

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N° 165

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

OPHTALMOLOGIE

par

Chloé Turpin

Née le vingt-sept juillet mille neuf cent quatre-vingt-quatre à Poissy (78)

Présentée et soutenue publiquement le *dix-neuf octobre deux mille douze*

**INTERFERONS ET ŒDEME MACULAIRE UVEITIQUE :
EFFICACITE ET TOLERANCE**

Président : Monsieur le Professeur Alain Péchereau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Michel Weber

Membres du Jury

Directeur de thèse : Pr Michel Weber

Président de thèse : Pr Alain Péchereau

Pr Phuc Le Hoang

Pr Mohamed Hamidou

Sommaire

Abréviations	5
1 Introduction.....	7
1.1 Généralités sur les uvéites.....	7
1.1.1 Incidence et prévalence.....	7
1.1.2 Age.....	7
1.1.3 Sexe et génétique.....	7
1.1.4 Site anatomique.....	8
1.1.5 Etiologies.....	8
1.1.6 Complications des uvéites et cécité.....	9
1.2 Œdème maculaire uvéitique.....	10
1.2.1 Physiopathologie de l'œdème maculaire uvéitique.....	10
1.2.2 Présentation clinique et paraclinique.....	12
1.2.3 Examens paracliniques.....	14
1.3 Prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique	18
1.3.1 Chirurgie	19
1.3.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens	19
1.3.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	21
1.3.4 Anti-VEGF.....	21
1.3.5 Octréotide.....	21
1.3.6 Immunosuppresseurs	22
1.3.7 Biothérapies immunomodulatrices	23
2 Objectifs de l'étude	29
3 Matériel et méthodes.....	29
3.1 Sujets	29
3.1.1 Modalités de recrutement.....	29
3.1.2 Critères d'inclusion.....	29
3.1.3 Critères d'exclusion	30
3.2 Matériel.....	30
3.2.1 Les interférons- α (IFN- α)	30
3.2.2 Mesure de l'acuité visuelle	31
3.2.3 OCT et mesure de l'épaisseur maculaire centrale.....	31
3.3 Procédures et interventions	32
3.3.1 A partir du dossier médical	32
3.3.1 Questionnaire des effets indésirables subjectifs.....	33
3.4 Analyse des données.....	37
3.4.1 Choix de la molécule pour l'analyse.....	37
3.4.2 Classes.....	37
3.4.3 Outils informatiques	38
3.4.4 Données manquantes	38
3.4.5 Tests statistiques.....	39
3.4.6 Seuil de significativité.....	39
3.4.7 Présentation des résultats.....	39
4 Résultats.....	39
4.1 Caractéristiques des patients à l'inclusion (J0).....	39
4.1.1 Caractéristiques démographiques.....	39

4.1.2	Caractéristiques de l'œdème maculaire	41
4.2	IFN- α , intervalles de recueil, durées de traitement et de suivi.....	45
4.2.1	IFN- α au cours de l'étude : molécules et doses	45
4.2.2	Durées de traitement et de suivi.....	56
4.2.3	Intervalles de recueil	57
4.3	Gain d'AV et réduction d'EMC	57
4.3.1	Gain d'AV.....	57
4.3.2	Réduction d'EMC (épaisseur maculaire des 1000 μ m centraux en SD-OCT).....	61
4.3.3	Liens entre gain d'AV et réduction d'EMC	66
4.3.4	Analyse globale et comparative des gains d'AV et des réductions d'EMC en fonction des caractéristiques initiales.....	67
4.4	Causes de l'arrêt.....	69
4.5	Effets indésirables (EI).....	70
4.5.1	EI du dossier médical.....	70
4.5.2	EI du questionnaire.....	72
4.5.3	Analyse comparative des EI subjectifs classés par type : EI du dossier et du questionnaire	79
4.6	Analyse de la récurrence.....	80
4.6.1	Survenue d'une récurrence	80
4.6.1	Caractéristiques de la récurrence.....	81
4.6.2	Traitement(s) de la récurrence.....	81
4.7	Potentiel fonctionnel.....	83
4.8	Comparaison intra-individuelle de l'efficacité du R et du V	83
4.8.1	Caractéristiques des patients à J0	84
4.8.2	Gain d'AV et réduction d'EMC	84
5	Discussion	85
5.1	Traitements de l'œdème maculaire uvéitique : des AIS aux biothérapies.....	85
5.1	Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	86
5.1.1	Des œdèmes maculaires uvéitiques de mauvais pronostic ?.....	86
5.1.2	Facteurs pronostics d'efficacité anatomique et fonctionnelle ?.....	87
5.2	IFN- α en ophtalmologie, posologie et molécules	88
5.2.1	Interférons dans la littérature ophtalmologique.....	88
5.2.1	Posologie	90
5.2.2	IFN- α 2a (Roféron®) ou PegIFN- α 2b (Viraféron®) ?	92
5.3	Efficacité des IFN- α	92
5.3.1	Efficacité objective significative.....	92
5.3.2	Efficacité subjective réelle.....	95
5.4	Causes de l'arrêt.....	96
5.5	Effets indésirables.....	96
5.5.1	EI extra-ophtalmologiques.....	96
5.5.2	EI ophtalmologiques.....	100
5.5.3	EI en pratique	101
6	Conclusion	102
	Bibliographie	103
	Annexes	109
	3 cas cliniques de l'étude	109
	Schéma thérapeutique	111
	IFN- α 2a (Roféron®).....	111
	Mesures associées	111
	Modalités de surveillance.....	111
	EI du Roféron® et du Viraféron® répertoriés dans le Vidal®.....	113

Abréviations

AAN : Anticorps Anti-Nucléaires
Ac : Anticorps
ACAID : *Anterior Chamber-Associated Immune Deviation*
AF : AngioFluorographie
AIS : Anti-inflammatoire Stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASAT : ALanine AminoTransférase
ASAT : ASpartate AminoTransférase
BC : Choriorétinopathie de Birdshot
BHR : Barrière Hémato-Rétinienne
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
DSR : Décollement Séreux Rétinien
DM : Dossier Médical
EI : Effet Indésirable
EIB : Effet indésirable Bénin
EID : (EI) syndrome Dépressif
EIG : Effet indésirable Grave
EMC : Epaisseur Maculaire Centrale
EMD : Epaissement Maculaire Diffus
EPF : Epaissement Périfovéolaire
g : gramme
GB : Globules Blancs
h : heure
Hb : Hémoglobine
i.e. : id est : c'est à dire
IFN : Interféron
IVT : Injection IntraVitréenne
j : jour
J0 : inclusion
kDa : kilo Dalton
LP : LeucoPénie
log10 : logarithme en base 10
M : Mois
MA : Méta-Analyse
MAR : *Minimum Angle of Resolution*
MB : Maladie de Behçet
MUI : million d'Unité Internationale
n : nombre de patients
NF-κB : *Nuclear factor-kappa B*
NK : *Natural Killer*
NO : monoxyde d'azote
OCT : Tomographie par Cohérence Optique

OM : Œdème Maculaire
OMC : Œdème Maculaire Cystoïde
OMD : Œdème Maculaire Diffus
OMU : Œdème Maculaire Uvéitique
P : Prospective
p : seuil de significativité
PNN : PolyNucléaires Neutrophiles
Prob. : Probabilité
Q : Questionnaire
r : rétrospective
R : Roféron
Réd. : Réduction
s : semaine
SC : Série de Cas
SD : Syndrome Dépressif
SD-OCT : Spectral Domain-OCT
SPG : Syndrome Pseudo-Grippal
TD-OCT : Time Domain-OCT
TG : ThyroGloguline
TNF : *Tumoral Necrosis Factor*
TPO : ThyroPérOxydase
TSH : *Thyroid Stimulating Hormon*
UA : Uvéite Antérieure
UI : Uvéite Intermédiaire
V : Viraféron
Var : Variable
VCAID : *Vitreous Cavity-Associated Immune Deviation*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
Vs : Versus
µg : microgramme

1 Introduction

1.1 Généralités sur les uvéites

Pathologies inflammatoires de l'uvéa, les uvéites forment un groupe d'entités cliniques très hétérogènes en raison de multiples facteurs d'étude : démographiques, environnementaux, génétiques, anatomiques et étiologiques. La classification de l'*International Uveitis Study Group*(1) a permis aux ophtalmologistes de standardiser la description clinique des uvéites et de mieux appréhender leur épidémiologie.

1.1.1 Incidence et prévalence

Dans les années 1980, l'incidence et la prévalence des uvéites en Occident étaient respectivement de 14 à 17 et de 38/100000 habitants(2,3). L'étude la plus récente du monde occidental de grande envergure est nord-américaine, publiée en 2004 : Gritz retrouvait une incidence et une prévalence des uvéites dans le nord de la Californie respectivement de 52,4 et de 115,3/100000 habitants(4). Une étude chinoise publiée en 2012 retrouvait des données beaucoup plus élevées avec une incidence et une prévalence respectivement de 111,3 et de 622,7/100000 habitants(5).

1.1.2 Age

La fréquence des uvéites est plus faible chez les enfants et les personnes âgées, comparativement aux adultes en âge de travailler(6).

1.1.3 Sexe et génétique

Toutes étiologies confondues, le sex-ratio des uvéites est proche de 1 mais il varie en réalité fortement en fonction de l'étiologie, ce qu'illustre très bien la cohorte de l'équipe de

Becker(6) : la maladie de Behçet, tout comme l'hétérochromie de Fuchs, la spondylarthrite ankylosante et l'uvéite associée à l'antigène HLA B27, atteignent préférentiellement les hommes, alors que la sclérose en plaques et la chorioretinopathie de Birdshot sont des affections plus fréquemment féminines.

La génétique prédispose à certaines uvéites. La chorioretinopathie de Birdshot en est le meilleur exemple : 100% des cas sont associés à l'antigène HLA A29(7).

1.1.4 Site anatomique

Dans les pays occidentaux, les uvéites les plus fréquentes sont les uvéites antérieures(4,6,8–12) mais les plus sévères sont postérieures. Dans une étude consacrée aux uvéites chroniques sévères, plus de 50% des cas étaient des uvéites postérieures ou des panuvéites(13).

Toute inflammation oculaire peut se compliquer d'œdème maculaire inflammatoire. Toutes les uvéites sont donc potentiellement pourvoyeuses de maculopathie œdémateuse dont la fréquence varie selon la localisation : 33% pour toutes les uvéites confondues, 11% pour les uvéites antérieures, 60% pour les uvéites intermédiaires, 34% pour les uvéites postérieures et 66% pour les panuvéites. Elle varie également selon l'étiologie : 12% pour les uvéites liées à l'antigène HLA B27, 59% pour les sarcoïdoses et 100% pour les chorioretinopathies de Birdshot dans l'étude de Lardenoye(14).

1.1.5 Etiologies

Il convient de distinguer les atteintes immunologiques non infectieuses, limitées à l'œil ou systémiques, des causes infectieuses nécessitant une prise en charge thérapeutique anti-infectieuse spécifique.

La répartition des causes d'uvéite dépend principalement de facteurs anatomiques et démographiques.

1.1.5.1 Etiologies des uvéites intermédiaires

Les uvéites intermédiaires demeurent pour la plupart idiopathiques. Dans les pays occidentaux, on retrouve d'avantage de pathologies inflammatoires systémiques, principalement sclérose en plaques et sarcoïdose(6,13), alors que les causes infectieuses sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement(15).

1.1.5.2 Etiologie des uvéites postérieures

Il existe également des disparités entre les différentes régions du monde.

La toxoplasmose est la première cause d'uvéite postérieure, devant les uvéites postérieures idiopathiques, quelque soit la région du globe, alors que d'autres entités n'existent qu'au sein de certains groupes ethniques : la chorioretinopathie de Birdshot n'atteint que les populations caucasiennes.

Les autres causes sont plus rares : sarcoïdose, maladie de Behçet, rétinites nécrosantes virales et tuberculose.

1.1.6 Complications des uvéites et cécité

Chronicisation, récurrences, glaucome, kératopathie en bandelettes, opacités vitréennes, cicatrices rétiniennes, décollement de rétine, anomalies vasculaires rétiniennes, atrophie optique, cataracte et œdème maculaire compliquent et assombrissent le pronostic fonctionnel des uvéites.

Les études épidémiologiques sur la cécité évoquent peu l'uvéïte. Pourtant, les uvéïtes sont la cinquième cause de cécité légale chez les adultes de 20 à 65 ans d'Occident et elles sont responsables de 10 à 15% des cas de cécité totale aux Etats-Unis(16).

Quant à l'œdème maculaire, présent dans un tiers des cas d'uvéïtes de la série de Lardenoye(14), il représente la première complication cécitante des uvéïtes : il est responsable de 26,8% à 42% des baisses d'acuité visuelle(14,17), données comparables à la série plus ancienne de Rothova qui tenait l'œdème maculaire uvéïtique pour responsable de 29% des cécités légales et de 41% des baisses d'acuité visuelle(18).

1.2 Œdème maculaire uvéïtique

1.2.1 Physiopathologie de l'œdème maculaire uvéïtique

1.2.1.1 Le privilège immunitaire de l'œil

Le privilège immunitaire de l'œil fait référence à une réponse immunitaire particulière organisée autour de barrières hémato-oculaires anatomiques, histologiques et moléculaires. Le bon fonctionnement de l'immunité innée et adaptative, orchestré par les cellules phagocytaires de l'œil, contribue à protéger le milieu intraoculaire des pathogènes éventuels, notamment la rétine où la réparation cellulaire n'est pas possible.

Le microenvironnement intraoculaire regroupe quatre armes de défense contre les conséquences néfastes de l'inflammation(19):

- Les barrières entre la circulation sanguine et la rétine maintiennent deux sites anatomiquement séparés. La barrière hémato-rétinienne (BHR) interne est formée par les cellules endothéliales des vaisseaux intrarétiniens, entourées de cellules musculaires lisses, de péricytes et de macrophages rétiniens, maintenus par les pieds des cellules gliales et des astrocytes, essentiels à la formation de jonctions serrées et au maintien de l'intégrité de la barrière hémato-rétinienne. La BHR externe est formée

par la couche unique des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, barrière maintenue par des jonctions serrées entre les cellules épithéliales polarisées posées sur la membrane de Bruch. Les BHR interne et externe réalisent, via des jonctions serrées et adhérentes, une barrière très sélective, excluant les molécules de plus de 300kDa et la plupart des cellules migrantes.

- L'intérieur de l'œil est le lieu d'expression de molécules membranaires cellulaires et de molécules solubles qui protègent l'œil de l'inflammation produite par les réponses immunitaires innées et adaptatives.
- La présence de *FAS-Ligand*, protéine membranaire de la superfamille des TNF (*Tumoral Necrosis Factor*) permet l'induction d'une mort cellulaire programmée (apoptose) pour les cellules qui expriment le récepteur FAS, notamment les lymphocytes. Il existe par ailleurs d'autres mécanismes inducteurs d'apoptose via l'activation des lymphocytes par l'interleukine 2.
- L'existence d'une tolérance immunitaire via l'ACAID (*Anterior Chamber-Associated Immune Deviation*), le VCAID (*Vitreous Cavity-Associated Immune Deviation*) et l'absence de drainage lymphatique direct.

1.2.1.2 Genèse de l'œdème maculaire uvéitique

Les mécanismes de rupture de la BHR à l'origine de l'œdème maculaire uvéitique sont nombreux. La rupture de la BHR est-elle nécessaire à l'infiltration des tissus rétiens par les cellules inflammatoires ou l'infiltration des cellules inflammatoires est-elle la cause de la rupture de la BHR ? La question n'est pas résolue. La migration des leucocytes à travers la BHR nécessite des modifications des cellules et des jonctions qui constituent la barrière. Sur le site inflammatoire, les cellules inflammatoires résidentes (les macrophages et/ou les cellules gliales de Müller et/ou les astrocytes) sécrètent des cytokines, des chimiokines pro-

inflammatoires et du NO à l'origine de l'activation des cellules endothéliales des veinules rétiniennes. Les sélectines, produites par les cellules endothéliales activées, permettent l'attachement et le roulement (« *Rolling* ») des leucocytes. Des chimiokines induisent la migration et l'activation des leucocytes. Les leucocytes activés déclenchent le changement conformationnel des intégrines qui permet l'adhérence stable des leucocytes. Des chimiokines présentes sur l'endothélium augmentent l'affinité des intégrines, l'étalement des leucocytes et initient la migration des leucocytes qui sécrètent des cytokines et chimiokines inflammatoires et des métalloprotéinases à l'origine d'altérations des jonctions serrées. La BHR est alors rompue. Sa restauration ou la progression de la rupture est probablement influencée par les cellules résidentes et les cellules inflammatoires infiltrantes(20). D'autres facteurs favorisent la rupture de la BHR, notamment les prostaglandines, le TNF- α et le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

La rupture de la BHR est à l'origine de l'exsudation de protéines et de lipides plasmatiques, qui, par leur pouvoir oncotique, retiennent du liquide principalement dans l'espace extracellulaire : l'œdème maculaire. La désorganisation de l'homéostasie et de la détoxification rétinienne entraîne également une mort cellulaire maculaire, expliquant l'absence de récupération ad integrum de l'acuité visuelle en cas d'œdème maculaire inflammatoire prolongé.

1.2.2 Présentation clinique et paraclinique

1.2.2.1 Signes fonctionnels

Selon son importance, l'œdème maculaire peut rester asymptomatique ou être à l'origine d'un syndrome maculaire plus ou moins complet : baisse d'acuité visuelle de près puis de loin, métamorphopsies, scotome central, phosphènes centraux, micropsies. Les symptômes de la pathologie uvéitique responsables de l'œdème maculaire peuvent être

présents et masquer les signes liés à l'œdème maculaire, d'où l'importance de son dépistage systématique dans les uvéites.

1.2.2.2 Signes physiques

1.2.2.2.1 Acuité visuelle

De même, selon l'importance de l'œdème maculaire, l'acuité visuelle est plus ou moins altérée. On observe néanmoins fréquemment une baisse d'acuité visuelle de près et de loin. Kiss retrouvait une meilleure corrélation entre l'importance de l'œdème maculaire et les performances de lecture en vision de près d'une part et la vitesse de lecture d'autre part qu'avec l'acuité visuelle de loin(21).

Par ailleurs, la baisse d'acuité visuelle peut devenir irréversible avec la dégénérescence de la rétine neurosensorielle et l'atrophie de l'épithélium pigmentaire liées à la chronicisation d'un œdème maculaire important. Néanmoins, la résorption d'œdèmes maculaires anciens et volumineux permet parfois une bonne récupération fonctionnelle, pouvant survenir plusieurs mois après leur résorption. Le mauvais pronostic visuel de certains œdèmes maculaires uvéitiques dépend de leur chronicité mais également d'un âge élevé, et de certaines pathologies(14). La rupture chronique de la BHR secondaire à une inflammation de contiguïté isolée endommage vraisemblablement moins les photorécepteurs qu'une vascularite ou une choroïdite.

1.2.2.2.2 Examen biomicroscopique

Kératopathie en bandelettes, cataracte, Tyndalls antérieurs et vitréens : opacités sources de baisse d'acuité visuelle qui doivent être recherchées par l'examen biomicroscopique.

L'examen biomicroscopique du fond d'œil permet également de suspecter un œdème maculaire devant une perte du reflet fovéolaire associée à une convexité de la ligne de profil antérieur de la macula en fente fine oblique. Les logettes d'œdème maculaire sont parfois directement visibles avec un fort grossissement en rétroillumination par un éclairage indirect.

1.2.3 Examens paracliniques

1.2.3.1 Tomographie par cohérence optique (OCT) (valeurs en OCT Spectralis Heidelberg®)

Incomparablement plus sensible que le fond d'œil, même attentif et expérimenté, pour la détection et la quantification de l'œdème maculaire, l'OCT est un complément non invasif indispensable du fond d'œil. Il permet de visualiser les différentes anomalies du pôle postérieur associées aux uvéites :

1. Œdème maculaire et son type,
2. Membrane épirétinienne,
3. Anomalies de l'interface vitréo-maculaire,
4. Lésions rétiniennes,
5. Néovaisseaux choroïdiens compliquant des cicatrices chorioretiniennes,
6. Œdème papillaire,
7. Perte en fibres nerveuses par glaucome cortisoné ou uvéitique.

Défini par l'accumulation de fluide intra- ou extracellulaire, l'œdème maculaire uvéitique peut prendre plusieurs formes sur l'OCT.

1.2.3.1.1 Epaissement maculaire diffus (EMD) et épaissement périfovéolaire (EPF)

L'EMD (Figure 1) est la forme la plus souvent rencontrée au cours des uvéites. L'EPF (Figure 2) ne concerne que la région maculaire autour des 1000µm centraux (épaisseur supérieure à 370µm). Il n'est bien visible que sur l'analyse du *mapping*. Il complique 75% des uvéites antérieures chroniques des arthrites juvéniles idiopathiques(22) et 60% des uvéites antérieures aiguës(23).

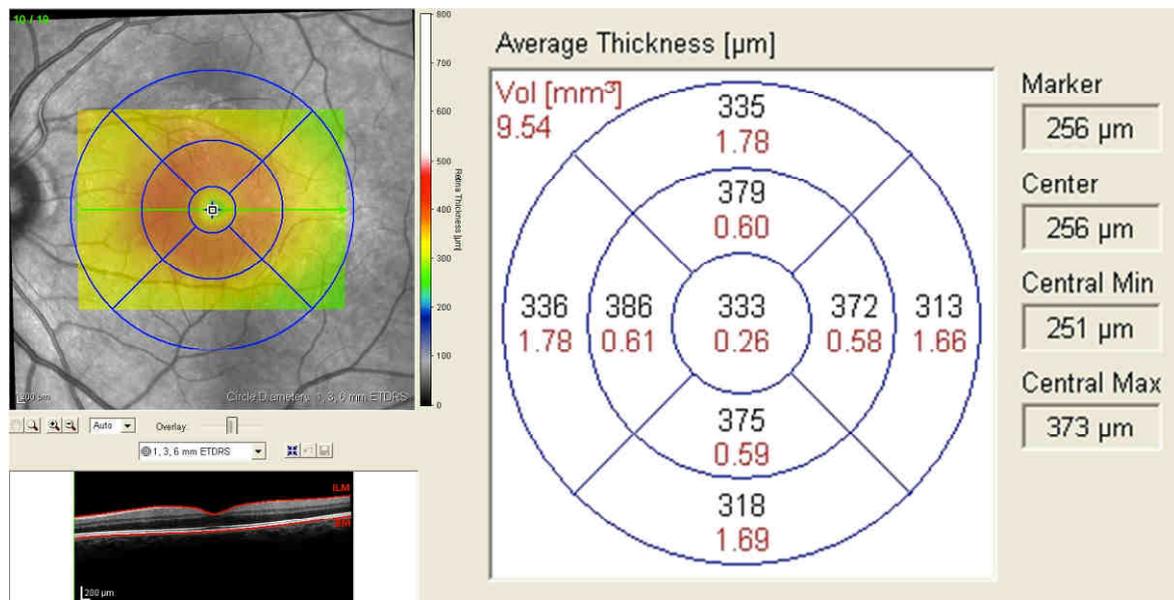


Figure 1 Epaissement maculaire diffus

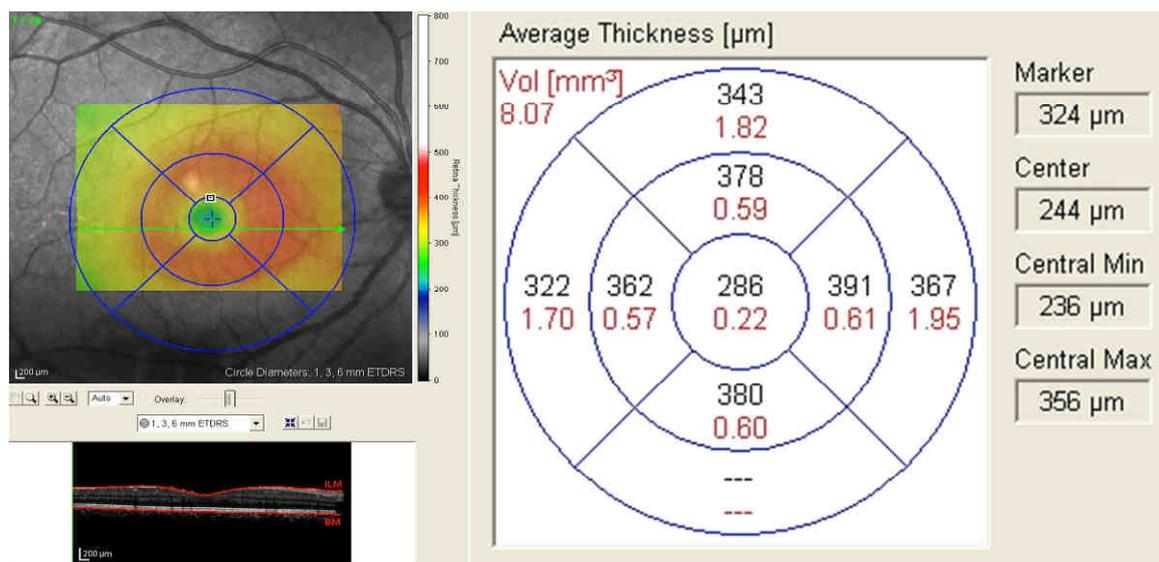


Figure 2 Epaissement périfovéolaire

1.2.3.1.2 Œdème maculaire diffus (OMD) et œdème maculaire cystoïde (OMC)

Caractérisés par la présence de fluide sous forme d'espaces intrarétiniens hyporéfectifs bien définis volumineux (OMD) (Figure 3) ou en logettes (OMC) (Figure 4), ils semblent être corrélés à l'acuité visuelle et au pronostic visuel. Pour Taylor, l'OMC seul n'était pas corrélé à l'acuité visuelle mais l'épaississement rétinien seul et d'autant plus lorsqu'il était associé à un OMC, était inversement corrélé à l'acuité visuelle(24). Dans la série de Tran, l'acuité visuelle était inversement corrélée à l'épaisseur maculaire centrale lorsqu'il s'agissait d'un OMC et pas lorsqu'il s'agissait d'un OMD. Par ailleurs, la récupération visuelle était meilleure en cas d'OMC qu'en cas d'OMD(25).

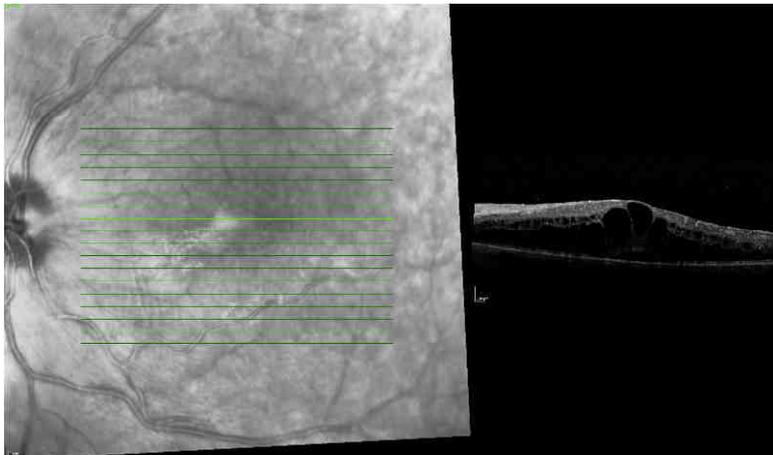


Figure 3 Œdème maculaire diffus

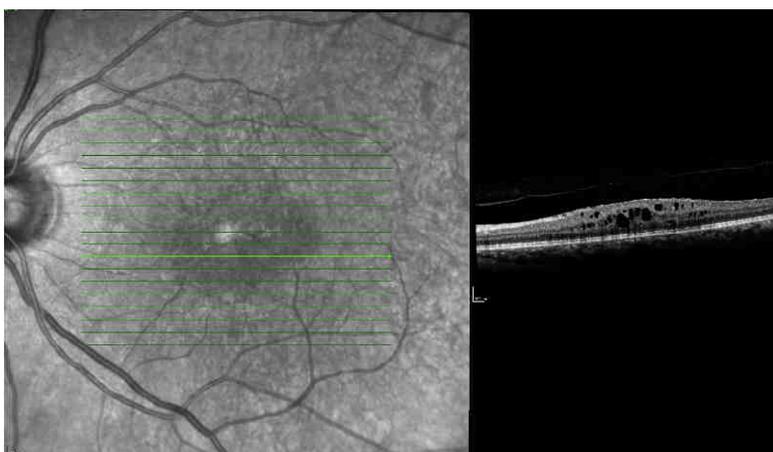


Figure 4 Œdème maculaire cystoïde

1.2.3.1.3 Décollement séreux rétinien (DSR)

Le DSR (Figure 5) correspond à l'accumulation de fluide, lame optiquement vide, entre la rétine neurosensorielle et les couches hyperréfléctives de l'épithélium pigmenté et de la choriocapillaire. Lorsqu'il est présent et associé à un OMC (Figure 6), il diminue la corrélation entre acuité visuelle et épaisseur maculaire centrale(26). Il est présent dès les premiers stades de l'œdème maculaire uvéitique, est associé à une moins bonne acuité visuelle et répond bien aux traitements anti-inflammatoires périoculaires ou systémiques usuels(27).

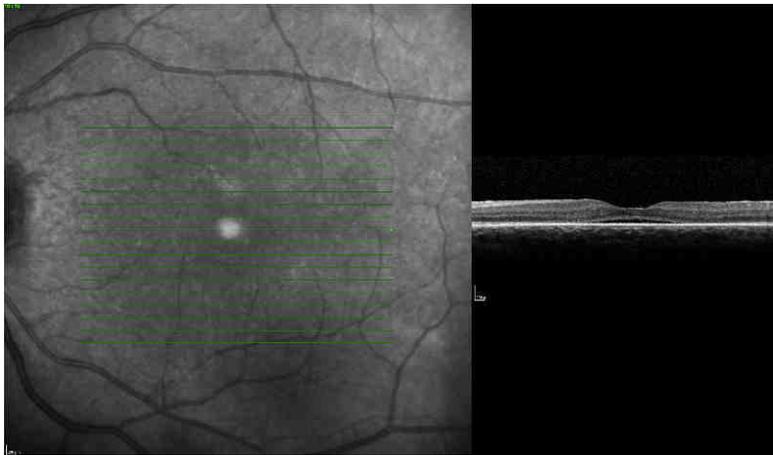


Figure 5 Décollement séreux rétinien

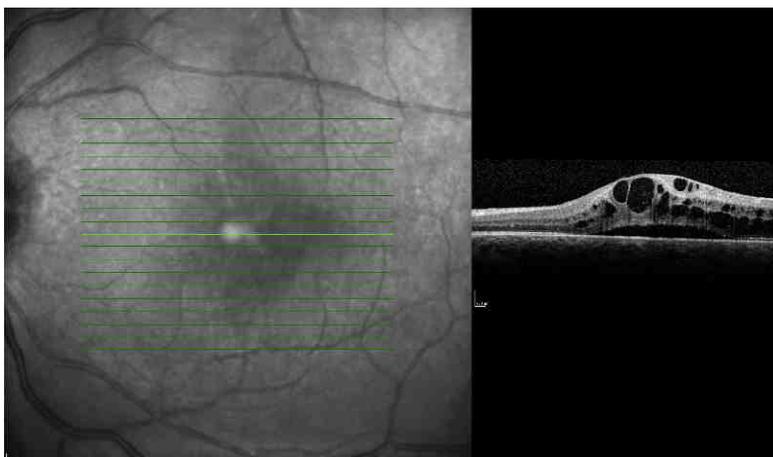


Figure 6 Décollement séreux rétinien associé à un œdème maculaire cystoïde

Sensible et reproductible, l'OCT permet de suivre les modifications anatomiques maculaires avec précision, corrélées à l'évolution de l'acuité visuelle. Il est ainsi l'examen de choix pour appréhender la prise en charge thérapeutique de l'œdème maculaire uvéitique.

1.2.3.2 Angiographie à la fluorescéine (AF)

L'AF était l'examen de référence pour dépister l'œdème maculaire infraclinique. Dans une série d'œdèmes maculaires uvéitiques analysant la corrélation entre l'OCT, l'AF et l'acuité visuelle, Markomickelakis retrouvait 86,8% d'examens concordants.

Si l'OCT a supplanté l'AF pour le dépistage, la qualification et quantification de l'œdème maculaire uvéitique, elle conserve une place de choix pour la mise en évidence d'autres anomalies inflammatoires rétiniennes et choroïdiennes menaçant le pronostic visuel : papillite, vascularite rétinienne parfoisocclusives, rétinites et choroïdites.

1.2.3.3 Autofluorescence rétinienne

Dans les yeux atteints d'œdème maculaire uvéitique confirmé par OCT et AF, Roesel retrouvait une augmentation de l'autofluorescence dans les 500µm centraux dans 59% des cas, parmi lesquels 10% présentaient une autofluorescence en pétales. Les anomalies de l'autofluorescence rétinienne sont corrélées à la présence d'œdème maculaire cystoïde dans les couches plexiformes externes et nucléaires internes et associées à une moins bonne acuité visuelle(28).

1.2.3.4 Micropérimétrie

Roesel retrouvait également une corrélation négative entre l'épaisseur maculaire centrale, les anomalies micropérimétriques et l'acuité visuelle(29).

1.3 Prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique

Il convient de distinguer le traitement de l'œdème maculaire uvéitique de celui de toute inflammation active associée qui impose un traitement anti-inflammatoire et/ou immunosuppresseur.

Il n'existe pas de prise en charge thérapeutique consensuelle de l'œdème maculaire uvéitique(30). De même, il n'existe pas de définition claire de l'œdème maculaire uvéitique «significatif», comme dans le diabète, permettant de comparer les différentes études.

De nombreuses hypothèses ont été formulées pour expliquer comment diverses pathologies peuvent être à l'origine d'œdème maculaire. L'hypothèse inflammatoire est basée sur l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires et du VEGF, au cœur de la dynamique de l'œdème maculaire uvéitique. Néanmoins, les mécanismes à l'origine de l'œdème maculaire uvéitique sont variés et peuvent s'associer : mécaniques, toxiques, inflammatoires. Ils doivent être pris en compte pour la prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique, le plus souvent médicale, parfois chirurgicale.

1.3.1 Chirurgie

Syndrome de traction vitréo-maculaire, générateur de trou lamellaire ou de trou maculaire de pleine épaisseur, et membrane épirétinienne compliquent parfois l'évolution des uvéites. La chirurgie d'un syndrome de traction vitréo-maculaire ou d'une membrane épirétinienne n'est pas systématique mais elle doit être envisagée si un œdème maculaire s'y associe, lorsque le traitement de l'inflammation n'a pas permis de restaurer un profil maculaire satisfaisant pour améliorer la fonction visuelle. Si le bénéfice de la chirurgie d'un syndrome de traction vitréo-maculaire est souvent constaté, l'intérêt de la chirurgie des membranes épirétiniennes est moins univoque.

Par ailleurs certaines études ont montré l'intérêt de la vitrectomie dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires(31–33).

1.3.2 Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

La chirurgie peut améliorer le pronostic des œdèmes maculaires uvéitiques mais le traitement de référence reste le traitement médical anti-inflammatoire.

Les AIS diminuent la concentration des médiateurs de l'inflammation et la production de VEGF et permettent ainsi la restauration d'une meilleure perméabilité vasculaire et la restauration des barrières hémato-rétiniennes.

1.3.2.1 AIS généraux

Utilisés en première intention, s'ils sont efficaces pour traiter l'uvéite à l'origine de l'œdème maculaire et réduire l'œdème maculaire uvéitique, les AIS généraux à fortes doses ne peuvent pas être utilisés au long cours. Il peut exister un certain degré de cortico-dépendance ou de cortico-résistance qui impose un traitement d'épargne cortisonée, souvent un immunosuppresseur, surtout s'il persiste une inflammation en plus de l'œdème maculaire.

1.3.2.2 AIS périoculaires

Les AIS périoculaires trouvent leur place dans le traitement de l'œdème maculaire uvéitique unilatéral ou bilatéral asymétrique. Ils sont moins rapidement efficaces que les AIS oraux sur la réduction de l'œdème maculaire cystoïde(34) mais permettent d'obtenir une rémission de l'œdème maculaire de quelques mois en attendant l'efficacité d'un éventuel traitement de fond.

1.3.2.3 AIS intravitréens

Sous forme d'injections intravitréennes (IVT) de triamcinolone, les AIS intravitréens ont été largement utilisés. Ils permettaient la réduction de l'œdème maculaire uvéitique, mais au prix d'hypertonies cortisonées parfois sévères, de cataractes sous-capsulaires postérieures chez des patients uvéitiques souvent jeunes, et surtout parfois d'une absence de récupération visuelle après des IVT répétées, vraisemblablement en raison des effets rétinotoxiques de l'alcool benzylique, conservateur de la triamcinolone commercialisée en France.

D'autres molécules intravitréennes sont disponibles aujourd'hui : l'implant relargable de fluorocinolone et l'implant de 700µg de dexaméthasone, plus sûr et efficace à trois mois sur l'œdème maculaire uvéitique d'origines diverses(35).

L'efficacité et la tolérance relatives de ces différentes stratégies péri- et intraoculaires restent à évaluer.

1.3.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Favorisant le pompage des liquides réiniens vers la choroïde, l'acétazolamide s'est avéré efficace, à de faibles doses, pour le traitement d'œdèmes maculaires uvéitiques quiescents, i.e. sans inflammation chronique active associée(36) et pour résorber des décollements séreux réiniens associés aux œdèmes maculaires uvéitiques(37).

1.3.4 Anti-VEGF

Les anti-VEGF ont été évalués dans l'œdème maculaire uvéitique. Le VEGF joue un rôle central dans l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire, impliquées dans la genèse de l'œdème maculaire, quelque soit son origine. Les anti-VEGF se sont révélés efficaces, mais pour de courtes durées(38–40).

1.3.5 Octréotide

Petit neuropeptide produit par le système nerveux central où il agit comme un neurotransmetteur, l'octréotide serait sécrété par les cellules réiniennes(41). Il agirait en bloquant la sécrétion locale et générale de l'hormone de croissance, de l'*insulin-like growth factor* et du VEGF. Il s'est révélé efficace dans 7 œdèmes maculaires uvéitiques sur 9(42).

1.3.6 Immunosuppresseurs

Sreekatam a évalué les pratiques expertes des membres de l'*International Uveitis Study Group* face à l'œdème maculaire uvéitique(43). Après la corticothérapie orale, administrée dans 87% des cas, les traitements de deuxième ligne étaient : le méthotrexate (39%), suivi de la ciclosporine (24%), de l'azathioprine (17%) et du mycophénolate mofétil (7%). Quelque soit l'immunosuppresseur utilisé, son effet sur l'œdème maculaire uvéitique est retardé, parfois jusqu'au sixième voire douzième mois de traitement. Il doit être poursuivi suffisamment longtemps avant d'être considéré comme inefficace.

1.3.6.1 Méthotrexate

Il s'agit d'un anti-métabolite administré par voie générale, orale ou sous-cutanée, le plus souvent utilisé à visée d'épargne cortisonique pour contrôler l'inflammation oculaire.

Il a également été utilisé pour la prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique dans de petites séries par voie intravitréenne, où il s'est avéré efficace et sûr(44,45). Ces résultats sont intéressants mais ne concernent qu'un nombre limité de patients : ils ne permettent pas de généraliser la pratique des IVT de méthotrexate pour traiter l'œdème maculaire uvéitique.

1.3.6.2 Ciclosporine

Le contrôle de l'inflammation oculaire avec la ciclosporine s'est révélé modeste(46). Elle est bien tolérée par la majorité des patients mais sa toxicité chez les patients de plus de 55 ans doit lui faire préférer d'autres agents immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

1.3.6.3 Azathioprine et mycophénolate mofétil

De même, l'azathioprine s'est montré modérément efficace dans le contrôle de l'inflammation oculaire et le degré d'épargne cortisonique(47).

Quant au mycophénolate mofétil, il a été utilisé avec succès dans le traitement des uvéites, notamment la chorioretinopathie de Birdshot(48). Neri a évalué son efficacité sur

l'œdème maculaire uvéitique avec des résultats anatomiques et fonctionnels encourageants(49).

1.3.7 Biothérapies immunomodulatrices

Le mode d'action des immunomodulateurs sur l'œdème maculaire uvéitique n'est pas totalement élucidé. Le caractère réfractaire de certains œdèmes maculaires uvéitiques aux traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs usuels laisse penser que le mécanisme sous-jacent de l'œdème maculaire uvéitique chronique n'est pas seulement inflammatoire mais qu'il est également probablement lié à des altérations plus diffuses des barrières hémato-rétiniennes.

1.3.7.1 *Anti-TNF- α*

Le TNF- α , cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules T et les macrophages activés, induit la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires, stimule la prolifération de certaines cellules inflammatoires et déclenche l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales. Il participe ainsi à la rupture des barrières hémato-rétiniennes et est responsable d'œdème maculaire dans certains modèles animaux.

L'efficacité des anti-TNF- α a été démontrée à de multiples reprises dans la prise en charge des uvéites, notamment de l'œdème maculaire uvéitique(50–52). Ils représentent une alternative intéressante aux AIS et immunosuppresseurs usuels. Cependant, ils doivent être utilisés avec prudence : certains effets indésirables peuvent être graves. Ils induisent une plus grande susceptibilité aux infections, notamment tuberculeuses, respiratoires et gastro-intestinales, comme la réactivation d'une hépatite B. Ils sont également responsables de pathologies dysimmunitaires : dermatite atopique, rash cutané, hypersensibilités de type I, II et III, réaction *lupus-like* et exacerbation de sclérose en plaques. Ils peuvent plus rarement être

à l'origine de pathologies thromboemboliques, cardiaques et tumorales, notamment lymphomateuses et cutanées(53).

1.3.7.2 Interférons (IFN)

En 1985, Gillies(54) a démontré in vitro que l'IFN- α 2b, proche de l'IFN- α 2a, améliorait la fonction de barrière de l'endothélium rétinien bovin. Il augmentait les résistances électriques de la monocouche de cellules endothéliales des capillaires rétiens bovins, diminuait leur perméabilité à l'inuline et améliorait leur différenciation morphologique, ce que ne faisait pas l'IFN- γ . Il a émis l'hypothèse que l'IFN- α pouvait avoir une certaine efficacité dans les pathologies caractérisées par une perméabilité endothéliale anormale.

1.3.7.2.1 Histoire et principales propriétés

Premières cytokines découvertes en 1957 par Isaac et Lindenmann(55), les interférons sont sécrétés en réponse à une infection virale pour servir de lien communicatif entre les cellules du système immunitaire et « interférer » avec l'infection(56).

Ils suscitent une attention particulière en raison de leurs effets variés(57), essentiellement au cours de l'immunité innée (seul l'IFN- γ appartient également à l'immunité adaptative). En plus d'une forte activité anti-virale, ils ont des effets pro- ou antiapoptotiques, antiprolifératifs et immunomodulateurs et sont donc impliqués dans la croissance tumorale, la tolérance immunitaire et le développement de certaines pathologies auto-immunes telles que la sarcoïdose(58,59). Par ailleurs, leur utilisation dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes comme la sclérose en plaques semble efficace(60). Ils jouent donc un double rôle : une fonction immunomodulatrice et dans l'auto-immunité.

Glycoprotéines de bas poids moléculaire, l'action immunomodulatrice des IFN passe par le biais de leur fixation à un récepteur spécifique, unique pour les IFN de type I et multiples pour l'IFN- γ (61).

1.3.7.2.2 Grandes familles d'IFN

1.3.7.2.2.1 Des IFN de type I

Les IFN de type I regroupent plusieurs protéines appelées IFN- α et une protéine unique, l'IFN- β . Théoriquement, toutes les cellules peuvent produire des IFN de type I dès les premières étapes de la réponse immunitaire mais la source principale d'IFN- α est constituée des cellules présentatrices des antigènes, et surtout des cellules dendritiques plasmacytoïdes. A l'inverse, l'IFN- β est produit par de nombreux types cellulaires, notamment les fibroblastes(61). Les IFN- α et l'IFN- β se lient aux mêmes récepteurs de la surface cellulaire et induisent des réponses biologiques similaires. Les IFN de type I inhibent la réplication virale, augmentent la capacité lytique des cellules NK (*Natural Killer*), augmentent l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité sur les cellules infectées par des virus et stimulent le développement des lymphocytes TH1, en particulier chez l'Homme(56).

1.3.7.2.2.2 Un IFN de type II

L'IFN- γ ou IFN de type II est produit par les lymphocytes T et les cellules NK. Sa principale fonction est d'activer les macrophages dans les réponses immunitaires innée et adaptative. Il a une action faiblement anti-virale par rapport aux IFN de type I(56).

1.3.7.2.3 Utilisation des IFN en médecine

L'inflammation intraoculaire, parfois dévastatrice pour la fonction visuelle, peut être réfractaire à tout traitement AIS et/ou immunosuppresseur conventionnel et justifie l'utilisation de biothérapies telles que les IFN. Aucun IFN n'a l'AMM (Autorisation de Mise sur Marché) dans une indication ophtalmologique mais leur utilisation dans d'autres pathologies permet de mieux connaître leurs effets et d'envisager leur utilisation.

La Haute Autorité de Santé reconnaît leur utilisation comme anti-néoplasiques, immunomodulateurs et immunostimulants.

1.3.7.2.3.1 IFN- α

Les IFN- α sont utilisés pour leurs propriétés anti-virales dans le traitement des hépatites C et B. Ils sont également employés en combinaison thérapeutique pour traiter certaines hémopathies malignes (leucémie à tricholeucocytes, leucémie myéloïde chronique, lymphomes) et certaines tumeurs solides (rein, mélanomes).

Utilisés depuis de nombreuses années, notamment en hépatologie, à des doses élevées et prolongées, les IFN- α se sont révélés être des molécules efficaces et sûres, avec peu d'effets indésirables, infectieux ou néoplasiques notamment.

Il existe actuellement deux types d'INF- α utilisés en thérapeutique.

1.3.7.2.3.1.1 IFN- α non pégylés

- Interféron alphacon-1 (Infergen®) : il n'est plus commercialisé en France depuis 2006 en raison de son conditionnement et de sa présentation peu pratiques,
- IFN- α 2a (Roféron®) : hépatite C,
- IFN- α 2b (IntronA®) : hépatite C.

La pharmacocinétique des IFN- α 2a connaît une grande variabilité inter-individuelle. Administrés par voie orale, ils sont rapidement détruits par les protéases digestives ; par voie intraveineuse, les concentrations sériques efficaces sont rapidement atteintes mais l'élimination est également très rapide. La voie d'administration la plus appropriée est la voie sous-cutanée : elle permet d'obtenir une biodisponibilité apparente supérieure à 80% et une demi-vie de 4 à 9 heures. La pharmacocinétique est la même pour des injections sous-cutanées 2 fois par jour, 1 fois par jour ou 3 fois par semaine. La posologie usuelle des INF- α 2a varie de 3 à 6MUI 3 fois par semaine, jusqu'à 9MUI 3 fois par semaine dans certaines indications. L'élimination de l'IFN- α 2a est principalement rénale, l'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme accessoires. Aucune adaptation rénale n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal. Après un mois de traitement, on observe un phénomène cumulatif, plus marqué chez l'insuffisant rénal, au profit d'une efficacité plus longue et moins fluctuante(62). Après administration systémique, l'IFN- α 2a diffuse bien dans le cœur, les poumons, le foie, le rein, mais très peu dans le cerveau et sa diffusion dans l'œil est peu connue(62).

1.3.7.2.3.1.2 IFN- α pégylés

- PegIFN- α 2a (Pégasys®),
- PegIFN- α 2b (Viraféron®).

La pégylation consiste en l'adjonction d'un radical poly-éthylène-glycol qui augmente la taille, le poids moléculaire et la demi-vie de la molécule d'IFN afin d'obtenir des concentrations sériques plus élevées, plus prolongées et plus régulières. Par ailleurs, la pégylation réduirait les taux d'anticorps neutralisants.

Administré par voie sous-cutanée 1 fois par semaine, la dose usuelle du PegIFN- α 2b est fixe et de 180 μ g/semaine et celle du PegIFN- α 2a est de 1,5 μ g/kg/semaine.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des IFN- α pégylés dans la prise en charge des hépatites C, associés à la ribavirine. Certaines d'entre elles ont montré une supériorité en terme d'efficacité du PegIFN- α 2a par rapport à PegIFN- α 2b, sans différence de tolérance(63,64). En revanche, il existe peu d'études comparatives entre les IFN- α pégylés et non pégylés(65).

1.3.7.2.3.2 INF- β

L'IFN- β 1a (Avonex® et Rébif®) et l'IFN- β 1b (Bétaféron®) ont l'AMM dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques.

Ils sont administrés par voie sous-cutanée : 30 μ g 3 fois par semaine pour l'Avonex®, 22 à 44 μ g 3 fois par semaine (après une phase d'augmentation progressive des doses) pour le Rébif® et 250 μ g tous les 2 jours pour le Bétaféron®.

1.3.7.2.3.3 INF- γ

L'IFN- γ pourrait réduire la fréquence des infections dans les granulomatoses chroniques septiques ou chez les patients atteints d'ostéoporose maligne sévère. Il est également indiqué pour traiter la fibrose pulmonaire.

L'INF- γ 1b (Imukin®) est administré par voie sous-cutanée à des doses de 1,5 μ g/kg (surface corporelle < 0,5m²) ou 50 μ g/m² (surface corporelle > 0,5m²) ou à dose fixe de 200 μ g 3 fois par semaine dans la fibrose pulmonaire (après une phase d'augmentation progressive des doses).

1.3.7.2.3.4 INF et AIS ou immunosuppresseurs

Il semblait admis que les AIS associés à l'IFN devaient être utilisés à très faible dose et que les immunosuppresseurs devaient être évités car ces molécules diminuaient la quantité

de NF- κ B (*Nuclear factor-kappa B*), lui-même activé par l'IFN pour protéger les cellules de l'apoptose(66) et régulateur de la sensibilité des cellules vis-à-vis de l'IFN et de son activité anti-virale(67). Néanmoins, ce dogme a été récemment remis en cause par plusieurs auteurs combinant AIS et IFN, ou immunosuppresseurs et IFN(68,69). Certaines données de la littérature suggèrent que les AIS et les immunosuppresseurs réduiraient la survenue d'anticorps anti-IFN(70) et ainsi amélioreraient la réponse à l'IFN.

1.3.7.2.4 Interférons en ophtalmologie

Elle sera détaillée dans la discussion.

2 Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance objectives et subjectives des IFN- α dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires non infectieux suivis dans les services d'ophtalmologie et de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes de mars 2006 à mai 2012 et de comparer les deux IFN- α utilisés : l'IFN- α 2a (Roféron®) et le PegIFN- α 2b (Viraféron®).

3 Matériel et méthodes

3.1 Sujets

3.1.1 Modalités de recrutement

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur 34 patients réalisée entre mars 2006 et mai 2012 dans le service d'ophtalmologie du CHU de Nantes

3.1.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Œdème maculaire : épaissement maculaire diffus ou périfovéolaire et/ou œdème maculaire cystoïde ou diffus et/ou décollement séreux rétinien,
- D'origine inflammatoire : uvéite antérieure, intermédiaire, postérieure ou panuvéite, ou inflammation post-opératoire (Irvine-Gass),
- Réfractaire : résistant à un traitement AIS général et/ou péri- ou intraoculaire et/ou à une ou plusieurs lignes d'immunosuppresseurs généraux,
- Traités par IFN- α : IFN- α 2a (Roféron®) ou PegIFN- α 2b (Viraféron®).

3.1.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Uvéites infectieuses,
- Uvéites « actives » pour lesquelles une autre manifestation inflammatoire nécessitait un traitement anti-inflammatoire, comme une hyalite active, une vascularite ou une papillite évolutive.

3.2 Matériel

3.2.1 Les interférons- α

3.2.1.1 Roféron® (R)

Il s'agit d'un IFN- α 2a administré en ambulatoire par une infirmière à domicile par voie sous-cutanée à raison d'une injection de 3, 2 ou 1,5 MUI 3 à 1 fois par semaine, précédée d'1g de paracétamol 1h avant.

3.2.1.2 Viraféron® (V)

Il s'agit d'un PegIFN- α 2b administré en ambulatoire par une infirmière à domicile par voie sous-cutanée à raison d'une injection de 100 à 50 μ g 1 fois par semaine, précédée d'1g de paracétamol 1h avant.

3.2.2 Mesure de l'acuité visuelle (AV)

L'AV de loin recueillie était une AV décimale. Elle a été convertie en logMAR (*Minimum Angle of Resolution*) pour l'analyse statistique(71).

$$\text{AV logarithmique} = -\log_{10}(\text{AV décimale})$$

Les valeurs d'acuité visuelle semi-quantitatives ont été converties comme suit : « compte les doigts » = 0,0025, « voit bouger la main » = 0,0020, « perception lumineuse » = 0,0016, « pas de perception lumineuse » = 0,0013(72,73).

3.2.3 OCT et mesure de l'épaisseur maculaire centrale (EMC)

Deux OCT ont été utilisés pour la mesure de l'EMC : l'OCT Stratus 3, Zeiss®, puis à partir de 2009, l'OCT Spectralis, Heidelberg®. La valeur d'EMC recueillie était celle des 1000µm centraux sur le *mapping*. 70µm ont été ajoutés aux valeurs mesurées par l'OCT Stratus 3, Zeiss® afin de pouvoir comparer les données mesurées par les deux OCT(55).

L'EMC micrométrique a été convertie en EMC logarithmique (logSD-OCT) pour l'analyse statistique, considérant que l'EMC normale était de 250µm(74).

$$\text{EMC logarithmique} = \log_{10}(\text{EMC micrométrique}/250)$$

En effet, l'utilisation d'une échelle logarithmique pour l'analyse des variations d'EMC fournit une distribution des EMC plus normale et rejoint la distribution des AV logarithmiques. Certaines études ont montré que la transformation logarithmique de l'EMC permettait d'avoir une meilleure idée de l'AV(74,75).

Nos résultats d'EMC ont été exprimés en µm et en logSD-OCT afin de pouvoir être comparés à ceux de la littérature.

3.3 Procédures et interventions

3.3.1 A partir du dossier médical

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies à partir du dossier médical ophtalmologique du CHU de Nantes :

- Identité et coordonnées : identifiant, nom, prénom, date de naissance, sexe, coordonnées postales et téléphoniques ;
- Caractéristiques de l'œdème maculaire :
 - Etiologie présumée ou certaine,
 - Traitements antérieurs : AIS généraux, péri- ou intraoculaires, immunosuppresseurs, autres (acétazolamide, IVT d'anti-VEGF),
 - Début de l'œdème maculaire : date connue ou présumée : en cas de patient adressé sans date connue, la date attribuée était celle de la consultation précédée de 30 jours,
 - Latéralité et côté étudié : en cas d'œdème maculaire bilatéral, l'œil étudié était celui dont l'EMC était la plus élevée, ou l'œil potentiellement fonctionnel chez les patients monophthalmes ;
- A J0, M1, M3, M6, M12, à l'arrêt de l'IFN- α et lors de la dernière consultation au CHU de Nantes :
 - Date,
 - IFN- α : molécule, dose,
 - AV de loin,
 - EMC en μm ,
 - Effets indésirables (EI) ;
 - Le recueil des données pour les patients ayant reçu une molécule puis l'autre a été fait pour les deux molécules ;

- Cause de l'arrêt :
 - Œdème maculaire considéré comme « guéri », i.e. ne nécessitant plus de traitement pour une durée indéterminée,
 - Effet indésirable bénin, effet indésirable grave ou syndrome dépressif ;
- Survenue d'une récurrence :
 - Elle a été définie comme la réapparition d'un œdème maculaire nécessitant la reprise d'un IFN- α , d'un traitement immunosuppresseur ou d'un AIS général à une dose supérieure à 10mg/j.
 - En cas de récurrence, la date, la prise d'IFN- α (molécule et dose) et le(s) traitement(s) de la récurrence ont été notés.
- Potentiel fonctionnel : les yeux considérés comme n'ayant aucun espoir de récupération, même minime, ont été répertoriés ; l'absence d'espoir de récupération étant défini comme l'assèchement complet de l'œdème maculaire sans amélioration fonctionnelle par destruction des photorécepteurs.

3.3.1 Questionnaire des effets indésirables subjectifs

Le recueil des effets indésirables subjectifs a été réalisé rétrospectivement auprès des patients entre mai et juillet 2012 via un questionnaire d'une feuille (Figure 7) :

- Rempli en consultation par le patient, parfois aidé d'un accompagnant, en cas de visite au mois de mai 2012,
- Ou envoyé au domicile de tous les autres patients le 25 juin 2012 (accompagné d'une lettre explicative (Figure 8) et d'une enveloppe pré-adressée et pré-timbrée),
- Ou rempli par téléphone par moi-même en cas de non réception du questionnaire (un à trois appels par patient un soir de semaine, de 19 à 21h30).

La date de recueil, pour le calcul du délai entre le recueil des EI et l'arrêt du traitement par IFN- α , a été fixée au 27 juin 2012 (date d'envoi + 2 jours).

TOLERANCE SUBJECTIVE DES INTERFERONS

Nom : Prénom : Date de naissance :

Date :

Si vous ne savez pas répondre à l'une des 7 questions, ce n'est pas un problème, notez « ? »

1. Sous interféron (Roféron ou Viraféron), aviez-vous :

- Syndrome pseudo-grippal : oui non
 - Si oui : Était-il soulagé par la prise de paracétamol ?
Totalemt Partiellement Pas du tout
- Fatigue : oui non
- Fièvre : oui non
- Douleurs musculaires : oui non
- Lassitude : oui non

- Perte d'appétit : oui non
- Nausées : oui non
- Vomissements : oui non
- Troubles du transit : oui non

- Humeur dépressive : oui non
- Autre trouble psychiatrique : oui non

- Tremblements : oui non
- Vertiges : oui non
- Somnolence : oui non
- Troubles de mémoire : oui non
- Fourmillements de extrémités : oui non

- Rougeur au point d'injection : oui non

- Malaise: oui non
- Palpitations: oui non

- Perte de cheveux : oui non
- Sécheresse de la peau et/ou des muqueuses : oui non
- Psoriasis : oui non

2. Avez-vous arrêté le traitement en raison d'un ou plusieurs effets indésirables ?

Oui non

Si oui : le(s)quel(s) :

3. Pour votre vue, ce traitement a-t-il été :

Inefficace Partiellement efficace Efficace

4. Sur le plan général, comment avez-vous supporté ce traitement ?

Très mal Moyennement Bien

1/2

Figure 7 Questionnaire envoyé au patient 1/2

TOLERANCE SUBJECTIVE DES INTERFERONS

Nom : Prénom : Date de naissance :

Date :

5. Seriez-vous prêts à reprendre ce traitement ?

Oui non

Si non : pourquoi :

6. A quelle dose le traitement a-t-il été LE PLUS MAL toléré ?

Roféron : 3 injections par semaine 2 injections par semaine 1 injection par semaine

Viraféron : 100µg par semaine 80µg par semaine 50µg par semaine

7. Si vous avez eu du Roféron et du Viraféron, lequel avez-vous le MIEUX toléré ?

Roféron Viraféron

Figure 7 Questionnaire envoyé au patient 2/2

CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE

Pr Michel WEBER
Chef de Service
Secrétariat : 02.40.08.36.56

Pr Alain PECHEREAU
Secrétariat : 02.40.08.36.67

Praticiens Hospitaliers
Dr Françoise OGER-LAVENANT
Secrétariat : 02.40.08.36.68

Dr Bertrand VABRES
Secrétariat : 02.40.08.36.14

Dr Olivier LEBRETON
Secrétariat : 02.40.08.36.58

Assistantes Chefs de Clinique
Dr G. Le Meur, Dr L. ORIGNAC

Anesthésistes
Dr P. GRIVAUX, Dr C. LUCAS
Dr A.M. LOUBOUTIN, Dr C. POPULAIRE

Strabismes / Ophtalmopédiatrie
Pr A. Pichereau, Dr F. Oger-Lavenant
Dr G. Le Meur

Maladies génétiques ophtalmologiques
Dr G. Le Meur

Chirurgie réfractive/Greffes de cornée
Dr B. Vabres, Dr L. ORIGNAC

Pathologies cornéo-conjonctivales
Dr B. Vabres, Dr L. ORIGNAC

Uvêtes
Pr M. Weber, Dr O. Lebreton,
Rétine médiale (DMA, diabète,...)
Pr M. Weber, Dr O. Lebreton, Dr G. Le Meur
Dr P. Le Gac, Dr C. Cappelli, Mr. A. Vallès

Chirurgie vitréo-rétinienne
Pr M. Weber, Dr O. Lebreton

Pathologies Orbito-palpébrale
Dr B. Vabres, Dr L. ORIGNAC

Glaucome
Dr L. ORIGNAC

Lentilles de Contact
Dr M. Brisard, Dr M.N. George

Urgences rétiniennes médicales et chirurgicales
FAX : 02.40.08.46.50

Pour toutes autres agences
FAX : 02.40.08.46.50

CONSULTATIONS & NOB
Secrétariat : 02.40.08.34.01 / Fax : 02.40.08.46.50
Infirmières : 02.40.08.34.05
Orthoptie : 02.40.08.34.17
Cadre de santé : 02.40.08.34.20

Nantes, le 25 juin 2012

Madame, Monsieur,

Vous avez été (êtes) traité par le Professeur Weber par interféron (Roféron et/ou Viraféron).

Nous évaluons actuellement l'efficacité et la tolérance de ce traitement.

Pourriez-vous remplir le questionnaire ci-joint : « *Evaluation de la tolérance générale sous interféron* » et nous les réadresser (enveloppe jointe) ?

Il s'agit de questionnaires rétrospectifs. Si vous n'êtes plus sous interféron, les réponses concernent la période où vous étiez encore sous interféron.

Je vous remercie de votre participation, reste à votre entière disposition pour des renseignements complémentaires et vous prie d'agréer mes sincères salutations.

Chloé Turpin

Pr Weber

chloeturpin@yahoo.fr
06 87 74 30 73

Figure 8 Lettre jointe au questionnaire

3.4 Analyse des données

3.4.1 Choix de la molécule pour l'analyse

Pour les patients ayant reçu les deux molécules :

- La première reçue (IFN- α à J0) a été prise en compte pour l'analyse globale et comparative inter-individuelle de l'efficacité et de la tolérance, sauf pour l'analyse des doses aux différents moments du recueil (dose à Mx en fonction de l'IFN- α à Mx et non à J0) et pour l'analyse de la cause de l'arrêt (en fonction de l'IFN- α à l'arrêt).
- Les données de la deuxième molécule n'ont été prises en compte que pour la comparaison intra-individuelle de l'efficacité. Les données du groupe R postérieures au délai entre la prise de R et la prise de V ont été supprimées afin de pouvoir comparer les deux molécules.

3.4.2 Classes

Certaines données ont été classées.

3.4.2.1 Classes d'acuité visuelle

- AV supérieure à 5/10 : $AV < 0,3\log\text{MAR}$;
- Gains d'AV :
 - D'au moins 3 lignes : $\leq -0,3\log\text{MAR}$,
 - De plus d'1 ligne mais de moins de 3 lignes : $< -0,1$ et $> -0,3\log\text{MAR}$,
 - Amélioration fonctionnelle : $< 0\log\text{SD-OCT}$.

3.4.2.2 Classes d'épaisseur maculaire centrale

- EMC inférieure à $320\mu\text{m}$;
- Réduction d'EMC :
 - D'au moins 3 lignes : $\leq -0,3\log\text{SD-OCT}$,
 - De plus d'1 ligne mais de moins de 3 lignes : $< -0,1$ et $> -0,3\log\text{SD-OCT}$,

- Amélioration fonctionnelle : < 0logSD-OCT.

3.4.2.3 Classes d'effets indésirables

3.4.2.3.1 Par gravité

- EI Graves : malaise syncopal, cytopénie, dysthyroïdie ;
- Syndrome dépressif ;
- EI bénins : tous les autres EI.

3.4.2.3.2 Par type

- Généraux,
- Neurologiques,
- Psychiatriques,
- Digestifs,
- Réaction au point d'injection,
- Cardiovasculaires,
- Cutanéomuqueux.

3.4.3 Outils informatiques

L'ensemble des données a été consigné dans un fichier Excel® puis transféré dans le logiciel JMP® pour l'analyse statistique.

3.4.4 Données manquantes

Les données manquantes ont été prises en compte en tant que telles, sauf pour l'analyse des EI du dossier et du questionnaire classés par type pour chaque patient : la survenue d'un type d'EI, n'étant pas précisée dans le dossier médical et/ou dans le questionnaire, a été considérée comme négative.

3.4.5 Tests statistiques

Ont été utilisés les tests suivants :

- Pour l'analyse inter-individuelle :
 - Valeurs quantitatives continues : test de Wilcoxon bilatéral,
 - Valeurs qualitatives : test de Fischer,
 - Test des probabilités : test du Khi 2 ;
- Pour l'analyse intra-individuelle : test de Wilcoxon bilatéral basé sur les rangs.

3.4.6 Seuil de significativité

La valeur p qui marquait la significativité d'une différence était de 0,05 (*dans les tableaux).

3.4.7 Présentation des résultats

Chaque case des tableaux qui suivent sera présentée comme ci-dessous :

Médiane	[min – max]
Moyenne	± Ecart type ; n
	p

4 Résultats

4.1 Caractéristiques des patients à l'inclusion (J0)

4.1.1 Caractéristiques démographiques

4.1.1.1 Age

4.1.1.1.1 Total

L'âge moyen au début du traitement par IFN- α était de $58,8 \pm 15,4$ ans.

La médiane des âges était de 58,6 [22,5 – 84,6] ans.

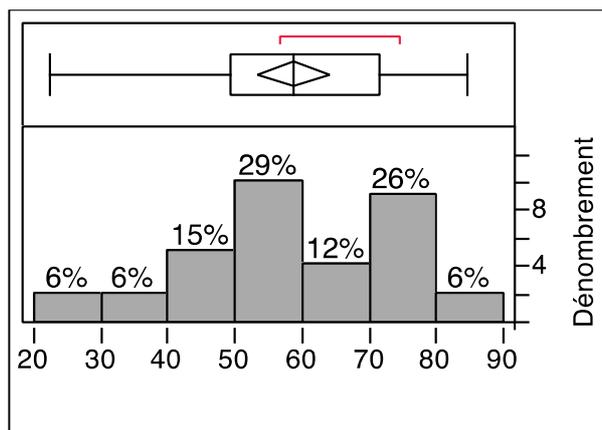


Figure 9 Age (années) à J0 des patients sous IFN- α – 34 patients

4.1.1.1.2 Groupe R – Roféron®

L'âge moyen au début du traitement par R était de $58,9 \pm 15,1$ ans.

La médiane des âges était de 57,8 [24,9 – 84,6] ans.

4.1.1.1.3 Groupe V – Viraféron®

L'âge moyen au début du traitement par V était de $58,5 \pm 16,8$ ans.

La médiane des âges était de 59,5 [22,5 – 83,7] ans.

4.1.1.1.4 Comparaison des groupes R et V

Il n'a pas été retrouvé de différence significative d'âge au début du traitement par IFN- α entre les groupes R et V.

4.1.1.2 Sexe

Parmi les 34 patients inclus et dans le groupe V, il y avait significativement plus de femmes que d'hommes.

Tableau 1 Répartition des sexes des patients à J0

Sexe	Total		R		V		R-V
	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
Femmes	24	0,71588	15	0,62500	9	0,90000	p=0,2153
Hommes	10	0,29411	9	0,37500	1	0,10000	
Total	34	1,00000	24	1,00000	10	1,00000	
		p=0,0148*		p=0,2182		p=0,0067*	

4.1.2 Caractéristiques de l'œdème maculaire

4.1.2.1 Etiologie présumée

Parmi les 34 œdèmes maculaires uvéitiques inclus, de même que dans les groupes R et V, les étiologies les plus fréquentes étaient:

- Chorioretinopathie de Birdshot,
- Uvéite intermédiaire,
- Panuvéite,

Sans différence significative entre les groupes R et V.

Tableau 2 Répartition des étiologies présumées de l'œdème maculaire à J0

Etiologies	Total		R		V		R-V
	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
Chorioretinopathie de Birdshot	8	0,23529	7	0,29167	1	0,10000	
Uvéite intermédiaire	8	0,23529	5	0,20833	3	0,30000	
Panuvéite	5	0,14706	2	0,08333	3	0,30000	
Uvéopapillite	4	0,11765	2	0,08333	2	0,20000	
Uvéite postérieure	2	0,05882	2	0,08333	0	0	
Syndrome d'Irvine-Gass	2	0,05882	2	0,08333	0	0	
Œdème maculaire isolé	2	0,05882	1	0,04167	1	0,10000	
Choroïdite multifocale	1	0,02941	1	0,04167	0	0	
Sarcoïdose	1	0,02941	1	0,04167	0	0	
Uvéite liée à l'antigène HLA B27	1	0,02941	1	0,04167	0	0	
Total	34	1,00000	24	1,00000	10	1,00000	p=0,3896

4.1.2.2 Traitements antérieurs

4.1.2.2.1 Première de ligne de traitement : AIS généraux et/ou péri- intraoculaires

Tous les 34 patients inclus avaient reçus AIS avant d'être traités par IFN- α : 29 par voie générale, 15 par voie péri- ou intraoculaires (5 n'avaient reçu que des AIS péri- ou intraoculaires).

Tableau 3 Répartition des traitements antérieurs à J0 – première ligne d’AIS généraux

AIS généraux	n	Prob.	R-V
0	5	0,14706	
AIS oraux	29	0,85294	
Total	34	1,00000	p=0,6058

Tableau 4 Répartition des traitements antérieurs à J0 – première ligne d’AIS péri- ou intraoculaires

AIS péri- ou intraoculaires	n	Prob.	R-V
0	19	0,55882	
Injection sous-conjonctivale de dexaméthasone	1	0,02941	
Injection latéro-bulbaire de triamcinolone	1	0,02941	
Injection sous-conjonctivale de triamcinolone	7	0,20588	
Injection intravitréenne de triamcinolone	6	0,17647	
Total	34	1,00000	p=0,2641

4.1.2.2.2 Deuxième, troisième ligne : traitements immunosuppresseurs ou autres traitements

Avant l’initiation de l’IFN- α , 21 patients avaient reçu une deuxième ligne de traitement et 7 une troisième ligne.

Tableau 5 Répartition des traitements antérieurs à J0 – deuxième ligne

2 ^{ème} ligne de traitement : immunosuppresseurs ou autres	n	Prob.	R-V
0	13	0,38235	
Méthotrexate	5	0,14706	
Azathioprine	7	0,20588	
Ciclosporine	2	0,05882	
Acétazolamide	7	0,20588	
Total	34	1,00000	p=0,6980

Tableau 6 Répartition des traitements antérieurs à J0 – troisième ligne

3 ^{ème} ligne : immunosuppresseurs ou autres	n	Prob.	R-V
0	27	0,79412	
Méthotrexate	1	0,02941	
Azathioprine	2	0,05882	
Mycophénolate mofétil	1	0,02941	
LUX*	1	0,02941	
IVT anti-VEGF	1	0,02941	
Chirurgie membrane épirétinienne	1	0,02941	
Total	34	1,00000	p=0,2116

* Protocole de recherche clinique : forme orale de la ciclosporine, inhibiteur de la calcineurine

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V pour chaque ligne de traitement antérieur.

La patiente atteinte de sarcoïdose avait reçu de l'azathioprine, puis l'une des molécules de *Lux** puis du méthotrexate avant l'instauration de l'IFN- α .

4.1.2.3 Durée d'évolution de l'œdème maculaire à J0

4.1.2.3.1 Total

La durée moyenne d'évolution de l'œdème maculaire au début du traitement par IFN- α était de $30,0 \pm 38,3$ mois.

La durée médiane d'évolution de l'œdème maculaire était de 12,1 [0,9 – 134,5]mois.

4.1.2.3.2 Groupe R – Roféron®

La durée moyenne d'évolution de l'œdème maculaire au début du traitement par R était de $22,0 \pm 31,7$ mois.

La durée médiane d'évolution de l'œdème maculaire était de 9,2 [0,9 – 129,6] mois.

4.1.2.3.3 Groupe V – Viraféron®

La durée moyenne d'évolution de l'œdème maculaire au début du traitement par V était de $49,1 \pm 47,5$ mois.

La durée médiane d'évolution de l'œdème maculaire était de 28,7 [1,5 – 134,5] mois.

4.1.2.3.4 Comparaison des groupes R et V

Il n'a pas été retrouvé de différence significative d'ancienneté de l'œdème maculaire à J0 entre les groupes R et V ($p=0,0821$).

4.1.2.4 AV et EMC à J0

L'AV logarithmique, l'EMC micrométrique et l'EMC logarithmiquemoyennes à J0 étaient respectivement :

- Pour tous les patients : de 0,55logMAR, 517 μm et 0,33logSD-OCT,
- Pour le groupe R : de 0,59logMAR, 562 μm et 0,35logSD-OCT,
- Pour le groupe V : de 0,46logMAR, 494 μm et 0,29logSD-OCT,

Sans différence significative entre les groupes R et V.

Tableau 7 AV et EMC à J0

	Total		R		V		R-V
AV (logMAR) J0	0,40	[0,15 - 2,60]	0,40	[0,15 - 2,60]	0,35	[0,20 - 0,92]	
	0,55	$\pm 0,46$; 34	0,59	$\pm 0,52$; 24	0,46	$\pm 0,27$; 10	p=0,5650
EMC J0	517	[300 - 1014]	562	[300 - 1014]	510	[325 - 613]	
(μm)	554	± 154 ; 33	580	± 169 ; 23	494	± 96 ; 10	
(logSD-OCT)	0,32	[0,08 - 0,61]	0,35	[0,08 - 0,61]	0,31	[0,11 - 0,39]	
	0,33	$\pm 0,12$; 33	0,35	$\pm 0,12$; 23	0,29	$\pm 0,09$; 10	p=0,1894

4.1.2.5 Latéralité et côté étudié

Pour les 34 patients et dans les groupes R et V, l'atteinte était plus souvent bilatérale que latéralisée à droite ou à gauche.

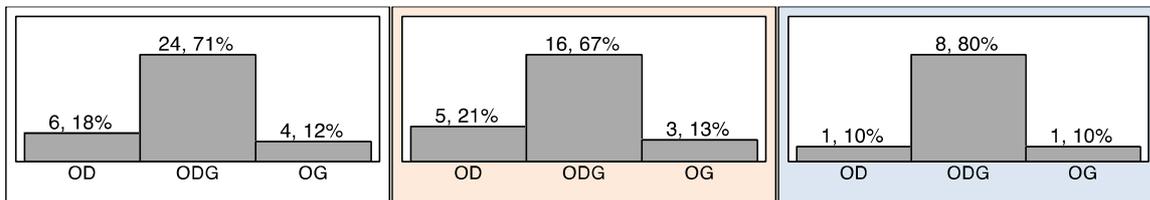


Figure 10 Latéralité – Total, R, V, de gauche à droite

Mais, pour les 34 patients et dans les groupes R et V, il n'y avait pas de différence pour le côté étudié.

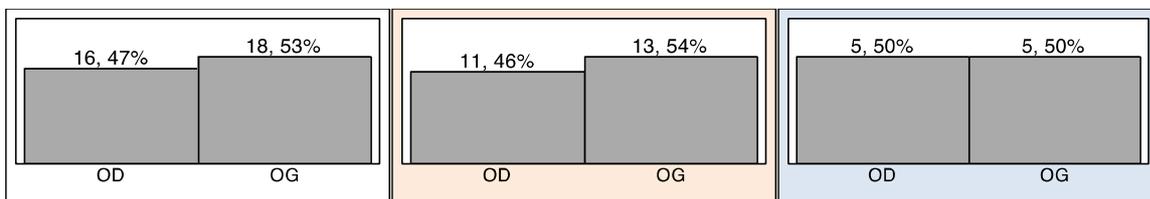


Figure 11 Côté étudié – Total, R, V, de gauche à droite

4.2 IFN- α , intervalles de recueil, durées de traitement et de suivi

4.2.1 IFN- α au cours de l'étude : molécules et doses

Les 34 patients de l'étude ont reçu de l'IFN- α .

4.2.1.1 Molécule(s) reçue(s) au cours de l'étude

A J0, les patients mis sous R (24/34) étaient plus nombreux que ceux mis sous V (10/34) ($p=0,0148$).

Parmi les patients mis sous R initialement, 8 ont par la suite reçu du V (tous après une période de *wash-out* au delà des 12 mois d'analyse sauf 1); les 10 patients mis sous V à J0 n'ont pas reçu de R secondairement.

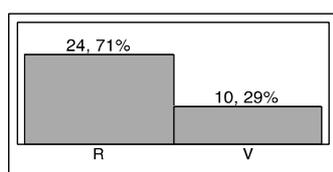


Figure 12 Molécule d'IFN- α reçue à J0

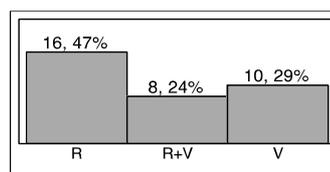


Figure 13 Molécule(s) d'IFN- α reçue(s) au cours de l'étude

4.2.1.2 Molécules et doses reçues

4.2.1.2.1 Groupe R – Roféron®

La dose initiale de R était de 3MUI x3/semaine, maintenue jusqu'à M1 pour tous les patients.

Parmi les patients encore sous R à M3 (16/24), plus de 75% recevaient des doses moindres, plus espacées, 3MUI x2 à 1/semaine principalement.

Parmi les patients encore sous R à M6 (8/24), 50% recevaient 3MUI x1/semaine.

4.2.1.2.2 Groupe V – Viraféron®

La dose initiale de V était de 100 μ g/semaine, maintenue jusqu'à M1 pour tous les patients.

Parmi les patients encore sous V à M3 (6/10), 67% recevaient une dose moindre, 50 μ g/semaine.

Parmi les patients encore sous R à M6 (7/10), tous recevaient 50µg/semaine.

4.2.1.2.3 Arrêt des IFN- α

L'IFN- α été arrêté progressivement :22%, 48%, 76% et 88% n'avaient plus d'IFN- α , à respectivement M3, M6, M12 et à la fin du suivi.

Tableau 8 Molécules et doses au cours de l'étude

		J0	M1	M3	M6	M12	Arrêt	Fin
Total	N	34	34	28	29	21	33	33
Pas d'IFN-α	n, %	-	0	6, 22%	14, 48%	16, 76%	-	29, 88%
R	n, %	24, 71%	24, 71%	16, 57%	8, 28%	4, 19%	22, 67%	1, 3%
	3MUI x3/s	24, 100%	24, 100%	2, 12,5%	1, 12%	0	3, 14%	0
	3MUI x2/s	0	0	8, 50%	3, 38%	1, 25%	5, 23%	1, 100%
	3MUI x1/s	0	0	4, 25%	4, 50%	3, 75%	11, 50%	0
	1,5MUI x3/s	0	0	1, 6%	0	0	0	0
	1,5MUI x2/s	0	0	1, 6%	0	0	3, 14%	0
V	n, %	10, 29%	10, 29%	6, 21%	7, 24%	1, 5%	11, 33%	3, 9%
	100µg/semaine	10, 100%	10, 100%	2, 33%	0	0	5, 45%	1, 33%
	50µg/semaine	0	0	4, 67%	7, 100%	1, 100%	5, 45%	2, 67%
							1,10% (/15j)	

4.2.2 Durées de traitement et de suivi

La durée médiane de traitement était de 4,0 [1,2 – 11] mois, sans différence significative entre les deux groupes.

La durée médiane de suivi était de 18,4 [3,1 – 71,6] mois, sans différence significative entre les deux groupes.

Tableau 9 Durées de traitement et de suivi

Durées (mois)	De traitement		De suivi	
Total	4,0	[1,2 – 11,0]	18,4	[3,1 – 71,6]
	4,7	± 2,5 ; 33	21,5	± 16,8 ; 34
R	3,5	[1,2 – 11,0]	22,0	[3,1 – 71,6]
	4,8	± 2,8 ; 22	25,0	± 18,3 ; 24
V	5,1	[1,5 – 7,1]	15,4	[3,5 – 23,6]
	4,6	± 1,8 ; 11	13,1	± 7,8 ; 10
R-V		p=0,7839		p=0,0539

4.2.3 Intervalles de recueil

S'agissant d'une étude rétrospective : les intervalles stricts de 1, 3, 6 et 12 mois n'ont pas pu être respectés. Une analyse des intervalles médian et moyen de chaque période de recueil a été réalisée.

Les intervalles médians de recueil de l'ensemble des patients étaient de 1,2 mois, 3,4 mois, 6,4 mois et 12,1 mois, sans différence entre les groupes R et V.

Tableau 10 Analyse des quantiles et moments des intervalles de recueil des données

Intervalle de recueil des données (mois)	M1		M3		M6		M12	
Total	1,2	[0,1 – 2,3]	3,4	[2,3 – 4,4]	6,4	[4,6 – 7,5]	12,1	[8,6 – 14,2]
	1,2	± 0,4 ; 32	3,4	± 0,5 ; 27	6,2	± 0,9 ; 29	11,8	± 1,5 ; 21
R	1,2	[0,1 – 1,8]	2,3	[3,3 – 4,4]	6,3	[4,9 – 7,5]	12,1	[9,1 – 14,2]
	1,2	± 0,4 ; 22	3,4	± 0,6 ; 19	6,2	± 0,9 ; 22	11,8	± 1,4 ; 16
V	1,3	[0,9 – 2,3]	3,5	[3,0 – 4,0]	6,7	[4,6 – 7,0]	12,3	[8,6 – 15,3]
	1,6	± 0,4 ; 10	3,4	± 0,4 ; 8	6,2	± 1,0 ; 7	11,7	± 1,8 ; 5
R-V		p=0,5274		p=0,8942		p=1,0000		p=0,9342

4.3 Gain d'AV et réduction d'EMC

4.3.1 Gain d'AV

4.3.1.1 Données brutes d'AV

Les gains d'AV moyens par rapport à J0 étaient de :

- -0,18logMAR à M1 et à M3,
- -0,22logMAR à l'arrêt de l'IFN- α ,
- -0,14logMAR à la fin du suivi,

Significatifs à quasiment tous les moments du recueil.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes R et V entre terme de gain d'AV à tous les moments du recueil de données par rapport à J0.

Par ailleurs, il n'a pas été trouvé de différence significative de gain d'AV entre les patients ayant eu un syndrome pseudo-grippal et ceux n'en ayant pas eu.

Tableau 11 Gain d'AV (logMAR) à M1, M3, M6 et M12

Gain AV	M1	M3	M6	M12
Total	-0,15 -0,18 ± 0,15 ; 32 p<0,0001*	-0,20 -0,18 ± 0,17 ; 27 p<0,0001*	-0,12 -0,15 ± 0,19 ; 28 p<0,0001*	-0,20 -0,21 ± 0,18 ; 21 p<0,0001*
R	-0,15 -0,17 ± 0,15 ; 22 p<0,0001*	-0,20 -0,19 ± 0,16 ; 19 p<0,0001*	-0,10 -0,13 ± 0,19 ; 21 p=0,0064*	-0,20 -0,24 ± 0,18 ; 16 p<0,0001*
V	-0,16 -0,2 ± 0,15 ; 10 p=0,0039*	-0,18 -0,16 ± 0,19 ; 8 p=0,0469*	-0,15 -0,21 ± 0,20 ; 7 p=0,0156*	-0,20 -0,13 ± 0,19 ; 5 p=0,1875
R-V		p=0,4624	p=0,5751	p=0,4412

Tableau 12 Gain d'AV (logMAR) à l'arrêt de l'IFN- α et à la fin du suivi

Gain AV	Arrêt	Fin
Total	-0,20 -0,22 ± 0,16 ; 24 p<0,0001*	-0,14 -0,14 ± 0,17 ; 33 p<0,0001*
R	-0,20 -0,21 ± 0,16 ; 17 p=0,0001*	-0,15 -0,15 ± 0,19 ; 23 p=0,0014*
V	-0,24 -0,26 ± 0,18 ; 7 p=0,0156*	-0,15 -0,12 ± 0,14 ; 10 p=0,0391*
R-V		p=0,5887

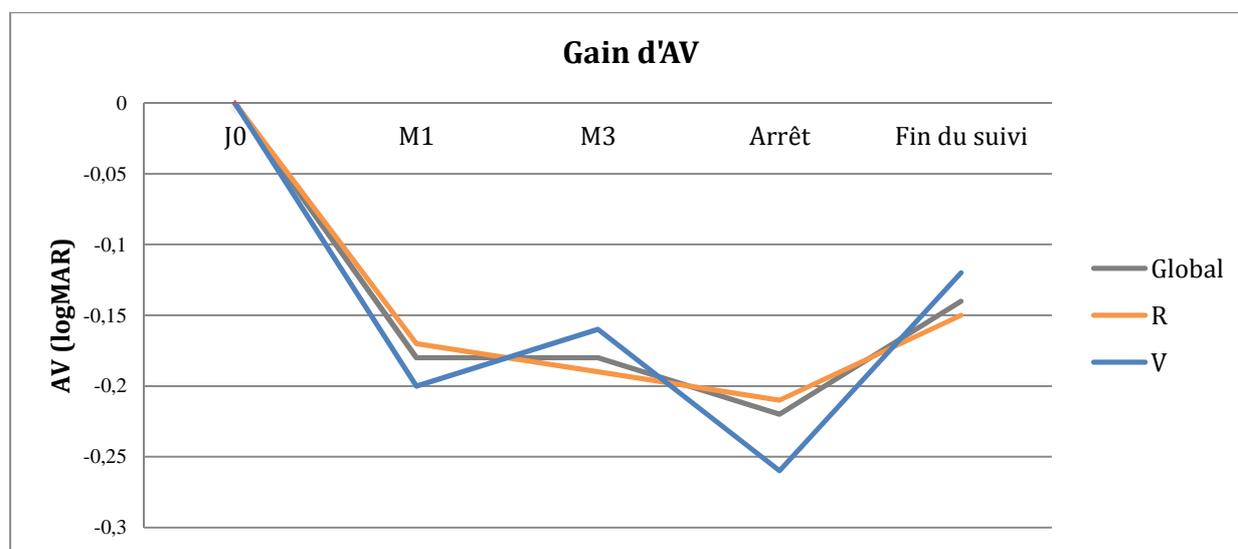


Figure 14 Gain d'AV logarithmique moyen au cours du suivi

4.3.1.2 AV supérieure à 5/10

18% des patients avaient une AV supérieure à 5/10 à l'inclusion.

A M1, M3, à l'arrêt et à la fin du suivi, respectivement 50%, 44% et 58% des patients avaient une AV supérieure à 5/10.

Il existait une différence significative pour le nombre de patients dont l'AV était supérieure à 5/10 entre J0 et tous les moments du recueil.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

Tableau 13 AV supérieure à 5/10 (< 0,3 logMAR)

	T		R		V		R-V
	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
J0	6	0,1765	4	0,1667	2	0,2000	p=1,0000
M1	16	0,5000	9	0,4091	7	0,7000	p=0,2524
M3	12	0,4444	7	0,3684	5	0,6250	p=0,3981
M6	14	0,5000	9	0,4286	5	0,7143	p=0,3845
M12	15	0,7143	12	0,75000	3	0,6000	p=0,5975
Arrêt	14	0,5833	9	0,5294	5	0,7143	p=0,6529
Fin	16	0,4849	11	0,4783	5	0,5000	p=1,0000

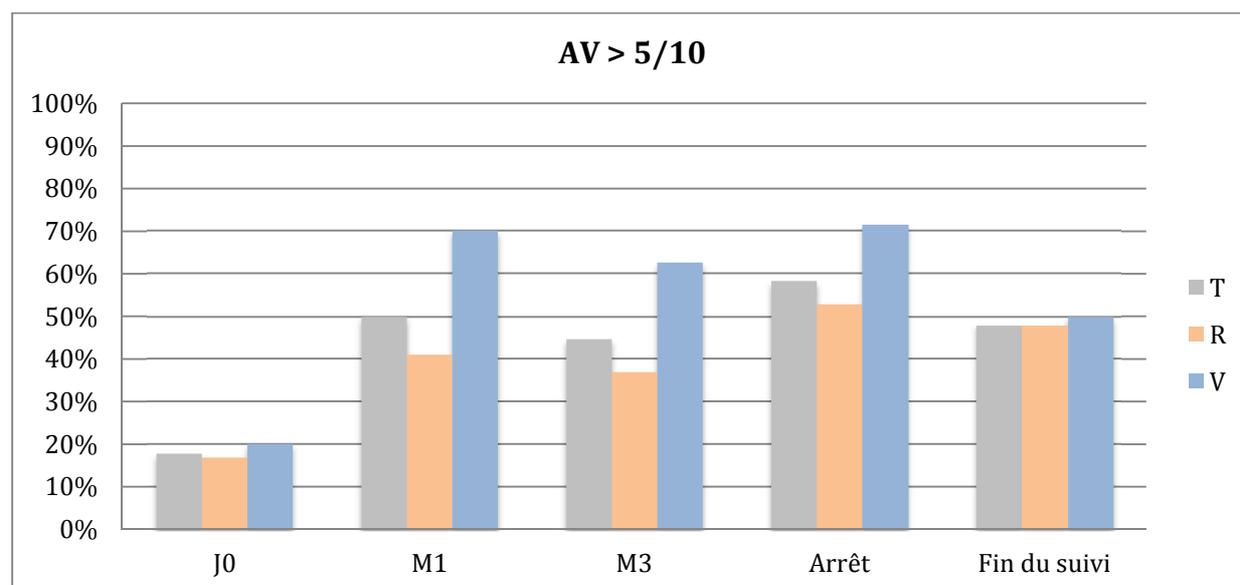


Figure 15 Pourcentage de patients dont l'AV était supérieure à 5/10

4.3.1.3 Succès fonctionnel complet

Considérant comme succès fonctionnel complet le gain d'AV d'au moins 3 lignes(1), les taux de succès fonctionnel complet à M1, M3, à l'arrêt et à la fin du suivi étaient respectivement de 22%, 22%, 33% et 21%.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

Tableau 14 Succès fonctionnel complet : gains d'au moins 3 lignes

	T			R		V		R-V
	n	Prob.		n	Prob.	n	Prob.	
Gain AV ≤ -0,3logMAR								
M1	7	0,2188	p<0,0001*	5	0,2273	2	0,2000	p=1,0000
M3	6	0,2222	p<0,0001*	5	0,2632	1	0,1250	p=0,6334
Arrêt	8	0,3333	p<0,0001*	6	0,3529	2	0,2557	p=1,0000
Fin du suivi	7	0,2121	p<0,0001*	6	0,2609	1	0,1000	p=0,3968

4.3.1.4 Succès fonctionnel partiel

Considérant comme succès fonctionnel partielle le gain d'AV de plus d'1 ligne mais de moins 3 lignes, les taux de succès fonctionnel partiel à M1, M3, à l'arrêt et à la fin étaient respectivement de 44%, 37%, 42% et 42%.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

Tableau 15 Succès fonctionnel partiel : gain de plus de 1 ligne mais de moins de 3 lignes

	T			R		V		R-V
	n	Prob.		n	Prob.	n	Prob.	
-0,3 < Gain d'AV < 0,1logMAR								
M1	14	0,4375	p<0,0001*	7	0,3182	7	0,7000	p=0,0623
M3	10	0,3704	p<0,0001*	6	0,3158	4	0,5000	p=0,4147
Arrêt	10	0,4167	p<0,0001*	6	0,3529	4	0,5714	p=0,3926
Fin du suivi	14	0,4242	p<0,0001*	9	0,3913	5	0,5000	p=0,7066

4.3.1.5 Amélioration fonctionnelle

Les AV de 81%, 78%, 87% et 70% des patients se sont améliorées à respectivement M1, M3, à l'arrêt et à la fin du suivi.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

Tableau 16 Amélioration fonctionnelle

	T			R		V		R-V
	n	Prob.		n	Prob.	n	Prob.	
Gain AV < 0logMAR								
M1	26	0,8125	p<0,0001*	17	0,7727	9	0,9000	p=0,6367
M3	21	0,7778	p<0,0001*	15	0,7895	6	0,7500	p=1,0000
Arrêt	21	0,8735	p<0,0001*	14	0,8235	7	1,0000	p=0,5296
Fin du suivi	23	0,6970	p<0,0001*	16	0,6957	7	0,7000	p=1,0000

4.3.2 Réduction d'EMC (épaisseur maculaire des 1000µm centraux en SD-OCT)

4.3.2.1 Données brutes d'EMC micrométriques et logarithmiques

Les réductions d'EMC moyennes par rapport à J0 étaient de :

- -187µm et -0,19logSD-OCT à M1,
- -216µm et -0,21logSD-OCT à M3,
- -213µm et -0,22logOCT à l'arrêt de l'IFN-α,
- et de -177µm et -0,17logSD-OCT à la fin du suivi,

Significatives à quasiment tous les moments du recueil.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes R et V en terme de réduction d'EMC à tous les moments du recueil par rapport à J0.

Par ailleurs, il n'a pas été trouvé de différence significative de réduction d'EMC entre les patients ayant eu un syndrome pseudo-grippal et ceux n'en ayant pas eu.

Tableau 17 Réduction d'EMC micrométrique à M1, M3, M6 et M12

Réd. EMC (µm)	M1		M3		M6		M12	
Total	-184	[-518 – -11]	-197	[-807 – -35]	-143	[-565 – 4]	-172	[-296 – 268]
	-187	± 113 ; 31	-216	± 168 ; 26	-160	± 128 ; 25	-150	± 127 ; 20
		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*
R	-187	[-518 – -11]	-228	[-807 – -35]	-164	[-565 – 4]	-190	[-296 – -35]
	-194	± 121 ; 21	-243	± 187 ; 18	-165	± 140 ; 18	-181	± 83 ; 15
		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*
V	-144	[-343 – -60]	-131	[-331 – -43]	-109	[-318 – 33]	-82	[-258 – 268]
	-172	± 100 ; 10	-155	± 96 ; 8	-146	± 102 ; 7	-55	± 194 ; 5
		p=0,0020*		p=0,0078*		p=0,0156*		p=0,5625
R-V		p=0,6725		p=0,3309		p=0,8321		p=0,1377

Tableau 18 Réduction d'EMC micrométrique à l'arrêt de l'IFN-α et à la fin du suivi

Réduction d'EMC (µm)	Arrêt		Fin	
Total	-196	[-346 – -53]	-131	[-565 – 4]
	-213	± 95 ; 15	-177	± 150 ; 30
		p<0,0001		p<0,0001
R	-146	[-344 – -53]	-140	[-565 – 4]
	-204	± 91 ; 14	-201	± 168 ; 21
V	-346	[-346 – -346]	-102	[-258 – -24]
	-346	± - ; 1	-122	± 74 ; 9
		p=1,0000		p=0,0039
R-V		p=0,1325		p=0,4624

Tableau 19 Réduction d'EMC logarithmique à M1, M3, M6 et M12

Réd. EMC (logSD-OCT)	M1		M3		M6		M12	
Total	-0,19	[-0,44 – -0,01]	-0,19	[-0,69 – -0,03]	-0,12	[-0,36 – 0]	-0,19	[-0,32 – 0,25]
	-0,19	± 0,10 ; 31	-0,21	± 0,15 ; 26	-0,16	± 0,11 ; 25	-0,15	± 0,13 ; 20
		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*
R	-0,19	[-0,44 – -0,01]	-0,22	[-0,69 – -0,03]	-0,14	[-0,36 – 0]	-0,20	[-0,32 – -0,03]
	-0,19	± 0,11 ; 21	-0,22	± 0,16 ; 18	-0,16	± 0,12 ; 18	-0,18	± 0,08 ; 15
		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*		p<0,0001*
V	-0,15	[-0,36 – -0,08]	-0,15	[-0,35 – -0,03]	-0,11	[-0,33 – 0]	-0,08	[-0,28 – 0,25]
	-0,16	± 0,10 ; 10	-0,16	± 0,10 ; 8	-0,16	± 0,11 ; 7	-0,13	± -0,19 ; 5
		p=0,0020*		p=0,0078*		p=0,0156*		p=0,4375
R-V		p=0,9495		p=0,3309		p=0,8322		p=0,3370

Tableau 20 Réduction d'EMC logarithmiques à l'arrêt de l'IFN- α et à la fin du suivi

Réduction d'EMC (logSD-OCT)	Arrêt		Fin	
Total	-0,23	[-0,36 – -0,05]	-0,15	[-0,50 – 0]
	-0,22	$\pm 0,09$; 15	-0,17	$\pm 0,13$; 30
		p<0,0001*		p<0,0001
R	-0,22	[-0,32 – -0,05]	-0,17	[-0,50 – 0]
	-0,21	$\pm 0,09$; 14	-0,19	$\pm 0,15$; 21
		p<0,0001*	p<0,0001*	p<0,0001*
V	-0,36	[-0,36 – -0,36]	-0,08	[-0,28 – -0,02]
	-0,36	$\pm -$; 1	-0,13	$\pm 0,09$; 9
		p=1,0000		p=0,0039*
R-V		p=0,1325		p=0,3899

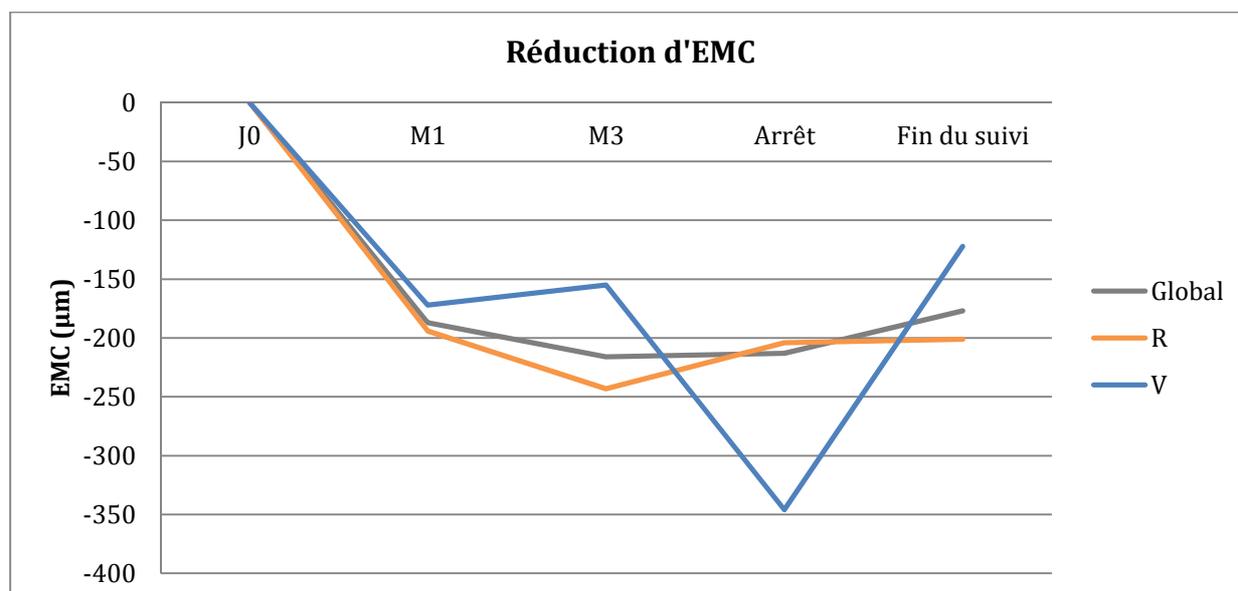


Figure 16 Réduction d'EMC micrométrique moyenne au cours de l'étude

4.3.2.2 EMC < 320µm

4.3.2.2.1 Pourcentage de patients avec une EMC < 320µm

3% des patients avaient une EMC inférieure à 320µm à l'inclusion.

A M1, M3, à l'arrêt et à la fin du suivi, respectivement 53%, 46%, 44% et 29% des patients avaient une EMC inférieure à 320µm.

Il existait une différence significative pour le nombre de patients dont l'EMC était inférieure à 320µm entre J0 et tous les moments du recueil.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

Tableau 21 EMC < 320µm

	T			R		V		R-V
	EMC < 320µm	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
J0		1	0,0303	1	0,0435	0	0,0000	p=1,0000
M1		17	0,5313	10	0,4545	7	0,7000	p=0,2654
M3		12	0,4615	7	0,3889	5	0,6250	p=0,4009
M6		10	0,3846	6	0,3158	4	0,5714	p=0,3692
M12		6	0,2857	4	0,2500	2	0,4000	p=0,5975
Arrêt		7	0,4375	6	0,4000	0	0,0000	p=0,4375
Fin		6	0,2857	4	0,2500	2	0,4000	p=0,5975

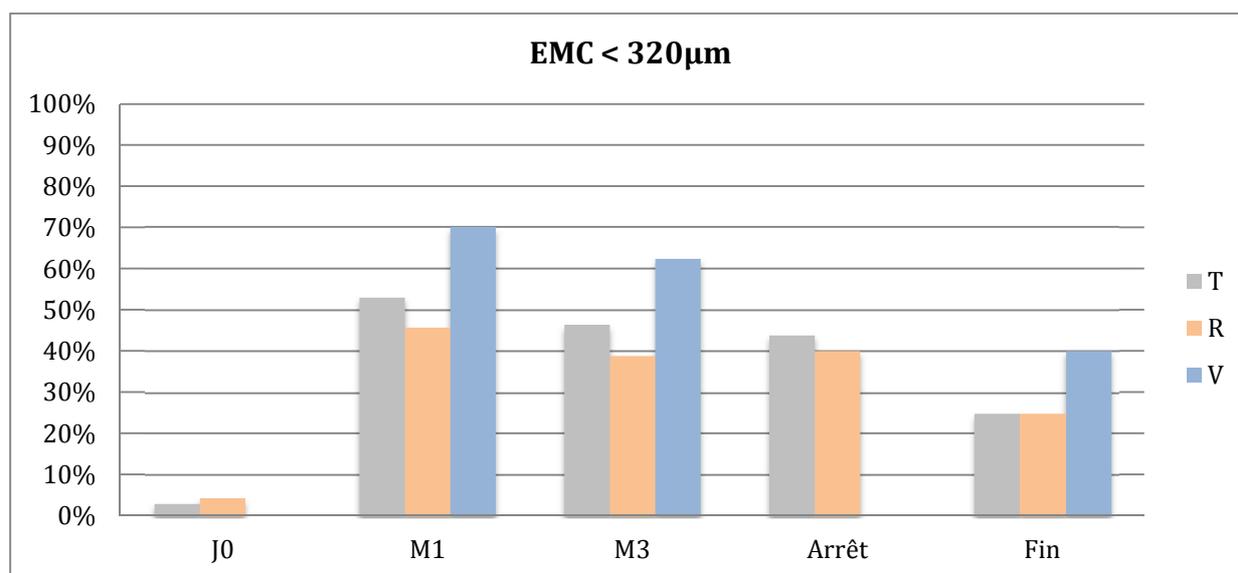


Figure 17 Pourcentage de patients dont l'EMC était inférieure à 320µm

4.3.2.3 Succès anatomique complet

Considérant comme succès anatomique complet la réduction d'EMC logarithmique d'au moins 3 lignes, les taux de succès anatomique complet à M1, M3, à l'arrêt et à la fin du suivi étaient respectivement de 19%, 23%, 20% et 20%.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

Tableau 22 Succès anatomique complet : réduction d'au moins 3 lignes

	T			R		V		R-V
Réduction EMC $\leq -0,3\log\text{SD-OCT}$	n	Prob.		n	Prob.	n	Prob.	
M1	6	0,1935	p<0,0001*	4	0,1905	2	0,2000	p=1,0000
M3	6	0,2308	p<0,0001*	5	0,2778	1	0,1250	p=0,6279
Arrêt	3	0,2000	p<0,0001*	2	0,1429	1	1,0000	p=0,2000
Fin du suivi	6	0,2000	p<0,0001*	6	0,2857	0	0	p=0,1405

4.3.2.4 Succès anatomique partiel

Considérant comme succès anatomique partiel la réduction d'EMC logarithmique de plus d'une ligne mais de moins 3 lignes, les taux de succès anatomique partiel à M1, M3, à l'arrêt et à la fin du suivi étaient respectivement de 68%, 50%, 67% et 37%.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

Tableau 23 Succès anatomique partiel : réductions d'EMC logarithmique de plus d'une ligne mais de moins 3 lignes

	T			R		V		R-V
$-0,3 < \text{Réduction EMC} < -0,1\log\text{SD-OCT}$	n	Prob.		n	Prob.	n	Prob.	
M1	18	0,5806	p<0,0001*	12	0,5714	6	0,6000	p=1,0000
M3	13	0,5000	p<0,0001*	13	0,5000	9	0,5000	p=1,0000
Arrêt	10	0,6667	p<0,0001*	10	0,7143	0	0	p=0,3333
Fin du suivi	11	0,3667	p<0,0001*	7	0,3333	4	0,4444	p=0,6871

4.3.2.5 Amélioration anatomique

Les EMC de 100%, 100%, 88% et 70% des patients se sont améliorées à respectivement M1, M3, à l'arrêt et à la fin du suivi.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes R et V à tous les moments du recueil.

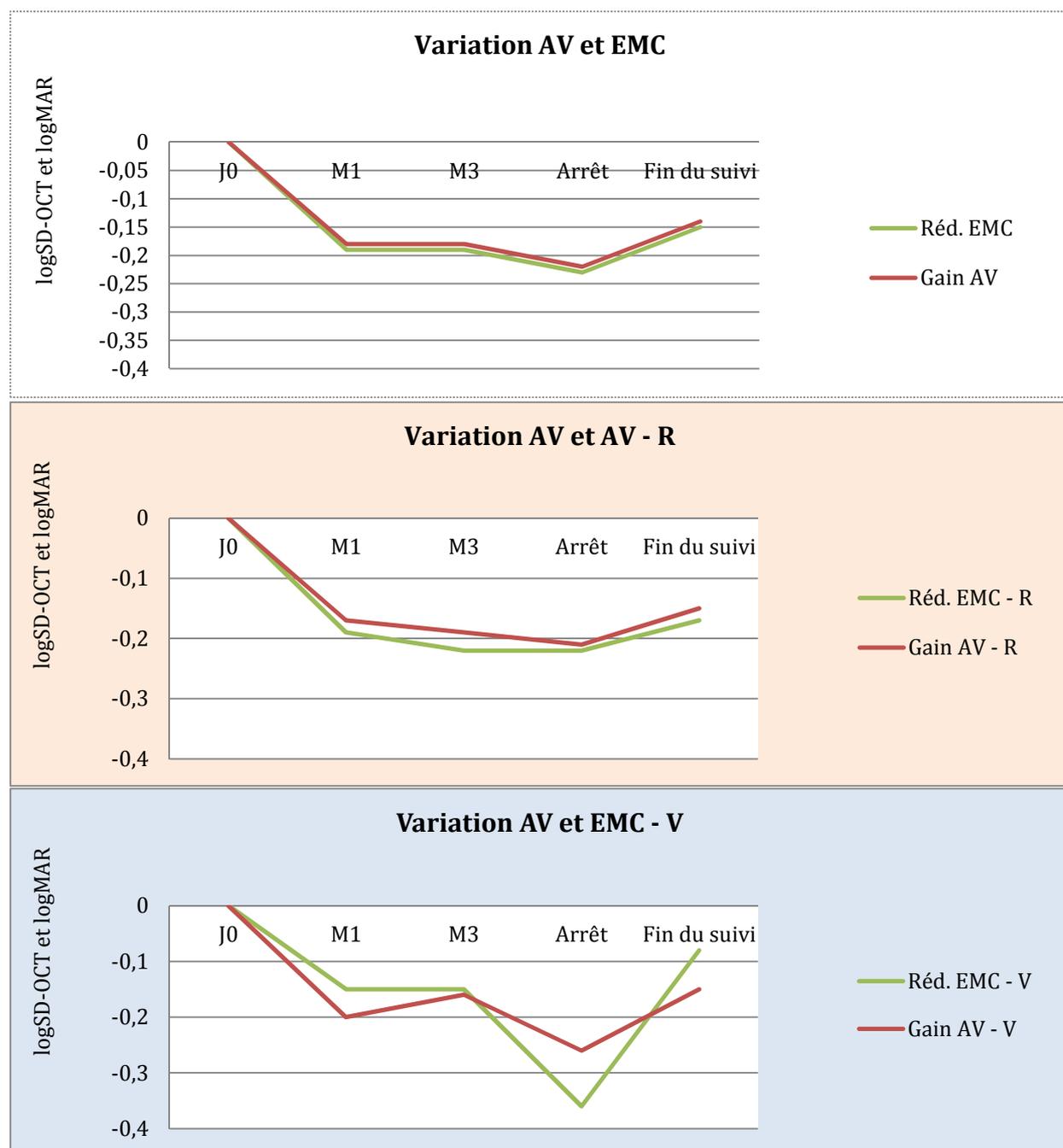
Tableau 24 Amélioration anatomique

	T			R		V		R-V
Réduction EMC $< 0\log\text{MAR}$	n	Prob.		n	Prob.	n	Prob.	
M1	31	1,0000	p<0,0001*	21	1,0000	10	1,0000	p=1,0000

M3	26	1,0000	p<0,0001*	18	1,0000	8	1,0000	p=1,0000
Arrêt	21	0,8750	p<0,0001*	14	0,8235	7	1,0000	p=0,5296
Fin du suivi	23	0,6970	p<0,0001*	16	0,6957	7	0,7000	p=1,0000

4.3.3 Liens entre gain d'AV et réduction d'EMC

Les figures qui suivent illustrent les liens entre gain d'AV logarithmique et réduction d'EMC logarithmique pour l'ensemble des patients et dans les groupes R et V.



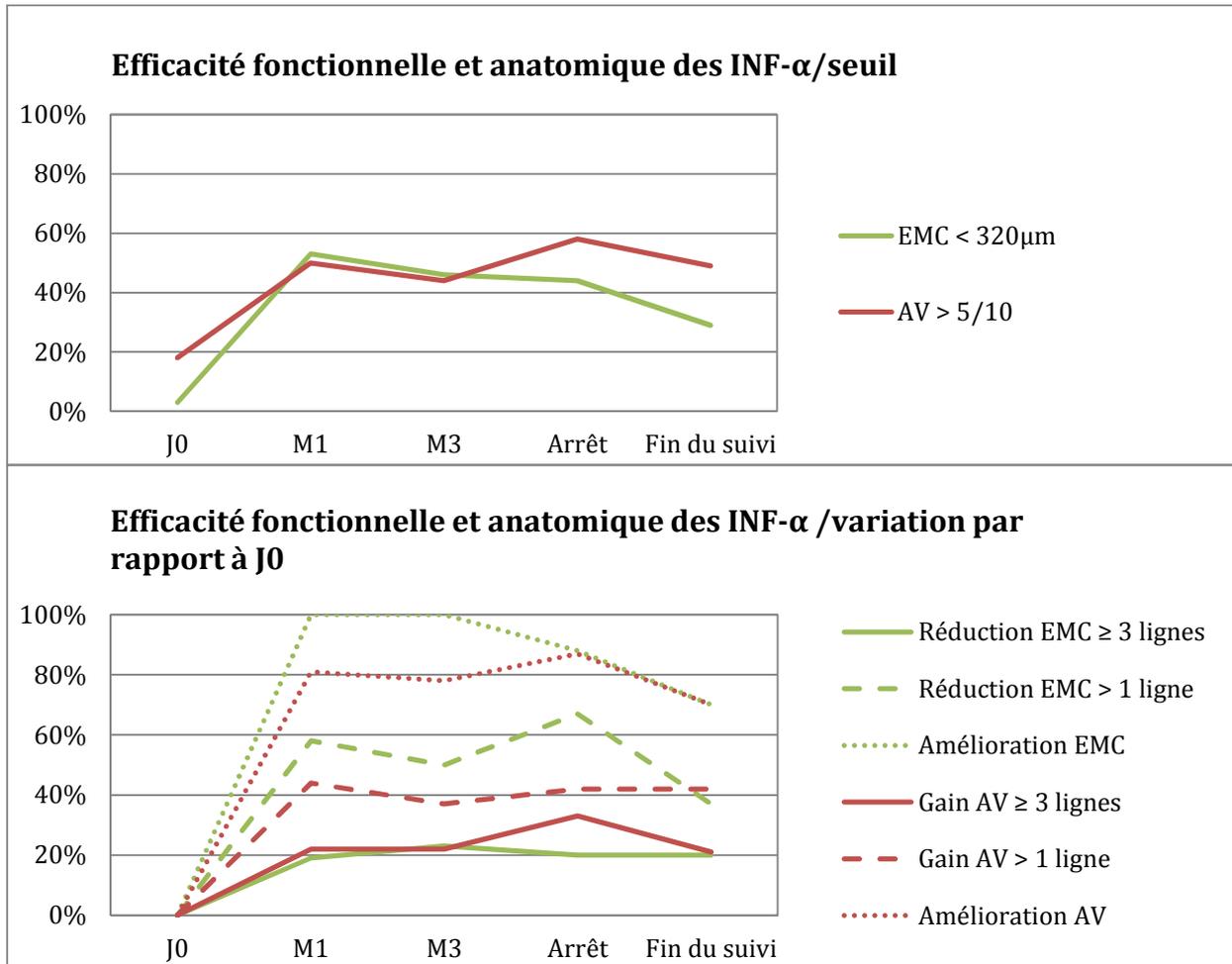
Figures 18 Réductions moyennes d'EMC logarithmique et gains moyens d'AV logarithmique – Total, R et V, de haut en bas

De même, les figures qui suivent illustrent les liens entre :

- AV > 5/10 et EMC < 320µm,
- Variations d'AV et d'EMC ≥ 3 lignes,

Variations d'AV et d'EMC > 1 ligne et < 3 lignes,

Et améliorations fonctionnelle et anatomique.



Figures19 Efficacité fonctionnelle et anatomique des INF-α en termes de seuil et de variation

4.3.4 Analyse globale et comparative des gains d'AV et des réductions d'EMC en fonction des caractéristiques initiales.

L'analyse de variance univariée ne retrouvait pas d'influence de l'étiologie sur le gain d'AV ou la réduction d'EMC.

Par ailleurs, l'ajustement bivarié du gain d'AV et de la réduction de l'EMC à tous les moments du recueil à :

- L'âge à J0,
- L'ancienneté de l'œdème maculaire,
- L'AV à J0,
- Et l'EMC à J0,

Retrouvait les seuils de significativité suivants :

Tableau 25 Ajustement du gain d'AV et de la réduction d'EMC aux caractéristiques à J0

Critères d'ajustements		Age à J0	Ancienneté de l'OM	AV (logMAR) J0	EMC (µm) J0
Gain AV (logMAR)	M1	0,1822	0,2021	0,3812	0,8682
	M3	0,7193	0,3294	0,6692	0,9816
	M6	0,0207*	0,3554	0,0778	0,7412
	M12	0,0628	0,1361	0,4285	0,7264
	Arrêt	0,3819	0,3722	0,7237	0,7763
	Fin	0,3329	0,9182	0,8923	0,5875
Réduction d'EMC (µm)	M1	0,8097	0,1878	0,0002*	<0,0001*
	M3	0,3121	0,7524	0,0140*	<0,0001*
	M6	0,4813	0,4981	0,0046*	0,0002*
	M12	0,8208	0,6268	0,6420	0,0064*
	Arrêt	0,4834	0,1208	0,0124*	0,0011*
	Fin	0,4078	0,1654	0,0022	0,0003*

Il n'a pas été trouvé de relation significative entre le gain d'AV et chacun des facteurs étudiés, sauf à M6: le gain d'AV à M6 était corrélé positivement à l'âge à J0.

En revanche, il existait une relation significative entre la réduction d'EMC et :

- L'AV à J0 à tous les moments du recueil sauf à M12 : corrélation négative,
- Et l'EMC à J0 à tous les moments du recueil : corrélation négative.

Enfin, la régression logistique pour l'AV <0,3logMAR à tous les moments du recueil par l'AV à J0 a retrouvé une relation positive significative.

4.4 Causes de l'arrêt

Dans le dossier médical, la cause d'arrêt la plus fréquente était la « guérison de l'œdème maculaire », suivie, par ordre de fréquence décroissant, des EI bénins (EIB), des EI graves (EIG), du syndrome dépressif(EID) et de la survenue d'une grossesse.

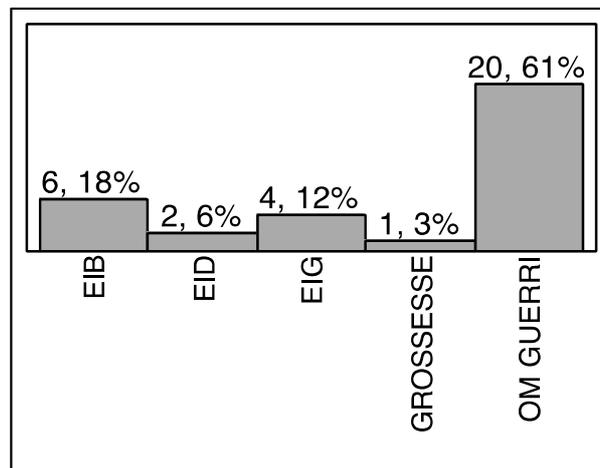


Figure 20 Causes globales de l'arrêt – 33 patients

- EI bénins recueillis : 6 cas
 1. Asthénie, sueurs, myalgies
 2. Nausées
 3. Paresthésies des extrémités
 4. Syndrome pseudo-grippal
 5. Vertiges
 6. Donnée manquante
- EI graves recueillis : 4 cas
 1. Leucopénie isolée
 2. et 3. Leuco- thrombopénie
 4. Anémie et hypothyroïdie

Il n'y avait pas de différence significative des causes de l'arrêt de l'IFN- α entre les groupes R et V ($p=0,4922$).

4.5 Effets indésirables

4.5.1 EI du dossier médical

4.5.1.1 Analyse globale

Les EI répertoriés dans les dossiers médicaux au cours du suivi étaient les suivants.

Certains patients avaient plusieurs EI.

4.5.1.1.1 Tous les effets indésirables

Tableau 26 EI des dossiers médicaux

EI	Total			R			V			R-V
	n	Prob./EI	Prob./patients	n	Prob./EI	Prob./patients	n	Prob./EI	Prob./patients	
Acouphènes	1	0,01149	0,0294	1	0,02703	0,0417	0	0	0,0000	
Alopécie	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000	
Anorexie	3	0,03448	0,0882	1	0,02703	0,0417	2	0,04	0,2000	
Asthénie	17	0,19540	0,5000	8	0,21622	0,3333	9	0,18	0,9000	
Brûlures rachidiennes et thoraciques	1	0,01149	0,0294	1	0,02703	0,0417	0	0	0,0000	
Céphalées	3	0,03448	0,0882	2	0,05405	0,0833	1	0,02	0,1000	
Constipation	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000	
Diarrhée	2	0,02299	0,0588	1	0,02703	0,0417	1	0,02	0,1000	
Faiblesse des membres inférieurs	1	0,01149	0,0294	1	0,02703	0,0417	0	0	0,0000	
Fièvre	4	0,04598	0,1176	2	0,05405	0,0833	2	0,04	0,2000	
Gastralgies	5	0,05747	0,1471	2	0,05405	0,0833	3	0,06	0,3000	
Hyperthyroïdie	2	0,02299	0,0588	0	0	0,0000	2	0,04	0,2000	
Hypothyroïdie	3	0,03448	0,0882	3	0,08108	0,1250	0	0	0,0000	
Insomnie	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000	
Irritabilité	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000	
Lassitude	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000	
Lésions buccales	2	0,02299	0,0588	1	0,02703	0,0417	1	0,02	0,1000	
Leucopénie	2	0,02299	0,0588	2	0,05405	0,0833	0	0	0,0000	
Malaise	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000	
Myalgies	5	0,05747	0,1471	2	0,05405	0,0833	3	0,06	0,3000	

Nausées	3	0,03448	0,0882	2	0,05405	0,0833	1	0,02	0,1000
Palpitations	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000
Paresthésie des extrémités	2	0,02299	0,0588	1	0,02703	0,0417	1	0,02	0,1000
Psoriasis	1	0,01149	0,0294	1	0,02703	0,0417	0	0	0,0000
Réaction au point d'injection	4	0,04598	0,1176	1	0,02703	0,0417	3	0,06	0,3000
Sècheresse cutanéomuqueuse	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000
Somnolence	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000
Sueurs	1	0,01149	0,0294	1	0,02703	0,0417	0	0	0,0000
Syndrome dépressif	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000
Syndrome pseudo-grippal	8	0,09195	0,2353	2	0,05405	0,0833	6	0,12	0,6000
Thrombopénie	2	0,02299	0,0588	2	0,05405	0,0833	0	0	0,0000
Tremblements	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000
Troubles de l'humeur	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000
Troubles du sommeil	1	0,01149	0,0294	0	0	0,0000	1	0,02	0,1000
Troubles mnésiques	2	0,02299	0,0588	0	0	0,0000	2	0,04	0,2000
Total des EI	87	1,00000	34/34	37	1	24/24	50	1	10/10

p=0,2644

4.5.1.1.2 EI classés par type

4.5.1.1.2.1 Total

Les signes généraux étaient les plus fréquents, suivis des signes digestifs, puis des signes neurologiques. Signes généraux, digestifs et neurologiques représentaient plus de deux tiers des EI, sans différence entre les groupes R et V (p=0,6978).

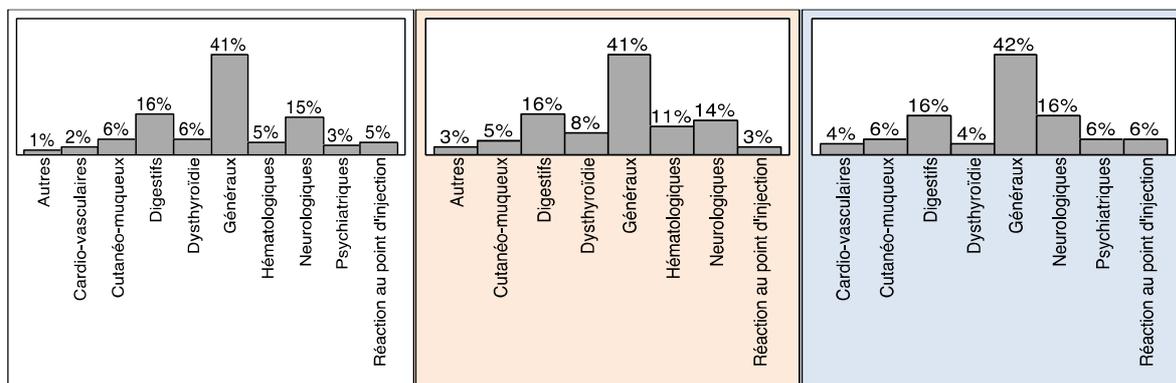


Figure 21 EI des dossiers médicaux classés par type – Total, R, V, de gauche à droite

4.5.1.1.3 EI classés par gravité

4.5.1.1.3.1 Total

Les EI les plus fréquents étaient bénins : 87%. Les EI graves représentaient 12% (10/87) des EI. Le syndrome dépressif était plus rare : 1% des EI.

Tableau 27 EI recueillis dans le dossier médical classés par gravité

	Total		R		V		R-V
EI par gravité	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
Bénins	76	0,8736	30	0,8108	46	0,9200	
Graves	10	0,1149	7	0,1892	3	0,0600	
Syndrome dépressif	1	0,0115	0	0	1	0,0200	
Total	87	1,0000	37	0,4253	50	0,5747	p=0,0896

Il n'a pas été retrouvé de différence significative pour les EI recueillis dans le dossier médical classés par gravité entre les groupes R et V.

4.5.2 EI du questionnaire

4.5.2.1 Questionnaires envoyés

Tableau 28 Modalités d' « envoi » des questionnaires

	Total		R		V		R-V
Questionnaires	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
Remplis en consultation	2	0,05882	2	0,8330	0	0	
Envoyés	32	0,94118	22	0,9167	10	1,0000	
Total	34	1,00000	24	0,7059	10	0,2941	p=1,0000

4.5.2.2 Modalités de recueil des questionnaires

75% des patients (24/32) ont répondu par courrier au questionnaire qui leur a été envoyé.

Tableau 29 Modalités de recueil des questionnaires

Recueil des questionnaires	n	Prob.	R-V
En consultation	2	0,05882	
Reçu par courrier	24	0,70588	
Appel téléphonique	3	0,08824	
Appel téléphonique mais ne se souvient pas avoir été traité par IFN- α	2	0,05882	
Décédé	1	0,02941	
Pas de réponse	2	0,05882	
Total	34	1,00000	p=1,0000

4.5.2.3 Délai entre le recueil des EI par le questionnaire et l'arrêt de l'IFN- α

Parmi les questionnaires envoyés le 25 juin 2012 et reçus au cours des mois de juin et juillet 2012, les délais médians et moyens entre le recueil des EI et l'arrêt de l'IFN- α pris à J0 étaient respectivement de :

- Pour tous les patients : 25,6 [5 – 53,3] mois et $28,1 \pm 15,9$ mois,
- Pour le groupe R : 40,3 [5 – 61,7] mois et $38,1 \pm 14,3$ mois,
- Pour le groupe V : 13,9 [8 – 26,3] mois et $15,6 \pm 5,7$ mois,

Avec une différence statistiquement significative de ce délai entre les groupes R et V ($p=0,0003$).

4.5.2.4 Réponses au questionnaire

Parmi les cas traités par IFN- α :

- les EI étaient :
 - Dans au moins 50% des cas :
 - Des signes généraux :
 - Syndrome pseudo-grippal, soulagé partiellement (65%) ou totalement (20%) par la prise de paracétamol 1h avant l'injection dans 85% des cas,
 - Asthénie,

- Myalgies,
 - Lassitude,
 - Une rougeur au point d'injection.
 - Dans 25 à 50% des cas :
 - D'autres signes généraux : fièvre,
 - Des signes digestifs :
 - Anorexie,
 - Trouble du transit,
 - Des signes psychiatriques : humeur dépressive,
 - Des signes neurologiques :
 - Tremblements,
 - Vertiges,
 - Somnolence,
 - Paresthésie des extrémités,
 - Des signes cardiologiques : palpitations,
 - Des signes cutanéomuqueux :
 - Alopécie,
 - Sècheresse cutanéomuqueuse,
 - Psoriasis ;
- Il n'y avait pas de différence significative pour les EI du questionnaire entre les groupes R et V, sauf pour la rougeur au point d'injection, plus fréquente dans le groupe V (89% versus 42%).
- 36% déclaraient avoir arrêté le traitement en raison d'EI ;
- « Pour la vue », le traitement a été considéré comme efficace (61%) ou partiellement efficace (25%) pour 86% d'entre eux ;

- Sur le plan général, les IFN- α ont été bien (25%) et moyennement bien (50%) tolérés dans 75% des cas, et très mal tolérés dans 25% des cas ;
- 32% étaient prêts à reprendre un IFN- α si nécessaire, 41% ne l'étaient pas, 4% ne savaient pas et 17% n'ont pas répondu ;
- Il n'y avait pas de différence de tolérance concernant les doses ;
- A la question « *Si vous avez eu du Roféron® et du Viraféron®, lequel avez-vous le MIEUX toléré ?* », il n'y avait pas de différence entre les deux traitements.

Tableau 30 Réponses au questionnaire

Total		R		V		R-V
n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
Sous interféron (Roféron® ou Viraféron®), aviez-vous ?						
Syndrome pseudo-grippal						p=0,7643
Oui	20	0,71	14	0,74	6	0,67
Non	7	0,25	4	0,21	3	0,33
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0
Pas de réponse	1	0,04	1	0,05	0	0
→Si oui : Etait-il soulagé par la prise de paracétamol ?						
Totalement	4	0,20	3	0,21	1	0,17
Partiellement	13	0,65	8	0,57	5	0,83
Pas du tout	2	0,10	2	0,14	0	0
Pas de réponse	1	0,05	1	0,07	0	0
Fatigue						p=1,0000
Oui	24	0,86	16	0,84	8	0,89
Non	4	0,14	3	0,16	1	0,11
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0
Fièvre						p=0,1527
Oui	13	0,46	9	0,47	4	0,44
Non	13	0,46	10	0,53	3	0,33
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0
Pas de réponse	2	0,07	0	0	2	0,22
Douleurs musculaires						p=0,6775
Oui	18	0,64	13	0,68	5	0,56

Non	10	0,36	6	0,32	4	0,44	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Lassitude							p=1,0000
Oui	19	0,68	13	0,68	6	0,67	
Non	9	0,32	6	0,32	3	0,33	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Perte d'appétit							p=0,7742
Oui	9	0,32	7	0,37	2	0,22	
Non	18	0,64	11	0,58	7	0,78	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	1	0,04	1	0,05	0	0	
Nausées							p=1,00000
Oui	6	0,21	4	0,21	2	0,22	
Non	22	0,79	15	0,79	7	0,78	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Vomissements							p=1,0000
Oui	2	0,07	1	0,05	1	0,11	
Non	26	0,93	18	0,95	8	0,89	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Troubles du transit							p=0,3715
Oui	7	0,25	6	0,32	1	0,11	
Non	21	0,75	13	0,68	8	0,89	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Humeur dépressive							p=0,6870
Oui	12	0,43	9	0,47	3	0,33	
Non	16	0,57	10	0,53	6	0,67	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Autre trouble psychiatrique							p=0,6868
Oui	1	0,04	1	0,05	0	0	
Non	25	0,89	16	84	0	0	
Ne sais pas	2	0,07	2	0,11	0	0	

Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Tremblements							
Oui	10	0,36	7	0,37	3	0,33	p=1,0000
Non	18	0,64	12	0,63	6	0,67	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Vertiges							
Oui	9	0,32	7	0,37	2	0,22	p=0,6700
Non	19	0,68	12	0,63	7	0,78	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Somnolence							
Oui	12	0,43	9	0,47	3	0,33	p=0,1527
Non	14	0,5	10	0,53	4	0,44	
Ne sais pas	2	0,07	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	2	0,22	
Troubles de mémoire							
Oui	6	0,21	4	0,21	2	0,22	p=0,4136
Non	21	0,75	15	0,79	6	0,67	
Ne sais pas	0	0	0	0	1	0,11	
Pas de réponse	1	0,04	0	0	0	0	
Fourmillements de extrémités							
Oui	9	0,32	7	0,37	2	0,22	p=0,6700
Non	19	0,68	12	0,63	7	0,78	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Rougeur au point d'injection							
Oui	16	0,57	8	0,42	8	0,89	p=0,0390*
Non	12	0,43	11	0,58	1	0,11	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Malaise							
Oui	3	0,11	2	0,11	1	0,11	p=1,0000
Non	25	0,89	17	0,89	8	0,89	
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0	
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0	
Palpitations							
							p=0,3715

Oui	7	0,25	6	0,32	1	0,11		
Non	21	0,75	13	0,68	8	0,89		
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0		
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0		
Perte de cheveux							p=0,4074	
Oui	9	0,32	5	0,26	4	0,44		
Non	19	0,68	14	0,74	5	0,56		
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0		
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0		
Sècheresse de la peau et/ou des muqueuses							p=0,4783	
Oui	11	0,39	8	0,42	3	0,33		
Non	16	0,57	11	0,58	5	0,56		
Ne sais pas	0	0	0	0	1	0,11		
Pas de réponse	1	0,04	0	0	0	0		
Psoriasis							p=0,4416	
Oui	7	0,25	5	0,26	2	0,22		
Non	20	0,71	13	0,68	7	0,78		
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0		
Pas de réponse	1	0,04	1	0,05	0	0		
Avez-vous arrêté le traitement en raison d'un ou plusieurs effets indésirables ?							p=0,4170	
Oui	10	0,36	8	0,42	2	0,22		
Non	18	0,64	11	0,58	7	0,78		
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0		
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0		
Pour votre vue, ce traitement a-t-il été :							p=0,7930	
Inefficace	3	0,11	3	0,16	0	0		
Partiellement efficace	7	0,25	4	0,21	3	0,33		
Efficace	17	0,61	11	0,58	6	0,67		
Ne sais pas	1	0,04	1	0,05	0	0		
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0		
Sur le plan général, comment avez-vous supporté ce traitement ?							p=0,2472	

Très mal	7	0,25	6	0,32	1	0,11
Moyennement	14	0,5	10	0,53	4	0,44
Bien	7	0,25	3	0,16	4	0,44
Ne sais pas	0	0	0	0	0	0
Pas de réponse	0	0	0	0	0	0

Seriez-vous prêts à reprendre ce traitement ?							p=0,8916
Oui	9	0,32	5	0,26	4	0,44	
Non	12	0,43	8	0,42	4	0,44	
Pas arrêté	1	0,04	1	0,05	0	0	
Ne sais pas	1	0,04	1	0,05	0	0	
Pas de réponse	5	0,17	4	0,21	1	0,11	

A quelle dose le traitement a-t-il été LE PLUS MAL toléré ?							
R	3 injections par semaine	7	0,25	V	100µg par semaine	5	0,55
	2 injections par semaine	3	0,11		50µg par semaine	3	0,33
	1 injection par semaine	7	0,25		50µg /15 jours	0	0
Ne sais pas	1				0,04		
Pas de réponse	7				0,25		
Non concerné	1				0,04		

Si vous avez eu du Roféron® et du Viraféron®, lequel avez-vous le MIEUX toléré ?		
R	4	0,15
V	3	0,11
Pas de réponse	11	0,41
Non concerné	7	0,26
Aucun	1	0,04
Idem	1	0,04

4.5.3 Analyse comparative des EI subjectifs classés par type: EI du dossier et du questionnaire

L'analyse de contingences des EI classés par type a retrouvé une différence significative entre les groupes R et V uniquement pour la rougeur au point d'injection recueillie par le questionnaire, plus fréquente dans le groupe V que dans le groupe R.

Tableau 31 Analyse de contingence des EI classés par type en fonction de l'IFN- α reçu à J0 : dossier et questionnaire

	Total		R		V		R-V
	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
EI dossier médical							
Généraux	15	0,4411	8	0,3333	7	0,7000	p=0,0680
Digestifs	10	0,2941	6	0,2500	4	0,4000	p=0,4309
Psychiatriques	1	0,0294	0	0	1	0,1000	p=0,2941
Neurologiques	7	0,2058	3	0,1250	4	0,4000	p=0,1572
Rougeur au point d'injection	2	0,0588	1	0,0416	1	0,1000	p=0,5080
Cardiologiques	2	0,0588	0	0	2	0,2000	p=0,0802
Cutanéo-muqueux	5	0,1470	2	0,0833	3	0,3000	p=0,1380
EI questionnaire							
Généraux	27	0,7941	18	0,7500	9	0,9000	p=0,6445
Digestifs	13	0,3823	9	0,3750	4	0,4000	p=1,0000
Psychiatriques	12	0,3529	9	0,3750	3	0,3000	p=1,0000
Neurologiques	22	0,6470	7	0,2916	15	1,5000	p=1,0000
Rougeur au point d'injection	16	0,4705	8	0,3333	8	0,8000	p=0,0229*
Cardiologiques	2	0,0588	5	0,3333	3	0,3000	p=0,7690
Cutanéo-muqueux	16	0,4705	10	0,4166	6	0,6000	p=0,4569
Total	34	1,0000	24	1,0000	10	1,0000	

Il n'y avait pas de différence significative de répartition des EI par type entre le dossier médical (DM) et le questionnaire (Q).

4.6 Analyse de la récurrence

4.6.1 Survenue d'une récurrence

Deux tiers ou plus des patients ont récidivé : 69% au total, 70% dans le groupe R et 67% dans le groupe V, sans différence significative entre les groupes R et V.

Tableau 32 Survenue d'une récurrence

Récurrence	Total		R		V		R-V
	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
Non	10	0,31250	7	0,30435	3	0,33333	
Oui	22	0,68750	16	0,69565	6	0,66667	
Total	32	1,00000	23	1,00000	9	1,00000	p=1,0000

4.6.1 Caractéristiques de la récurrence

4.6.1.1 Délai après l'arrêt de l'IFN- α

Le délai médian de récurrence de l'œdème maculaire était de 2,9 [0,5 – 29,5] mois, sans différence significative entre les groupes R et V.

La date d'arrêt du traitement d'un des patients ayant récidivé étant manquante, ses données au moment de la récurrence n'ont pas pu être analysées.

Tableau 33 Délai de récurrence après arrêt de l'IFN- α

	Total		R		V		R-V
Délai de récurrence (mois) après arrêt	2,9	[0,5 – 29,5]	3,5	[0,5 – 29,5]	1,7	[0,9 – 2,9]	
	4,2	\pm 6,1 ; 21	5,2	\pm 7,0 ; 15	1,8	\pm 0,9 ; 6	p=0,0652

4.6.1.2 Traitement pris au moment de la récurrence : si IFN- α : molécule, dose

Au moment de la récurrence de l'œdème maculaire :

- 17 patients n'avaient plus d'IFN- α ,
- 3 patients étaient en cours de décroissance de R : 3MUI x2/semaine ou 3MUI x2/semaine ou 1,5MUI x2/semaine.

4.6.2 Traitement(s) de la récurrence

4.6.2.1 Une à quatre lignes de traitement

Les traitements de la récurrence de l'œdème maculaire étaient :

- En première ligne :
 - Pas de traitement (5/22),
 - Réintroduction d'un IFN- α (8/22) :
 - R à la dose de 3MUI x2/semaine ou 1,5MUI x2/semaine,
 - V à la dose de 100 μ g/semaine ou 50 μ g/semaine,
 - Introduction d'un immunosuppresseur (7/22),

- Traitement oculaire (2/22) ;
- En deuxième ligne :
 - Pas de traitement (14/22)
 - Réintroduction d'un IFN- α (3/22) : V à la dose de 100 μ g/semaine ou 50 μ g/semaine,
 - Introduction d'un immunosuppresseur (5/22) ;
- En troisième ligne :
 - Pas de traitement (19/22),
 - Réintroduction d'une IFN- α (1/22) : V à la dose de 100 μ g/semaine,
 - Introduction d'un immunosuppresseur (2/22) ;
- En quatrième ligne :
 - Pas de traitement (20/22),
 - Introduction d'une autre biothérapie (anti-TNF- α) (1/22),
 - Traitement oculaire (1/22).

Tableau 34 Traitements de la récurrence

1^{ère} ligne	n	Prob.
Pas de traitement	5	0,22727
R	4	0,18182
V	4	0,18182
Méthotrexate	1	0,04545
Azathioprine	4	0,18182
Mycophénolate mofétil	1	0,04545
Ciclophosphamide	1	0,04545
Implant de dexaméthasone IVT	1	0,04545
IVT anti-VEGF	1	0,04545
Total	22	1,00000

2^{ème} ligne	n	Prob.
Pas de traitement	14	0,63636
V	3	0,13636

Méthotrexate	1	0,04545
Azathioprine	1	0,04545
Mycophénolate mofétil	3	0,13636
Total	22	1,00000

3 ^{ème} ligne	n	Prob.
Pas de traitement	19	0,86364
V	1	0,04545
Azathioprine	1	0,04545
Mycophénolate mofétil	1	0,04545
Total	22	1,00000

4 ^{ème} ligne	n	Prob.
Pas de traitement	20	0,90909
Infliximab	1	0,04545
Triamcinolone sous-conjonctivale	1	0,04545
Total	22	1,00000

4.7 Potentiel fonctionnel

A la fin du suivi, 8 yeux ont été considérés comme fonctionnellement « perdus ».

Tableau 35 Potentiel fonctionnel

Fonction « perdue »	Total		R		V		R-V
	n	Prob.	n	Prob.	n	Prob.	
Non	25	0,75758	17	0,73913	8	0,80000	p=1,0000
Oui	8	0,24242	6	0,26087	2	0,20000	
Total	33	1,00000	23	1,00000	10	1,00000	

4.8 Comparaison intra-individuelle de l'efficacité du R et du V

Les données de 8 patients ayant reçu du R puis du V ont été comparées.

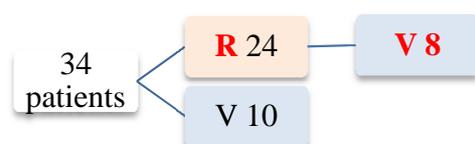


Figure 22 Représentation schématique des molécules reçues au cours de l'étude

4.8.1 Caractéristiques des patients à J0

4.8.1.1 Délai entre les deux molécules

Les délais médian et moyen entre le début du R et le début du V étaient respectivement de 10,2 [3 – 39,1] mois et 12,3 ±11,9 mois.

4.8.1.2 Caractéristiques principales

L'âge, la durée d'évolution de l'œdème maculaire et l'EMC à J0 étaient statistiquement différents pour les molécules R et V. L'AV à J0 ne l'était pas.

Tableau 36 Caractéristiques des patients à J0 : distribution et comparaison des groupes R et V

Caractéristiques à J0	R	V	n	R-V
Age (années)	56,4	55,4	8	p=0,0078*
Durée évolution OM (mois)	27,1	14,8	8	p=0,0078*
AV (logMAR) J0	9,63	0,71	8	p=0,3125
EMC (µm) J0	406	635	8	p=0,0078*

4.8.2 Gain d'AV et réduction d'EMC

Il n'a pas été retrouvé de différence significative de gain d'AV ou de réduction d'EMC à tous les moments du recueil entre les molécules R et V.

Tableau 37 Gain d'AV : moyennes et comparaison des molécules R et V

Gain AV (logMAR)	R	V	n	R-V
M1	-0,0446	-0,0912	5	p=0,5000
M3	-0,0551	-0,2359	3	p=0,5000
M6	-0,0145	-0,2377	4	p=0,2500
M12	-0,1034	-0,2513	4	p=0,2500
Arrêt	-0,0232	-0,082	6	p=0,2500

Tableau 38 Réduction d'EMC : moyennes et comparaison des molécules R et V

Réduction EMC (µm)	R	V	n	R-V
M1	-198	-119	5	p=0,6250
M3	-200	-34	3	p=0,2500
M6	-138	-22	4	p=0,1250
M12	-203	-58	4	p=0,1250
Arrêt	-197	-45	4	p=0,1250

5 Discussion

5.1 Traitements de l'œdème maculaire uvéitique : des AIS aux biothérapies

Dans notre étude de 34 patients, une ou plusieurs lignes de traitement ont été utilisées avant l'introduction d'un IFN- α :

- AIS généraux, périoculaires (injection sous-conjonctivale de dexaméthasone, de triamcinolone, injection latéro-bulbaire de triamcinolone) ou intraoculaires (IVT de triamcinolone),
- Immunosuppresseurs : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine ou voclosporine,
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : acétazolamide,
- Anti-VEGF : IVT de bevacizumab,
- Chirurgie : vitrectomie et pelage d'une membrane épirétinienne.

Par ailleurs, la récurrence de l'œdème maculaire uvéitique a été traitée par :

- AIS périoculaires (injection sous-conjonctivale de triamcinolone) ou intraoculaires (implant de dexaméthasone intravitréen),
- Immunosuppresseurs : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil ou cyclophosphamide,
- Immunomodulateurs : IFN- α réintroduit (12/22) avec efficacité ou anti-TNF- α : infliximab (1/22).

Cette étude témoigne des évolutions thérapeutiques en uvéite et regroupe l'ensemble des traitements de l'arsenal thérapeutique de l'œdème maculaire uvéitique : les molécules utilisées étaient comparables à celles décrites dans la revue de la littérature de l'œdème maculaire cystoïde inflammatoire de Rothova(30).

5.1 Caractéristiques des patients à l'inclusion

5.1.1 Des œdèmes maculaires uvéitiques de mauvais pronostic ?

Notre étude regroupait des patients atteints d'œdème maculaire d'étiologies variées, dominées par la chorioretinopathie de Birdshot, les uvéites intermédiaires et les panuvéites.

L'association entre l'œdème maculaire uvéitique et ces étiologies est fréquemment retrouvée dans la littérature. Dans une étude transversale portant sur 529 patients atteints d'uvéite, Lardenoye retrouvait un œdème maculaire uvéitique chez respectivement 100%, 60% et 66% des patients atteints de chorioretinopathie de Birdshot, d'uvéite intermédiaire et de panuvéite, œdème maculaire uvéitique de mauvais pronostic puisque responsable d'une AV < 20/60 (3,3/10) pour respectivement 83%, 42% et 52% d'entre eux(14). D'autre part, l'âge moyen des patients de notre étude au moment de l'initiation de l'IFN- α était de 58,8 ans et la durée moyenne d'évolution de l'œdème maculaire de 30 mois, éléments également péjoratifs dans l'étude de Lardenoye. Enfin, il s'agissait d'œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires, i.e. résistants à une première ligne de traitement AIS général et/ou péri- ou intraoculaire, et souvent à une deuxième (21/34 ; 62%) voire une troisième (7/34 ; 20%) ligne de traitement (immunosuppresseur ou autre).

Ces données suggèrent que les œdèmes maculaires uvéitiques inclus dans notre étude étaient associés à un mauvais pronostic visuel.

Tableau 39 Etiologies des œdèmes maculaires uvéitiques dans notre étude et dans la littérature

Etiologies	Notre étude		Deuter(77)		Lardenoye(14)		Lardenoye(14)	
	n	%	n	%	n	%	OM	AV<20/60
Chorioretinopathie de Birdshot	8	24%	4	17%	5	1%	100%	83%
Uvéite intermédiaire	8	24%	18	75%	72	14%	60%	32%
Panuvéite	5	15%	0	0%	99	19%	66%	52%
Uvéopapillite	4	12%	0	0%	-	-	-	-
Uvéite postérieure	2	6%	0	0%	122	23%	34%	32%
Syndrome d'Irvine-Gass	2	6%	0	0%	-	-	-	-

OM isolé	2	6%	0	0%	-	-	-	-
Choroïdite multifocale	1	3%	0	0%	-	-	-	-
Sarcoïdose	1	3%	0	0%	29	5%	59%	35%
Uvéite liée à l'antigène HLA B27/UA	1	3%	2	83%	58	11%	12%	29%
Total	34	100%	24	100%	529	100%	-	-

5.1.2 Facteurs pronostics d'efficacité anatomique et fonctionnelle ?

Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre, le gain d'AV ou la réduction d'EMC, et, l'âge des patients, l'ancienneté ou l'étiologie de l'œdème maculaire. Cependant, l'ancienneté de l'œdème maculaire semblait tout de même un facteur déterminant (Annexes, Cas 1 et 2). Ce résultat est probablement lié à au moins deux facteurs : le faible effectif de notre étude (34 patients) et une faible proportion de patients atteints d'œdème maculaire considérés de meilleur pronostic. En effet, d'une part, seuls 27% des patients avaient moins de 50 ans, d'autre part, pour seulement la moitié, l'œdème maculaire datait de moins d'un an, et enfin, les étiologies « moins cécitantantes », telles que sarcoïdose et uvéite liée à l'antigène HLA B27 étaient peu fréquentes. Dans son étude sur 24 œdèmes maculaires uvéitiques, liés à une uvéite intermédiaire pour la majorité, Deuter ne retrouvait pas non plus de corrélation entre efficacité des interférons et ancienneté des œdèmes maculaires(76).

En revanche, dans notre étude, la réduction d'EMC était d'autant plus importante que l'AV initiale était bonne et l'EMC faible : les IFN- α seraient-ils plus efficaces anatomiquement sur les œdèmes maculaires uvéitiques de faible épaisseur et chez les patients avec une bonne fonction visuelle ?

Qu'en était-il fonctionnellement ? Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le gain d'AV et l'AV initiale, ou l'EMC initial, ce qui suggère que les interférons peuvent être utiles dans la prise en charge de tous types d'œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires, quelques soient l'EMC et le niveau d'AV. En revanche, la probabilité pour l'AV de dépasser 5/10 était d'autant plus importante que le niveau d'AV initiale était élevé.

5.2 IFN- α en ophtalmologie, posologie et molécules

5.2.1 Interférons dans la littérature ophtalmologique

En dépit d'effets indésirables ophtalmologiques connus mais rares, les IFN de type I, principalement les IFN- α , ont été utilisés avec succès dans des études ouvertes dans différentes indications ophtalmologiques (Tableau 40).

Le mode d'administration était essentiellement la voie sous-cutanée. Les doses d'attaque employées variaient de 3 à 6, voire 9 MUI, à intervalles variables, de 1 à 3 fois par semaine, jusqu'à des injections journalières pour les études d'Onal(77), de Deuter(76) et de Kötter(78).

Les IFN- α se sont révélés efficaces dans la maladie de Behçet et dans la prise en charge plus générale des uvéites réfractaires aux anti-inflammatoires stéroïdiens et immunosuppresseurs conventionnels. Pliskovaa publié des résultats encourageants pour l'IFN- α 2b, efficace sur des uvéites postérieures et panuvéites sévères (2 maladies de Behçet, 1 ophtalmie sympathique et 9 uvéites idiopathiques)(79). Dans l'étude de Bodaghiregroupant 45 patients, le traitement par INF- α 2a a été efficace pour 59% des patients(68) ; environ la moitié avait une maladie de Behçet et les autres une maladie de Vogt-Koyanagi-Harada, une pars planite ou une uvéite idiopathique sévère. Enfin, l'étude de Sobacia montrée l'efficacité de l'INF- α 2a dans le traitement des choréïdites serpiginieuses(80).

Les IFN- α se sont également révélés efficaces dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques(68,76,79,81).

Tableau 40 Utilisation des IFN de type I dans les uvéites

Auteur, Année	Type d'étude	n	Etiologies	Molécule	Dose (MUI)	Intervalle	Amélioration de l'uvéite (%)	Critère(s) d'évaluation
IFN-α								
Stübiger, 2001(82)	P, ouverte	33	MB	IFN-α2a			97	Contrôle de l'inflammation
Alpsoy, 2002(83)	P, contrôlée	50	MB	IFN-α2a	6 ou placebo	x3/s	83 vs 33-82 vs 67	Diminution sévérité et fréquence des poussées-AV stable ou meilleure
Kötter, 2003(78)	P, ouverte	50	MB	rhIFN-α2a	6-9	/j	75,3-22	Gain AV ≥ 2 lignes-AV stable ¹
Tugal-Tutkun, 2006(84)	r, SC	44	MB	IFN-α2a	3-6	/j	36,4-95	Absence de récurrence-gain AV significatif et stable
Bodaghi, 2007(68)	r, SC	45	MB(23)/autres(22)	IFN-α2a	3-6	x3/s	82,6/59	Contrôle de l'inflammation
Guillaume-Czitrom, 2007(85)	r, SC	7	MBpédiatriques	IFN-α2a	1,5-3	x3/s	71,4	Réduction des AIS
Plskova, 2007(79)	r, SC	12	MB(2)/autres(10)	IFN-α2b	3-6	/j	83	Contrôle de l'inflammation + gain d'AV ≥ 3 lignes
Gueudry, 2008(69)	r, SC	32	MB	IFN-α2a	3-6	x3/s	82,1-87,5	Absence de récurrence-AV stable
Krause, 2008(86)	r, SC	45	MB	IFN-α2a	6-9	x3/s	73-91	Rémission-AV stable ou gain > 2 lignes
Deuter, 2009(76)	r, SC	24	OMU	IFN-α2a	3-6	/j	62,5-87,5	Réduction OMC complète-partielle ¹
Onal, 2011(77)	P, SC	37	MB	IFN-α2a	3-9	/j à x3/s	95	Contrôle de l'inflammation
Notre étude	r, SC	34	BC/UI/ PanU/autres	IFN-α2a PegIFN-α2b	3-1,5 100-50 ²	x3-1/s /s	88-87	Réduction EMC- Amélioration AV
INF-β								
Becker, 2005(87)	r, SC	13	SEP		22/44μg SC ; 30 mg IM	x3/s ou x1/s	71	

¹ % d'yeux et non de patients ; ² μg

Abréviations : r=rétrospective ; P=Prospective ; SC=série de cas ; MA=Méta-Analyse ; MB=Maladie de Behçet ; UI=Uvéite intermédiaire ; PanU =Panuvéite ; Var=Variable ; j=jour ; s=semaine ; vs=versus

5.2.1 Posologie

5.2.1.1 IFN- α à faibles doses ?

Les doses utilisées dans notre étude étaient moindres que celles précédemment citées: le R était initié à 3MUI x3/semaine puis les doses étaient espacées dès la fin du premier mois ; les doses de V étaient également moindres que celles habituellement utilisées (180 μ g/semaine), nos patients recevant 100 μ g/semaine, rapidement diminué à 50 μ g/semaine. Des doses moindres mais efficaces, pouvant être considérées comme suffisantes pour le traitement des œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires.

5.2.1.2 Durée de traitement court même si récurrence fréquente et rapide ?

Nos patients ont été traités pendant une durée médiane de 4,0 [1,2 - 11] mois, durée beaucoup plus courte que les durées de traitement des études précédemment citées.

69% de nos patients ont récidivé. Seuls 3/22 étaient encore sous R ; la majorité avait arrêté le traitement par IFN- α depuis 2,9 [0,5 – 29,5] mois.

Deuter traitait ses patients avec des doses d'IFN- α 2a beaucoup plus fortes (initialement 3MUI/j) et prolongées, décroissantes jusqu'à obtenir la dose minimale efficace (entre 3MUI /3jours et 0,5MUI /5jours) pour le maintien d'une épaisseur maculaire stable. La majorité de ses patients n'a pas arrêté l'IFN- α 2a mais parmi les 8/24 qui l'ont interrompu après six mois d'absence complète d'œdème maculaire, 6/7 (1 perdu de vue) ont récidivé dans les 1 à 3 mois et 1/7 à 22 mois. 2 patients, traités pendant 63 et 61 mois, ont récidivé à 4 et 8 mois respectivement. La réintroduction d'IFN- α 2a a été efficace(76).

Ces données suggèrent que les IFN- α n'ont qu'un effet suspensif sur l'œdème maculaire uvéitique, quelques soient les doses et durées de traitement reçues préalablement.

La récurrence à l'arrêt est fréquente et rapide mais la bonne réponse de l'œdème maculaire uvéitique à la réintroduction d'un IFN- α (68,76) permet d'envisager une décroissance rapide et un arrêt des IFN- α en quelques mois, avec réintroduction en cas de récurrence, à la dose minimale efficace, afin de limiter au maximum le nombre d'injections. En effet, faut-il traiter tous les patients au long cours pour ne pas avoir de récurrence, au prix d'effets indésirables prolongés, ou les traiter sur de courtes périodes pour ne pas « surtraiter » les 30% de patients sans récurrence et laisser aux autres 4,2 mois de « tranquillité », sans l'inconfort lié aux injections ? L'importance du syndrome pseudo-grippal lors des premières injections est à mettre en balance avec la fatigue globale au long cours.

A cela s'ajoute le poids médico-économique des interférons, évalué à 4150€ pour 3MUI x3/semaine pendant un an(69) (prix d'une seringue de Roféron® 3MUI, 25,92€) : inciterait-il à traiter les patients sur de courtes durées et à ne les retraiter à la dose minimale efficace qu'à chaque récurrence ? Quelque soit l'attitude thérapeutique adoptée, traitement de chaque récurrence ou traitement au long cours, les IFN- α restent cinq fois moins onéreux que les anti-TNF- α : un an d'infliximab 5mg/kg toutes les 6 semaines a été évalué à 20200€(69)(prix d'un flacon de 100mg de Rémicade®, 509,47€).

Tableau 41 IFN- α et uvéites : doses, durées de traitement, récurrences

	Onal(77)	Kotter(78)	Tugal Tutkun(84)	Gueudry(6 9)	Bodaghi(6 8)	Deuter (76)	Notre étude
Nombre de patients	37	50	44	32	45	24	34
IFN-α	IFN- α 2a	rhIFN- α 2a	IFN- α 2a	IFN- α 2a	IFN- α 2a	IFN- α 2a	R : IFN- α 2a V : PegIFN- α 2b
Dose initiale	3MUI /j	6MUI /j	6MUI /j	3à6MUI x3/s	3à6MUI x3/s	3à6MUI /j	R : 3MUIx3/s V : 100 μ g/s
Arrêt	10/35 (77%)	20 (40%)	9/40 (23%)	19/28 (68%)	14/32 (44%)	8/24 (33%)	34/34 (100%)
Durée de traitement (mois)	21 [5-24]	16,4 [3-58]	12,4 ¹ [4-45]	32 [16-50]	30,6 \pm ?	> 6	4 [1,2-11]

Récidive après l'arrêt	7/10 (67%)	30/50 (60%)	1/9 (11%)	6/19 (32%)	4/10 (40%)	6/8 (75%)	22/32 (69%)
Délai de récurrence après l'arrêt (mois)	-	-	3	8 ¹ [2-20]	4 ¹ [2-6]	1-3 ²	2,9 [0,5-29,5]

¹délai moyen, ²6patients : 1 à 3 mois, 1 patient : 22 mois

5.2.2 IFN- α 2a (Roféron®) ou PegIFN- α 2b (Viraféron®) ?

Dans notre étude, les groupes R et V de l'analyse inter-individuelle étaient comparables, sauf pour le nombre de patients, plus important dans le groupe R. Il n'a pas été retrouvé de différence en terme de gain d'AV, de réduction d'EMC, ou de survenue d'EI entre les deux groupes.

De même, l'analyse comparative intra-individuelle n'a pas montré de différence entre les deux molécules.

L'efficacité du PegIFN- α 2b n'avait pas été démontrée jusqu'alors et aucune étude comparative ophtalmologique entre l'IFN- α 2a et le PegIFN- α 2b n'avait été réalisée. Le Viraféron®, IFN- α pégylé, pour des concentrations sériques plus élevées, plus prolongées et plus régulières s'est montré efficace mais n'a pas démontré de supériorité en terme d'efficacité et de tolérance par rapport au Roféron®, IFN- α non pégylé.

Notre étude n'a pas montré de différence entre les deux molécules mais notre expérience plaide en faveur de l'IFN- α 2a, plutôt plus efficace et mieux toléré.

La recherche bibliographique de données comparatives entre l'IFN- α 2a et le PegIFN- α 2b n'a pas été contributive.

5.3 Efficacité des IFN- α

5.3.1 Efficacité objective significative

Deuter a été le premier à montrer l'intérêt de l'IFN- α 2a sur l'œdème maculaire uvéitique dans une première série rétrospective de 8 patients publiée en 2006(88), puis en

2009 dans une série rétrospective de 24 patients(76) : il a retrouvé un gain d'AV significatif de -0,18logMAR et une rémission partielle ou totale de l'œdème maculaire uvéitique dans 87,5% des cas.

L'efficacité des IFN- α a été confirmée par d'autres auteurs(68,76,79,81)(Tableau 42).

Tableau 42 Utilisation des IFN- α pour l'œdème maculaire uvéitique

	Bodaghi(68)	Plskova(79)	Deuter(76)	Paire(81)	Notre étude
n	45	12	24	6	34
Etiologies	MB/autres	MB/autres	UI/autres	BC/autres	BC/UI/panuvéites/autres
Dose initiale	3à6MUI	3à6MUI /j	3à6MUI	3à6MUI	R : 3MUI ; V : 100 μ g
Intervalle	/s	/j	/j puis espacé	x3/s puis espacé	R : x3/s puis espacé V : x1/s
Régression de l'OMU	34/45	100%	87,5%(yeux) ; 52,5%(patients)	83%	60%(patients)
Critère de jugement	?	AF	OCT	OCT	OCT

Abréviations : AF=AngioFluorographie, BC=Choriorétinopathie de Birdshot, j=jour, MB=Maladie de Behçet, MUI=Million d'Unités Internationales, OCT=Tomographie par cohérence optique, OMU=Œdème maculaire Uvéitique, s=semaine, UI=Uvéite Intermédiaire.

Notre étude a confirmé l'efficacité des IFN- α dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires avec des gains d'AV et réductions d'EMC rapides, dès le premier mois et maintenus toute la durée du traitement administré à doses décroissantes.

5.3.1.1 Gain d'AV significatif

Le gain d'AV était d'environ -0,20logMAR, donnée comparable à celle de Deuter(76). De plus, seuls 18% des patients avaient une AV supérieure à 5/10 à J0, contre la moitié environ à M1, M3 et à l'arrêt. Enfin, le taux d'amélioration fonctionnelle était de 87% avec un taux de succès fonctionnel complet (gain d'AV d'au moins 3 lignes) de 33% et partiel (gain d'AV de plus d'1 ligne mais de moins de 3 lignes) de 42% à l'arrêt des IFN- α . Deuter retrouvait des résultats similaires : gain d'au moins 3 lignes à 3 mois et à la fin du suivi de respectivement 32,5% et 42,5%.

8 de nos patients avaient une fonction visuelle considérée comme « perdue ». Ils n'ont pas été supprimés de l'analyse et sous-estimaient nos résultats fonctionnels.

Nos résultats fonctionnels, comme ceux des études précédentes sur les IFN- α et l'œdème maculaire uvéitique, étaient incomplets : ils ne tenaient pas compte de l'AV de près ni de la vitesse de lecture des patients, données mieux corrélées à l'importance de l'œdème maculaire que l'AV de loin(21).

5.3.1.2 Réduction d'EMC significative

La réduction d'EMC était d'environ -200 μ m. De plus, la quasi totalité des patients avait une EMC supérieure à 320 μ m à J0 contre la moitié environ à M1, M3 et à l'arrêt. Enfin, le taux d'amélioration anatomique était de 88% avec un taux de succès anatomique complet (réduction d'EMC d'au moins 3 lignes) de 20% et partiel (réduction d'EMC de plus d'1 ligne mais de moins de 3 lignes) de 67% à l'arrêt des IFN- α , résultats comparables à ceux de Deuter évoqués ci-dessus. En effet, il retrouvait une résolution complète ou partielle de l'œdème maculaire sur 87,5% (35/40) des yeux analysés mais seulement sur 52,5% (15/24) des patients ; le seuil de résolution de l'œdème maculaire n'a pas été précisé.

Nos résultats anatomiques étaient incomplets car ils ne tenaient pas compte des différents types d'œdème maculaire uvéitique. La présence ou non de fluide intrarétinien n'a pas été analysée avec précision mais lorsqu'il existait un œdème maculaire cystoïde ou diffus, ou un décollement séreux rétinien, il disparaissait rapidement sous IFN- α dans la majorité des cas.

De plus, l'EMC ne rend pas compte de la présence d'un œdème maculaire cystoïde ou diffus, d'un décollement séreux rétinien ou d'anomalies maculaires en dehors des 1000 μ m centraux : épaissement périfovéolaire ou fluide intrarétinien, informations essentielles pour le pronostic visuel. Car s'il paraît licite de traiter un œdème maculaire uvéitique responsable

d'une baisse d'acuité visuelle, qu'en est-il des formes frustrées infracliniques, sans ou avec peu de retentissement fonctionnel ? Pour Rothova, tout œdème maculaire cystoïde devrait être surveillé de près voire traité jusqu'à sa disparition(30). Un cas de notre étude rejoint cette opinion (Annexes, Cas 3) : son EMC s'est normalisée sous IFN- α , par la suite interrompu ; la réapparition d'un œdème maculaire cystoïde et d'un épaissement périfovéolaire, sans majoration de l'EMC nous a incité à reprendre un traitement par IFN- α .

5.3.1.3 Lien entre gain d'AV et réduction d'EMC logarithmiques ?

Payne a montré qu'il existait une corrélation positive entre logMAR et logSD-OCT dans l'œdème maculaire uvéitique, à condition que les milieux oculaires soient clairs. Il retrouvait, pour chaque augmentation d'EMC logarithmique de 0,1, une dégradation de l'acuité visuelle logarithmique de 0,082(74). De plus, Sugar a démontré qu'une modification de 20% de l'EMC en TD-OCT était corrélée à un gain d'AV de 10 lettres, i.e.; de 2 lignes ETDRS(89). Notre étude semblait montrer des résultats similaires (§4.3.3).

Cette corrélation était parfois très bonne (Annexes, Cas 1) mais n'était pas toujours valable, notamment lorsque la fonction visuelle était « perdue » (Annexes, Cas 2).

5.3.1.4 Délai d'efficacité rapide

Nous avons retrouvé une efficacité dès le premier mois de traitement. Nous n'avons pas évalué l'efficacité des IFN- α plus précocement mais Deuter a montré qu'ils étaient efficaces dès les premiers jours(76).

5.3.2 Efficacité subjective réelle

Une efficacité objective fonctionnelle et anatomique mais aussi subjective : les IFN- α ont été considérés comme « efficaces » ou « partiellement efficaces » « pour la vue » par 86% des patients ayant répondu au questionnaire.

5.4 Causes de l'arrêt

L'analyse rétrospective de nos 34 dossiers médicaux recensait 36% d'arrêt des IFN- α en raison d'EI, bénins (6/34) mais parfois graves (4/34), cytopénies et dysthyroïdie, et rarement à type de syndrome dépressif (2/34).

Le recueil des EI subjectifs par questionnaire retrouvait des données similaires : 36% des patients déclaraient avoir arrêté le traitement en raison d'EI. Leur nature n'a pas pu être précisée en raison de l'absence de réponse des patients.

Ces résultats soulignent l'importance de la prise en compte des EI liés aux IFN- α dans le choix des traitements de l'œdème maculaire uvéitique réfractaire, même si 75% des patients déclaraient avoir « bien » ou « moyennement bien » toléré le traitement et que 32% étaient prêts à le reprendre en cas de récurrence.

5.5 Effets indésirables

5.5.1 EI extra-ophtalmologiques

5.5.1.1 Syndrome pseudo-grippal, leucopénie et syndrome dépressif

La survenue d'un syndrome pseudo-grippal, d'une leucopénie ou d'un syndrome dépressif a été évaluée dans différentes études ophtalmologiques (Tableau 43).

Tableau 43 Syndrome pseudo-grippal, leucopénie et syndrome dépressif dans la littérature ophtalmologique

	Onal (77)		Kötter (78)		Tugal Tutkun (84)		Plskova (79)		Bodaghi (68)		Gueudry (69)		Deuter (76)		Notre étude			
	DM	Q	DM	Q	DM	Q	DM	Q	DM	Q	DM	Q	DM	Q	DM	Q		
SPG	37	100%	50	100%	44	100%	6	50%	45	100%	17	53%	23	96%	8	23%	20	71%
LP	2	5%	20	40%	6	14%	8	67%	1	2%	6	19%	6	25%	3	9%	-	-
SD	0	0	4	8%	0	0%	4	33%	1	2%	3	9%	1	4%	1	3%	12	43%

Abréviations : SPG = Syndrome Pseudo-Grippal, SD = Syndrome Dépressif, LP = LeucoPénie, DM = Dossier Médical, Q = Questionnaire

Il est difficile de comparer les résultats de ces différentes études. En effet, en dehors de celles de Kötter et de Plskova qui étaient prospectives, elles étaient toutes rétrospectives : le recueil exhaustif de la survenue ou non de chaque EI est peu probable.

5.5.1.1.1 Syndrome pseudo-grippal

5.5.1.1.1.1 Syndrome pseudo-grippal : EI quasi constant

Il ressort tout de même que le syndrome pseudo-grippal est très fréquent, quasi constant à l'instauration du traitement, de 50 à 100% des cas selon les études. L'analyse des dossiers médicaux de notre étude ne retrouvait que 23% de syndrome pseudo-grippal car sa survenue ou non n'a pas toujours été précisée. Cette donnée a été corrigée par le questionnaire envoyé aux patients qui retrouvait 71% de syndrome pseudo-grippal. Il était rarement à l'origine de l'arrêt du traitement, dans l'étude de Deuter (1/24)(76), comme dans la nôtre (1/34). Fièvre, céphalées, myalgies et arthralgies étaient soulagées, au moins partiellement, dans 85% des cas du questionnaire de notre étude, par l'administration conjointe de paracétamol. Par ailleurs, ces symptômes étaient transitoires et diminuaient au cours du traitement(76,79). Ils semblaient être d'autant plus fréquents que les injections étaient espacées. Afin d'améliorer l'adhésion des patients aux IFN- α , Deuter hospitalisait ses patients pour la réalisation des premières injections qu'il réalisait quotidiennement.

Enfin, en raison des conditions de stress induites par la fièvre, l'utilisation des IFN- α doit être prudente chez les patients atteints de myocardopathies.

5.5.1.1.1.2 Syndrome pseudo-grippal et efficacité des IFN- α sur l'œdème maculaire : non répondeurs et auto-anticorps anti-IFN- α

Dans l'expérience de Deuter, la présence d'un syndrome pseudo-grippal était un marqueur prédictif positif de réponse aux IFN- α . L'œdème maculaire uvéitique du seul

patient de son étude n'ayant pas eu de syndrome pseudo-grippal a moins bien répondu aux IFN- α : il était associé à la présence d'auto-anticorps anti-IFN- α . De même, la réapparition d'un œdème maculaire chez un de ses patients répondant initialement bien a pu être expliquée par l'apparition d'auto-anticorps anti-IFN- α . Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative de gain d'AV ou de réduction d'EMC entre les patients avec et sans syndrome pseudo-grippal même si nous avons la même impression clinique que Deuter.

La revue de la littérature de Mackensen(61) confirmait que la présence d'un syndrome pseudo-grippal était un marqueur prédictif positif de réponse de réponse aux IFN- α , en l'absence d'auto-anticorps anti-IFN- α .

5.5.1.1.2 Leucopénie

Une leucopénie, voire une pancytopenie peut couramment survenir et doit être dépistés par la réalisation de numérations formules sanguines régulières (M1, M3, M6 puis espacées). Elle est heureusement rapidement régressive à l'arrêt du traitement.

La survenue d'une leucopénie était de 2 à 67% des cas selon les études, 9% dans la nôtre, variation témoignant probablement de l'hétérogénéité du recueil des EI et de la définition de la leucopénie (leucocytes < 4 G/ml ou réduction des leucocytes par rapport à la valeur de référence du patient sans IFN- α ?).

5.5.1.1.3 Syndrome dépressif

La survenue d'un syndrome dépressif était peu fréquente à fréquente, dans notre étude, de 3% dans les dossiers médicaux à 42% dans le questionnaire, comme dans la littérature, de 0 à 33%. Cette différence est là aussi probablement liée au mode de recueil des EI et à l'appréciation du syndrome dépressif (syndrome dépressif majeur avec idées suicidaires ou humeur dépressive ?).

La survenue d'un syndrome dépressif et/ou d'intentions suicidaires est rare et indépendante de pathologies psychiatriques préexistantes. Néanmoins, l'utilisation des IFN- α chez les patients atteints de troubles psychiatriques préexistants doit être prudente et tous les patients doivent être prévenus de la nécessité de signaler tout symptôme dépressif ou intention suicidaire.

5.5.1.2 Autres EI extra-ophtalmologiques

5.5.1.2.1 EI bénins

La survenue d'EI recueillie dans les dossiers médicaux de notre étude, dominée par les EI généraux, était globalement comparable aux données du Vidal® (Annexes, Tableau 45).

Dans le groupe R, il a été noté des acouphènes chez 1 patient et des brûlures rachidiennes chez 1 autre, EI non décrits pour le R dans le Vidal®. Par ailleurs, il a été retrouvé discrètement plus de faiblesses des membres inférieurs, de gastralgies et de réactions au point d'injection. Cette différence peut être liée au faible effectif de notre étude.

Notre étude n'a pas retrouvé de différence de survenue d'EI classés par type entre les groupes R et V, sauf pour la rougeur au point d'injection, plus fréquente dans le groupe V. Cette donnée concorde avec les données du Vidal®: réaction « très rare » pour le R et « très fréquente » pour le V.

Pour les EI recueillis par le questionnaire, les données étaient globalement comparables (Annexes, Tableau 46) : les EI connus pour être « très fréquents » l'étaient, la fréquence des EI « fréquents » et « peu fréquents » était un peu plus grande en raison du faible effectif de notre étude ; seuls les cas de sécheresse cutanéomuqueuse et de psoriasis étaient bien plus nombreux qu'attendus.

5.5.1.2.2 EI graves

5.5.1.2.2.1 *Dysthyroïdie et autres manifestations auto-immunes*

Unedysthyroïdie a été retrouvée chez 7 patients de notre étude et a été responsable de l'arrêt de l'IFN- α dans 1 cas. Au cours d'un traitement par IFN- α , la survenue d'une thyroïdite auto-immune doit être recherchée cliniquement et par le dosage des hormones thyroïdiennes et des anticorps anti-thyroïde à M6 et M12.

D'autres manifestations auto-immunes peuvent également survenir mais n'ont pas été observées chez nos 34 patients.

Quelques cas de sarcoïdose et de maladie de Vogt-Koyanagi-Harada ont été déclarés au cours de traitements d'hépatites C associant ribavirine et IFN- α mais les cas sont trop peu nombreux pour conclure à une relation de cause à effet(58,59,90–92).

5.5.1.2.2.2 *Anomalies du bilan hépatique*

Aucune anomalie du bilan hépatique n'a été relevée dans les dossiers, contrairement à Deuter qui retrouvait une élévation des enzymes hépatiques plus fréquente que celle des observations des cas de Behçet sous IFN- α . Il attribuait cette différence à l'âge plus élevé de ses patients (plus de 50 ans) et à la prise concomitante de mycophénolate mofétil(76). Nos patients étaient également plus âgés que ceux des séries de Behçet(69,79,84) mais la plupart ne prenait pas d'autre drogue hépatotoxique.

5.5.2 EI ophtalmologiques

Ils sont connus pour être rares et de bon pronostic.

Il s'agit principalement de rétinopathies ischémiques survenant au cours du traitement des hépatites C par IFN- α , n'imposant pas de surveillance particulière ophtalmologique

lorsqu'un traitement par IFN- α est introduit en hépatologie(93). Cette rétinopathie ischémique iatrogène survient en moyenne entre la deuxième semaine et le septième mois de traitement. Elle régresse généralement à l'arrêt et parfois même malgré la poursuite du traitement. Elle est caractérisée par des hémorragies en flammèches et des nodules cotonneux bilatéraux, en particulier chez les patients recevant de fortes doses d'IFN- α . La fréquence de survenue varie de 3,8% à 24% d'une étude à l'autre(94,95) et ne semble pas être plus élevée chez les patients diabétiques et/ou hypertendus(94).

Il a été décrit quelques cas de rétinopathies ischémiques associées aux IFN- β utilisés pour la sclérose en plaques(96–98) mais dans la plupart des études ophtalmologiques, les cas associés aux IFN- α sont rares. Seule Plskova a décrit 1 cas, chez un patient traité par IFN- α 2b pour une vascularite rétinienne (imputabilité de l'IFN- α 2b ?).

Bodaghi(68) a par ailleurs décrit un cas de neuropathie optique non ischémique chez un patient traité par IFN- α 2a pour une uvéite sévère.

Dans notre étude, aucune toxicité ophtalmologique n'a été retrouvée, probablement grâce aux faibles doses utilisées par rapport aux doses « hépatiques ».

5.5.3 EI en pratique

Comparés aux effets indésirables des anti-TNF- α (infections, dysimmunité, cancers, etc.), les effets indésirables graves sont rares. L'inconfort et l'absentéisme professionnel liés au syndrome pseudo-grippal constituent un motif fréquent d'arrêt mais peuvent être contrôlés au moins partiellement par l'adjonction de paracétamol.

Une surveillance rigoureuse clinique et biologique régulière permet de limiter les risques liés à l'utilisation des interférons (Annexes, Tableau 44).

6 Conclusion

88% d'efficacité anatomique, 87% d'efficacité fonctionnelle, 86% d'efficacité subjective.

Notre étude a confirmé l'efficacité des IFN- α sur des œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires initialement de mauvais pronostic. Biothérapies immunomodulatrices, ils font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des œdèmes maculaires uvéitiques menaçant la fonction visuelle et réfractaires, c'est-à-dire résistants à un traitement associant des anti-inflammatoires stéroïdiens et/ou un ou plusieurs immunosuppresseurs.

Efficacité maximale dès le premier mois à 3MUI x3/semaine pour l'IFN- α 2a et 100 μ g/semaine pour le PegIFN- α 2b, maintenue malgré la décroissance des doses ; 69% de récurrence dans un délai médian de 2,9 mois après l'arrêt.

Efficaces rapidement, à faibles doses, mais uniquement de façon suspensive, il semble que les IFN- α puissent être utilisés pour de courtes périodes de quelques mois à doses décroissantes dès le premier mois et réintroduits à la dose minimale efficace en cas de récurrence de l'œdème maculaire uvéitique.

Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre l'IFN- α 2a et le PegIFN-2b.

36% d'arrêt en raison d'effets indésirables, dans le dossier médical comme dans le questionnaire ; la majorité bénins, peu de graves et très peu de syndrome dépressif.

Comme toute stratégie thérapeutique, surtout de seconde ligne, les IFN- α ne sont pas dénués d'effets indésirables : l'inconfort qu'ils génèrent, bénin mais invalidant, retentit sur la qualité de vie des patients, au même titre que la dégradation fonctionnelle liée à l'œdème maculaire uvéitique. Néanmoins, ces effets indésirables restent moins graves que les pathologies infectieuses, tumorales ou dysimmunitaires induites par les anti-TNF- α .

Le choix de l'IFN- α se fait avec le patient afin d'obtenir le meilleur rapport qualité de vue/qualité de vie.

Bibliographie

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005 Sep;140(3):509–16.
2. Vadot E, Barth E, Billet P. Epidemiology of uveitis—preliminary results of a prospective study in Savoy. *Uveitis update.* Saari KM. Amsterdam: Elsevier; 1984. p. 13–6.
3. Mortensen K, Sjolie A, Goldschmidt E. Uveitis, eine epidemiologische Untersuchung. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges* 1981;78:97-101. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges.* 1981;(78):97–101.
4. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004 Mar;111(3):491–500; discussion 500.
5. Hwang D-K, Chou Y-J, Pu C-Y, Chou P. Epidemiology of Uveitis among the Chinese Population in Taiwan: A Population-Based Study. *Ophthalmology* [Internet]. 2012 Jul 16 [cited 2012 Jul 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22809756>
6. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a German interdisciplinary uveitis center—analysis of 1916 patients. *J. Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):127–36.
7. Brézin AP, Monnet D, Cohen JHM, Levinson RD. HLA-A29 and birdshot chorioretinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2011 Dec;19(6):397–400.
8. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D’Amico DJ, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch. Ophthalmol.* 1996 May;114(5):593–9.
9. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol.* 1992 Mar;76(3):137–41.
10. Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmol.* 1994 1995;18(5):293–8.
11. Smit RL, Baarsma GS. Epidemiology of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995 Jun;6(3):57–61.
12. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008 Oct;15(5):285–93.
13. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001 Jul;80(4):263–70.
14. Lardenoye CWTA, van Kooij B, Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology.* 2006 Aug;113(8):1446–9.
15. Rathinam SR, Namperumalsamy P. Global variation and pattern changes in epidemiology of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2007 Jun;55(3):173–83.
16. Suttorp-Schulten MS, Rothova A. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol.* 1996 Sep;80(9):844–8.
17. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004 Sep;88(9):1159–62.
18. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol.* 1996 Apr;80(4):332–6.
19. Nussenblatt RB. Elements of the immune system and concepts of intraocular

inflammatory disease pathogenesis. Uveitis Fundamentals and clinical practice. Third. Elsevier; 2004. p. 3–46.

20. De Kozac Y. Apport des modèles expérimentaux d'inflammation oculaire. Les uvéites. Masson. 2010; p. 47–75.

21. Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Maca S, Richter-Mueksch S, Radner W. Reading performance of patients with uveitis-associated cystoid macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2006 Oct;142(4):620–4.

22. Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran THC, Cassoux N, LeHoang P, Kodjikian L, et al. Maculopathy in uveitis of juvenile idiopathic arthritis: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jan;92(1):64–9.

23. Castellano CG, Stinnett SS, Mettu PS, McCallum RM, Jaffe GJ. Retinal thickening in iridocyclitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2009 Sep;148(3):341–9.

24. Taylor SRJ, Lightman SL, Sugar EA, Jaffe GJ, Freeman WR, Altaweel MM, et al. The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2012 Jun;20(3):171–81.

25. Tran THC, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jul;92(7):922–7.

26. Tran THC, de Smet MD, Bodaghi B, Fardeau C, Cassoux N, Lehoang P. Uveitic macular oedema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jul;92(7):922–7.

27. Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2011 Feb;19(1):75–83.

28. Roesel M, Henschel A, Heinz C, Dietzel M, Spital G, Heiligenhaus A. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitic macular edema. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009 Dec;247(12):1685–9.

29. Roesel M, Heimes B, Heinz C, Henschel A, Spital G, Heiligenhaus A. Comparison of retinal thickness and fundus-related microperimetry with visual acuity in uveitic macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2011 Sep;89(6):533–7.

30. Rothova A. Inflammatory cystoid macular edema. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007 Nov;18(6):487–92.

31. Tranos P, Scott R, Zambarakji H, Zambarajki H, Ayliffe W, Pavesio C, et al. The effect of pars plana vitrectomy on cystoid macular oedema associated with chronic uveitis: a randomised, controlled pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2006 Sep;90(9):1107–10.

32. Wiechens B, Reichelt JA, Urbat C, Nölle B. [Pars plana vitrectomy in cystoid macular edema of different forms of chronic uveitis]. *Ophthalmologe.* 2003 Jan;100(1):33–43.

33. Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2005 Dec;140(6):1096–105.

34. Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, Garg S. Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2008 Oct;16(5):217–23.

35. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology.* 2006 Jun;113(6):1020–7.

36. Schilling H, Heiligenhaus A, Laube T, Bornfeld N, Jurklies B. Long-term effect of acetazolamide treatment of patients with uveitic chronic cystoid macular edema is limited by persisting inflammation. *Retina (Philadelphia, Pa.).* 2005 Mar;25(2):182–8.

37. Ossewaarde-van Norel J, Berg EM, Sijssens KM, Rothova A. Subfoveal serous

- retinal detachment in patients with uveitic macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2011 Feb;129(2):158–62.
38. Cervantes-Castañeda RA, Giuliari GP, Gallagher MJ, Yilmaz T, MacDonell RE, Quinones K, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol.* 2009 Aug;19(4):622–9.
39. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2008 Jan;28(1):41–5.
40. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology.* 2007 Aug;114(8):1574–1579.e1.
41. van Hagen PM, Baarsma GS, Mooy CM, Ercoskan EM, ter Averst E, Hofland LJ, et al. Somatostatin and somatostatin receptors in retinal diseases. *Eur. J. Endocrinol.* 2000 Oct;143 Suppl 1:S43–51.
42. Kafkala C, Choi JY, Choopong P, Foster CS. Octreotide as a treatment for uveitic cystoid macular edema. *Arch. Ophthalmol.* 2006 Sep;124(9):1353–5.
43. Sreekantam S, Denniston AKO, Murray PI. Survey of expert practice and perceptions of the supporting clinical evidence for the management of uveitis-related cataract and cystoid macular oedema. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2011 Oct;19(5):353–7.
44. Taylor SRJ, Habet-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology.* 2009 Apr;116(4):797–801.
45. Taylor SRJ, Habet-Wilner Z, Pacheco P, Lightman S. Intravitreal methotrexate in uveitis. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):878–9.
46. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology.* 2010 Mar;117(3):576–84.
47. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am. J. Ophthalmol.* 2009 Oct;148(4):500–509.e2.
48. Siepmann K, Huber M, Stübiger N, Deuter C, Zierhut M. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis: a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006 Jul;244(7):788–94.
49. Neri P, Mariotti C, Cimino L, Mercanti L, Giovannini A. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with Mycophenolate Mofetil. *Int Ophthalmol.* 2009 Jun;29(3):127–33.
50. Erckens RJ, Mostard RLM, Wijnen PAHM, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012 May;250(5):713–20.
51. Lopez-Gonzalez R, Loza E, Jover JA, Benitez Del Castillo JM, Mendez R, Hernandez-Garcia C, et al. Treatment of refractory posterior uveitis with infliximab: a 7-year follow-up study. *Scand. J. Rheumatol.* 2009 Feb;38(1):58–62.
52. Diaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernández-Garfella M, Bosch-Morell F, et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008 Jun;24(3):351–61.
53. Mirshahi A, Hoehn R, Lorenz K, Kramann C, Baatz H. Anti-tumor necrosis factor alpha for retinal diseases: current knowledge and future concepts. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012 May;7(1):39–44.

54. Gillies MC, Su T. Interferon-alpha 2b enhances barrier function of bovine retinal microvascular endothelium in vitro. *Microvasc. Res.* 1995 May;49(3):277–88.
55. Grover S, Murthy RK, Brar VS, Chalam KV. Comparison of retinal thickness in normal eyes using Stratus and Spectralis optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010 May;51(5):2644–7.
56. Abbas AK, Litchman AH. *Les bases de l'immunologie fondamentale et cliniques.* Elsevier. 2008.
57. Baccala R, Kono DH, Theofilopoulos AN. Interferons as pathogenic effectors in autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2005 Apr;204:9–26.
58. Adla M, Downey KK, Ahmad J. Hepatic sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: case report and review of literature. *Dig. Dis. Sci.* 2008 Oct;53(10):2810–2.
59. Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N, Zierhut M. Interferon-alpha-associated presumed ocular sarcoidosis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009 May;247(5):675–80.
60. Lublin F. History of modern multiple sclerosis therapy. *J. Neurol.* 2005 Sep;252 Suppl 3:iii3–iii9.
61. Mackensen F, Max R, Becker MD. Interferons and their potential in the treatment of ocular inflammation. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:559–66.
62. Arnaud P. [The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects]. *Rev Med Interne.* 2002 Nov;23 Suppl 4:449s–458s.
63. Foster GR. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b. *Drugs.* 2010;70(2):147–65.
64. Zhao S, Liu E, Chen P, Cheng D, Lu S, Yu Q, et al. A comparison of peginterferon α -2a and α -2b for treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Ther.* 2010 Aug;32(9):1565–77.
65. Ajariyakhajorn C, Mammen MP Jr, Endy TP, Gettayacamin M, Nisalak A, Nimmannitya S, et al. Randomized, placebo-controlled trial of nonpegylated and pegylated forms of recombinant human alpha interferon 2a for suppression of dengue virus viremia in rhesus monkeys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 Nov;49(11):4508–14.
66. Yang CH, Murti A, Pfeffer SR, Basu L, Kim JG, Pfeffer LM. IFNalpha/beta promotes cell survival by activating NF-kappa B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000 Dec 5;97(25):13631–6.
67. Pfeffer LM, Kim J-G, Pfeffer SR, Carrigan DJ, Baker DP, Wei L, et al. Role of nuclear factor-kappaB in the antiviral action of interferon and interferon-regulated gene expression. *J. Biol. Chem.* 2004 Jul 23;279(30):31304–11.
68. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong DLT, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar;91(3):335–9.
69. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C, Gendron G, Cassoux N, Fardeau C, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2008 Dec;146(6):837–844.e1.
70. Pozzilli C, Antonini G, Bagnato F, Mainero C, Tomassini V, Onesti E, et al. Monthly corticosteroids decrease neutralizing antibodies to IFNbeta1 b: a randomized trial in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2002 Jan;249(1):50–6.
71. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J.*

Ophthalmol. 2005 Sep;140(3):509–16.

72. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Tozatti MS, Heckenlively JR, Weleber RG, et al. Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 years or older. *Ophthalmology*. 1999 Sep;106(9):1780–5.

73. Schulze-Bonsel K, Feltgen N, Burau H, Hansen L, Bach M. Visual acuities “hand motion” and “counting fingers” can be quantified with the freiburg visual acuity test. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006 Mar;47(3):1236–40.

74. Payne JF, Bruce BB, Lee LBK, Yeh S. Logarithmic transformation of spectral-domain optical coherence tomography data in uveitis-associated macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011 Nov;52(12):8939–43.

75. Ferris FL, Miller KM, Glassman AR, Beck RW. A Proposed Method of Logarithmic Transformation of Optical Coherence Tomography Data for use in Clinical Research. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1512–6.

76. Deuter CME, Kötter I, Günaydin I, Stübiger N, Doycheva DG, Zierhut M. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2009 Jul;93(7):906–13.

77. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, et al. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch. Ophthalmol*. 2011 Mar;129(3):288–94.

78. Kötter I, Zierhut M, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, et al. Human recombinant interferon-alpha2a (rhIFN alpha2a) for the treatment of Behçet's disease with sight-threatening retinal vasculitis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2003;528:521–3.

79. Plskova J, Greiner K, Forrester JV. Interferon-alpha as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveitis. *Am. J. Ophthalmol*. 2007 Jul;144(1):55–61.

80. Sobaci G, Bayraktar Z, Bayer A. Interferon alpha-2a treatment for serpiginous choroiditis. *Ocul. Immunol. Inflamm*. 2005 Feb;13(1):59–66.

81. Paire V, Lebreton O, Weber M. [Effectiveness of interferon alpha in the treatment of uveitis macular edema refractory to corticosteroid and/or immunosuppressive treatment]. *J Fr Ophtalmol*. 2010 Mar;33(3):152–62.

82. Stübiger N, Kötter I, Deuter C, Zierhut M. [Behçet's disease: uveitis-therapy with interferon alpha2a - prospective clinical study in 33 patients]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2001 Dec;218(12):768–73.

83. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002 Apr;138(4):467–71.

84. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancioglu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2006 Dec;244(12):1692–5.

85. Guillaume-Czitrom S, Berger C, Pajot C, Bodaghi B, Wechsler B, Kone-Paut I. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoid-dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Oct;46(10):1570–3.

86. Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler A-K, Zouboulis CC, Foerster MH. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J. Rheumatol*. 2008 May;35(5):896–903.

87. Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T, Storch-Hagenlocher B, Wildemann B, Barisani-Asenbauer T, et al. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct;89(10):1254–7.

88. Deuter CME, Koetter I, Guenaydin I, Stuebiger N, Zierhut M. Interferon alfa-2a: a

- new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? A pilot study. *Retina* (Philadelphia, Pa.). 2006 Sep;26(7):786–91.
89. Sugar EA, Jabs DA, Altaweel MM, Lightman S, Acharya N, Vitale AT, et al. Identifying a clinically meaningful threshold for change in uveitic macular edema evaluated by optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2011 Dec;152(6):1044–1052.e5.
90. Yan KKL, Dinihan I, Freiman J, Zekry A. Sarcoidosis presenting with granulomatous uveitis induced by pegylated interferon and ribavirin therapy for Hepatitis C. *Intern Med J.* 2008 Mar;38(3):207–10.
91. Chebil A, Kort F, Bouraoui R, Youssef NB, El Matri L. [Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C infection]. *J Fr Ophtalmol.* 2010 Mar;33(3):185–8.
92. Sene D, Touitou V, Bodaghi B, Saadoun D, Perlemuter G, Cassoux N, et al. Intraocular complications of IFN-alpha and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2007 Jun 14;13(22):3137–40.
93. Malik NN, Sheth HG, Ackerman N, Davies N, Mitchell SM. A prospective study of change in visual function in patients treated with pegylated interferon alpha for hepatitis C in the UK. *Br J Ophthalmol.* 2008 Feb;92(2):256–8.
94. Panetta JD, Gilani N. Interferon-induced retinopathy and its risk in patients with diabetes and hypertension undergoing treatment for chronic hepatitis C virus infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009 Sep 15;30(6):597–602.
95. d' Alteroche L, Majzoub S, Lecuyer A-I, Delplace M-P, Bacq Y. Ophthalmologic side effects during alpha-interferon therapy for viral hepatitis. *J. Hepatol.* 2006 Jan;44(1):56–61.
96. Ohira M, Ito D, Shimizu T, Shibata M, Ohde H, Suzuki N. Retinopathy: an overlooked adverse effect of interferon-beta treatment of multiple sclerosis. *Keio J Med.* 2009 Mar;58(1):54–6.
97. Saito H, Suzuki M, Asakawa T, Kato S. Retinopathy in a multiple sclerosis patient undergoing interferon-therapy. *Mult. Scler.* 2007 Aug;13(7):939–40.
98. Folden DV, Lee MS, Ryan EH Jr. Interferon beta-associated retinopathy in patients treated for multiple sclerosis. *Neurology.* 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1153–5.

Annexes

3 cas cliniques de l'étude

Les deux premiers cas illustrent très bien la difficulté de définition de l'efficacité d'un traitement de l'œdème maculaire uvéitique.

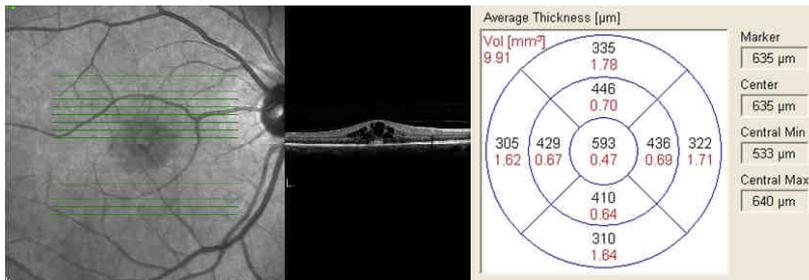


Figure 23 Cas 1 : Uvéopapillite, OM récent (1,5 mois)
OCT à J0 : EMC = 593μm ; AV = 6,3/10

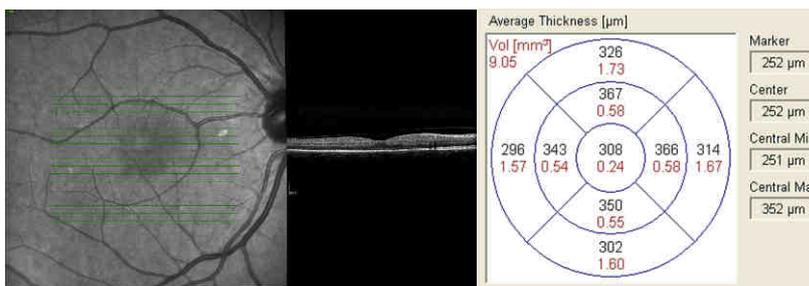


Figure 24 Cas 1 : Uvéopapillite, OM récent (1,5 mois)
OCT à M1 IFN-α : EMC = 308μm ; AV = 10/10
→ Réduction EMC = -0,28logSD-OCT ; Gain AV = -0,20logOCT

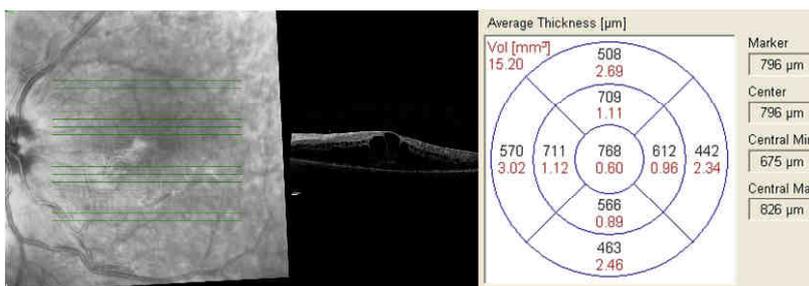


Figure 25 Cas 2 : Chorioretinopathie de Birdshot évoluée, OM ancien (23,3 mois)
OCT à J0 : EMC = 768μm ; AV = « compte les doigts »

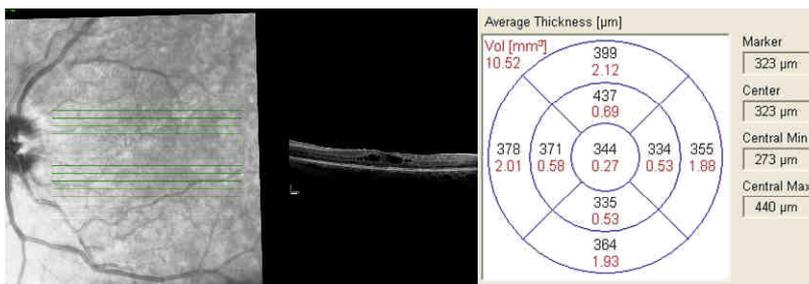


Figure 26 Cas 2 : Chorioretinopathie de Birdshot évoluée, OM ancien (23,3 mois)
OCT à M3 IFN-α : EMC = 344μm ; AV = « compte les doigts »
→ Réduction EMC = -0,35logSD-OCT ; Gain AV = 0logMAR

Dans le cas 1, l'EMC et l'AV se sont normalisées. En revanche, la réduction d'EMC centrale et le gain d'acuité visuelle logarithmiques n'étaient que de 2 lignes (respectivement $-0,28\log\text{SD-OCT}$ et $-0,20\log\text{MAR}$). Faut-il parler de succès anatomique et fonctionnel partiels ou complets ? En revanche, la corrélation entre réduction d'EMC et gain d'AV logarithmiques était bonne, dans ce cas d'œdème maculaire récent lié à une uvéopapillite.

A l'inverse, le cas 2 montrait une discordance entre réduction d'EMC logarithmique, de plus de 3 lignes, et gain d'AV, nul, en raison d'une perte des photorécepteurs centraux, secondaire à un œdème maculaire ancien lié à une pathologie dont le « pronostic maculaire » est mauvais, la chorioretinopathie de Birdshot. Par ailleurs, malgré la réduction d'EMC de plus de 3 lignes, il persistait un œdème maculaire cystoïde central a minima. Peut-on tout de même parler de succès anatomique ?

Enfin, le cas 3 illustre la difficulté de prise en charge des anomalies extrafovéolaires.

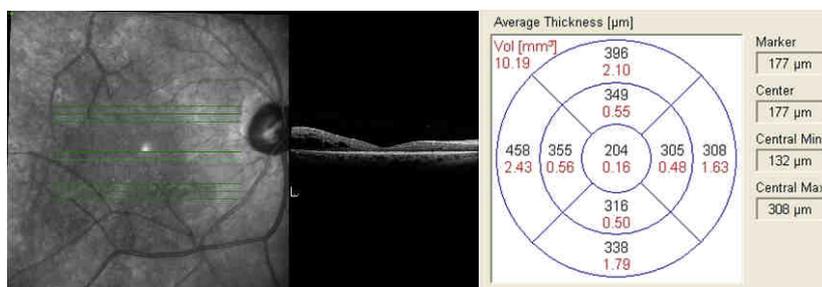


Figure 27 Cas 3 : Chorioretinopathie de Birdshot, OM traité par IFN- α après 1 mois d'évolution
 Aspect maculaire résiduel : EMC = 204μm mais OMC extrafovéolaire temporal ; AV = 8/10 ; quelques altérations du champ visuel maculaire

Une EMC normalisée, un certain degré d'atrophie fovéolaire, mais la persistance d'un œdème maculaire cystoïde extrafovéolaire : quelle relation entre anatomie et fonction si l'on ne tient compte que de l'AV et de l'EMC ? D'où l'intérêt d'une analyse globale de la fonction maculaire : AV de loin, de près, vitesse de lecture, champ visuel maculaire, micropérimétrie, et de l'anatomie maculaire sur l'OCT, avec l'aide du *mapping* notamment, souvent très informatif.

Schéma thérapeutique

Schéma thérapeutique par IFN- α 2a envisageable pour traiter un œdème maculaire uvéitique réfractaire à un traitement AIS général et/ou péri- ou intraoculaire et/ou à un immunosuppresseur.

IFN- α 2a (Roféron®)

3MUI x3/semaine, 1 mois,

Si efficace et bien toléré → **3MUI x2/semaine, 1 mois,**

Si efficace et bien toléré → **1,5MUI x2/semaine, 1 mois,**

Si efficace et bien toléré → **1,5MUI x1/semaine, 1 mois,**

Puis tentative d'**arrêt.**

- Si récidive → Reprise à la dose minimale efficace et tolérée.
- Si l'augmentation de l'intervalle d'injection est source d'une majoration du syndrome pseudo-grippal, l'intervalle précédent peut être maintenu, à la même dose ou à une dose fractionnée.

Mesures associées

L'injection sous-cutanée est réalisée par une infirmière à domicile et précédée d'1g de paracétamol 1h avant, renouvelable toutes les 6 heures si besoin.

Modalités de surveillance

Surveillance clinique et paraclinique de l'efficacité et de la tolérance par :

- Examens ophtalmologiques à M1, M3 puis tous les 3 à 6 mois selon modifications thérapeutiques, incluant au moins :

- AV de loin et de près et évaluation subjective de la vitesse de lecture (normale, lente, très lente) en cas d'AV conservée notamment,
- SD-OCT avec profil et *mapping* maculaires ;
- Evaluation des effets indésirables (Tableau 44).

Tableau 44 Exemple de fiche de surveillance des patients sous IFN (M1, M3, M6 puis espacée)

Tolérance clinique

- Générale
 - Syndrome pseudo-grippal : oui non
 - Asthénie : oui non
 - Fièvre: oui non
 - Myalgies : oui non
 - Lassitude : oui non
- Digestive
 - Anorexie : oui non
 - Nausées : oui non
 - Vomissements : oui non
 - Troubles du transit : oui non
- Psychiatrique
 - Syndrome dépressif : oui non
 - Intentions suicidaires : oui non
- Neurologique
 - Vertiges : oui non
 - Somnolence et troubles mnésiques : oui non
 - Paresthésies : oui non
- Réaction au point d'injection : oui non
- Cardiovasculaire
 - Malaise : oui non
 - Palpitations : oui non
- Cutanée
 - Alopécie : oui non
 - Sècheresse cutanéomuqueuse : oui non
 - Psoriasis : oui non

Tolérance paraclinique

- Hb :
- Plaquettes :
- GB : PNN :
- ASAT : ALAT :
- Interféron exogène sérique :
- [TSH : Ac anti-TPO : Ac anti- TG :
- AAN :
- Electrophorèse des protéines sériques]*

*[] = à M6, M12 uniquement

Abréviations : Hb=hémoglobine ; GB=Globules Blancs ; PNN=PolyNucléaires Neutrophiles ; ASAT=ASpartate-AminoTransférase ; ASAT=Alanine-AminoTransférase ; TSH=Thyroïd Stimulating Hormon ; Ac=Anticorps ; TPO=ThyroPérOxydase ; TG=ThyroGloguline ; AAN=Ac Anti-Nucléaires

EI du Roféron® et du Viraféron® répertoriés dans le Vidal®

Tableau 45 EI du dossier médical pour les groupes R et V comparés au Vidal®

	R		Vidal®* R	V		Vidal®* V
EI dossier	n			n		
Acouphènes	1	0,0417	-	0	0,0000	Fréquent
Alopécie	0	0,0000	Très fréquent	1	0,1000	Très fréquent
Anorexie	1	0,0417	Très fréquent	2	0,2000	Très fréquent
Asthénie	8	0,3333	Très fréquent	9	0,9000	Très fréquent
Brûlures rachidiennes et thoraciques	1	0,0417	-	0	0,0000	Fréquent
Céphalées	2	0,0833	Très fréquent	1	0,1000	Très fréquent
Constipation	0	0,0000	Rare	1	0,1000	Fréquent
Diarrhée	1	0,0417	Très fréquent	1	0,1000	Très fréquent
Faiblesse des membres inférieurs	1	0,0417	<i>Peu fréquent</i>	0	0,0000	Fréquent
Fièvre	2	0,0833	Très fréquent	2	0,2000	Très fréquent
Gastralgies	2	0,0833	<i>Peu fréquent</i>	3	0,3000	Très fréquent
Hyperthyroïdie	0	0,0000	Rare	2	0,2000	Fréquent
Hypothyroïdie	3	0,1250	<i>Rare</i>	0	0,0000	Fréquent
Insomnie	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Fréquent
Irritabilité	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Très fréquent
Lassitude	0	0,0000	Très fréquent	1	0,1000	Très fréquent
Lésions buccales	1	0,0417	-	1	0,1000	Fréquent
Malaise	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Fréquent
Myalgies	2	0,0833	Très fréquent	3	0,3000	Très fréquent
Nausées	2	0,0833	Fréquent	1	0,1000	Très fréquent
Palpitations	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Fréquent
Paresthésie des extrémités	1	0,0417	Peu fréquent	1	0,1000	Fréquent
Psoriasis	1	0,0417	Peu fréquent	0	0,0000	Fréquent
Réaction au point d'injection	1	0,0417	<i>Très rare</i>	3	0,3000	Très fréquent
Sècheresse cutanéomuqueuse	0	0,0000	Rare	1	0,1000	Très fréquent
Somnolence	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Fréquent
Sueurs	1	0,0417	Très fréquent	0	0,0000	Fréquent
Thrombopénie	2	0,0833	Fréquent	0	0,0000	Fréquent
Tremblements	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Fréquent
Troubles de l'humeur	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Très fréquent

Troubles du sommeil	0	0,0000	Peu fréquent	1	0,1000	Fréquent
Troubles mnésiques	0	0,0000	Peu fréquent	2	0,2000	-
Total de patients sous IFN- α	24			10		

*très fréquents (> 0,1), fréquents (> 0,01, < 0,1), peu fréquents (> 0,001, < 0,01), rares (> 0,0001, < 0,001), très rares (< 0,0001), incluant les cas isolés. *EI plus fréquents dans notre étude que dans le Vidal®*

Tableau 46 EI du questionnaire pour les groupes R et V comparés au Vidal®

EI questionnaire	R		Vidal®* R	V		Vidal®* V
	n	Prob.		n	Prob.	
Fatigue	16	0,84	Très fréquent	8	0,89	Très fréquent
Fièvre	9	0,47	Très fréquent	4	0,44	Très fréquent
Douleurs musculaires	13	0,68	Très fréquent	5	0,56	Très fréquent
Lassitude	13	0,68	-	6	0,67	-
Perte d'appétit	7	0,37	Très fréquent	2	0,22	Très fréquent
Nausées	4	0,21	Fréquent	2	0,22	Très fréquent
Vomissements	1	0,05	Fréquent	1	0,11	Très fréquent
Troubles du transit	6	0,32	Très fréquent	1	0,11	Très fréquent
Autre trouble psychiatrique	1	0,05	Peu fréquent	0	0	Fréquent
Tremblements	7	0,37	Peu fréquent	3	0,33	Fréquent
Vertiges	7	0,37	Peu fréquent	2	0,22	Fréquent
Somnolence	9	0,47	Peu fréquent	3	0,33	Fréquent
Troubles de mémoire	4	0,21	Peu fréquent	2	0,22	-
Fourmillements de extrémités	7	0,37	Peu fréquent	2	0,22	Fréquent
Rougeur au point d'injection	8	0,42	Très rare	8	0,89	Très fréquent
Malaise	2	0,11	Peu fréquent	1	0,11	Fréquent
Palpitations	6	0,32	Peu fréquent	1	0,11	Fréquent
Perte de cheveux	5	0,26	Très fréquent	4	0,44	Très fréquent
Sècheresse de la peau et/ou des muqueuses	8	0,42	Rare	3	0,33	Très fréquent
Psoriasis	5	0,26	Peu fréquent	2	0,22	Fréquent

*très fréquents (> 0,1), fréquents (> 0,01, < 0,1), peu fréquents (> 0,001, < 0,01), rares (> 0,0001, < 0,001), très rares (< 0,0001), incluant les cas isolés. *EI plus fréquents dans notre étude que dans le Vidal®*

**INTERFERONS ET ŒDEME MACULAIRE UVEITIQUE :
EFFICACITE ET TOLERANCE**

RESUME

L'objectif de cette étude rétrospective réalisée sur 34 patients, suivis de mars 2006 à mai 2012, était d'évaluer la tolérance et l'efficacité fonctionnelle, anatomique (SD-OCT) et subjective des IFN- α sur l'œdème maculaire uvéitique réfractaire non infectieux, principale complication cécitante des uvéites, et de comparer l'IFN- α 2a au PegIFN- α 2b.

88% d'efficacité anatomique, 87% d'efficacité fonctionnelle et 86% d'efficacité subjective, notre étude a confirmé l'efficacité rapide mais suspensive de faibles doses d'IFN- α . Par ailleurs, elle recensait 36% d'arrêt en raison d'effets indésirables mais le plus souvent bénins. Enfin, l'efficacité et la tolérance de l'IFN- α 2a et du PegIFN- α 2b étaient comparables.

Biothérapies efficaces et sûres, les l'IFN- α font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des œdèmes maculaires uvéitiques réfractaires.

MOTS-CLES

Œdème maculaire réfractaire, uvéite, interféron, efficacité, tomographie par cohérence optique, tolérance