

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 101

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES d'ophtalmologie)

par

Yann Yhuel

né le 23 mars 1979 à SAINT NAZAIRE

Présentée et soutenue publiquement le *19 octobre 2010*

Traitement des oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires :
efficacité de l'interféron dans une série de cas au CHU de
Nantes et revue de la littérature des traitements disponibles.

Président : Monsieur le Professeur Alain Pechereau

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Michel Weber

Sommaire

1 Introduction

2 Physiopathologie

2-1 Particularité oculaire : le privilège immunitaire

2-2 Barrières hémato-oculaires et inflammation

2-2-1 Localisation des barrières hémato-oculaires

2-2-2 Structure et fonction des barrières

2-2-3 Mécanismes de la rupture des barrières hémato-oculaires

2-2-4 Etude de la rupture des barrières hémato-oculaires en pratique clinique

3 Présentation clinique

3-1 Symptomatologie fonctionnelle

3-2 Examen clinique ophtalmologique

3-2-1 L'acuité visuelle

3-2-2 L'examen du segment antérieur

3-2-3 L'examen du fond d'œil

3-3 Aspects paracliniques

3-3-1 L'angiographie à la fluorescéine

3-3-2 L'angiographie au vert d'indocyanine

3-3-3 Tomographie en cohérence optique (OCT)

3-3-3-1 Epaissement maculaire diffus (EMD)

3-3-3-2 Oedème maculaire cystoïde (OMC)

3-3-3-3 Décollement séreux rétinien (DSR)

3-3-3-4 Reconnaissance et surveillance de l'œdème maculaire par OCT

3-3-3-5 Valeur pronostique de l'OCT

3-3-4 L'autofluorescence rétinienne

3-3-5 La micropérimétrie

3-4 Influence de la durée d'évolution de l'OM sur l'acuité visuelle avant traitement spécifique de l'OM

4- Revue de la littérature du traitement des oedèmes maculaires uvéitiques

4-1 Les oedèmes maculaires uvéitiques non réfractaires

4-1-1 Introduction

4-1-2 Le méthotrexate

4-1-2-1 Introduction

4-1-2-2 Efficacité du méthotrexate dans l'OM uvéitique

4-1-2-3 Discussion

4-1-3 Le mycophenolate mofetil

4-1-3-1 Introduction

4-1-3-2 Efficacité

4-1-3-3 Discussion

4-2 les oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires

4-2-1 Introduction

4-2-2 Injections intraoculaires de triamcinolone

4-2-2-1 Introduction

4-2-2-2 Mécanismes d'action

4-2-2-3 Efficacité de la triamcinolone

4-2-2-3-1 Etudes rétrospectives

4-2-2-3-2 Etudes prospectives

4-2-3 Complications de la triamcinolone

4-2-4 Un futur possible de la corticothérapie intraoculaire avec les implants

4-2-4-1 Les implants non biodégradables

4-2-4-2 Les implants solides biodégradables

4-2-5 Discussion

4-3 Les anti-VEGF

4-3-1 Présentation

- 4-3-2 Efficacité sur l'œdème maculaire uvéitique réfractaire
- 4-3-3 Discussion
- 4-4 Les anti-TNF
 - 4-4-1 Introduction
 - 4-4-2 L'infliximab
 - 4-4-3 L'adalimumab
 - 4-4-4 Discussion
- 4-5 L'octreotide LA (long-acting)
 - 4-5-1 Introduction
 - 4-5-2 Efficacité
 - 4-5-3 Discussion
- 4-6 L'interféron α
 - 4-6-1 Introduction
 - 4-6-2 Efficacité dans les uvéites
 - 4-6-3 Efficacité sur l'OM uvéitique réfractaire
 - 4-6-3-1 L'étude de Deuter et al.
 - 4-6-3-2 L'étude du CHU de Nantes sur l'évaluation de l'interféron α -2a dans la prise en charge des OM uvéitiques réfractaires
 - 4-6-3-2-1 Matériel et méthode
 - 4-6-3-2-2 Résultats
 - 4-6-3-2-2-1 Résultats avec analyse statistique
 - 4-6-3-2-2-2 Résultats sans analyse statistique
 - 4-6-3-2-3 Les effets secondaires
 - 4-6-4 Discussion
- 4-7 Le traitement chirurgical des OM uvéitiques réfractaires.
 - 4-7-1 Le syndrome de traction vitréomaculaire
 - 4-7-2 Le pelage d'une membrane épirétinienne d'origine inflammatoire
 - 4-7-3 La vitrectomie dans le traitement de l'OM uvéitique

4-7-4 La vitrectomie associée au pelage de la limitante interne

4-7-5 Discussion

5 Discussion générale

6 Conclusion

1 – Introduction

Les uvéites sont des inflammations intraoculaires constituées d'un groupe de maladies hétérogènes et complexes. Leur pronostic est parfois redoutable puisqu'elles constituent la cinquième cause de cécité légale dans le monde. Les uvéites comptent pour 10 à 15% des cas de cécité totale et 20% des cécités légales [1,2].

Des études rétrospectives étudiant les causes des baisses d'acuité visuelle chez les patients uvéitiques retrouvent de 35 à 70% des patients avec des acuités visuelles inférieures à 3,2/10. Parmi ces derniers, l'œdème maculaire représente de 26,8% à 42% des causes de baisse d'acuité visuelle[3,4].

L'œdème maculaire peut persister malgré un contrôle de l'inflammation intraoculaire, il est dit « réfractaire », et nécessite alors le recours à différentes options thérapeutiques. Il est difficile à traiter, c'est ce qu'une étude a évalué en montrant qu'avec un traitement adapté, on n'obtenait une résolution complète de l'œdème maculaire que chez 47% des patients [3]. Les auteurs ont également retrouvé une corrélation significative entre la récupération visuelle et la diminution de l'œdème ce qui confirme qu'il doit être un enjeu thérapeutique essentiel.

De nombreux traitements locaux et systémiques de l'œdème maculaire réfractaire ont été proposés mais l'exigence d'une médecine fondée sur les preuves se heurte à la rareté des uvéites. Les études publiées concernent souvent de petites séries de patients, analysant l'efficacité des traitements la plupart du temps de façon rétrospective ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Au final un grand nombre de stratégies thérapeutiques de l'œdème maculaire uvéitique réfractaire demeurent empiriques.

Au travers de ce travail, nous avons réalisé une revue de la littérature de ces différentes stratégies que nous avons mises en parallèle avec notre expérience au CHU de Nantes où nous avons effectué l'analyse rétrospective des 18 yeux (15 patients) ayant bénéficié d'interferon α -2a du fait d'un œdème maculaire uvéitique réfractaire.

2- Physiopathologie

2-1 Particularité oculaire : le privilège immunitaire

L'œil est un exemple classique de site immunologiquement privilégié. Le privilège immunologique permet de limiter les réponses immunes qui aboutissent à l'inflammation oculaire et ainsi préserve l'intégrité de l'axe visuel et protège contre la cécité. La tolérance rétinienne est maintenue en partie par la séquestration physique des antigènes derrière la barrière hémato-oculaire [5].

Plus récemment Streilein et al. ont démontré que la séquestration des tissus oculaires n'est qu'une partie du phénomène qui aboutit à protéger les structures oculaires des processus immuns et inflammatoires [6].

2-2 Barrières hémato-oculaires et inflammation

La membrane cytoplasmique est formée d'une double couche de phospholipides dans laquelle sont encastrées des protéines qui servent de lien entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire. Outre ces fonctions structurelles, les protéines transmembranaires assurent des fonctions de récepteurs et de transporteurs de molécules, par transport passif (par un canal ou par un transporteur spécifique comme les enzymes qui se lient à la molécule à transporter) ou par transport actif grâce à des protéines porteuses qui permettent à une substance de traverser la membrane contre un gradient électrochimique en utilisant de l'énergie.

La barrière hémato-tissulaire protège anatomiquement le cerveau et la rétine, tissus vulnérables qui n'ont pas la possibilité de se réparer, des lésions induites par les cellules inflammatoires infiltrantes. La fonction de barrière de la rétine se développe pendant la vie embryonnaire et est très sélective, en excluant les molécules autour de 300 kDa et l'infiltration de la rétine par la microglie six et douze mois après la naissance respectivement [7,8].

A l'âge adulte, les barrières limitent l'entrée des cellules et des molécules venant de la circulation sanguine dans les tissus oculaires. Elles préservent l'homéostasie ionique et immunologique dans le microenvironnement oculaire. La rupture de la barrière hémato-oculaire peut survenir au cours d'un traumatisme, d'une inflammation, d'une paracenthèse, d'une infection et bien sûr des différentes maladies vasculaires. Elle conduit à un passage de

protéines plasmatiques et de cellules inflammatoires dans les chambres antérieure et postérieure, responsables d'œdème et de lésions rétiniennes.

2-2-1 Localisation des barrières hémato-oculaires

Les barrières hémato-oculaires sont localisées dans le segment antérieur (barrière hémato-aqueuse) et dans le segment postérieur (barrière hémato-rétinienne).

Dans le segment postérieur, les jonctions serrées sont présentes entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens (barrière hémato-rétinienne interne) et entre les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (barrière hémato-rétinienne externe). La barrière interne de la rétine est constituée par les cellules endothéliales vasculaires entourées de cellules périvasculaires, telles que les cellules musculaires lisses, les péricytes, les pieds des astrocytes et les cellules gliales de Müller et les cellules microgliales. Le contact entre les pieds des astrocytes et les cellules de Müller est essentiel à la formation des jonctions intercellulaires et au maintien de l'intégrité de la structure de la barrière. La barrière externe, au niveau de la couche unicellulaire de l'épithélium pigmentaire de la rétine, est maintenue par des jonctions serrées entre les cellules polarisées sur la membrane de Bruch qui séparent les vaisseaux choroïdiens fenestrés de la rétine externe. De plus, il existe une jonction adhérente au niveau de la membrane limitante externe formée par les photorécepteurs et les cellules de Müller ainsi qu'une petite jonction serrée (tight-like junction).

2-2-2 Structure et fonction des barrières

Les jonctions serrées présentes au niveau des barrières empêchent le passage paracellulaire des molécules extracellulaires et des cellules. Les jonctions serrées sont composées de protéines, principalement les occludines et les claudines et les molécules d'adhésion jonctionnelles (JAM, junctional adhesion molecules) (figure 1). Les occludines sont des protéines membranaires de 55,4 kDa qui interagissent avec d'autres protéines structurales des jonctions serrées comme les molécules ZO (zonula occludens proteins), les protéines de jonctions communicantes et les protéines kinases C. Les claudines sont des protéines transmembranaires dont la structure est identique à celles des occludines. Les protéines JAM sont des protéines de la superfamille des immunoglobulines et joueraient un rôle dans

la diapédèse. Les protéines ZO (ZO1, ZO2, ZO3) sont des protéines membranaires périphériques, intracytoplasmiques, des jonctions serrées. Elles mettent en relation les jonctions serrées avec les protéines du cytosquelette.

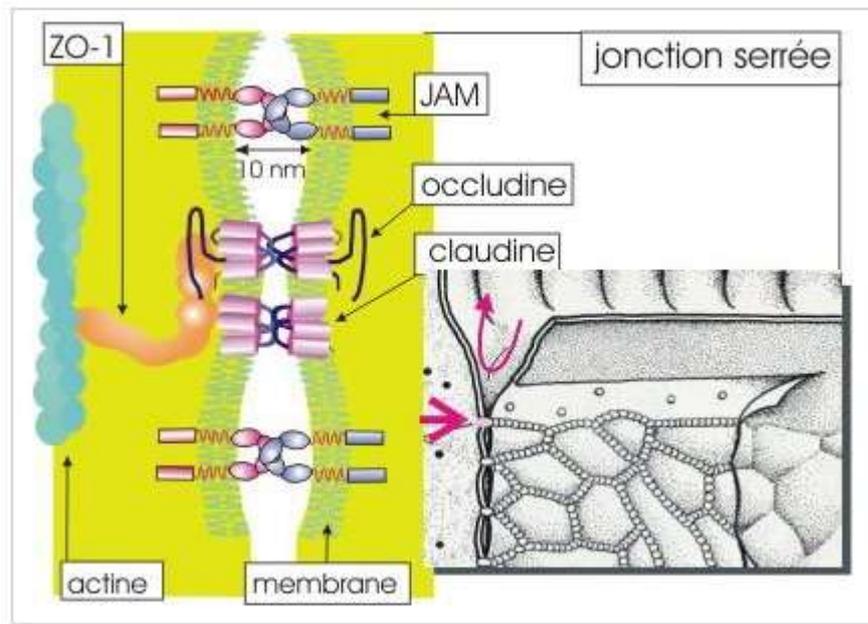


Figure 1 : Composition d'une jonction serrée

Dans la rétine normale, deux structures distinctes forment la barrière physique : les jonctions serrées (tight junctions) et les jonctions d'ancrage (zonulae adherens) (figure 2). La jonction serrée est une structure péricellulaire apparaissant comme un réseau continu de brins de scellement qui encerclent complètement la partie apicale des cellules adjacentes endothéliales ou épithéliales, bloquant le passage paracellulaire des macromolécules et des cellules.

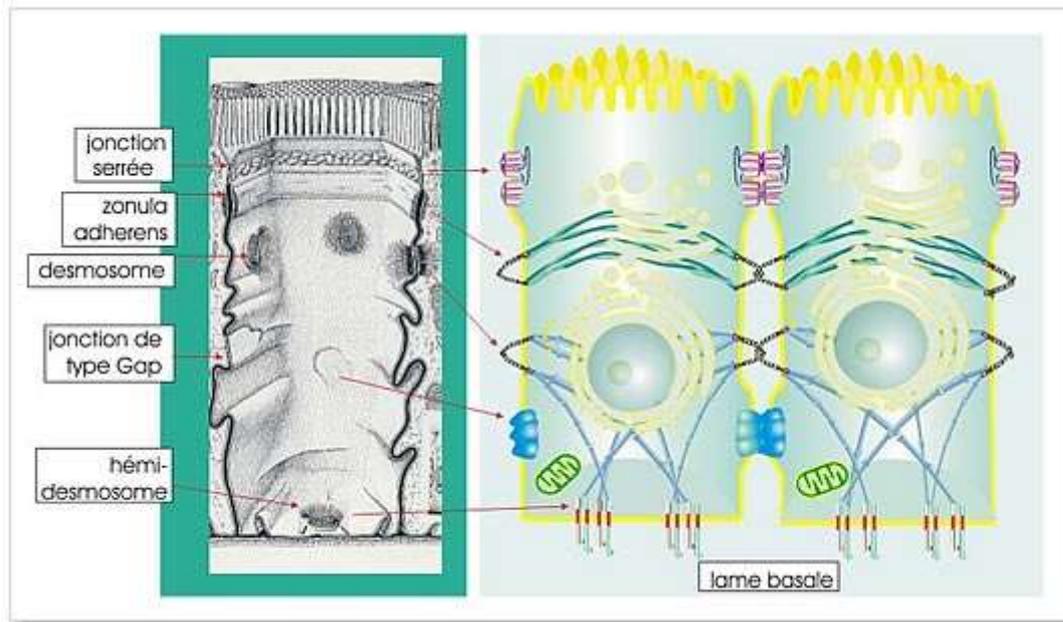


Figure 2 : ultrastructure de la barrière physique

Ces brins de scellement sont composés principalement de claudines et d'occludines qui sont liées via les protéines ZO aux protéines de signalisation (en particulier aux protéines kinases C, PKC) et à l'actine du cytosquelette. Les protéines JAM (JAM-A et JAM-B) sont localisées particulièrement au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine et ont un rôle de maintien de la polarité cellulaire. La jonction d'ancrage (figure 3) est formée principalement de cadhérines (surtout les VE-cadhérines) qui interagissent avec les caténines pour se lier au cytosquelette.

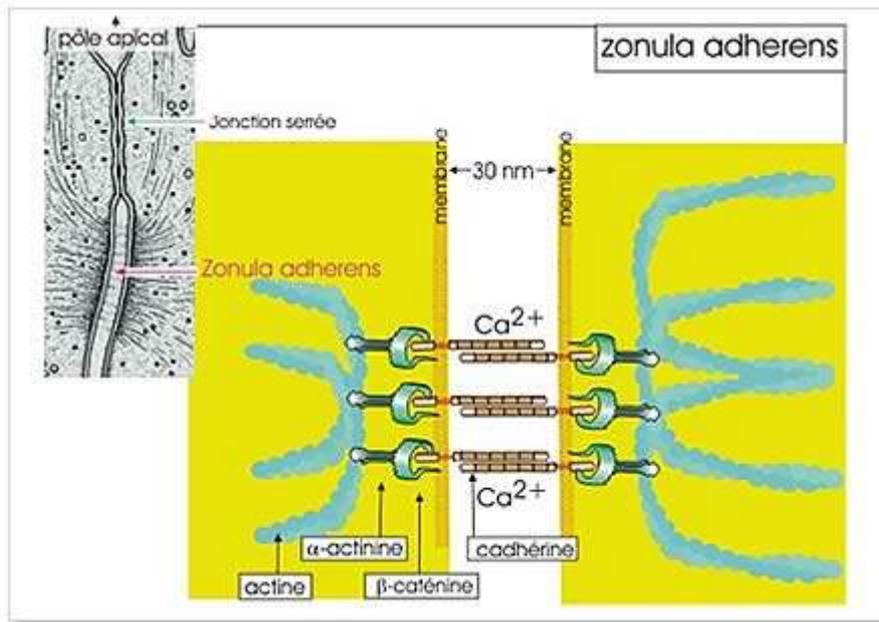


Figure 3 : Ultrastructure de la jonction d'ancrage

2-2-3 Mécanismes de la rupture des barrières hémato-oculaires

La migration des leucocytes au travers de la barrière hémato-rétinienne nécessite des modifications des leucocytes et des cellules formant la barrière. Si les leucocytes et l'endothélium sont normaux, ils ne traversent pas la barrière hémato-rétinienne. Mais si les leucocytes sont activés, ils peuvent induire une rupture transitoire de la barrière. La question n'est pas résolue de savoir si la rupture de la barrière est nécessaire pour que les cellules inflammatoires infiltrent les tissus ou bien si c'est l'infiltration tissulaire des cellules inflammatoires qui provoque la rupture de la barrière.

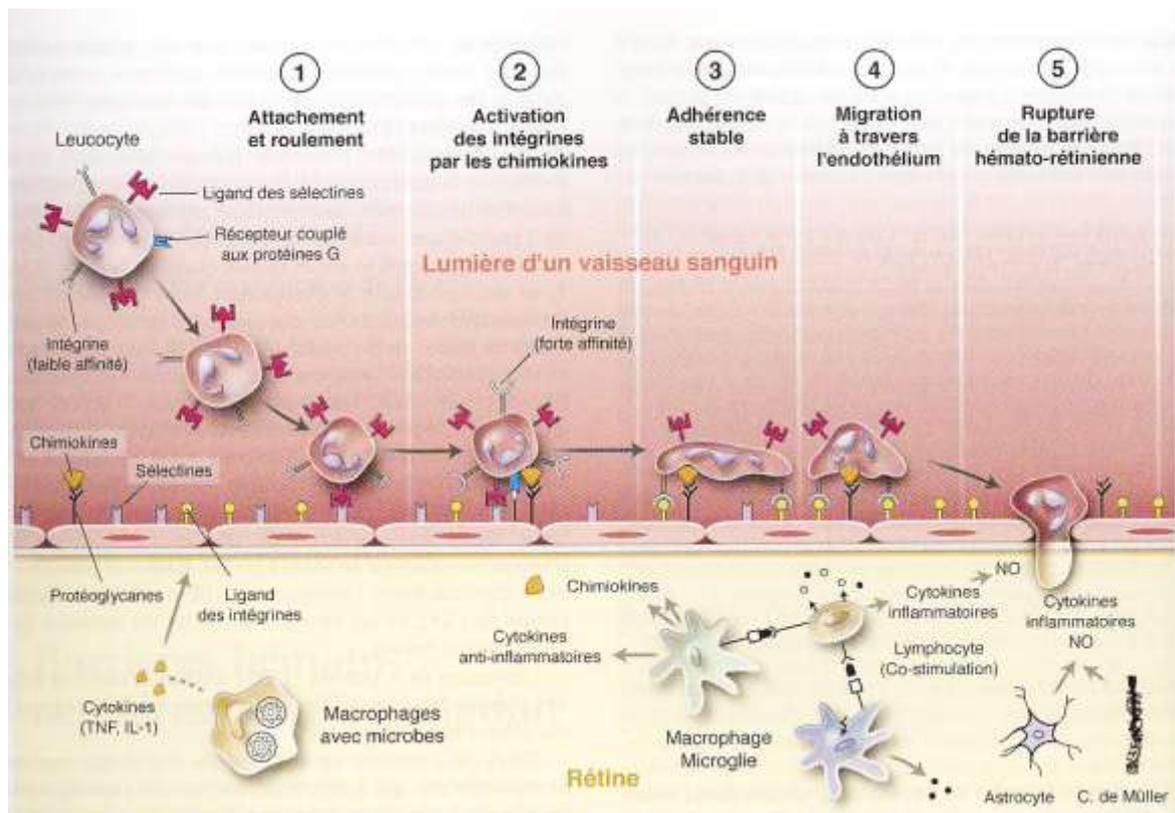


Figure 4 : Recrutement des leucocytes au niveau de l'endothélium vasculaire à travers la barrière hémato-rétinienne

La figure 4 montre les mécanismes impliqués dans l'infiltration des leucocytes au travers de la barrière hémato-rétinienne au niveau de l'endothélium vasculaire rétinien. L'interaction leucocytes-cellules endothéliales est induite habituellement par l'expression locale de sélectines exprimées par l'endothélium activé ; elles induisent l'attachement et le roulement (« rolling ») des leucocytes (1). La migration des leucocytes est contrôlée par des chimiokines qui induisent l'activation des leucocytes (2), conduisant à un changement conformationnel des intégrines et permettant l'adhérence stable des leucocytes (3). Les chimiokines présentées sur l'endothélium stimulent l'adhérence ferme des leucocytes en augmentant l'affinité des intégrines, puis leur étalement et l'initiation de la transmigration des leucocytes. La diapédèse au travers des cellules endothéliales et la pénétration dans le tissu rétinien se produisent (4), stimulées par des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases sécrétées par les leucocytes. Des altérations des molécules de la jonction serrée qui contrôlent l'interaction entre les composants

membranaires et le cytosquelette des cellules endothéliales conduisent à la rupture de la barrière hémato-rétienne et donc à la formation de l'œdème maculaire.

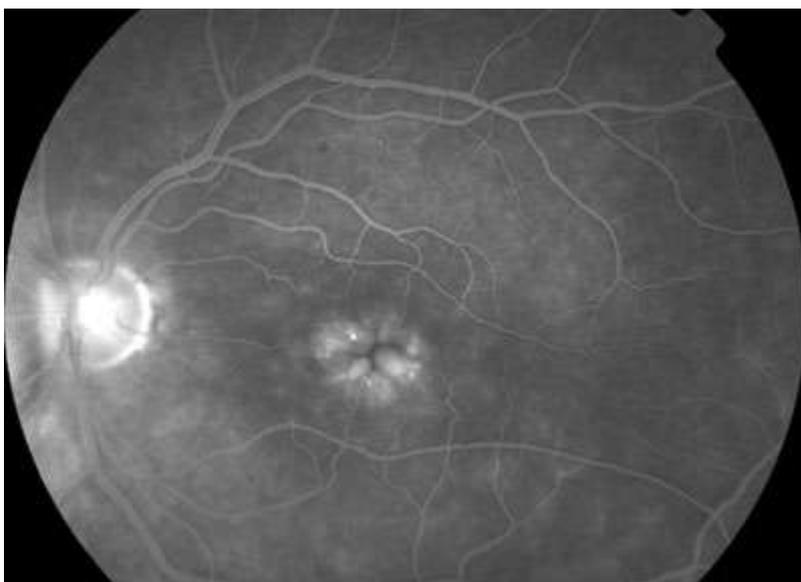
2-2-4 Etude de la rupture des barrières hémato-oculaires en pratique clinique

Outre l'observation clinique, on dispose de techniques permettant de confirmer et parfois de quantifier la rupture des barrières hémato-oculaires.

Les deux méthodes les plus anciennes pour évaluer la barrière hémato-rétinienne sont toutes deux basées sur l'utilisation d'un traceur qui est la fluorescéine sodique. C'est une substance non toxique qui présente des propriétés de fluorescence proportionnelle à sa concentration.

La première méthode est l'angiographie fluorescéinique, mise au point par Novotny et Alvis en 1961. Elle permet l'étude qualitative et morphologique des vaisseaux choroïdiens et rétiniens, de l'épithélium pigmentaire en arrière, mais également des vaisseaux de l'iris et dans certains cas des procès ciliaires. En s'accumulant dans les espaces extra-cellulaires, elle va mettre en évidence un œdème rétinien et permet souvent le diagnostic de l'œdème maculaire (figure 5).

Figure 5 : Exemple d'œdème maculaire cystoïde angiofluorographique

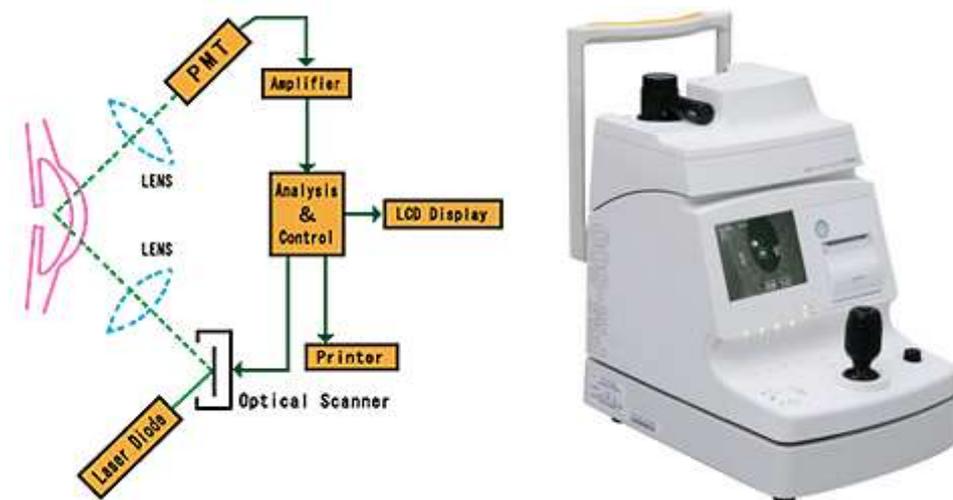


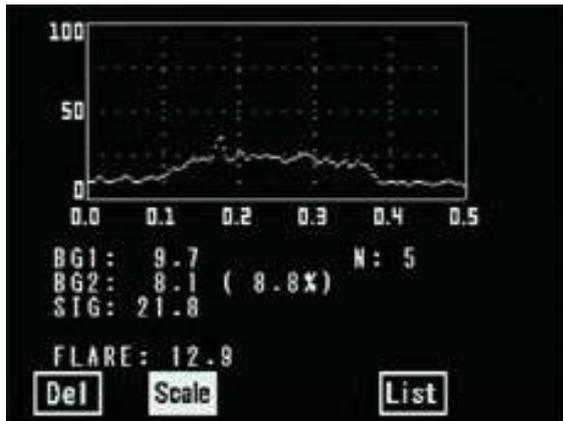
La seconde permet une étude quantitative de la perméabilité des deux barrières, c'est la fluorométrie mise au point par Maurice en 1963, puis développée par Waltman et Kaufman

en 1970. Elle peut mettre en évidence des altérations fonctionnelles de la barrière hémato-rétinienne non visibles ophtalmoscopiquement ou à l'angiographie. On pourra ainsi évaluer l'importance de la rupture des barrières hémato-oculaires par la mesure de la fluorescence vitrénne après injection de fluorescéine par voie intraveineuse. Cet examen est très peu utilisé en pratique quotidienne.

La méthode de référence actuelle pour l'étude de la rupture de la barrière hémato-aqueuse est la photométrie automatisée du Tyndall par le laser flare meter. Il permet une mesure quantitative et non invasive de l'inflammation en chambre antérieure par l'évaluation du taux de protéines et du nombre de cellules pour certains appareils. Le principe de mesure du taux de protéines se base sur la diffraction de photons émis à partir d'un rayon laser He-Ne dirigé en chambre antérieure (figure 6). Le nombre de photons diffractés, détectés par un photomultiplicateur, est proportionnel au taux de protéines en chambre antérieure et l'unité de mesure est le photon par milliseconde.

Figure 6 : Principe de mesure du laser flare meter avec un exemple de machine et un résultat obtenu (KOWA FM600)





N	BG	(%)	FLARE	V/A
1	3.8	9.5	13.5	
2	6.4	1.4	11.9	
3	7.0	5.9	13.8	C
4	6.0	4.8	13.9	
5	5.4	24.1	12.5	B
6	6.7	11.0	10.8	
AV. :			12.7	
S.D. :			1.2	

Report results

Il a été montré que cette technique fournit une mesure fortement corrélée avec la concentration intracaméculaire de protéines [9,10] et qu'il existe une très bonne reproductibilité intra et inter-observateur [11].

3- Présentation clinique

3-1 Symptomatologie fonctionnelle

L'interrogatoire peut retrouver une multitude de signes fonctionnels ophtalmologiques en rapport avec la pathologie inflammatoire responsable de l'œdème maculaire. Il est possible d'isoler les symptômes traduisant une atteinte maculaire, ces derniers se regroupant souvent en deux entités :

- Tout d'abord la baisse d'acuité visuelle ou la sensation de flou visuel vont traduire un dysfonctionnement de la rétine neuro-sensorielle. Elle va souvent prédominer de près et son intensité correspond le plus fréquemment à l'importance de l'atteinte maculaire.
- Puis le syndrome maculaire va fournir des informations supplémentaires sur l'altération de la fonction maculaire. Il comprend des symptômes diversement associés comme un scotome central, des phosphènes centraux, des métamorphopsies, des micropsies ou une dyschromatopsie.

3-2 Examen clinique ophtalmologique

3-2-1 L'acuité visuelle

Elle peut être normale lors d'un œdème rétinien modéré du pôle postérieur. Néanmoins, on observera régulièrement une baisse de l'acuité visuelle de loin et de près. Elle peut prédominer de près mais le plus souvent l'atteinte sera proportionnelle dans les 2 modes d'évaluation. L'intensité de cette baisse d'acuité visuelle est habituellement corrélée à l'importance et à la durée de l'œdème.

Il est essentiel d'évaluer correctement les performances de lecture, c'est ce qu'ont montré Kiss et al dans leur étude où une meilleure corrélation est retrouvée entre les performances de lecture et l'importance de l'œdème plutôt qu'avec l'acuité visuelle de loin [12].

Cette baisse d'acuité visuelle va devenir irréversible quand on atteint le stade de séquelle résultant d'une dégénérescence de la rétine neuro-sensorielle et d'une atrophie de l'épithélium pigmentaire par un œdème maculaire évolué et chronique.

3-2-2 L'examen du segment antérieur

Il apportera des arguments en faveur de la pathologie inflammatoire causale et plus particulièrement des signes d'uvéites antérieure aiguë ou chronique, active ou au stade de séquelles. On recherchera aussi des informations concernant des anomalies de la transparence des milieux intraoculaires participant à la baisse d'acuité visuelle comme un œdème ou une opacification cornéenne, un phénomène de Tyndall de chambre antérieure ou une cataracte.

Le phénomène de Tyndall cellulaire ou protéique est particulièrement difficile à quantifier lors de l'examen biomicroscopique or c'est indispensable pour une adaptation thérapeutique fine. Le laser flare meter prend toute sa place dans cette situation grâce à sa fiabilité dans l'évaluation du Tyndall protéique.

Ces constatations permettront de pondérer le rôle de l'œdème maculaire dans la baisse d'acuité visuelle et dans la symptomatologie fonctionnelle.

3-2-3 L'examen du fond d'œil

Il s'effectue après dilatation pupillaire complète à l'aide d'un verre non contact ou d'un verre contact. On prendra soin d'analyser le vitré à la recherche d'un Tyndall cellulaire et

protéique. L'analyse sémiologique fine du fond d'œil permettra de retrouver des arguments en faveur d'une uvéite intermédiaire (hyalite, œufs de fourmis, banquise, pars planite) ou d'une uvéite postérieure (rétinite, rétino-choroïdite, papillite). Ce temps de l'examen oriente vers le mécanisme et éventuellement vers une étiologie responsable des manifestations inflammatoires et de l'œdème maculaire.

Le diagnostic d'œdème maculaire au cours de l'examen biomicroscopique du fond d'œil va être suspecté devant une perte du reflet fovéolaire associé à une convexité de la ligne de profil antérieur de la macula lors de l'éclairement en fente oblique fine. Une visibilité directe des logettes est parfois obtenue en rétro-illumination en utilisant un éclairage indirect avec un fort grossissement sur la lampe à fente.

3-3 Aspects paracliniques

3-3-1 L'angiographie à la fluorescéine

L'analyse des clichés monochromatiques en lumière bleue permet d'analyser la répartition du pigment xanthophylle. A l'aide de cette technique on pourra observer de manière indirecte la présence de logettes d'œdème maculaire cystoïde car ces dernières vont entraîner des modifications dans la répartition de la pigmentation maculaire. L'angiographie rétinienne à la fluorescéine est un examen plutôt informatif quand on recherche un œdème maculaire, cystoïde ou non. Elle est surtout sensible pour détecter qualitativement une perméabilité anormale des vaisseaux rétiniens et d'éventuelles logettes cystoïdes.

Nussenblat a retrouvé une corrélation entre l'acuité visuelle des patients et le degré d'extension de l'œdème maculaire (coté selon 4 stades) en angiofluorographie. En revanche il a montré que la baisse d'acuité visuelle n'est pas corrélée à la sévérité de la fuite vasculaire de fluorescéine en région maculaire [13]. Les signes fonctionnels du syndrome maculaire et la baisse d'acuité visuelle peuvent néanmoins être présents en l'absence de signe angiofluorographique d'hyperperméabilité vasculaire.

Dans les temps précoces de l'examen et en fonction de l'étiologie de l'œdème maculaire, on pourra observer une dilatation des capillaires périfovéolaires. La fluorescéine, fuyant des capillaires, va imprégner progressivement la rétine au cours de la séquence, signant la

présence d'un œdème rétinien. Sur les clichés tardifs (15 à 30 minutes) elle peut s'accumuler dans les logettes pseudo-kystiques dessinant ainsi un œdème maculaire cystoïde (OMC).

Une quantification angiofluorographique de l'importance de l'OMC selon 4 stades (du stade 0 au stade 3) a été proposé par Miyake en 1977 [14]. Son utilisation n'est cependant pas très répandue.

De toute façon, il n'y a malheureusement pas une bonne corrélation entre l'hyperperméabilité vasculaire visible à l'angiofluorographie et l'épaississement maculaire qui pourtant définit l'œdème maculaire.

Au cours des œdèmes maculaires prolongés, l'atrophie de l'épithélium pigmentaire sous-jacent et de la rétine neurosensorielle va prendre la forme d'une hyperfluorescence précoce par effet fenêtré qui sera présente au cours de toute la séquence angiographique et non accompagnée d'une diffusion tardive de colorant [15].

3-3-2 L'angiographie au vert d'indocyanine

L'utilisation du vert d'indocyanine associé à des clichés rétiniens en lumière infrarouge ont permis, à partir de 1990, une analyse détaillée de la choriocapillaire [16]. Cependant, en aucun cas il ne pourra apporter d'argument diagnostique en faveur d'un œdème maculaire car les couches étudiées sont trop profondes.

En conséquence, cet examen s'avère uniquement intéressant lors du bilan d'une pathologie inflammatoire intraoculaire. Il permettra aussi de confirmer la présence d'une atteinte de la barrière hémato-rétinienne externe (épithélium pigmentaire) et d'une atteinte de la choriocapillaire ou de la choroïde [16, 17].

3-3-3 Tomographie en cohérence optique (OCT)

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

L'OCT offre, dans l'étude des uvéites postérieures, de nombreux intérêts à la fois diagnostiques et thérapeutiques. Il est rapidement devenu l'examen de référence en

supplantant l'angiofluorographie pour le diagnostic et la quantification de l'œdème maculaire. En outre, il permet d'étudier différentes atteintes observées au fond d'œil :

- Odème maculaire uvéitique et son type,
- Membrane épirétinienne inflammatoire,
- Anomalies de l'interface vitéo-rétinienne,
- Lésions rétiniennes,
- Néovaisseaux choroïdiens sur cicatrices chorioretiniennes,
- Œdème papillaire,
- Perte de fibres nerveuses lors d'un glaucome uvéitique ou cortisonique.

L'OCT permet d'identifier une anomalie de l'épaisseur maculaire qui définit l'OM et de cartographier les épaisseurs rétiniennes. Par ailleurs, la reproductibilité de l'examen est excellente ce qui permet de suivre l'évolution de cet œdème et donc de moduler les différents traitements. L'OCT est incomparablement plus sensible qu'un examen du fond d'œil même attentif pour détecter et quantifier l'OM. Enfin il s'agit d'un examen non invasif et sans risque contrairement à l'angiofluorographie.

On définit à l'OCT trois aspects différents d'œdème maculaire, qui ont également été décrits dans l'œdème maculaire diabétique :

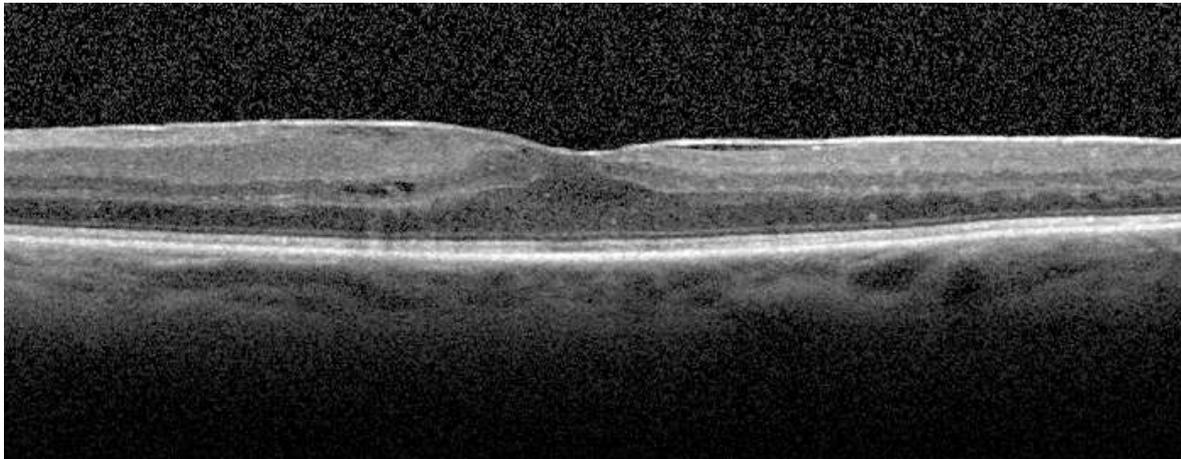
- Epaissement maculaire diffus (EMD) ;
- Œdème maculaire cystoïde (OMC) ;
- Décollement séreux rétinien (DSR).

Il ne semble pas exister de lien entre le type d'odème et le type uvéite (antérieure, intermédiaire ou postérieure) dans l'étude de Lanneti et al [17].

3-3-3-1 Epaissement maculaire diffus (EMD)

L'EMD est caractérisé par une augmentation de l'épaisseur rétinienne avec une désorganisation de la structure rétinienne, mais sans structure hyporéfléctive comme dans la figure 7 ci-dessous.

Figure 7 : exemple d'EMD en OCT spectral domain associé à une membrane épirétinienne



C'est l'aspect de l'œdème le plus fréquemment retrouvé dans l'étude de Markomichelakis et al. réalisée en 2003 avec un OCT 1 avec plus de 54% des yeux atteints [18]. D'autres études en OCT 3 et l'observent à des fréquences de 26%, 37,5% et 41,8% [19, 17, 20]. Cet épaissement peut ne concerner que la rétine périfovéolaire [21].

3-3-3-2 Oedème maculaire cystoïde (OMC)

L'OMC (figure 8), quant à lui, est caractérisé, par un épaissement maculaire avec la constitution d'espaces intrarétiniens bien définis et hyporéfléctifs qui réalisent des logettes cystoïdes.

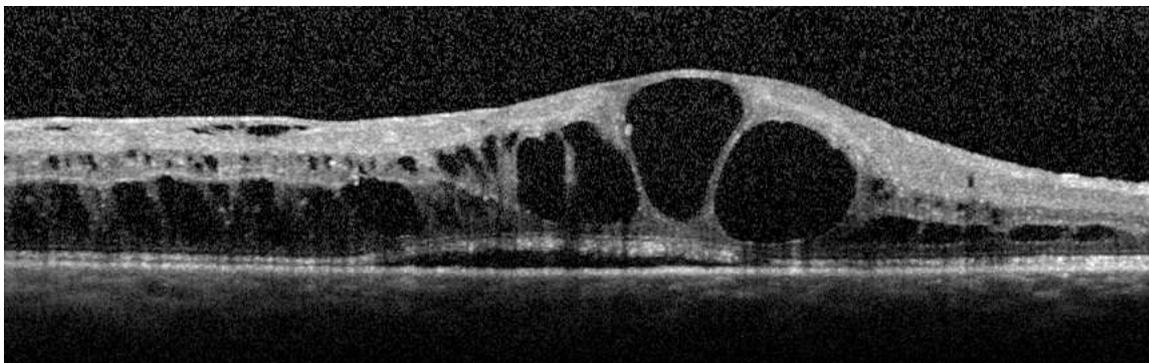


Figure 8 : exemple d'OMC en OCT spectral domain associé à un petit DSR

Ces espaces hyporéfléctifs peuvent être localisés soit dans la rétine externe, soit dans la rétine interne ou dans les deux. Ce type d'OM varie lui aussi dans sa fréquence selon les études de 25 à 60% [17, 18, 19, 20].

3-3-3-3 Décollement séreux rétinien (DSR)

Le DSR (figure 9) est caractérisé par un aspect vide entre la rétine neurosensorielle et les couches hyper-réfléctives de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire sous-jacente.

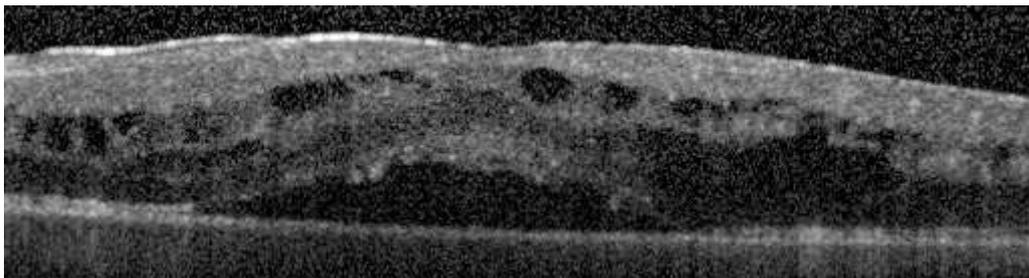


Figure 9 : DSR associé à un œdème intrarétinien

Il n'est pas toujours associé à un épaississement maculaire qu'il soit diffus ou cystoïde. Il représente de 14 à 28% des œdèmes uvéitiques [17, 19, 20]. Dans l'étude de Markomichelakis, il n'est pas décrit de DSR sans épaississement du tissu rétinien sus-jacent au cours des uvéites [18]. D'autres études plus récentes avec l'OCT 3 ont montré depuis que le DSR peut exister seul.

3-3-3-4 Reconnaissance et surveillance de l'œdème maculaire par OCT

Grâce à sa sensibilité, l'OCT permet un diagnostic précis de tout œdème y compris infraclinique et ce d'autant plus avec un OCT spectral domain associé à l'eye tracker. Du fait de cette grande sensibilité il pourra alerter le clinicien d'une nouvelle majoration de l'OM avant que celui-ci ne se traduise sur le plan fonctionnel et ainsi permettre une adaptation rapide du traitement. C'est ce qu'ont montré Ducos de Lahitte et al. récemment dans une étude sur 38 jeunes patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique [21]. Sur les 61 yeux examinés, 84% présentaient une maculopathie à l'OCT alors que jusqu'à présent la littérature décrivait un taux maximal de 37% du fait de l'absence d'utilisation d'OCT. Il est retrouvé dans ce travail 74% d'œdème périfovéolaire, 48% d'OM, 18% de DSR et 10% de lésions atrophiques. Enfin les auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation entre

l'inflammation intraoculaire et l'épaisseur maculaire. L'hypothèse émise est que l'épaississement maculaire est peut-être lié à une inflammation intraoculaire intense et prolongée, la maculopathie débutant alors par un DSR avant que n'apparaisse l'OM.

Grâce à sa reproductibilité, l'OCT permet un suivi rapproché afin de surveiller l'effet d'un traitement sur l'OM. De plus les OCT récents disposent d'un programme qui permet de comparer deux cartes d'épaisseur maculaire pour un même patient entre deux dates données afin d'en faire le différentiel.

3-3-3-5 Valeur pronostique de l'OCT

Sivaprasad et al. ont montré qu'il n'existe pas forcément de lien entre l'épaisseur initiale avant traitement et l'efficacité du traitement [19]. Ainsi un OM très important n'est pas du tout synonyme de mauvaise réponse au traitement. Dans leur étude, les EMD ont mieux répondu au traitement (en terme de diminution d'épaisseur maculaire) que les OMC et dans les yeux combinant les deux types d'œdème, la composante diffuse a mieux répondu au traitement. Quand il existe un OMC, la composante externe répond plus rapidement au traitement que les logettes situées dans les couches internes. Les auteurs ont également montré une certaine corrélation entre la présence de logettes des couches internes de la rétine et la présence d'une membrane épirétinienne (MER). Cela pourrait expliquer selon eux pourquoi ces logettes pourraient résister au traitement. Ils recommandaient alors d'être alerté par la persistance de ces logettes qui pouvaient signer la présence d'une membrane non détectable cliniquement et/ou en OCT. Cette étude a été réalisée en 2007 avec un OCT-3 time-domain et il est vrai qu'avec la dernière génération d'OCT spectral domain, dont la résolution axiale a augmenté, cela permet d'identifier plus facilement une MER associée.

Ces données pronostiques sont en contradiction avec celles d'une étude de Tran et al. qui ont publié en 2008 une importante étude prospective sur 129 yeux de 90 patients [20]. Ils montrent en effet que l'EMD est associé à un moins bon pronostic visuel et une moins bonne récupération d'acuité visuelle après traitement que l'OMC et que le DSR seul n'a pas d'impact sur la récupération visuelle. Enfin les auteurs ont retrouvé une corrélation significative entre l'épaisseur maculaire et le niveau d'acuité visuelle, cette corrélation étant très forte dans le cadre de l'OMC.

Enfin un élément important qu'apporte l'OCT est l'analyse de l'intégrité ou non de la couche des photorécepteurs dont l'altération en OCT est un facteur de mauvais pronostic visuel comme l'ont montré Monnet et al [22, 23, 24].

3-3-4 L'autofluorescence rétinienne

En utilisant l'autofluorescence on peut réaliser un mapping de l'état de l'épithélium pigmentaire au niveau du pôle postérieur. En effet l'autofluorescence est dépendante de la distribution de la lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire et dans les pigments maculaires. Dans les yeux avec un œdème maculaire, une augmentation de l'autofluorescence a été observée qui possiblement résulte de la présence de protéines comme les rétinoïdes présents dans le fluide extracellulaire [25]. Une augmentation de l'accumulation de lipofuscine est un mécanisme pathogénique connu pour altérer les cellules de l'épithélium pigmentaire dans de nombreuses pathologies rétinienne [26].

Roesel et al. ont réalisé une étude prospective incluant 53 yeux de 31 patients souffrant d'uvéites non infectieuses et compliquées d'OM [22]. On retrouve une altération de l'autofluorescence dans 45% des cas et parmi ces patients, chez qui il est noté une augmentation de l'autofluorescence fovéolaire, le niveau d'acuité visuelle était significativement moins bon et l'OM plus important. Une augmentation de l'autofluorescence était plus souvent retrouvée dans les yeux avec des logettes cystoïdes dans la plexiforme externe et la nucléaire interne lors de l'analyse OCT. Il est ainsi intéressant de mettre ces résultats en relation avec l'étude de Sivaprasad et al. qui trouvaient que les logettes cystoïdes des couches internes étaient associées à une moins bonne réponse au traitement de l'OM.

Cet examen peut ainsi apporter des éléments pronostiques intéressants dans le suivi des OM.

3-3-5 La micropérimétrie

Tester la fonction maculaire sur les seuls niveaux d'acuité visuelle et de performances en vision de près ne traduit que le fonctionnement de la fovea et des zones périfovéolaires temporale et nasale. Cette évaluation n'apporte malheureusement aucun renseignement

sur la fonction visuelle périmaculaire. Evaluer la sensibilité rétinienne centrale permet ainsi d'obtenir des données fonctionnelles complémentaires tout à fait utiles. Le MP-1 microperimeter (NIDEK Technologies, Padua, Italie) permet de réaliser une micropérimétrie du pôle postérieur avec l'immense avantage de disposer d'un eye-tracking qui faisait défaut au système SLO de test de la sensibilité maculaire [27]. Cet appareil a montré sa fiabilité et sa sensibilité dans de nombreuses études [28, 29, 30].

Kiss et al. ont réalisé une étude prospective sur 27 yeux de patients souffrant d'uvéites quiescentes mais compliquées d'OM [31]. Les patients présentant une autre cause de baisse d'acuité visuelle (cataracte, diabète, neuropathie optique, cicatrice maculaire ou autre maculopathie) ont été exclus. Ce travail a montré que l'OMC provoque des altérations fonctionnelles rétinienne avec un scotome relatif ou absolu avec persistance d'une diminution de la sensibilité rétinienne malgré la disparition de l'OMC. Il montre également une absence de corrélation entre l'épaisseur rétinienne et la sensibilité rétinienne. Cet examen plus fiable, plus reproductible et plus fin de la fonction maculaire serait probablement un élément intéressant pour évaluer l'efficacité des traitements mais aussi dans la pratique clinique de tous les jours pour authentifier la plainte fonctionnelle présentée par un patient alors même que son acuité visuelle est bonne.

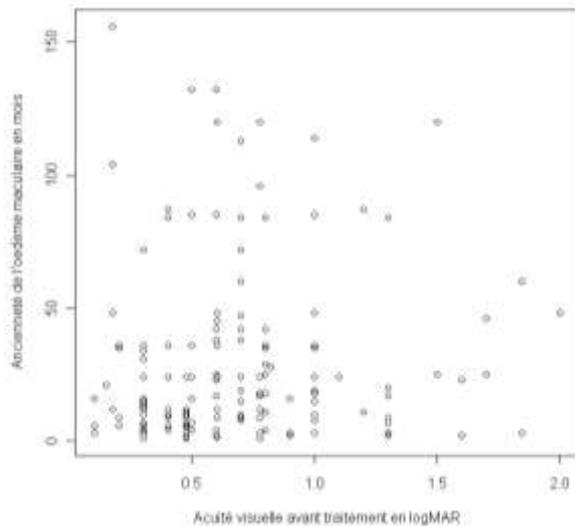
3-4 Influence de la durée d'évolution de l'OM sur l'acuité visuelle avant traitement spécifique de l'OM

Lorsqu'on doit prendre en charge un patient souffrant d'une maculopathie uvéitique oedémateuse on s'intéresse souvent à son ancienneté. Est-ce que celle-ci est un facteur pronostic? A partir de quelle ancienneté de l'OM apparaissent des lésions irréversibles de la rétine? Au travers des études évaluant l'efficacité d'un traitement de l'OM maculaire uvéitique nous avons extraits les données de celles pour lesquelles l'ancienneté était connue de l'OM ainsi que le niveau d'acuité visuelle avant traitement. Cette statistique est calculée à partir de 179 yeux, soit 139 patients issus de 9 études résumées dans le tableau 1 ci-dessous:

Etude	AV moyenne avant traitement (+/- SD)	Ancienneté moyenne de l'œdème maculaire en mois (+/- SD)
Nikos N et al, 2004	0.43 (0.25)	13.78 (11.31)
C M E Deuter et al, 2009	0.72 (0.36)	54.72 (37.59)
Nisha et al, 2009	0.70 (0.32)	42 (30)
Murat Karacorlu et al, 2004	0.66 (0.26)	3.10 (0.87)
Zhenyu Dong et al, 2008	0.56 (0.29)	14.87 (8.22)
Sofia Androudi et al, 2010	0.76 (0.11)	20.62 (13.42)
Yhuel et al, 2010 (CHU Nantes)	0.42 (0.21)	25.71 (19.85)
Kok et al, 2005	0.65 (0.34)	27.69 (35.41)
Androudi et al, 2005	0.97 (0.53)	18.15 (15.81)

Tableau 1 : études fournissant pour chaque patient l'acuité visuelle avant traitement et la durée de l'OM en mois

Voici sur le graphique 1 la distribution des 179 yeux :

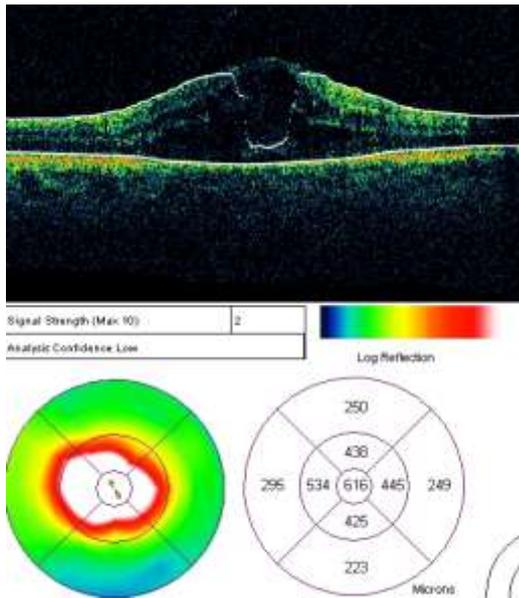


graphique 1 : acuité visuelle et ancienneté de l'OM des 179 yeux de 139 patients

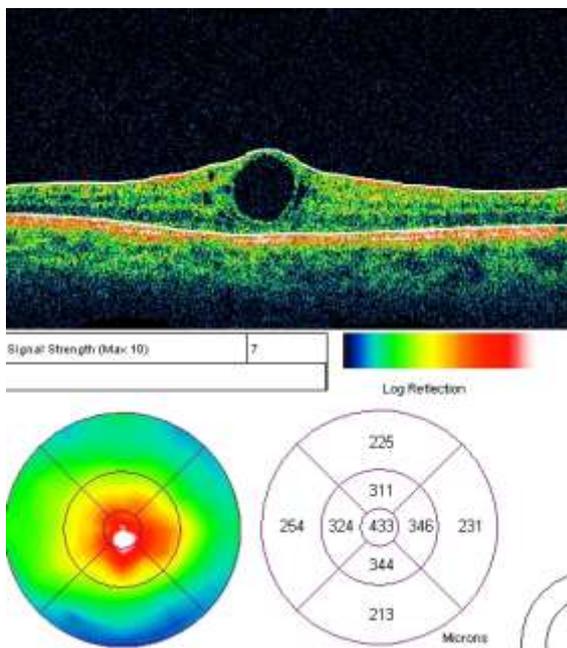
Le coefficient de corrélation ρ entre l'acuité visuelle en LogMAR avant traitement et l'ancienneté de l'œdème maculaire est de 0.16. L'association entre ces deux variables n'est pas significative. Nous avons utilisé le rho de Spearman (statistique non paramétrique) car les deux variables ne suivent pas de loi normale.

Bien sûr il est très difficile de connaître de façon rétrospective la durée réelle d'un OM mais ce que cette analyse statistique semble montrer malgré tout c'est que d'autres facteurs influent sur le pronostic visuel probablement plus que la durée de l'OM. Nous avons vu que le type d'OM (OMC, EMD et DSR) avaient des pronostics différents même si là aussi tous les auteurs ne parviennent pas aux mêmes conclusions. L'analyse fine de l'OCT permet également d'avoir une idée de l'intégrité ou non des photorécepteurs ce qui conditionne le niveau d'acuité visuelle.

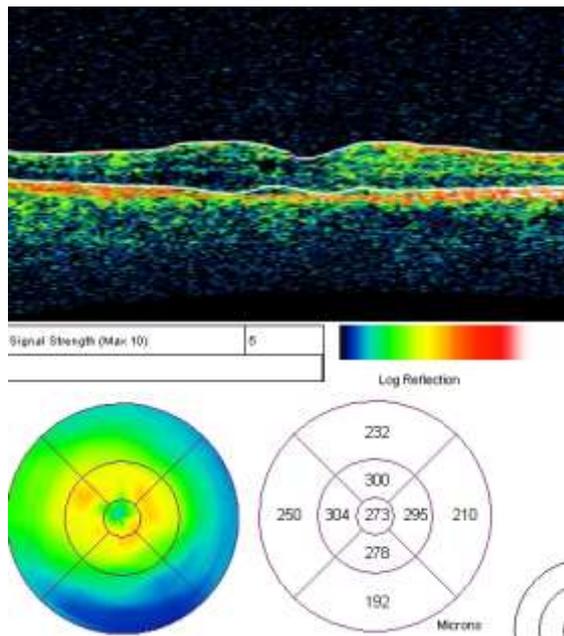
Pour illustrer ce propos, nous allons exposer le cas d'une patiente du service. Il s'agit d'une femme de 60 ans qui consulte en mai 2006 du fait d'une uvéite associée à un OMC persistant depuis un an et survenue dans les suites d'une chirurgie de cataracte datant de février 2005. Elle a une acuité visuelle de 2,5/10 associée à cet OM en OCT :



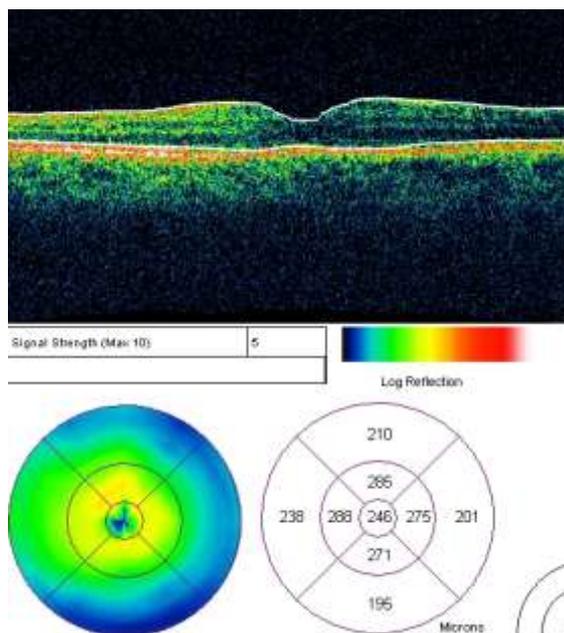
Le diagnostic étiologique de son uvéite, qui est une endophtalmie chronique à staphylocoque coagulase négative, ne sera posé que lors d'une vitrectomie en août 2006. Le traitement antibiotique adapté est instauré mais l'OMC persiste et en juin 2007, son acuité visuelle est de 4/10 avec à l'OCT l'OMC suivant :



Un traitement anti-VEGF est tenté, rapidement efficace puisqu'en juillet 2007, si on ne note qu'une acuité visuelle de 4/10, l'OCT montre quant à lui une quasi-disparition de l'OM :



Ce n'est qu'en octobre 2007 qu'on mesure une acuité visuelle à 9/10 avec persistance du bon résultat anatomique suivant à l'OCT :



On se rend compte au travers de cette histoire clinique qu'il existe un décalage de presque un an entre la disparition de l'inflammation et celle de l'OMC et que malgré un OMC ayant persisté 2 ans il existe une très bonne récupération fonctionnelle. La durée d'un OM n'est donc pas forcément un facteur pronostique péjoratif pour la récupération d'une bonne fonction visuelle en cas de disparition de celui-ci. Tout dépend probablement du mécanisme

physiopathologique qui sous-tend l'OM. Par exemple une inflammation de contiguïté entraînant une rupture chronique de la barrière hémato-rétinienne (comme dans le cas clinique ci-dessus) n'est probablement pas aussi délétère pour les photorécepteurs qu'une vascularite rétinienne auto-immune sévère.

Enfin, un autre enseignement issu de ce cas clinique introduisant le chapitre suivant, est qu'il peut exister un décalage de plusieurs mois entre la disparition de l'OM et la récupération de l'acuité visuelle. Ceci est à prendre en compte dans l'évaluation des traitements sur le niveau d'acuité visuelle, le suivi des patients doit être prolongé faute de quoi on conclura éventuellement à tort sur l'absence d'efficacité d'un traitement.

4- Revue de la littérature du traitement des oedèmes maculaires uvéitiques

4-1 Les oedèmes maculaires uvéitiques non réfractaires

4-1-1 Introduction

Après avoir posé le diagnostic d'une uvéite compliqué d'OM, le traitement passe d'abord par le traitement étiologique ou par la mise en route d'un traitement corticoïde plus ou moins immunosuppresseur de l'uvéite endogène chronique idiopathique. Si une uvéite est rebelle à 10mg/jour de corticoïdes associés à un immunosuppresseur, il ne faut pas en changer immédiatement du fait de l'effet retardé de ce dernier. Par exemple concernant l'azathioprine dans les uvéites, une étude a en effet montré que le contrôle de l'inflammation était obtenu dans 41% des cas au cours des 6 premiers mois, mais ce taux atteint 62% entre le sixième et le douzième mois [32]. On retrouve des résultats proches avec le cyclophosphamide qui permet le contrôle de l'inflammation dans 49% des patients au cours des 6 premiers mois et dans 76% entre le sixième et le douzième mois [33].

4-1-2 Le méthotrexate

4-1-2-1 Introduction

Le méthotrexate fait partie de la famille des antimétabolites, plus précisément des antifoliques. Il est utilisé depuis de nombreuses années en rhumatologie, en particulier dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, en dermatologie, et à des doses plus

fortes, en onco-hématologie. Le méthotrexate est utilisé en médecine interne dans le traitement d'entretien des vascularites systémiques, en particulier la maladie de Wegener ou la polyangéite microscopique, mais aussi dans le traitement des formes réfractaires ou corticodépendantes de maladie de Horton ou de sarcoïdose, à visée d'épargne cortisonique. En ophtalmologie, il est aussi employé comme traitement des formes réfractaires ou à rechute d'uvéïtes ou à visée d'épargne cortisonique dans le traitement des uvéïtes de la maladie de Behçet ou de la sarcoïdose [34, 35, 36].

4-1-2-2 Efficacité du méthotrexate dans l'OM uvéïtique

Concernant l'utilisation du méthotrexate par voie intravitréenne, cette approche thérapeutique a montré initialement un intérêt dans le traitement des lymphomes intraoculaire. Hardwig et al. ont évalué des IVT de méthotrexate dans des indications autres que le lymphome, notamment des cas de rétinopathie diabétique proliférante et d'uvéïtes [37]. Les résultats ont été plutôt encourageants avec 75% des patients ayant présenté un gain d'acuité visuelle. C'est la raison pour laquelle Taylor et al ont souhaité réaliser une étude de l'efficacité d'IVT de méthotrexate sur des OM uvéïtiques [38]. 15 patients ont été inclus prospectivement et ont bénéficié d'un suivi de 6 mois. A l'issue de cette durée, le gain significatif d'acuité visuelle a été de 0,47 logMAR de même que la diminution de l'épaisseur maculaire a été significative. Il est à noter que l'efficacité du traitement est rapide puisque dès une semaine le gain d'acuité visuelle est significatif. De plus il n'a été répertorié aucun effet secondaire sévère. Un quart des patients ont nécessité une nouvelle IVT, il semble que la durée d'efficacité du traitement soit de 4 mois en moyenne.

4-1-2-3 Discussion

Les résultats de cette étude sont intéressants mais en l'absence d'autre étude il est difficile de recommander cette pratique. Une étude sur modèle animal a montré la possibilité d'apporter efficacement le méthotrexate en intraoculaire en utilisant la iontophorèse ce qui permettrait donc de s'affranchir des inconvénients des IVT [39].

Le méthotrexate doit plutôt être utilisé de façon conventionnelle, c'est-à-dire par voie générale où il a montré son intérêt dans le contrôle de l'inflammation intraoculaire.

4-1-3 Le mycophenolate mofetil

4-1-3-1 Introduction

Le mycophenolate mofetil est dérivé des produits de fermentation des différentes espèces de *Penicillium*. Il est employé essentiellement en prévention du rejet de greffe rénale ou d'autres organes solides, mais aussi dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques. En ophtalmologie, il a été utilisé avec quelques succès dans le traitement des uvéites [40, 41, 42], mais aussi de la chorioretinopathie de type Birdshot [43] et des sclérites idiopathiques [44, 45].

4-1-3-2 Efficacité

Neri et al. ont analysé rétrospectivement 19 patients traités par mycophenolate mofetil du fait d'un OM uvéitique [46]. Les résultats obtenus à un an sont très encourageants avec un gain significatif d'acuité visuelle de 0,28 logMAR et une amélioration pour 96,9% des patients. On note également une disparition de l'OM à l'OCT et aucun effet secondaire notable n'a été décrit. Les effets secondaires comportent habituellement des troubles digestifs à type de diarrhée, une toxicité hématologique et des complications infectieuses comme tous les immunosuppresseurs.

4-1-3-3 Discussion

Le mycophenolate mofetil mériterait probablement d'être évalué dans une étude de plus grande importance car ses effets sur l'OM semblent particulièrement intéressants.

4-2 les oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires

4-2-1 Introduction

En cas de persistance d'un OM plus de 6 mois après la disparition de l'inflammation, celui-ci est considéré comme réfractaire et c'est alors qu'il faudra envisager une alternative thérapeutique.

Comme nous l'évoquions précédemment, de nombreuses stratégies thérapeutiques existent pour prendre en charge les oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires mais du fait d'une

relative rareté de cette pathologie, les études ne permettent pas à l'heure actuelle de déterminer de façon certaine la meilleure option thérapeutique. Nous allons tenter de dresser le panorama des possibilités thérapeutiques qui s'offre à nous en 2010. Pour cela, la revue de la littérature que nous présentons s'appuie sur une recherche via PUBMED en utilisant les termes suivants : macular, edema et uveitis.

4-2-2 Injections intraoculaires de triamcinolone

4-2-2-1 Introduction

Les molécules injectées par voie intra-oculaire appartiennent à la catégorie des corticoïdes à effet retardé, dont la triamcinolone est le principal représentant [47]. Les corticoïdes à effet immédiat sont essentiellement injectés par voie sous-conjonctivale ou latero-bulbaire pour le traitement en urgence des formes les plus intenses d'inflammation intra-oculaire, dont les uvéites à hypopion. Les corticoïdes à effet retard, comportant des suspensions de triamcinolone cristallisée de faible solubilité [48], sont injectés au cours des uvéites par voie intravitréenne, essentiellement pour traiter l'œdème maculaire.

4-2-2-2 Mécanismes d'action

L'action des corticoïdes sur l'œdème maculaire comporte un effet de diminution de la concentration des médiateurs de l'inflammation (interleukines IL5, IL6 et IL8, prostaglandines, interféron gamma et TNF) et de diminution de production du VEGF, donc de la perméabilité vasculaire. Une action sur les canaux calciques, favorisant la diffusion des fluides pour diminuer l'œdème, serait également en cause. Enfin les corticoïdes améliorent l'intégrité de la barrière hémato-oculaire. Une étude en OCT de l'évolution de l'œdème maculaire après injection de triamcinolone montre que la réduction de l'œdème débute dès la première heure suivant l'injection [49]. Ces résultats démontrent l'importance des effets non transcriptionnels (ou non géniques) des corticoïdes, c'est-à-dire leur action directe sur les canaux membranaires des cellules rétinienne après injection intravitréenne.

Dans une étude sur 37 yeux ayant bénéficié en moyenne 1,4 injections intravitréennes, la demi-vie de la triamcinolone était estimée à 15,4 +/- 1,9 jours, avec une durée moyenne de l'effet de 140 +/- 17 jours [50]. Une concentration de triamcinolone était détectable dans le

vitré jusqu'à 2,75 mois après injection intravitréenne. La demi-vie intravitréenne de la triamcinolone était réduite à 3,2 jours dans les yeux vitrectomisés. La concentration intravitréenne de triamcinolone mesurée par chromatographie sur des yeux nécessitant un acte de chirurgie vitréorétinienne atteint $1,22 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$, soit plus de cent fois celle mesurée après injection sous-ténonienne.

4-2-2-3 Efficacité de la triamcinolone

4-2-2-3-1 Etudes rétrospectives

Dong et al. ont analysé les résultats d'IVT de triamcinolone sur 8 yeux de 6 patients souffrant d'OM uvéitiques réfractaires depuis en moyenne 17 mois (6 à 28 mois) avec une analyse de l'efficacité à 2 mois [51]. Il est retrouvé une progression d'acuité visuelle de 0,15 logMAR mais non statistiquement significative ($P=0,13$) contrairement à la diminution de l'épaisseur maculaire significative de 36% à l'OCT. La récurrence de l'OM est constatée en moyenne à 9 mois (5 à 11 mois) et a nécessité chez 25% des patients une nouvelle IVT.

Hogewind et al. ont étudié l'effet d'IVT de triamcinolone chez 33 yeux de 23 patients avec un suivi d'un an [52]. La dose injectée à chaque IVT était élevée : 10mg alors que les autres études se contentent de 4mg en moyenne. Le suivi était clinique et angiographique (pas d'OCT) . A un an on retrouve un gain d'au moins deux lignes d'AV chez 48% des patients avec une uvéite intermédiaire et 32% des patients avec une uvéite postérieure.

Dans l'étude de Maca et al. 24 yeux de 18 patients ont bénéficié de une à trois IVT de triamcinolone du fait d'un OM uvéitique réfractaire [53]. Le suivi moyen fut de 11 mois et la durée moyenne de l'OM avant IVT était de 14,2 mois. A trois mois, on note une diminution d'épaisseur maculaire moyenne de 29% tandis que le gain significatif d'acuité visuelle à 3 mois est de 0,15 logMAR.

Concernant les OM réfractaires chez l'enfant une étude réalisée par Sallam et al. a analysé les conséquences d'IVT de triamcinolone chez 15 enfants (16 yeux) avec un suivi médian de 16 mois [54]. Tous les patients sauf un ont répondu favorablement mais avec 31% de récurrences en moyenne 7 mois après une IVT, le gain significatif d'acuité visuelle est en moyenne de 0,6 logMAR.

Angunawela et al. ont publié les résultats de 12 patients traités par IVT de triamcinolone avec un suivi moyen de 40,5 mois [55]. Le gain moyen d'acuité visuelle est de 0,47 logMAR avec bien sûr des retraitements chez 66% des patients.

Quant à Androudi et al. leur étude s'est attachée à analyser les résultats de 20 yeux (16 patients) après IVT de triamcinolone. Plusieurs IVT ont parfois été nécessaires du fait de la récurrence de l'OM maculaire. Après un suivi moyen de huit mois on constate un gain significatif moyen d'acuité visuelle de 0,1 logMAR. 55% des patients ont eu une amélioration, 25% une amélioration transitoire, 5% de stabilisation et 15% d'aggravation [56].

4-2-2-3-2 Etudes prospectives

Karacorlu et al. ont évalué de façon prospective des IVT de triamcinolone chez dix patients atteints de maladie de Behçet quiescente et présentant un OM réfractaire [57]. A trois mois on note un gain d'AV de 0,17 logMAR avec une diminution de 31,2% de l'épaisseur rétinienne mesurée à l'OCT. Comme dans d'autres études évaluant les IVT de triamcinolone dans l'OM uvéitique, on constate un épuisement de l'effet à 3 mois avec ici la moitié des patients qui ont nécessité une nouvelle IVT.

Atmaca et al. se sont également intéressés au traitement des OM réfractaires dans les suites de maladies de Behçet [58]. Ils ont réalisé une étude prospective avec dix yeux de sept patients et un suivi moyen de 15,6 mois. La progression de l'AV est de 0,47 logMAR et la réduction de l'épaisseur rétinienne de 54% à l'OCT. Un seul patient présente un OM persistant. La moitié des patients comme précédemment a bénéficié de plusieurs IVT pour maintenir le bénéfice du traitement.

Une étude a comparé de façon prospective l'effet d'IVT de triamcinolone versus des IVT d'un anti-VEGF : le bevacizumab [59]. Ce travail s'est effectuée sur 32 yeux avec un suivi sur 8 mois et a montré un gain significatif d'acuité visuelle de 0,32 logMAR associé à une diminution de l'OM de 19% à l'OCT. L'évolution avec le bevacizumab est similaire, il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

4-2-3 Complications de la triamcinolone

Au cours des uvéites, une étude a montré qu'en dehors de tout traitement, 6,8 à 12% d'entre elles présentent une hypertension [60]. Or une des complications les plus fréquentes des injections de triamcinolone intravitréennes est l'hypertension qui va ainsi venir s'ajouter à la fréquence citée ci-dessus. Une prédisposition génétique à l'hypertension cortico-induite est connue de longue date et pourrait en partie être évaluée par un test pré-thérapeutique fondé sur l'instillation de collyres corticoïdes [61]. Le tableau 2 résume la fréquence de l'hypertension et de la cataracte dans les études citées précédemment. On constate que l'HTO est retrouvée dans 25 à 60% des cas avec heureusement une évolution favorable sous un traitement hypotonisant local. On constate que 0 à 12,5% des patients traités par triamcinolone nécessiteront malgré tout une chirurgie filtrante. Une étude récente, certes rétrospective mais portant sur 891 patients avec une uvéite, semble montrer que l'hypertension cortico-induite est plus facilement traitée que les autres causes de glaucome et entraîne moins souvent une altération du nerf optique et du champ visuel [62]. Dans des cas exceptionnels du fait d'une hypertension réfractaire il faudra procéder à l'ablation chirurgicale des cristaux de triamcinolone. Enfin cette hypertension est plus fréquente lors de l'utilisation de la triamcinolone en intravitréen chez les patients uvéitiques que pour les autres indications : 29% versus seulement 12% dans une étude rétrospective comportant 173 patients dont seulement 31 patients atteints d'uvéite [63].

L'autre complication fréquemment recensée est la survenue d'une cataracte dans les mois qui suivent le traitement. Dans le tableau 2 cette fréquence est extrêmement variable puisqu'elle oscille entre 0 et 100% en fonction de la durée de suivi avec par exemple, dans l'étude qui ne recense aucun cas de cataracte cortico-induite, un suivi que de 6 mois. Cela nécessite une prise en charge chirurgicale pas toujours simple sur ce terrain uvéitique (réactivation de l'uvéite, chirurgie difficile du fait de synéchies postérieures, ...).

Etude	Hypertonie	Cataracte
Karacorlu et al. [57]	30%	0% mais suivi que de 6 mois
Atmaca et al. [58]	60% et 10% de chirurgie filtrante	40%
Dong et al. [51]	25% et 12,5% de chirurgie filtrante	100%
Jonas et al. [64]	41,2%	
Hogewind et al. [52]	36%	36%
Maca et al. [53]	29%	26,6%
Sallam et al. [54]	50% et 6,25% de chirurgie filtrante	55%
Angunawela et al. [55]	41,6% et 8,3% de chirurgie filtrante	8,3%
Androudi et al. [56]	20% et 5% de chirurgie filtrante	15%
Galor et al. [63]	29% et 6,7% de chirurgie filtrante	48% de patients opérés de cataracte

Tableau 2 : hypertonie et cataracte après IVT de triamcinolone

Les injections intravitréennes peuvent également, plus rarement, se compliquer d'hémorragie intravitréenne et de décollement de rétine. Les endophtalmies après injections intravitréennes ont été rapportées avec une fréquence de 0,1 à 0,87% des cas [65, 66, 67,

68]. Des cas de pseudo-endophtalmies sont également observées, parfois avec pseudo-hypopion [69]. La présentation de la forme de triamcinolone acétonide la plus utilisée en France pour les injections intravitréennes et sous-ténoniennes (KENACORT) n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché pour ce mode d'administration. Son excipient comporte de l'alcool benzylique – absent de certaines présentations disponibles notamment aux Etats-Unis - ; son rôle dans des réactions « toxiques » de pseudo-endophtalmie est discuté. Cet alcool peut-il être également une source de toxicité rétinienne en cas d'IVT répétées ? C'est la question soulevée par le cas publié d'un patient ayant bénéficié de plusieurs IVT sur 5 ans et qui au final bien qu'ayant obtenu une disparition de l'OM a constaté un effondrement de son acuité visuelle avec un ERG pouvant faire suspecter une toxicité de la triamcinolone et/ou de l'alcool [70].

Il semble que le mécanisme de la toxicité de la triamcinolone que l'on a longtemps suspecté vienne d'être enfin démontré. En effet dans une étude très récente de juillet 2010 réalisée par Torriglia et al. le mécanisme de cette toxicité semble en parti élucidé [71]. Les auteurs ont montré que l'administration intravitréenne de triamcinolone est bénéfique sur la néovascularisation puisqu'elle déclenche la mort cellulaire des cellules endothéliales des néovaisseaux par un mécanisme caspase-indépendant. Cependant ce traitement est toxique pour la rétine car il induit une mort cellulaire non apoptotique, caspase-indépendant que l'on appelle la paraptose (autre mécanisme de mort cellulaire que l'apoptose, récemment découvert) au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire et des cellules de Müller.

Le bénéfice d'une filtration du KENACORT avant injection n'a pas été démontré. Il existe d'autres risques plus rares comme une réactivation herpétique, une augmentation de la glycémie chez des patients diabétiques du fait d'un passage systémique [72, 73] et enfin une allergie possible aux conservateurs et aux molécules associées.

4-2-4 Un futur possible de la corticothérapie intraoculaire avec les implants

4-2-4-1 Les implants non biodégradables

Le RETISERT est le premier implant à avoir été autorisé pour le traitement des uvéites chroniques. Il contient 590 µg de fluocinolone acétonide. Les études pharmacocinétiques montrent que les taux de fluorocinolone restent stables dans le vitré jusqu'à un an après

implantation. Les taux sériques étaient au-dessous des seuils de détection tout au long du suivi [74]. Les résultats de deux essais multicentriques sur la diminution des récives, la diminution des traitements par voie systémique ont été encourageants avec malheureusement un taux de complications très élevé : 51% d'hypertonie avec 40% de chirurgie filtrante à 3 ans et 93% des yeux phakes opérés de cataracte [75, 76, 77]. D'autres complications à type de migration de l'implant, de déchirure rétinienne, de retard à la cicatrisation sclérale et d'infections ont été rapportées. La toxicité locale potentielle d'une corticothérapie intraoculaire très prolongée étant incomplètement évaluée, on s'accorde aujourd'hui à réserver le RETISERT à des patients pour lesquels les autres alternatives sont impossibles ou ont échoué [78, 79].

4-2-4-2 Les implants solides biodégradables

Des implants solides miniaturisés en PLA-PLGA contenant de la dexaméthasone ont été évalués pour le traitement des uvéites postérieures et des oedèmes maculaires inflammatoires ou diabétiques (POSURDEX, Allergan). Le POSURDEX vient tout juste d'obtenir une ATU en France. Les implants évalués étaient injectés en transconjonctival à l'aide d'un injecteur. Dans un essai de phase II, 315 patients souffrant d'œdème maculaire chronique depuis plus de trois mois, d'origine diabétique, post-occlusion veineuse, post-chirurgical ou inflammatoire ont été inclus de façon randomisée en trois groupes : aucun traitement, implant de 350µg ou implant de 700µg. A trois mois, le nombre de patients ayant gagné dix lettres était statistiquement supérieur dans le groupe traité avec un implant contenant 700µg (35%) par rapport au groupe traité avec un implant de 350µg (24%) et au groupe non traité (13%). Le nombre de patients ayant gagné quinze lettres était également supérieur dans le groupe traité avec 700µg mais restait cependant faible (18%). L'épaisseur maculaire centrale suivait la même tendance que l'acuité visuelle. Cependant 11% des patients traités avait une augmentation de la pression intraoculaire d'au moins 10 mmHg. La tolérance de l'implant semblait bonne [80].

L'intérêt des implants de dexaméthasone par rapport aux injections intravitréennes de triamcinolone réside dans une limitation des risques toxiques (liés aux concentrations focales très élevées dans les zones de contact des cristaux avec la rétine en cas d'IVT) et dans une libération de corticoïdes plus prolongée et mieux contrôlée. Les effets toxiques

potentiels liés aux doses élevées et prolongées de glucocorticoïdes dans le globe oculaire, en particulier sur les cellules rétinienne, ne sont pas diminués par ce mode d'administration, ce qui pourrait expliquer les résultats visuels décevants au long cours [81].

De nombreux polymères sont actuellement en cours d'évaluation pour tenter de trouver le candidat idéal qui libérera de façon constante et prolongé les principes actifs choisis en toute sécurité. Enfin d'autres médiateurs sont envisagés comme les liposomes, les nanoémulsions, les nanoparticules, les microsphères polymériques et les nanoparticules polymériques. Mais au-delà d'apporter un principe actif en intraoculaire, la solution viendra peut-être de la thérapie génique qui permettra par exemple le transfert local de gènes codant des protéines immunomodulatrices.

4-2-5 Discussion

Les corticoïdes en intra-oculaires représentent l'option thérapeutique la plus ancienne et la plus évaluée. Les résultats des études montrent une efficacité certaine mais contre-balançée par des effets secondaires parfois redoutables. Pourquoi de nombreuses autres possibilités thérapeutiques n'ont-elles pas été aussi souvent évaluées ? Parmi celles-ci on compte les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs dont le relatif manque d'intérêt réside peut-être en partie dans le fait qu'ils ne sont pas toujours de maniement aisé, avec des complications médicales générales que l'ophtalmologiste n'a pas l'habitude de prendre en charge du fait de compétences centrées surtout sur un seul organe contrairement aux internistes par exemple. L'ophtalmologiste préfère gérer les complications qu'il connaît même si elles sont sévères. Notre spécialisation sur un organe aux multiples traitements souvent purement locaux et efficaces nous a probablement fait perdre de nombreuses notions médicales générales qui nous rendent moins enclin à envisager des traitements par voie systémique aux effets secondaires un peu inhabituels pour nous.

4-3 Les anti-VEGF

4-3-1 Présentation

La physiopathologie de l'OM maculaire est complexe et fait intervenir pour la rupture des barrières hémato-rétiniennes de nombreuses cytokines dont le VEGF, facteur essentiel du

contrôle de la perméabilité vasculaire. Les anti-VEGF ont largement démontré leur intérêt pour contrôler la néovascularisation mais aussi récemment ces produits semblent montrer un intérêt dans la prise en charge d'OM d'étiologies variées.

4-3-2 Efficacité sur l'œdème maculaire uvéitique réfractaire

Cordero Coma et al. ont rétrospectivement étudié l'effet d'une IVT du bevacizumab sur 13 yeux de 13 patients avec un suivi moyen de trois mois [82]. 46,15% des patients ont gagné plus de 2 lignes d'acuité visuelle mais l'évolution sur l'ensemble des patients ne montre pas de gain significatif d'acuité visuelle.

Lott et al. ont également analysé de façon rétrospective l'effet d'IVT de bevacizumab de 13 yeux de onze patients avec un suivi moyen de 13 mois [83]. Chaque patient a reçu de une à quatre IVT (2 en moyenne). A 6 mois, on retrouve en moyenne une stabilité de l'acuité visuelle avec dans le détail 40% des patients qui ont eu une amélioration, 20% aucun changement et 40% une diminution d'acuité visuelle.

On retrouve des résultats similaires pour l'étude de Ziemssen et al. ayant fait bénéficier d'IVT de bevacizumab à 6 patients [84]. Aucun patient n'a présenté d'amélioration significative d'acuité visuelle ou de diminution de l'épaisseur rétinienne un mois après l'IVT.

Mackensen et al. aboutissent à des conclusions identiques avec une étude portant sur 11 yeux de 10 patients [85]. 4 semaines après l'IVT, si l'épaisseur maculaire a diminué significativement, le niveau d'acuité visuelle ne s'est amélioré que pour 4 patients et ce de manière non statistiquement significative.

Mirshahi et al. ont traité 12 patients atteints d'OM réfractaires par une ou deux IVT de bevacizumab mais dans le cadre de maladies de Behçet uniquement, le suivi moyen est de 4 mois [86]. Le niveau d'acuité visuelle a progressé chez 58% des patients et est demeuré stable chez les autres tandis qu'on ne retrouve aucune modification statistiquement significative des épaisseurs rétinienne avant et après traitement.

Enfin Cervantes-Castaneda et al ont analysé rétrospectivement l'effet d'IVT de bevacizumab sur une population de 29 patients mais qui ont également bénéficié d'IVT de triamcinolone.

Les résultats à un an sont positifs mais il n'est pas possible de déterminer la part d'efficacité revenant au bevacizumab.

Le ranibizumab a lui aussi été l'objet d'une étude avec 7 patients qui ont bénéficié de trois IVT à un mois d'intervalle puis des réinjections en fonction de l'évolution [88]. Le suivi moyen est de 6 mois au terme duquel on retrouve un gain moyen significatif d'acuité visuelle de 2,5 lignes et une diminution de l'épaisseur rétinienne elle aussi significative de 357 μ m.

4-3-3 Discussion

Malgré l'absence d'hypertonie ou de cataracte générée par les IVT d'anti-VEGF, les études publiées ne montrent pas de réel intérêt à cette stratégie thérapeutique. Seuls Nisha et al. retrouvent des résultats en faveur de cette stratégie. Est-ce du au ranibizumab (en comparaison des résultats décevants du bevacizumab) ou au traitement d'induction de trois IVT comme dans les DMLA neovasculaires? Toujours est-il qu'à la vue de ces résultats, aux risques inhérents à toute IVT (endophtalmie) et au passage systémique connu du bevacizumab, il apparaît difficile de proposer cette alternative thérapeutique pour le traitement des OM uvéitiques réfractaires. Cela ne paraît pas si surprenant puisque la genèse de l'OM uvéitique fait certes intervenir le VEGF mais aussi de nombreux autres médiateurs de l'inflammation.

4-4 Les anti-TNF

4-4-1 Introduction

Le TNF α (tumor necrosis factor α) est un médiateur de l'immunité naturelle, il est sécrété par les monocytes, macrophages, lymphocytes et mastocytes. Le TNF a de très nombreux effets dont pro-inflammatoires directs et indirects par libération de cytokines IL1, IL6 et interféron β . Les médicaments anti-TNF peuvent agir par plusieurs mécanismes, les deux qui nous intéressent sont des anticorps anti-TNF α . Il s'agit de l'infliximab (REMICADE) et de l'adalimumab (HUMIRA).

4-4-2 L'infliximab

Markomichelakis et al. ont traité de façon prospective 14 yeux souffrant d'OM uvéitique réfractaire par une ou deux perfusions intraveineuses d'infliximab avec un suivi de 6 mois [89]. Au terme des 6 mois de suivi on note une diminution très significative de l'épaisseur maculaire et un gain significatif d'acuité visuelle de 0,30 logMAR.

4-4-3 L'adalimumab

Androudi et al. ont publié une étude prospective évaluant l'adalimumab sous forme d'IVT à raison de trois IVT à un mois d'écart chacune sur huit patients [90]. Seulement cinq de ces patients ont effectué le suivi complet de 6 mois. Les résultats montrent une absence d'efficacité significative à la fois sur la réduction de l'épaisseur maculaire et sur le niveau d'acuité visuelle.

4-4-4 Discussion

Ces deux études bien que prospectives ont été effectuées sur de très petites séries de patients, il n'est pas possible à notre avis d'en tirer des conclusions pour la pratique quotidienne.

4-5 L'octreotide LA (long-acting)

4-5-1 Introduction

L'octreotide est un octapeptide qui imite pharmacologiquement la somatostatine naturelle mais c'est un inhibiteur plus puissant que l'hormone naturelle de l'hormone de croissance, le glucagon et l'insuline. La somatostatine a également un rôle dans l'immunomodulation et l'angiogenèse d'où son intérêt potentiel dans notre problématique.

4-5-2 Efficacité

Du fait de quelques résultats intéressants de son utilisation chez des patients avec une rétinopathie diabétique [91], un OM [92] ou une dystrophie rétinienne, Missoten et al. ont évalué son efficacité chez 20 patients porteur d'un OM uvéitique réfractaire à l'aide

d'injections intramusculaires mensuelles [93]. Le suivi a été d'un an et n'a montré malheureusement aucun résultat significatif en terme de gain d'acuité visuelle.

De même dans une étude évaluant l'octreotide LA versus placebo chez des patients souffrant d'OM postchirurgical, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative au niveau de l'évolution des acuités visuelles [94].

4-5-3 Discussion

Du fait de ces résultats décevants, cette stratégie thérapeutique ne peut pas être recommandée en cas d'OM uvéitique réfractaire.

4-6 L'interféron α

4-6-1 Introduction

La plupart des cellules de l'organisme, lorsqu'elles sont envahies par des virus, notamment les virus à RNA, libèrent en présence de facteurs de croissance, des interférons α et β (IFN α et IFN β) qui sont des polypeptides d'environ 160 acides aminés. Les IFN de type 1 α et β ont une activité antivirale. Ils protègent les cellules contre les infections virales en induisant la synthèse de diverses protéines, notamment des enzymes qui inhibent la réplication virale. Ils inhibent la prolifération cellulaire normale et tumorale en inhibant la réplication de l'ADN. Enfin ils stimulent l'activité des macrophages et des cellules NK et augmentent l'expression des antigènes MHC de classe I.

Voici dans le tableau 3 les différents IFN α disponibles sur le marché actuellement :

Interféron α 2a	ROFERON A injectable
Interféron α 2a pégylé	PEGASYS
Interféron α 2b	INTRONA VIRAFERON
Interféron α 2b pégylé	VIRAFERONPEG
Interféron alfacon-1I	INFERGEN

Tableau 3 : nom des interféron α et leur dénominations commerciales

Bien que des effets indésirables oculaires aient été rapportés (hémorragies rétiniennes, nodules cotonneux et occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine), l'interféron α a été utilisé dans des études ouvertes dans différentes indications ophtalmologiques. La posologie d'attaque varie de 3 à 6 MU, 3 fois/semaine. Les effets secondaires sont fréquents, les plus importants étant un syndrome grippal, prévenu par l'administration systématique de paracétamol, neurologiques centraux (asthénie pouvant aller jusqu'à la dépression, confusion) et des manifestations auto-immunes.

4-6-2 Efficacité dans les uvéites

C'est Alpsy qui a initialement testé l'interféron α à la dose de 6 MU 3 fois/semaine versus placebo chez 50 patients atteints de maladie de Behçet avec une diminution significative de l'aphtose, et une diminution non significative des poussées oculaires chez cinq des six patients traités par interféron α versus un sur trois traités par placebo [95]. Depuis, l'interféron α a fait l'objet de plusieurs études ouvertes dans l'uvéite de la maladie de Behçet [96, 97, 98], dans la choroïdite serpentineuse [99], l'uvéite de la sclérose en plaques [100] et les uvéites idiopathiques [101]. Dans une revue de la littérature, Kotter a dénombré 37 études publiées jusqu'en juillet 2002 [102] évaluant l'interféron α dans la maladie de Behçet, totalisant 338 patients :

- 264 patients traités par interféron α -2a

- 74 patients traités par interféron α -2b

Il en a conclu que l'interféron α -2a et les doses plus fortes étaient plus efficaces avec 56% de rémissions prolongées après l'arrêt du traitement. Bodaghi et al. ont montré également que ce traitement était efficace certes dans la maladie de Behçet mais également dans d'autres uvéites même si l'effet a été moins spectaculaire [101].

4-6-3 Efficacité sur l'OM uvéitique réfractaire

4-6-3-1 L'étude de Deuter et al.

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant analysé l'effet de doses de 3 à 6 MU/jour chez 24 patients atteints d'OM uvéitiques réfractaires avec un suivi moyen de 21 mois [103].

L'efficacité sur la diminution de l'épaisseur rétinienne a été très significative avec 87,5% des patients qui ont obtenu une rémission complète ou partielle de l'OM. Sous traitement, les auteurs précisent qu'ils ont constaté une évolution très rapidement favorable. A 3 mois le gain d'AV visuelle est significatif et atteint 0,18 logMAR.

Les effets secondaires répertoriés ont été nombreux :

- Syndrome pseudo-grippal : 23 patients
- Asthénie : 10 patients
- Augmentation des enzymes hépatiques : 9 patients
- Leucopénie : 6 patients
- Alopécie : 5 patients
- Détection transitoire d'auto-anticorps anti-thyroïde sans développement de signe clinique : 2 patients
- Douleurs musculaires : 1 patient
- Dépression : 1 patient

Malgré ces effets secondaires, un seul patient a décidé d'arrêter ce traitement car mal supporté. Une autre étude sur 45 patients [101] sous interféron pour traiter des uvéites de causes diverses a retrouvé également de nombreux effets secondaires :

- 2 patients avec des effets secondaires majeurs imposant l'arrêt du traitement : une dépression sévère et une neutropénie majeure,
- de façon quasi constante un syndrome pseudo-grippal à l'initiation du traitement
- 2 patients avec une dépression modérée contrôlée par un traitement,
- 1 patient avec une toux,
- 1 patient s'est plaint d'arthralgies,
- 1 patient a eu une thyroïdite,
- 1 patient a eu un syndrome de Raynaud,
- 1 patient a eu une neuropathie optique non ischémique, résolutive sous solumédrol et arrêt de l'interféron,
- 13 patients ont eu des modifications modérées de leur numération formule sanguine,
- et enfin 5 patients ont eu une élévation modérée des enzymes hépatiques.

Cette étude montrait par ailleurs une bonne efficacité sur le contrôle de l'inflammation chez 72% des patients traités.

4-6-3-2 L'étude du CHU de Nantes sur l'évaluation de l'interféron α -2a dans la prise en charge des OM uvéitiques réfractaires

4-6-3-2-1 Matériel et méthode

Les critères d'inclusion étaient les patients souffrant d'OM réfractaire plus de 6 mois à un traitement anti-inflammatoire (prednisone) et/ou immunosuppresseur (azathioprine ou cyclosporine ou méthotrexate) dans le cadre d'une uvéite non infectieuse sans activité inflammatoire. Il s'agit d'une étude rétrospective sur 18 yeux de 15 patients ayant bénéficié d'interféron α -2a (ROFERON A) sous forme d'injections sous-cutanées. Tous les patients

avaient au départ une dose de 3 MU 3 fois/semaine avec des ajustements au bout de 4 à 6 semaines. En cas de bonne réponse clinique et/ou anatomique à ce contrôle le traitement était diminué à 3 MU 2 fois/semaine pour une durée de 1 à 2 mois. En cas de poursuite d'une évolution favorable, au bout de ces 2 mois, le traitement était diminué à 1,5 MU 2 fois/semaine pendant 2 à 3 mois. Ce protocole est donné à titre indicatif car il s'agit d'une moyenne sur la population étudiée. En effet en fonction de la tolérance et/ou de l'efficacité des ajustements étaient effectués sur la durée et/ou les doses d'interféron.

Le tableau 4 résume les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus :

Numéro patient	âge	Ancienneté de l'OM en mois	Etiologie de l'uvéïte	Type OCT d'OM
1	58		Uvéïte intermed idiop	OMC
2	68		Irvine Gass	EMD
2	68		Irvine Gass	EMD + MER
3	66	38	Uvéïte intermed idiop	OMC + DSR + MER
3	66	38	Uvéïte intermed idiop	DSR + OMC
4	63		CR de Birdshot	OMC + DSR
5	72	10	Uvéïte intermed idiop	OMC
5	72	10	Uvéïte intermed	OMC

			idiop	
6	56	15	CR de Birdshot	EMD
7	44	9	CR de Birdshot	OMC
8	84	60	Uvéite intermed idiop	OMC
9	61		CR de Birdshot	OMC
10	75		Irvine Gass	OMC + DSR + MER
11	47		CR de Birdshot	OMC
12	64		Uvéite intermed idiop	EMD + DSR
13	57		CR de Birdshot	OMC
14	70		Choroïdite multifocale	OMC
15	37		Panuvéite idiop	OMC

Tableau 4 : résumé des caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus

Le suivi des patients s'est déroulé sur 6 mois en moyenne avec à chaque consultation une évaluation de l'acuité visuelle de loin en échelle décimale convertie ensuite en échelle LogMAR et de l'acuité visuelle de près avec l'échelle de Parinaud. Un OCT était systématiquement réalisé à l'aide de l'OCT-3 (STRATUS, Carl Zeiss Meditec) avec mapping maculaire à partir de 6 coupes, de 512 points, centrées sur la foveola. L'objectif principal de cette étude est de connaître l'efficacité du traitement sur le gain d'acuité visuelle. Les objectifs secondaires comportaient l'importance de la diminution de l'OM maculaire à l'OCT, l'analyse des effets secondaires et le devenir au-delà de 6 mois des quelques patients pour qui ces données sont disponibles. Il n'a cependant pas été réalisé d'analyse statistique sur ces derniers soit du fait d'une modification du traitement (comme par exemple le passage de

l'interferon α -2a à l'interféron α -2b pégylé) et/ou un suivi OCT avec une machine différente (un certain nombre de patients suivis en OCT time domain ont, à partir de fin 2009, été suivi en OCT spectral domain). Même si des études ont publiés des données pour convertir les épaisseurs d'une machine à l'autre, non seulement on ne retrouve pas toujours les mêmes conversions d'une étude à l'autre, mais surtout ces conversions sont valables sur une coupe OCT mais pas forcément sur un « mapping ».

4-6-3-2-2 Résultats

4-6-3-2-2-1 Résultats avec analyse statistique

3 mois après le début du traitement par interféron on retrouve un gain significatif d'acuité visuelle de 0,17 logMAR, ce qui est comparable à l'étude de Deuter et al. qui retrouvait un gain de 0,18 logMAR. 6 mois après le début du traitement on retrouve également un gain significatif de 0,20 logMAR. A 3 mois l'ensemble des patients étaient sous interféron, tandis qu'à 6 mois, seuls 10 patients sur 15 étaient encore sous traitement.

Concernant l'épaisseur maculaire, à trois mois la différence est significative avec un gain de 204 μ m en moyenne, soit un peu moins semble t-il que dans l'étude de Deuter et al. qui avait mesuré une diminution moyenne de 383 μ m. A 6 mois, le gain est encore significatif avec une diminution d'épaisseur de 128 μ m.

4-6-3-2-2-2 Résultats sans analyse statistique

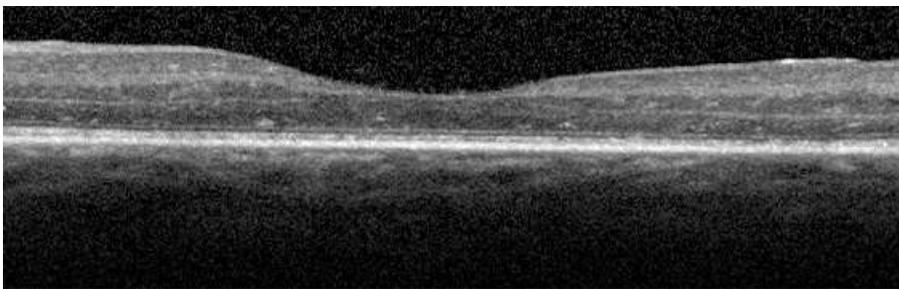
Concernant les patients avec des durées de suivi plus longues, nous ne pouvons pas réaliser d'analyse statistique, nous ne ferons que résumer quelques histoires cliniques qui illustrent les évolutions possibles.

Après l'arrêt du traitement nous avons constaté que 5 patients (33%) ont vu réapparaître un œdème maculaire, cette récurrence survenant plus ou moins rapidement et de façon plus ou moins sévère.

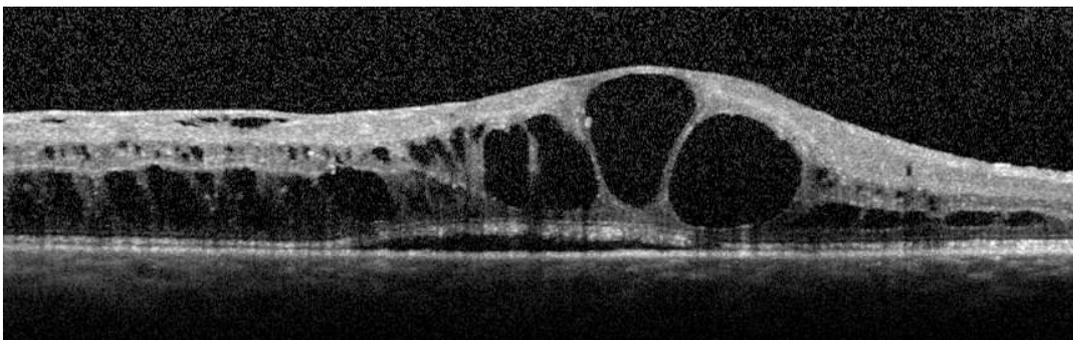
Prenons l'exemple d'une patiente de 66 ans qui a bénéficié d'interféron α -2a en août 2009 pour un OMC réfractaire bilatéral depuis 3 ans après une chirurgie de cataracte bilatérale en 2006. Voici son OCT de l'OG avant traitement, avec une acuité visuelle de 2/10 :



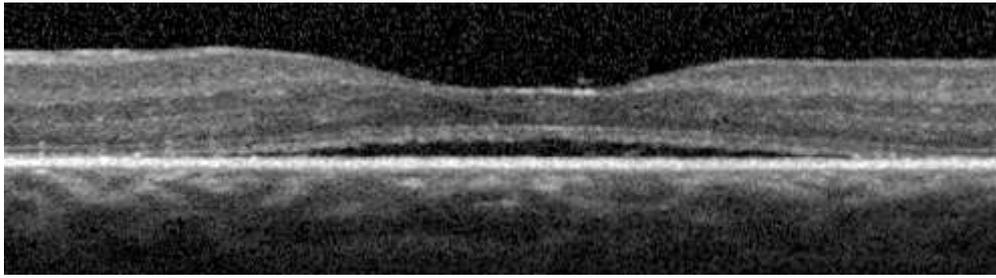
Après un mois de traitement, l'acuité visuelle atteint 4/10 et l'OCT montre une disparition de l'OMC et du petit DSR (évolution identique pour l'œil gauche):



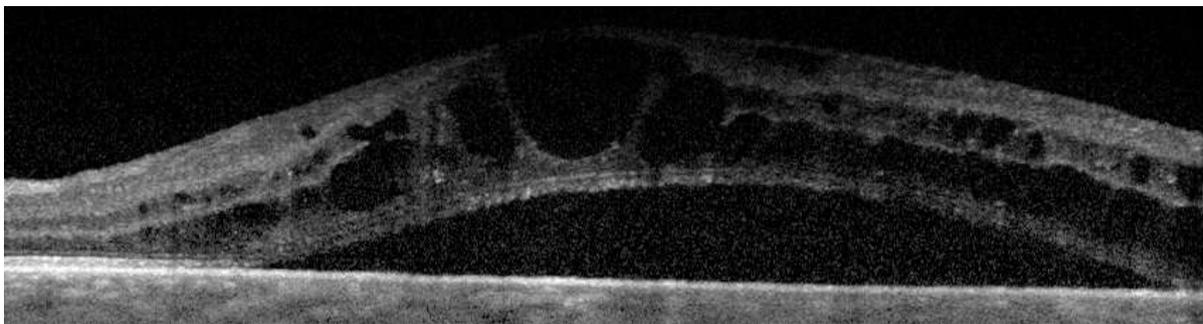
Malheureusement le traitement est assez mal toléré, avec une asthénie importante, il est donc interrompu en novembre 2009, soit 3 mois après son introduction. Lors du contrôle en mars 2010, nous constatons une récurrence importante de l'OMC associé à un DSR :



Nous décidons d'arrêter ce traitement pour le remplacer par l'interféron α -2b pégylé. En avril 2010, soit un mois après le début de ce traitement, l'effet est excellent sur le plan anatomique, puisque l'OCT montre seulement la persistance d'un petit DSR :



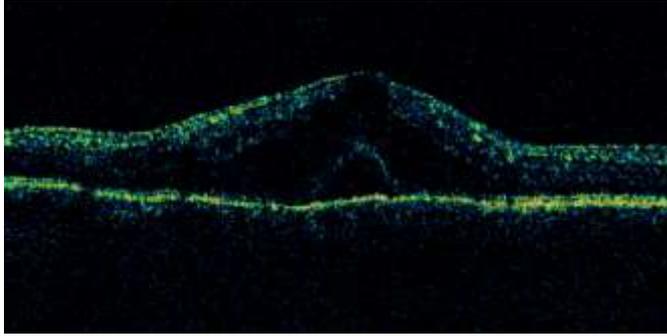
Malheureusement ce nouveau traitement est également mal toléré, ce qui impose son arrêt. Lors de la consultation d'août 2010, nous constatons une récurrence majeure de l'œdème associé à un DSR (évolution identique pour l'œil gauche):



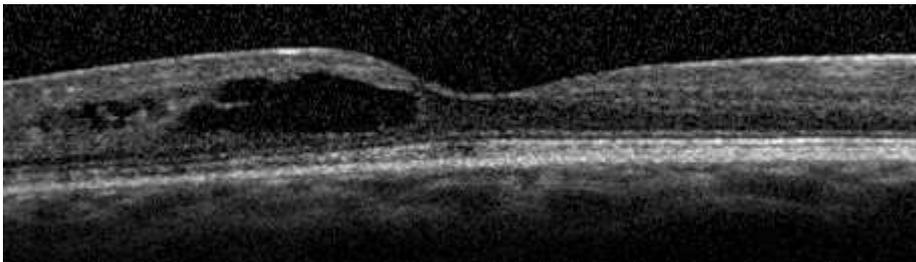
Cette histoire clinique illustre la dépendance qui peut exister entre ce traitement certes extrêmement efficace mais dont l'arrêt peut entraîner une récurrence complète de l'œdème et d'autre part l'impossibilité parfois d'instaurer un traitement d'entretien, que l'on aurait pu imaginer dans cette situation, du fait d'effets secondaires retentissants plus sur la qualité de vie qu'une altération pourtant importante de la fonction visuelle car chez cette patiente la pathologie est bilatérale.

5 patients (33%) ont eu une évolution plus favorable puisque la disparition de leur œdème est maintenue plus de 6 mois après l'arrêt de l'interféron avec même pour une patiente un bénéfice intact 3 ans après interruption du traitement.

Il s'agit d'une patiente de 59 ans au moment de son diagnostic de chorio-rétinite de Birdshot en 2005 compliquée d'une maculopathie oedémateuse bilatérale. Malgré un traitement adapté, l'OMC + DSR demeure réfractaire sur son œil droit avec une acuité visuelle de 4/10, voici l'OCT :



En juin 2006 est alors instauré un traitement par interféron qui en un mois fait nettement diminuer l'œdème qui passe de 400 μ m à 210 μ m, l'acuité visuelle est à 5/10. Nous avons diminué très progressivement son traitement qui aura été maintenu jusqu'en juin 2007, soit un an de traitement. L'œdème n'est pas réapparu et l'acuité visuelle est de 6/10. Nous avons pu poursuivre le suivi jusqu'en juillet 2010, soit un peu plus de 3 ans après l'arrêt du traitement. L'acuité visuelle est remonté à 9/10 tandis que l'OCT montre une très discrète composante oedémateuse en temporale de la macula (stable depuis plusieurs mois) mais avec un profil fovéolaire conservé comme le montre son OCT :



Du fait de cette stabilité anatomique et de l'excellent niveau d'acuité visuelle, il n'est pas décidé d'instaurer un traitement complémentaire, une simple surveillance est proposée.

Ce cas clinique montre que le bénéfice du traitement peut-être maintenu plusieurs années après son interruption et que d'autre part comme nous l'avions évoqué précédemment la disparition de l'OM ne s'accompagne pas immédiatement d'une restitution de la fonction visuelle qui n'a atteint ici un très bon score que 3 ans après la disparition de l'œdème (la patiente a en effet gagné environ un dixième d'acuité visuelle par année lors du suivi).

4-6-3-2-3 Les effets secondaires

Ils ont été nombreux comme dans les études précédemment citées [101, 103]. On retrouve :

- Un syndrome pseudo-grippal chez 8 patients,
- Une asthénie chez 3 patients,
- Des myalgies chez 1 patient,
- Des faiblesses des membres inférieurs chez 1 patient,
- Un syndrome dépressif chez 2 patients,

3 patients (20%) ont souhaité une interruption du traitement du fait d'effets secondaires trop difficile à supporter :

- Un patient devenu dépressif suite au traitement,
- Les deux autres du fait du syndrome pseudo-grippal succédant aux injections et insuffisamment calmé malgré l'administration de paracétamol avant chaque injection.

Au final, seuls 3 patients n'ont pas manifesté d'effets secondaires suffisamment gênants pour qu'ils soient reportés dans leur dossier médical.

Enfin, concernant 4 patients ayant bénéficié d'un remplacement de l'interféron α -2a par l'interféron α -2b et ayant eu un suivi suffisamment long pour que soient répertoriés les effets secondaires, 3 d'entre eux ont présenté le même type d'effets indésirables (le syndrome pseudo-grippal) avec les 2 molécules. Seul un patient a ressenti une meilleure tolérance du nouveau traitement.

4-6-4 Discussion

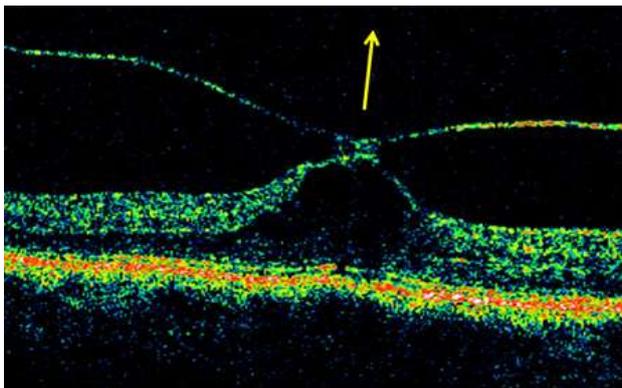
Ces deux études certes rétrospectives semblent montrer une certaine efficacité de l'interféron α -2a à la fois sur le plan fonctionnel, avec un gain significatif d'acuité visuelle de 0,17 à 0,18 logMAR à 3 mois, et sur le plan anatomique avec une diminution d'épaisseur rétinienne de 204 à 383 μ m à 3 mois. Ces résultats se maintiennent à 6 mois dans notre étude au CHU de Nantes. Ces bons résultats sont à tempérer du fait d'effets secondaires nombreux mais qui heureusement n'entraînent pas toujours l'arrêt du traitement. Le suivi moyen de ces patients pour réaliser une analyse statistique est relativement court, 6 mois en

moyenne, il reste donc à déterminer l'efficacité du traitement dans la durée. On constate tout de même pour un tiers des patients de notre étude que l'efficacité se poursuit plus de 6 mois après l'interruption du traitement tandis que pour un autre tiers, nous constatons une récurrence de l'OM après arrêt de l'interféron. Ce traitement est devenu au CHU de Nantes en l'absence de contre-indication le premier choix dans la prise en charge des OM uvéitiques réfractaires puisque malgré ses effets secondaires il ne présente pas les inconvénients des IVT de triamcinolone (HTO, cataracte, rétinotoxicité, inconvénients généraux des IVT comme l'endophtalmie). Est actuellement en cours d'évaluation dans le service d'ophtalmologie du CHU de Nantes un autre interféron : l'interféron α -2b pégylé : VIRAFERONPEG dont nous espérons obtenir la même efficacité mais avec une meilleure tolérance pour le patient.

4-7 Le traitement chirurgical des OM uvéitiques réfractaires.

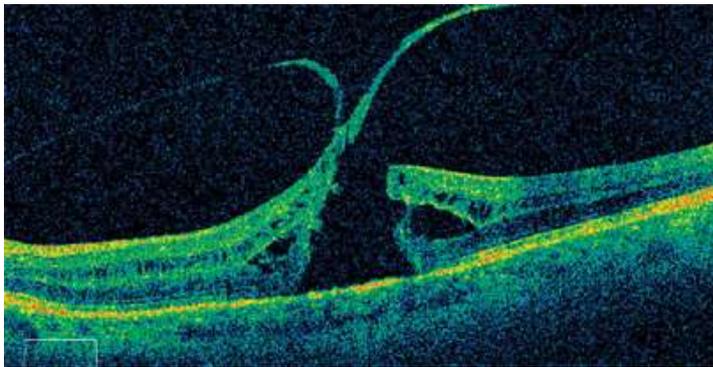
4-7-1 Le syndrome de traction vitréomaculaire

Le syndrome de traction vitreo-maculaire désigne une anomalie de la jonction vitréo-maculaire dans laquelle la hyaloïde postérieure est partiellement décollée de la rétine mais reste adhérente au centre de la fovéa, à la papille et souvent aux vaisseaux temporaux, et où la traction qu'elle exerce entraîne un épaississement microkystique de la macula. Voici l'OCT d'un patient présentant un syndrome de traction vitréo-maculaire :



Cette pathologie de l'interface peut se rencontrer dans l'OM uvéitique et comme dans les autres circonstances où on la rencontre, la vitrectomie a montré que lever la traction permettait à la macula de retrouver un profil plus satisfaisant et ainsi permettre d'améliorer la fonction visuelle [104, 105, 106, 107, 108, 109]. La vitrectomie peut également éviter

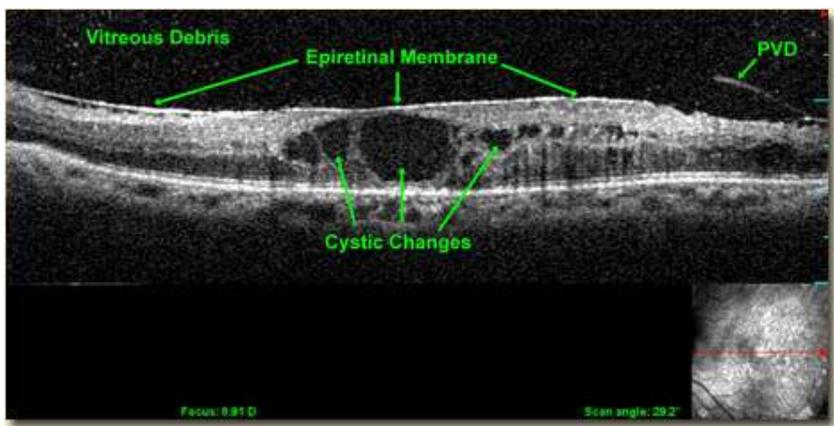
l'évolution vers la constitution d'un trou lamellaire ou d'un trou maculaire de pleine épaisseur comme le montre l'OCT de ce patient [110] :



4-7-2 Le pelage d'une membrane épirétinienne d'origine inflammatoire

La formation d'une membrane épirétinienne est une complication fréquente en cas d'uvéïte intermédiaire ou postérieure mais ne doit pas entraîner systématiquement son ablation. En revanche en cas d'OM réfractaire le pelage d'une membrane est une option thérapeutique à envisager sachant que les résultats de la chirurgie dans cette circonstance semblent donner de moins bons résultats en terme de gain d'acuité visuelle [111, 112].

Voici un exemple de membrane épirétinienne en OCT :



4-7-3 La vitrectomie dans le traitement de l'OM uvéitique

Tranos et al. ont effectué une étude prospective, randomisée, comparant 11 patients traités médicalement et 12 patients bénéficiant d'une vitrectomie (sans précision sur un éventuel pelage ou non de la limitante interne et/ou d'une membrane épirétinienne) du fait d'un OM uvéitique réfractaire à 3 mois d'une disparition de l'activité inflammatoire [113]. Au terme des

6 mois de suivi, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant le gain d'acuité visuelle.

4-7-4 La vitrectomie associée au pelage de la limitante interne

Schaal et al. ont réalisé des vitrectomies associées à un pelage systématique de la limitante interne mais malheureusement sans publier les résultats obtenus en terme d'acuité visuelle et/ou d'épaisseur OCT [114]. Les auteurs disent obtenir de bons résultats mais précisent réaliser cette chirurgie en s'aidant de triamcinolone pour la visualisation des différentes structures. On peut alors faire remarquer que dans ce genre de procédure, même si l'on tente d'aspirer les cristaux de triamcinolone en totalité, il persistera inévitablement du produit dans la cavité vitréenne avec un effet sur l'évolution clinique et anatomique impossible à quantifier.

4-7-5 Discussion

Le syndrome de traction vitréo-maculaire représente une indication chirurgicale indéniable tandis que le pelage d'une membrane épirétinienne inflammatoire ne devra s'envisager qu'en cas d'échec du traitement médical, sachant que les résultats anatomique et/ou fonctionnels sont plus aléatoires par rapport au pelage de membranes idiopathiques.

Concernant la vitrectomie simple associée ou non au pelage de la limitante interne, aucune étude ne montre un effet bénéfique de cette stratégie thérapeutique, ce qui ne paraît pas si surprenant vu les résultats controversés de cette attitude dans les autres causes d'OM, notamment diabétique.

5 Discussion générale

Que peut-on déduire comme informations à partir de l'ensemble de ces travaux ? Il faut quoiqu'il arrive demeurer modeste car ces derniers possèdent de nombreux biais rendant toute interprétation difficile :

- La plupart des études sont rétrospectives, seulement quelques-unes sont prospectives ;

- Quand elles sont prospectives elles ne comportent qu'exceptionnellement un groupe témoin ;
- Le nombre de patients inclus est faible dans la plupart des études;
- Le critère dévaluation clinique principal est souvent l'acuité visuelle de loin, on ne tient pas compte de l'acuité visuelle de près ni d'examen paraclinique comme la micropérimétrie qui pourrait permettre d'affiner l'évaluation de la fonction maculaire insuffisamment reflétée par la seule acuité visuelle de loin ;
- Des conditions d'examen cliniques non précisées (éclairage de la salle d'examen) et des échelles d'acuité visuelle autres que le logMAR imposant des imprécisions et des conversions sources d'erreurs ;
- Des étiologies d'uvéites différentes dont les pronostics visuels sont assez différents en faisant abstraction de la maculopathie oedémateuse ;
- Des durées d'OM avant traitement extrêmement variables, oscillant entre 1 et 120 mois ! Or la chronicisation de l'OM influence probablement, pour un certains nombre de patients, le pronostic visuel puisque même en cas de résolution de l'OM, il a pu s'instaurer une souffrance et donc une perte progressive des photorécepteurs, phénomène parfois visible en OCT ;
- Les traitements associés au traitement évalué comme la corticothérapie systémique ou les immunosuppresseurs et/ou immunomodulateurs ont probablement une influence sur l'évolution clinique de l'OM difficile à quantifier ;
- Les durées de suivi sont assez différentes d'une étude à l'autre ce qui peut biaiser l'analyse de survenue des complications d'un traitement comme la triamcinolone dont une étude ne recensait aucun cas de cataracte du fait d'une suivi très court ;
- L'efficacité d'un traitement évalué sur l'évolution de l'acuité visuelle ne tient pas forcément compte d'autres causes de baisse d'acuité visuelle qui vont perturber l'analyse comme l'évolution d'une cataracte ;

- Au sein d'une même étude, un même traitement sera évalué alors que les doses prescrites sont différentes comme dans l'étude d'Angunawela et al. où les doses de triamcinolone sont de 2 ou 4 mg par IVT ;
- Enfin dans les études ne sont pas dissociés des OM aux pronostics différents puisque les EMD, OMC et DSR n'ont pas la même évolution sous traitement.

Si l'on effectue une mise en parallèle des résultats des études publiées grâce aux données extraites des tableaux fournissant le détail de chaque patient entre un et trois mois après le début du traitement, on obtient ceci pour l'acuité visuelle :

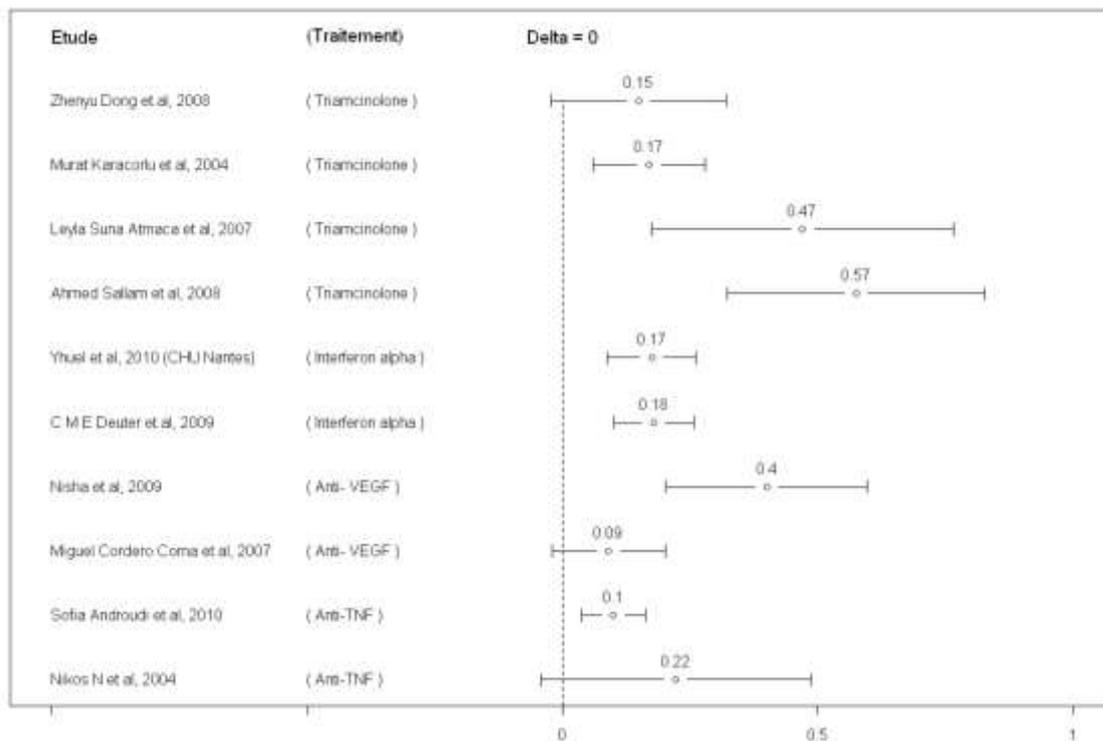


Tableau 5 : Forests Plot de l'efficacité des traitements sur l'acuité visuelle entre 1 et 3 mois

Sur la réduction de l'épaisseur maculaire entre un et trois après début du traitement, on obtient ceci :

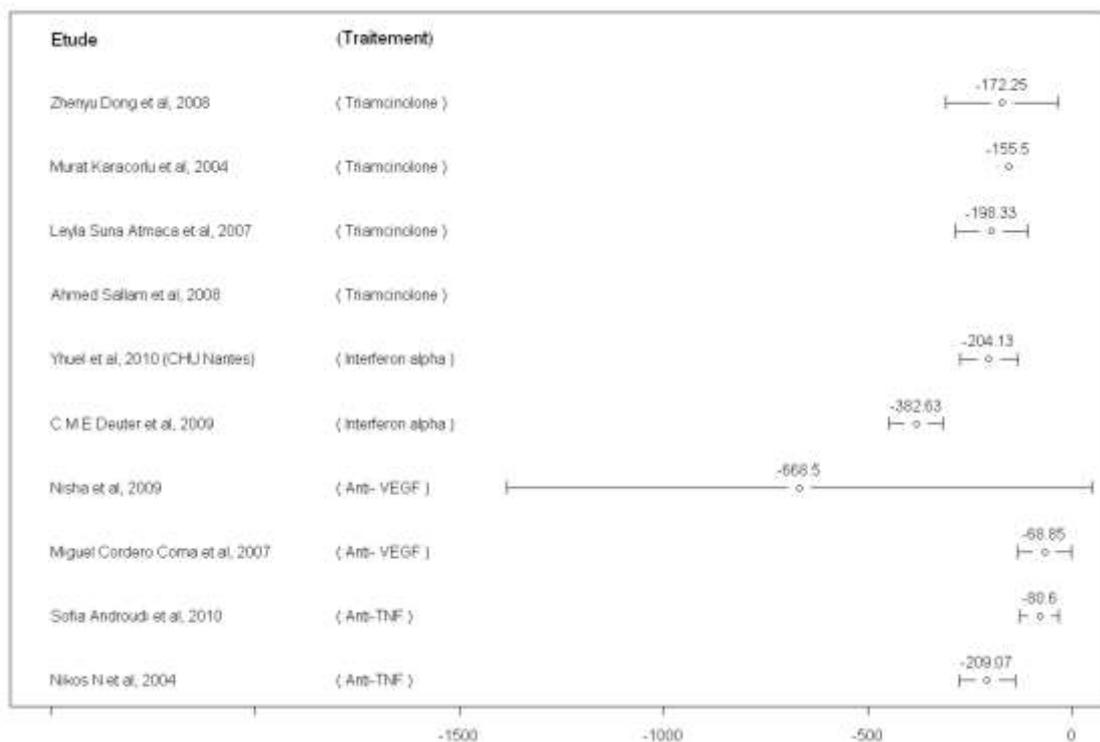


Tableau 6 : efficacité des traitements sur l'OM entre 1 et 3 mois après le début du traitement

Vu les petits effectifs des études et les biais accumulés que nous avons évoqué, il n'est pas envisageable de réaliser des comparaisons d'efficacité.

Après cette revue de la littérature on ne peut pas déterminer de façon certaine une attitude thérapeutique face à l'épineux problème de la prise en charge des OM uvéitiques réfractaires. Cela a en revanche le mérite de mettre en évidence les traitements peu ou pas efficaces : les anti-VEGF, l'adalimumab, l'octreotide et la vitrectomie associée ou non au pelage de la limitante interne sans syndrome de traction vitréo-maculaire ni membrane épirétinienne. Pour d'autres traitements la situation est plus complexe comme l'infliximab qui semble une option intéressante mais son intérêt n'est porté que par une seule étude, certes prospective, mais non comparative sur seulement 14 yeux.

Concernant les OM uvéitiques non réfractaires, le mycophenolate mofetil et le méthotrexate semblent efficaces mais eux aussi n'ont été évalués que dans une seule étude.

La corticothérapie intra-oculaire est efficace sur l'OM d'un point de vue anatomique, c'est indéniable mais elle présente de sérieux inconvénients : cataracte, hypertonie et toxicité avec en plus un effet positif, qui pour les IVT de triamcinolone, ne dure que 3 mois environ. Les implants ou autres vecteurs de corticoïdes apporteront probablement une amélioration en contrôlant mieux certains effets secondaires, reste à trouver le dispositif idéal, les voies de recherche sont nombreuses.

L'interféron semble montrer des résultats encourageants que ce soit pour le contrôle de l'inflammation intraoculaire [101] mais aussi sur la possibilité de faire régresser l'OM uvéitique réfractaire alors que l'uvéite est quiescente. Les effets secondaires sont malheureusement nombreux mais pas toujours rédhibitoires dans la plupart des cas pour la poursuite du traitement.

6 Conclusion

L'OM représente la première cause de malvoyance et de cécité chez les patients uvéitiques et en 2010 malgré les nombreuses stratégies thérapeutiques à notre disposition, nous somme contraints d'admettre que cela demeure une complication redoutable très difficile à prendre en charge. Devant tout patient uvéitique, l'OM doit être recherché et c'est l'OCT qui permettra :

- d'apprécier son importance,
- son type (EMD, OMC ou DSR avec des associations possibles) ce qui apporte des éléments pronostiques,
- la coexistence d'autres anomalies comme une membrane épirétinienne et/ou un syndrome de traction vitréo-maculaire,
- un suivi très précis de l'OM, guidant le clinicien dans ses adaptations thérapeutiques.,
- de comprendre pourquoi une acuité visuelle demeure effondrée malgré la disparition de l'OM quand nous constatons une disparition de la ligne des photorécepteurs.

Une fois caractérisé, l'OM doit être traité et cela commence par le traitement de l'uvéite. Celle-ci doit donc bénéficier d'un bilan exhaustif afin si possible d'en retrouver l'étiologie qui permet un traitement spécifique dans le cas d'une uvéite d'origine infectieuse comme la chorioretinite toxoplasmique par exemple. En cas d'uvéite endogène, une corticothérapie à dose efficace plus ou moins associée à un traitement immunosuppresseur sera débutée rapidement. Parmi les immunosuppresseurs qui semblent efficaces pour contrôler l'inflammation et l'OM, le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophenolate mofetil sont à envisager. Il ne faudra pas hésiter à s'aider de nos confrères internistes pour le maniement de ces traitements aux effets secondaires peu connus de l'ophtalmologiste et potentiellement graves. Par exemple l'hématotoxicité de nombreux traitements immunosuppresseurs peut être responsable d'une neutropénie sévère pouvant favoriser une infection potentiellement mortelle en l'absence de prise en charge urgente. Lors de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur, il faut avoir à l'esprit que son effet est souvent retardé et donc ne pas se précipiter pour en changer.

Si grâce à une prise en charge médicale adaptée l'inflammation a disparue depuis plus de 6 mois et que persiste l'OM, il est considéré comme réfractaire, alors il faudra tout d'abord rechercher un syndrome de traction vitréo-maculaire qui est une indication chirurgicale validée qui donne souvent de bons résultats anatomiques et/ou fonctionnels. En cas de membrane épirétinienne l'indication est plus difficile à poser, on peut se donner le temps d'un traitement médical, les résultats du pelage de cette dernière semblent plus aléatoires.

La corticothérapie intra-oculaire sous la forme d'IVT de triamcinolone nous l'avons vu est efficace d'un point de vue anatomique. Elle peut être envisagée pour passer un cap mais ses effets secondaires redoutables (HTO) et quasi-systématiques comme la cataracte nous font délaisser progressivement cette option thérapeutique. Quel sera l'avenir de la corticothérapie intraoculaire avec les implants (ou les autres vecteurs en préparation), il est encore un peu tôt pour se prononcer étant donné le caractère très récent de ces derniers.

L'interféron α -2a évalué maintenant depuis quelques années semble apporter des résultats encourageants sur les plans anatomiques et/ou fonctionnels pour traiter les OM uvéitiques réfractaires. C'est ce que montrent l'étude de Deuter et al. et l'étude que nous avons menée au CHU de Nantes. Dans notre expérience, la quasi-totalité des patients ont répondu au

traitement mais tous les auteurs ayant évalué cette alternative thérapeutique comme nous ont constaté des effets secondaires très fréquents qui parfois entraînent une interruption du traitement malgré une excellente efficacité. Dans notre étude, concernant le devenir des patients qui ont bien répondu au traitement et qui l'ont interrompu, un tiers ont présenté une récurrence dans les mois qui ont suivi, tandis qu'un tiers des patients ont gardé le bénéfice du traitement plus de 6 mois après son interruption. Concernant le dernier tiers des patients de notre étude, nous ne bénéficions pas de données suffisantes pour conclure ou bien des événements intercurrents empêchent de conclure sur l'efficacité ou non du traitement par interféron α -2a à long terme comme par exemple le passage à l'interféron α -2b pégylé.

L'OM uvéitique réfractaire demeure en 2010 de prise en charge difficile, c'est pourquoi les patients devraient être confiés dans des centres de référence afin d'apporter la meilleure solution thérapeutique, évaluer celle de demain sur le plus grand nombre de cas possibles et permettre une collaboration multidisciplinaire, notamment avec les internistes, pour le maniement des traitements immunosuppresseurs et/ immunomodulateurs du fait d'effets secondaires potentiellement dangereux.

Références

- [1] Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14:303-8.
- [2] Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Iaquaglia Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. An analysis of 655 of new cases.
- [3] Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1159-62.
- [4] Lardenoye CW, van Kooij B, Rothova. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology* 2006 Aug;113(8):1446-9.
- [5] Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948, 29:58-69.
- [6] Sugita S, Streilein JW. Iris pigment epithelium expressing CD86 (B7-2) directly suppresses T cell activation in vitro via binding to cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2003, 198: 161-171.
- [7] Albin TA, Wang RC, Reiser B et al. Microglial stability and repopulation in the retina. *Br J Ophthalmol* 2005, 89: 901-903
- [8] Xu H, Chen M, Mayer EJ et al. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia* 2007, 55: 1189-1198
- [9] Ogawa T, Ohara K, Shimizu H. Correlation between total aqueous protein concentrations and photon counts in rabbits. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990Nov, 1994(11): 1001-6
- [10] Krüger H, Busch T. Correlation between laser tyndallometry and protein concentration in the anterior chamber. *Ophthalmologe*. 1995Feb;92(1): 26-30
- [11] El-Harazi SM, Feldman RM, Chuang AZ, Ruiz RS, Villanueva G. Reproducibility of the laser flare meter and laser cell counter in assessing anterior chamber inflammation following cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1998 May; 29(5): 380-4.

- [12] Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Maca S et al. Reading performance of patients with uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006 Oct; 142(4): 620-4.
- [13] Nussenblatt RB, Kaufman SC, Palestine AG et al. Macular thickening and visual acuity: measurement in patients with cystoids macular edema, *Ophthalmology* 1987; 1994: 1134-1139.
- [14] Miyake K. Prevention of cystoids macular edema after lens extraction by topical indomethacin. A preliminary report. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977; 203(2): 81-8.
- [15] Cohen SY, Quentel G. Atlas en ophtalmologie. Diagnostic angiographique des maladies rétiniennes. Diagnostic des œdèmes maculaires cystoïdes. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2004 : 302-303.
- [16] Herbort CP, Bodaghi B, Lehoang P. L'angiographie au vert d'indocyanine dans les maladies inflammatoires oculaires: principes, interpretation schématique, sémiologie et valeur Clinique. *J Fr Ophtalmol*. 2001 Avr ; 24(4) : 423-47.
- [17] Lanneti L, Accorinti M, Liverani M et al. Optical coherence tomography for classification and clinical evaluation of macular edema in patients with uveitis. *Occul Immunol Inflamm*. 2008 Jul-Aug; 16(4): 155-60.
- [18] Markomichelakis NN, Halkiadakis I, Pantelia E et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis : qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004;111:946-53.
- [19] Sivaprasad S, Ikeji F, Xing W, Lightman S. Tomographic assessment of therapeutic response to uveitic macular edema. *Cin Experiment Ophthalmol*. 2007 Nov; 35(8): 719-23
- [20] Tran TH, De Smet MD, Bodaghi B et al. Uveitic macular edema: correlation between optical coherence tomography patterns with visual acuity and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jul; 92(7): 922-7.
- [21] Ducos de Lahitte G, Terrada C, Tran TH et al. Maculopathy in uveitis of juvenil idiopathic arthritis : an optical coherence tomography study. *B J Ophthalmol*. 2008 Jan; 92(1): 64-9.

- [22] Roesel M, Henschel A, Heinz C et al. Fundus autofluorescence and spectral domain optical coherence tomography in uveitic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 Dec; 247(12): 1685-9.
- [23] Sandberg MA, Brockhurst RJ, Gaudio AR et al. The association between visual acuity and central thickness in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005. 46: 3349-3354.
- [24] Monnet D, Levinson RD, Holland GN et al. Longitudinal cohort study of patients with Birdshot chorioretinopathy. III. Macular imaging at baseline. *Am J Ophthalmol* 2007. 144: 818-828.
- [25] Holz FG. Autofluorescence imaging of the macula. *Ophthalmologe* 2001. 98:10-18.
- [26] Schimtz-Valckenberg S, Holz FG, Bird AC et al. Fundus autofluorescence imaging: review and perspectives. *Retina* 2008. 28: 385-409.
- [27] Rhorschneider K, Springer C, Bultmann S et al. Microperimetry - comparison between the micro perimeter 1 and scanning laser ophthalmoscope – fundus perimetry. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 125-34.
- [28] Midena E, Radin PP, Pilotto E et al. Fixation pattern and macular sensitivity in eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. A microperimetry study. *Semin Ophthalmol* 2004; 19: 55-61.
- [29] Midena E, Vujosevic F, Convento E et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007 May.
- [30] Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S et al. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye* 2006; 20: 805-9.
- [31] Kiss CG, Barisani-Asenbauer T, Simader C et al. Central visual field impairment during and following cystoids macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan; 92(1): 84-8.
- [32] Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009 Oct;148(4):500-509.

- [33] Pujari SS, Kempen JH, Newcomb CW et al. Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):356-65.
- [34] Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ et al. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology*. 1999 Jan;106(1):111-8.
- [35] Davatchi F, Shahram F, Chams H et al. High dose methotrexate for ocular lesions of Behçet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:579-84.
- [36] Kaplan-Messas A, Barkana Y, Avni I et al. Methotrexate as a first-line corticosteroid-sparing therapy in a cohort of uveitis and scleritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003 Jun;11(2):131-9.
- [37] Hardwig PW, Pulido JS, Erie JC et al. Intraocular methotrexate in ocular diseases other than primary central nervous system lymphoma. *Am J Ophthalmol*. 2006 Nov;142(5):883-5.
- [38] Taylor SR, Habet-Wilner Z, Pacheco P et al. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 2009 Apr;116(4):797-801.
- [39] Eljarrat-Binstock E, Domb AJ, Orucov F et al. Methotrexate delivery to the eye using transscleral hydrogel iontophoresis. *Curr Eye Res*. 2007 Jul-Aug;32(7-8):639-46.
- [40] Schatz CS, Uzel JL, Leininger L et al. Immunosuppressants used in a steroid-sparing strategy for childhood uveitis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2007 Jan-Feb;44(1):28-34.
- [41] Doycheva D, Deuter C, Stuebiger N et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of uveitis in children. *Br J Ophthalmol*. 2007 Feb;91(2):180-4.
- [42] Lau CH, Comer M, Lightman S. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in the control of severe intraocular inflammation. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003 Dec;31(6):487-91.
- [43] Siepmann K, Huber M, Stübiger N et al. 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.

- [44] Baltatzis S, Tufail F, Yu EN et al. Mycophenolate mofetil as an immunomodulatory agent in the treatment of chronic ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):1061-5.
- [45] Sen HN, Suhler EB, Al-Khatib SQ et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of scleritis. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1750-5.
- [46] Neri P, Mariotti C, Cimino L et al. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with Mycophenolate Mofetil. *Int Ophthalmol*. 2009 Jun;29(3):127-33.
- [47] Jermak CM, Dellacroce JT, Heffez J et al. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol*. 2007 Sep-Oct;52(5):503-22.
- [48] Moshfeghi AA, Nugent AK, Nomoto H et al. Triamcinolone acetonide preparations: impact of crystal size on in vitro behavior. *Retina*. 2009 May;29(5):689-98.
- [49] Miyamoto N, Iossifov D, Metge F et al. Early effects of intravitreal triamcinolone on macular edema: mechanistic implication. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):2048-53.
- [50] Audren F, Tod M, Massin P et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Oct;45(10):3435-41.
- [51] Dong Z, Namba K, Kitaichi N et al. Efficacy and complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema associated with intraocular inflammation. *Jpn J Ophthalmol*. 2008 Sep-Oct;52(5):374-9.
- [52] Hogewind BF, Zijlstra C, Klevering BJ et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory macular edema in idiopathic intermediate or posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol*. 2008 May-Jun;18(3):429-34.
- [53] Maca SM, Abela-Formanek C, Kiss CG et al. Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 May;37(4):389-96.

- [54] Sallam A, Comer RM, Chang JH et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema in children. *Arch Ophthalmol*. 2008 Feb;126(2):200-5.
- [55] Angunawela RI, Heatley CJ, Williamson TH et al. Intravitreal triamcinalone acetonide for refractory uveitic cystoid macular oedema: longterm management and outcome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Oct;83(5):595-9.
- [56] Androudi S, Letko E, Meniconi M et al. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005 Apr-Jun;13(2-3):205-12.
- [57] Karacorlu M, Mudun B, Ozdemir H et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of cystoid macular edema secondary to Behçet disease. *Am J Ophthalmol*. 2004 Aug;138(2):289-91.
- [58] Atmaca LS, Yalçındağ FN, Ozdemir O. Intravitreal triamcinolone acetonide in the management of cystoid macular edema in Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Mar;245(3):451-6.
- [59] Soheilian M, Rabbanikhah Z, Ramezani A et al. Bevacizumab vs. triamcinolone. *Ophthalmology*. 2010 Apr;117(4):855-855.e2.
- [60] Saouli N, brézin AP. Hypertonie oculaire et uvéite. Etude de 374 cas d'uvéite. *J Fr Ophtalmol* 1999, 22 : 943-949.
- [61] Bartlett JD, Woolley TW, Adams CM. Identification of high intraocular pressure responders to topical ophthalmic corticosteroids. *J Ocul Pharmacol*. 1993 Spring;9(1):35-45.
- [62] Sallam A, Sheth HG, Habet-Wilner Z et al. Outcome of raised intraocular pressure in uveitic eyes with and without a corticosteroid-induced hypertensive response. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):207-213.e1.
- [63] Galor A, Margolis R, Brasil OM et al. Adverse events after intravitreal triamcinolone in patients with and without uveitis. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1912-8.

- [64] Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*. 2005 Apr;112(4):593-8.
- [65] Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2003 Nov;136(5):791-6.
- [66] van Kooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Apr;14(2):73-85.
- [67] Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH et al. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 2006 Mar;141(3):579-80.
- [68] Westfall AC, Osborn A, Kuhl D et al. Acute endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2005 Aug;123(8):1075-7.
- [69] Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr et al. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):489-92.
- [70] Schulze-Döbold C, Weber M. Loss of visual function after repeated intravitreal injections of triamcinolone acetonide in refractory uveitic macular oedema. *Int Ophthalmol*. 2009 Oct;29(5):427-9.
- [71] Torriglia A, Valamanesh F, Behar-Cohen F. On the retinal toxicity of intraocular glucocorticoids. *Biochem Pharmacol*. 2010 Jul 21. [Epub ahead of print] .
- [72] Fukushima H, Kato S, Kaiya T et al. Effect of subconjunctival steroid injection on intraocular inflammation and blood glucose level after cataract surgery in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Sep;27(9):1386-91.
- [73] Okamoto F, Hiraoka T, Oshika T. Plasma glucose level after intravitreal and posterior sub-tenon injection of triamcinolone for diabetic macular edema. Association research vision and science congress 2006; poster 1447.

- [74] Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H et al. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology*. 2000 Nov;107(11):2024-33.
- [75] Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B et al. Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1192-8.
- [76] Jaffe GJ, Martin D, Callanan D et al. 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.
- [77] Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF et al. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol*. 2008 Sep;126(9):1191-201.
- [78] Brumm MV, Nguyen QD. Fluocinolone acetonide intravitreal sustained release device--a new addition to the armamentarium of uveitic management. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(1):55-64.
- [79] Mohammad DA, Sweet BV, Elnor SG. Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):449-54.
- [80] Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007 Mar;125(3):309-17.
- [81] Valamanesh F, Torriglia A, Savoldelli M et al. Glucocorticoids induce retinal toxicity through mechanisms mainly associated with paraptosis. *Mol Vis*. 2007 Sep 19;13:1746-57.
- [82] Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1574-1579.e1.
- [83] Lott MN, Schiffman JC, Davis JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov;148(5):711-717.e2.

- [84] Ziemssen F, Deuter CM, Stuebiger N et al. Weak transient response of chronic uveitic macular edema to intravitreal bevacizumab (Avastin). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun;245(6):917-8.
- [85] Mackensen F, Heinz C, Becker MD et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina*. 2008 Jan;28(1):41-5.
- [86] Mirshahi A, Namavari A, Djalilian A et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of cystoid macular edema in Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 Jan-Feb;17(1):59-64.
- [87] Cervantes-Castañeda RA, Giuliari GP, Gallagher MJ et al. Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):622-9.
- [88] Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):303-309.e2.
- [89] Markomichelakis NN, Theodossiadis PG, Pantelia E et al. Infliximab for chronic cystoid macular edema associated with uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2004 Oct;138(4):648-50.
- [90] Androudi S, Tsironi E, Kalogeropoulos C et al. Intravitreal adalimumab for refractory uveitis-related macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Aug;117(8):1612-6.
- [91] Chantelau E, Frystyk J. Progression of diabetic retinopathy during improved metabolic control may be treated with reduced insulin dosage and/or somatostatin analogue administration -- a case report. *Growth Horm IGF Res*. 2005 Apr;15(2):130-5.
- [92] Kafkala C, Choi JY, Choopong P et al. Octreotide as a treatment for uveitic cystoid macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2006 Sep;124(9):1353-5.
- [93] Missotten T, van Laar JA, van der Loos TL et al. Octreotide long-acting repeatable for the treatment of chronic macular edema in uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Dec;144(6):838-843.

- [94] Shah SM, Nguyen QD, Mir HS et al. A randomized, double-masked controlled clinical trial of Sandostatin long-acting release depot in patients with postsurgical cystoid macular edema. *Retina*. 2010 Jan;30(1):160-6.
- [95] Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E 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.
- [96] Calgüneri M, Oztürk MA, Ertenli I et al. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5):492-3.
- [97] Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL et al. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2000 Dec;8(4):293-301.
- [98] Kötter I, Vonthein R, Zierhut M et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Apr;33(5):311-9.
- [99] Sobaci G, Bayraktar Z, Bayer A. Interferon alpha-2a treatment for serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005 Feb;13(1):59-66.
- [100] Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T et al. Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct;89(10):1254-7.
- [101] Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B 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.
- [102] Kötter I, Günaydin I, Treusch M et al. The use of interferon-alpha in Behçet's disease--review of the literature and possible mechanisms of action. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:503-9.

- [103] Deuter CM, Kötter I, Günaydin I et al. 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.
- [104] El-Asrar AM, Al-Mezaine HS, Ola MS. Changing paradigms in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009 Nov;20(6):532-8.
- [105] Sonmez K, Capone A Jr, Trese MT et al. Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration on anatomical and visual outcomes. *Retina*. 2008 Oct;28(9):1207-14.
- [106] Abdelkader E, Lois N. Internal limiting membrane peeling in vitreo-retinal surgery. *Surv Ophthalmol*. 2008 Jul-Aug;53(4):368-96.
- [107] Laidlaw DA. Vitrectomy for diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2008 Oct;22(10):1337-41.
- [108] Gallagher MJ, Yilmaz T, Cervantes-Castañeda RA et al. The characteristic features of optical coherence tomography in posterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2007 Dec;91(12):1680-5.
- [109] Diffuse diabetic macular edema: pathology and implications for surgery. *Dev Ophthalmol*. 2007;39:88-95.
- [110] Kumar N, Al Kandari J, Al Sabti K et al. Partial-thickness macular hole in vitreomacular traction syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2010 Jan 13;4:7.
- [111] Kiryu J, Kita M, Tanabe T et al. Pars plana vitrectomy for epiretinal membrane associated with sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*. 2003 Sep-Oct;47(5):479-83.
- [112] D'khissy M, Pécereau A, Weber M. Surgery for idiopathic and secondary epiretinal membranes: functional results and complications. *J Fr Ophtalmol*. 2000 Oct;23(8):781-7.
- [113] Tranos P, Scott R, Zambarakji H 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.

[114] Schaal S, Tezel TH, Kaplan HJ. Surgical intervention in refractory CME--role of posterior hyaloid separation and internal limiting membrane peeling. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008 Sep-Oct;16(5):209-10.

NOM : YHUEL

PRENOM : YANN

Titre de Thèse :

Traitement des oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires : efficacité de l'interféron dans une série de cas au CHU de Nantes et revue de la littérature des traitements disponibles

RESUME

Les uvéites sont des inflammations intraoculaires constituées d'un groupe de maladies hétérogènes et complexes. Leur pronostic est parfois redoutable puisqu'elles constituent la cinquième cause de cécité légale dans le monde. Parmi ces derniers, l'œdème maculaire représente de 26,8% à 42% des causes de baisse d'acuité visuelle. L'œdème maculaire peut persister malgré un contrôle de l'inflammation intraoculaire, il est dit « réfractaire », et nécessite alors le recours à différentes options thérapeutiques. Au travers de ce travail, nous avons réalisé une revue de la littérature de ces différentes stratégies que nous avons mises en parallèle avec notre expérience au CHU de Nantes où nous avons effectué l'analyse rétrospective des 18 yeux (15 patients) ayant bénéficié d'interféron α -2a du fait d'un œdème maculaire uvéitique réfractaire.

MOTS-CLES

Œdème maculaire réfractaire, uvéite, interféron, OCT