durablement au VEGF libre (aflibercept).

Dans les deux cas, le résultat est une diminution du VEGF libre et une diminution ou une absence d'activation du VEGF-R2 au niveau de la cellule endothéliale.

4)–Principales molécules utilisées :

4-1)– RANIBIZUMAB (LUCENTIS®) :

Le ranibizumab (Lucentis®) a été mis en point et développé de manière spécifique pour une administration oculaire. Il est constitué du fragment F_{ab} d'un anticorps monoclonal, recombinant humanisé, qui présente une haute affinité pour le VEGF-A. Il ne possède pas de fragment F_c . L'absence de fragment F_c a été pensée à la fois pour faciliter sa pénétration dans le tissu rétinien mais également, pour diminuer la demi-vie systémique de la molécule.

Il se lie de manière non sélective à une chaîne d'acides aminés commune à toutes les isoformes de VEGF-A les rendant inactives. Son poids moléculaire est de 48 kDa ³³

Sa demi-vie intravitréenne est de 7 jours ³³, alors que sa demi-vie systémique est de quelques heures (environ 2 heures) → Cette clairance systémique rapide, liée à l'absence de fragment F_c , est avancée comme un facteur permettant de limiter en théorie les effets secondaires extra-oculaires.

Après trois injections mensuelles consécutives, aucun phénomène d'accumulation de l'anti-VEGF n'a été mis en évidence dans le sang circulant avec le ranibizumab, alors qu'avec l'aflibercept et surtout le bévacizumab un phénomène d'accumulation a été mesuré (la recommandation d'utilisation thérapeutique de l'aflibercept est une injection tous les 2 mois)³³

4-2)-BEVACIZUMAB (AVASTIN*) :

Pendant que les études multicentriques étaient encore en cours et que les médicaments pegaptanib sodium et le ranibizumab n'étaient pas encore disponibles sur le marché, le bévacizumab a été utilisé hors indication (hors AMM) pour injection intravitréenne par quelques centres au monde, d'abord pour les cas les plus avancés de la DMLA , cette large molécule a montré une nette efficacité dans la DMLA exsudative³⁷ mais c'est plutôt son coût inférieur à celui du pegaptanib et du ranibizumab qui explique l'engouement Outre-Atlantique pour cette molécule.

a)- Structure et mécanisme d'action :

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal complet humanisé de type IgG1 de 148 kDa, qui se lie à toutes les isoformes du VEGF et inhibe leur activité.

Il se fixe avec moins d'affinité au VEGF que le ranibizumab,sa demi-vie intravitréenne est estimée entre 6 à 10 jours. Dans une étude récente ne portant que sur deux patients après une injection intravitréenne de bevacizumab, 53 % de la dose initialement injectée est présente dans le vitré après deux jours et, quatre semaines plus tard, il en persiste environ 0,16 %. De plus, la concentration de la fraction du VEGF libre non lié au bevacizumab est dans ces deux cas inférieure à 41 pg/mL, ce qui semble suggérer la persistance de l'efficacité du bevacizumab quatre semaines après l'injection.

Le bevacizumab ne contient pas d'agent conservateur.

Le produit a reçu une AMM et l'agrément de la FDA pour une administration par voie parentérale dans le cadre du traitement du cancer colorectal .

Dans le cadre de la rétinopathie proliférante sévère compliquée ou non de rubéose irienne, le bevacizumab semble entraîner une régression de la néovascularisation et des phénomènes exsudatifs, observés en angiographie à la fluorescéine, dès la première semaine après l'injection. Des études sont également en cours pour évaluer l'efficacité du bevacizumab dans le cadre du traitement de l'œdème maculaire diabétique et de l'œdème maculaire compliquant les occlusions de la veine centrale de la rétine .

b)- Préparation du BEVACIZUMAB en vu de l'injection intravitréenne :

Le bevacizumab est commercialisé sous forme de flacons de 4 mL à la concentration de 25 mg/mL (**Figure 26**). La dose finale injectée en intravitréen doit être de 1,25 mg dans 50 µL. Les seringues contenant la concentration et la quantité idéale du produit sont préparées par les pharmacies hospitalières ou privées.

Les seringues doivent être stockées à une température de 4 °C.

Le délai de stockage maximum possible, une fois transféré dans les seringues à usage unique, est encore à déterminer. La dégradation du bevacizumab placé dans une seringue à 4 °C est de 1,6 % à une semaine, de 8,8 % à trois mois et de 12,7 % à six mois. L'injection doit être réalisée à l'aide d'une aiguille 27 ou 30 gauges selon la technique classique d'injection intravitréenne.



Figure 26: Flacon de BEVACIZUMAB : image du service d'ophtalmologie du CHU

HASSAN II FES

→Malgré le profil rassurant de tous ces résultats, il est important de souligner qu'il s'agit d'un produit qui n'a pas été développé pour l'usage intravitréen, et que le traitement actuel est effectué hors AMM et donc son utilisation par voie intravitréenne, est entièrement sous la responsabilité de l'ophtalmologiste , en fait plusieurs études expérimentales ont identifié un passage systémique après administration intravitréenne. Les effets secondaires à long terme liés à cette voie ne sont pas connus, et des études prospectives randomisées multicentriques seraient nécessaires pour démontrer l'innocuité et l'efficacité de la molécule dans cette indication : Le National Eye Institute initie un essai clinique prospectif multicentrique visant à comparer directement bevacizumab et ranibizumab, ce qui permettrait de savoir laquelle des deux molécules est la plus efficace et la moins nocive dans la DMLA exsudative.

4-3)-AFLIBERCET (EYLEA*) :

L'aflibercept a été développé à la fois pour une utilisation par voie systémique en oncologie (Zaltrap®) et pour la voie intra-oculaire (Eyléa®). Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante de 115 kDa, comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un fragment du site de liaison du VEGF-R2, fusionnés à un fragment F_c d'IgG1 humaine . Il agit comme un leurre de récepteur, se lie non seulement à toutes les isoformes du VEGF-A, mais également au VEGF-B et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels

Sa demi-vie intravitréenne est évaluée entre 4 et 5 jours chez le lapin, mais n'a pas été directement mesurée chez l'homme .

En ophtalmologie, EYLEA a l'AMM chez l'adulte, dans le traitement de la baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique, malgré l'absence de données comparatives versus ranibizumab, il peut être considéré qu'EYLEA est un traitement de 1^{ère} intention au même titre que LUCENTIS dans cette indication ³³

5)-Effets secondaires des anti-VEGF :

a)-Effets secondaires liés à l'injection :

Certains risques sont non spécifiques et sont seulement liés au geste de l'injection elle-même. Il s'agit, de l'hémorragie sous-conjonctivale, de l'hypertonie transitoire, de la cataracte traumatique, de déchiscences rétiniennes périphériques iatrogènes, de l'hémorragie intravitréenne, du décollement de rétine et de l'endophtalmie bactérienne. Le plus fréquent reste l'irritation oculaire de surface liée à l'antisepsie conjonctivale répétée à la povidone iodée.

L'endophtalmie demeure la complication majeure des injections intravitréennes d'autant plus que la banalisation et la répétition des injections multiplient les risques.

Le respect des règles d'antisepsie demeure primordial pour la prévention, vu que le rapport bénéfice/risque de l'antibioprophylaxie topique n'est pas évident et qu'en effet, son efficacité n'a jamais été prouvée alors que la sélection de bactéries résistantes apparaît de plus en plus évidente avec l'expansion des antibiothérapies locales. Le risque d'endophtalmie existe pour chaque injection, de l'ordre de moins d'une dizaine pour 10 000 injections. Il s'agit le plus souvent d'une endophtalmie à staphylocoques, mais aussi à streptocoques de plus mauvais pronostic.⁵²

L'endophtalmie est souvent diagnostiquée vers le troisième jour après l'injection. Son pronostic est variable, souvent relativement bon en cas de staphylocoques à coagulase négative qui sont les bactéries les plus souvent rencontrées ⁵³, mais parfois de plus mauvais pronostic, en particulier en cas de streptocoques ⁵⁴. La fréquence anormalement élevée des streptocoques pourrait être liée à la projection de gouttelettes d'aérosols lors de la conversation du chirurgien ⁵⁵et/ou à une contamination lors de l'aliquotage dans le cas du bévacizumab³⁸. Pour éviter les risques liés aux projections, le chirurgien injecteur doit porter un masque chirurgical⁵⁶ et le patient ne doit pas parler durant la procédure. Les épidémies d'endophtalmie survenues après injections de bévacizumab sont attribuées à des contaminations pendant l'aliquotage dans des établissements ne respectant pas les bonnes pratiques de préparation pharmaceutique ³⁸

b)–Effets secondaires liés aux anti-VEGF :

➤ Inflammation de chambre antérieure

Une inflammation de chambre antérieure a pu être observée lors des essais cliniques après injection de ranibizumab, de bévacizumab et d'aflibercept, le taux d'uvéites iatrogènes observées est très variable selon les études, il reste inférieur à 3 % dans les grandes séries et le plus souvent même inférieur à 1 % ⁵⁷

➤ Rétraction des membranes néovasculaires

L'action anti-angiogénique qui suit l'injection d'anti-VEGF induit une rétraction du tissu néovasculaire parfois brutale à l'origine, selon les cas, de : déchirures de l'épithélium pigmentaire lors de membranes néovasculaires sous-rétiniennes étendues et, en particulier, de décollement de l'épithélium pigmentaire néovascularisé ; décollements de rétine tractionnels dans les rétinopathies diabétiques proliférantes, avec voiles néovasculaires prérétiniens étendus, ou dans les rétinopathies du prématuré.

Des cas de trou maculaire ont également été rapportés ³⁴.

➤ Élévation de la pression intra-oculaire

L'hypertonie oculaire parfois constatée immédiatement après l'injection, quel que soit l'anti-VEGF, est considérée comme non liée à la molécule elle-même mais à la procédure d'injection elle-même. De rares cas d'hypertonies prolongées ont été rapportés . Ces hypertonies chroniques pourraient être dues à l'altération du trabéculum consécutive à la répétition d'injections trop rapides de volumes supérieurs à ceux recommandés⁵⁸.

➤ Modification de la circulation vasculaire oculaire après injection

L'analyse de la perfusion vasculaire après injection intravitréenne de ranibizumab ou de bécacizumab a montré une réduction du flux sanguin ciliaire et une vasoconstriction artériolaire rétinienne . Sur des terrains vasculaires, il a également été décrit un certain nombre d'épisodes ischémiques après injection : neuropathie optique non artéritique, occlusions veineuses, occlusions artérielles, infarctissement maculaire, apparition d'un syndrome oculaire ischémique . Ceux-ci sont probablement la conséquence du blocage complet de l'action du VEGF qui exerce un rôle trophique essentiel sur la microcirculation rétinienne et la choriocapillaire³⁴

➤ Altération du tissu neurosensoriel

Du fait de son rôle neuroprotecteur, un blocage prolongé complet de VEGF a pu induire expérimentalement une dégénérescence des cellules ganglionnaires et des cellules de Müller chez l'animal . Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés en clinique ⁵⁹. Par ailleurs, le VEGF exerce également un rôle trophique sur la choriocapillaire, un blocage prolongé pourrait de ce fait théoriquement induire une souffrance de l'épithélium pigmentaire et de la rétine externe. Les résultats des études CATT et IVAN tendent à confirmer cela, puisqu'une majoration de l'atrophie chorioretinienne a été démontrée en cas d'injections systématiques mensuelles d'anti-VEGF (ranibizumab ou bévacizumab) comparées à un traitement moins soutenu sur un mode pro re nata, à la demande ⁶⁰.

c)- Effets secondaires systémiques :

Contrairement au ranibizumab, employés uniquement en ophtalmologie, le bévacizumab et l'aflibercept sont utilisés par voie générale en oncologie. Leurs effets secondaires systémiques potentiels sont donc bien identifiés :

➤ Effets cardiovasculaires : sont les plus redoutés.

hypertension artérielle

accidents thrombo-emboliques : accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ;

accidents hémorragiques systémiques (cérébral, pulmonaire, gastro-intestinal, etc.).

➤ Protéinurie.

➤ Neutropénie.

➤ Infections : rhino-pharyngites ;infection des voies urinaires ..

➤ Perforations gastro-intestinales.

➤ Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, etc.).

➤ Arthralgies.

- Céphalées.
 - Décès d'origine cardio-vasculaire

En ophtalmologie, bien que les doses administrées dans la cavité vitrénienne soient très faibles comparées au volume de distribution général, le passage systémique des anti-VEGF administrés par voie intravitrénienne est constant. Une action anti-VEGF a même été décrite sur des yeux controlatéraux à des yeux traités par anti-VEGF (DMLA, rétinopathie diabétique, œdème maculaire d'occlusion veineuse), même si cela reste très controversé³⁴. La rupture de la barrière hémato-rétinienne associée à certaines pathologies vasculaires oculaires actuellement traitées par anti-VEGF, notamment la rétinopathie et la maculopathie diabétiques, est également suspectée d'augmenter le passage systémique des anti-VEGF. Néanmoins, les effets systémiques observés en pratique quotidienne après administration intravitrénienne d'anti-VEGF restent rares.

6)- Anti-VEGF et phénomène de tachyphylaxie :

L'administration répétée d'une molécule thérapeutique immunogène conduit à la formation d'anticorps dirigés contre cette molécule, anticorps qui peuvent diminuer la durée et/ou l'intensité de la réponse attendue au traitement.

L'immunogénicité des différents anti-VEGF varie du fait de leur nature et leur mode de production : le bévacizumab (anticorps complet F_c et F_{ab}) et le ranibizumab ou l'aflibercept (comprenant tous deux des fractions d'anticorps, F_{ab} pour le ranibizumab et F_c pour l'aflibercept) sont théoriquement immunogènes. Des anticorps antibévacizumab, antiranibizumab et anti-aflibercept ont été retrouvés dans le sérum de patients traités par anti-VEGF intravitréen. Afin de conserver une activité thérapeutique en cas de phénomène de tachyphylaxie, il faut soit augmenter les doses de traitement, soit effectuer une fenêtre thérapeutique, soit changer de molécule thérapeutique (*switch* pouvant être suivi de *switch back*), soit combiner plusieurs

traitements ⁶¹. En pratique, actuellement en ophtalmologie, c'est le changement de molécule thérapeutique qui est recommandé.

7)-Nouveautés des anti-VEGF :

Bien que l'administration intravitréenne des anti-VEGF est bien acceptée par les patients, ils présentent toutefois l'inconvénient d'être un traitement suspensif et de nécessiter un traitement chronique par plusieurs injections annuelles, jusqu'au maximum une injection mensuelle. Dans ce contexte, nos attentes sont celles de molécules ou de procédures de délivrance permettant d'être soit encore plus efficaces sur le plan fonctionnel, soit plus durablement efficaces pour limiter le fardeau de la maladie.

7.1 Les nouvelles molécules anti-VEGF :

➤ **CONBERCEPT**

Conbercept a été développé et approuvé en Chine par la FDA pour son utilisation dans le traitement de la DMLA exsudative depuis novembre 2013^{62 63}.

Il est en quelque sorte une copie structurale de l'aflibercept. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante composée d'un second domaine d'immunoglobine (Ig) du récepteur 1 du VEGF (VEGFR-1) et du troisième et quatrième domaines Ig du VEGFR2 liés à la région constante (Fc) de l'IgG1 humaine. Comme l'aflibercept, cette molécule inhibe toutes les isoformes du VEGF A, le VEGF B et le PlGF mais avec une affinité supérieure : 30 fois plus élevée pour le VEGF que le ranibizumab ou le bevacizumab⁶⁴

Similaire à l'aflibercept, le conbercept cible le VEGF-A, le VEGF-B et le PlGF, bien que la structure du conbercept soit supposée avoir une capacité de liaison plus élevée et une demi-vie plus longue que l'aflibercept ⁶⁵, il lie également le VEGF-C.

- Pourquoi une nouvelle molécule anti-VEGF ? ⁶²
 - le **bevacizumab** est utilisé en ophtalmologie hors AMM.

- Le **ranibizumab** a prouvé son efficacité mais au prix des injections mensuelles, ce qui impose un fardeau aux patients en raison de visites fréquentes.

Donc, cela a entraîné un besoin croissant d'un médicament nécessitant des injections moins fréquentes mais avec une efficacité comparable → Conbercept est le nouveau venu dans cette famille de traitement et a démontré des propriétés prometteuses et une excellente efficacité avec une administration trimestrielle potentielle. Les médicaments à cibles multiples comme l'aflibercept et le conbercept présentent un plus grand potentiel dans le traitement des pathologies oculaires liées au VEGF, contrairement au ranibizumab et au bevacizumab qui sont à cible unique.

–En comparaison avec l'**aflibercept** : Il existe des preuves précliniques que le conbercept peut durer plus longtemps avec une efficacité similaire et un prix moins cher, mais cela reste à prouver, bien sûr, par plusieurs études mondiales.

- Principaux essais cliniques sur CONBERCEPT :

Essai AURORA

Dans l'essai AURORA, 122 patients atteints de DMLA exsudative ont été randomisés pour recevoir soit 0,5 mg ou 2,0 mg de conbercept pour 3 doses mensuelles consécutives. Après la troisième dose, les sujets ont de nouveau été randomisés pour un traitement mensuel ou selon les besoins : pro re nata (PRN) , sans modifier la dose de conbercept qu'ils recevaient⁶⁶

- Au 3^{ème} mois, l'amélioration moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée était de 8,97 lettres dans le groupe conbercept 0,5 mg, contre 10,43 dans le groupe conbercept 2,0 mg.
- Au 12^{ème} mois, l'amélioration moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée était de 14,31 lettres pour le groupe PRN 0,5 mg, 9,31 pour le groupe mensuel 0,5 mg, 12,42 pour le groupe PRN 2,0 mg et 15,43 pour le groupe mensuel 2,0 mg.

La réduction de l'épaisseur de la rétine centrale était de 119,8 μm pour le groupe PRN 0,5 mg, 129,7 μm pour le groupe mensuel 0,5 mg, 152,1 μm pour le groupe PRN 2,0 mg et 170,8 μm pour le groupe mensuel 2,0 mg. La différence de l'épaisseur de la rétine centrale par rapport à la ligne de base dans tous les groupes était statistiquement significative.⁵¹

Deux événements indésirables oculaires graves ont été notés dans l'essai AURORA: le développement de la cataracte serait lié au médicament à l'étude et l'endophtalmie serait liée à la procédure d'injection. Aucun événement indésirable grave systémique ni événement thromboembolique a été signalé .

Essai PHOENIX :

Dans l'essai PHOENIX, 124 patients ont été randomisés pour recevoir 1 des 2 protocoles de traitement par conbercept.

Dans le 1^{er} groupe : les patients ont reçu des injections mensuelles de 0,5 mg de conbercept pendant 3 mois, suivies d'injections trimestrielles de 0,5 mg de conbercept. Dans le 2^{ème} groupe, les patients ont reçu des injections mensuelles factices pendant 3 mois, suivies de 0,5 mg de conbercept par mois pendant 3 mois, suivies d'un traitement trimestriel de 0,5 mg de conbercept. L'étude s'est déroulée sur une période de 52 semaines⁶⁷.

Au 3^{ème} mois, les changements moyens de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport à la valeur initiale étaient de 9,20 lettres dans le groupe conbercept et de 2,02 lettres dans le groupe factice. Le groupe conbercept a également connu une réduction moyenne de l'épaisseur de la rétine centrale de 125,92 μm , contre une réduction de 40,67 μm dans le groupe simulé ($P < 0,001$).

Au 12^{ème} mois, les deux groupes ont obtenu une amélioration visuelle, le groupe de traitement normal ont obtenu une amélioration de 9,9 lettres contre une amélioration de 8,8 lettres dans le groupe différé. Il n'y avait pas de différence significative dans la réduction de l'épaisseur rétinienne centrale entre les 2 groupes

Aucun événement indésirable oculaire grave n'a été noté dans l'essai PHOENIX. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave systémique lié au médicament. Il y avait 2 patients isolés avec infarctus du myocarde et infarctus cérébral léger qui n'étaient pas liés au médicament à l'étude.

→ces études chinoises ont des tailles de population relativement petites , des études plus importantes sont donc justifiées pour soutenir la validité de ces données.

ESSAIS PANDA ⁶⁸:

Les essais PANDA sont des essais cliniques multicentriques mondiaux créés pour étudier le conbercept à plus grande échelle ,ils comprennent les essais PANDA-1 et PANDA-2, qui sont des essais contrôlés randomisés masqués qui visent à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la durabilité de 0,5 mg de conbercept toutes les 8 semaines et de 1,0 mg de conbercept toutes les 12 semaines, par rapport à l'aflibercept 2,0 mg toutes les 8 semaines pour le traitement de la DMLA exsudative, avec une randomisation des patients.

Ces essais sont toujours en cours !

L'objectif principal est de prouver la non-infériorité, tandis que les objectifs secondaires sont de déterminer l'amélioration globale de la meilleure acuité visuelle corrigée et la variation moyenne de l'épaisseur rétinienne centrale de base.

Dans les deux essais, les 3 groupes ont 3 injections mensuelles pour une phase initiale (loading phase)

Dans PANDA-1, le groupe conbercept à 0,5 mg et le groupe aflibercept à 2,0 mg reçoivent un traitement le jour 1, la semaine 4 et la semaine 8, puis toutes les 8 semaines par la suite pour un total de 92 semaines de traitement. Le groupe conbercept à 1,0 mg reçoit un traitement le jour 1, la semaine 4 et la semaine 8, puis toutes les 12 semaines par la suite pour un total de 92 semaines de traitement.

Dans PANDA-2, les groupe reçoivent une dose de traitement de manière similaire à PANDA-1 la première année. Cependant, à la semaine 40, les 3 groupes commencent un traitement PRN (à besoin) plafonné (intervalle maximum de 16 semaines) basé sur des critères fonctionnels (meilleure acuité visuelle corrigée) et anatomique (réduction de l'épaisseur rétinienne centrale sur l'OCT) jusqu'à la semaine 92. Environ 1 140 sujets seront inscrits dans chaque essai. Les études dureront 96 semaines pour les évaluations finales.

Les sujets sont éligibles pour PANDA-1 ou PANDA-2 s'ils ont une DMLA exsudative naïve de traitement avec un score MAVC (meilleure acuité visuelle corrigée) de l'EDTRS de 78 à 25 (environ 20/32 à 20/320) dans l'œil de l'étude au moment du dépistage. Les patients exclus sont ceux qui présentent des cicatrices maculaires étendues (> 50%), une fibrose ou une hémorragie sous-rétinienne. Les patients sont également exclus s'ils ont des antécédents de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, une chirurgie vitréo-rétinienne antérieure, un glaucome non contrôlé, des antécédents de chirurgie filtrante pour le glaucome ou une inflammation active.

Dans chaque étude, des tests d'imagerie de routine seront effectués, y compris la tomographie à cohérence spectrale-optique (SD-OCT), la photographie du fond d'œil et l'angiographie à la fluorescéine. L'angiographie -OCT sera étudiée sur des sites spécifiques. Un petit sous-ensemble de patients dans chaque groupe de traitement subira une microscopie spéculaire. Les études sont soutenues en partie par le grand projet national scientifique et technologique spécial pour le «développement significatif de nouveaux médicaments».

➤ **Le brolucizumab : nouveau né de la famille des anti-VEGF** ⁶⁹

Le brolucizumab est un fragment d'anticorps humanisé simple chaîne, de 26 kDa de haute concentration molaire et ayant une forte affinité pour le VEGF-A (l'isoforme du VEGF la plus active dans la DMLA), mais de beaucoup plus petite taille que le

bevacizumab, et même que le ranibizumab en l'occurrence (il n'y a plus la partie constante du fragment Fab, et ne persiste que l'extrémité d'une des deux branches du Y).

Cette simplicité structurelle permet d'atteindre des concentrations plus importantes de molécules actives dans un même volume d'injection, et donc potentiellement une pénétration tissulaire plus efficace. Pour donner un ordre d'idée, le nombre de molécules actives dans une dose de brolucizumab est environ 20 fois supérieure à celle d'une dose en ranibizumab. La conséquence de cette donnée a d'abord été testée chez l'animal : après injection intravitréenne, l'exposition au produit dans la rétine de lapin est 2,2 fois plus élevée avec le brolucizumab qu'avec le ranibizumab, et 1,7 fois dans l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) et la choroïde. Deux études : connues sous le nom de HAWK et HARRIER ⁷⁰ randomisées de phase 3 comparant le brolucizumab à l'aflibercept dans la DMLA néovasculaire étaient très proches dans leurs schémas thérapeutiques. Après vérification des critères d'inclusion, les patients ont été randomisés entre brolucizumab intravitréen (3mg ou 6 mg dans HAWK, et 6mg dans HARRIER) ou aflibercept (2 mg). Une fois les 3 injections d'induction réalisées à 1 mois d'intervalle, les yeux traités par brolucizumab recevaient une injection toutes les 12 semaines ,délai qui pouvait être réduit à 8 semaines q8w) en cas de reprise d'activité néovasculaire, tandis que les injections d'aflibercept étaient toujours renouvelées toutes les 8 semaines après la période d'induction. Cette façon très particulière de comparer les traitements reposait sur les résultats espérés du brolucizumab, c'est-à-dire une longue durée d'action, comme cela avait été déjà suggéré dans l'étude de Phase 2 préalable ⁷¹.

Au total, 1082 patients ont été inclus dans HAWK et 743 dans HARRIER, avec un suivi à 2 ans sur 408 sites. Dans le groupe brolucizumab, 49% et 55% des patients ont pu garder un rythme d'injection à 12 semaines pendant tout le suivi (pas de récurrence

néovasculaire). Cependant, si seuls les patients n'ayant plus de signe d'activité de la maladie après le premier intervalle à 12 semaines étaient pris en compte, leur chance de rester contrôlés sur ce rythme de 12 semaines était de 81% et 85% (pour HAWK et HARRIER, respectivement). Ceci suggère d'ailleurs qu'en pratique quotidienne, les bons répondeurs d'emblée au brolucizumab auront probablement de grandes chances de le rester sur une période de 2 ans, au minimum .

De même, la réduction d'épaisseur rétinienne était plus importante avec le brolucizumab 6mg qu'avec l'aflibercept dans HAWK et HARRIER (-172,8 vs -143,7 μm , $p=0,001$ et -193,8 vs -143,9 mm, $p<0,001$). De même, les pourcentages de patients gardant du fluide intra- ou sous-rétinien étaient moins importants avec le brolucizumab : meilleur pouvoir d'« assèchement » des fluides intra- ou sous-rétiens du brolucizumab par rapport à l'aflibercept.

En résumé :Les études randomisées de phase III Hawk et Harrier ont démontré, en termes de bénéfice fonctionnel, la non-infériorité du brolucizumab injecté toutes les 12 semaines (ou 8 semaines en cas d'activité en deça de 12 semaines) comparativement à l'aflibercept administré toutes les 8 semaines, aussi bien à 1 et 2 ans de suivi .

Plus de la moitié des patients ont pu être traités par une injection trimestrielle au cours de la première année et parmi eux, 80% ont pu conserver ce rythme trimestriel au cours de la deuxième année.

Toute la question est de savoir si cette meilleure efficacité anatomique sous-tendra une durabilité plus longue du brolucizumab par rapport à l'aflibercept. L'étude de phase IIIb TALON⁷², menée actuellement à l'international, vise à répondre à cette question en comparant les 2 molécules dans un schéma « treat and extend » rapidement progressif (traitement d'induction par 3 injections mensuelles puis, en l'absence d'activité, 2 mois, puis 3 mois, puis 4 mois plus tard).

➤ **L'abicipar pegol**

Les DARPin (acronyme anglais : **DARPin**, **designed ankyrin repeat protein**) désignent des protéines conçues par répétition de motifs ankyrine qui interviennent dans des interactions protéine-protéine de haute affinité.

Obtenus par biologie moléculaire, modifiés par génie génétique, les DARPins forment une classe de protéines mimétiques d'anticorps. Ils sont constitués d'au moins trois protéines à motifs ankyrine, motifs de répétition d'une trentaine d'acides aminés, qui peuvent être modifiées pour être dirigées vers des cibles spécifiques: ces molécules constituent donc une nouvelle classe de petites protéines qui miment les anticorps(une sélectivité et une affinité de liaison élevées sans utilisation d'éléments d'anticorps classiques).

L'abicipar pegol est un mono-DARPin de 34 kDa qui inhibe le VEGF-A, PEGylé (associé à une molécule de polyéthylène-glycol (PEG)) pour augmenter sa demi-vie oculaire.

Deux études de phase III, SEQUOIA et CEDAR⁷³, ont comparé l'efficacité de l'abicipar pegol administré toutes les 8 ou 12 semaines à celle du ranibizumab administré toutes les 4 semaines. Il n'a été retrouvé aucune infériorité pour le critère principal, à savoir le pourcentage de patients perdant moins de 15 lettres ETDRS. Concernant le gain moyen d'acuité visuelle à 1 an, il y a aussi une non-infériorité de l'abicipar pegol administré toutes les 12 semaines par rapport au ranibizumab administré toutes les 4 semaines

Ces données laissent à penser que l'abicipar pegol est plus durablement efficace que le ranibizumab mais là encore, cette hypothèse ne peut être affirmée puisque les schémas de traitement selon la molécule tirée au sort n'étaient pas comparables. Cette molécule entraîne néanmoins un taux plus important d'inflammations endoculaires (15,4%) que le ranibizumab (0,3%). Ce taux a été réduit à 8,9% dans la

nouvelle étude MAPLE ⁷⁴, avec un abicipar pegol purifié. Compte tenu de ces effets indésirables, il est difficile à ce stade de préciser la place qu'aura cette molécule après son AMM et son remboursement. Des données complémentaires des études pivotales et d'autres études nous permettront sans doute de mieux la situer dans l'arsenal thérapeutique à notre disposition (deuxième ou première ligne).

➤ **Le faricimab⁷⁵**

Le faricimab est un anticorps bispécifique ciblant simultanément le VEGF 1 et l'angiopoïétine 2 (Ang-2), l'intérêt d'antagoniser Ang-2 réside dans le fait que l'angiopoïétine 2 désorganise l'endothélium vasculaire et que cette molécule a été retrouvée significativement augmentée dans les pathologies rétinienne exsudatives telles la DMLA humide, la rétinopathie diabétique et les OVCR.

Dans la DMLA humide, l'étude de phase II STAIRWAY ⁷⁶ (n = 73 yeux) a montré que le faricimab administré toutes les 12 ou 16 semaines était non inférieur en termes de gain moyen d'acuité visuelle à 1 an que le ranibizumab administré mensuellement.

À ce stade, il est difficile de dire quelle sera la place de cette molécule avant les résultats de TENAYA et LUCERNE, les 2 études internationales de phase III actuellement en cours, qui comparent le faricimab (4 injections mensuelles puis injections avec intervalle maximal de 16 semaines, avec possibilité de raccourcissement du délai selon l'activité de la maladie) et l'aflibercept (3 injections initiales mensuelles puis bimestrielles).

7.2 Les nouveaux procédés de délivrance prolongée d'anti-VEGF ⁷⁵

➤ Le PDS :

Le *Port Delivery System* (PDS) dispositif permanent implanté (**Figure 27**) par chirurgie au niveau de la *pars plana* et rechargeable avec du ranibizumab (**Figure 28**) en unité de soin.

L'étude de phase II LADDER⁷⁷ a été conduite sur 220 yeux répartis en 4 groupes :

PDS ranibizumab 10 mg/ml (n = 58)

PDS ranibizumab 40 mg/ml (n = 62)

PDS ranibizumab 100 mg/ml (n = 59)

et IVT de ranibizumab 0,5 mg mensuel (n = 41).

Pour le groupe PDS chargé avec du ranibizumab à la concentration de 100 mg/ml, le délai médian avant le remplissage était de 15 mois et 80% des patients ont eu besoin d'une recharge du dispositif dans un délai supérieur à 6 mois. Ces données sont évidemment intéressantes en termes de durabilité du traitement mais elles nécessitent une confirmation par d'autres études.

Une autre étude de phase III de ce dispositif dans l'œdème maculaire diabétique, PAGODA, sera également conduite.

Concernant les effets indésirables rapportés dans l'étude LADDER, on retrouve une incidence d'hémorragie intravitréenne dans 3,2% des cas, 4 cas de décollement de rétine rhégmato-gène sur 179 yeux et 3 cas d'endophtalmie sur 179 yeux implantés (1 dans le premier mois et 2 après le premier mois).

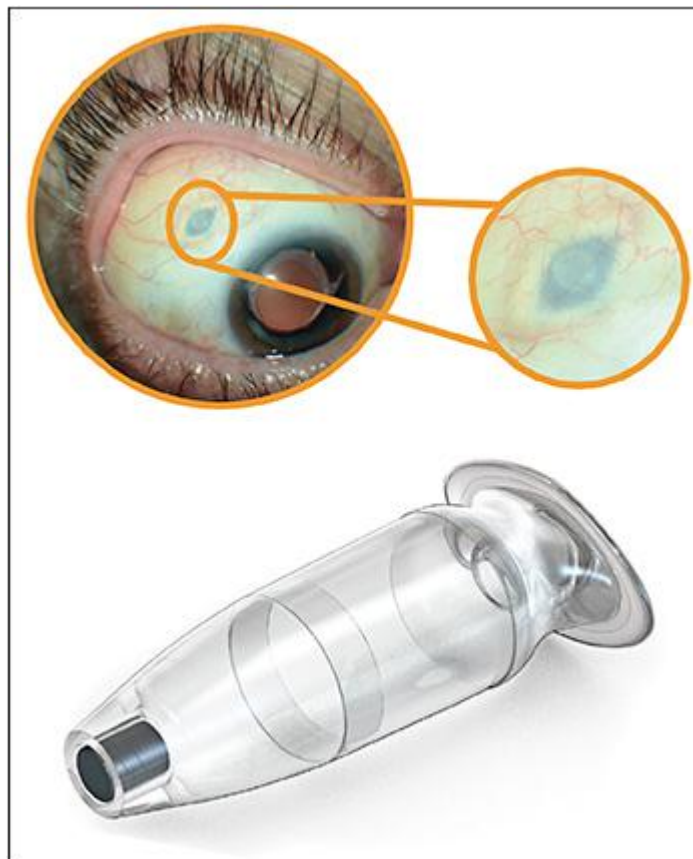


Figure 27 : Image illustrant l'implant PDS en position, vu de l'extérieur (en haut). Le petit septum circulaire en silicone peut être vu avec un grossissement. ⁷⁸

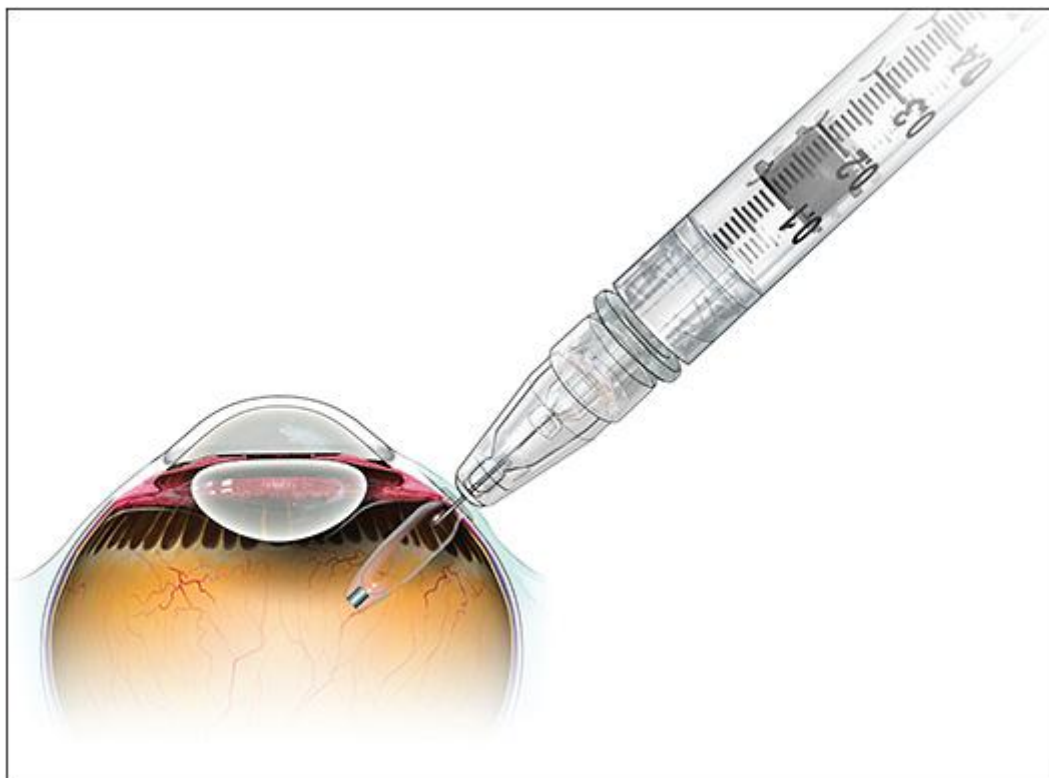


Figure 28 : L'aiguille de recharge en position. Le contenu plus ancien est purgé et l'appareil est rempli de nouveau produit anti-VEGF. ⁷⁸

➤ **Le KSI-301**

Il s'agit d'un anticorps incorporé dans un biopolymère conjugué (Figure 29), permettant d'obtenir des concentrations intravitréennes supérieures et plus prolongées qu'après une injection intravitréenne de ranibizumab ou d'aflibercept.

L'étude de phase II DAZZLE est en cours, comparant ce nouvel anticorps bioconjugué administré toutes les 12, 16 ou 20 semaines après le traitement d'induction (3 IVT mensuelles) à l'aflibercept à la posologie recommandée dans l'AMM sur 400 yeux avec une DMLA humide naïve de tout traitement.

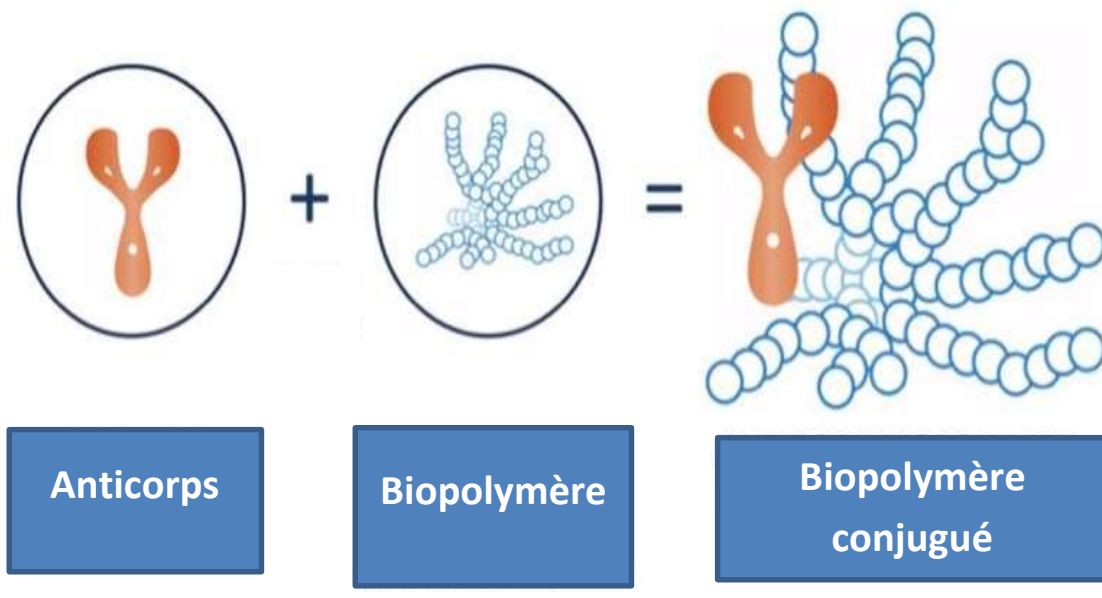


Figure 29 : Principe des anticorps incorporés dans un biopolymère conjugué ⁷⁹

➤ **La thérapie génique ⁷⁹**

Le but est d'introduire dans l'organisme un gène qui va faire fabriquer par nos propres cellules rétiniennes un anti-VEGF.

Des premiers essais de thérapie génique utilisant des vecteurs AAV (Adeno Associated Virus) faisant exprimer par les cellules rétiniennes le récepteur FLT1 liant le VEGF dans la DMLA humide ont été publiés entre 2015 et 2017 : ils ont montré une efficacité avec la disparition de l'exsudation intra- et sous-rétinienne, et cela de façon durable, sans avoir recours à des IVT d'anti-VEGF de secours sur plusieurs mois, avec

cependant une plus grande efficacité pour la voie sous-rétinienne que pour la voie intravitréenne ainsi qu'une bonne tolérance.

Un nouvel essai de phase I/II mené avec le RGX-314, utilisant un vecteur AAV8 faisant exprimer par les cellules rétinienne le récepteur FLT1 liant le VEGF injecté par voie sous-rétinienne, a montré une réelle efficacité. En effet, des patients qui nécessitaient de très nombreuses IVT d'anti-VEGF actuels avant la thérapie génique étaient asséchés après la thérapie, et ce, sans aucune IVT d'anti-VEGF supplémentaire dans les 6 premiers mois après le traitement pour 75% des patients traités avec la dose la plus forte.

Une nouvelle étude de phase II va démarrer dans la DMLA humide, avec aussi une autre approche puisque le produit ne sera plus injecté sous la rétine mais dans l'espace suprachoroïdien avec l'aide du micro-injecteur, permettant ainsi de transformer le geste chirurgical en un geste possible au cabinet.

Un autre laboratoire, Adverum, développe une autre thérapie génique pour la DMLA humide par IVT du vecteur AAV7m8 apportant le gène qui fait fabriquer de l'aflibercept par les cellules oculaires. Cette étude de phase I/II, OPTIC, a montré des résultats prometteurs chez des sujets très dépendants des IVT d'anti-VEGF actuels, avec une rétine asséchée durablement sans injection complémentaire. La tolérance est satisfaisante avec simplement une inflammation minime facilement contrôlée par des collyres corticoïdes.

Cette approche par thérapie génique est séduisante par sa durée extrêmement prolongée (peut-être définitive), notamment pour des patients très dépendants aux IVT classiques. Pour autant, il faudra vérifier à plus grande échelle l'efficacité de l'approche intravitréenne (plus facile à réaliser en clinique) et de l'approche sous-rétinienne (qui nécessite une intervention chirurgicale), ainsi que la tolérance.

Il faudra aussi s'assurer que l'inhibition continue du VEGF n'entraîne pas, sur le très long terme, des effets secondaires (atrophie...).

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

1)-Œdème maculaire diabétique:

La pathogénie de l'OMD est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes intriqués.

La rupture de la BHR interne est le principal mécanisme à l'origine de l'OMD, son altération survient précocement au cours du diabète, avant même l'apparition de signes cliniques de rétinopathie diabétique. Elle est caractérisée par une perte de péricytes, un épaissement de la membrane basale des capillaires rétiniens et une diminution du nombre des cellules endothéliales ⁸⁰. Ces lésions tissulaires sont la conséquence des différentes modifications biochimiques induites par l'hyperglycémie chronique . Il en résulte une hyperperméabilité diffuse qui contribue à l'aggravation de la RD. Les mécanismes responsables de cette hyperperméabilité sont multiples :

→Augmentation du flux paracellulaire :

Au cours du diabète, le passage de flux des capillaires rétiniens vers le tissu rétinien se fait principalement par passage paracellulaire à travers les systèmes de jonction altérés. En effet, au cours du diabète expérimental, une désorganisation des complexes protéiques a été observée au niveau des systèmes de jonction des cellules endothéliales rétinienne avec une diminution du taux d'occludines et de cadhérines, entraînant une augmentation de la perméabilité rétinienne⁸¹.

Cette hyperperméabilité rétinienne résulte, en grande partie, de l'action du VEGF sur les protéines des jonctions serrées des cellules endothéliales rétinienne, l'augmentation de l'expression du VEGF dans la rétine résulte de l'ischémie tissulaire locale, secondaire aux occlusions microvasculaires, mais aussi de l'effet d'un grand nombre de médiateurs inflammatoires⁸² (en effet, au cours du diabète, il existe un état inflammatoire chronique ⁸³, des taux élevés de cytokines inflammatoires ont été

retrouvés dans le vitré ou l'humeur aqueuse de patients atteints d'OMD , notamment d'IL-6, IL-8 et le chemokine ligand 2 (CCL2), ces cytokines induisent une adhésion de leucocytes à la paroi endothéliale des capillaires réiniens et un recrutement important de monocytes dans la rétine, les monocytes activés se différencient en macrophages, qui secrètent VEGF et cytokines inflammatoires : Celles-ci, à leur tour, agissent sur la BHR interne et créent ainsi un cercle vicieux aggravant l'OMD ⁸⁴)

L'hypoxie joue également un rôle dans la rupture de la BHR par l'intermédiaire de l'hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), principal régulateur de l'homéostasie en oxygène ; ce facteur joue également un rôle dans la stimulation de l'angiogenèse, pour améliorer l'oxygénation tissulaire, et aussi dans la survie neuronale ⁸⁵.

→Augmentation du flux transcellulaire sous l'effet du VEGF :

L'augmentation de la perméabilité rétinienne résulterait également de l'augmentation du transport transcellulaire à travers la cellule endothéliale, par transcytose de vésicules de cavéoline, sous l'effet du VEGF ⁸⁶. Celle-ci permet de transporter des protéines de grande taille, avec un haut pouvoir osmotique, du pôle apical de la cellule vers son pôle basal. Une protéine a été identifiée comme favorisant le passage transcellulaire : la protéine plasmalemma vesicle associated protein (PLVAP) qui n'est exprimée, au niveau de la cellule endothéliale rétinienne, qu'en cas de rupture de la BHR interne. Son activité est associée à l'expression du VEGF : il semble que PLVAP joue un rôle clé dans la régulation de la perméabilité transcellulaire induite par le VEGF ⁸⁷

2)- Physiopathologie du vitré dans la rétinopathie diabétique proliférante :

➤ Vitréopathie diabétique :

La vitréorétinopathie proliférante diabétique (VRPD), terme inventé par le professeur Peter Kroll, est la conséquence d'une migration et d'une prolifération de cellules angiogènes à partir de la rétine et de la papille optique en réponse à des stimuli angiogènes ⁸⁸. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, ces vaisseaux continuent à croître hors du plan de la rétine, le long et/ou dans le cortex vitréen postérieur. Les membranes fibrovasculaires excisées chez des patients atteints d'une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) renferment du collagène vitréen de type II dans presque tous les cas soumis à un examen histopathologique. C'est ainsi que la localisation du cortex vitréen postérieur par rapport à la rétine pourrait donc influencer l'évolution d'une RDP de différentes façons.

Jalkh et al. ⁸⁹ ont constaté que les patients diabétiques présentant un décollement complet du vitré postérieur sont ceux qui ont le plus faible risque de progression de la sévérité de leur rétinopathie. Ceux présentant un décollement partiel du vitré ont le plus grand risque de progression vers une RDP plus sévère. Comme des néovaisseaux poussent dans le cortex vitréen, tout déplacement du corps vitré à la suite d'un traumatisme, d'un décollement du vitré ou de courants osmotiques transmettrait la traction aux nouveaux vaisseaux sanguins. Les effets du vitré sur la prolifération des vaisseaux sanguins sont exacerbés par la vitréorétinopathie diabétique ⁹⁰. On sait que la liquéfaction du vitré ⁹¹ et le DPV ⁹² sont plus fréquents chez les diabétiques que chez des sujets témoins de même âge. C'est probablement la conséquence, en partie au moins, d'une biochimie anormale du collagène⁹³, bien que d'autres facteurs, une fuite de substances sériques dans le vitré par exemple, pourraient également y être impliqués. Comme l'acide hyaluronique

vitréen se comporte comme un poly électrolyte très sensible aux modifications de l'environnement ionique, les effets du diabète sur le HA pourraient eux aussi contribuer à la traction exercée sur les vaisseaux sanguins. Les variations de la concentration des ions entraînent des modifications de la structure des polysaccharides. Il y a production d'énergie mécanique et extension ou une contraction du HA polyélectrolytique. Les importantes fluctuations des milieux ioniques systémique et oculaire qui se produisent au cours du diabète, surtout si celui-ci est mal contrôlé, pourraient donc facilement induire une dilatation ou une contraction notable de l'ensemble du vitré. À son tour, celle-ci pourrait facilement induire une croissance active de néovaisseaux sanguins et des hémorragies dues à la fragilité des nouveaux vaisseaux. Le fait que la plupart des patients présentant une hémorragie du vitré se réveillent avec une baisse de l'acuité visuelle suggère une responsabilité de l'apnée du sommeil, via l'hypoxie et l'hypertension artérielle systémique qui en résulte. ¹⁹

Vitréoschisis :

dans la rétinopathie diabétique proliférante « Vitréoschisis » est un terme inventé par Balazs ⁹⁴, bien que ce qu'il avait initialement décrit était plus probablement une liquéfaction avancée du vitré postérieur liée au vieillissement et à certaines pathologies (par exemple : la myopie ou les connectivites) qu'un vitréoschisis vrai. Le vitréoschisis vrai peut être défini comme un clivage au sein du cortex vitréen postérieur de telle sorte que la couche la plus externe, de 50 µm ou plus, d'amas denses de collagène vitréen de type II reste attachée à la LI, alors que la partie antérieure du cortex vitréen se déplace en avant avec le reste du corps vitré. Si les parois du cortex vitréen postérieur clivé se rejoignent pour redonner sa pleine épaisseur au cortex, une cavité kystique susceptible de se remplir de sang peut se former dans la RDP⁹⁵.

La présence de sang dans la cavité d'un vitréoschisis pourrait être la conséquence de la traction exercée sur les néovaisseaux sanguins du cortex vitréen au cours du clivage de ce dernier. Il est également possible que la rupture de ces néovaisseaux sanguins fragiles libère du sang dans le cortex vitréen, réalisant ainsi un plan de dissection aboutissant à la formation d'une cavité de vitréoschisis pleine de sang. En fait, certaines formes d'hémorragie « cloisonnée » en avant de la rétine pourraient être des manifestations de ce phénomène. Il est important de tenir compte de ce processus lorsqu'on dissèque des membranes vitréorétiniennes fibrovasculaires dans la RDP, pour bien exciser les parois antérieure et postérieure de la cavité du vitréoschisis.¹⁹

3)–Dégénérescence maculaire liée à l'Age :

La DMLA est une forme de vieillissement pathologique de la macula, favorisée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Parmi ses deux formes de complications, atrophique et exsudative, (**Figure 30**) la dernière est caractérisée par l'apparition de néo-vaisseaux anormaux issus de la choriocapillaire, avec l'implication du VEGF

- Pourquoi la macula ? ⁹⁶

La macula constitue la base anatomique de la vision des détails par présence prédominante des cellules ganglionnaires et cônes, tandis que les bâtonnets vont se densifier pour atteindre leur maximum en périfovéal. Le rayonnement intense auquel sont exposées ces cellules peut entraîner des effets délétères sur tous leurs constituants mais, surtout, sur leur noyau et les mitochondries. Par ailleurs, la localisation préférentielle des drusen séreux, des plages d'atrophie débutante et des néovaisseaux sur le bord temporal de la zone avasculaire centrale ont constitué les bases de la théorie étiopathogénique plaçant les bâtonnets à l'initiation des phénomènes de la maculopathie liée à l'âge (MLA). Paradoxalement, alors que la macula présente la plus grande concentration en photorécepteurs et en éléments nerveux, elle possède une vascularisation rétinienne limitée, mais une vascularisation choroïdienne primordiale et importante. Cette spécialisation permet la transmission de la lumière vers la mosaïque des cônes fovéaux, sans diffraction par les structures vasculaires. L'ensemble de tous ces éléments permet de comprendre la localisation des altérations mais non leur aspect préférentiel, si ce n'est exclusif, dans cette zone. En revanche, ils expliquent pourquoi les lésions dues à la DMLA qui sont souvent — au moins au début — de petite taille ont un impact aussi important sur la vision, en raison de l'atteinte d'un grand nombre de cellules visuelles.

La DMLA est une forme de vieillissement pathologique de la macula. Elle est actuellement perçue comme résultant d'une diminution de la capacité de l'EPR à épurer les déchets produits par le métabolisme des photorécepteurs. Les lésions initiales de la DMLA se trouvent effectivement au niveau de l'EPR (rappelons que l'EPR est situé postérieurement aux segments externes des photorécepteurs dont il assure la phagocytose).

Des résidus non digérés des segments oxydés contribuent à l'accumulation de lipofuscine, l'accumulation de débris cellulaires et membranaires à côté du stress oxydatif contribuent à activer des réactions inflammatoires locales et, en particulier, dans la choroïde maculaire de l'espace sous-rétinien, mais aussi joue un rôle fondamental dans l'angiogenèse : les NVC sont le résultat d'un déséquilibre local des facteurs de croissance, y compris le VEGF ⁷⁰

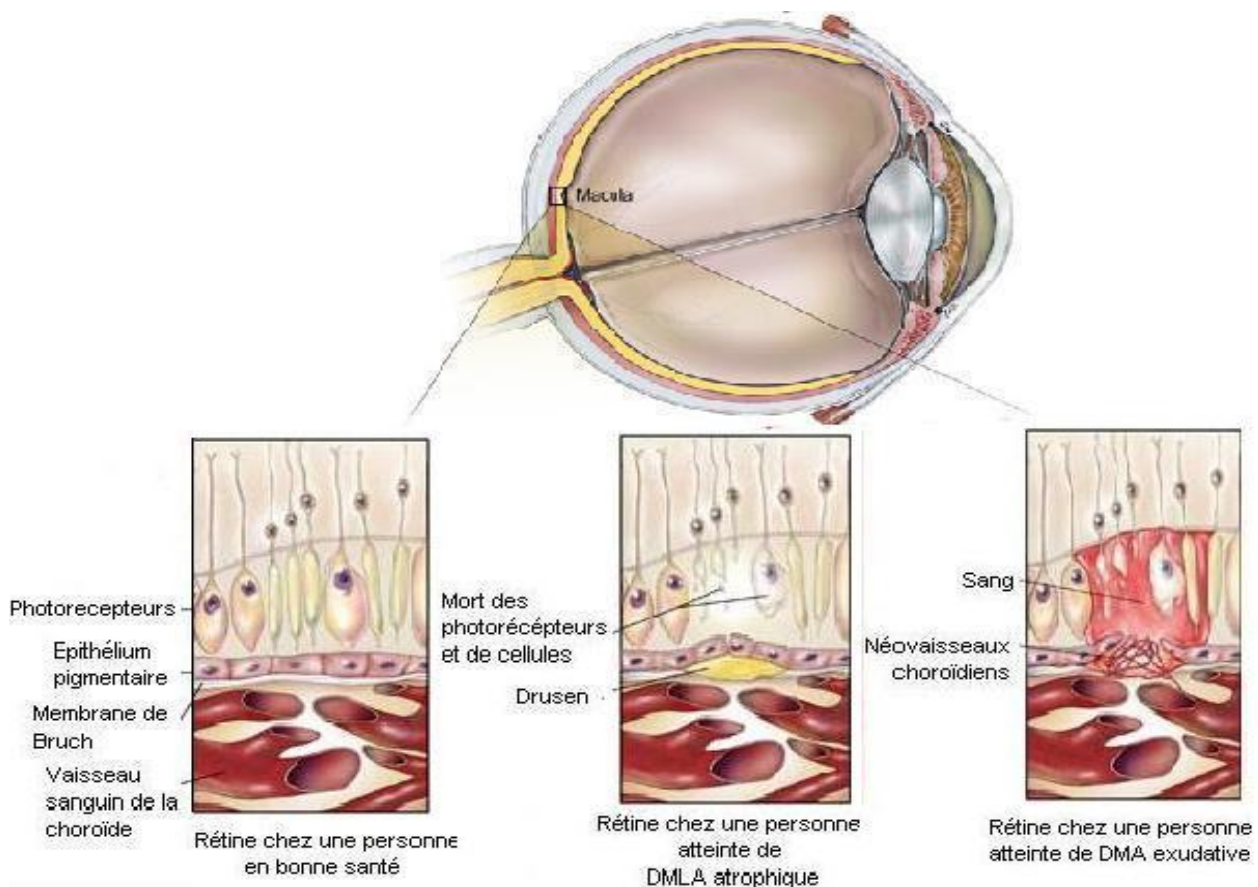


Figure 30: Schéma récapitulatif des différentes formes de DMLA 97

- Néovascularisation choroïdienne : (**Figure31**)

a)- Diminution du débit sanguin choroïdien :

La baisse du débit choroïdien rétrofovéolaire participe au processus de néovascularisation dans la DMLA exsudative. Des études ont montré que les patients à risque élevé de développer des néovaisseaux présentent une diminution plus importante du débit choroïdien, traduisant ainsi le rôle de l'ischémie choroïdienne dans l'apparition de la néovascularisation. Les altérations du métabolisme des couches externes de la rétine, du fait de la baisse du débit, serait responsables de libération de médiateur de la néovascularisation, en effet :les modifications anatomiques retrouvées dans la maculopathie liée à l'âge (drusen, épaissement de la MB) augmentent la distance de diffusion entre la choriocapillaire et les segments internes des photorécepteurs aggravant l'hypoxie tissulaire et stimulant donc la production de facteurs vasoprolifératifs. Le déséquilibre entre les facteurs inhibitant (PEDF, facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire) et stimulant (VEGF) l'angiogenèse provoque le développement de vaisseaux anormaux depuis la choriocapillaire qui prolifèrent entre l'EP et les photorécepteurs ⁹⁸.

b)-Mécanismes de la néoangiogenèse :

Le mécanisme exacte de la pathogenèse de la néovascularisation choroïdienne (NVC) n'est pas encore totalement compris. L'histoire naturelle de la NVC peut être divisée en trois étapes ⁹⁹:

- 1) stade d'initiation où les cellules endothéliales dérivées de la choriocapillaire prolifèrent et migrent vers la rétine à travers la membrane basale.
- 2) le développement du néovaisseau
- 3) l'étape d'involution lorsque le néovaisseau devient fibrotique et forme une cicatrice disciforme.

La NVC est stimulée par des facteurs angiogéniques comme le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) mais il existe de nombreux autres facteurs de croissance comme les facteurs de croissance insulín-like, la famille des fibroblast growth factors, les interleukines et les angiopoiétines qui pourraient participer à l'angiogenèse. Parmi ces facteurs angiogéniques, le VEGF est le facteur le plus important dans la DMLA exsudative. Les cellules endothéliales, les péricytes, les cellules gliales, les cellules de Müller, les cellules ganglionnaires, les photorécepteurs et l'EP sont des sources potentielles de production de VEGF¹⁰⁰.

Chez des sujets normaux, l'EP sécrète le VEGF de manière polarisée, c'est à dire avec une sécrétion basale plus élevée vers la MB que la sécrétion apicale vers les photorécepteurs¹⁰¹, le VEGF agit à la fois comme un mitogène spécifique des cellules endothéliales (induisant leur différenciation) et un promoteur de la perméabilité vasculaire.¹⁰²

L'étape initiale critique de la survenue des néovaisseaux est l'accumulation de l'HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) dans les cellules en réponse à l'hypoxie. Ce facteur est un signal clé pour la surproduction de VEGF, entraînant une croissance anormale du composant néovasculaire lors de la réparation tissulaire sous-maculaire. La présence de HIF-1alpha et HIF-2alpha a récemment été découverte dans les NVC actives ¹⁰³.

En outre, il a été découvert assez récemment que la production de VEGF-A par l'EP est augmentée en cas d'hyperthermie. Or, la fonction de dissipation de la chaleur de la choroïde est altérée dans la DMLA en raison de la baisse du flux choroïdien. Cela suggère qu'un effet indirect de cette réduction de la perfusion choroïdienne contribue à la sécrétion de VEGF-A¹⁰⁴.

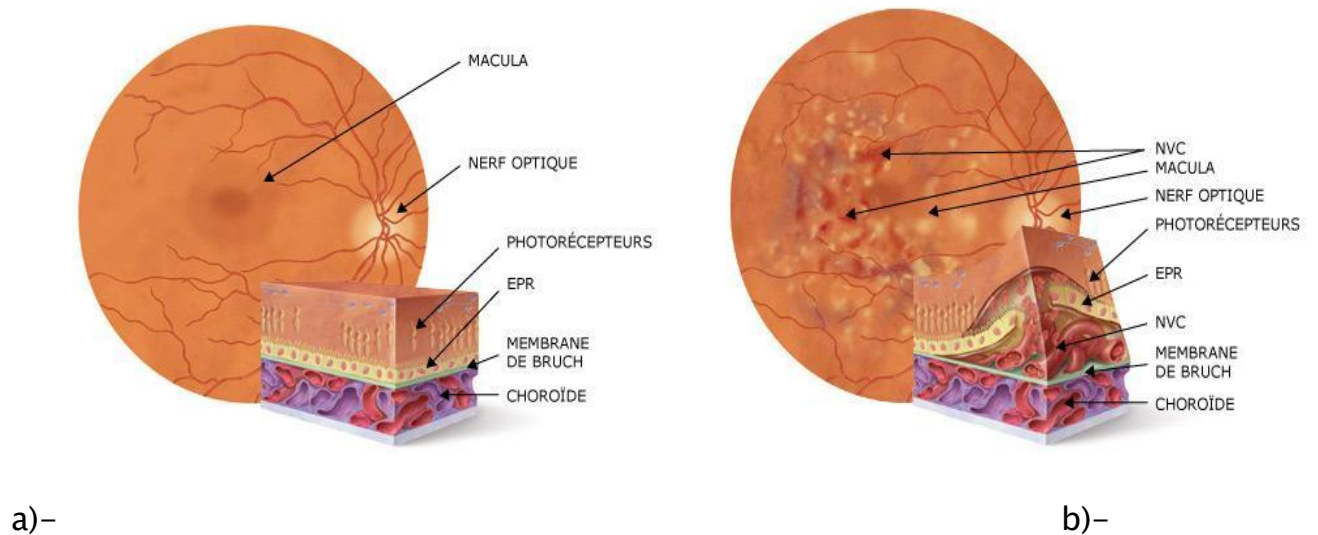


Figure 31 : a) schéma illustrant une rétine intact en comparant à b) une rétine souffrant d'une néovascularisation choroïdienne

c)-Variations de l'épaisseur choroïdienne dans la DMLA :

DMLA atrophique :

L'épaisseur choroïdienne (EC) chez les patients avec DMLA atrophique est diminuée par rapport aux patients sains. La baisse d'EC pourrait s'expliquer par la réduction du flux sanguin choroïdien. Cette diminution d'épaisseur se retrouve au niveau de l'épaisseur totale mais aussi au niveau de chaque couche de la choroïde ¹⁰⁵.

DMLA néovasculaire :

L'EC semble moins importante chez les patients avec DMLA exsudative que DMLA atrophique, en fait l'épaisseur choroïdienne diminue plus rapidement dans la DMLA exsudative que dans la DMLA atrophique avec des diminutions significatives dès six mois d'évolution.¹⁰⁶

Il existe deux hypothèses pour expliquer l'amincissement choroïdien observé dans la DMLA exsudative :

*L'amincissement choroïdien pourrait être accéléré en raison de facteurs vasculaires ou métaboliques participant à la pathogenèse de la DMLA.

*L'autre possibilité est que le traitement par anti-VEGF intravitréen provoquerait cet amincissement. Le VEGF-A est exprimé dans l'épithélium pigmentaire rétinien des yeux normaux où l'on pense qu'il agit comme un facteur trophique pour la CC et joue un rôle dans la survie et la perméabilité des capillaires¹⁰⁷. Par conséquent, le blocage continu du VEGF-A utilisé dans le traitement de la DMLA humide, par l'utilisation des agents anti-VEGF, pourrait affecter négativement le maintien de la choroïde¹⁰⁸

Il a été démontré que les cellules de l'EP subissent une atrophie progressive chez les patients atteints de DMLA exsudatives traités par anti-VEGF, bien qu'il ne soit pas clair si cela est lié au traitement anti-VEGF ou à l'histoire naturelle de la maladie. Ting et al ¹⁰⁹ ont constaté en effet qu'une CRP élevée est significativement associée à un risque plus grand d'amincissement choroïdien dans la DMLA exsudative. Cela traduirait donc qu'il existe bien des mécanismes, inflammatoires notamment, qui participent à la diminution de l'EC indépendamment des injections intra-vitréennes (IVT).

De nombreuses études récentes se sont donc intéressées aux effets des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF sur l'épaisseur choroïdienne. Il a été montré dans la majorité des publications que le bevacizumab comme le ranibizumab étaient responsables vraisemblablement d'un amincissement choroïdien, de l'ordre de 10 à 20 microns, aussi bien chez les patients naïfs que les non-naïfs et quelque soit le type de néovaisseau¹¹⁰, l'aflibercept provoquerait une réduction de l'EC plus importante et ce dès la phase d'induction¹¹¹, il a été trouvé même une réduction minime mais significative de l'EC sur l'œil controlatéral traduisant l'existence d'un possible effet systémique de l'aflibercept¹¹².

Parmi les explications possibles expliquant la baisse de l'EC, il se pourrait que les anti-VEGF, en diminuant les niveaux d'oxyde nitrique, entraînent une vasoconstriction choroïdienne. Il se peut aussi que les anti-VEGF provoquent une baisse de la perméabilité capillaire par réduction des fenestrations choroïdiennes¹¹³

Bien qu'il ne soit pas encore établi si les agents anti-VEGF causent effectivement l'amincissement choroïdien ou si cela fait partie du processus pathologique naturel de la DMLA néovasculaire, il semble cependant rationnel que cet effet soit attribué au moins pour partie au traitement anti-VEGF. Tout d'abord car cet amincissement est observé dans d'autres pathologies traitées par les mêmes traitements, tels que l'œdème maculaire diabétique¹¹⁴.

4)- Occlusions veineuses réiniennes:

Les occlusions veineuses réiniennes (OVR) constituent la deuxième cause de pathologie vasculaire réinienne après la rétinopathie diabétique. On distingue les occlusions de la veine centrale de la rétine (OVCR), et les occlusions de branche veineuse réinienne (OBVR) .

La principale cause de baisse visuelle au cours des OVR est l'œdème maculaire, il est due soit à la rupture de la barrière hémato-réinienne interne (cas le plus fréquent), soit à un œdème ischémique intracellulaire. Les deux mécanismes peuvent être associés de façon variable. La rupture de la BHR aboutit à une exsudation plus ou moins importante de protéines et de lipides plasmatiques.

La pathogénie de l'œdème maculaire des occlusions veineuses (OMV) reste incomplètement élucidée ¹¹⁵. L'OMV est caractérisé par un remodelage microvasculaire important avec une pression veineuse élevée, à l'origine d'une perturbation profonde de la structure et de la physiologie microvasculaire. Les parois veineuses s'épaississent et les capillaires perdent des cellules endothéliales et des péricytes. En parallèle, la pression veineuse élevée stimule un processus de collatéralisation, c'est-à-dire la transformation de capillaires en veines¹¹⁶. Enfin, des micro-anévrysmes peuvent également apparaître. Par analogie avec ce qui est admis pour l'œdème maculaire diabétique, il est probable que ceci est associé à :

- une perte de l'autorégulation du flux sanguin réinien ;
- l'augmentation de la synthèse de facteur tel le VEGF ;
- des altérations des jonctions serrées entre les cellules endothéliales.

La dysfonction de la BHR interne est sans doute l'élément central de l'OM dans les occlusions veineuses. Le VEGF est en effet connu pour sa capacité à induire une rupture de la BHR en ouvrant les jonctions serrées des cellules endothéliales ,cette ouverture peut être suffisamment importante pour entraîner le passage de globules

rouges, d'où la présence des hémorragies . Ces logettes hémorragiques sont très spécifiques des OMV. Dans l'OMV, le rôle prédominant du VEGF est suggéré par l'effet clinique important de son inhibition spécifique.

De manière spécifique à l'OMV, l'ischémie par bas débit engendrée par le ralentissement circulatoire joue sans doute aussi un rôle important, celle-ci pouvant augmenter la synthèse du VEGF. Par analogie avec ce qui se passe au cours de l'œdème maculaire diabétique, il est possible que d'autres facteurs jouent un rôle, comme l'inflammation, la perte des péricytes, la dysfonction gliale, la leukostase, voire le vitré.

5)–Rubéose irienne :

La néovascularisation du segment antérieur (NVSA) est la complication majeure des rétinopathies ischémiques et est corrélée à l'étendue du territoire ischémique. Elle constitue une réponse de la rétine à l'hypoxie par la mise en jeu de facteurs angiogéniques. Son expression clinique est graduelle, allant de la néovascularisation irienne débutante ou « rubéose irienne » au véritable glaucome néovasculaire (GNV). L'apparition et le développement de néovaisseaux iriens conduisent à des modifications de l'angle irido-cornéen entraînant une élévation de la pression intraoculaire, qui aboutit à la cécité dans un contexte hyperalgique, voire à la perte du globe oculaire¹¹⁷

Au stade de rubéose, les anti-VEGF peuvent arrêter le développement de la néovascularisation irienne, stabiliser la tension intraoculaire et préserver la vision lorsque le traitement est précoce . Dans les cas de glaucome néovasculaire, en plus de l'abaissement de la pression intraoculaire, les anti-VEGF peuvent apporter de bonnes conditions de réalisation d'une PPR et de bons résultats à la chirurgie filtrante, aboutissant ainsi à une amélioration anatomique ¹¹⁸

6)–Hémorragie intravitréenne compliquant une néovascularisation rétinienne¹¹⁹ :

Le mécanisme du saignement peut être expliqué par les tractions vitréennes exercés sur une membrane néovasculaire prérétinienne ou prépapillaire. L'hémorragie complique donc une rétinopathie ischémique proliférante liée à la production de facteurs angiogéniques ¹²⁰. Deux facteurs interviennent : la solidité de l'adhérence vitréo-rétinienne au niveau des pédicules néovasculaires et la fragilité de la paroi des néovaisseaux. Les forces de traction sont majorées par la liquéfaction du vitré ¹²¹.

Les anti-VEGF ont considérablement amélioré le pronostic des rétinopathies diabétiques proliférantes compliquées et ont actuellement leur place dans la prise en charge des hémorragies intravitréennes.

Utilisés de façon isolée ils permettent de diminuer le risque du resaignement, diminuer la durée de l'hémorragie intravitréenne, afin de terminer la photocoagulation panrétinienne et d'éviter la chirurgie en induisant une régression rapide de la néovascularisation ¹²²

Ils sont souvent associés à la vitrectomie et utilisés avant, pendant ou après le geste opératoire.

L'injection préopératoire d'anti-VEGF optimise la chirurgie dans les formes graves en diminuant le risque de saignement peropératoire et de déchirure iatrogène et en facilitant la dissection des proliférations fibrovasculaires ¹²³.

Elle permet également de diminuer la fréquence des récives hémorragiques précoces postopératoires ¹²⁴.

Le délai optimal entre l'injection et la vitrectomie ne fait pas l'objet d'un consensus, mais les risques de rétraction de la fibrose ou de survenue d'un

décollement de rétine tractionnel incitent à intervenir dans les 7 jours suivant l'injection ¹²⁵

Dans les formes moins sévères, l'intérêt des anti-VEGF en préopératoire est plus discuté de même que leur utilisation en fin d'intervention ¹²⁶

7)–Néovaisseaux choroïdiens du myope fort :

La myopie forte est la première cause de néovascularisation choroïdienne chez les patients de moins de 50 ans, cette complication néovasculaire concerne 5 à 10 % des patients myopes forts ¹²⁷.

La myopie forte est caractérisée par une augmentation progressive et excessive de la longueur axiale du globe (supérieure à 26 mm, ou erreur réfractive supérieure à – 6 dioptries)

L'origine de la formation des néovaisseaux choroïdiens (NVC) chez le myope fort est encore mal connue. Il existe plusieurs hypothèses physiopathologiques ¹²⁸:

- La première hypothèse est mécanique : l'élongation progressive du globe entraînerait des zones de rupture de la membrane de Bruch responsables d'une migration de la vascularisation choroïdienne vers la rétine. De plus, la distension de l'épithélium pigmentaire rétinien stimulerait la sécrétion des facteurs proangiogéniques (VEGF) et la formation des NVC. La prévalence des lignes de rupture de la Bruch est d'ailleurs plus importante dans les yeux adelphe des patients présentant des NVC.
- La seconde hypothèse est hémodynamique : il existe une raréfaction de la choriocapillaire et un amincissement du stroma choroïdien chez le myope fort entraînant une diminution de la perfusion choroïdienne et une ischémie responsable d'une sécrétion accrue des facteurs proangiogéniques favorisant la formation des NVC

8)- Néovaisseaux choroïdiens maculaires idiopathiques du sujet jeune :

Les NVC idiopathiques du sujet jeune constituent la seconde cause de NVC du sujet de moins de 50 ans, en représentant 17 % des cas ¹⁰¹. L'étiologie est par définition inconnue. Il s'agit d'une affection grave qui menace la fonction visuelle du fait du siège souvent proche de la fovéa et de l'évolution souvent inéluctable vers la récurrence et la cécité malgré les traitements utilisés jusque-là (laser, chirurgie)

IV)–Les injections intravitréennes des anti-VEGF :

1)–Biodisponibilité et élimination d'un médicament injecté en intravitréen :¹²⁹

a) Facteurs influençant la biodisponibilité et l'élimination d'un médicament injecté en intravitréen :

Le vitré est un tissu avasculaire occupant 80 % du volume du globe oculaire. Ses rapports intimes avec le tissu rétino-choroïdien en font une entité anatomique idéale pour constituer un réservoir de médicament.¹³⁰

La biodisponibilité d'un médicament correspond au taux et à la vitesse d'absorption du produit dans un tissu. Cette dernière est très différente dans l'oeil selon la voie d'administration du produit utilisé : faible pour un traitement topique ou au contraire élevée en cas d'injection intravitréenne. D'autre part, la répartition d'un médicament à l'intérieur de la cavité vitrénienne sera d'autant moins prédictible que sa structure est altérée (myopie forte, inflammation, infection...).

Une fois dans le vitré, le principe actif (PA) s'élimine soit par (**Figure 32**) :

- voie antérieure vers l'humeur acqueuse, pour les molécules hydrophiles de faible poids moléculaire comme la fluorescéine glucuronide, les aminoglycosides et la vancomycine avec une demi-vie généralement courte de 4 à 6 heures ;
- voie postérieure par diffusion transrétinienne vers la circulation choroïdienne, pour les molécules comme la clindamycine, la dexaméthasone et les protéines thérapeutiques avec une demi-vie plus longue de 24 heures à plusieurs jours

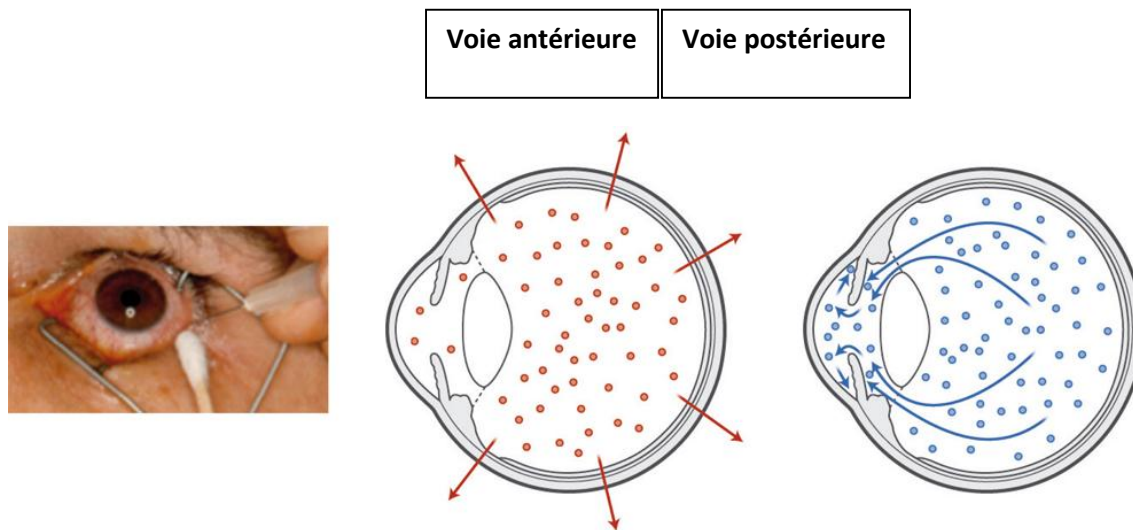


Figure 32 : Élimination d'un principe actif injecté dans la cavité vitrénienne ¹³¹

Les concentrations rétiniennes du principe actif dépendent du site d'injection. Plus le site d'injection est postérieur, plus la concentration rétinienne est élevée. La diffusion antérieure augmente quand le site d'injection est rétrocrystallinien.¹¹⁸

En outre, la qualité du vitré a un impact sur la biodisponibilité des médicaments : La concentration intravitrénienne d'un médicament reste très difficile à prévoir. En effet, de nombreux facteurs influent sur la diffusion et l'élimination du produit:

- L'élimination sera d'autant plus rapide que le produit actif est hydrosoluble et de faible poids moléculaire.
- La répartition du produit dans le vitré sera peu homogène si les composantes biochimiques de ce dernier sont altérées (myopie forte, infection, inflammation, âge, antécédents chirurgicaux).
- L'intégrité de l'interface vitréorétinienne et l'état des barrières hémato oculaires influent sur l'élimination du produit.
- La pression intraoculaire pourrait influencer sur la cinétique du médicament.

- La réalisation d'une vitrectomie peut ainsi avoir comme effet positif de favoriser la diffusion des molécules à travers la cavité vitrénne. En revanche, le risque de toxicité pourra être majoré du fait de l'absence de protection réalisée par le gel vitrén. De même, la clairance d'un médicament sera augmentée. Lee et al.¹³² ont pu montrer que la clairance du VEGF 165 était nettement augmentée en cas de vitrectomie. Aucune étude n'a cependant pu établir de façon formelle une diminution de l'efficacité d'un traitement par anti-VEGF chez des patients ayant bénéficié d'une vitrectomie.

b)–Relation fenêtre thérapeutique et doses injectées :

La fenêtre thérapeutique définit les zones de concentration du principe actif pour lesquelles un effet thérapeutique est observé sans effet indésirable. Elle se situe entre seuils d'efficacité et toxicité. Plus la fenêtre thérapeutique est étroite, plus le contrôle des doses est important. Pour prolonger la durée d'efficacité d'un principe actif injecté dans le vitré, il est classique d'augmenter les doses administrées mais cela comporte deux risques :

- celui d'effets *off target*, c'est-à-dire des effets indépendants de la cible et liés à un surdosage ;
- celui d'effets toxiques, à plus ou moins long terme.

Les injections intravitréennes entraînent aussi inévitablement des effets *peak and valleys*, (**Figure 33**) c'est-à-dire des variations importantes de concentrations médicamenteuses au-dessous et parfois au-dessus de la fenêtre thérapeutique : en effet , après injection intravitrénne : un pic de concentration est obtenu, parfois au-dessus de la fenêtre thérapeutique avec le risque d'atteindre le seuil de toxicité. La concentration vitrénne décroît jusqu'à la prochaine injection en atteignant, à la fin de l'intervalle entre les deux injections, une concentration inférieure à la fenêtre thérapeutique. Une concentration maintenue constante dans la fenêtre thérapeutique permet d'assurer un effet pharmacologique continu et d'éviter les risques de toxicité

(Lors d'injection de systèmes particuliers ou de cristaux dans le vitré, des concentrations focales très importantes peuvent être observées in situ dans la rétine. Les fenêtres thérapeutiques doivent être assez larges pour éviter dans ce cas d'atteindre des seuils toxiques)

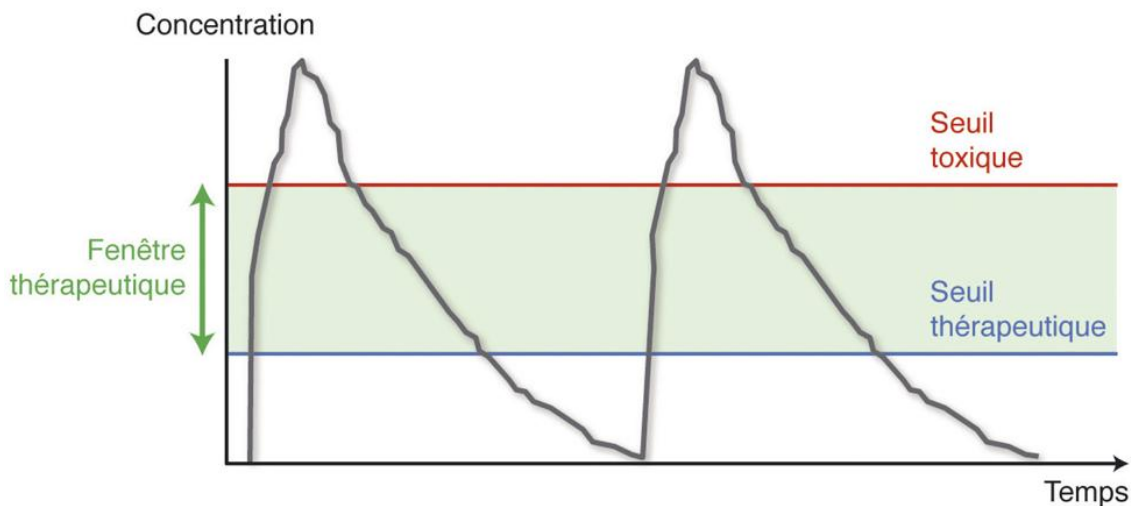

 $\frac{a}{b}$

Figure 33 : schémas montrant l'effet pic et vallées 118

c)- Comment rechercher la toxicité d'un médicament injecté dans le vitré ?

Cette question mérite qu'on s'y attarde car en cas d'injection locale, seule la toxicité locale est pertinente. Si les critères de toxicité sont la fonction électrorétinographique ou la vision, seules des toxicités aiguës et massives seront mises en évidence. Les lésions microscopiques ou les signes inflammatoires peuvent être masqués quand les médicaments testés sont anti-inflammatoires. Enfin, les marqueurs classiques de mort cellulaire, comme ceux qui identifient l'apoptose dépendante des caspases, sont souvent négatifs malgré une mort cellulaire importante dans la rétine, car les tissus du système nerveux sont très résistants à l'activation des caspases¹³³. Ainsi, d'autres tests et des suivis au long cours doivent être utilisés quand les médicaments ont des demi-vies très longues.

2)-Technique des injections intra-vitréennes :¹³⁴

Plusieurs travaux de synthèse ont tenté de préciser des recommandations pour la pratique des injections intra-vitréennes. Des recommandations ont été publiées dès 2004 dans le Journal Retina ¹³⁵; une description des pratiques françaises, réalisée en 2005, a été publiée en janvier 2006 dans le Journal Français d'Ophtalmologie ¹³⁶; enfin, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) a publié en juillet 2006 une première mise au point sur le bon usage de la spécialité Macugen®, premier anti-VEGF injectable dans le vitré disponible pour le traitement de la DMLA exsudative, suivie de multiples actualisations ultérieures des bonnes pratiques des injections intravitréennes, dont la plus récente est publiée en 2019¹³⁷

a)-Recommandations avant toute IVT¹³⁸

Information du patient :

- Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament, et de l'éduquer sur les différents symptômes et signes évoquant une complication nécessitant une prise en charge sans délai.
- La vue des patients pouvant être temporairement floue après l'injection, il sera conseillé au patient de prévoir d'être accompagné à sa sortie, et de s'abstenir de conduire jusqu'à ce que la vision redevienne normale.
- Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera conseillé au patient(e) de s'abstenir de porter des lentilles de contact dans la semaine qui précède l'injection, et ne pas se maquiller les yeux et la peau le jour de l'injection.
- Il est nécessaire de rechercher une infection oculaire ou périoculaire qui contre-indique l'IVT.
- La recherche d'un terrain allergique est nécessaire : Les rares allergies à la Bétadine® sont en général de type 2 (eczéma de contact) ,les réactions

anaphylactiques de type 1, sont exceptionnelles. En conséquence nous recommandons vivement l'utilisation de la Betadine® oculaire 5 %, et ce n'est qu'en cas d'allergie à la Bétadine® à type de réaction anaphylactique prouvée que l'on pourra lui substituer un autre antiseptique local .

- En cas de traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire :
- Bien équilibré (INR dans les valeurs cibles habituelles), un traitement anticoagulant ne constitue pas une contre-indication formelle ¹³⁹. Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique excessif et l'injection intravitréenne est alors déconseillée. Il faut noter que l'existence d'une thrombopénie sévère (< 50 G/L) ou la prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire constituent un facteur de risque surajouté de saignement intraoculaire, qui doit être pris en compte.
- En cas de grossesse ou allaitement :
- ✓ L'utilisation d'agents anti-VEGF pendant la grossesse est plus préoccupante, car l'effet antiangiogénique peut être dangereux pour le placenta et le développement du fœtus, en particulier au début de la grossesse. Il existe plusieurs rapports sur l'utilisation du bevacizumab intravitréen pendant la grossesse, y compris le premier trimestre, ne décrivant aucune complication de la grossesse et un développement normal après l'accouchement ¹⁴⁰

Cependant, son utilisation a également été signalée comme cause probable d'avortement spontané¹⁴¹

Il y a également un rapport de cas sur le ranibizumab intravitréen utilisé en toute sécurité au cours du troisième trimestre ¹⁴², mais aucun rapport sur l'aflibercept intravitréen pendant la grossesse.

- ✓ Une étude a signalé des niveaux indétectables de bevacizumab dans le lait des mères allaitantes qui ont été traitées par des injections mensuelles après

l'accouchement ¹⁴³. Il n'y a pas d'études sur la pénétration du ranibizumab ou de l'aflibercept dans le lait maternel.

- Il convient de noter qu'il n'existe aucune étude sur l'effet potentiel des drogues injectées par voie intravitréenne au cours des derniers stades de la grossesse sur le développement à long terme de ces enfants¹⁴⁴.
- ✓ Antibioprophylaxie préopératoire : À ce jour, il n'y a pas de preuve scientifique établie de l'intérêt d'une antibiothérapie en préopératoire que ça soit collyre ou par voie systémique.

Il est recommandé de ne pas injecter simultanément les deux yeux le même jour, le traitement simultané des 2 yeux d'un même patient augmente potentiellement la sévérité des conséquences fonctionnelles d'une éventuelle complication, tout particulièrement en cas d'infection nosocomiale, la complication la plus redoutable étant l'endophtalmie.

L'endophtalmie bilatérale est une affection heureusement exceptionnelle résultant principalement d'une localisation microbienne oculaire secondaire à une dissémination hématogène à partir d'un foyer infectieux systémique (endophtalmie endogène)¹⁴⁵. L'endophtalmie exogène est exceptionnellement bilatérale et concomitante, compliquant alors dans la plupart des rares cas recensés dans la littérature, une chirurgie de cataracte bilatérale et simultanée.

Le risque d'endophtalmie est théoriquement plus limité en matière d'injection intra-vitréenne qu'en cas de chirurgie à globe ouvert. Ceci peut pousser certains opérateurs à envisager le traitement bilatéral et concomitant de leurs patients atteints de formes exsudatives bilatérales de DMLA, afin de limiter les contraintes et les coûts liés au traitement. Bakri et al. ¹⁴⁶rapportent ainsi l'absence de complication bilatérale chez 35 patients injectés en intra-vitréen de façon concomitante au niveau des 2 yeux, tout en déplorant une endophtalmie unilatérale bactériologiquement non prouvée. En

cas de traitement simultané des 2 yeux (actuellement déconseillé mais non contre-indiqué en France), chaque œil devra, par sécurité, être traité par un flacon distinct (bien qu'à notre connaissance aucun texte ne précise exactement si le flacon est à « usage unique » pour un œil ou pour un patient)¹⁴⁷

b)- Lieu, préparation du patient et du matériel : (Figure 34 et Figure 35)

L'IVT peut être réalisée dans un établissement de santé ou dans un cabinet médical.

L'IVT doit être réalisée dans une salle propre, non encombrée, bien éclairée, entretenue, sans particules volantes.

Un bionettoyage des surfaces horizontales (essuyage humide avec un détergent désinfectant) doit être effectué avant le début de chaque séance d'injection.

Pendant chaque procédure d'injection, il convient de veiller à l'absence de turbulences d'air non contrôlées en regard du champ d'injection, en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de climatisation bien entretenus peuvent être utilisés, sous réserve d'un entretien et d'une maintenance réguliers et qu'ils ne soufflent pas sur la zone du patient pendant l'acte.

L'opérateur sera servi par un assistant afin de ne pas commettre de fautes d'asepsie, et qui a pour rôle aussi de préparer la table opératoire de façon aseptique : préparation d'un champ stérile, d'un marqueur de la pars plana (compas stérile), d'une pince à griffe stérile, d'un blépharostat stérile (limitant les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre de la paupière ou des cils), de coton-tiges, de compresses stériles, et de cupules stériles ;

L'opérateur, déjà revêtu des sur chaussures, du masque et de la charlotte, devra procéder à une désinfection ou à un lavage chirurgical de ses mains et avant-bras, puis mettre une casaque et des gants chirurgicaux stériles.

La dilatation pupillaire préopératoire n'est pas indispensable ni nécessaire : en fait, il n'y a pas de recommandation finale pour dilater ou ne pas dilater la pupille pour IVT, elle peut être recommandée pour les chirurgiens débutants afin de pouvoir examiner immédiatement la perfusion des vaisseaux rétiniens après l'injection¹⁴⁸.

c)- Réalisation de l'IVT :

- installer le patient confortablement ;
- effectuer une première désinfection de la surface de la peau périoculaire du patient par la povidone iodée scrub, en prenant soin de ne pas en mettre dans l'œil ;
- instiller la première goutte d'anesthésie topique (collyre anesthésique unidose : type oxybuprocaine ou tétracaïne).
- badigeonner à la povidone iodée ophtalmique à 5 % les paupières et les cils, et réaliser une première irrigation sur la conjonctive ;
- instiller une deuxième goutte d'anesthésie topique unidose (type oxybuprocaine ou tétracaïne) ;
- instiller de nouveau la povidone iodée ophtalmique sur la conjonctive au site d'injection intra-vitréenne ;
- préparer le champ opératoire incluant les paupières et les cils. Un blépharostat est ensuite placé de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils ; les cils doivent être recouverts.
- Injection intra-vitréenne :
 - à la pars plana : entre 3,5 et 4 mm du limbe, après repérage avec un compas ;
 - utilisation possible d'une pince à griffe stérile pour limiter les mouvements oculaires ;

- introduction de l'aiguille à travers la conjonctive décalée et la sclère, perpendiculairement à la paroi, en direction du centre du globe (**Figure 36**)
- injection lente du principe actif ;
- retrait de l'aiguille ;
- application douce d'un coton-tige stérile au point d'injection pendant quelques secondes afin d'éviter le reflux du principe actif.

➤ Antibiothérapie postopératoire :

L'administration d'un collyre antibiotique en postopératoire immédiat est recommandée. L'antibiotique doit être prescrit jusqu'au 3e jour (délai estimé pour l'étanchéité définitive de la cicatrice).

Les recommandations de l'AFSSAPS semblent aujourd'hui être trop strictes, obligeant le chirurgien à utiliser une technique qui n'est peut-être pas celle de son choix. En particulier, différents éléments semblent optionnels et doivent être laissés à l'appréciation du chirurgien : le fait de recouvrir ou non les cils, l'utilisation ou non d'une pince à griffes pour limiter les mouvements oculaires, l'utilisation ou non d'un compas (remplacé par tout autre repère fiable de mesure de 4 mm), l'application d'un coton-tige au point d'injection après le retrait de l'aiguille. Le fait d'instiller une deuxième fois la povidone iodée sur la conjonctive au niveau du site d'injection intravitréenne apparaît indispensable pour certains , souhaitable voire optionnelle pour les autres.



Figure 34: patient au bloc opératoire candidat à une IVT d'anti-VEGF, image du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II



Figure 35: table opératoire préparée pour IVT d'anti-VEGF : image du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II FES

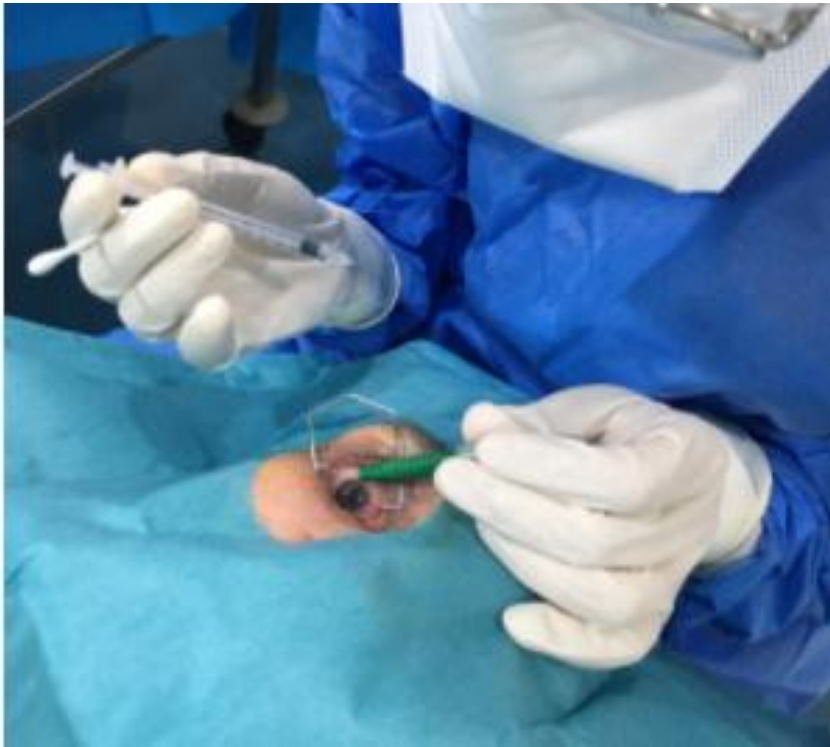


Figure 36 : illustrant l'injection intra-vitréenne de l'anti-VEGF : image du service d'ophtalmologie du CHU HASSAN II FES

d)-Surveillance postopératoire :

Surveillance immédiate après l'IVT :

- s'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté+++ car une non perception de la lumière pendant une durée de plus d'une minute doit faire préparer les instruments nécessaires à une paracentèse, compte tenu du risque d'occlusion de l'artère centrale de la rétine. Les auteurs recommandent de ne pas attendre plus de 3 minutes avant de réaliser ce geste.
- surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques rares dans les minutes ou heures qui suivent l'IVT ;
- un pansement oculaire n'est pas nécessaire ;
- le patient doit repartir accompagné.

Surveillance à distance de l'IVT :

La surveillance doit également être adaptée à la pratique répétée des injections intra-vitréennes surtout chez les patients âgés .

→Lorsqu'un patient habite à proximité du lieu où a été réalisé l'injection, une surveillance dans les 8 jours apparaît tout à fait souhaitable. Cette surveillance doit essentiellement s'assurer de l'absence de signe inflammatoire ou infectieux. À 8 jours, la mesure de la pression intraoculaire s'impose chez des patients ayant des antécédents d'hypertonie, ou en cas d'injection intravitréenne d'un produit connu pour donner des hypertopies

→Lorsque le patient habite plus loin, une consultation effectuée par un ophtalmologiste à proximité du domicile du patient peut être proposée. Un simple contact téléphonique peut également remplacer cette consultation postopératoire

Actuellement, les auteurs proposent des modalités de surveillance différentes de l'un à l'autre :

- ✓ soit une surveillance dans les 8 jours qui suivent chaque injection,
- ✓ soit en urgence dès l'apparition de symptômes laissant craindre une infection ou autre complication grave : rougeur persistante, baisse d'acuité visuelle ou vision floue, myodésopsies, etc.

Les recommandations pour le suivi post opératoire tiennent compte de la volonté de réduire autant que possible le risque infectieux en évitant toute manipulation du globe oculaire immédiatement avant ou immédiatement après le geste chirurgical ; mais aussi des réalités pratiques pour la surveillance du patient âgé qui nécessite des consultations de suivi de l'affection rétinienne répétées et fréquentes ¹⁴⁹ : Faire revenir le patient dans les 8 jours après chaque IVT, n'est ni réaliste ni nécessaire. Il est probable que cela conduirait à des abandons de la thérapeutique, ce qui serait préjudiciable aux patients.

ETUDE PRATIQUE

I)– Objectifs :

A travers ce travail, nous présentons une étude prospective d'une série de patients qui ont bénéficié d'injections intravitréennes d'anti-VEGF au sein du service d'ophtalmologie CHU Hassan II

Les objectifs de cette étude sont :

- analyser les aspects épidémiologiques et socio-économiques de cette pratique
- définir les symptômes qui ont motivé les patients à consulter
- déterminer les indications les plus fréquentes des IVT dans notre service , et les complications post IVT.

II)–Matériel et méthodes :

1)–Matériel :

Il s'agit d'une étude prospective évaluant l'expérience du service d'ophtalmologie CHU HASSAN II FES en matière d'injections intravitréennes des anti-VEGF.

a)–Lieu et durée d'étude

Nous avons réalisé cette étude au sein du service d'ophtalmologie , localisé au sein de l'hôpital Omar Drissi communément connu sous le nom de « Bâb Lhdid »; lui-même faisant partie intégrante des différents composants du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, sur une durée de un mois et demi du 24/09/2019 au 30/10/2019.

b)–Critères d'inclusion /exclusion :

Critères d'inclusion :

Tous les patients se présentant pour IVT ,réalisé mardi et mercredi de chaque semaine pendant la durée de l'étude, convoqués à partir d'un agenda de rendez-vous préétablie, quelque soit l'indication de l'IVT , sont inclus dans notre étude

Critères d'exclusion : Les patients se présentant pour IVT non enregistrés sur l'agenda.

2)–Méthodes :

a)–Fiche de recueil :

Une fiche de recueil d'information standardisée était remplie pour chaque patient vu (**Figure 37**) .

Cette fiche comporte plusieurs parties

La première partie concerne les données démographiques telles que l'âge , le sexe, l'origine du patient, et la référence : consultation à froid (Consultation du bilan diabétique), référé par un médecin généraliste , un ophtalmologiste privé , un hôpital périphérique ou un service au CHU, ou bien par le biais des urgences ophtalmologiques

Ensuite, la collection des données cliniques : le motif de consultation (BAV, myodésopsies, métamorphopsies, douleur oculaire, œil rouge, scotome ou autres), les ATCD pathologiques : ophtalmologiques (hypertonie oculaire, patient monophthalme ATCD d'IVT antérieurs (à préciser le lieu de leur réalisation soit au sein du service ou à titre externe, le produit injecté, le nombre d'IVT faites, le nombre d'IVT reportées et les causes de report : patient absent, infection oculaire, jour férié coïncidant avec le RDV d'IVT, ou produit non disponible) , et les autres, chirurgie de cataracte, port de correction optique), ATCD d' Allergie (au produit lui même ou à l'anesthésique local ou à la Povidone iodée BETADINE*), prise médicamenteuse (traitement anticoagulant ou antiagrégant) et comorbidités : diabète, HTA...

Pour l'étude de l'activité du service et de sa gestion en matière d'IVT, une partie du questionnaire précise le délai de PEC en jours (à partir de la date initiale de la consultation et du RDV d'IVT) , les indications d'IVT (OMD, DMLA, HIV compliquant les néovaisseaux rétiens, œdème maculaires compliquant les occlusions veineuses

rétiniennes, rubéose irienne, néovaisseaux du fort myope, et néovaisseaux choroidiens idiopathiques du sujet jeune) et le type du produit injecté (AVASTIN*, LUCENTUS, EYLEA*)

Puis, la surveillance post opératoire : le contrôle à J1, évaluation de la douleur (selon l'échelle verbale simple validée par la Haute Autorité de santé en France : pas de douleur, douleur faible, modérée, intense, insupportable) , évaluation de la satisfaction du geste (patient très insatisfait, insatisfait, neutre, satisfait, très satisfait) et les complications post opératoires en étudiant les symptômes : douleur oculaire, BAV , œil rouge, sécrétions purulentes , Myodésopsies et les pathologies graves telle que l'endophtalmie , l'HIV , l'hémorragie rétinienne , le DR et bénignes à savoir l'hémorragie sous conjonctivale et autres

Enfin , l'évaluation des contraintes personnelles et financières à savoir :

- le séjour au cours du geste, si patient non habitant à FES, on précise si il fait la navette, ou séjourne chez un proche, ou procède à la location,
- les frais de transport , du patient seul et de l'accompagnant quand il existe
- les frais en rapport avec le geste : l'enregistrement pour l'acte, le prix du produit, le prix de post médication

Figure 37 : Exemple de fiche de recueil

-Nom et Prénom :	- Enregistrement :
-Sexe :	+Payant <input type="checkbox"/>
-Adresse :	+RAMED <input type="checkbox"/>
+Ville :	+Mutuelle <input type="checkbox"/>
+Région :	+Non enregistré <input type="checkbox"/>
-Age :	

-Référence :

- + consultation à froid(BD)
- +service CHU
- +ophtalmologiste privé
- +médecin généraliste
- +hôpital périphérique
- +par le biais des urgences
- +autres

-Motif de consultation :

- BAV OR scotome DI oculaire Myodesopsies métamorphopsies autres

-ATCD :**+IVT ancienne :**

- Nombre total : OD OG
- IVT Faites Nb de report
- oculaire..)
- causes de report : - patient absent
- récusé (infection
- jour férié
- produit non disponible
- autres

- LIEU d'injection
- Date de 1^{ère} injection
- Produit injecté
- DIAGNOSTIC

+AUTRES ATCD particuliers:***Ophtalmologiques :**

- +chirurgie de cataracte
- +patient monoptalme
- +port de correction optique

ATCD d' Allergie (au produit lui même ou à l'anesthésique local ou à la Povidone iodée BETADINE)

*Prise médicamenteuse :

+traitement anticoagulant (INR>5 injection déconseillée)

+traitement antiagrégant ou thrombopénie <50000 (risque de saignement post op élevé)

*Comorbidités :

+Diabète

+HTA

-Date de consultation initiale :

-Date de PEC (RDV de la 1^{ère} IVT) :

-Délai de PEC (en jours) :

-Diagnostic pour cet IVT :

OMD
néovx

DMLA exsudative

OVCR OBVR

HIV compliquant les

rétiniens

Néo vx du fort myope Néo vx choroidiens

Rubéose irienne

Autres

-Précautions préopératoire :

Vérifier si :

+Infection oculaire ou périoculaire

+déséquilibre glycémique

-type de produit injecté :

- BEVACIZUMAB (AVASTIN*)
- RANIBIZUMAB (LUCENTIS*)
- ALIBERCEPT (EYLEA*)

-Surveillance postopératoire :

+ Surveillance immédiate après l'IVT :

- Perception lumineuse + conservée dans l'œil injecté (risque de OACR par compression)
- Signes de réactions anaphylactiques (rares)

+Douleur ressentie au cours du geste : (selon l'échelle verbale simple) :

0 absente 1 faible 2 modérée 3 intense 4 intolérable

+Degré de satisfaction du geste :

Très insatisfait insatisfait neutre satisfait Très satisfait

+Contrôle à J1 :

*patient présent : oui Non

*Signes en rapport avec une complication oculaire :

douleur oculaire BAV OR Sécrétions purulentes Myodésopsies Autres

*Complications :

Endophtalmie HIV Hémorragie rétinienne DR Hémorragie sous conj Autres

-Evaluation des contraintes personnelles et financières en rapport avec le geste :

+Logement :

*Habitant à fes Oui Non

si Non : séjour au cours du geste chez un proche

Location

Navette

Autres

*Frais du transport (pour une seule IVT) : +pour le patient seul DH

+pour l'accompagnant quand il existeDH

*Frais en rapport avec l'acte lui-même :

prix du produitDH

enregistrement pour l'acte..... DH

post médication.....DH

b)-Exemple de fiche de saisie des données remplie :

La **Figure 38** représente un exemple de fiche remplie pour un patient vu candidat à une IVT et expliquée en plus de détails ci-dessus.

Les données recueillies sur les fiches furent saisies quotidiennement, en premier lieu, sur l'application Excel sous forme d'un tableau et cela durant toute la période d'étude de 1 mois et demi. Le tableau ainsi entamé, comportait des colonnes avec des entêtes comme: le nom et prénom du patient, l'âge, le sexe, l'enregistrement, l'origine, le motif de consultation, les ATCD (ATCD d'IVT antérieure, autres ATCD ophtalmologiques, allergies, prise médicamenteuses et comorbidités), le délai de PEC exprimé en jours, l'indication de l'IVT, le type de produit injecté, la surveillance post opératoire (le contrôle à J1, l'évaluation de la douleur, l'évaluation de la satisfaction du geste et les complications post opératoires) et l'évaluation des contraintes personnelles et financières (le séjour au cours du geste, les frais de transport, et les frais en rapport avec le geste)

Toutes les réponses ont été codées sur le tableau sous forme d'un système binaire où la présence de l'événement était marquée par « oui » et son absence marquée par « vide » par exemple : Dans le cas de présence ou non d'ATCD de chirurgie de cataracte, le « 1 » signifiait sa présence tandis que le « vide » signifiait son absence.

Figure 38 : Exemple de fiche de saisie des données remplies pour un patient vu candidat à une IVT d'anti-VEGF :

-Nom et Prénom : [REDACTED]

-Sexe : F

-Adresse :

+Ville : Tadmout

+Région : Fes - MEKNES

-Age : 56ans

- Enregistrement :

+Payant

+RAMED

+Mutuelle

+Non enregistré

-Référence :

+ consultation à froid(BD)

+service CHU

+ophtalmologiste privé

+médecin généraliste

+hôpital périphérique

+par le biais des urgences

-Motif de consultation :

BAV OR scotome DI oculaire Myodesopsies métamorphopsies autres

-ATCD :

+IVT ancienne :

- Nombre total : 2 ^{OD} OG
- IVT Faites 1 Nb de report 1
- causes de report : - patient absent
- récusé (infection oculaire..)
- jour férié
- produit non disponible
- autres

- LIEU d'injection service d'ophtalmologie
- Date de 1^{ère} injection 26/08/2019
- Produit injecté ANASTIN*
- DIAGNOSTIC OUCR

+AUTRES ATCD particuliers:

***Ophtalmologiques :**

+chirurgie de cataracte OG

+patient monoptalme

+port de correction optique

Les injections intravitréennes des anti-VEGF

ATCD d' Allergie (au produit lui même ou à l'anesthésique local ou à la Povidone iodée BETADINE)

*Prise médicamenteuse :

+traitement anticoagulant (INR>5 injection déconseillée)

+traitement antiagrégant ou thrombopénie <50000 (risque de saignement post op élevé)

*Comorbidités :

+Diabète

+HTA

-Date de consultation initiale : 02/07/2019

-Date de PEC (RDV de la 1^{ère} IVT) : 25/07/2019

-Délai de PEC (en jours) : 23 jours

-Diagnostic pour cet IVT :

- OMD DMLA exsudative OVCR OBVR HIV compliquant les néovx rétinien
- Néo vx du fort myope Néo vx choroïdiens Rubéose irienne Autres

-Précautions préopératoire :

Vérifier si :

+Infection oculaire ou périoculaire absente

+déséquilibre glycémique absent

-type de produit injecté :

- BEVACIZUMAB (AVASTIN*)
- RANIBIZUMAB (LUCENTIS*)
- ALIBERCEPT (EYLEA*)

-Surveillance postopératoire :

+ Surveillance immédiate après l'IVT :

- o Perception lumineuse + conservée dans l'œil injecté (risque de OACR par compression)
- o Signes de réactions anaphylactiques (rares) absents

+Douleur ressentie au cours du geste : (selon l'échelle verbale simple) :

- 0 absente 1 faible 2 modérée 3 intense 4 intolérable

Les injections intravitréennes des anti-VEGF

+Degré de satisfaction du geste :

Très insatisfait insatisfait neutre satisfait Très satisfait

+Contrôle à J1 :

*patient présent : oui Non

*Signes en rapport avec une complication oculaire :

douleur oculaire BAV OR Sécrétions purulentes Myodésopsies Autres

*Complications :

Endophtalmie HIV Hémorragie rétinienne DR Hémorragie sous conj Autres

-Evaluation des contraintes personnelles et financières en rapport avec le geste :

+Logement :

*Habitant à l'extérieur : Oui Non si Non : séjour au cours du geste chez un proche
 Location
 Navette
 Autres

*Frais du transport (pour une seule IVT) : +pour le patient seul 65... DH
 +pour l'accompagnant quand il existeDH

*Frais en rapport avec l'acte lui-même :

prix du produitDH
 enregistrement pour l'acte..... DH } *namoeduste*
 post médication.. 105 DH

III)–Résultats :

1)–Nombre total des patients et âge :

Nous avons recueilli au cours de l'étude 203 patients .

L'âge moyen est de 62,8 ans, avec des extrêmes d'âge de 19 ans et 85 ans et une concentration des cas (47%) dans la tranche d'âge 55 – 67 ans. (**Figure 39**)

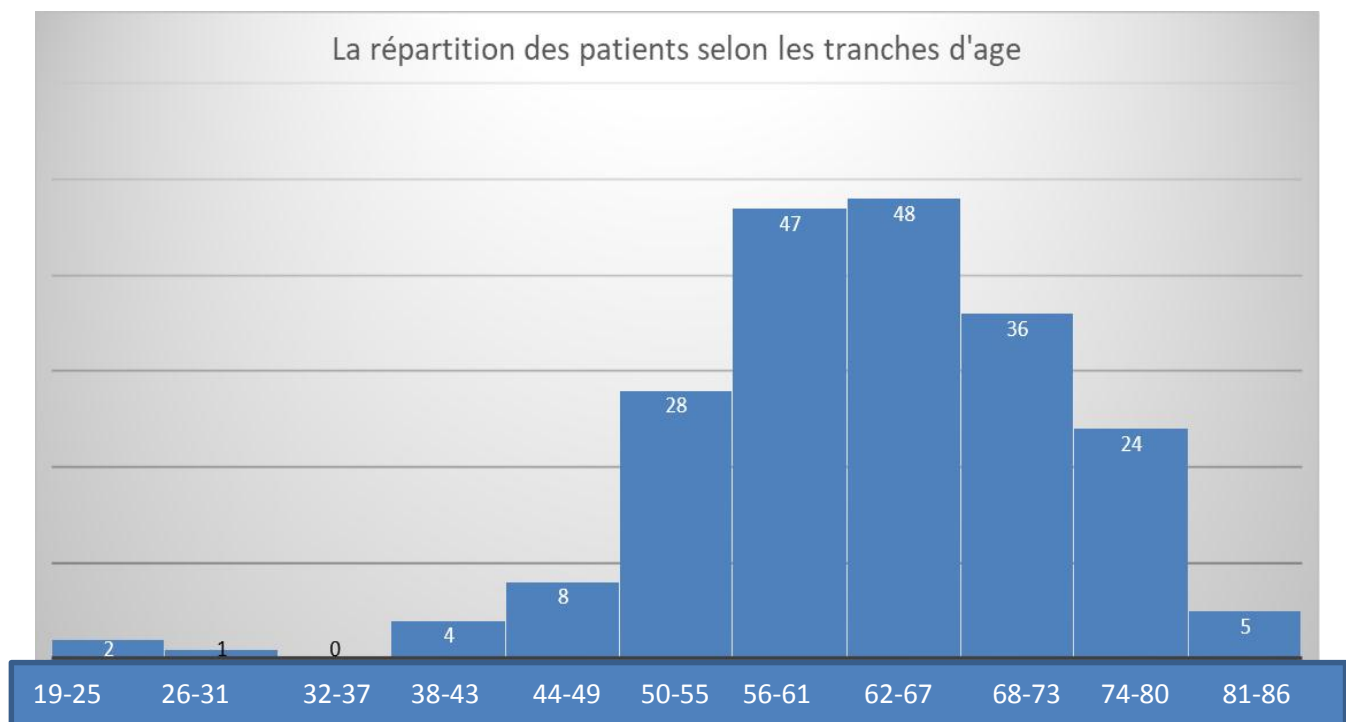


Figure 39 : Graphique de la répartition des patients selon l'âge :

2)- le sexe :

Notre série regroupait 112 femmes soit 55,2% des patients versus 91 hommes représentant 44,8% des patients, donc une nette prédominance féminine avec un sexe ratio F/H=1 ,23 (**Figure 40**)

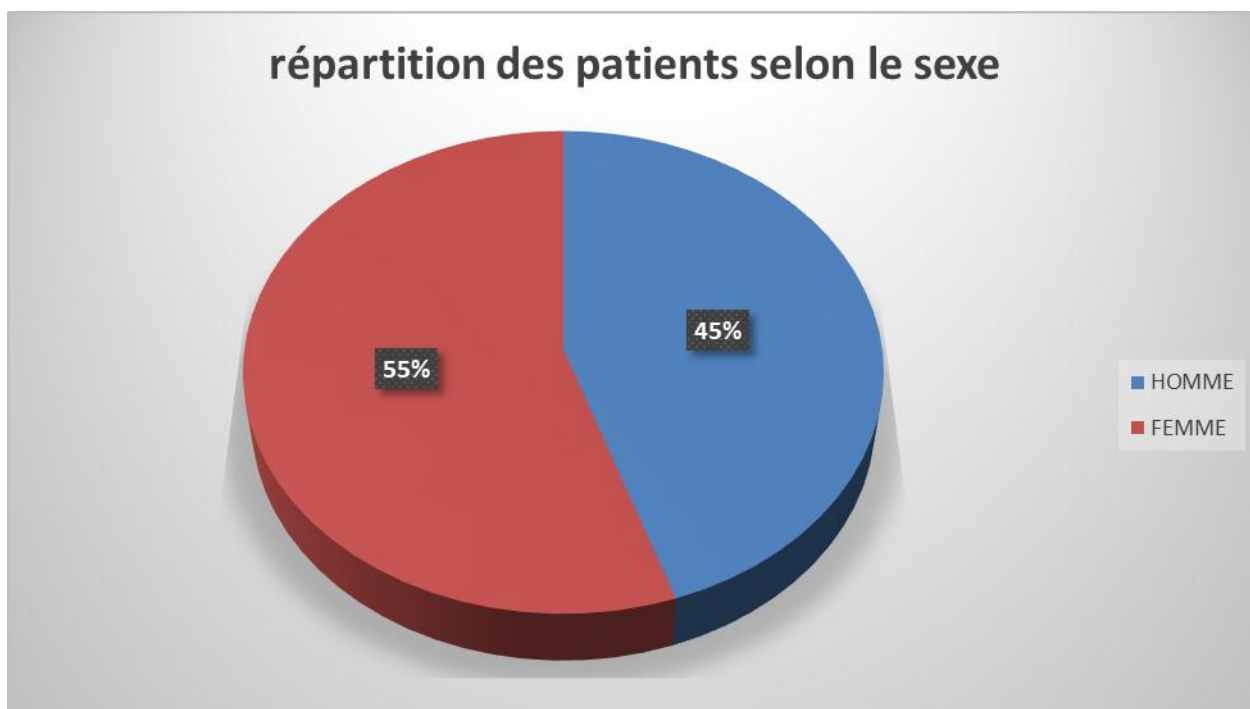


Figure 40:Graphique de la répartition des patients selon le sexe

3)-Origine et habitat des patients :

43% de nos patients sont originaires de FES, versus 57% provenant des villes et régions avoisinantes (**Figure 41**)

+16% de MEKNES

+9,3% de TAWNAT

+6,3% de SEFROU

+3 ,4% pour chacune de KHNIFRA et TAWJTAT

+2,9% de TAZA

+2,4% pour chacune de OUJDA et MISSOUR

+1,4% pour chacune de SBAA AYOUN, OUED AMLIL et ERRACHIDIYA

+0,9% pour MIDELT et pour MOULAY YAKOUB

+0,5% pour chacune de BOULMANE,MOUZAR,AZROU ,BOUDERBALA,TAHLA, MOULAY DRISS ZARHOUNE et NADOUR

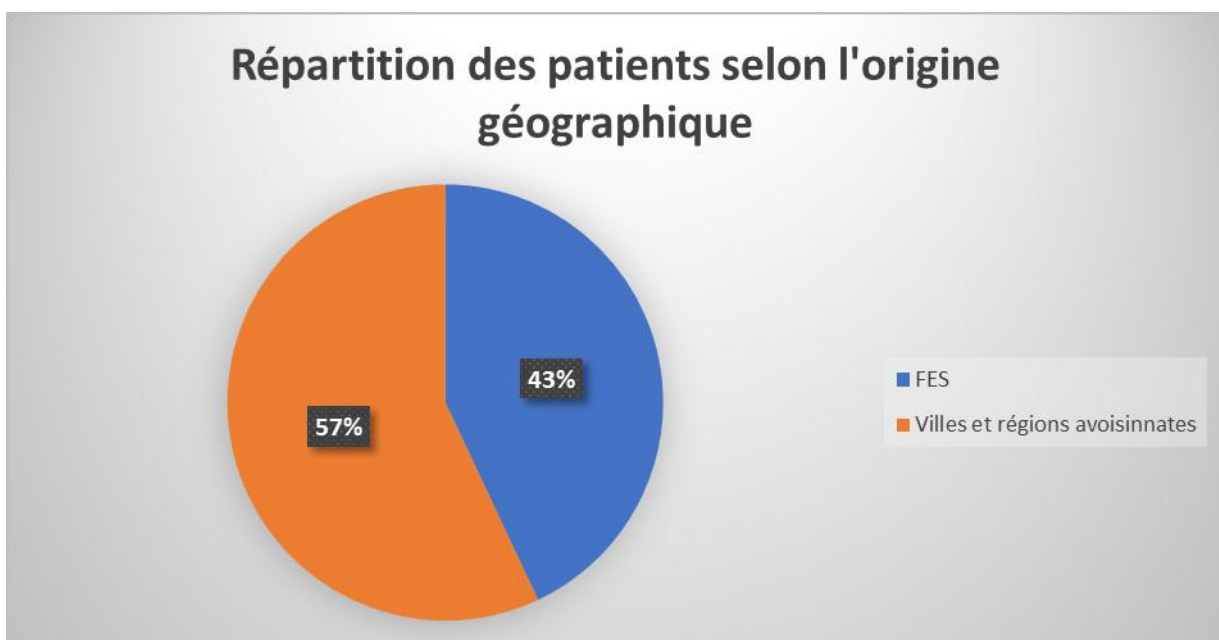


Figure 41 : Graphique de la répartition des patients selon l'origine géographique

4)-Enregistrement des patients :

76% de nos patients sont ramedistes, tandis que 23,5% sont mutualistes, et un seul patient payant (0,5%) (**Figure 42**)

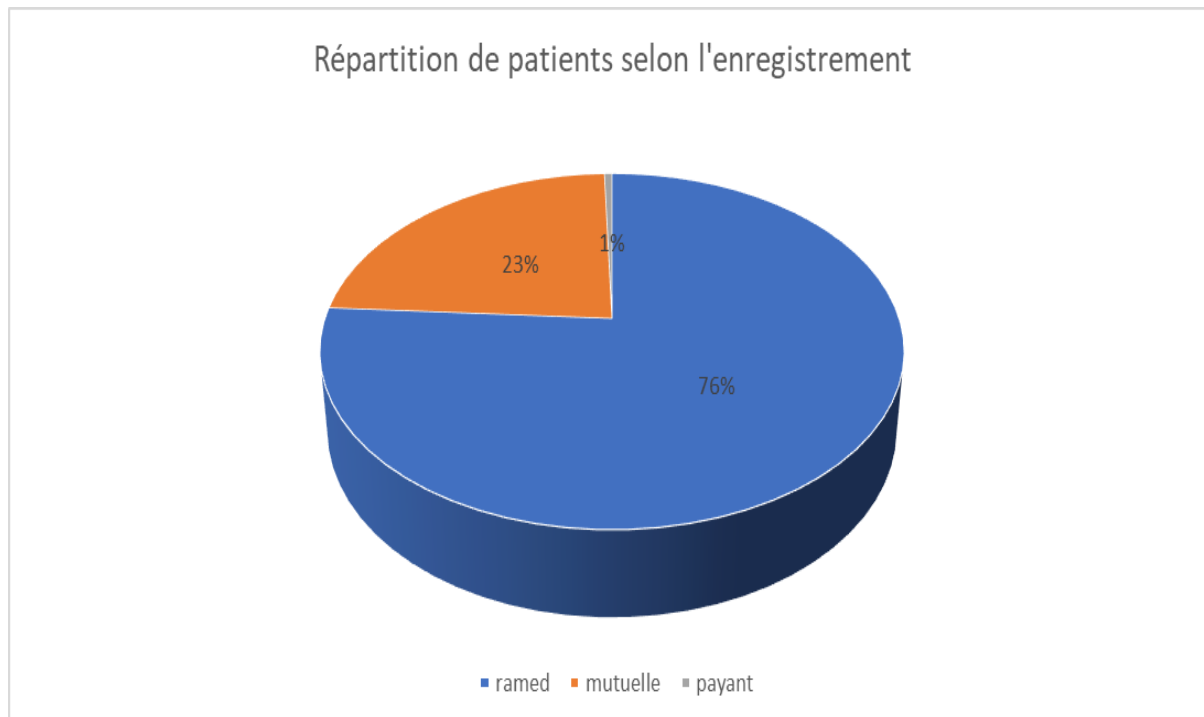


Figure 42 : Graphique de la répartition des patients selon l'enregistrement

5)-Référence des patients : (Figure 43)

31,4% de nos patients sont référés par un hôpital périphérique

29% ont consulté par le biais des urgences ophtalmologiques

22,5% sont référés par un ophtalmologiste privé

16,1% proviennent de la consultation du bilan diabétique

1% sont référés par un service du CHU

Aucun patient de notre série n'est référés par un medecin généraliste

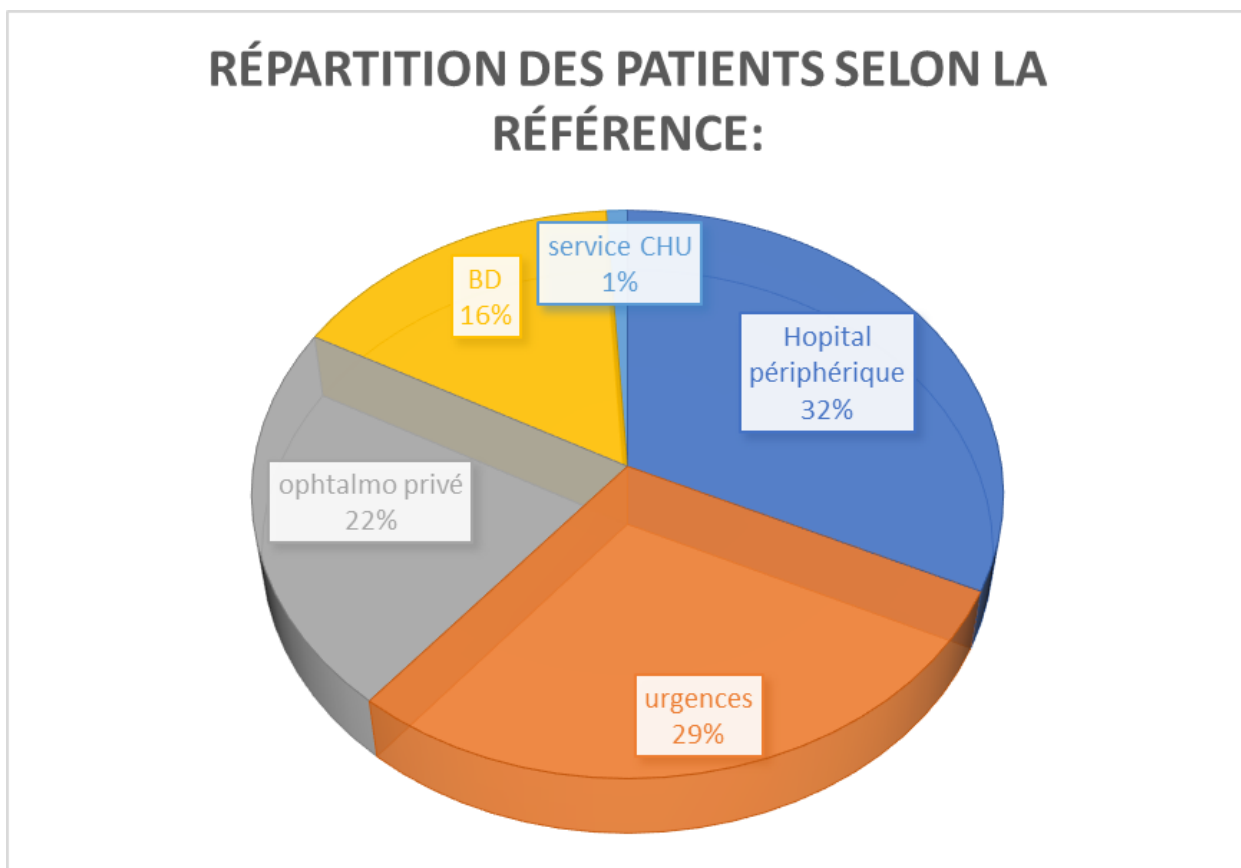


Figure 43 : Graphique de la répartition des patients selon la référence

6)–Motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent dans notre série est la baisse d'acuité visuelle (100%), associée à des myodésopsies dans 13,7% , à des métamorphopsies dans 6,3%, à un œil rouge dans 2% , à une douleur oculaire dans 1%, et à un scotome centrale dans 0,5% des cas. (**Figure 44**)

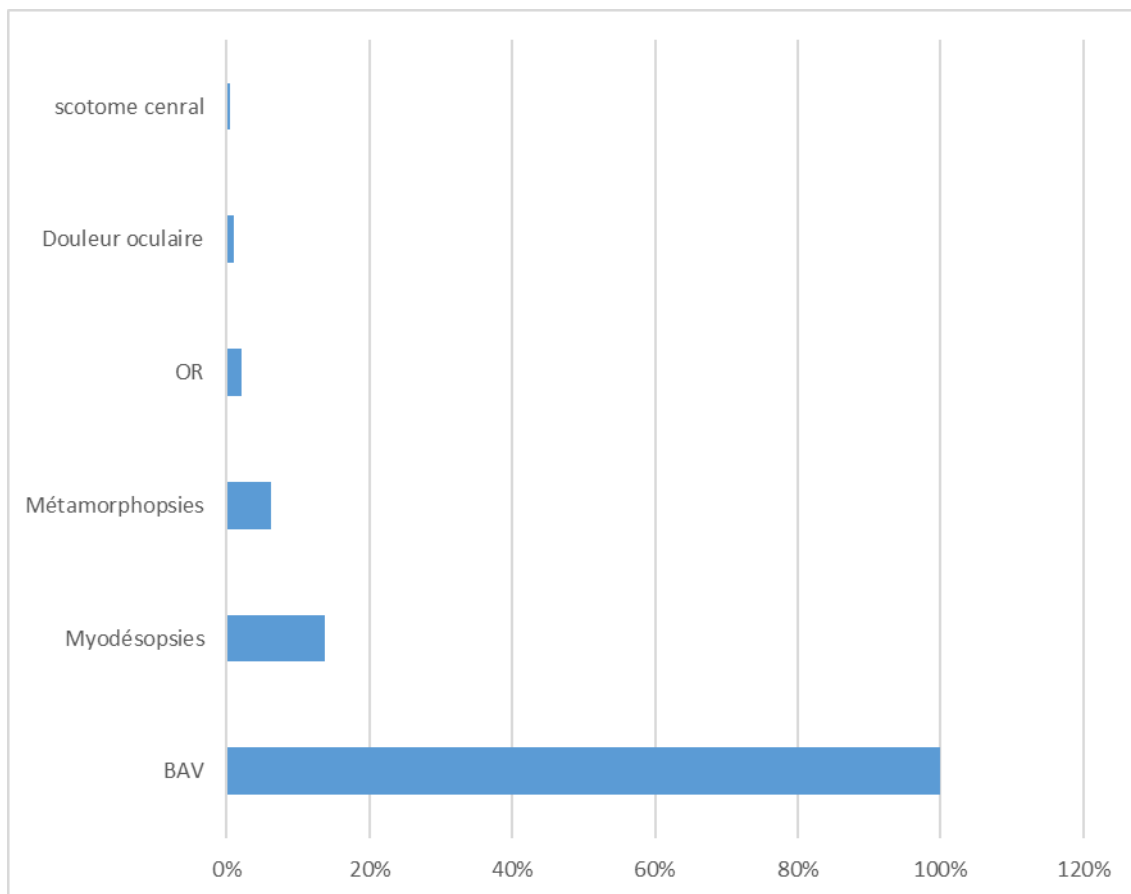


Figure 44 : Graphique illustrant le pourcentage des différents motifs de consultation

7)-ATCD médicaux et chirurgicaux :**a) ATCD d'IVT :**

- Nombre d'IVT anciennes et lieu de réalisation

76,9% de nos patients ont déjà bénéficié d'IVT : avec une moyenne de 5 IVT antérieurs

(un minimum d'une seule IVT et un maximum de 30 IVT reçues dans les 2 yeux), dont

93,6% faites au sein du service et 6,4% à titre externe.

- Produit injecté (**Tableau 1**) :

Les IVT faites au service étaient d'AVASTIN* dans 97,5% et de LUCENTUS* dans 2,5%.

Pour les IVT réalisés à titre externe 90% étaient d'AVASTIN* et 10% de LUCENTUS

Tableau 1 : représentant la fréquence d'utilisation des 2 produit anciennement injectés chez les patients dans et hors service

Lieu d'IVT Type du produit	Notre service	A titre externe
AVASTIN*	97,5%	2,5%
LUCENTUS*	90%	10%

*IVT reporté :

+nombre d'IVT reportés : (**Figure 45**)

On a retenu 78 IVT reporté soit 38,2%, les causes de report sont :

- IVT coïncidant avec un jour férié 36%
- Patient absent 35%
- Infection oculaire 25%
- Produit non disponible 4%

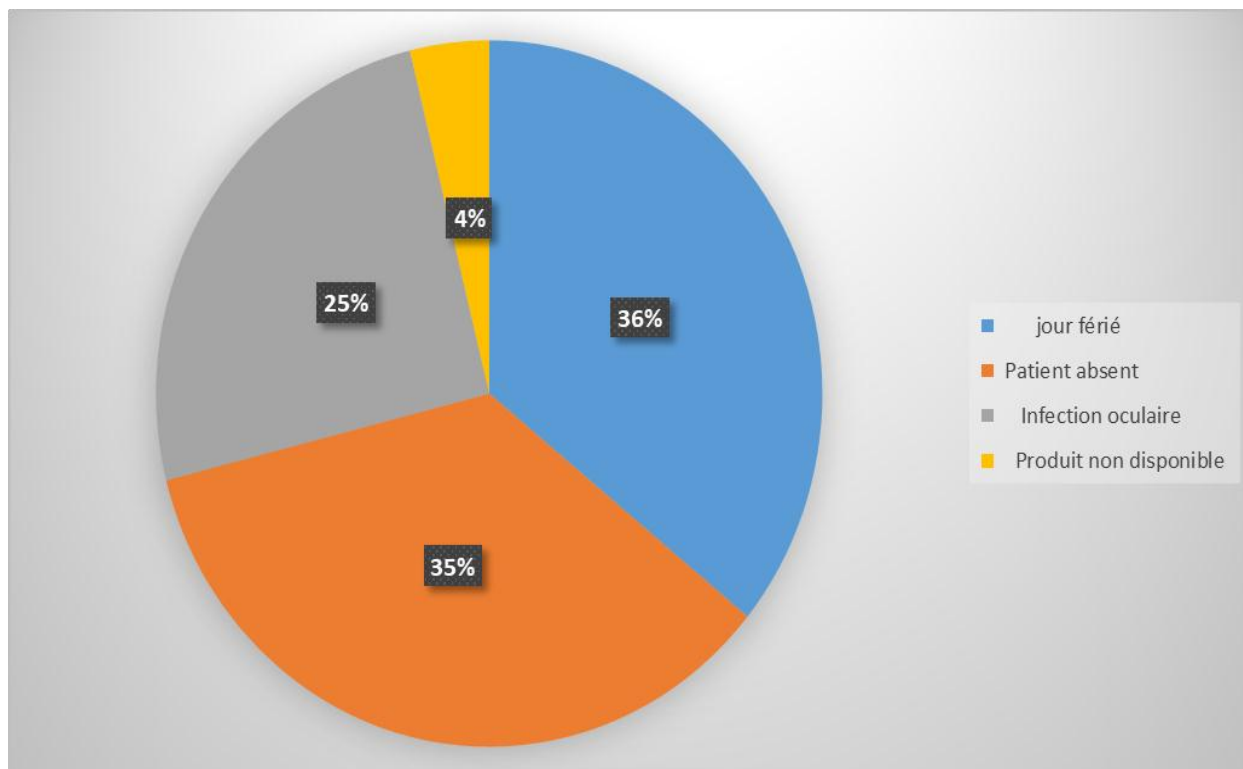


Figure 45 : Graphique illustrant la répartition des causes de report d'IVT :

b)- Autres ATCD pathologiques (Figure 46) :

✓ ophtalmologiques :

Patient monoptalme 37,8%

Chirurgie de cataracte 31,8%

Port de correction optique 7,6%

Hypertonie oculaire 0,9%

✓ ATCD d' Allergie (au produit lui même ou à l'anesthésique local ou à la Povidone iodée BETADINE*) : 1 seul patient soit 0,49% a comme ATCD une allergie type eczéma de contact probablement au patch oculaire

✓ prise médicamenteuse (traitement anticoagulant ou antiagrégant) : aucun patient de notre série n'était sous traitement anticoagulant ou anti agrégant

✓ comorbidités : 71,5% des patients sont diabétiques, et 16,6% sont hypertendus

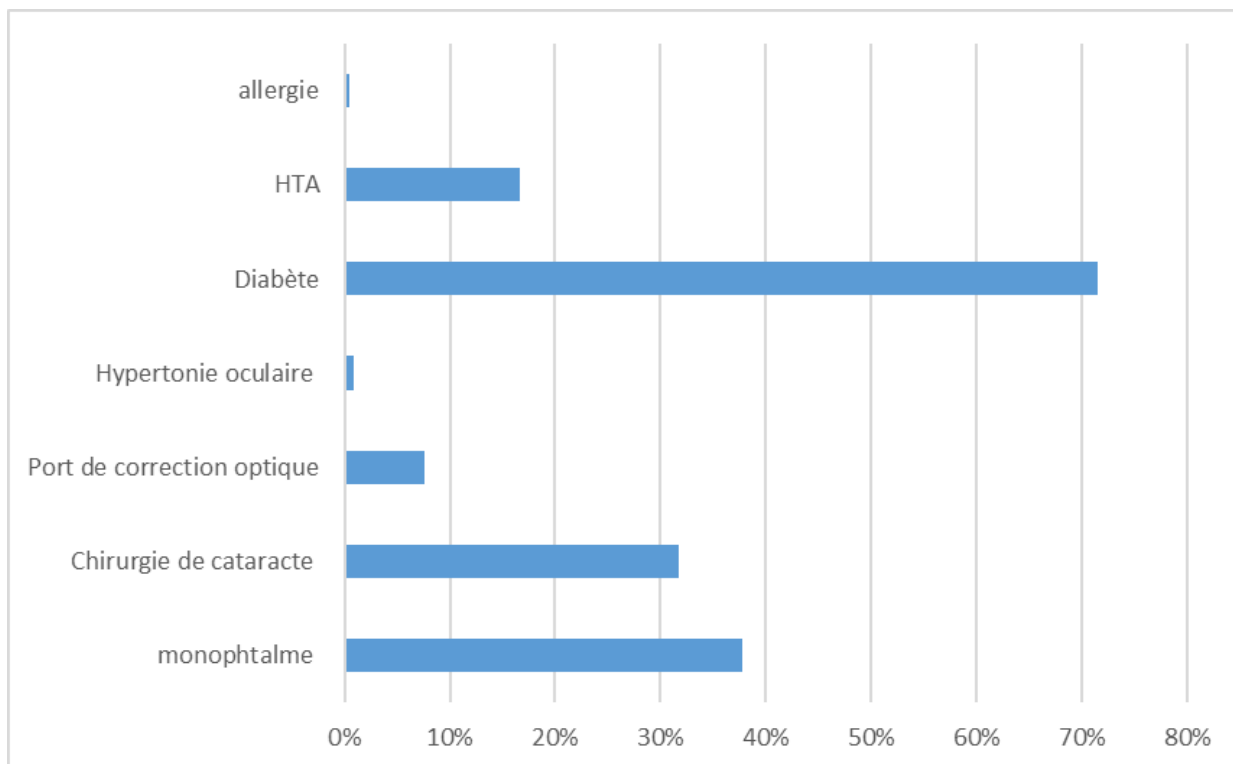


Figure 46 : Graphique illustrant le pourcentage des différents ATCD pathologiques des patients

8)–Délai de PEC :

Le délai de prise en charge varie entre 1 jour et presque 9 mois (280 jours), avec une moyenne d'environ 2 mois (67,7 jours)

9)–Pathologies pour lesquelles les patients ont bénéficié d’IVT : (Figure 47)

L’indication d’IVT la plus fréquente dans notre série est l’OMD (56,3%) suivie de la DMLA (17,2%), de l’HIV compliquant les néovaisseaux rétiniens(10,2%), de l’œdème maculaire compliquant les OVCR(6,9%) ,de l’œdème maculaire compliquant les OBVR(2,9%) ,de la rubéose irienne (2,4%) , et enfin les néo vaisseaux du fort myope (0,9%) , et les néo vaisseaux choroïdiens idiopathiques du sujet jeune(0,9%)

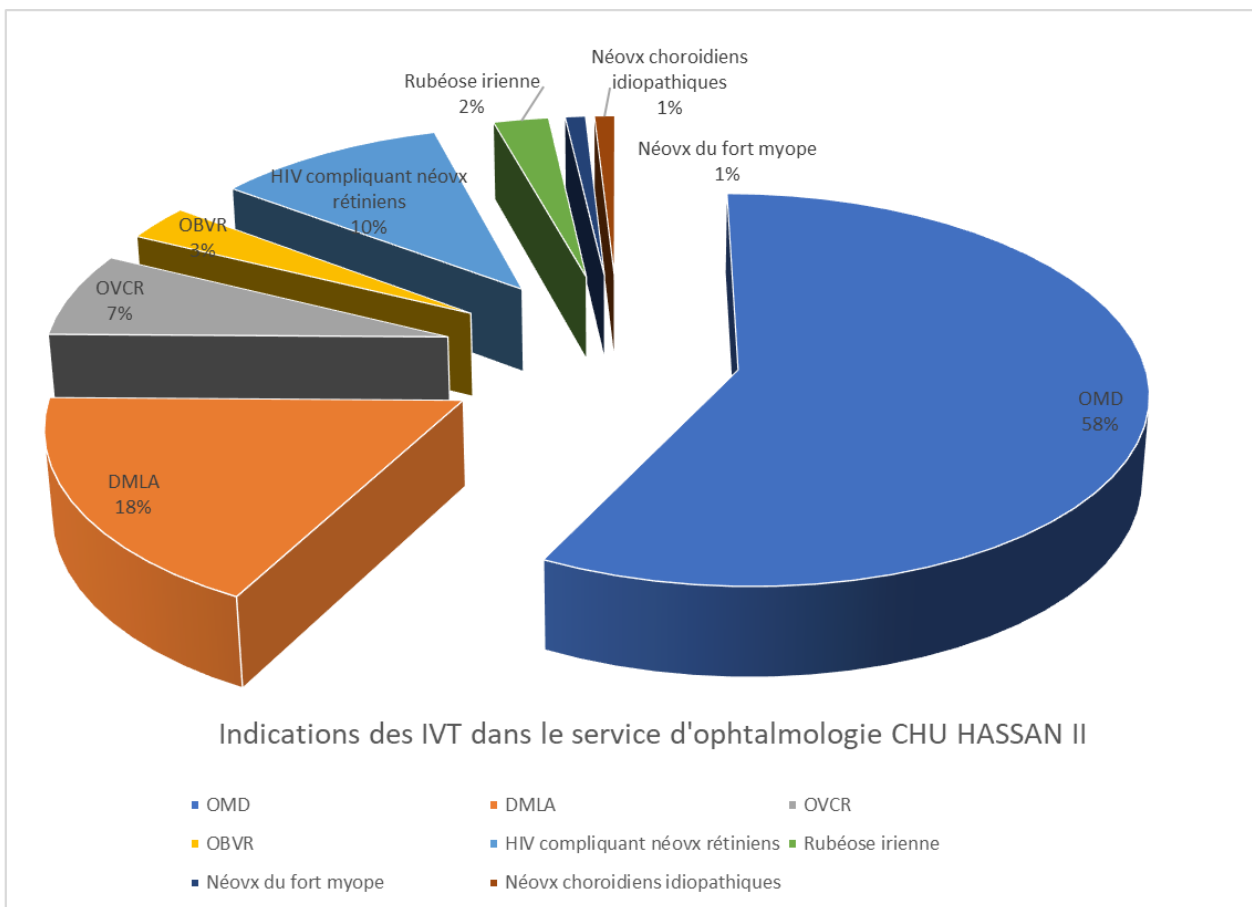


Figure 47 : Graphique des indications d’IVT dans notre service

10)–Produit injecté : (Figure 48)

97,5% de nos patients ont bénéficié d'une IVT d'AVASTIN*, contre 2,5% de LUCENTUS*

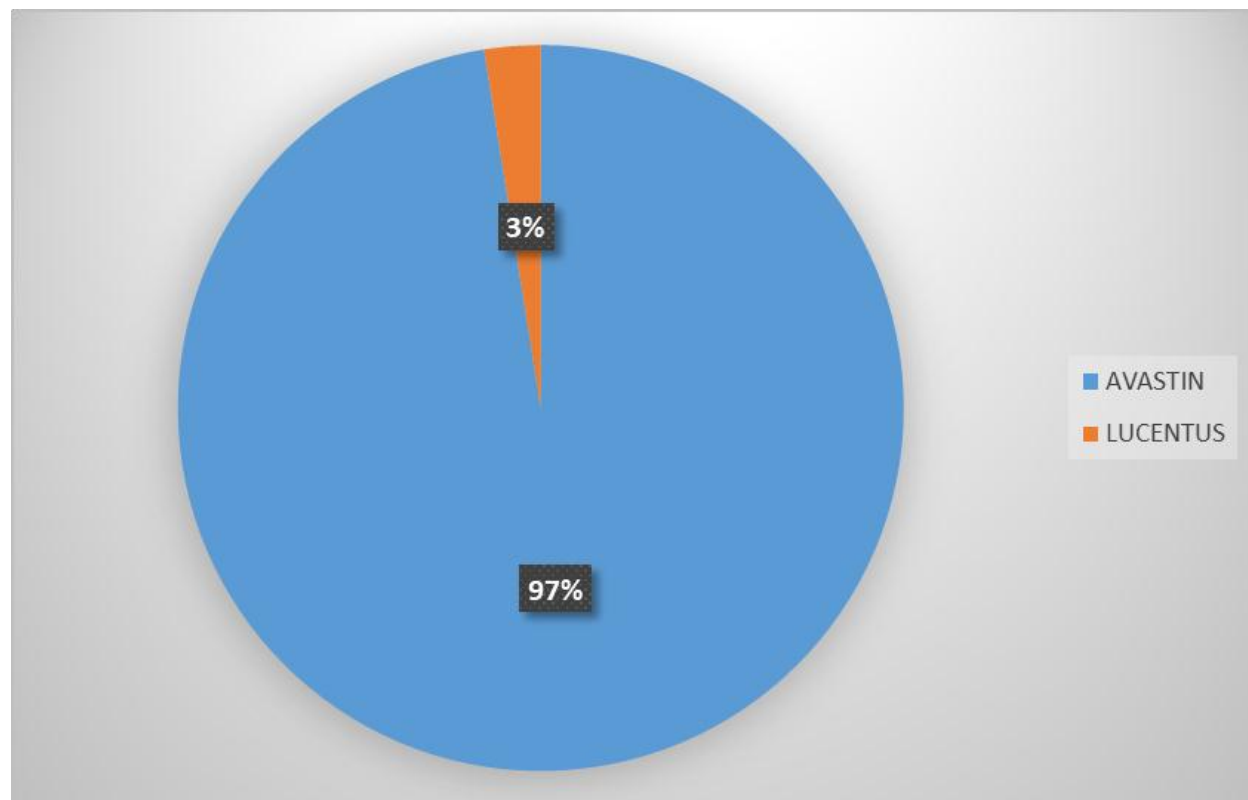


Figure 48: Graphique illustrant les 2 principaux produits injectés dans notre service :

11)-Surveillance post opératoire :

a)-Contrôle à J+1 :

86% des patients se sont présenté au contrôle à j+1, tandis que 14% ne sont pas venus

b)-Evaluation de la douleur : (Figure49)

douleur absente 41,1%

douleur faible 48,5%

douleur modérée 7,9%

douleur intense 2,5%

douleur intolérable 0%

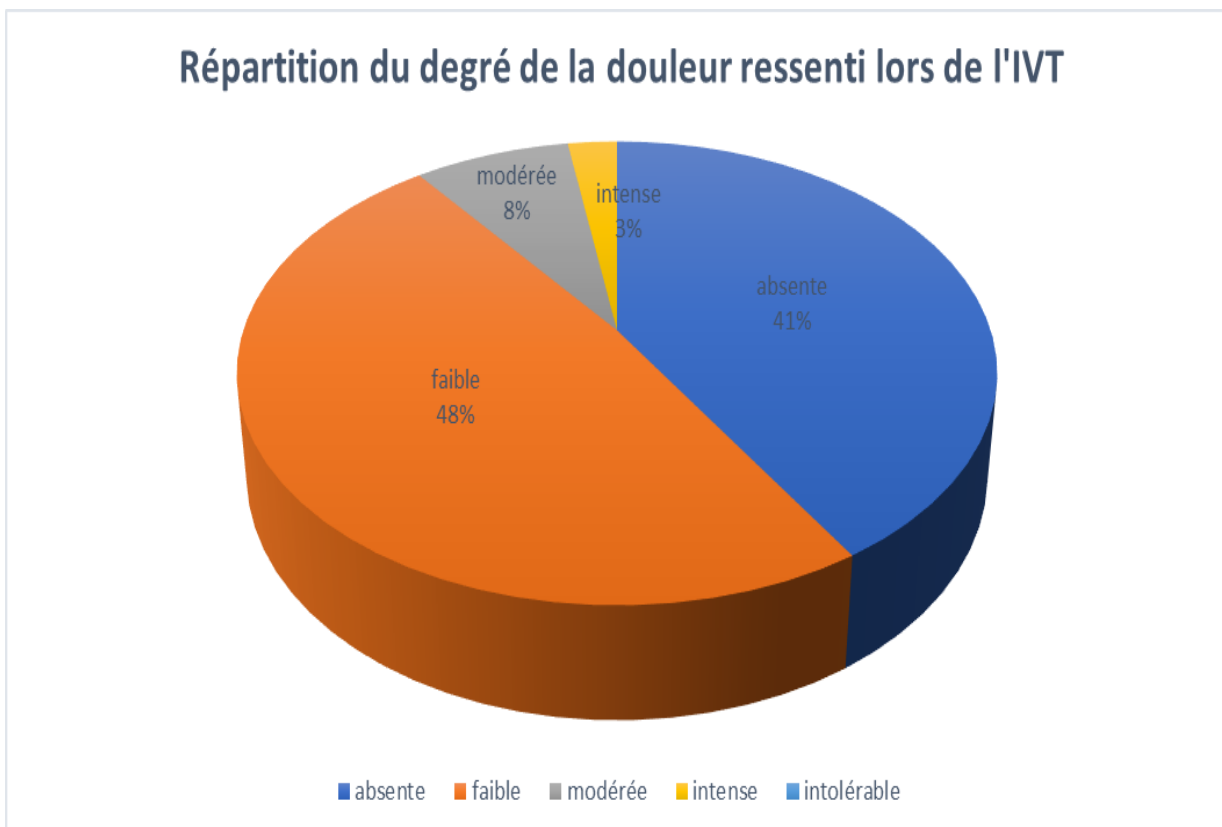


Figure 49 : Graphique illustrant la répartition du degré de douleur ressenti lors de l'IVT

c)-Evaluation de la satisfaction du geste (Figure 50)

on a évalué la satisfaction globale incluant les contraintes du déplacement, l'observance thérapeutique(vu le rythme mensuel) et le confort du patient au cours de l'acte

très satisfait 4%

satisfait 78,4%

neutre 7,8%

insatisfait 9,8%

très insatisfait 0%

→La source d'insatisfaction majeure était les contraintes du déplacement (la majorités de nos patients sont démunies et habitent loins avec des fraies élevés du transport, le rythme mensuel de l'injection rend l'adhérence de ces patients au traitement un peu difficile, quand au confort au cours du geste, les patients n'avaient pas de reproches)

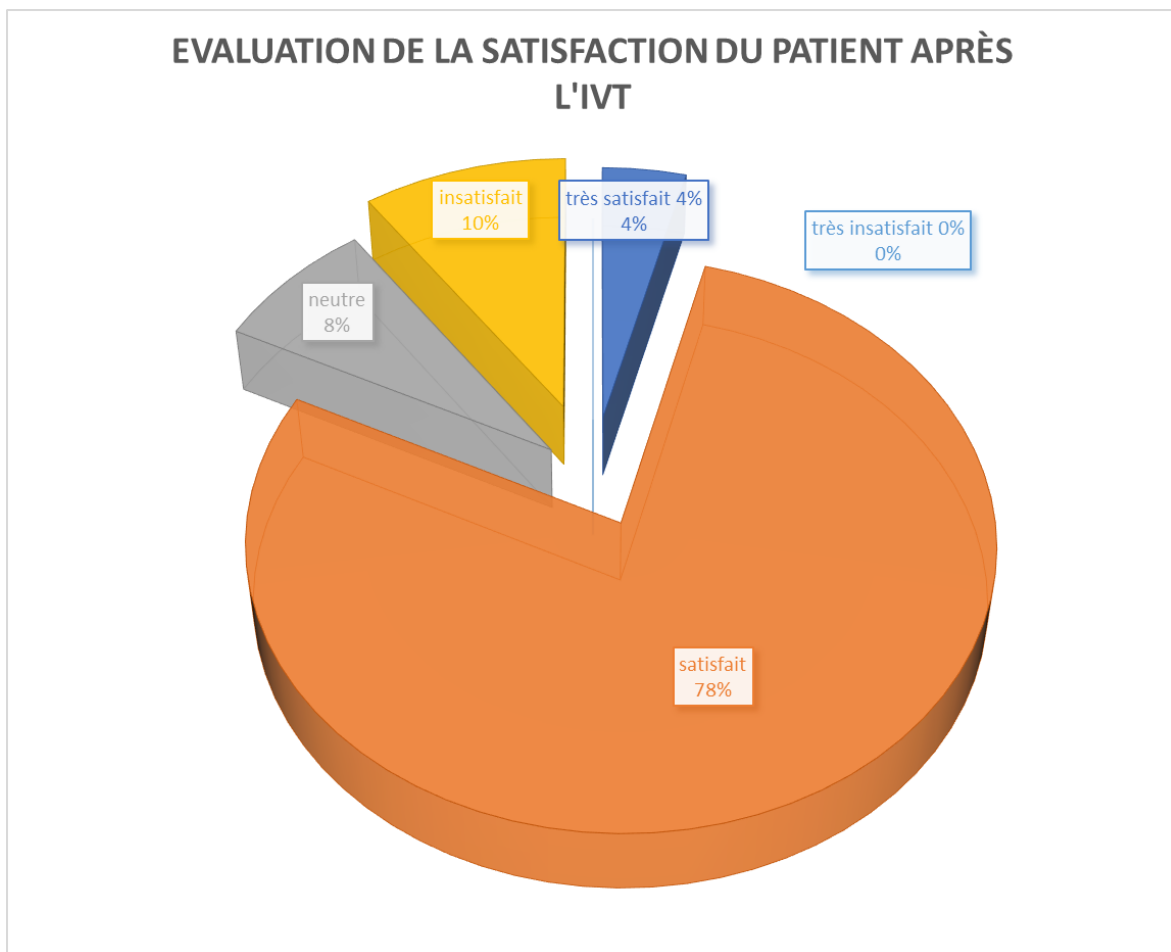


Figure 50 : Graphique montrant les différents niveaux de satisfaction après l'IVT

d)-Complications post opératoires évalués à j+1 :

33,8% de nos patients ont présenté un œil rouge en post IVT, tous en rapport avec une hémorragie sous conjonctival, 1 seul patient a présenté comme complication un eczéma de contact palpébrale secondaire probablement au patch oculaire, aucun des patients de notre série n'a présenté une endophtalmie, ou autre complication oculaire grave.

12)- Evaluation des contraintes personnelles et financières

a)-Séjour au cours du geste (Figure 51)

43% des patients habitent à FES, versus 57% hors de FES, pour ces derniers :

57,6% font la navette

39,7% séjournent chez un proche

2,7% procèdent à la location

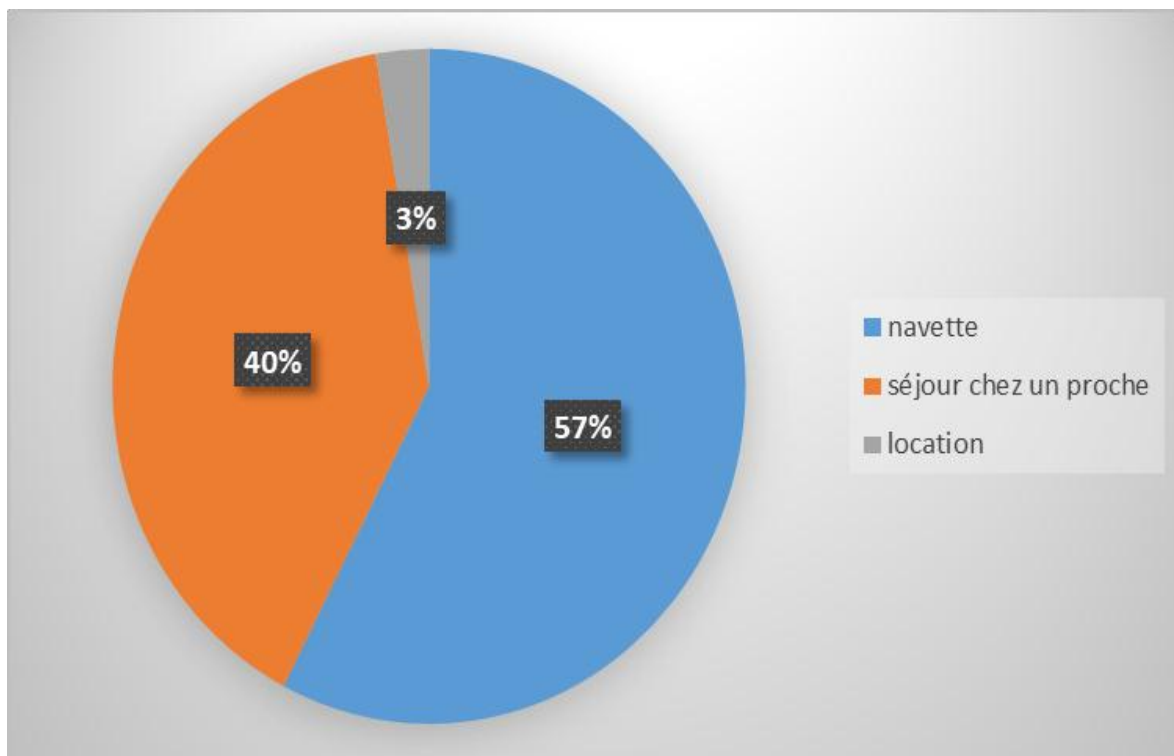


Figure 51: Graphique illustrant le séjour au cours du geste pour les patients hors FES :

b)-Frais du transport :

le transport du patient seul est en moyenne 118 DH, avec un minimum de 10 DH et un maximum de 1500 DH

70,5% de nos patients sont accompagnés

c)-Frais en rapport avec le geste

le prix de l'enregistrement pour l'acte varie entre 75 DH et 600 DH

le prix payé pour le produit varie entre 0DH (ramédiste) et 2300 DH

le prix de post médication varie entre 75 DH et 105 DH

DISCUSSION

❖ Profil épidémiologique des patients :

L'âge et le sexe :

Dans notre série de 203 cas, on compte 112 femmes soit 55,2% des patients versus 91 hommes représentant 44,8% des patients, ce qui fait une nette prédominance féminine avec un sexe ratio F/H=1 ,23.

l'âge moyen est de 62,8 ans, avec des extrêmes d'âge de 19 ans et 85 ans et une concentration des cas (47%) dans la tranche d'âge 55 – 67 ans.

Ces données se rapprochent de celles de la littérature :

une étude¹⁵⁰ rétrospective a été réalisée par AFARIDE à la clinique d'ophtalmologie de Poostchi, en Iran pour évaluer l'expérience de ce centre en matière d'IVT de BEVACIZUMAB (Avastin*), L'étude a inclus 359 patients (1376 IVT) entre 2011 et 2013 , 141 patients (39,3%) étaient des hommes et 218 (60,7%) étaient des femmes. L'âge moyen des patients était de 61,48 ans (\pm 11,21 ans)

Dans une 2ème étude allant de janvier 2015 à juin 2016 faite à la clinique ophtalmologique la Lumière de Cotonou par ALAMOU ¹⁵¹pour évaluer la pratique de l'injection intravitréenne dans ce centre : Les tranches d'âge allant de 20 ans à 80 ans ont été concernées avec une moyenne d'âge de 60,10 ans \pm 15,96 ans et des extrêmes de 24 ans et 78 ans. Pour le sexe, on a noté une prédominance masculine avec 57,14 % d'hommes et 42,85 % de femmes et un sex-ratio de 1,33

→En analysant ces données, on constate que la population concernée est celle d'un âge avancé, ceci peut être expliqué par le fait que les principales indications des IVT sont des pathologies du sujet âgé (DMLA) ou qui s'aggravent avec l'âge et l'ancienneté de la maladie comme l'OMD , par contre les pathologies propres du sujet jeune ne constituent dans notre série qu'un faible pourcentage : 0,9% pour les néovaisseaux du fort myope et 0,9% pour les néovaisseaux choroïdiens du sujet jeune.

Référence des patients et motifs de consultation:

31,4% de nos patients sont référés par un hôpital périphérique

29% ont consulté par le biais des urgences ophtalmologiques

22,5% sont référés par un ophtalmologiste privé

16,1% proviennent de la consultation du bilan diabétique

1% sont référés par un service du CHU

Aucun patient de notre série n'est référé par un médecin généraliste

→La majorité de nos patients sont référés par un hôpital périphérique, ceci est dû à l'organisation de l'offre de soins au MAROC, imposant ainsi à chaque patient consultant en dehors des urgences d'avoir une fiche de référence d'une structure sanitaire d'un niveau moindre (**Figures 52,53**)

Organisation de l'offre des soins: 2 approches

ART. 5. – L'offre de soins en mode fixe dans le secteur public est composée des quatre réseaux d'établissements de santé relevant du ministère de la santé ou placés sous sa tutelle, suivants :

- le réseau des établissements de soins de santé primaires (RESSP) ;
- le réseau hospitalier (RH) ;
- le réseau intégré des soins d'urgence médicale (RISUM) ;
- le réseau des établissements médico-sociaux publics (REMSP).

L'offre de soins en mode fixe dans le secteur public comprend, en outre, des structures spécialisées d'appui aux réseaux précités ainsi que des installations de santé mobiles, des équipements biomédicaux lourds et des installations de haute technologie.

Décret n° 2-14-562 du 7 chaoual 1436 (24 juillet 2015) pris pour l'application de la loi - cadre n° 34-09 relative au système de santé et à l'offre de soins

petiments pour l'action sanitaire.

ART. 10. – Les territoires de santé sont constitués :

- des circonscriptions sanitaires ;
- des préfectures et provinces sanitaires ;
- des régions sanitaires ;
- des territoires de santé inter-régionaux.

Sous-section première. – De la circonscription sanitaire

ART. 11. – La circonscription sanitaire représente le territoire de base dans le découpage sanitaire pour la planification de l'offre de soins et la mise en œuvre des stratégies, des programmes et des plans d'actions sanitaires, dont l'ensemble des prestations de soins de santé primaires relatives à la prévention, à la promotion de la santé et aux modes de vie sains, ainsi qu'aux soins liés à l'accouchement,

Figure 52 : Extrait du décret relative à l'organisation de l'offre de soins :¹⁵²

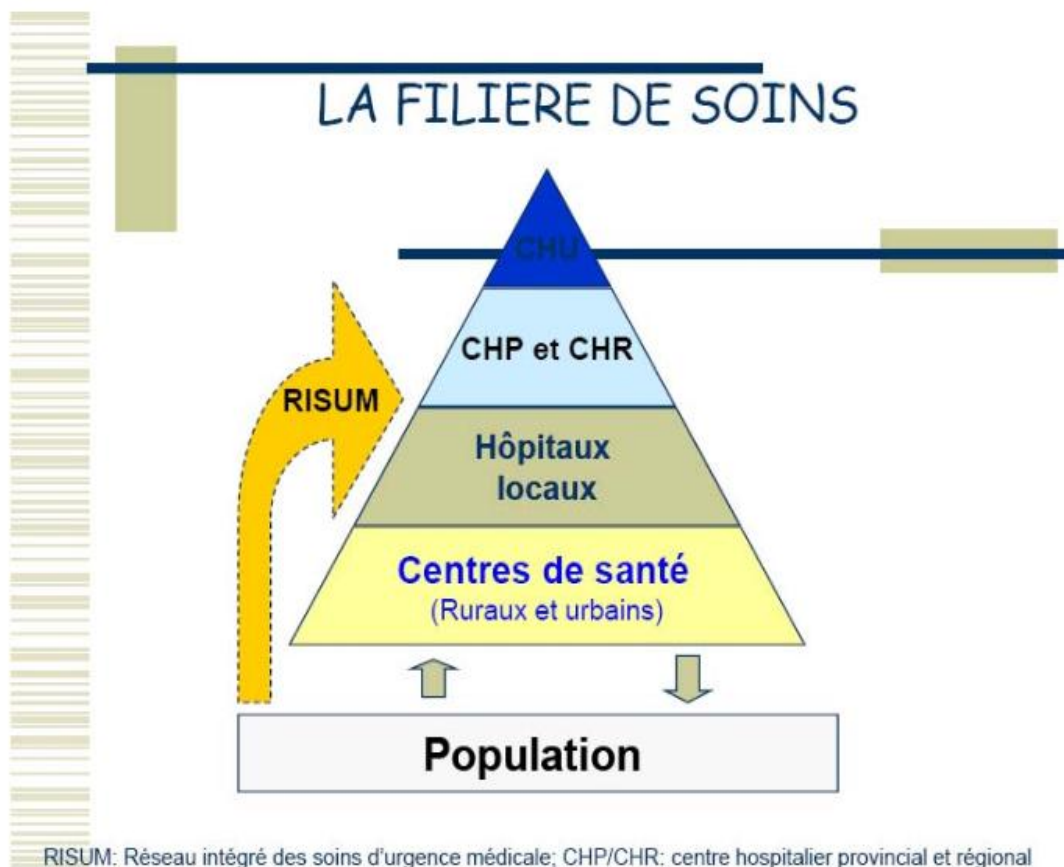


Figure 53: Pyramide schématisant les différents niveaux de soins :¹⁵³

En 2^{ème} lieu, 29% des patients sont recrutés par le biais des urgences, ceci est expliqué par le fait que la plupart des indications d'IVT se manifestent par des symptômes aigus : BAV (présente chez 100% de nos patients) révélant une forme exsudative de DMLA, un OMD menaçant la macula, une HIV compliquant les néovaisseaux rétinien, un œdème maculaire compliquant OVCR ou OBVR, une rubéose irienne qui se manifestent en plus par un œil rouge (2% des patients) inquiétant et motivant toujours le patient à consulter en urgence, ou des symptômes gênant la qualité de vision du patient le suscitant encore à consulter : myodésopsies (13,7%), des métamorphopsies (6,3%), une douleur oculaire (1%), un scotome centrale (0,5%)

En 3^{ème} rang, on trouve les patients référés par un ophtalmologiste privé(22,5%), cette proportion est sensiblement superposable à celle des patients mutualistes (23,5%), qui préfèrent de loin consulter en privé pour des raisons de couverture sanitaire.

En 4^{ème} rang, 16,1% des patients proviennent de la consultation « bilan diabétique », ce qui est expliqué par le fait que la principale indication d'IVT dans notre série est l'OMD (56,3%)

1% des patients sont référés par un service de CHU, principalement le service d'endocrinologie dans le cadre de bilan dégénératif du diabète.

❖ ATCD médicaux et chirurgicaux :

a) ATCD d'IVT :

76,9% de nos patients ont déjà bénéficié d'IVT avec une moyenne de 5 IVT antérieurs (un minimum d'une seule et un maximum de 30 IVT reçues dans les 2 yeux), dont 93,6% faites au sein du service et 6,4% à titre externe.

les IVT faites au service étaient d'AVASTIN* dans 97,5% et de LUCENTUS* dans 2,5% les IVT réalisés à titre externe 90% étaient d'AVASTIN* et 10% de LUCENTUS

On a retenu 78 IVT reporté soit 38,2%, les causes de report sont :

- IVT coïncidant avec un jour férié 36%
- Patient absent 35%
- Infection oculaire 25%
- Produit non disponible 4%

La cause de report principale est la coïncidence de l'IVT avec un jour férié, ceci est dû à la non vérification des jours fériés sur l'agenda.

Puis vient la mauvaise compliance du patient, pour plusieurs raisons ,principalement l'accès difficile aux soins et le manque de moyens : 57% de nos patients habitent hors de FES, dont 57,6% font la navette, ce qui rend délicat au malade de se déplacer à une fréquence mensuelle avec toutes les charges du transport d'autant plus si il habite loin (le transport du patient seul est en moyenne 118 DH, avec un minimum de 10 DH et un maximum de 1500 DH sachant que 70,5% de nos patients sont accompagnés ce qui va encore doubler ces frais)

La présence d'une infection oculaire type conjonctivite ou blépharite vient au 3^{ème} rang des causes de report d'IVT, et doit l'être pour éviter tout risque d'endophtalmie, le respect de cette contre-indication (parfois par excès), rentre dans les mesures de bonne pratiques d'IVT recommandées par l'AFSSAPS ¹²³ et explique l'absence d'endophtalmie en post IVT dans notre série .

Les IVT faites au service étaient d'AVASTIN* dans 97,5% et de LUCENTUS* dans 2,5%, l'utilisation principale d'AVASTIN* est due à son faible coût par rapport aux autres anti-VEGF : LUCENTUS* à titre d'exemple, coûte environ 7800 DH pour l'ampoule, alors que l'AVASTIN*, coûte environ 3500DH (pour un flacon de 4ml avec lequel on réalise environ 20 IVT)

b)- Autres ATCD pathologiques :

71,5% de nos patients sont diabétiques, on peut expliquer ceci par le fait que le diabète est incriminé dans beaucoup de pathologies nécessitant les IVT : en 1^{er} l'OMD, et l'HIV compliquant les néovaisseaux rétiens (souvent dans le cadre d'une rétinopathie diabétique proliférante), il est considéré aussi comme un facteur de risque principal à côté de l'HTA (16,6% des patients) dans l'athérosclérose responsable en partie de l'OVCR et l'OBVR.

7,6% des patients sont porteurs de correction optique, mais cette valeur est sous-estimée étant donné que la majorité des patients de notre étude ne consultent qu'au stade de complication de leur pathologies, et n'ont pas déjà bénéficié d'un examen ophtalmologique pour détecter les troubles réfractifs. Par contre dans les 0,9% des patients qui souffrent des néovaisseaux du fort myope , tous sont porteurs de correction optique depuis l'enfance.

❖ Délai de PEC :

Le délai de prise en charge varie entre 1 jour et presque 9 mois (280 jours), avec une moyenne d'environ 2 mois (67,7 jours) .

Ce délai est calculé entre la date initiale de consultation du patient et la date du rendez-vous donné de la 1^{ère} IVT ,le grand écart qui existe est expliqué principalement par l'indication de l'IVT, le délai de 1jour correspond aux patients présentant une rubéose irienne, l'IVT doit être urgente pour traiter l'ischémie rétinienne et éviter l'évolution vers un glaucome néovasculaire, plusieurs publications ont montré qu'au stade de rubéose, les anti-VEGF peuvent arrêter non seulement le développement de la néovascularisation irienne,mais aussi stabiliser la tension intraoculaire et préserver la vision lorsque le traitement est précoce¹⁵⁴ ,de ce fait elle est réalisé dans les 24h .

Le délai de 9 mois (280 jours) a été constaté chez un patient présentant un œdème maculaire diabétique, ce délai s'étend de sa consultation initiale aux urgences , englobant le temps qu'il a pris pour bilanter et équilibrer son diabète (le patient n'était pas connu diabétique), le temps d'attendre le rendez-vous en consultation bilan diabétique, puis enfin le rendez-vous d'IVT selon l'agenda) .

❖ les indications des IVT: (Tableau 2)

Dans notre série, L'indication d'IVT la plus fréquente est l'OMD (56,3%), c'est le cas aussi dans l'étude de Fasih¹⁵⁵ réalisée en Pakistan et dans l'étude d' Afaride ¹⁵⁰ réalisée en IRAN, alors que dans l'étude réalisée par Angulo¹⁵⁶ en France, l'OMD ne constitue que 3,1% des indications: on peut expliquer ceci par le fait que certes le diabète est un problème de santé publique mondial, mais le non suivi de la maladie, le non respect des mesures hygiéno-diététique ,le bas niveau socio-économique , la mauvaise observance des patients et donc le déséquilibre du diabète est un problème encore très répandu dans les pays moins développés , les patients arrivent donc à un stade très sévère de la maculopathie diabétique et de la rétinopathie diabétique proliférante avec toutes ses complications , alors que dans les pays plus développés avec des patients d'un certain niveau socioéconomique, plus conscients et instruits, et qui veillent sur l'équilibre de leur diabète qui reste par ailleurs le 1^{er} pilier de la prise en charge thérapeutique, on voit moins fréquemment des maculopathies et rétinopathies diabétiques aussi compliquées ce qui peut expliquer le faible pourcentage (3,1%)en France.

La 2^{ème} indication la plus fréquente dans notre série est la DMLA (17,2%), dans l'étude réalisé par Alamou¹⁵¹ à Bénin elle constitue 2,04%, et 3,3% en IRAN , alors que dans l'étude réalisée en France , elle constitue l'indication majeur avec un pourcentage de 93%: ce qui est concordant avec les données épidémiologiques : la DMLA est la 1^{ère} cause de malvoyance dans les pays industrialisé chez les sujets au delà de 50 ans.

Tableau 2 : tableau comparatif des indications d'IVT entre notre série et quelques études rapportées dans la littérature

<i>Indication</i>	<i>Notre étude (203 IVT) Maroc</i>	<i>ALAMOU et al. (2018)¹⁵¹ (124 IVT) Bénin</i>	<i>FASIH et al. (2013)¹⁵⁵ (150 IVT) Pakistan</i>	<i>AFARIDE et al. (2018)¹⁵⁰ (1376 IVT) Iran</i>	<i>ANGULO et al. (2007)¹⁵⁶ (2028 IVT) France</i>
OMD	56,3%	53,06%	-	61,55%	3,1%
DMLA	17,2%	2,04%	3,3%	-	93%
HIV compliquant les néovaisseaux rétiniens	10,2%	-	-	6,4%	-
Œdème maculaire post occlusions veineuses	9,8%	26,53%	-	14,19%	3,4%
Rubéose irienne	2,4%	-	-	-	-
Néovaisseaux du fort myope	0,9%	-	-	-	-
Néovaisseaux choroïdiens idiopathiques du sujet jeune	0,9%	-	-	16,43%	-
Œdème maculaire post uvéitique	-	12,24%	-	-	-
Hémorragie néovaisseaux drépanocytaires	-	4,08%	-	-	-
Vasculopathie polypoidale	-	2,04%	-	-	-
Rétinopathie diabétique proliférante	-	-	89,33%	-	-
Glaucome néovasculaire	-	-	1,11%	-	-
Télangiectasie para fovéal	-	-	0,27%	-	-
Membrane épirétinienne	-	-	-	-	0,1%
Syndrome d'IRVIN GASS	-	-	-	-	0,05%

❖ Les complications post IVT :

1)-L'endophtalmie :

Les complications sont rares après injection intravitréenne mais doivent être connues en raison de leur gravité . L'endophtalmie est la complication la plus redoutable car potentiellement cécitante.

Le risque d'endophtalmie est diminué par un geste en asepsie dans le respect des bonnes pratiques. Un non-respect des protocoles d'asepsie expliquerait 67% des endophtalmies ¹⁵⁷. Par ailleurs, des facteurs de risque d'endophtalmies ont été identifiés : patients présentant une infection ou une inflammation locale pendant le geste, porteurs de lentilles, sujets immunodéprimés, diabétiques ou atteints d'infections respiratoires. Cependant, il est important de rappeler que cette complication peut survenir chez tous les patients ¹⁵⁸.

a)-Incidence de l'endophtalmie post IVT :

Les chiffres des grandes études comparatives sur l'utilisation d'IVT d'anti-VEGF dans le traitement de la DMLA sont parlants (Tableau 3)

Tableau 3 : tableau comparatif de l'incidence de l'endophtalmie après IVT d'anti-VEGF entre 4 grandes études :

	Nombre d'IVT	Nombre de cas	Incidence de l'endophtalmie
VISION Study ¹⁵⁹	7545	12	0,16%
MARINA Study ¹⁶⁰ :	10443	5	0,05%
ANCHOR Study ¹⁶¹ :	5921	3	0,05%
Méta analyse de McCannel ¹⁶²	105 536	52	0,049%

→ Ces chiffres varient en fonction des pratiques d'asepsie et d'injections. Néanmoins les variantes que sont les sites d'injections, l'utilisation d'écarteurs, la désinfection des paupières ou encore le déplacement de la conjonctive ne semblent pas intervenir¹⁶³

b)- Physiopathologie de l'endophtalmie post IVT :

- Les agents pathogènes incriminés :

On pense que l'origine la plus courante de bactéries provoquant une endophtalmie postopératoire sont la conjonctive ou les paupières du patient¹⁶⁴. Dans une étude, les bactéries isolées du vitré de patients atteints de l'endophtalmie était génétiquement identique aux bactéries isolées de la conjonctive, des paupières ou du nez du patient dans 82% des cas¹⁶⁵, et dans 68% des cas dans une étude similaire¹⁶⁶, cependant une critique majeure de ces deux études est que les bactéries ont été obtenues de la zone périorbitaire au moment du diagnostic de l'endophtalmie plutôt qu'au moment initial du geste.

Les bactéries isolées les plus courantes étaient les microcoques à coagulase négative à Gram positif (70%), *Staphylococcus aureus* (10%) et les espèces streptococciques¹³²

Ils sont inoculés en intravitréen au cours de l'injection ou en postopératoire précoce. Une désinfection du site d'injection avant le geste doit être réalisée avec soin. La polividone iodée est la seule molécule ayant montré son efficacité pour réduire le taux d'endophtalmies¹⁶⁷

- Facteurs de risque d'endophtalmie post IVT :

Les risques relatifs de développer une endophtalmie post IVT dépendent d'un certain nombre de facteurs, notamment la présence d'infections palpébrales ou conjonctivales, l'état de santé général du patient et comorbidités, l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs ..

En effet, les IVT sont associées à un risque d'endophtalmie plus élevé qu'une chirurgie du segment antérieur avec une capsule postérieure intacte. Bien que l'injection intravitréenne est une procédure simple avec une petite plaie, il a été démontré que seules quelques bactéries sont nécessaires pour induire une endophtalmie¹⁶⁸, probablement due à l'incapacité du vitré à éliminer les micro-organismes infectieux (le corps vitré n'a normalement pas de circulation ou de cellules inflammatoires).

c)- Antibioprophylaxie : est-elle vraiment nécessaire ?

Certaines études ont cherché à démontrer un taux d'incidence d'endophtalmie similaire ou inférieur entre l'utilisation ou non d'antibiotiques :

❖ Bhavsar et al.¹⁶⁹ : dans son étude n'a pas trouvé de différence significative :

C'est une étude prospective réalisée en 2009 qui a porté sur un total de 3838 IVT dans 733 yeux administrées par 124 ophtalmologues différents.

Ce nombre inclut 3226 IVT de ranibuzimab , et 612 IVT de triamcinolone sans conservateur.

Le protocole de préparation de la surface oculaire et de l'IVT est le suivant :

- Les antibiotiques topiques peuvent être administrés avant ou le jour de l'injection (voir ci-dessous les différentes modalités)
- l'utilisation de gants stériles ou de champs stérile n'est pas nécessaire.
- Une goutte d'anesthésique topique est appliqué sur l'œil, puis 2 ou 3 gouttes de Povidone iodé 5% peuvent être instillées dans le cul-de-sac inférieur.
- la désinfection de la peau péri oculaire par la povidone iodée scrub est facultative
- l'utilisation du gel de lidocaïne ou tout autre anesthésique visqueux n'est pas autorisée,
- un blépharostat stérile est placé pour limiter les mouvements palpébraux
- un coton tige imbibé de povidone iodé est placé sur le site de l'injection
- puis injection intravitréenne du produit
- antibiotique topique peut être instillé en fonction du groupe (voir ci-dessous)

5 groupes de patients avec 5 modalités différents de l'administration de l'antibiotique topique (**Tableau 4**)

Tableau 4 : Protocol de l'administration de l'antibiotique topique dans l'étude de Bhavsar¹⁶⁹

	Antibiotique topique administré seulement le jour de l'IVT	pendant plusieurs jours après l'IVT	Le jour de l'IVT et pendant plusieurs jours après	Avant l'IVT, le jour même, et pendant plusieurs jours après	Antibiotique topique non administré
Nombre de cas	361	813	1378	10	1276
%	9,4	21,2	35,9	0,26	33,3

Résultats : parmi les 3838 IVT réalisés, on a enregistré 3 cas d'endophtalmie (soit une incidence de 0,08%), tous les 3 cas sont survenus après IVT de ranibuzimab et appartiennent au groupe 2 : antibiotique topique administré seulement pendant plusieurs jours après l'IVT

La culture est revenue positive aux Streptocoque viridans et au Staphylocoque aureus résistant à la méthicilline chez un seul cas, et positive au staphylocoque à coagulase négative dans les 2 cas restants.

Ces données suggèrent qu'un faible taux d'endophtalmie peut être atteint au moyen d'un protocole qui comprend l'utilisation de povidone-iodée topique, un blépharostat stérile et un anesthésique topique, sans avoir recours aux antibiotiques topiques, gants stériles ou champ stérile.

❖ Bhatt et al. ¹⁷⁰ : dans son étude n'a pas trouvé de différence significative

C'est une étude rétrospective comparant l'incidence de l'endophtalmie après des IVT de bevacizumab, ranibuzimab et triamcinolone réalisées par six différents ophtalmologues dans 2 groupes de patients : l'un utilisant l'antibioprophylaxie après l'injection (les IVT ont été réalisés pendant 12 mois sur une période allant de février 2008 à janvier 2009), l'autre groupe où les antibiotiques n'ont pas été utilisés (IVT réalisées sur une période de 12 mois entre Février 2009 et janvier 2010)

Le protocole de préparation de la surface oculaire et de l'IVT est le suivant : instillation d'anesthésique topique, puis application de la povidone iodée sur la conjonctive au minimum deux fois, puis mise en place du blépharostat stérile , l'injection est réalisé de façon stérile mais sans utiliser des gants ou de champs stériles.

Résultats : parmi les 2287 IVT réalisés dans le 1^{er} groupe (qui ont reçu l'antibioprophylaxie 3 à 5 jours après l'injection), 5 cas d'endophtalmie culture négative ont été enregistrés soit une incidence de 0,22%

Dans le 2^{ème} groupe (sans antibioprophylaxie), parmi 2480 IVT réalisées, 5 cas aussi d'endophtalmies ont été enregistrée (dont seulement un cas d'endophtalmie culture positive au Streptocoque viridans) soit une incidence de 0,2%

Ces données suggèrent que l'incidence de l'endophtalmie après IVT réalisée de façon aseptique est similaire avec ou sans antibioprophylaxie.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence car la puissance de ces études est limitée. Ils permettent tout de même de se poser la question de l'intérêt réel de l'antibioprophylaxie post-IVT¹⁶³. En effet les recommandations européennes et internationales préconisent l'utilisation d'antibiotiques immédiatement après l'injection et les jours suivants ¹⁷¹. Cela est uniquement justifié par l'observation d'études rétrospectives et suivant les protocoles utilisés lors des études pivots ou encore après avis d'experts, mais aucune étude prospective avec un niveau de preuve suffisant n'est à l'heure actuelle disponible.

Cheung et al. ¹⁷² dans leur étude sur près de 16 000 injections (15895 IVT) n'ont pas réussi à montrer de différence significative entre le groupe avec et sans antibiotique même si l'incidence semble plus faible dans le groupe sans traitement. Ils stipulent également que pour retrouver une différence de 0,05 % entre les groupes avec un risque de première espèce de 5 % et une puissance de 80 %, le nombre d'injections dans chaque groupe devrait être de 25 814 ¹⁷²

En fait, on estime que si l'on cherche à réaliser un essai de non-infériorité antiseptique contre antibiotique, en se basant sur une incidence moyenne de 0,049 % avec une marge de non-infériorité acceptable de 4 à 4,5 événements supplémentaires pour 10 000 injections (considérées comme indépendantes), un risque alpha (unilatéral) à 0,025 et une puissance de 80 %, il est nécessaire d'inclure 52 883

injections par groupe pour 4 événements supplémentaires et 42 651 injections pour 4,5 événements supplémentaires. Si l'on tient compte d'une corrélation de 10 % entre chaque injection faite chez un même patient (5 injections prévues en moyenne par patient), pour une marge d'acceptation de 4,5 événements supplémentaires, il est nécessaire d'inclure 11 943 sujets par groupe. Si l'on augmente la corrélation à 20 %, il est nécessaire d'inclure plus de 15 000 sujets par groupe. Si une telle étude devait être menée à bien, il serait alors nécessaire de définir un protocole standard d'injections basé sur les différentes données de la littérature récente.

Si l'on supprime l'antibioprophylaxie, faut-il la remplacer? Ce qui est à l'heure actuelle assez discuté notamment au Japon est l'utilisation de povidone diluée à différents pourcentages. Il semblerait que l'effet de la dilution permettrait un effet bactéricide plus rapide ¹⁷³ tout en préservant les différentes structures oculaires et notamment la cornée ¹⁷⁴. La dilution la plus utilisée est 0,25 % (soit 0,1 mL de povidone 5 % dans une seringue de 2 mL).¹⁷⁵

L'antibioprophylaxie préopératoire ne semble pas apporter de réel bénéfice par rapport à la povidone iodée utilisée seule et montrerait un délai d'action plus long et un taux de germes conjonctivaux identique ¹⁷⁶. La pénétration intravitréenne est par ailleurs bien en dessous des concentrations minimales inhibitrices (CMI) nécessaire à un effet thérapeutique ¹⁷⁷. C'est pourquoi cette pratique est aujourd'hui remise en cause. En revanche l'effet d'une antibiothérapie au long cours sur la sélection de germes résistants est lui très bien démontré ¹⁷⁸. Les différentes études à ce sujet montrent que de la même manière que l'usage par voie systémique, l'usage des antibiotiques par voie locale n'est pas sans conséquences. Il pourrait sélectionner des souches résistantes qui vont éventuellement coloniser le nasopharynx ¹⁷⁹. Ceci est d'autant plus vrai aux États-Unis où des taux importants de résistances aux fluoroquinolones ou à l'azithromycine au sein de la flore conjonctivale ont été rapportés. Les conséquences immédiates sont très peu visibles, cependant toute une

génération de patients présente de ce fait une conjonctive abritant une majorité de germes multirésistants. Les germes retrouvés en cas d'endophtalmie (que ce soit post-IVT ou post-chirurgie) n'en seront alors que beaucoup plus virulents.

L'utilisation d'un antibiotique local après une IVT et l'arrêt de cette antibiothérapie pour les injections suivantes soulèvent une question à laquelle aucune étude actuelle n'a pu tranché définitivement, certes la tendance semble aller vers la suppression des antibiotiques après les injections, mais il semble nécessaire d'effectuer un travail à plus grand échelle, multicentrique prospectif, d'un niveau de preuve suffisant afin de pouvoir réellement trancher sur la nécessité ou non d'une instillation répétée de collyres antibiotiques lors de la réalisation des injections intravitréennes.

d)-Prise en charge de l'endophtalmie post IVT :

Le traitement le plus gratifiant des endophtalmies post IVT demeure le traitement préventif, en soignant tout particulièrement l'asepsie et l'antisepsie. En effet un des éléments clés du succès du traitement est sa rapidité de mise en œuvre, d'où la nécessité d'une conduite à tenir codifiée .¹⁸⁰

Les moyens :

Ce sont successivement les injections intraoculaires, les antibiotiques systémiques, la vitrectomie, les antibiotiques locaux fortifiés, les corticoïdes.

✓ ***Les injections intraoculaires :***

-La technique :

Sous anesthésie locorégionale ou sous simple anesthésie topique, les injections sont réalisées à la pars plana en Trans conjonctival avec une aiguille 30G montée sur une seringue à tuberculine sous un volume final de 0,1 ml, une aiguille et une seringue différente pour chaque produit, pour éviter des problèmes de précipitation dans la seringue ¹⁸¹. Le problème de l'hypertonie peut être résolu par la ponction de vitré si elle est réalisée ou bien par un volume d'injection de 0,05 ml.

Ces injections peuvent et doivent être répétées dans un certain nombre de cas. En effet, dans une étude récente, un peu plus de la moitié des prélèvements vitréens après une première injection d'antibiotiques étaient toujours positifs, de 3 à 8 jours après l'injection initiale ¹⁸². Ces réinjections permettent de maîtriser une mauvaise réponse initiale au traitement bien conduit, et d'adapter les anti-infectieux au germe en cause s'il a été identifié. La toxicité de ces réinjections est mal connue.

-Les produits à injecter :

- Les antibiotiques :

L'unanimité est faite sur la nécessité de 2 antibiotiques :

→La vancomycine à la dose de 1mg n'est plus discutée, car c'est le produit de référence sur les germes gram positif ¹⁸³.

→Pour lutter contre les gram négatifs, la gentamicine était le produit classique. Cependant, à partir d'une dose recommandée de 400 µg puis 200 µg des phénomènes toxiques ont été décrits à type d'infarctus maculaire ¹⁸⁴. Ces problèmes également décrits pour l'amikacine ont permis de remettre en cause l'usage des aminosides de par leur toxicité et du nombre croissant des germes résistants ¹⁸⁵. La ceftazidime (Fortum®) à la dose de 2,25 mg est un excellent candidat contre les gram négatifs, et sa toxicité à cette dose semble acceptable¹⁸⁶.

*Les antifongiques :

Il faut retenir l'amphotéricine B (Fungizone®) à la dose de 5 µg pour les endophtalmies fongiques. Son spectre couvre à la fois les formes levuriques et filamenteuses, et c'est le produit qui par cette voie est le plus utilisé. Plus récemment le fluconazole a été proposé à la dose de 1 000 µg ¹⁸⁷.

*Les corticoïdes :

La dexaméthasone est proposée à la dose de 400 µg à 1 mg. L'injection intravitréenne de corticoïdes si elle est réalisée doit être accompagnée de l'injection

d'antibiotiques dans le même temps ; cette injection n'est généralement pas recommandée lors d'une endophtalmie mycotique ¹⁸⁸.

-Les avantages :

- Traiter tôt : la précocité de la mise en route du traitement fixe quasiment le pronostic. Il faut donc frapper tôt, et le seul moyen pour l'instant d'atteindre rapidement le vitré demeure l'injection intravitréenne.
- Traiter fort : il faut aussi frapper fort afin d'obtenir des taux vitréens supérieurs à plusieurs fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) des germes infectants.
- Prélever : le dispositif mis en place pour ces injections permet de réaliser des prélèvements vitréens.

-Les inconvénients :

- Pharmacocinétiques : la demi-vie des antibiotiques injectés dans le vitré est courte et cela d'autant plus que le vitré est infecté. D'autre part, les poches vitréennes en cas d'abcès vitréen constitué ne permettent pas une bonne diffusion du produit ainsi injecté.
- Toxicité : la toxicité dépend de la nature du produit et des injections répétées. De plus, les dilutions peuvent aboutir à des concentrations erronées en plus ou en moins ¹⁸⁹.

✓ *Les antibiotiques systémiques :*

Le produit idéal doit pénétrer dans les milieux intraoculaires, atteindre le site de l'infection , être actif rapidement et longtemps ,et avoir un spectre adapté à tous les germes ou la plupart habituellement rencontrés dans les endophtalmies

En prenant en compte ces considérations, nous retiendrons les fluoroquinolones, l'imipenem, la fosfomycine, la ceftazidime et la ceftriaxone.

-Les fluoroquinolones

la biodisponibilité est excellente et les concentrations aqueuses sont voisines de 0,5 à 1 mg/ml sur l'œil sain avec un rapport humeur aqueuse/sérum de 20 à 30 %, qui peut atteindre 80 % dans l'œil infecté ¹⁹⁰.

La demi-vie est longue, de 6 à 12 heures suivant le produit utilisé. La voie orale autorise de bonnes concentrations, mais l'injection intraveineuse donne des taux 2 fois plus élevés et plus rapidement. La pénétration vitrénne est modérée sur l'œil sain mais varie de 0,20 à 0,50 mg/l pour la ciprofloxacine, et augmente en cas d'endophtalmie ce qui a été démontré pour la péfloxacin. L'augmentation des doses orales permet d'élever les concentrations intraoculaires ¹⁹¹

Ces antibiotiques doivent pour l'instant toujours être administrés en association pour au moins deux raisons majeures :

- l'émergence de mutants résistants qui peut se rencontrer si les fluoroquinolones sont employées seules ¹⁹²
- les lacunes de spectre qui doivent être comblées par un antibiotique actif sur le streptocoque, le pyocyanique et les anaérobies.

-L'imipenem

présente de très bonnes concentrations dans l'humeur aqueuse et le vitré ¹⁹³.

Il est actif sur les gram + avec cependant des CMI assez élevées sur les Staphylocoques épidermidis et sur la plupart des streptocoques. Par contre le pyocyanique et certains proteus exigent des taux voisins de 4 mg/l. Enfin les anaérobies sont sensibles.

-La fosfomycine

elle présente un rapport humeur aqueuse/sérum très élevé voisin de 40 % ¹⁹⁴, mais son activité sur les streptocoques et le pyocyanique est modeste, et de plus son injection est parfois douloureuse. Elle est inactive sur les anaérobies.

-La ceftazidime

Elle passe bien les barrières oculaires avec un ratio humeur aqueuse/sérum proche de 20 %, son efficacité sur le pyocyanique est bonne, mais elle n'est pas active sur les streptocoques ¹⁹⁵

-La ceftriaxone

les concentrations intraoculaires sont relativement faibles, mais sa demi-vie très longue en fait son principal intérêt

Bien que recommandés dans certains protocoles, les aminosides et la vancomycine donnés par voie systémique ne traversent pas ou très peu les barrières hémato-oculaires.

Ce traitement dure en moyenne 7 jours

✓ ***La vitrectomie :***

La vitrectomie a essentiellement un rôle mécanique, et bien qu'enlevant beaucoup de germes, et également des cellules de défense, elle ne résout pas le problème infectieux sur le plan bactériologique, qui demande des agents spécifiques pour éliminer les microorganismes.

Avant 1995 et la publication des résultats de l'EVS (endophthalmitis vitrectomy study), il existait deux camps, les partisans de la vitrectomie systématique en urgence pour tous, et qui se reposaient sur le dogme que tout abcès doit être incisé ¹⁹⁶, et ceux qui la réservaient uniquement aux cas graves d'emblée et aux échecs du traitement médical¹⁹⁷

-La technique

Le port d'infusion est mis en place sans perfuser au début afin d'obtenir une biopsie vitrénne de vitré pur avec le vitréotome. Ensuite les deux autres voies d'abord sont utilisées, et le liquide de vitrectomie recueilli dans une cassette stérile. Le geste se termine par l'injection intravitréenne d'antibiotiques ou d'antifongiques.

Il faut souvent associer des gestes au niveau du segment antérieur, comme l'ablation d'une membrane pupillaire ¹⁹⁸, la mise en place des écarteurs d'iris.

-Les avantages

- Le principal avantage est d'obtenir un échantillon vitréen qui permettra des cultures bactériologiques.
- L'élimination directe des germes et de leurs toxines par ce geste est également un point favorable à condition que la vitrectomie soit faite précocement, en effet après 48 heures le nombre des germes diminue comme il a été décrit dans les endophtalmies expérimentales.
- Elle permet de supprimer le cloisonnement de certains abcès vitréens permettant ainsi la meilleure distribution des antibiotiques dans le néovitré, ce qui a été démontré dans les endophtalmies expérimentales chez le lapin ¹⁹⁹.
- L'ablation du magma fibrineux vitréen qui ne s'est pas résorbé permet d'éviter l'évolution chronique vers un œdème maculaire cystoïde ou une membrane épimaculaire.

-Les inconvénients

- La réalisation du geste est difficile optiquement en cas d'abcès vitréen avec un hypopion de chambre antérieure, un œdème cornéen ou une membrane pupillaire associée même après son ablation à une mauvaise dilatation de l'iris. La mise en place des voies d'abord sur une hyperhémie conjonctivale majeure n'est déjà pas très simple.
- Le risque de décollement de rétine n'est pas négligeable ²⁰⁰. Certains auteurs conseillent même le cerclage après l'intervention ²⁰¹

✓ *Les collyres fortifiés :*

Les antibiotiques fortifiés sont capables de donner de bonnes concentrations en chambre antérieure ²⁰². Les antibiotiques retenus sont essentiellement la Vancomycine pour son excellente activité sur les gram germes positifs à la

concentration de 50 mg/ml et la Ceftazidime active sur les germes gram négatifs, à la concentration de 50 mg/ml ²⁰³. D'autres préparations peuvent être effectuées suivant la nature du germe isolé. La posologie est d'une goutte toutes les demi-heures voire moins en alternance avec chacun des produits, au début du traitement puis une goutte 8 fois par jour. La toxicité locale de telles préparations est bien réelle²⁰⁴.

Après quelques jours, ces antibiotiques fortifiés sont remplacés par un collyre classique associant dexaméthasone et antibiotique. Les cycloplégiques sont donnés dès le début du traitement. Leur usage n'est pas démontré dans cette indication ²⁰⁵

✓ *Les corticoïdes*

Leur utilisation repose sur le fait que la part inflammatoire de l'endophtalmie apporte un lot de complications telles que traction vitrénne, œdème maculaire chronique, et que les toxines libérées par la mort des bactéries après l'action des antibiotiques sont délétères pour les structures intraoculaires .

Des travaux expérimentaux chez l'animal ont montré l'intérêt des corticoïdes dans les endophtalmies ²⁰⁶, mais chez l'homme les données sont contradictoires, les corticoïdes étant favorables pour les uns ²⁰⁷et sans effet pour les autres ²⁰⁸. Cependant des études récentes ont montré l'intérêt des injections sous conjonctivales de dexaméthasone, qui sont capables d'atteindre des taux aqueux et vitréens tout à fait satisfaisants avec malgré tout un passage systémique non négligeable ²⁰⁹

Les indications :

Jusqu'en 1995–1996, les indications des différents moyens thérapeutiques n'étaient pas définies de façon claire, ce n'est qu'après une grande étude réalisée aux USA, l'EVS (endophthalmitis vitrectomy study)²¹⁰ qu'on a pu fixer des modalités de traitement de ces endophtalmies .

cette étude a eu le mérite de fixer les indications de la vitrectomie en fonction de l'acuité visuelle de départ. De plus elle a définitivement assis les modalités des antibiotiques intravitréens, et minimisé la place des antibiotiques systémiques.

En résumé, l'on peut donc recommander comme traitement : les injections intravitréennes d'antibiotiques chez tous les patients (les antifongiques ne s'imposent, les agents des endophtalmies aiguës dans ces situations sont quasiment exclusivement des bactéries), la vitrectomie pour ceux qui présentent des perceptions lumineuses à l'entrée. Les antibiotiques systémiques sont à discuter de même que les corticoïdes .(Figure 54,Figure 55)²¹¹

Les prélèvements ne doivent en aucun cas retarder le traitement, c'est à dire les injections intravitréennes d'antibiotiques. D'autre part le seul prélèvement vraiment contributif est la ponction ou la biopsie de vitré. Si certains ont préconisé cette ponction vitrénne à la lampe à fente ²¹², ce qui paraît plus qu'acrobatique et contraire à toutes les règles de la bactériologie, ces prélèvements doivent se faire dans un bloc opératoire avec une équipe rodée. Or les endophtalmies aiguës ne se présentent pas forcément aux heures et jours ouvrables, et l'attente de l'anesthésiste ou de la salle de bloc disponible sont des éléments péjoratifs pour l'évolution. Dans ces cas là, il faut donc savoir se passer de ces prélèvements et injecter en urgence les antibiotiques dans le vitré ce qui peut parfaitement être réalisé en dehors d'un bloc opératoire et sous topique ; il faut alors injecter chaque antibiotique sous un volume de 0.05 ml. L'argument opposé est que l'on ne pourra pas adapter l'antibiothérapie ultérieurement. Or cet argument ne tient pas car environ 30 à 40 % des prélèvements vitréens sont négatifs même dans les meilleures séries, les germes habituellement rencontrés dans les endophtalmies aiguës post IVT sont sensibles (sauf de rares exceptions) aux antibiotiques injectés, et enfin l'adaptation des antibiotiques est une notion théorique plus que pratique, car après 48 heures d'évolution la pathologie est déjà bien avancé si les premières injections n'ont pas permis une évolution favorable.

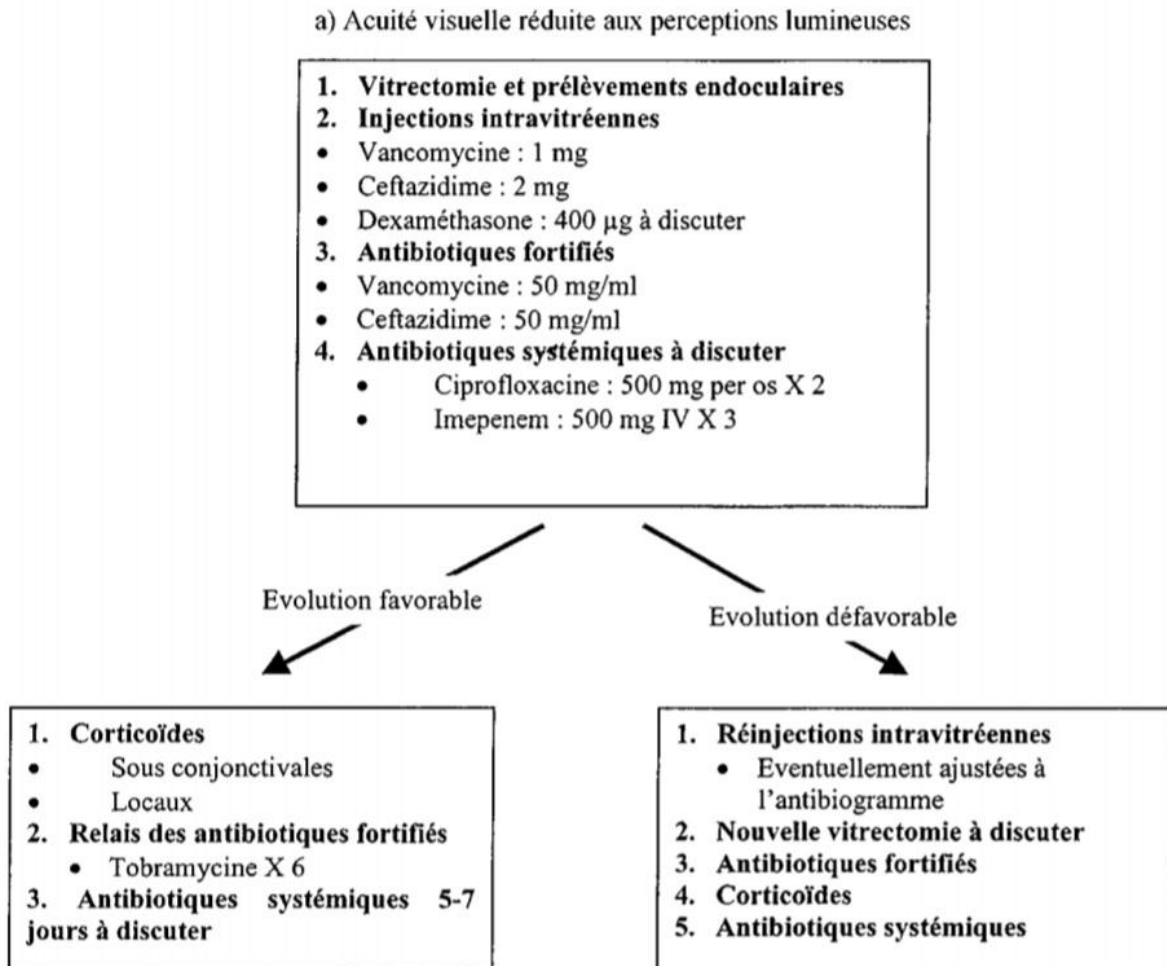


Figure 54: CAT devant une endophtalmie avec PL+ ²¹¹

b) Acuité visuelle égale ou supérieure à la perception des mouvements de la main

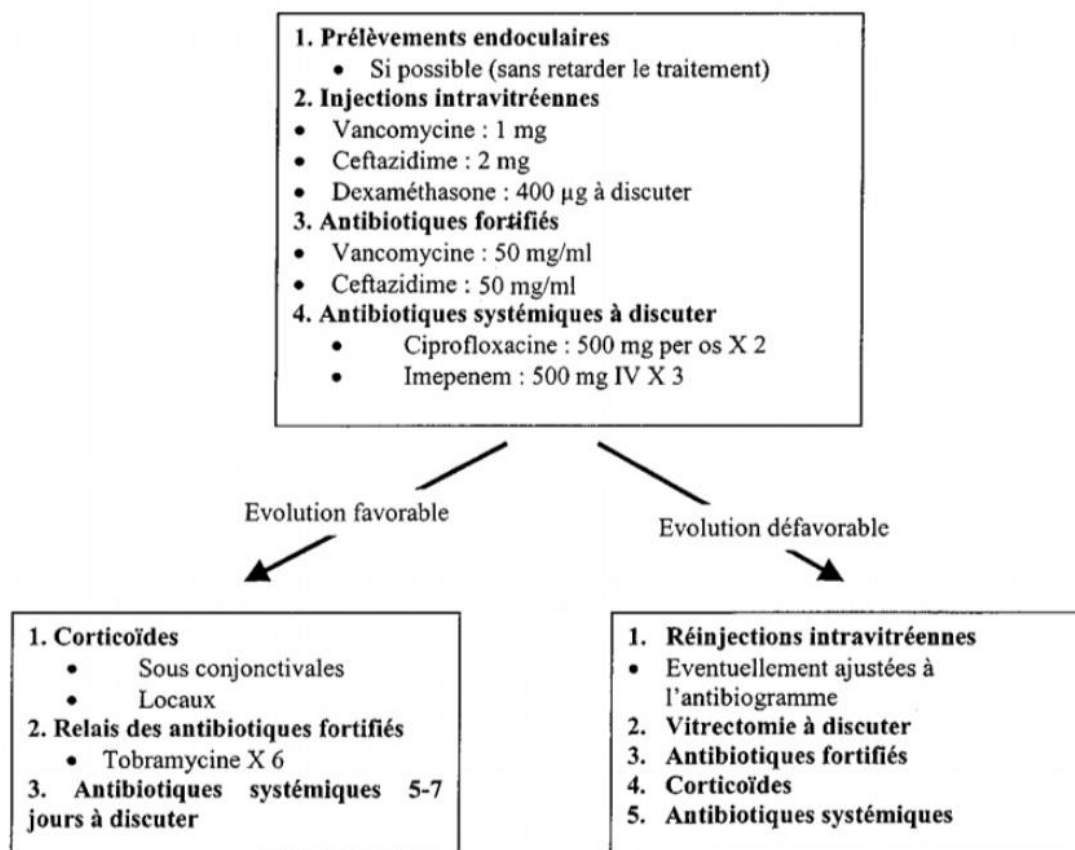


Figure 55 : CAT devant une endophtalmie avec AV \geq MDD ²¹¹

→ Dans notre série, aucun patient n'a présenté une endophtalmie, ce qui rejoint les données de la littérature montrant la faible incidence de cette complication : son incidence est aujourd'hui de l'ordre de 0,05 % (avec des chiffres variant de 0,019 à 0,54 %) et augmente avec la répétition des injections²¹³

Ceci est expliquée par le respect des mesures rigoureuses d'asepsie, et de la vérification avant toute IVT des facteurs de risques contre indiquant le geste : infection oculaire ou périoculaire, mauvais équilibre glycémique, et aussi par la taille réduite de notre échantillon.

2)–Autres complications oculaires graves :

❖ L'hémorragie intravitréenne :

sa fréquence est de 0,2% à 1,3% ²¹⁴. Elle apparaît immédiatement après l'injection et se résorbe habituellement spontanément dans les semaines ou mois suivants.

❖ Le décollement de rétine :

exceptionnel. Sa fréquence varie de 0,04% à 0,9% selon les études ²¹⁵. Il survient dans un contexte pathologique particulier. Il est retrouvé après des injections intravitréennes d'antiviraux sur rétinites à CMV avec nécrose rétinienne ou en présence d'une rétinopathie diabétique proliférante avec traction.

❖ L'hypertonie oculaire :

Il existe une hypertonie immédiate et transitoire après injection intravitréenne (par l'effet volume). Il s'agit d'un pic de tonus immédiat d'environ 50 mmHg et résolutif en moins de 30 minutes. L'instillation d'un hypotonisant topique topique 2 heures avant l'IVT permettrait d'abaisser significativement ce pic de 10 mmHg en moyenne. ²¹²

L'hypertonie oculaire prolongée et soutenue après injections répétées est moins connue. L'incidence de survenue après injections répétées d'anti-VEGF est estimée entre 2,1% et 11% selon les études.²¹⁶

Le processus physiopathologique est encore mal compris mais plusieurs mécanismes ont été évoqué : ²¹⁶

- L'inflammation trabéculaire chronique occasionnée par les pics d'HTO et des fermetures de l'angle transitoire lors de chaque IVT.
- Le blocage mécanique à l'élimination trabéculaire de l'humeur aqueuse par des fragments d'anticorps ou par des microparticules contaminantes de l'emballage

– L'altération de l'expression des protéines trabéculaires par l'utilisation d'anti-VEGF.

– L'inhibition de la NO synthase par les anti-VEGF responsable d'une diminution du NO et donc une augmentation du volume ces cellules trabéculaires.

Concernant les facteurs de risque de survenue d'une hypertonie chronique,

les études ¹¹⁶ ont retrouvé les paramètres suivant : intervalle entre les injections inférieur à 8 semaines, présence de capsulotomie, glaucome pré existant et bien sûr, le nombre d'injection (Risque relatif multiplié par 6 entre <12 et >29).

La survenue d'une hypertonie intraoculaire prolongée et soutenue est loin d'être exceptionnelle et augmente avec le nombre d'injections intra-vitréennes. Elle peut parfois être très sévère et aboutir à une chirurgie filtrante. Par conséquent, la surveillance régulière de la pression intraoculaire parait alors indispensable dans le suivi des patients traités par anti-VEGF. Chez les glaucomateux, il serait même judicieux de réduire les pics d'hypertonie immédiats par un hypotonisant topique préventif.

→ Aucun patient de notre série n'a présenté une complication oculaire grave (DR ,HIV ..) ,l'absence de l'HTO comme complication peut être expliqué par le fait que les patients connus glaucomateux ou suivis pour HTO sont plus susceptibles de développer une HTO après une IVT d'anti-VEGF ²¹⁷, alors que dans notre population étudiée, seul 0,9% des patients ont comme ATCD une HTO.

3)- La cataracte post IVT :

En ce qui concerne la survenue d'une cataracte en post IVT, sa fréquence varie dans la littérature de 24 % à 81 %^(218,219). Cette fréquence varie bien sûr selon la durée du suivi, et le nombre d'injections réalisées, la forme la plus fréquente est celle d'une cataracte sous capsulaire postérieur .

→dans notre série 31,4% des patients ont déjà été opéré pour cataracte, parmi eux

22,5% ont déjà bénéficié d'IVT . Le lien de causalité est difficile à mettre en évidence car la succession chronologique des 2 événements n'a pas été étudié .

4)–Autres effets indésirables oculaires plus bénins :

mais aussi plus fréquents peuvent survenir lors d'injections intravitréennes. On retrouve des hémorragies sous conjonctivales, des ulcérations de cornée (0,15%²¹⁵), des douleurs oculaires, des corps flottants vitréens, une sensation de corps étranger, des troubles visuels, une hyperhémie oculaire, une réaction au point d'injection, un prurit et une conjonctivite. Les patients doivent être informés de ces effets.

→Dans notre série :

33,8% des patients ont présenté un œil rouge en post IVT, tous en rapport avec une hémorragie sous conjonctival ce qui rejoint les données de la littérature où cette complication est fréquente : entre 23% et 64%²²⁰

Par contre, une autre étude réalisée sur 7113 IVT chez 5228 patient a objectivé la survenue d'hémorragies sous-conjonctivales chez 2 patients seulement soit 0,03%²¹⁵.

La fréquence de cette complication dans notre série peut être expliqué par le fait que : des chiffres tensionnels élevés au moment de l'injection ont été prouvé comme un facteur de risque significatif de survenue de l'hémorragie sous conjonctival²²¹, et que 16,6% des patients de notre série sont connus hypertendus et que l'HTA est souvent mal équilibré dans notre contexte (ignorance des patients, non respect des mesures hygiéno diététiques, accès difficile au soin chez les patients du milieu rural), sans omettre le pourcentage des patients hypertendus mais non diagnostiqués .

5)-Dermatite de contact post IVT :

1 seul patient (0,5%) dans notre série a présenté comme complication une dermatite de contact palpébrale secondaire probablement au patch oculaire ou à l'application de la povidone iodée, le patient n'a développé cette réaction cutanée qu'après la 5^{ème} IVT faite au niveau de l'œil droit (ce qui suggère une phase de sensibilisation), il a bénéficié d'un traitement à base de dermocorticoïde, antibiotique topique et soins locaux aux compresses imbibées à l'eau tiède, avec une bonne amélioration, après la 6^{ème} IVT faite cette fois-ci au niveau de l'œil gauche, le patient a présenté la même symptomatologie mis encore sous traitement local, le patient était vu 5 mois après pour une nouvelle IVT, il présentait à l'examen cutané un érythème palpébrale bilatéral surmontée de squames et croûtes jaunâtres, (**Figure 56,57**), l'IVT a été reporté et le patient était mis sous traitement local



Figure 56,57 : patient vu 5 mois après la survenu de dermatite de contact

Le patient a été vu 1 mois plus tard pour une nouvelle IVT, on a noté une nette amélioration cutanée (**Figure 58,59**)et l'IVT a été faite .



Figures 58,59 : nette amélioration cutanée après 1 mois de traitement local

Après la 7^{ème} IVT faite au niveau de l'œil droit, le patient a présenté de nouveau une dermatite de contact à J+1 (**Figure 60**) : l'aspect particulier du placard érythémateux arrondi bien limité cernant les paupières sans les dépasser suggère l'incrimination de la rondelle oculaire mise en post IVT.



Figure 60 : récurrence de la dermatite de contact après la 7^{ème} IVT

En se référant à la littérature, nous rapportons un cas similaire ²²² à celui de notre patient : une patiente âgée de 79 ans suivie pour DMLA a présenté un eczéma de contact après une IVT d'aflibercept, qu'elle avait précédemment tolérée (4 IVT antérieurs d'aflibercept sans incidents), mais elle avait eu des réactions allergiques similaires après des IVT de ranibizumab et de bevacizumab, vu les récurrences de ces incidents allergiques, une enquête de pharmacovigilance a été faite afin de déterminer l'imputabilité des différents solutions et médicaments utilisés lors de l'IVT y compris les anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab, ranibuzumab), les anesthésiques topiques (tétracaïne et proparacaïne chlorhydrate) et l'antiseptique (povidone iodée)

Les résultats des tests cutanés (Pick-test et test intradermique) était comme suit

(**Figure 61**) :

Table 1. Results of Skin Prick and Intradermal Testing and Test Dose Medications Considered as Potential Causes for the Drug Hypersensitivity Reaction.

Medication	Skin Prick	Intradermal	Test Dose
Aflibercept (2 mg/0.05 mL)	Negative	Negative	Tolerated
Ranibizumab (10 mg/mL)	Negative	Negative	Tolerated
Bevacizumab (3.75 mg/0.15 mL)	Negative	Negative	Tolerated
Povidine (10%)	Negative	Negative	Tolerated
Tetracaine (0.5%)	Negative	Positive (1:10 dilution): 4 × 4 with erythema, 7 × 5 with erythema	Not done
Proparacaine hydrochloride (0.5%)	Negative	Positive (full strength): 6 × 7 with erythema	Not done
Preservative-free lidocaine (1%)	Negative	Negative	Tolerated

Figure 61 : tableau des résultats des tests cutanés ²²²

Ces résultats ont conclu que la patiente présentait une réaction allergique aux anesthésiques locaux, la patiente a été mise sous traitement et l'éviction des médicaments incriminés a été prise en considération lors des IVT ultérieures.²²²

Une étude faite par un département belge d'ophtalmologie et de dermatologie sur 16 patients qui ont développé une dermatite de contact post IVT d'anti-VEGF a

montré que: 56% des patient étaient allergique à la phényléphrine (médicament sympathomimétique direct qui est utilisé en association avec tropicamide pour obtenir une dilatation pupillaire adéquate avant l'IVT afin d'évaluer l'état de la rétine avant l'injection),et 31% à l'iso-Betadine® solution ophtalmique ²²³

Une autre étude incluant 15 patients toujours présentant un eczema de contact après IVT d'anti-VEGF (spécifiquement LUCENTUS*) a objectivé un patch-test + pour 53,3% des patients à la phényléphrine ,13,3% au Tobrex , 13,3% à l'isobétadine oculaire, la moyenne des IVT faites avant l'apparition des lésions cutanées était de 12 (ceci est expliqué par le fait qu'avec les IVT répétés , le patient devient de plus en plus sensibilisé aux différents solutions ophtalmiques appliqués au cours de l'IVT)²²⁴

→On remarque que l'incidence de dermatite de contact dans notre série est faible par rapport à la littérature , ceci peut être expliqué par la non utilisation dans notre contexte de la phényléphrine (principal agent incriminé), et par la taille réduite de l'échantillon.

6)–Effets indésirables systémiques :

Aucun patient de notre série n'a présenté des effets indésirables systémiques post IVT .Par rapport à la littérature, les effets systémiques peuvent survenir en particulier chez les patients présentant des comorbidités(diabète, HTA ..) bien que L'association entre les IVT d'anti-VEGF et les événements défavorables systémiques n'est pas prouvée et fait toujours l'objet d'enquêtes. Les preuves indirectes ont été révélées par peu d'études, en mesurant le taux de VEGF sérique après les IVT²²⁵,ces études ont prouvé que le niveau de VEGF est réduit sensiblement après les IVT. ²²⁶

Parmi ces effets indésirables, on trouve principalement les accidents thrombo-emboliques vasculaires qui peuvent être mortels dans 0.4 –5.7% ;responsables d'infarctus du myocarde non mortel dans 0.4 –1.4% ; AVC non mortel dans 0.5–1.4%; saignement gastro-intestinal dans 2.2–9%²²⁷

❖ Comparaison de l'efficacité et la sureté des 3 anti-VEGF (bevacizumab, ranibuzimab, aflibercept) dans le traitement de l'OMD et DMLA sur revue de la littérature :

Etant donné que l'OMD et la DMLA sont respectivement les 2 indications les plus fréquentes d'IVT dans notre service, nous avons opté pour une revue de la littérature sur l'efficacité et la sureté des 3 principaux anti-VEGF dans ces 2 pathologies

➤ L'OMD :

L'œdème maculaire diabétique est un problème de santé mondial²²⁸, son impact fonctionnel (une de principales causes de cécité au monde ²²⁹) et socio-économique (coût élevé du traitement ²³⁰) sont très parlants.

Le VEGF est un facteur principal dans la physiopathologie de l'OMD et par conséquent une cible thérapeutique majeure. Il a été démontré que les injections intra-vitréennes d'anti-VEGF sont supérieures à la photocoagulation au laser de la macula, qui était le traitement standard pour l'OMD depuis les années 1980²³¹

Trois anti-VEGF sont couramment utilisés : aflibercept (Eylea*), bevacizumab (Avastin*) et ranibizumab (Lucentis*), ils se sont révélés bénéfiques et relativement sûrs pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique²³², mais seuls l'aflibercept et le ranibizumab sont approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour cette indication. Le bévacizumab, qui n'est approuvé par la FDA pour aucune indication oculaire, est largement utilisé hors AMM pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique dans des aliquotes reconditionnées contenant environ 1 / 500e de la dose systémique utilisée dans le traitement du cancer.

Une étude comparative²³³ de l'efficacité des 3 molécules dans l'OMD a objectivé que les 3 agents entraînent une amélioration substantielle de l'acuité visuelle

moyenne à 1 mois, avec maintien de cette amélioration jusqu'à 1 an en utilisant un protocole de retraitement standardisé. En moyenne, une amélioration de l'AV plus importante a été observée avec l'aflibercept qu'avec les autres agents, bien que l'ampleur du plus grand effet de l'aflibercept ne soit pas applicable sur le plan clinique car il dépend de l'acuité visuelle initiale : en effet, lorsque la perte de vision initiale était légère (20/32 à 20/40, représentant 51% des yeux de l'étude), il n'y avait pas de différence significative de l'acuité visuelle moyenne à 1 an entre les trois agents. Quand la perte de l'AV initiale était plus importante, l'aflibercept avait un avantage cliniquement plus significatif.

L'effet du bevacizumab sur la réduction de l'œdème maculaire était inférieur à celui des deux autres agents .

Cette étude a conclu à l'égalité d'efficacité entre les 3 anti-VEGF chez les patients avec une perte d'acuité visuelle initiale modérée, mais a noté que l'aflibercept est plus efficace dans les cas les plus sévères.

En termes d'effets secondaires, aucune différence significative n'a été observée entre les trois anti-VEGF sur les décès, les hospitalisations, et les effets indésirables graves, en dehors d'un léger excès d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par ranibizumab, que les auteurs ont attribué au hasard, étant donné l'absence de données autres pour appuyer cette différence ²³⁴

Une 2^{ème} étude²³⁵ a comparé l'épaississement maculaire persistant après des IVT des 3 molécules dans L'OMD, les résultats étaient comme suit : **(Tableau 5)**

Tableau 5 : tableau représentant le pourcentage d'OMD persistant après IVT de chacun des 3 anti-VEGF :²³⁵

	à la 12 ^{ème} semaine* (M3)	à la 24 ^{ème} semaine** (M6)	Après 2 ans
Aflibercept	50,8%	31,6%	44,2%
Ranibuzimab	53,2%	41,5%	54,5%
Bevacizumab	72,9%	65 ,6%	68,2%

*** après 3 injections mensuelles consécutives ** après 3-6 injections mensuelles consécutives**

Ces données suggèrent que L'œdème maculaire diabétique était plus susceptible de persister pendant 24 semaines avec le bevacizumab qu'avec l'aflibercept ou ranibuzimab, les résultats étaient similaires quelque soit l'AV initiale .

En conclusion, les auteurs ont retenu que l'aflibercept et le ranibuzimab sont plus efficaces que le bevacizumab pour prévenir l'œdème maculaire persistant pendant les 24 semaines du traitement. La régression de cet œdème à 2 ans est plus susceptible d'être atteinte avec l'aflibercept que le bevacizumab.

Quant à l'AV, l'amélioration de la ligne de base est la norme, et une perte substantielle de l'acuité visuelle (≥ 2 lignes) est rare dans les 3 anti-VEGF même lorsque l'œdème maculaire persiste de façon chronique pendant 2 ans.

➤ DMLA :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité de plus de 50 ans dans les pays occidentaux développés.²³⁶

Bien que la DMLA non exsudative (sèche) puisse entraîner une perte de vision sévère, la DMLA exsudative (humide) est souvent plus grave avec un risque plus élevé de cécité. La perte de vision est due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) affectant le centre fovéal, dont le VEGF joue un rôle primordial .

Le pégaptanib sodique (Macugen*) (qui n'est plus utilisé actuellement) a été le premier de traitements anti-VEGF jugé sûr et efficace pour la DMLA humide, il a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 2004.²³⁷

Environ 2 ans plus tard, le ranibizumab (Lucentis*) a été approuvé par la FDA pour le traitement de la NVC dans la DMLA humide. Mais bien avant l'approbation du ranibizumab ,les spécialistes vitréo-rétiniens ont commencé à utiliser le bevacizumab (Avastin*) comme IVT pour traiter la DMLA humide : Philip Rosenfeld de l'Université de Miami a été le pionnier de l'utilisation hors AMM du bevacizumab dans l'œil, après que les premières données utilisant Avastin par voie intraveineuse ont suggéré son efficacité dans le traitement de la DMLA humide²³⁸ ; En 6 mois, l'utilisation d'Avastin* intravitréen pour le traitement de la dégénérescence maculaire se propage partout dans le monde.²⁰⁸

➤ Comparaison de l'efficacité clinique : bevacizumab versus ranibuzimab

Une étude²³⁹ vise à comparer les résultats anatomiques et fonctionnels à un an dans 2 groupes atteints de DMLA exsudative: l'un traité par le bevacizumab , et le 2^{ème} par le ranibizumab. Avec 22 sujets et une randomisation de 2: 1, les premiers résultats de cet essai suggèrent qu'à 1 an,il n'y a pas de différence significative pour les résultats visuels du bevacizumab par rapport au ranibizumab : 66% des patients dans le groupe bevacizumab ont montré une amélioration ou une stabilisation de la vision versus 85% dans le groupe ranibizumab .Les deux groupes ont eu un gain significatif d'acuité visuelle au cours des 3 premiers mois de l'étude lorsqu'ils ont reçu des injections mensuelles. Mais à partir du 3^{ème} au 12^{ème} mois, l'amélioration de l'acuité visuelle à 3 mois d'intervalle dans chaque groupe était plus importante dans le groupe bevacizumab que dans le groupe ranibizumab.

En ce qui concerne les résultats anatomiques, la variation de l'épaisseur fovéale centrale après le traitement n'était pas significative dans les deux groupes du traitement.

Les patients du groupe bevacizumab ont subi plus d'injections statistiquement significatives que ceux du groupe ranibizumab ($P = 0,001$) : en moyenne huit injections sur 12 mois, versus quatre injections pour le groupe ranibuzimab. La raison en est peu claire et difficile à interpréter. En tant que molécule plus grande avec une demi-vie plus longue, on s'attendrait intuitivement à ce que les patients recevant du bevacizumab subissent moins d'injections. Une raison possible à cela peut être une réponse tachyphylactique. Une autre possibilité est que les patients du groupe ranibizumab ont eu une réponse plus importante et immédiate au cours des 3 premiers mois que ceux du groupe bevacizumab, et donc moins d'indications de retraitement et par conséquent moins de nombres d'injections par rapport au groupe bevacizumab.

À l'exception du fait que les injections totales administrées aux sujets sur 1 an étaient significativement différentes entre les deux groupes de traitement, les résultats visuels et anatomiques à 1 an sont similaires à ceux rapportés précédemment (pas de différence significative entre les 2 molécules), mais d'autres études avec un plus grand échantillon sont requises pour appuyer ces résultats.

Les implications socio-économiques dans la détermination d'une différence d'efficacité pour le traitement de la DMLA sont importantes à considérer, car dans un environnement où les coûts des soins de santé montent en flèche, les essais de traitement comparatif ont une importance majeure. Comme la taille de l'échantillon dans cette étude est petite et sans pouvoir de détecter une différence réelle et modérée d'efficacité, les résultats de cet essai doivent être interprétés avec prudence et les cliniciens doivent être conscients des limites avant d'envisager des changements dans Comparaison de la sécurité des 2 molécules : pourquoi se focalisant nous sur la comparaison des effets systémiques ?

L'utilisation du bevacizumab ou du ranibizumab dans le traitement de la DMLA repose sur des preuves de supériorité d'un médicament sur l'autre. Un certain nombre de facteurs influenceront cette décision, notamment les différents profils d'efficacité, les événements indésirables oculaires et systémiques, l'utilisation des ressources et la faisabilité de l'intervention dans la pratique.

D'une part, des essais cliniques ont montré qu'il n'y a pas de différence significative dans l'augmentation de la meilleure acuité visuelle corrigée entre les 2 molécules²⁴⁰. D'autre part, il existe des preuves limitées que le bevacizumab pourrait être associé à des événements indésirables oculaires plus élevés que le ranibuzimab (rapport de risque (RR) 3,1; IC 95%); cependant, les taux absolus d'événements indésirables oculaires graves (par exemple, endophtalmie, uvéite) étaient faibles ($\leq 2,1\%$) et peuvent ne pas être liés aux médicaments, mais plutôt à la procédure (c.-à-d., injection intravitréenne). Donc, La plupart des jugements discordants entre les deux médicaments se sont concentrés **sur les différences de sécurité systémique**.²⁴¹

Le VEGF joue un rôle important de stimulation de la croissance et de maintien dans une variété de cellules et de tissus, ce qui soulève la crainte que ces agents puissent interférer avec la physiologie normale et aggraver des conditions telles que les maladies artérielles coronaires ou périphériques. L'inhibition du VEGF chez les patients cancéreux traités systématiquement par le bevacizumab, à des doses plus élevées que celles administrées dans la DMLA néovasculaire, s'est avérée augmenter le risque d'événements mortels dus à une hémorragie (RR 2,77; IC à 95% 1,07 à 7,16), neutropénie (RR 2,37; 95 % IC 0,61 à 9,18) et perforation gastro-intestinale (RR 2,45; IC 95% 0,63 à 9,51)²⁴²

En conséquence, des inquiétudes ont été exprimées quant à la sécurité systémique des médicaments anti-VEGF, même aux petites doses délivrées par injection intravitréenne²⁴³

Une étude ²⁴⁴ a conclu en l'absence de différence significative dans l'incidence des effets indésirables graves systémiques entre les 2 molécules. D'autres essais cliniques appuient cette conclusion : Un essai en Inde de 120 patients (aucun événement indésirable signalé avec les 2 molécules)²⁴⁵, un 2^{ème} essai aux États-Unis de 28 patients (2 décès rapportés dans le groupe traité par bevacizumab : un décès par carcinome à cellules de Merkel et 2^{ème} décès de cause inconnu)²⁴⁶

Par contre , un essai allemand a signalé la survenu d'effets indésirables graves chez 21% des patients (22/107) traités par bevacizumab versus 11% des patients (6/54)traités par le ranibizumab²⁴⁷, mais vu la différence entre les 2 groupes en ce qui concerne de forts facteurs de risque tels que l'âge, les antécédents médicaux : hypertension artérielle , diabète ,et la prise d'anticoagulants , cette estimation de différence de risque est susceptible d'être biaisée.

- L'aflibercept dans le traitement de la DMLA par rapport aux 2 autres molécules (ranibuzimab et bevacizumab):

Le ranibizumab et le bevacizumab étaient les médicaments anti-VEGF les plus couramment utilisés de 2006 à 2011, quand l'aflibercept est devenu disponible.

L' Aflibercept a été créé pour se lier plus fortement avec le VEGF (appelé : VEGF-trap) et par conséquent, agir plus longtemps après l'IVT : les patients devraient donc avoir besoin de moins d'injections d'aflibercept que de ranibizumab ou de bevacizumab.²⁴⁸

Une revue ²⁴⁸ de la littérature a été faite sur deux essais cliniques qui ont recruté un total de 2457 participants atteints de DMLA néovasculaire. Les deux essais ont comparé les injections d'aflibercept en intra-vitréen aux injections de ranibizumab et ont été financés par la société qui fabrique l'aflibercept.

Les résultats étaient comme suit :

a)-Résultats fonctionnels :

- le groupe des yeux traités avec l'aflibercept et celui avec le ranibizumab ont montré des gains similaires d'acuité visuelle à un an : un gain de 15 lettres ou plus de la meilleur acuité visuelle corrigée de 31,4% dans les groupes aflibercept et de 32,4% dans les groupes ranibizumab.
- À deux ans, la variation moyenne de la meilleur acuité visuelle corrigée par rapport à la valeur initiale était de 7,2 lettres pour les groupes aflibercept contre 7,9 lettres pour les groupes ranibizumab.
- Au recul d'un an, la proportion de participants ayant perdu 15 lettres ou plus de la meilleur acuité visuelle corrigée était de 5,1% dans les groupes aflibercept et 5,7% dans les groupes ranibizumab.

b)-Résultats anatomiques :

- o À un an, il n'y avait pas de différence significative entre l'aflibercept et le ranibizumab dans la proportion des yeux ayant atteint une rétine sèche (absence de liquide intrarétinien kystique et de liquide sous-rétinien sur OCT)
- A deux ans, 49,8% de patients n'avaient pas de liquide sous-rétinien objectivé en OCT dans le groupe aflibercept, contre 45,5% dans le groupe ranibizumab
- o À un an, la différence moyenne de changement de taille de la zone des néovaisseaux choroïdiens entre les groupes aflibercept et ranibizumab était de $-0,24 \text{ mm}^2$
- o A un an, la différence moyenne de l'épaisseur de la rétine centrale entre l'aflibercept et le ranibizumab était de $-4,94 \text{ }\mu\text{m}$ (une différence jugée ni cliniquement ni statistiquement importante)

▪ c)–Effets secondaires :

- À un an de suivi, le risque de tout événement indésirable systémique grave était similaire entre les groupes aflibercept et ranibizumab

–A 2 ans , l'incidence d'insuffisance cardiaque congestive était similaire dans le groupe aflibercept et le groupe ranibizumab

–A 2 ans, le risque de tout événement indésirable oculaire grave était plus faible dans le groupe aflibercept que dans le groupe ranibizumab Les risques de perte d'acuité visuelle et d'hémorragie rétinienne étaient similaires entre les groupes aflibercept et ranibizumab.

→ en conclusion, les auteurs ²⁴⁸ ont retenu une efficacité du traitement par l'aflibercept intravitréen similaire au ranibizumab chez les participants atteints de DMLA : Les changements d'acuité visuelle – gains et pertes – étaient similaires entre les yeux traités par l'aflibercept et le ranibizumab. L'amélioration globale de l'acuité visuelle était corrélée aux améliorations anatomiques (Épaississement de la rétine, taille de la néovascularisation choroïdienne pour les deux agents) . De même les profils de sécurité (oculaire et systémique) de l'aflibercept et du ranibizumab étaient similaires.

Donc l'avantage principal de l'aflibercept par rapport au ranibuzimab reste le nombre d'IVT qui sont moindres et espacées.²⁴⁸

❖ Protocole de prise en charge par les anti-VEGF des principales indications retrouvées dans notre série :

1)-L'Œdème maculaire diabétique ²⁴⁹ :

L'OMD n'est pas une entité unique : il résulte de plusieurs mécanismes pathogéniques qui peuvent être associés (rupture de la BHR, altération des mécanismes de déshydratation de la rétine ..), comme il peut être aussi aggravé par des facteurs systémiques (HTA) ou oculaires (traction vitréomaculaire).

Il existe donc plusieurs formes cliniques de l'OMD et il est important avant d'entreprendre son traitement de connaître sa nature. Cette démarche aidera à faire le choix thérapeutique le mieux adapté.

L'équilibre des facteurs systémiques (notamment équilibre glycémique et de la pression artérielle)est toujours indispensable !

Quand débiter le traitement ?

L'heure du début du traitement dépend essentiellement de l'acuité visuelle.

➤ En l'absence de baisse de l'acuité visuelle :

le seul traitement à envisager est celui d'éventuelles fuites focales accessibles au traitement par laser. Il sera débuté sans tarder lorsqu'existe une menace visuelle, notamment en cas d'OM modéré ou sévère .

Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT d'anti-vegf en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

➤ S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative due à un œdème maculaire sévère :

lorsqu'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par IVT, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre

d'améliorer l'OMD .Sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise en route du traitement par IVT étant délétère.

Au vu des données récemment publiées ²⁵⁰, il paraît légitime de débiter le traitement par injections dès que l'acuité visuelle chute à 7/10 Parinaud 3 ou moins. Le traitement de première intention consiste dans la majorité des cas à réaliser des IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes.

Quels sont les schémas thérapeutiques des IVT d'anti-VEGF? ²⁵¹➤ Traitement par ranibizumab ou bevacizumab 249

Traitement en 3 PHASES, conduit à la fois en fonction de l'acuité visuelle et de l'OCT :

- **phase I, induction : 3 IVT mensuelles :**
 - bilan AV + OCT dans les 15 jours suivant la troisième injection
 - permet de juger si le patient est répondeur au traitement (patient REPONDEUR : gain AV \geq 5 lettres ou réduction de l'EMC \geq 10 % ;
 - **phase II, traitement intensif :**
 - si le patient est répondeur, poursuivre les injections mensuelles jusqu'à STABILISATION de l'acuité visuelle ET de l'épaisseur maculaire (STABILISATION : variation de l' AV $<$ 5 lettres et variation de l'EMC $<$ 10 % au cours de 3 évaluations successives)
 - **phase III, éviter la récurrence :**
 - soit suivi mensuel (PRN) et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et/ou augmentation de l'épaisseur maculaire,
 - soit stratégie « treat and extend » comprenant des injections réalisées avec des intervalles croissants mais un délai raccourci en cas de récurrence de l'OMD.
- →Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par ranibizumab ou le bevacizumab sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

➤ Traitement par aflibercept ²⁴⁹

Traitement réalisé selon le schéma fixe de l'AMM : **injection 1 fois/mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois.**

Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections.

Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par aflibercept sera interrompu et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Après les 12 premiers mois de traitement par aflibercept, l'intervalle entre 2 injections peut être élargi en fonction des résultats visuels et anatomiques.

À la suite de la publication du protocole T ²⁵⁰, il paraît légitime d'utiliser aussi un protocole PRN basé sur l'acuité visuelle et l'OCT, comprenant des injections mensuelles jusqu'à stabilisation de l'acuité visuelle et de l'EMC (STABILITÉ : variation de l'AV < 5 lettres et variation de l'EMC < 10 % au cours de 3 évaluations successives).

2)- Dégénérescence maculaire liée à l'âge :Par quoi traiter ?

L'avènement des anti-VEGF a constitué une révolution pour la prise en charge des patients souffrant de DMLA et pour leur pronostic visuel, ainsi le traitement de la DMLA exsudative repose à présent exclusivement sur ces 3 molécules :

Ranibizumab (Lucentis®) :

L'efficacité du ranibizumab en injection mensuelle a été clairement démontrée par deux grandes études randomisées et contrôlées : l'étude MARINA²⁵² (gain de 6,6 lettres ETDRS à 24 mois) et l'étude ANCHOR ²⁵³(gain de 11,3 lettres à un an).

Le ranibizumab a obtenu une AMM pour la DMLA exsudative en 2007.

Aflibercept (Eylea®) :

L'aflibercept a démontré une non-infériorité au ranibizumab dans le traitement de la DMLA au cours des études VIEW 1 et VIEW 2 ²⁵⁴ à deux ans (gain de 7,9 lettres dans le groupe traité mensuellement par ranibizumab et 7,6 lettres dans le groupe traité par aflibercept à la dose de 2 mg bimestrielle après une série de 3 IVT mensuelles).

En 2013, l'aflibercept a obtenu l'AMM avec ce schéma thérapeutique la première année, suivi d'un schéma plus « personnalisé ».

Bévacizumab (Avastin®) :

Son efficacité a été démontrée par plusieurs grandes études (CATT ²⁵⁵, GEFAL²⁵⁶) qui ont conclu à une non-infériorité par rapport au ranibizumab sur les résultats fonctionnels à un ou deux ans. L'utilisation du bevacizumab est soumise à une recommandation temporaire d'utilisation (RTU), encadrée par une législation stricte.²⁵⁷

Comment traiter ?

➤ Traitement par ranibuzimab ou bevacizumab :

Le schémas thérapeutique consiste en une phase d'induction suivie d'une phase d'extension :

○ **Phase d'induction :**

3 IVT menstruelles de ranibuzimab dosé à 0,5mg ²⁵³ ²⁵²

○ **Phase d'extension :**

modèles à suivre :

– *la stratégie PRN (pro renata) comme proposée dans l'étude PrONTO²⁵⁸ :*

✚ 4 à 5 semaines après la troisième IVT, les patients sont convoqués pour un examen ophtalmologique de contrôle en évaluant l'acuité visuelle , l'examen du fond d'œil, et les modifications anatomiques sur OCT.

✚ En cas de perte visuelle de >5 lettres , de présence de signes exsudatifs(persistance du liquide sous-fovéale ou en périfovéale , persistance d'œdème intrarétinien maculaire), ou de survenue d'une nouvelle hémorragie, les patients doivent être retraités. La persistance de l'hémorragie seule sans signe de liquide n'est pas considéré comme un critère pour le retraitement.

✚ En l'absence de critères de retraitement, aucune autre IVT n'est effectuée et un autre examen de contrôle est proposé généralement 5 semaines plus tard.

– *la stratégie « Treat and Extend » ou « Inject and Extend » ou « laE »comme proposée par Spaide²⁵⁹ .(Figure 62)*

– Récemment, un nouveau protocole a été décrit : *le protocole « Observe and Plan »* : Il repose sur le principe selon lequel le délai de réactivation exsudative après la phase d'induction va conditionner les futurs intervalles de récurrence : Ainsi, les

patients vont recevoir une série de 3 IVT systématiques suivie d'une période d'observation mensuelle « Observe » qui va déterminer l'intervalle entre la 3^e injection et l'apparition de signes exsudatifs en OCT, et cet intervalle sera diminué de deux semaines. À partir de là, un traitement individuel fixe « Plan » de trois nouvelles injections dont l'intervalle de réalisation a été fixé pendant la période d'observation, est réalisé. Puis, à la fin de cette nouvelle série d'IVT, s'il persiste une activité néovasculaire, l'intervalle est encore diminué de deux semaines pour 3 IVT systématiques. Dans le cas contraire, l'intervalle est augmenté de deux semaines et ainsi de suite (**Figure 63**).

Ce protocole permet de diminuer le nombre de visites totales sur l'année mais présente également un risque de sur-traitement.

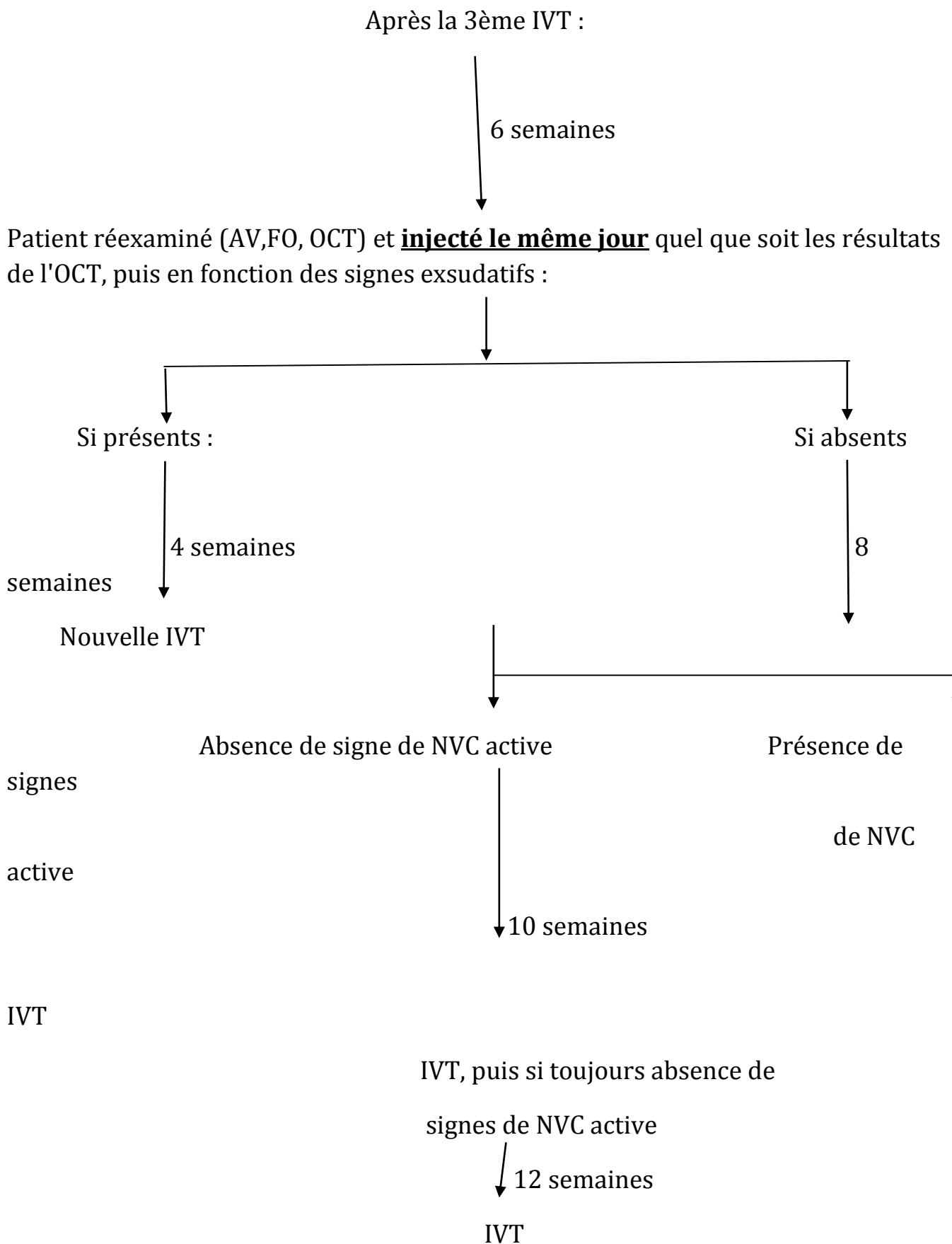


Figure 62 : stratégie thérapeutique de la DMLA exsudative par les anti-VEGF pendant la phase d’extension selon Spaide 262

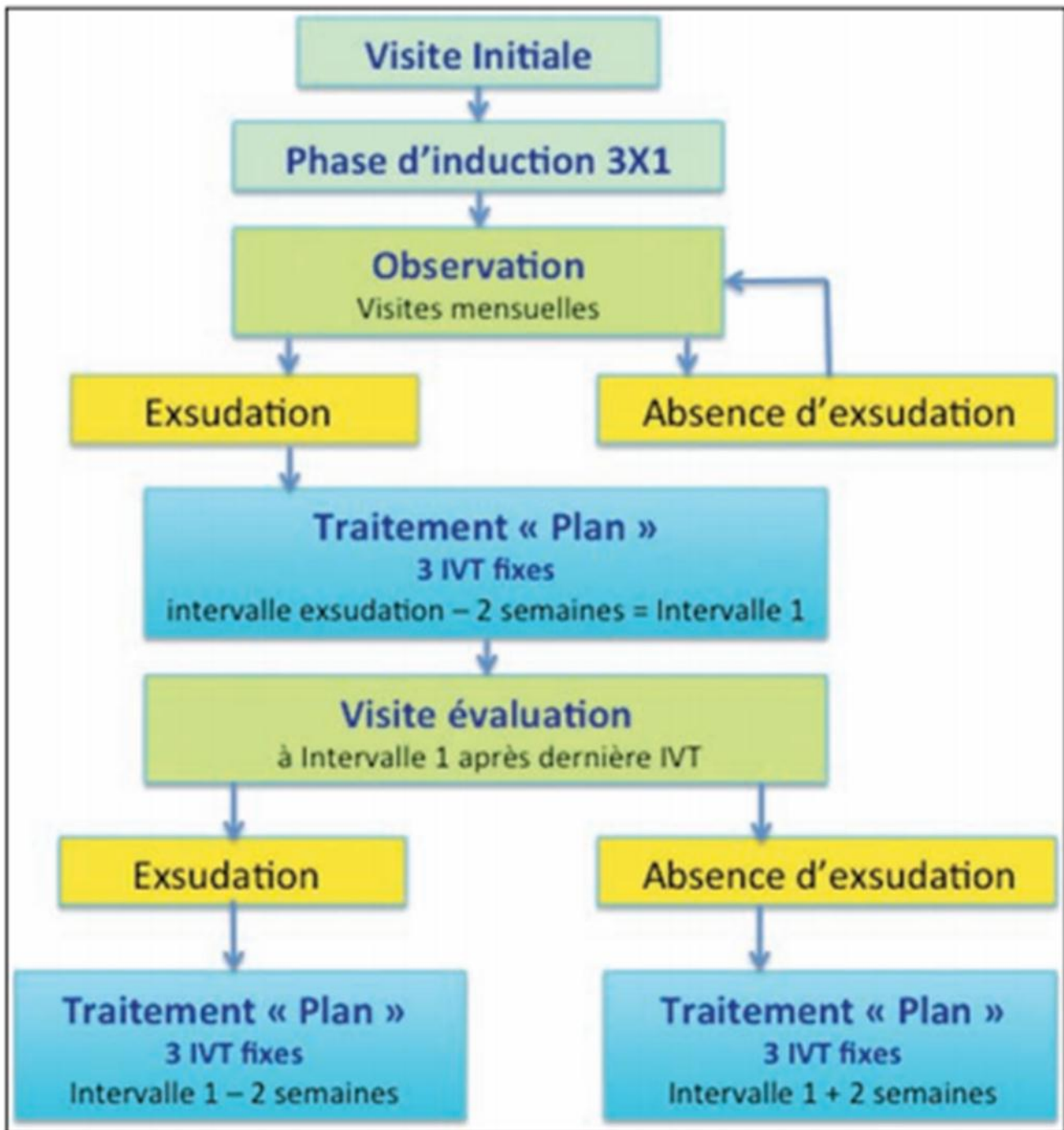


Figure 63 : Schématisation du protocole « Observe and Plan », d'après Mantel²⁶⁰

➤ Traitement par aflibercept :

La dose recommandée est de 2 mg, injecté une fois par mois pendant les 2 premiers mois consécutifs suivi d'une injection tous les deux mois la première année. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.²⁶¹

Au cours de la 2^{ème} année ,il existe plusieurs stratégies thérapeutiques à suivre :

- *protocole PRN, capé à 12 semaines (IVT systématique à 12 semaines, même en absence de signes exsudatifs) : au terme de ce protocole, une nouvelle IVT est préconisée en cas de :*
 - augmentation de l'épaisseur rétinienne centrale de 100 µm ou plus
 - baisse visuelle de 5 lettres ETDRS ou plus associée à la présence de fluide en OCT,
 - récurrence ou persistance des phénomènes exsudatifs
 - diffusion angiographique ou nouvelle hémorragie rétinienne maculaire.
- *protocole « Inject and Extend »*

3)-Œdème maculaire des occlusions veineuses rétinienne :

L'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de l'OMV a considérablement amélioré le pronostic visuel des patients.

Tous les anti-VEGF testés dans les OVR (bévacizumab, ranibizumab, aflibercept) ont démontré une efficacité, mais seuls le ranibizumab et l'aflibercept ont l'AMM pour le traitement de l'OMV dans les OVCR et OBVR pour le premier, et uniquement dans l'OVCR pour le second.

En plus de l'action anti-œdémateuse, les anti-VEGF ont une action anti-angiogénique parfois utile pour prévenir la néovascularisation irienne ou rétinienne, et ils pourraient parfois limiter l'extension des zones de non-perfusion dans les OVR.

Même si des recommandations strictes concernant l'utilisation des anti-VEGF dans l'OMV ne sont pas établies, il n'en demeure pas moins qu'un consensus s'est fait autour de quelques règles :²⁴⁹

- un OMV doit être traité le plus tôt possible :

Toutes les études ont bien montré que les patients du groupe contrôle ne rattrapaient jamais à 1 an l'acuité visuelle de ceux des groupes traités. Il ne faut donc plus attendre 3 ou 6 mois l'éventuelle résolution spontanée d'un OMV avant de traiter. Néanmoins, pour les OVR modérées, il est possible d'attendre quelques semaines après survenue de l'OMV pour vérifier quelle est la tendance évolutive et ne pas traiter une forme d'évolution spontanément favorable ²⁶²

- le traitement initial comprend généralement des injections mensuelles (généralement trois) jusqu'à la résolution de l'OMV ou jusqu'à l'absence d'amélioration après deux ou trois injections. Dans ce cas, il faut modifier la molécule ou la classe thérapeutique .

- Après la phase de traitement initial, les deux schémas classiques, PRN (à la demande) ou « *treat and extend* » peuvent être utilisés. Cette deuxième phase de traitement peut être proposée d'emblée après la phase initiale ou bien seulement en cas de récurrence de l'OMV après la première série d'IVT.
Dans le cas d'un suivi en « *treat and extend* », les intervalles entre chaque injection seront augmentés très graduellement, en général de 1 à 2 semaines à chaque fois selon la rapidité de réapparition de l'OMV. Dès la réapparition des signes d'OMV, il faudra raccourcir l'intervalle en conséquence. Rush ²⁶³ a évalué dans une étude rétrospective la méthode du « *treat and extend* » dans le traitement de l'OBVR avec le bévacizumab, et a une efficacité égale au PRN avec une diminution du nombre de visites annuelles et du coût médical .
- les résultats qui montrent, après les 6 mois de traitement mensuel, l'équivalence entre poursuite des injections mensuelles et PRN rappellent la nécessité d'un contrôle mensuel. En effet, les études CRUISE²⁶⁴, HORIZON ²⁶⁵ et COPERNICUS ²⁶⁶montrent qu'un suivi tous les 3 mois n'est pas suffisant. Ce n'est qu'à partir de la deuxième année que l'on peut, en cas de stabilité, ne voir les patients que tous les 3 mois .
- environ la moitié des patients nécessitent des injections d'anti-VEGF au long cours en raison de la persistance ou de la récurrence d'un OMV. Campochiaro ²⁶⁷ a bien montré que les injections répétées d'anti-VEGF ne majoraient pas les zones de non-perfusion rétiniennes, mais il est cependant indispensable de rechercher en angiographie et de traiter au laser les zones ischémiques qui sont à l'origine non seulement des néovaisseaux, mais aussi de la production de VEGF et ainsi de la persistance de l'OMV ;

- dans le cas d'OBVR, une association de ranibizumab et de laser en grid est possible, le même jour éventuellement, mais il faudra commencer par l'injection de ranibizumab.

4)–Néovaisseaux du fort myope :

L'utilisation des anti-VEGF, ranibizumab, bévacizumab ou aflibercept, a révolutionné la prise en charge des néovaisseaux myopiques .²⁶⁸

Depuis l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché, le ranibizumab et l'aflibercept sont utilisés en première intention pour traiter des néovaisseaux myopiques actifs.²⁶⁹

Les études évaluant les anti-VEGF utilisent un protocole de traitement adapté à l'activité néovasculaire (*pro re nata* [PRN]) d'emblée ou une phase d'induction de trois injections mensuelles suivie d'un traitement en PRN :

→ En cas de néovaisseaux myopiques de petite taille chez un patient jeune, il convient de réaliser une première injection suivie d'un traitement en PRN, fondé sur le suivi des signes exsudatifs en OCT et en angiographie s'il apparaît une discordance entre les symptômes et l'aspect en OCT.

→ En cas de néovaisseaux plus exsudatifs et de plus grande taille – ce qui est souvent

le cas chez les patients plus âgés –, une phase d'induction de trois injections intravitréennes suivie d'un protocole PRN pourra alors être proposée (**Figure 64**).

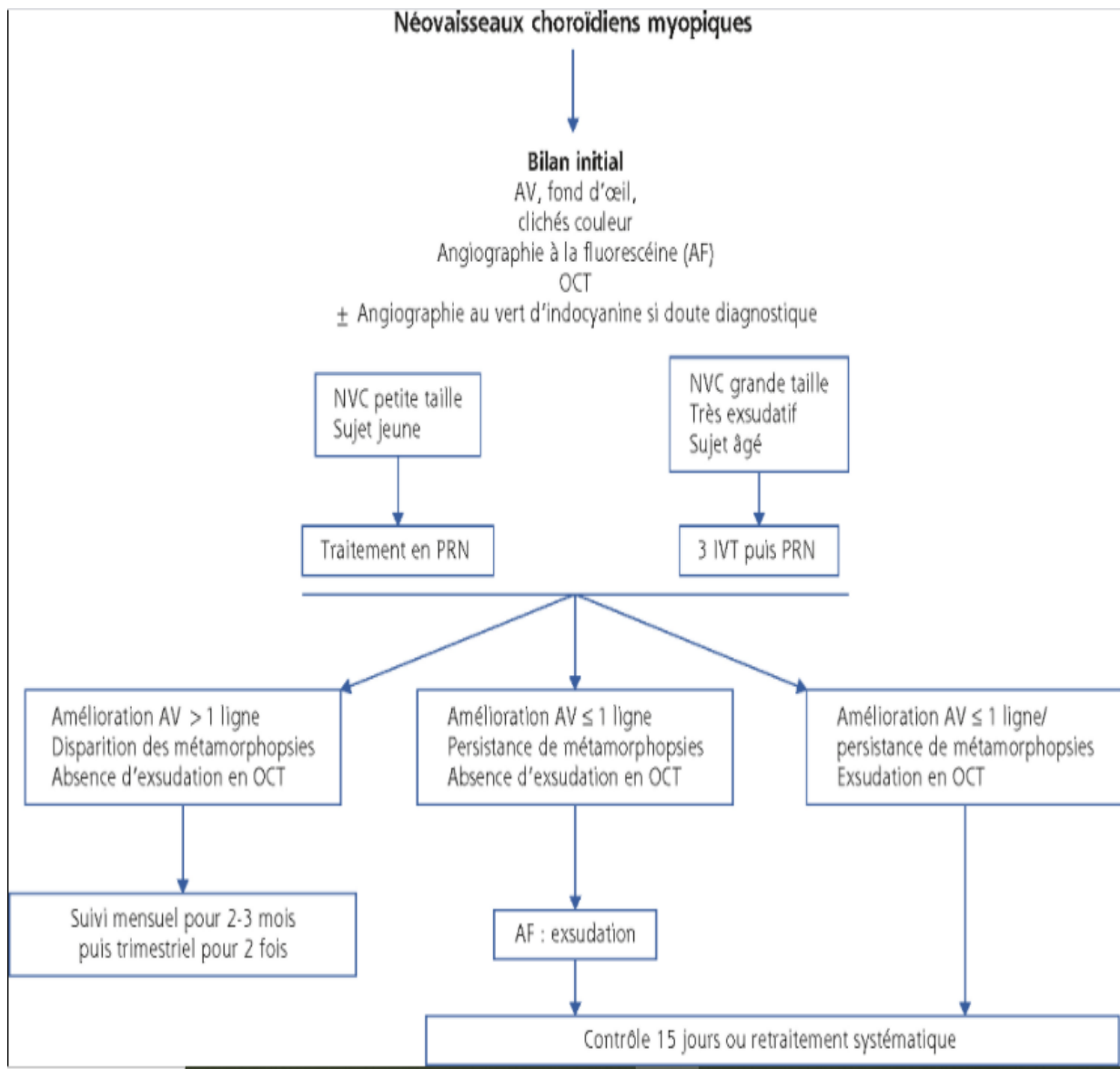


Figure 64 : Proposition d'algorithme de traitement des néovaisseaux choroïdiens (NVC) myopiques (selon les recommandations de la Fédération France Macula)²⁷⁰.

❖ IVT d'anti-VEGF et COVID-19 : Comment gérer cette pratique au cours de la crise pandémique ?

A)–Les principales contraintes :

Le Comité exécutif de la Société canadienne de la rétine (SCR) a examiné les recommandations émanant des groupes locaux, nationaux et internationaux en médecine et en ophtalmologie au sujet de la gestion des patients et des risques pour les travailleurs de la santé pendant cette crise de la COVID.

Il est clair que les fournisseurs de soins oculaires font face à un défi difficile lorsqu'il s'agit de faire l'équilibre entre, d'une part, la nécessité de fournir les soins critiques aux patients qui risquent de perdre la vue, et d'autre part, le risque de maladie et de décès pour leurs patients et la communauté mondiale par le coronavirus.

En effet, la COVID-19 a déjà coûté la vie à plusieurs ophtalmologistes, et la contamination par voie oculaire est aujourd'hui décrite : des études ont démontré la présence de SARS-CoV-2 sur la surface oculaire des yeux post-mortem²⁷¹, de plus, un cas récemment publié décrit la survenue d'une conjonctivite folliculaire bilatérale chez un patient COVID-19 positif qui a été testé positif pour le SARS-CoV-2 dans ses larmes par RT-PCR²⁷²

La préoccupation mondiale au sujet de l'épuisement rapide de l'équipement de protection personnelle pour les travailleurs de la santé de première ligne et le personnel des soins intensifs est une raison valable de réduire ou d'interrompre la prestation de certains services médicaux non essentiels. Il est clair que les organismes directeurs DOIVENT aider à définir les services cliniques et chirurgicaux ESSENTIELS et fournir des commentaires et des suggestions sur la façon d'atténuer les risques pendant la prestation de ces services.

Un service est dit essentiel quand la non-prestation entraînera le décès ou la perte permanente de la fonction d'un membre ou d'un organe (en ophtalmologie : Ces traitements sont des services essentiels lorsque l'absence de traitement ou le traitement insuffisant de ces maladies de la rétine risque d'entraîner une perte de vision irréversible).

Nous avons tous la responsabilité envers nos patients et envers la communauté mondiale de limiter la propagation de la COVID-19. Personne ne peut dire avec certitude combien de temps ces restrictions des soins devront être en vigueur et il faudra donc réévaluer régulièrement les plans.

L'American Society of Retinal Specialists (ASRS) a fourni des conseils sur la façon de classer les cas de chirurgie rétinienne en trois catégories : extrêmement urgents, urgents et non urgents. La monocularité est évidemment un cofacteur important dans ces désignations. Pour la prise en charge des patients atteints d'une maladie rétinienne nécessitant des injections intravitréennes d'agents anti-VEGF il est suggéré de se fonder sur une catégorisation semblable et sur des décisions claires et factuelles pour l'établissement des algorithmes de traitement optimaux. ²⁷³

B)–les mesures à prendre pendant la crise de la COVID–19 :

La Société canadienne de la rétine suggère ²⁷³ :

1. Que seuls les patients atteints d'un problème de la rétine urgent et pour qui le traitement presse soient invités à se présenter pour examen et traitement.
2. Que tous les fournisseurs de soins oculaires et leur personnel maintiennent une distanciation sociale et utilisent l'équipement de protection personnelle optimal disponible. (**Figure 65**)
3. Que les rendez-vous soient décalés et le nombre de patients considérablement réduit afin d'assurer une exposition limitée à la salle d'attente pour les patients. Nous devrions nous efforcer d'avoir beaucoup moins de patients dans nos salles d'attente. Nous suggérons fortement qu'il y ait une distance d'au moins 2 mètres entre les patients assis. Nous suggérons une réduction d'au moins 50 % des visites quotidiennes des patients afin de maintenir les principes de la distanciation sociale.
4. Que ces mesures s'accompagnent d'une amélioration de la séquence des tâches de bureau de façon à ce que les patients passent beaucoup moins de temps à l'hôpital à attendre leurs examens et traitements. Il peut s'agir de modifier ou de réduire les tests de diagnostic ou autres services offerts à chaque patient afin de limiter l'exposition du fournisseur de soins oculaires et du patient.
5. Que l'on demande aux patients de limiter les conversations.
6. Que les soignants et accompagnateurs des patients soient interdits d'accès au bureau à moins que leur présence ne soit jugée essentielle à la prestation des soins. Ces mesures visent à limiter le nombre de personnes présentes dans la salle d'attente.
7. Qu'un nettoyage approprié de l'équipement de la salle d'examen soit effectué entre les patients.

8. Que, dans les circonstances actuelles, tous les ophtalmologistes qui font des injections intravitréennes s'efforcent de prolonger les intervalles au maximum toléré. Le calendrier optimal d'injection doit être personnalisé pour chaque patient. Nous recommandons de prolonger graduellement d'au moins deux semaines l'intervalle entre les IVT chez les patients qui répondent au traitement et nous suggérons que l'on envisage de prolonger les intervalles au-delà de ce que nous avons accepté comme limites maximales par le passé.
9. Que les spécialistes de la rétine et leur personnel fassent de leur mieux pour communiquer directement avec leurs patients atteints de troubles de la rétine afin de dissiper leurs inquiétudes, d'éliminer les consultations inutiles, de fournir des conseils et de rassurer.



Figure 65 : Exemple d'une lampe a fente équipée d'un écran de protection²⁷⁴

C)–Guide pratique de la gestion des IVT d’anti-VEGF au cours de cette crise :

Le Royal College of Ophthalmologists (RCOphth) a proposé des recommandations pour maintenir les IVT d’anti-VEGF pour les patients qui en ont besoin tout en les différant pour ceux qui peuvent attendre.²⁷⁵

➤ Pour les anciens malades déjà suivis par le service ophtalmologique de l’hôpital :

En cas d’OMD :

Reporter les injections d’anti-VEGF et revoir le patient après 4 mois.

Les exceptions : patients avec RDNP sévère ou RDP active nécessitant les IVT d’anti-VEGF et la PPR (dans ces cas : l’OCT et la photographie couleur du FO est l’option préférée pour évaluer ces patients).

La SFO²⁷⁶ recommande aussi le report de ces IVT vu qu’il ne met généralement pas en péril le pronostic fonctionnel et pourra être rattrapé dans la grande majorité des cas.

En cas de DMLA néovasculaire :

Garder les injections uniquement (IVT réalisée toutes les 8 semaines pour tous les patients) en les étalant dans la journée et annuler les consultations (donc pas de contrôle OCT) pour éviter le regroupement des personnes.

Pas d’examen ophtalmologique clinique de contrôle, sauf si le patient rapporte le jour de l’injection une BAV brutale .

La SFO ²⁷⁶ propose dans ce contexte de privilégier les injections bilatérales le même jour (pour ne pas faire venir deux fois le patient)

En cas d’œdème maculaire post OVR :

- OVCR : si le patient a déjà reçu au moins 6 IVT, envisager la PPR. Sinon, report de l'injection et revoir dans 4 mois.
- OBVR : report de l'IVT et revoir dans 4 mois.

En cas de néovaisseaux du fort myope :

La SFO ²⁷⁶ préconise de suivre le même protocole que dans la DMLA exsudative .

➤ Pour les nouveaux malades :

En cas d'OMD :

Reporter les injections d'anti-VEGF et revoir le patient après 6 mois, à moins qu'il ne soit associé à une RDP : ces patients doivent être traités par la PPR.

En cas de DMLA néovasculaire :

Confirmer le diagnostic par OCT et OCT-A .

Pour les cas confirmés : 3 IVT mensuelles d'aflibercept puis IVT toutes les 8 semaines sans contrôle clinique (consentement du patient doit être pris le jour de sa 1^{ère} injection.

En cas d'œdème maculaire post OVR :

- OVCR : si l'œdème maculaire altère l'AV : envisager 6 IVT mensuelles d'anti-VEGF puis contrôler le patient : si le pronostic visuel est réservé : une approche alternative est une PPR étendue pour réduire le risque de glaucome néovasculaire .
- OBVR : report de l'IVT et revoir dans 4 mois

D)– En résumant :

Les stratégies de prise en charge des patients atteints d'une pathologie rétinienne nécessitant des IVT d'anti-VEGF pendant cette période de pandémie incertaine doivent se concentrer sur la minimisation du risque d'exposition au COVID-19 aussi bien pour le patient , que pour le personnel de santé et, si nécessaire, sur la priorisation du traitement pour les patients les plus à risque d'une perte de vision irréversible.

Afin de limiter l'exposition des patients, les ophtalmologistes devraient envisager de simplifier les schémas thérapeutiques pour les patients recevant les IVT et, si possible, s'abstenir d'utiliser des schémas nécessitant une surveillance fréquente.

Des ajustements à la pratique clinique régulière seront probablement nécessaires pour de nombreux centres ophtalmologiques, et ceux-ci devraient être continuellement réévalués au fur et à mesure que nous progressons dans la pandémie actuelle et que des conseils supplémentaires sont fournis par les sociétés ophtalmologiques.

En attendant, la mise en œuvre des pratiques de prévention et de sécurité rigoureuses et le tri de personnes les plus vulnérables, nous permettra de continuer à fournir les meilleurs soins possibles aux patients, tout en les et en se protégeant.²⁷⁷

CONCLUSION

Les injections intravitréennes est une pratique de plus en plus courante en ophtalmologie de façon générale, et dans la pathologie vitréo-rétinienne de façon spécifique. L'intérêt de l'injection intravitréenne d'un médicament est d'obtenir instantanément des concentrations efficaces supérieures à celles obtenues par injection intraveineuse (compte tenu de la faible pénétration des principes actifs administrés par voie systémique dans les milieux intra-oculaires) et d'éviter les effets secondaires systémiques potentiels (en raison d'une nécessaire augmentation des doses pour obtenir un effet oculaire).

Le traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF a connu un essor fabuleux, et a prouvé une efficacité marquante dans la prise en charge de néovascularisation et d'œdème maculaire compliquant plusieurs pathologies rétiniennes avec en chef de file l'OMD et la DMLA.

3 molécules sont les plus utilisés actuellement : le bevacizumab, l'aflibercept et le ranibuzimab, si ces 2 dernier agents sont labellisé pour l'usage ophtalmologique, le bévacizumab reste largement utilisé en ophtalmologie hors AMM (*off label*), avec une efficacité similaire mais d'un coût bien plus inférieur.

Compte tenu du nombre de patients traités par les IVT d'anti-VEGF, il est logique de s'intéresser régulièrement à la sécurité de ces pratiques. Plusieurs recommandations ont été publiées pour la bonne pratique des injections intravitréennes, dont la plus récente est la mise au point publiée en 2019 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS) .

Le respect de ces recommandations et principalement des conditions d'asepsie, permettent de minimiser le risque des effets indésirables graves, en 1^{er} l'endophtalmie, qui certes rare mais reste la hantise de tout ophtalmologiste car potentiellement cécitante, ceci permet de garantir un traitement efficace mais surtout sûr et bien supporté par le patient.

RESUME

Résumé :

L'utilisation d'anticorps anti-VEGF, injectés par voie intravitréenne, constitue une avancée thérapeutique majeure en ophtalmologie dans certaines pathologies se compliquant d'une néovascularisation choroïdienne ou prérétinienne.

Plusieurs anticorps anti-VEGF sont utilisés à savoir le ranibizumab (Lucentis®), le bévacizumab (Avastin®) et l'aflibercept (EYLEA®). Tous ces anticorps ciblent et inhibent l'ensemble des isoformes du VEGF, mais vu le mécanisme d'action similaire, et le coût qui est bien inférieur, le bévacizumab est largement utilisé de façon « *off label* » (hors AMM) dans le monde entier pour traiter non seulement la forme exsudative de la DMLA mais bien d'autres pathologies dont l'évolution peut être émaillée par l'apparition de néovaisseaux pré rétiniens ou choroïdiens (œdème maculaire diabétique, occlusions veineuses rétiniennes, néovaisseaux choroïdiens du fort myope..)

A travers ce travail, nous présentons une étude prospective d'une série de patients qui ont bénéficié d'injections intravitréennes d'anti-VEGF au sein du service d'ophtalmologie CHU Hassan II étalée sur une période d'un mois et demi du 24/09/2019 au 30/10/2019.

L'objectif de cette étude est l'analyse des aspects épidémiologiques et socio-économiques de cette pratique, définir les symptômes qui ont motivé les patients à consulter, les indications les plus fréquentes des IVT, et les complications post IVT.

Notre série comprend 203 patients, l'âge moyen est de 62,8 ans, avec des extrêmes d'âge de 19 ans et 85 ans.

43% de nos patients sont originaires de FES, versus 57% provenant des villes et régions avoisinantes dont 57,6% font la navette, le transport du patient seul est en moyenne 118 DH, avec un minimum de 10 DH et un maximum de 1500 DH, 70,5% de nos patients sont accompagnés.

La majorité de nos patients (31,4%) sont référés par un hôpital périphérique , puis en 2^{ème} lieu 29% qui ont consulté par le biais des urgences ophtalmologiques, puis 22,5% référés par un ophtalmologiste privé, puis 16,1% provenant de la consultation du bilan diabétique, et en dernier 1% référés par un service du CHU.

Le motif de consultation le plus fréquent est la baisse d'acuité visuelle (100%), associée à des myodésopsies dans 13,7% , à des métamorphopsies dans 6, 3%, à un œil rouge dans 2% , à une douleur oculaire dans 1%, et à un scotome centrale dans 0,5% des cas.

Le délai de prise en charge varie entre 1 jour et 280 jours, avec une moyenne de 67,7 jours.

L'indication d'IVT d'anti-VEGF la plus fréquente dans notre série est l'OMD (56,3%) suivie de la DMLA (17,2%), puis d'HIV compliquent les néovaisseaux rétiniens(10,2%), puis de l'œdème maculaire compliquant les occlusions veineuses OVCR(6,9%) , OBVR(2,9%) ,puis de la rubéose irienne (2,4%) , et enfin des néo vaisseaux du fort myope (0,9%) , et des néo vaisseaux choroïdiens idiopathiques du sujet jeune (0,9%)

33,8% de nos patients ont présenté un OR en post IVT, tous en rapport avec une hémorragie sous conjonctival, 1 seul patient a présenté comme complication une dermatite de contact palpébrale, aucun des patients de notre série n'a présenté une endophtalmie, ou autre complication grave.

Summary :

The use of anti-VEGF antibodies, injected into the vitreous is considered as a major therapeutic advance in ophthalmology in certain pathologies complicated by choroidal or preretinal neovascularization.

Several anti-VEGF antibodies are used, namely ranibizumab (Lucentis®), bevacizumab (Avastin®) and aflibercept (EYLEA *). All these antibodies target and inhibit all the isoforms of VEGF, but given the mechanism of 'Similar action, and the cost which is much lower, bevacizumab is widely used in an "off label" way (without Marketing Authorization) throughout the world to treat not only the exudative form of AMD but many other pathologies in which the evolution can be marked by the appearance of pre-retinal or choroidal neovessels (diabetic macular edema, retinal venous occlusions, choroidal neovascularisation complicating high myopia..)

Through this work, we present a prospective study of a serie of patients who benefited from intravitreal injections of anti-VEGF in the ophthalmology department CHU Hassan II spread over a period of one and a half months from 24 / 09/2019 to 30/10/2019.

The objective of this study is to analyze the epidemiological and socio-economic aspects of this practice, to define the symptoms that motivated patients to consult, the most frequent indications for IVT, and post-IVT complications.

Our serie includes 203 patients, the mean age is 62.8 years, with the extremes of 19 years and 85 years.

43% of our patients are from FES, versus 57% from neighboring cities and regions of which 57.6% commute, transport costs of the patient alone is on average 118 DH, with a minimum of 10 DH and a maximum of 1500 DH, 70.5% of our patients don't come alone.

The majority of our patients (31.4%) are referred by a peripheral hospital, in 2nd place 29% patients consulted through ophthalmologic emergencies, followed by 22.5% referred by a private ophthalmologist, then 16.1% from the consultation of the diabetic assessment, and lastly 1% referred by a CHU service.

The most frequent reason for consultation is vision loss (100%), associated with myodesopsia in 13.7%, metamorphopsia in 6.3%, a red eye in 2%, eye pain in 1%, and to a central scotoma in 0.5% of cases.

The period of care varies between 1 day and 280 days, with an average of 67.7 days.

The most frequent indication for anti-VEGF IVT in our series is DME (56.3%) followed by AMD (17.2%), then HIV complicating retinal neovessels (10.2%), then macular edema complicating venous occlusions CRVO (6.9%), BRVO (2.9%), then iris rubeosis (2.4%), and finally neo-vessels of the highly myopic (0.9%), and idiopathic choroidal neo vessels in young subjects (0.9%)

33.8% of our patients presented a red eye after IVT, all related to a subconjunctival hemorrhage, only 1 patient presented an eyelid contact dermatitis as a complication, none of the patients in our series presented an endophthalmitis, or other serious complication.

ملخص :

يشكل استخدام الأجسام المضادة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية تقدماً كبيراً في طب العيون في علاج أمراض مستعصية بسبب تكوين الأوعية الدموية المشيمية أو قبل الشبكية يتم استخدام العديد من الأجسام المضادة لـ لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية وهي بيفاسيزوماب رانيبوزيماب أفليبرسبت تستهدف جميع هذه الأجسام المضادة عامل نمو بطانة الأوعية الدموية وتثبط جميع أشكاله يتم استخدام بيفاسيزوماب على نطاق واسع بطريقة "خارج التسمية" بدون ترخيص لتسويق نظراً لآلية الإجراء المماثلة وتكلفة أقل بكثير من خلال هذا العمل ، نقدم دراسة مستقبلية ل مجموعة من المرضى الذين استفادوا من الحقن داخل الجسم الزجاجي لمضادات

لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية في قسم طب العيون موزعة على فترة شهر ونصف من 24/ 09/2019 إلى

30/10/2019.

الهدف من هذه الدراسة هو تحليل الجوانب الويائية والاجتماعية والاقتصادية لهذه الممارسة ، تحديد الاسباب التي دفعت

المرضى لزياره الطبيب ، معرفه اهم المضاعفات للحقن

تتضمن دراسة 203 مريضاً ، متوسط العمر 62.8 عاماً ، بحد ادنى 19 عاماً و 85 عاماً حد أقصى.

تتم إحالة غالبية مرضانا (31.4) % من قبل مستشفى محيطي ، ثم في المركز الثاني 29 % استشاروا من خلال حالات

طوارئ طب العيون ، ثم 22.5 % تمت إحالتهم من قبل طبيب عيون خاص ، ثم 16.1 % من استشارة تقييم مرض السكري ،

وأخيراً تمت إحالة

بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس 1%

السبب الأكثر شيوعاً للاستشارة هو انخفاض حدة البصر 100 % المرتبط بظهور البصر العضلي في 13.7 % ، تشوه

البصر في 6.3 % ، العين الحمراء في 2 % ، ألم العين في 1 % ، ولورم عتمة مركزي في 0.5 % من الحالات .

وتتراوح فترة الرعاية بين يوم واحد و 280 يوماً بمتوسط 67.7 يوماً

المؤشر الأكثر شيوعاً الودمة البقعية السكري يليه التنكس البقعي المرتبط بالعمر ثم مضاعفات الأوعية الجديدة للشبكية م

الودمة البقعية التي تعقد الانسداد الوريدي وأخيراً الأوعية الجديدة للقصر الشديد الأوعية المشيمية الحديثة مجهولة السبب عند

الشباب

قدم 33.8 % من مرضانا عين حمراء كلها مرتبطة بنزيف تحت الملتحمة ، أظهر مريض واحد فقط التهاب الجلد

التماسي للجفن كمضاعفات ، ولم يقدم أي من المرضى في سلسلتنا التهاب باطن المقلة ، أو غيرها من المضاعفات الخطيرة .

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ M. C. Angulo Bocco , A. Glacet-Bernard. Intravitreal injection: retrospective study on 2028 injections and their side effects. J Fr. Ophtalmol., 2008; 31, 7, 693-698
- ² Leveziel N, Delcourt C, Zerbib J, et al. Epidemiology of age related macular degeneration. J Fr Ophtalmol 2009; 32 : 44051.
- ³ Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology* 2009; 116 : 15-23.
- ⁴ Le YZ, et al. VEGF production and signaling in Müller glia are critical to modulating vascular function and neuronal integrity in diabetic retinopathy and hypoxic retinal vascular diseases. Vision Research, 139, 108-114
- ⁵ Site web :
<http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio7/site/html/cours.pdf>
- ⁶ Hairston RJ, et al. Morphometric analysis of pars plana development in humans. Retina. 1997 ; 17 : 1358
- ⁷ TORTORA G J, GRABOWSKI S R. Principes d'anatomie et de physiologie. Renouveau pédagogique Inc. Canada, 2001; 1204 p.
- ⁸ A. DUCASSE, C. ARNDT. Anatomie chirurgicale de la rétine et du vitré. Rapport SFO Décollements de rétine. s.l. : Elsevier Masson, 2011 , pp. chapitre 2 p8-p14.
- ⁹ Site web : <http://perso.menara.ma/lezmou/Anatomie.htm>
- ¹⁰ Site web : <http://pst.chez-alice.fr/bacesl/beslAnt14v.htm>
- ¹¹ Site web : <https://www.gatinel.com/recherche-formation/le-cristallin/accommodation/>
- ¹² J.sebag . Vitreoschisi. Albrecht von Graæes Archiv für Ophthalmologie · April 2008
- ¹³ Site web : <https://ophtalmologie.pro/localisation-corps-etranger/>
- ¹⁴ Lee WR. Ophthalmic histopathology. 2nd ed. London : Springer-Verlag ; 2002.

- ¹⁵ Site web : <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an05-oeil.pdf>
- ¹⁶ Provis JM, Hendrickson AE, 2008. *Arch Ophthalmol*, 126 (4), 507–511
- ¹⁷ Quinn, N, et al. *The clinical relevance of visualising the peripheral retina. Progress in Retinal and Eye Research.*(2018)
- ¹⁸ Eagle RC, et al . *Eye pathology : an atlas and text.* 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2011.
- ¹⁹ Dureau P., Jeanny J.C., *Embryologie de la rétine. Les décollements de rétine. Rapport annuel de la société française d'ophtalmologie*, 2011, P5
- ²⁰ Site web : <https://clemedicine.com/1-anatomie-chirurgicale-de-lappareil-oculomoteur/#bb0060>
- ²¹ Site web : <http://perso.menara.ma/~lezmou/Anatomie/sclera.htm>
- ²² Behar-Cohen F., Kowalczyk L., *Anatomie de la rétine. Encycl. Méd. Chir (Elsevier Paris), ophtalmologie*, 21-003-C-40 2009
- ²³ Cioffi GA, Van Buskirk EM. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroid. In: Ritch R, Shields BM, Krupin T (Eds). *The glaucomas, basic sciences.* St Louis, Mosby, 1996: 177–88.
- ²⁴ Site web : <http://www.vetopsy.fr/sens/vision/retine-nutrition.php>
- ²⁵ Hayreh SS. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it – myth and reality. *Prog Retin Eye Res.* 2001; 20: 563–93
- ²⁶ Anne Atherton, D. W. Hill, et al. The effects of induced acute hyperglycemia in the cat on the retinal capillary blood flow J Ben-nun, VA Alder, IJ Constable – *Ophthalmic research*, 2000 – karger.com
- ²⁷ Ruhrberg C, Bautsch V. Neurovascular development and links to disease. *Cell Mol Life Sci* 2013 ; 70: 1675–84.
- ²⁸ Gavard J. Endothelial permeability and VE-cadherin : a wacky comradeship. *Cell Adh Migr* 2014 ; 8 : 158–64.

- ²⁹ Bringmann A, Wiedemann P. Muller glial cells in retinal disease. *Ophthalmologica* 2012 ; 227 : 1–19
- ³⁰ Stuart J. Mills , Allison J. Cowin and Pritinder Kaur . Pericytes, Mesenchymal Stem Cells and the Wound Healing Process. *Cells* 2013, 2(3), 621–634
- ³¹ Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res* 2011 ; 30 : 296–323.
- ³² Site web : https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100016.html
- ³³ Sebag J., Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne. *Encycl. Méd. Chir (Elsevier Paris), ophtalmologie*, 21–020–E–10, 2008.
- ³⁴ Hogan MJ, Alvarado JA, Weddel JE. *Histology of the human eye. An atlas and textbook*. Philadelphia, London, Toronto : W.B. Saunders Company ; 1971.
- ³⁵ Mark M. Miller. Rétine et vitré. Rapport SFO 2018
- ³⁶ Sebag J, Ansari RR, Suh KI. Pharmacologic vitreolysis with microplasmin increases vitreous diffusion coefficients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:576–80
- ³⁷ Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Ret Eye Res* 2000;19:323–44.
- ³⁸ Mayne R. The eye. In: *Connective tissue and its heritable disorders*. New York: Wiley–Liss; 2001. p. 131–41
- ³⁹ Bettelheim FA, Balazs EA. Light–scattering patterns of the vitreous humor. *Biochim Biophys Acta* 1968;158:309.
- ⁴⁰ Ansari RR, Dunker S, Suh K, Kitaya N, Sebag J. Quantitative molecular characterization of bovine vitreous and lens with non–invasive dynamic light scattering. *Exp Eye Res* 2001;73:859–66.
- ⁴¹ Balazs EA, Denlinger JL. The vitreous. In: Davson H, editor. *The eye*. London: Academic Press; 1984. p. 533–89.

- ⁴² Sebag J. La structure fibreuse du corps vitré humain. Bull Mem Soc Fr Ophthalmol 1985;96:395–401.
- ⁴³ Eisner G. Biomicroscopy of the peripheral fundus. New York: SpringerVerlag; 1973.
- ⁴⁴ Kishi S, Shimizu K. Posterior precortical vitreous pocket. Arch Ophthalmol 1990;108:979.
- ⁴⁵ Site web : http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2296.pdf
- ⁴⁶ Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. Histology of the Human Eye. Philadelphia : Saunders ; 1971. chaps 5, 8, 9, 11.
- ⁴⁷ G. Soubrane, G . Coscas , E .Souied, 114342RBY_P03_C03.fm Page 487 Vendredi, 30. mars 2007 .Les DMLAs . Société Française d’Ophtalmologie
- ⁴⁸ Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Metab Rev 1997 ; 13 : 37–50.
- ⁴⁹ Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. Expert Rev Clin Pharmacol 2014 ; 7 : 167–80.
- ⁵⁰ Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. Surv Ophthalmol 2011 ; 56 : 95–113.
- ⁵¹ Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. Am J Pathol 2007 ; 171 : 53–67.
- ⁵² Cochereau, I., Korobelnik, J.-F., & Bodaghi, B. (2013). *Prévention de l’endophtalmie post injection intravitréenne : l’antibioprophylaxie a-t-elle sa place ? Journal Français d’Ophtalmologie, 36(1), 72–75.* doi:10.1016/j.jfo.2012.10.001

-
- ⁵³ 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;118:2028—34.
- ⁵⁴ Goldberg RA, Flynn Jr HW, Isom RF, Miller D, Gonzalez S. An outbreak of streptococcus endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol* 2012;153:204—8, e201
- ⁵⁵ Wen JC, McCannel CA, Mochon AB, Garner OB. Bacterial dispersal associated with speech in the setting of intravitreal injections. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1551—4.
- ⁵⁶ Doshi RR, Leng T, Fung AE. Reducing oral flora contamination of intravitreal injections with face mask or silence. *Retina* 2012;32:473—6.
- ⁵⁷ Hahn P, Kim JE, Stinnett S, et al. ; American Society of Retina Specialists Therapeutic Surveillance Committee. Aflibercept-related sterile inflammation. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 1100-1.
- ⁵⁸ Yannuzzi NA, Patel SN, Bhavsar KV, et al. Predictors of sustained intraocular pressure elevation in eyes receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 158 : 319-27.
- ⁵⁹ Shin HJ, Shin KC, Chung H, Kim HC. Change of retinal nerve fiber layer thickness in various retinal diseases treated with multiple intravitreal anti-vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014 ; 55 : 2403-11.
- ⁶⁰ Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 1897-908.
- ⁶¹ Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy : tachyphylaxis or tolerance ? *Br J Ophthalmol* 2012 ; 96 : 1-2.
- ⁶² Peter K. Kaiser . An Update on Conbercept as Another Potential Anti-VEGF Agent for US Retina Specialists
-

-
- 63 Huang Z, Ding Q, Yan M, et al. Short-term efficacy of conbercept and ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2018
- 64 Hang M, Yu D, Yang C, et al. The pharmacology study of a new recombinant human VEGF receptor–fc fusion protein on experimental choroidal neovascularization. *Pharm Res*. 2009;26(1):204–210.
- 65 Wang F, Bai Y, Yu W, et al. Anti-angiogenic effect of KH902 on retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(9):2131–2139
- 66 Li X. Xu G, Wang Y, et al. AURORA study group. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1740–1747.
- 67 Liu K, Song Y, Xu G, et al; PHOENIX study group. Conbercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration: Results of the Randomized phase 3 PHOENIX study. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:156–167
- 68PRIYA SHARMA, JEFFREY S. HEIER , The Phase 3 Clinical Trial of Conbercept for Exudative AMD. *Retinal Physician*, Volume: 16, Issue: April 2019, page(s): 27–29
- 69 Site web : <https://www.sfo-online.fr/revue-presse/larrivee-du-brolucizumab-ou-lillustration-du-potentiel-de-linnovation-technologique>
- 70 Dugel et al. HAWK and HARRIER Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. the American Academy of Ophthalmology VOLUME 128, ISSUE 1, P89–99, JANUARY 01, 2021
- 71 Dugel et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. the American Academy of Ophthalmology 2017
- 72 Site web : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04005352>
-

- ⁷³ Kunitomo et al . Études de phase III SEQUOIA et CEDAR : abicipar versus ranibuzimab .Association for Research in Vision and Ophthalmology may 2019
- ⁷⁴ Site web : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03539549>
- ⁷⁵ Michel et al. Les nouveaux anti-VEGF : sont-ils porteurs de nouveaux espoirs ? les cahiers d'ophtalmologie N°236/237 Mai/Juin 2020 — 2020.06.29
- ⁷⁶ Darzig et al. Étude STAIRWAY : faricimab en administration toutes les 16 ou 18 semaines . Association for Research in Vision and Ophthalmology may 2019
- ⁷⁷ Awh C et al. Étude LADDER : libération continue de ranibizumab dans le traitement de la DMLA exsudative. Association for Research in Vision and Ophthalmology september 2018
- ⁷⁸ Site web : <https://www.retinalphysician.com/issues/2019/march-2019/the-port-delivery-system-with-ranibizumab>
- ⁷⁹ Michel et al. Les nouveaux anti-VEGF : sont-ils porteurs de nouveaux espoirs ? les cahiers d'ophtalmologie N°236/237 Mai/Juin 2020 — 2020.06.29
- ⁸⁰ Hammes HP, Feng, Y, Pfister, F, Brownlee M. Diabetic retinopathy : targeting vasoregression. Diabetes 2011 ; 60 : 9-16.
- ⁸¹ Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content : vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. Diabetes 1998 ; 47 : 1953-9.
- ⁸² Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal vascular endothelial growth factor expression. J Clin Invest 1998 ; 101 : 1219-24.
- ⁸³ Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease ? Br J Ophthalmol 2002 ; 83 : 363-5

- ⁸⁴ Rangasamy S, McGuire PG, Franco Nitta C, et al. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina : role of inflammation in alteration of the blood–retinal barrier in diabetic retinopathy. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108508.
- ⁸⁵ Choi YK, Kim JH, Kim WJ, et al. AKAP12 regulates human blooderetinal barrier formation by downregulation of hypoxia–inducible factor–1alpha. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 4472–81
- ⁸⁶ Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review : molecular pathogenesis of blood–brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011 ; 37 : 3–23
- ⁸⁷ Wisniewska–Kruk J, Klaassen I, Vogels IM, et al. Molecular analysis of blood–retinal barrier loss in the Akimba mouse, a model of advanced diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2014 ; 122 : 123–31.
- ⁸⁸ Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137–80.
- ⁸⁹ Jalkh A, Takahashi M, Topilow HW, Trempe CL, McMeel JW. Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:432–4
- ⁹⁰ Sebag J. Diabetic vitreopathy (guest editorial). *Ophthalmology* 1996; 103:205–6
- ⁹¹ Foos RY, Kreiger AE, Forsythe AB, Zakka KA. Posterior vitreous detachment in diabetic subjects. *Ophthalmology* 1980;87:122–8.
- ⁹² Tagawa H, McMeel JW, Furukawa H, Quiroz H, Murakami K, Takahashi M, et al. Role of the vitreous in diabetic retinopathy: I. Vitreous changes in diabetic retinopathy and in physiologic aging. *Ophthalmology* 1986;93:596–601.
- ⁹³ Sebag J, Buckingham B, Charles MA, Reiser K. Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1472–9
-

- ⁹⁴ Balazs EA. The vitreous. *Int Ophthalmol Clin* 1973;15:53–63.
- ⁹⁵ Chu TG, Green RL, Cano MR. Schisis of the posterior vitreous cortex: an ultrasonographic finding in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1028 [abstract ARVO].
- ⁹⁶ Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*, 2002;134:411–31.
- ⁹⁷ Site web : <http://mhamed75013.free.fr/dmla.html>
- ⁹⁸ Eichler, W., Yafai, Y., Keller, T., Wiedemann, P. & Reichenbach, A. PEDF derived from glial Müller cells: a possible regulator of retinal angiogenesis. *Exp. Cell Res.* 299, 68–78 (2004)
- ⁹⁹ Gass, J. D. Photocoagulation of macular lesions. *Trans. – Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 75, 580–608 (1971).
- ¹⁰⁰ Bhutto, I. & Luty, G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med.* 33, 295–317 (2012).
- ¹⁰¹ Blaauwgeers, H. G. et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. *Am. J. Pathol.* 155, 421–428 (1999)
- ¹⁰² Barleon, B. et al. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood* 87, 3336–3343 (1996).
- ¹⁰³ Sheridan, C. M. et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in human choroidal neovascular membranes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 247, 1361–1367 (2009)
- ¹⁰⁴ Faby, H., Hillenkamp, J., Roider, J. & Klettner, A. Hyperthermia-induced upregulation of vascular endothelial growth factor in retinal pigment epithelial

- cells is regulated by mitogen-activated protein kinases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 252, 1737-1745 (2014).
- ¹⁰⁵ Adhi, M., Lau, M., Liang, M. C., Waheed, N. K. & Duker, J. S. Analysis of the thickness and vascular layers of the choroid in eyes with geographic atrophy using spectral-domain optical coherence tomography. *Retina Phila.* Pa 34, 306-312 (2014)
- ¹⁰⁶ Fein, J. G. et al. Analysis of short-term change in subfoveal choroidal thickness in eyes with age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina* 45, 32-37 (2014)
- ¹⁰⁷ Adamis, A. P. & Shima, D. T. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina Phila.* Pa 25, 111-118 (2005)
- ¹⁰⁸ Kamba, T. & McDonald, D. M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br. J. Cancer* 96, 1788-1795 (2007)
- ¹⁰⁹ Ting, D. S. W. et al. Choroidal Thickness Changes in Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A 12-Month Prospective Study. *Am. J. Ophthalmol.* 164, 128-136.e1 (2016)
- ¹¹⁰ Branchini, L. et al. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in neovascular age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 131, 693-694 (2013).
- ¹¹¹ Koizumi, H. et al. Short-term changes in choroidal thickness after aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 159, 627-633 (2015).
- ¹¹² Mazaraki, K., Fasnacht-Riederle, H., Blum, R., Becker, M. & Michels, S. Change in choroidal thickness after intravitreal aflibercept in pretreated and treatment-

- naive eyes for neovascular age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 99, 1341–1344 (2015)
- ¹¹³Peters, S. et al. Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am. J. Ophthalmol.* 143, 995–1002 (2007)
- ¹¹⁴ Yiu, G., Manjunath, V., Chiu, S. J., Farsiu, S. & Mahmoud, T. H. Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on choroidal thickness in diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 158, 745–751.e2 (2014).
- ¹¹⁵ Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 2014 ; 4 : 27.
- ¹¹⁶ Paques M, Massin P, Sahel JA, et al. Circadian fluctuations of macular edema in patients with morning vision blurring: correlation with arterial pressure and effect of light deprivation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 4707–11.
- ¹¹⁷ Kodjikian L. Traitement du glaucome néovasculaire en 2012 : apport des anti-VEGF. *J Fr Ophtalmol* 2012;36:461—5.
- ¹¹⁸ Eid TM, Radwan A, el-Manawy W, el Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol* 2009;44:451—6
- ¹¹⁹Berrod JP, Conart JB. Hémorragies non traumatiques du vitré.
EMC – Ophtalmologie 2015;12(4):1–9 [article 21–248–A–26]
- ¹²⁰ Spraul C.W., Grossniklaus H.E. Vitreous Hemorrhage *Surv Ophthalmol* 1997 ; 42 : 3–39.
- ¹²¹ Sebag Pathobiology of the vitreous *The vitreous, structure, function, and pathobiology* New York: Springer-Verlag (1989). 123–124
- ⁶⁹¹²² Ababneh O.H., Yousef Y.A., Gharaibeh A.M., Abu Ameerh M.A., Abu-Yaghi N.E., Al Bdour M.D. Intravitreal bevacizumab in the treatment of diabetic ocular neovascularization *Retina* 2013 ; 33 : 748–755

- ¹²³ Zhao L.Q., Zhu H., Zhao P.Q., Hu Y.Q. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of vitrectomy with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for severe diabetic retinopathy *Br J Ophthalmol* 2011 ; 95 : 1216–1222
- ¹²⁴ Ahmadieh H., Shoeibi N., Entezari M., Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial *Ophthalmology* 2009 ; 116 : 1943–1948
- ¹²⁵ El-Sabagh H.A., Abdelghaffar W., Labib A.M., Mateo C., Hashem T.M., Al-Tamimi D.M., and al. Preoperative intravitreal bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implications *Ophthalmology* 2011 ; 118 : 636–641
- ¹²⁶ Park D.H., Kim I.T. Long-term effects of vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular edema secondary to central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion *Retina* 2010 ; 30 : 117–124
- ¹²⁷ Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103:1241—4
- ¹²⁸ . Neelam K, Cheung cm, Ohno-Matsui K et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res* 2012 ; 31 : 495–525.
- ¹²⁹ C.Creuzot, P.Massin, Œdèmes maculaires. Rapport SFO 2016
- ¹³⁰ B. Wolff1, M. Mauget-Faysse. Vitré et médicaments. réalités ophtalmologiques # 195_Septembre 2012_Cahier 1
- ¹³¹ Laude A, Tan LE, Wilson CG, et al. Intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration and inter-individual variations in vitreous pharmacokinetics. *Prog Retin Eye Res* 2010 ; 29 : 466–75
- ¹³² Lee SS, Ghosn C, Yu Z et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51: 2135–2138.

- ¹³³ Onodera H, Sasaki S, Otake S, et al. General considerations in ocular toxicity risk assessment from the toxicologists' viewpoints. *J Toxicol Sci* 2015 ; 40 : 295–307
- ¹³⁴ M. Weber , S.Y. Cohen , R. Tadayoni Vol 31, N° 6 – juin 2008 Évolution des pratiques pour la réalisation des injections intravitréennes. *Journal Français d'Ophtalmologie*
- ¹³⁵ Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:S3–19.
- ¹³⁶ Korobelnik JF, Cochereau I, Cohen SY, Coscas G, Creuzot–Garcher C, Devin F, et al. Description des pratiques pour la réalisation des injections intra–vitréennes. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:82–6.
- ¹³⁷ Salomon–Yves Cohen, Laurent Kodjikian, François Devin et al. Avis d'experts : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes. Recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie et de la Société Française d'Hygiène Hospitalière.
- ¹³⁸: I. Akinin , I. Cochereau , S. Cohen . MAP Bonnes Pratiques d'injection intra vitréeenne (IVT) Recommandations de l'AFSSAPS
- ¹³⁹ Olson JM, Scott IU, Kerchner DL, Kunselman AR: Association between systemic anticoagulation and rate of intraocular hemorrhage following intravitreal anti–VEGF therapy for age–related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013; 44: 455–459.
- ¹⁴⁰ Polizzi S, Mahajan VB: Intravitreal anti–VEGF injections in pregnancy: case series and review of literature. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31: 605–610
- ¹⁴¹ Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, Anastasiou E, Ntana Z, Petrou C: Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2010; 88:e136.
- ¹⁴² Sarhianaki A, Katsimpris A, Petropoulos IK, Livieratou A, Theoulakis PE, Katsimpris JM: Intravitreal administration of ranibizumab for idiopathic choroidal

- neovascularization in a pregnant woman. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2012; 229: 451–453.
- ¹⁴³ McFarland TJ, Rhoads AD, Hartzell M, Emerson GG, Bhavsar AR, Stout JT: Bevacizumab levels in breast milk after long-term intravitreal injections. *Retina* 2015; 35: 1670–1673.
- ¹⁴⁴ Grzybowski A.a,b · Told R.c · Sacu S.c · Bandello F et al. 2018 Update on Intravitreal Injections: Euretina Expert Consensus Recommendations
- ¹⁴⁵ Kresloff M.S., Castellarin A.A., Zarbin M.A. Endophthalmitis *Surv Ophthalmol* 1998 ; 43 : 193–224
- ¹⁴⁶ Bakri S.J., Risco M., Edwards A.O., Pulido J.S. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting *Am J Ophthalmol* 2009 ; 148 : 66–69
- ¹⁴⁷ P.L. Cornut et al. Unilateral acute endophthalmitis due to *Staphylococcus epidermidis* after simultaneous bilateral intravitreal injection using the same ranibizumab vial: a case report *Journal Français d'Ophtalmologie* Volume 33, n° 1 pages 31–35 (janvier 2010)
- ¹⁴⁸ Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, et al: Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004; 24:S3–S19.
- ¹⁴⁹ Cohen SY, Korobelnik JF, Tadayoni R, Coscas G, Creuzot–Garcher C, Devin F, et al. Injections intra-vitréennes d'anti-VEGF dans la DMLA exsudative: place des examens complémentaires dans les décisions de retraitement. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:330–4.
- ¹⁵⁰ M. Afarid , A. Sadegi Sarvestani et al. Intravitreal Injection of Bevacizumab: Review of our previous Expérience . *Iran J Pharm Res* . Summer 2018;17(3):1093–1098.
- ¹⁵¹ L .Agbahoungbaad S.Alamou . Evaluation of intravitreal injection practice patterns in Cotonou . *Journal Français d'Ophtalmologie* Volume 41, Issue 10, December 2018, Pages 963–967

- ¹⁵² –Décret n° 2-14-562 du 24 juillet 2015 pris pour l'application de la loi-cadre n° 34-09 relative au système de santé et à l'offre de soins en ce qui concerne l'organisation de l'offre de soins , la carte sanitaire et les SROS(BO n 6388 du 20-08-2015) .Ministère de santé au Maroc
- ¹⁵³ A.Belghiti alaoui MD. MPH. La carte sanitaire le pourquoi et le comment. Secrétariat général du ministère de la santé . Rabat 18-19 Décembre 2014
- ¹⁵⁴ Kodjikian L. Traitement du glaucome néovasculaire en 2012 : apport des anti-VEGF J Fr Ophtalmol 2012 ; 36 : 461-4655
- ¹⁵⁵ Uzma Fasih , Nisar Shaikh, et al. A one-year follow-up study of ocular and systemic complications of intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). J Pak Med Assoc . 2013 Jun;63(6):707-10.
- ¹⁵⁶ M. C. Angulo Bocco , A. Glacet-Bernard. Intravitreal injection: retrospective study on 2028 injections and their side effects
J Fr. Ophtalmol., 2008; 31, 7, 693-698
- ¹⁵⁷ Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351(27):2805-16
- ¹⁵⁸ Scott IU, Flynn HW Jr. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. Retina 2007;27(1):10-2.
- ¹⁵⁹ D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET, Guyer DR, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology 2006;113:992-1001.
- ¹⁶⁰ 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;355:1419-31.

- ¹⁶¹ Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116: 57–65.
- ¹⁶² McCannel CA. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies. *Retina* 2011;31:654–61.
- ¹⁶³ Ramel, J.-C., Bron, A.-M., Isaïco, R., Meillon, C., Binquet, C., & Creuzot-Garcher, C. (2014). *Incidence de l'endophtalmie après injection intravitréenne : peut-on se passer de l'antibioprophylaxie ? Journal Français d'Ophthalmologie, 37(4), 273-279*
- ¹⁶⁴ Han DP, Wisniewski SR, Wilson LA, et al. Spectrum and susceptibilities of microbiologic isolates in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Am J Ophthalmol* 1996;122:1–17.
- ¹⁶⁵ Speaker MG, Milch FA, Shah MK, et al. Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 1991;98:639–649; discussion 650.
- ¹⁶⁶ Bannerman TL, Rhoden DL, McAllister SK, et al. The source of coagulase-negative staphylococci in the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A comparison of eyelid and intraocular isolates using pulsed-field gel electrophoresis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:357–361
- ¹⁶⁷ Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004;24(5):699–705.
- Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology* 1991;98(12):1769–75
- ¹⁶⁸ Beyer TL, Vogler G, Sharma D, O'Donnell FE Jr. Protective barrier effect of the posterior lens capsule in exogenous bacterial endophthalmitis—an experimental primate study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:108–112.

- ¹⁶⁹ Bhavsar AR, Googe JM, Stockdale CR, Bressler NM, Brucker AJ, Elman MJ, et al. Risk of endophthalmitis after intravitreal drug injection when topical antibiotics are not required: the diabetic retinopathy clinical research network laser-ranibizumab-triamcinolone clinical trials. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1581—3
- ¹⁷⁰ Bhatt SS, Stepien KE, Joshi K. Prophylactic antibiotic use after intravitreal injection: effect on endophthalmitis rate. *Retina* 2011;31:2032—6.
- ¹⁷¹ Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET, D'Amico DJ, Flynn HW, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24:3—19
- ¹⁷² Cheung CS, Wong AW, Lui A, Kertes PJ, Devenyi R, GLam WC. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012;119:1609—14.
- ¹⁷³ Ikuno Y, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, Maeda N, Nishida K. Effectiveness of 1.25% povidone-iodine combined with topical levofloxacin against conjunctival flora in intravitreal injection. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:497—501.
- ¹⁷⁴ Shimada H, Arai S, Nakashizuka H, Hattori T, Yuzawa M. Reduction of anterior chamber contamination rate after cataract surgery by intraoperative surface irrigation with 0.25% povidone-iodine. *Am J Ophthalmol* 2011;151:11—7.
- ¹⁷⁵ Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, Elton RA, Mclean J, Schmidt U, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:163—7.
- ¹⁷⁶ Halachmi-Eyal O, Lang Y, Keness Y, Miron D. Preoperative topical moxifloxacin 0.5% and povidone-iodine 5.0% versus povidone-iodine 5.0% alone to reduce bacterial colonization in the conjunctival sac. *J Cataract Refract Surg* 2009;35: 2109—14.

-
- ¹⁷⁷ Costello P, Bakri SJ, Beer PM, Singh RJ, Falk NS, Peters GB, et al. Vitreous penetration of topical moxifloxacin and gatifloxacin in humans. *Retina* 2006;26:191—5
- ¹⁷⁸ Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Ophthalmic antibiotic use and multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis*: a controlled, longitudinal study. *Ophthalmology* 2011;118:2035—40.
- ¹⁷⁹ Alabiad CR, Miller D, Schiffman JC, Davis JL. Antimicrobial resistance profiles of ocular and nasal flora in patients undergoing intravitreal injections. *Am J Ophthalmol* 2011;152:999—1004.
- ¹⁸⁰ A. Bron ,Le traitement curatif des endophtalmies aiguës post chirurgicales . *Journal Français d'Ophthalmologie*1999; 22: 1076–1083
- ¹⁸¹ Fiscella RG, Campochiaro PA, Green WR. Physical incompatibility of vancomycin and ceftazidime for intravitreal injection. (Letter). *Arch Ophthalmol* 1993;111:730.
- ¹⁸² Shaarawy A, Grand G, Meredith TA, Ibanez HE. Persistent endophthalmitis after intravitreal antimicrobial therapy. *Ophthalmology* 1995;102:382–7
- ¹⁸³ Pflugfelder SC, Hernandez E, Fliester SJ, Alvarrez J, Pflugfelder ME, Forster RK. Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin. *Arch Ophthalmol* 1987;105:831–7.
- ¹⁸⁴ Campochiaro PA, Lim JI. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:48–53.
- ¹⁸⁵ Donahue SP, Kowalski RP, Eller AW, DeVaro JM, Jewart BH. Empiric treatment of endophthalmitis. Are aminoglycosides necessary ? *Arch Ophthalmol* 1994;112:45–7.
- ¹⁸⁶ Campochiaro PA, Lim JI. Aminoglycoside toxicity in the treatment of endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:48–53.
- ¹⁸⁷ Sunaric–Megevand G, Pournaras CJ. Current approach to postoperative endophthalmitis. *Br J Ophthalmol* 1997;81:1006–5.
-

- ¹⁸⁸ Schulman JA, Peyman GA. Intravitreal corticosteroids as an adjunct in the treatment of bacterial and fungal endophthalmitis. *Retina*, 1992;12:336–40
- ¹⁸⁹ Jeglum EL, Rosenberg SB, Benson WE. Preparation of intravitreal doses. *Ophthalmic Surg* 1981;12:355–9.
- ¹⁹⁰ Massin-Cochereau, Le Hoang P, Weiser M, Rousselle F. Péfloxacine et infections oculaires graves. Étude préliminaire. *Med Mal Infect* 1986;11:618
- ¹⁹¹ Salvagnet-Bouccara A, Montay G, Fisch A, Forestier F, Meziane D, Lafaix C, Prieur MB. Diffusion oculaire dans l'humeur aqueuse et le cristallin de la péfloxacine après administration orale répétée chez l'homme. *J Fr Ophtalmol* 1991;14:260–4
- ¹⁹² Daum TE, Schaberg DR, Terpenning MS, Sottile WS, Kauffman CA. Increasing resistance of staphylococcus aureus to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1862–3.
- Snyder ME, Katz HR. Ciprofloxacin-resistant bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1992;114:336–8.
- ¹⁹³ Axelrod JL ; Newton JC, Klein RM, Bergen RL, Sheikh MZ. Penetration of imipenem into human aqueous and vitreous humor. *Am J Ophthalmol*, 1987;104:649–53
- ¹⁹⁴ Adenis JP, Denis F, Franco JL, Mounier M. Étude de la pénétration intraoculaire de la fosfomycine chez l'homme et chez le lapin. *J Fr Ophtalmol*, 1986;9:533–7.
- ¹⁹⁵Walstad RA, Blika S. Penetration of ceftazidime into the normal rabbit and human eye. *Scand J Infect Dis (Suppl)*, 1985;44:637.
- ¹⁹⁶ Eichenbaum DM, Jaffe NS, Clayman HM, Light DS. Pars plana vitrectomy as a primary treatment for acute bacterial endophthalmitis. *Am J Ophthalmol*, 1978;86:167–71.
- ¹⁹⁷ Miller B, Miller H, Ryan SJ. Vitreoretinal junction in infectious endophthalmitis in a primate eye. *Br J Ophthalmol* 1987;71:4547.
- ¹⁹⁸Friberg TR. En bloc removal of inflammatory fibrocellular membranes from the iris surface in endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 1991;109:736–7.

- ¹⁹⁹ Martin DF, Ficker L, Aguilar HE. Vitreous cefazolin levels after intravenous injection. Invest Ophthalmol Vis Sci (Arvo abstract), 1989;30:510.
- ²⁰⁰ Nelsen PT, Marcus DA, Bovino JA. Retinal detachment following endophthalmitis. Ophthalmology, 1985;92:1112-7.
- ²⁰¹ Carney M, Peyman GA. Vitrectomy in endophthalmitis. Int Ophthalmol Clin 1987;27:127-34
- ²⁰² Gilbert ML, Wihelmus KR, Osato MS. Comparative bioavailability and efficacy of fortified topical tobramycin. Invest Ophthalmol Vis Sci 1987;28:881-5
- ²⁰³ Pavan-Langston D, Dunkel EC. Handbook of ocular drug therapy and ocular side effects of systemic drugs. Ed Little Brown and company, Boston, 1991, 464 p.
- ²⁰⁴ Davidson CR, Tuft SJ, Dart JKG. Conjunctival necrosis after administration of topical fortified aminoglycosides. Am Ophthalmol 1991;111:690-3
- ²⁰⁵ Speaker MG, Menikoff JA. Postoperative endophthalmitis : pathogenesis, prophylaxis, and management. Int Ophthalmol Clin 1993;33:51-70.
- ²⁰⁶ Graham PO, Peyman GA. Intravitreal injection of dexamethasone : treatment of experimentally induced endophthalmitis. Arch Ophthalmol, 1974;92:142-54.
- ²⁰⁷ Auclin F, Ullern M. Intérêt des corticoïdes dans le traitement de l'endophtalmie post opératoire. J Fr Ophtalmol 1993;16:446-52.
- ²⁰⁸ Aaberg TM Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, Newton J. Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. Ophthalmology 1998;105:1004-10
- ²⁰⁹ Weijtens O, Van Der Sluijs FA, Schoemaker RC, Lentjes EG, Cohen AF, Romijn FP, Van Meurs JC. Peribulbar corticosteroid injection : vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. Am J Ophthalmol 1997;123:358-63.

- ²¹⁰ 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;113:1479–96.
- ²¹¹ A.BRON, Le traitement curatif des endophtalmies aiguës post chirurgicales . *Journal Français d'Ophtalmologie* Vol 22, N° 10 – novembre 1999
- ²¹² Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol* 1998;43:193–224
- ²¹³ McCannel C.A. Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies *Retina* 2011 ; 31 : 654–661
- ²¹⁴ Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24(5):676–98
- ²¹⁵ Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344–9
- ²¹⁶ P. Benjamin , J. Akesbi et al. Hypertonie intra-oculaire prolongée et injections intra-vitréennes répétées d'anti-VEGF : Deux cas nécessitant une chirurgie filtrante. *SFO online* 2018
- ²¹⁷ Reis GSM, Grigg J, Chua B, Lee A, Lim R, Higgins R, Martins A, Goldberg I, Clement CI. The Incidence of Intraocular Pressure Elevation following Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Age-related Macular Degeneration. *J Curr Glaucoma Pract* 2017;11(1):3–7.
- ²¹⁸ Islam MS, Vernon SA, Negi A. Intravitreal triamcinolone will cause posterior subcapsular cataract in most eyes with diabetic maculopathy within 2 years. *Eye*, 2007;21:321–3

- ²¹⁹ Thompson JT. Cataract formation and other complications of intravitreal triamcinolone for macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2006; 141:629–37
- ²²⁰ Wu L, Martínez–Castellanos MA, Quiroz–Mercado H, Arevalo J ET AL . Twelve–month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan–American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Jan; 246(1):81–7.
- ²²¹ Yun C1, Oh J, Hwang SY, Kim SW, Huh K. Subconjunctival hemorrhage after intravitreal injection of anti–vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Sep;253(9):1465–70.
- ²²² Kleris, RS, Keswani, A. et Lugar, P. (2018). Les yeux l'ont: paupière enflée et éruption cutanée chez une femme de 79 ans atteinte de dégénérescence maculaire. *Allergy & Rhinology*, 9, 215265671876338.
- ²²³ Veramme, J., de Zaeytijd, J., Lambert, J., & Lapeere, H. (2015). *Contact dermatitis in patients undergoing serial intravitreal injections. Contact Dermatitis*, 74(1), 18–21. doi:10.1111/cod.12478
- ²²⁴ Hilde Lapeere, Jolien Veramme et al. Allergy to ophthalmic solutions. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4(Suppl 3): P85
- ²²⁵ Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age–related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013 Apr; 97(4):454–9.
- ²²⁶ Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium–derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2010 Sep; 94(9):1215–8.

- ²²⁷ Bressler NM, Boyer DS, Williams DF, Butler S, Francom SF, Brown B, et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials. *Retina*. 2012 Oct; 32(9):1821–8.
- ²²⁸ Diabetes: facts and figures. Brussels: International Diabetes Federation; 2014.
- ²²⁹ VARMA R . et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States.
- ²³⁰ Alisa M. Shea et al. Resource use and costs associated with diabetic macular edema in elderly persons. *Arch Ophthalmol*. 2008 Dec; 126(12): 1748–1754.
- ²³¹ Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119:1658–65
- ²³² Arevalo, J. Fernando MD et al. Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-american Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*: February 2013 – Volume 33 – Issue 2 – p 403–413
- ²³³ John A Wells, Adam R Glassman et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine* 2015 Mar 26;372(13):1193–203.
- ²³⁴ Martin DF, Maguire MG. Treatment Choice for Diabetic Macular Edema. *The New England journal of medicine* 2015 Mar 26;372(13):1260–1
- ²³⁵ Neil M Bressler , Wesley T Beaulieu et al. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmology*, 2018 Mar 1;136(3):257–269.

- ²³⁶ Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris III FL, Friedman DS, Klein R *et al.* Potential public health impact of age-related eye disease study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2003; **121**: 1621-1624
- ²³⁷ Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham Jr ET, Feinsod M, Guyer DR, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2805-2816.
- ²³⁸ 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**: 1035-1047.
- ²³⁹ M L Subramanian , G Abedi *et al.* Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (London)*. 2010 Nov;24(11):1708-15
- ²⁴⁰ Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411
- ²⁴¹ Lorenzo Moja *et al.* Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. The Cochrane Database of Systematic reviews. 2014 Sep 15;9(9):CD011230.
- ²⁴² Ranpura V, Hapani S, Wu S *JAMA*. *Et al.* Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *2011 Feb 2; 305(5):487-94.*

-
- 243 Lim LS, Cheung CMG, Mitchell P, Wong TY. Emerging evidence concerning systemic safety of anti-VEGF agents--should ophthalmologists be concerned? *Am J Ophthalmol*. 2011 Sep; 152(3):329-331.
- 244 Maguire, M. G., Shaffer, J., Ying, G., Chakravarthy, U., Berg, K., Bragadóttir, R., ... Schlingemann, R. O. (2017). *Serious Adverse Events with Bevacizumab or Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: Meta-analysis of Individual Patient Data*. *Ophthalmology Retina*, 1(5), 375-381
- 245 Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, et al. Comparative role of intravitreal ranibizumab versus bevacizumab in choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(3):191e196.
- 246 Subramanian ML, Abedi G, Ness S, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1708e1715
- 247 Moja L, Lucenteforte E, Kwag K, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD011230
- 248 Salman Sarwar et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration .
Cochrane Systematic Review 8 February 2016
- 249 C Creuzot , P Massin .Œdèmes maculaire. Rapport SFO 2016
- 250 Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine* 2015 ; 372 : 1193-203.
- 251 Massin P, Baillif S, Creuzot C, et al. Fiche d'information aux médecins : traitement de l'œdème maculaire diabétique. *J Fr Ophtalmol* 2015 ; 38 : e191-7.

-
- ²⁵² Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. ; MARINA STUDY GROUP. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1419–31.
- ²⁵³ Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ; Anchor Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1432–44
- ²⁵⁴ Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. ; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012 ; 119 : 2537–48
- ²⁵⁵ Daniel F. Martin, CATT 1-year, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration N Engl J Med 2011; 364:1897–908.
- ²⁵⁶ Kodjikian et al GEFAL study Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Non-inferiority Randomized Trial Ophthalmology. 2013 Nov; 120 (11): 2300–2309
- ²⁵⁷ Elsa Bruyère, Oudy Semoun et al. Comment choisir le schéma thérapeutique pour la prise en charge d'une DMLA exsudative ?
Les Cahiers d'Ophthalmologie 2016;n°205:37–9. Pagination pdf 1 /3
- ²⁵⁸ Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;143:566–583.
- ²⁵⁹ Spaide RF. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2007;143: 679–680.
- ²⁶⁰ Mantel I, Niderprim SA, Gianniou C et al. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. Br J Ophthalmol. 2014;98(9): 1192–6.

-
- ²⁶¹ C. ROHART , S. ALLIEU. Mise au point sur l'aflibercept dans la DMLA. réalités ophtalmologiques # 207_Novembre 2013
- ²⁶² Girmens JF, Glacet-Bernard A, Korjikian L, et al. Prise en charge de l'œdème maculaire secondaire à une occlusion veineuse rétinienne. J Fr Ophtalmol 2015 ; 38 : 253-63.
- ²⁶³ Rush Rb, Simunovic MP, Aragon AV 2nd, Ysasaga JE. Treat and extend intravitreal bevacizumab for branch retinal vein occlusion. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2014 ; 45 : 212-6
- ²⁶⁴ Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. Ophthalmology 2010 ; 117 : 1124-33.
- ²⁶⁵ Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusion : long-term follow-up in the HORIZON trial. Ophthalmology 2012 ; 119 : 802-9
- ²⁶⁶ Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion : 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. Am J Ophthalmol 2013 ; 155 : 429-37
- ²⁶⁷ Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. Ophthalmology 2013 ; 120 : 795-802.
- ²⁶⁸ Wang E, Chen Y, Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia : systematic review and meta-analysis, Retina 2013; 33 : 1375 - 1392
- ²⁶⁹ Leveziel N, Quaranta-El Maftouhi M, Lalloum F, et al. Treatment of myopic choroidal neovascularization : recommendations of the Fédération France Macula, J Fr Ophtalmol 2014; 37(4) : 320 - 328.
-

- ²⁷⁰ N. LEVEZIEL, E.H. SOUIED. Néovaisseaux choroïdiens myopiques. Rapport SFO 2019
- ²⁷¹ Lingli, Z, Xu, Z, Castiglione, GM, Soiberman, US, Ebergart, CG, Duh, EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. bioRxiv. Preprint posted online May 9, 2020
- ²⁷² Xia, J, Tong, J, Liu, M, Shen, Y, Guo, D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. 2020;92(6):589-594
- ²⁷³ Canadian Ophthalmological Society (2020) Canadian Retina Society (CRS) position statement on intravitreal injections and the management of retinal diseases during the COVID-19 crisis.
<https://www.crssrc.ca/files/CRS-Position-Statement-on-Intravitreal-Injection-Treatments-Mar-19-2020.pdf>.
- Accessed October 11, 2020
- ²⁷⁴ Image du service d'ophtalmologie CHU HASSAN II FES
- ²⁷⁵ The Royal College of Ophthalmologists (2020) Medical retinal management plans during COVID19.
<https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2020/03/Medical-Retinal-Management-Plan-during-COVID-19-UPDATED-300320-1-2.pdf>. Accessed October 11, 2020
- ²⁷⁶ Société Française d'Ophtalmologie (2020) Quelle conduite à tenir adopter vis à vis des injections intravitréennes (IVT) dans cette période d'épidémie au Covid-19 – SARS-CoV-2 ? https://www.sfo.asso.fr/files/files/FPHUNG/epidemie_au_covid-19_-_ivt.pdf. Accessed October 11, 2020
- ²⁷⁷ D . Agarwal, A. Kumar. Managing intravitreal injections in adults in COVID-19 and post-COVID-19 era- Initial expériences.



المملكة المغربية Royaume du Maroc

كلية الطب والصيدلة
+ⵝⴻⵔⵍⵓⵎⵉⵜ | +ⵝⵉⵔⵉⵎⵉⵔⵉⵏ ⵏ +ⵝⵓⵔⵓⵔⵉⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/035

سنة 2021

الحقن داخل الجسم الزجاجي لمضادات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية :
خبرة في قسم طب وجراحة العيون بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني فاس

(بصدد 203 عينا عند 203 مريضا)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/20

من طرف

الآنسة رجاء العوني

المزادة في 1994/08/06 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأجسام المضادة لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية - الحقن داخل الجسم الزجاجي

اللجنة

الرئيس السيد ادريس ابن عطية الأندلسي
أستاذ في علم أمراض العيون

المشرف السيدة عبدلاوي مريم
أستاذة مبرزة في علم أمراض العيون

الأعضاء { السيد محمد ريدال
أستاذ في علم أمراض الأنف والأذن والحنجرة

..... السيد نوفل هواري
أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

عضو مشارك السيد فؤاد الشرايبي
أستاذ مساعد في علم أمراض العيون