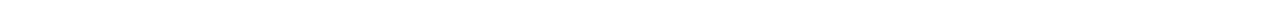


PLAN

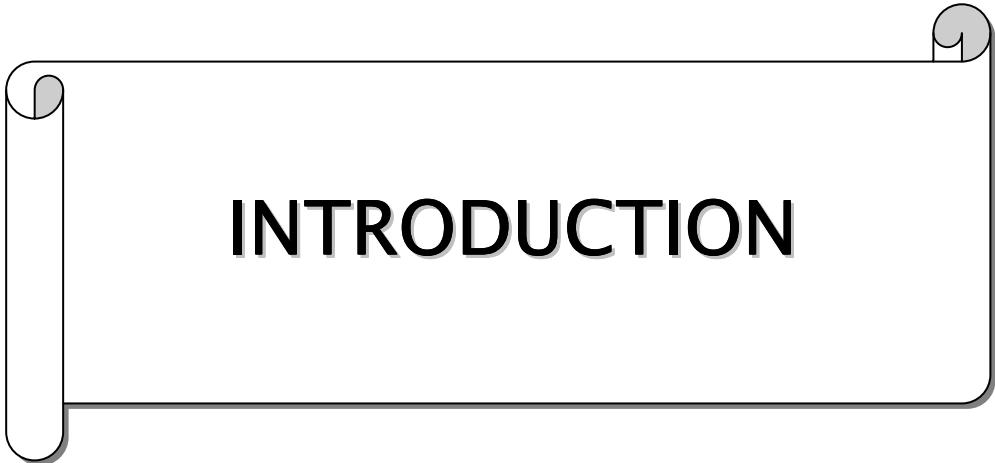


INTRODUCTION.....	01
PATIENTS ET METHODE.....	03
I-Patients.....	04
1-Le matériel d'étude	04
2- Critères d'inclusion	04
3- Critères d'exclusion.....	04
II-Méthodes :	05
1-collecte des données	05
2-La modalité thérapeutique	05
3-Le suivi des patients	08
4-Les principaux critères d'évaluation	08
4-1-Efficacité	08
4-2-La tolérance	08
5-L'analyse statistique	08
RESULTATS.....	09
I-Etude épidémiologique	10
1-L'âge	10
2-La répartition selon sexe	10
3-La latéralité.....	11
II-Etude clinique.....	11
1-L'interrogatoire	11
1-1-Le motif de consultation	11
1-2 -Les antécédents	11
1-3-L'étiologie de la néo vascularisation cornéenne	12
2-L'examen clinique	13
2-1-L'examen général.....	13
2-2-L'examen ophtalmologique.....	13
3-Le traitement, l'évolution et l'efficacité	15

3-1-Le groupe ayant reçu une seule injection.....	16
3-2-Le groupe ayant reçu deux injections	19
3-3-Le groupe ayant reçu trois injections.....	24
3-4-Conclusion clinique	27
4-Les effets secondaires	28
4-1- Locaux	28
4-2-Systémiques	28
DISCUSSION.....	29
A-Rappels :	30
I-Mécanismes expliquant le caractère avasculaire de la cornée.....	30
1-Des facteurs mécaniques.....	30
2-Les facteurs humoraux.....	30
3-La barrière limbique cellulaire	30
4-Balance entre le taux des facteurs angiogeniques et celui des facteurs anti angiogenique ...	30
II-physiopathologie de la néo vascularisation cornéenne	31
1-Role des VEGF	31
2-Les propriétés du VEGF	32
3-Actions du VEGF sur l'œil.....	32
III-Comment traiter la néo-vascularisation cornéenne.....	32
1-Traitemennt physique.....	32
2-Moyens pharmacologiques en dehors des anti VEGF.....	33
3-Les anti VEGF.....	33
B-Profil épidémiologique.....	34
I-Interrogatoire	34
1-Age.....	34
2-Sexe.....	34
3-Les étiologies de la néo vascularisation cornéenne.....	34
II-L'examen clinique	35
III-Protocole thérapeutique.....	35

IV-L'évolution	36
1-L'évolution de la néo vascularisation	36
1-1- L'évolution en fonction des étiologies.....	36
1-3-L'évolution en fonction de la fréquence des injections.....	37
1-2-L'évolution en fonction de la chronicité de la néo vascularisation.....	37
1-4- L'évolution en fonction de la dose injectée.....	38
1-5- L'évolution en fonction du type de la néo vascularisation.....	38
2-L'évolution de l'acuité visuelle	39
V-Les effets indésirables des injections sous conjonctivales.....	39
1-D'ordre général.....	39
2-D'ordre local.....	40
VI- Les autres voies du bérvacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.....	41
1-La voie topique.....	41
2- La voie intra stromale.....	42
VII- Autres thérapeutiques pouvant être associées aux injections sous conjonctivales du bérvacizumab :.....	42
1-La kératectomie superficielle combinée aux injections sous conjonctivales du bérvacizumab	43
2-L'injection sous conjonctivale du bérvacizumab combinée au laser argon pour traiter la néo vascularisation cornéenne	43
3- La photothérapie dynamique avec la vertéporfine combinée aux Injections sous-conjonctivale de bérvacizumab.....	44
4-Les injections sous conjonctivales du bérvacizumab et la greffe de cornée	44
C-Synthèse.....	45
I- Les facteurs d'une bonne réponse.....	45
1- Facteurs patients dépendants.....	45
2- Facteurs traitement dépendants.....	46
II- Les facteurs d'une mauvaise réponse.....	46

1-Facteurs patients dépendants.....	46
2- Facteurs traitement dépendants.....	46
CONCLUSION.....	47
ANNEXES.....	49
RESUMES.....	51
BIBLIOGRAPHIE.....	55



INTRODUCTION

La néo vascularisation cornéenne est une situation pathologique caractérisée par l'envahissement de la cornée normalement avasculaire par de nouveaux vaisseaux sanguins, perturbant sa clarté et conduisant à une réduction considérable de l'acuité visuelle.

En outre, la néo vascularisation dans le contexte de la chirurgie de greffe de cornée est le facteur de risque majeur du rejet, en augmentant le risque d'exposition des antigènes du greffon au système immunitaire de l'hôte.

*L'*angiogénèse cornéenne est régulée par de nombreux facteurs de croissance, notamment par le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) qui est prouvé comme principal stimulateur de l'angiogénèse .

Actuellement, l'utilisation hors AMM (Autorisation de mise sur marché) des anti-VEGF notamment le bévacizumab en sous-conjonctivale est considérée comme une nouvelle modalité thérapeutique. Plusieurs études ont prouvé son efficacité à réduire la néo vascularisation cornéenne.

Le but de notre travail est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'injection sous-conjonctivale du bévacizumab à faire régresser la néo vascularisation cornéenne.



PATIENTS & METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, prospective incluant 22 yeux de 22 patients qui présentent une néo vascularisation cornéenne résistante à la corticothérapie, colligés au service d'ophtalmologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 1 an, entre septembre 2010 et septembre 2011.

I-Patients :

1-Le matériel d'étude :

Les malades ont été recrutés par :

- le biais d'une consultation spécialisée.
- les dossiers médicaux recrutés au service d'ophtalmologie.
- l'analyse des comptes rendus opératoires.
- l'analyse des éléments de surveillance après injections pour les malades non greffés de cornée, ou post opératoire des malades injectés au cours de la kératoplastie.

2- Critères d'inclusion :

-Patients présentant une néo vascularisation cornéenne ayant résisté à la corticothérapie locale.

-Toute étiologie.

3- Critères d'exclusion :

- Les patients connus porteurs d'une pathologie cardio-vasculaire.
- Les patients présentant une infection oculaire locale.
- Patients refusant l'injection.

II-Méthodes :

1-Collecte des données :

Une fiche d'exploitation a été établie pour étudier les paramètres suivants : L'âge, le sexe, l'étiologie de la néo vascularisation, le statut civil, les antécédents, l'examen ophtalmologique initial en précisant l'acuité visuelle initiale, le tonus oculaire initial, le type de la néo vascularisation en précisant ses 4 paramètres : L'extension aux 4 quadrants, chaque quadrant comporte 3 quadrants horaires de la cornée, la centricité par rapport à l'axe visuel, la profondeur et le diamètre des néo vaisseaux [annexe].

Les autres éléments du questionnaire sont le nombre des injections sous conjonctivales, leur date de réalisation, leur site, les incidents per opératoires et les traitements associés.

Et enfin l'évolution de l'acuité visuelle et de la néo vascularisation à une semaine puis à un mois après chaque injection, puis le résultat final est évaluée 4 mois après la première injection, tout en décelant des effets secondaires locaux ou systémiques.

2-La modalité thérapeutique :

Le traitement utilisé est le bévacizumab qui est un anti VEGF.

La solution du bévacizumab à 25 mg/ml est préparée de manière stérile, à partir de la préparation pour injection intraveineuse commercialement disponible de bévacizumab (Avastin®, Roche, Neuilly-Sur-Seine, France).

La préparation ne contient pas de conservateurs et gardée à +4 °C avant son utilisation.

L'injection sous-conjonctivale de bévacizumab est réalisée après instillation de chlorhydrate d'oxybuprocaïne .

Elle est faite au limbe le plus proche possible des néo vaisseaux cornéens.

La dose injectée est de 2,5 mg diluée dans 0.1 ml, à l'aide d'une seringue d'insuline, après désinfection à la Bétadine et pose d'un blépharostat [Fig 1, 2,3]

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

Les injections ont été réalisées en salle de soins.

Les patients ont bénéficié d'une à trois injections espacées d'un mois en fonction de la réponse clinique.

Les injections sont maintenues jusqu'à la régression complète de la néo vascularisation, et arrêtées devant la stagnation de l'évolution ou l'apparition d'effets secondaires.

Le recul moyen de suivis est de 5 mois.

En postopératoire, les patients ont reçus des antibiotiques topiques.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.



Fig. 1 : Le matériel nécessaire à l'injection



Fig. 2 : Ecartement des paupières, en orientant l'aiguille

au limbe le plus proche de la néo vascularisation



Fig. 3 : L'injection en sous conjonctivale de 0,1ml du bévacizumab
après une anesthésie topique

3-Le suivi des patients :

A chaque consultation, on procède à :

- Un examen à lampe à fente avec instillation d'une goutte de fluorescéine.
- Des photographies numériques de la cornée.
- Une évaluation de la néo vascularisation avec ses 4 paramètres.
- Une mesure de l'acuité visuelle.
- La recherche d'effets secondaires locaux.
- La surveillance de la tension artérielle et la recherche d'effets secondaires systémiques.

4-Les principaux critères d'évaluation :

4-1-Efficacité :

Le critère principal d'efficacité est la régression de la néo vascularisation après le traitement par analyse des 4 paramètres : l'extension aux 12 quadrants horaires, la centricité par rapport à l'axe visuel, la profondeur des néo vaisseaux, et le diamètre des néo vaisseaux.

Le deuxième critère d'efficacité est la variation de l'acuité visuelle après le traitement.

4-2-La tolérance :

La tolérance est étudiée en colligeant les effets secondaires locaux et généraux survenant au cours du traitement.

Les effets secondaires locaux sont recherchés à l'interrogatoire et à l'examen à la lampe à fente après instillation d'une goutte de fluorescéine.

Les effets généraux intercurrents sont recherchés à l'interrogatoire et par la surveillance de la tension artérielle.

5-l'analyse statistique :

Les résultats sont analysés en utilisant les programmes Microsoft 2007 et le Logiciel de statistiques sphinx plus². Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages.



I- Etude épidémiologique :

1- L'âge :

La moyenne d'âge de nos patients est de 40 ans avec des extrêmes allant de 12 ans à 65 ans.

L'analyse du diagramme qui représente la répartition de nos malades par tranche d'âge a montré une prédominance de la tranche d'âge entre 48 ans et 65ans [Fig 4].

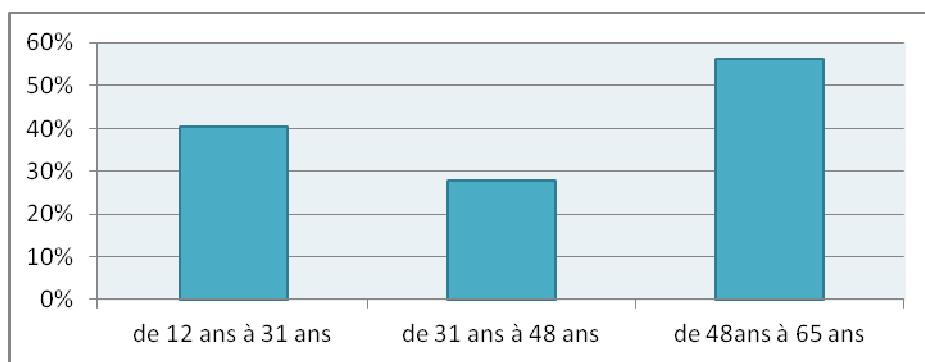


Fig. 4 : Répartition des patients selon l'âge

2- La répartition selon sexe :

Quatorze de nos malades sont de sexe masculin soit 63.6 % et 8 malades de sexe féminin soit 35.3% [Fig5].

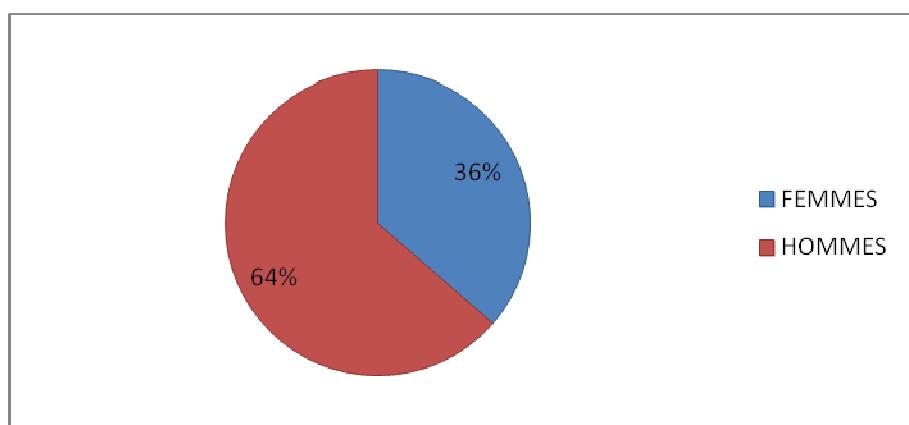


Fig. 5 : Répartition des patients selon le sexe

3- La latéralité

Cent pour cent de nos patients présentent une atteinte unilatérale dont un patient monophtalme.

II-Etude clinique initiale :

1- L'interrogatoire :

1-1-Le motif de consultation :

Les vingt deux patients inclus dans notre série présentent tous la même symptomatologie faite principalement d'une baisse d'acuité visuelle d'intensité variable, et d'une gêne visuelle esthétique du fait de la présence d'une opacité cornéenne [fig6].



Fig. 6 : opacité cornéenne associée à une néo vascularisation

1-2 –Les antécédents :

On n'a pas noté d'antécédents pathologiques chez 18 malades, un patient présente un glaucome néo vasculaire équilibré par un traitement adéquat. Un autre patient présente une atopie. La dernière malade a présenté un épisode de rougeole à l'enfance [Fig 7].

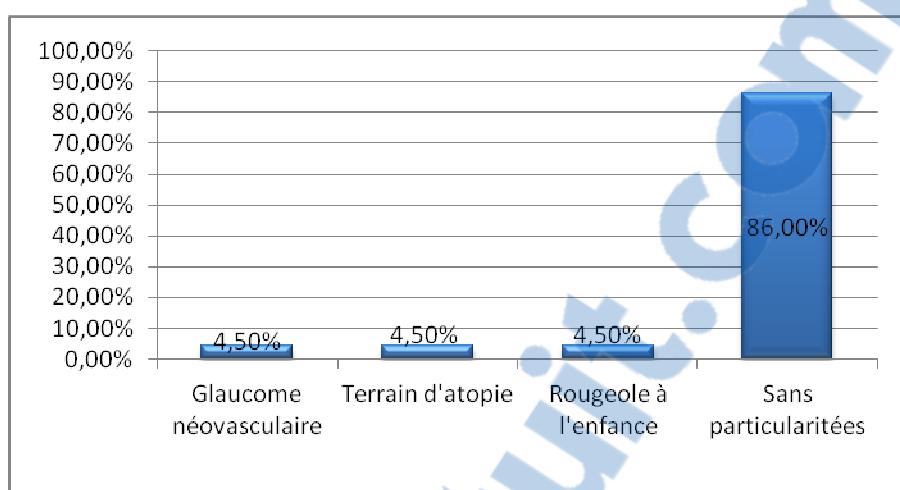


Fig. 7 : Répartition des patients selon les antécédents.

1-3-L'étiologie de la néo vascularisation cornéenne :

Les étiologies sont dominées par les traumatismes oculaires (45.5%), suivies des kératites herpétiques (22.7%), puis les autres étiologies. [fig 8]

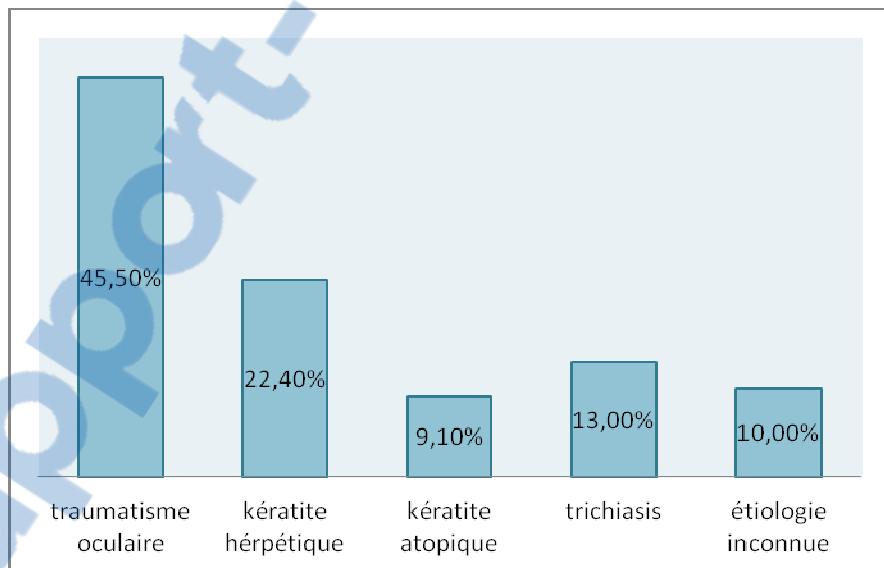


Fig. 8 : Répartition des patients selon l'étiologie de la néo vascularisation

2- L'examen clinique :

2-1- L'examen général :

L'examen somatique des 22 patients inclus dans notre série n'a pas retrouvé d'anomalies d'ordre général, la tension artérielle est dans les normes dans 100 % des cas.

2-2- L'examen ophtalmologique :

a- L'examen de l'acuité visuelle initiale :

L'acuité visuelle initiale différait d'un patient à l'autre, elle se balançait entre une perception lumineuse positive et 6/10 [fig 9].

- 1 patient a une acuité visuelle de 6/10.
- 1 patient a une acuité visuelle de 4/10.
- 20 patients ont une acuité visuelle entre une perception lumineuse positive et 1/10.

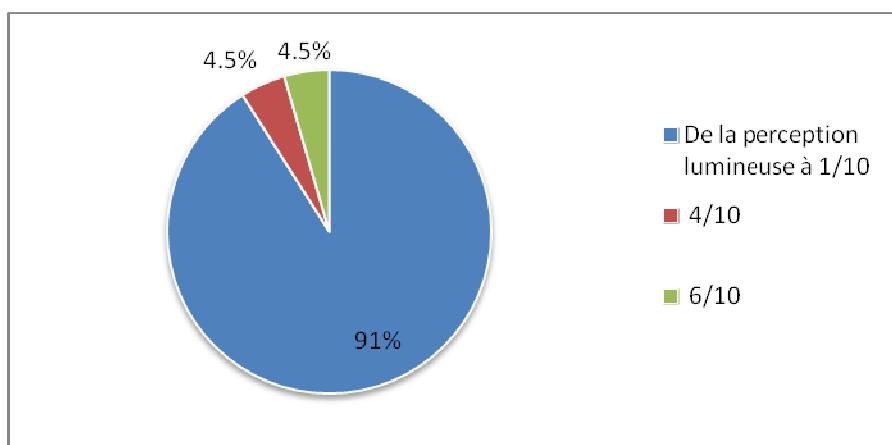


Fig. 9 : Répartition des cas de notre série selon l'acuité visuelle initiale

b- L'examen du tonus oculaire :

Le tonus oculaire initial est normal dans 100% des cas avec des valeurs qui se balançait entre 10 mmHg et 14 mmHg.

c- L'examen de la cornée :

Tous les yeux examinés sont le siège d'une opacité cornéenne, accompagnée d'une néo vascularisation. Un patient présente également une insuffisance limbique [Fig10].



Fig. 10 : Opacité cornéenne néo-vascularisée
associée une insuffisance limbique temporal

L'étude de la néo vascularisation cornéenne a porté sur l'examen clinique de la cornée à la lampe à fente en tenant compte de quatre paramètres :

- L'extension aux 12 quadrants horaires de la cornée.
- La centricité par rapport à l'axe visuel.
- La profondeur des néo vaisseaux.
- Le diamètre des néo vaisseaux.

c-1-L'étude de l'extension par quadrants :

Correspond à l'étude de l'étendue de la néo vascularisation en appréciant le nombre des quadrants horaires touchés par la néo vascularisation.

c-2-Etude de la centricité par rapport à l'axe visuel :

Il s'agit de l'étude de l'étendue en millimètre de la néo vascularisation depuis le limbe jusqu'au niveau de l'axe visuel. On peut distinguer trois cas de figure : des néo vaisseaux de moins de 2 mm du limbe, des néo vaisseaux entre 2 et 4 mm du limbe et des néo vaisseaux qui atteint l'axe visuel.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

c-3- L'étude du diamètre des néo vaisseaux:

Il s'agit de l'appréciation du diamètre des néo vaisseaux qui peut être petit, moyen ou grand.

c-4- L'étude de la profondeur de la néo vascularisation :

Cette étude a permis de classer les patients en fonction de la profondeur de leur néo vascularisation en 2 groupes, un groupe avec néo vascularisation superficielle pure (46%), et un groupe avec néo vascularisation mixte (54%) [Fig 11].

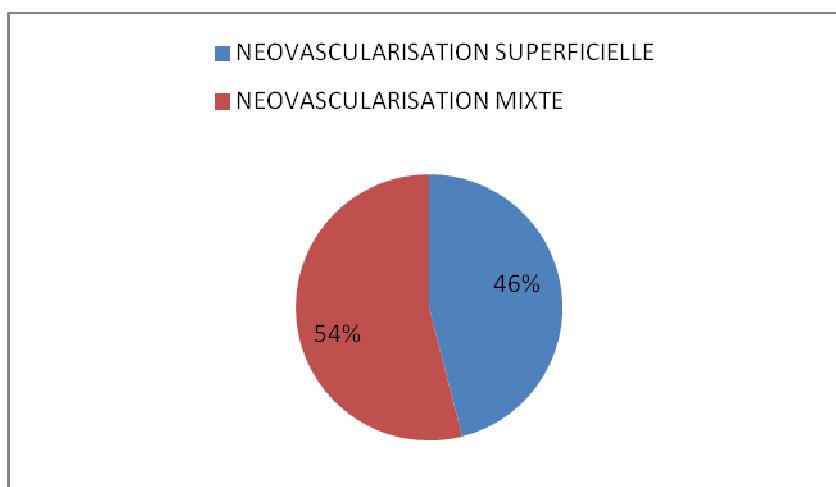


Fig. 11 : La répartition de la néo vascularisation cornéenne en fonction de la profondeur.

e- Examen du fond de l'œil :

L'examen du fond de l'œil des 22 yeux des 22 patients inclus dans notre étude n'a pas révélé d'anomalies. Sauf le patient glaucomateux dont le fond d'œil a révélé une excavation papillaire de 7/10.

3-Traitement, évolution et efficacité :

Tous nos patients ont bénéficié initialement d'un protocole de corticothérapie topique sans nette régression de leur néo vascularisation.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

Les patients ont bénéficié d'une à 3 injections espacées d'un mois en fonction de la réponse clinique [Fig 12].

- Neuf patients ont reçu 1 injection.
- Dix patients ont reçu 2 injections.
- Trois patients ont reçu 3 injections.

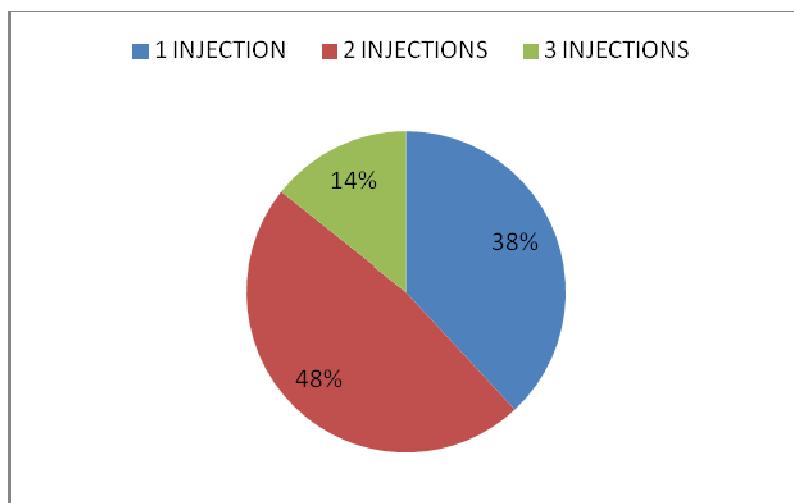


Fig. 12 : La répartition en fonction du nombre des injections.

L'indication de réinjection dépend de la réponse clinique et l'apparition ou non des effets secondaires.

3-1- Le groupe ayant reçu une seule injection :

C'est un groupe constitué de 9 patients dont l'étiologie la plus fréquente est représentée par les traumatismes oculaires.

La néo vascularisation cornéenne est de type superficiel pur avec un diamètre petit à moyen. Tous nos patients ont un bon état du limbe.

Les 4 paramètres de la néo vascularisation cornéenne ont régressé totalement après une semaine de l'injection. Ces résultats sont maintenus à un mois et à 4 mois après la première injection.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

L'acuité visuelle n'a pas connu de changement significatif chez 5 patients. Un patient a eu un gain d'une ligne après une semaine de l'injection. Le même constat a été noté à un mois et à quatre mois après l'injection.

Tableau I: Tableau récapitulatif comparant la réponse clinique en fonction de l'étiologie et le type de la néo vascularisation.

Patients	Etiologie	Acuité visuelle initiale	La néo vascularisation initiale	L'acuité visuelle après 4 mois	La régression de la Néo vascularisation après une semaine, à un mois puis à 4 mois de la 1ere injection
1	<i>Traumatisme oculaire</i>	PL +	Superficielle, fine, proche du limbe	PL+	Totale
2	<i>Traumatisme oculaire</i>	CLD de 2m	Superficielle, fine, proche du limbe	CLD de 2m	Totale
3	<i>Traumatisme oculaire</i>	6/10	Superficielle, fine, proche du limbe	6/10	Totale
4	<i>Traumatisme oculaire</i>	CLD de 4m	Superficielle, fine, proche du limbe	CLD de 4m	Totale
5	<i>Traumatisme oculaire</i>	CLD de 5m	Superficielle, fine, proche du limbe	1/10	Totale
6	Cils trichiasiques	CLD de 3m	Superficielle, fine, proche du limbe	CLD de 4m	Totale
7	<i>Traumatisme oculaire</i>	1/10	Superficielle, fine, proche du limbe	2/10	Totale
8	<i>Traumatisme oculaire</i>	CLD de 2m	Superficielle, fine, proche du limbe	CLD de 2m	Totale
9	<i>Traumatisme oculaire</i>	CLD de 2m	Superficielle, fine, proche du limbe	CLD de 2m	Totale

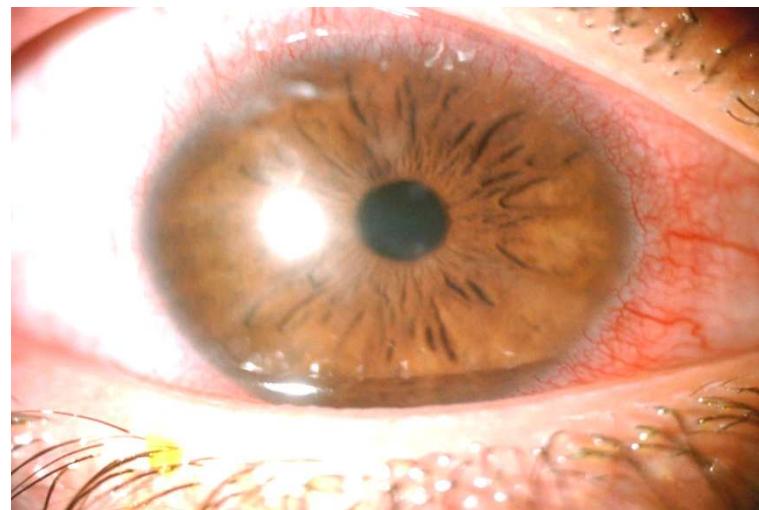


Fig. 13 : photos montrant une néo vascularisation cornéenne superficielle fine à moins de 2 mm du limbe étendue sur 9 quadrants horaire.

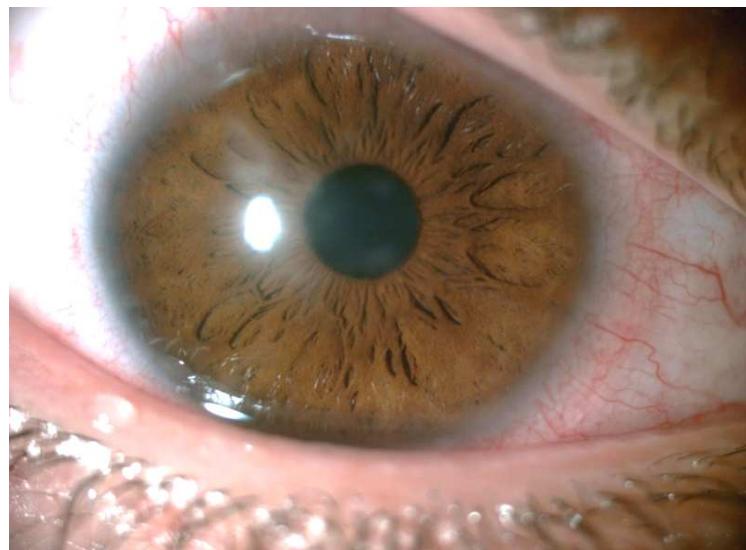


Fig.14 :même patient après 4 mois de l'injection sous conjonctivale du bévacizumab montrant une régression totale de la néo vascularisation

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

Six yeux de six patients ont bénéficié d'une kératoplastie. On n'a pas noté de cas de rejet de greffe ni de récidive de la néo vascularisation cornéenne, le recul moyen est de six mois.

3-2- Le groupe ayant reçu deux injections :

C'est un groupe constitué de 10 patients, l'étiologie la plus fréquente est la kératite herpétique chez 60 % des cas, la néo vascularisation cornéenne initiale est de type mixte. Vu la non régression des néo-vaisseaux après une première injection, une deuxième injection a été réalisée avec le même rythme de surveillance.

a- Après une semaine de la première injection :

La régression été totale de la néo vascularisation superficielle, et partielle de la néo vascularisation profonde.

Les paramètres de la néo vascularisation ont connu une modification significative après une semaine [tableaux II.III.IV].

- L'extension a été réduite à moins de 6 quadrants horaires dans tous les cas.
- La centricité entre deux et quatre mm du limbe est réduite de 100 % à 50%.
- La néo vascularisation initiale était mixte chez 100% des cas, après une semaine de l'injection toute la néo vascularisation superficielle a disparue laissant juste la néo vascularisation profonde retrouvée chez 100 % des cas.
- Les néo vaisseaux de petit diamètre ont totalement régressé, les néo vaisseaux de moyen diamètre ont régressé de 70% à 40%, les néo vaisseaux de grand diamètre n'ont subit aucun changement.

L'acuité visuelle à une semaine n'a pas connue une amélioration significative chez 8 malades. Elle a augmenté d'une ligne [tableau V].

b- Après un mois de la première injection :

Les mêmes résultats cliniques constatés à une semaine sont retrouvés à nouveaux après un mois de la première injection d'ou l'indication d'une deuxième injection [tableau II.III.IV].

Les 4 patients qui ont gardé des néo vaisseaux de calibre moyen ont bénéficié d'une kératoplastie combinée à une injection sous conjonctivale du bévacizumab.

c- Après une semaine de la deuxième injection :

Les dix yeux des dix malades ont été réinjecté en sous conjonctivales après un mois de la première injection devant la persistance de la néo vascularisation profonde de grand à moyen diamètre.

Après une semaine de la deuxième injection on a noté une régression totale de la néo vascularisation cornéenne dans 40%, et partielle dans 60% .

Le groupe ayant présenté une régression partielle ont présenté des modifications significatives des paramètres de leur néo vascularisation :

- L'extension le des néo vaisseaux a connu une régression significative. La néo vascularisation s'est limitée à un quadrant dans 50% des cas, et cela concerne les néo vaisseaux profonds qui ont gardé un grand diamètre même après la deuxième injection.
- La centricité par rapport au limbe a connu une réduction significative, seul les grands troncs vasculaires profonds ont échappé au bévacizumab.
- 40% des néo vaisseaux profonds ayant un diamètre moyen ont régressé complètement à une semaine après la deuxième injection, les 60% restant sont des néo vaisseaux profond à grand diamètre.

Le groupe qui a répondu par une régression totale des néo vaisseaux à une semaine après la deuxième injection per opératoire correspond au groupe ayant bénéficié d'une kératoplastie. Aucun cas de récidive ou de rejet n'a été signalé.

L'acuité visuelle n'a pas connu une modification significative.

d- Après un mois puis quatre mois de la deuxième injection :

Les mêmes résultats cliniques constatés à une semaine sont retrouvés à nouveaux après un mois et après quatre mois de la deuxième injection d'ou l'indication d'arrêter les injections devant l'arrêt de la régression de la néo vascularisation.

L'indication d'arrêt des injections a été appuyée chez un patient classé comme mauvais répondeur et qui a développé par ailleurs un ulcère de cornée suite aux injections. Elle a bien évolué sous traitement.

Aucun cas de récidive de la néo vascularisation n'a été noté.

Aucun cas de rejet n'a été signalé dans le groupe opéré.

Tableau II: Tableau récapitulatif illustrant l'évolution de l'extension chez le groupe ayant reçu deux injections

Patients	L'extension /quadrants					
	Initiale	Une semaine après la 1ere injection	Un mois après la 1ere injection	Une semaine après la 2eme injection	Un mois après la 2eme injection	4 mois après la 2eme injection
10	6	3	3	1	1	1
11	6	3	3	1	1	1
12	9	6	6	0	0	0
13	9	3	3	1	1	1
14	12	6	6	6	6	6
15	3	1	1	0	0	0
16	3	1	1	1	1	1
17	6	3	3	0	0	0
18	12	3	3	1	1	1
19	9	3	3	0	0	0

Tableau III : Tableau récapitulatif illustrant l'évolution de la centricité chez le groupe ayant reçu deux injections

Patients	La centricité (la distance par/ limbe en mm)					
	Initiale	Une semaine après la 1ere injection	Un mois après la 1ere injection	Une semaine après la 2eme injection	Un mois après la 2eme injection	4 mois après la 1ere injection
10	Entre 2 et 4	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2
11	-Moins de 2 -Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4
12	-Entre 2 et 4	Moins de 2	Moins de 2	Pas de néo vaisseaux	Pas de néo vaisseaux	Pas de néo vaisseaux
13	-Moins de 2 -Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4
14	-Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4
15	-Moins de 2 -Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Pas de néo vaisseaux	Pas de néo vaisseaux	Pas de néo vaisseaux
16	-Entre 2 et 4	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2
17	-Entre 2 et 4	Moins de 2	Moins de 2	Pas de néo vaisseaux	Pas de néo vaisseaux	Pas de néo vaisseaux
18	-Moins de 2 -Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Entre 2 et 4	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2
19	-Entre 2 et 4	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2	Moins de 2

Tableau IV : Tableau récapitulatif illustrant l'évolution du diamètre des néo vaisseaux chez le groupe ayant reçu deux injections

Patients	Le diamètre des néo vaisseaux					
	Initiale	Une semaine après la 1ere injection	Un mois après la 1ere injection	Une semaine après la 2eme injection	Un mois après la 2eme injection	4 mois après la 1ere injection
10	-Petit -Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand
11	-moyen -Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand
12	-Petit -moyen	-moyen	-moyen	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux
13	-moyen -Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand
14	-moyen -Grand	-moyen -Grand	-moyen -Grand	-Grand	-Grand	-Grand
15	-Petit -moyen	-moyen	-moyen	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux
16	-Petit -Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand
17	-Petit -moyen	-moyen	-moyen	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux
18	-Petit -Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand	-Grand
19	-Petit -moyen	-moyen	-moyen	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux	Pas de néo vaiseaux

Tableau V : Tableau récapitulatif illustrant l'évolution de l'acuité visuelle chez le groupe ayant reçu deux injections

Patients	Etiologie	Acuité visuelle initiale	L'acuité visuelle après une semaine	L'acuité visuelle après un mois de la 1ere injection	L'acuité visuelle après une semaine de la 2eme injection	L'acuité visuelle après 4 mois de la 1ere injection
10	Kéратite herpétique	CLD de 5m	1/10	1/10	1/10	1/10
11	Kéратite herpétique	CLD de 2m	CLD de 2m	CLD de 2m	CLD de 2m	CLD de 4m
12	Traumatisme oculaire	CLD de 1m	CLD de 1m	CLD de 1m	CLD de 2m	CLD de 2m
13	Kéратite herpétique	CLD de 5m	1/10	1/10	1/10	1/10
14	Kéратite herpétique	CLD de 5m	CLD de 5m	CLD de 5m	CLD de 5m	CLD de 5m
15	Traumatisme oculaire	CLD de 3m	CLD de 4m	CLD de 4m	CLD de 5m	CLD de 5m
16	Kéратite herpétique	4/10	4/10	4/10	4/10	4/10
17	Traumatisme oculaire	CLD de 2m	CLD de 3m	CLD de 3m	CLD de 4m	CLD de 4m
18	Kératite herpétique	1/10	1/10	1/10	1/10	1/10
19	Traumatisme oculaire	CLD de 3m	CLD de 3m	CLD de 3m	CLD de 4m	CLD de 4m

Les images suivants illustrent l'évolution de la néo vascularisation cornéenne chez des patients ayant reçu deux injections, en comparant avant et après les injections [fig15-16].

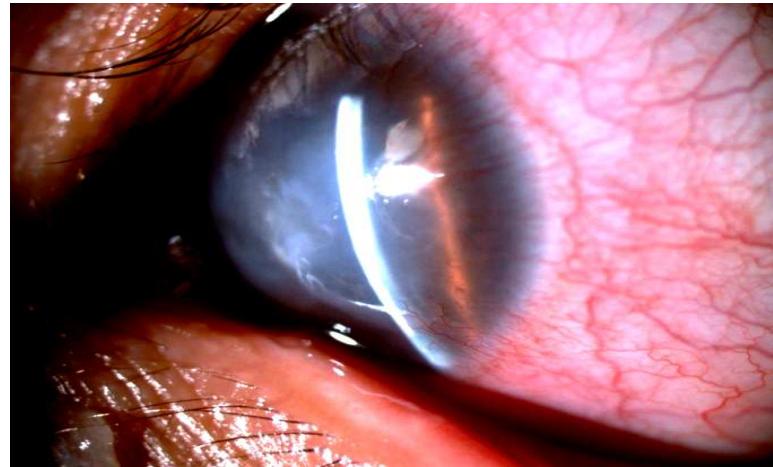


Fig. 15 : opacité cornéenne associée à une néo vascularisation cornéenne superficielle de calibre fin entre 2 et 4 mm du limbe

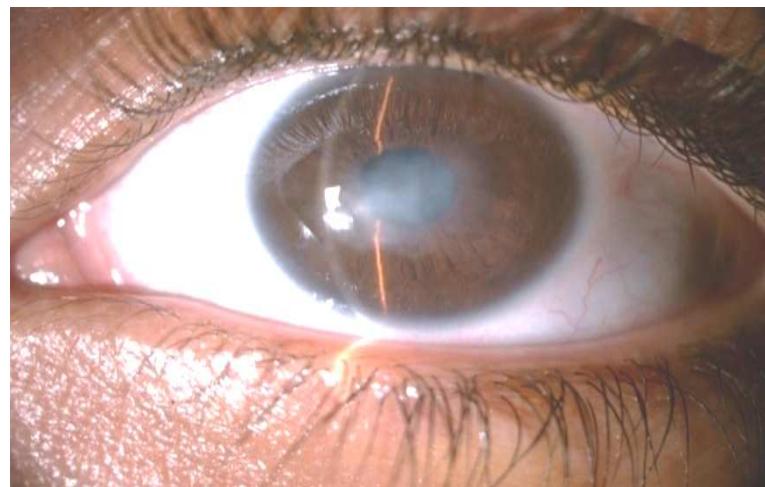


Fig. 16 : Le même patient après 4 mois, régression totale de la néo vascularisation

3-3- Le groupe ayant reçu trois injections :

Il est constitué de trois patients :

Le premier patient est âgé de 34 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, il présente une néo vascularisation cornéenne récente suite à un traumatisme oculaire récent. La néo vascularisation est de type mixte occupant trois quadrants horaires avec un tronc profond arrivant à l'axe visuel, son acuité visuelle initiale est à compte les doigts à 4 mètres.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

- Après une semaine de la première injection on a noté une régression totale de la néo vascularisation superficielle, l'extension est passée de trois quadrants à un quadrant, et le diamètre du grand tronc est devenu moyen. Ni la centiricité, ni de l'acuité visuelle du patient n'a connu de modifications après un mois. Une deuxième injection a été réalisée.
- Après la deuxième et la troisième injection, aucune modification n'a été notée concernant le grand tronc vasculaire. Vu cette évolution stationnaire on a décidé d'arrêter les injections [Fig 17].

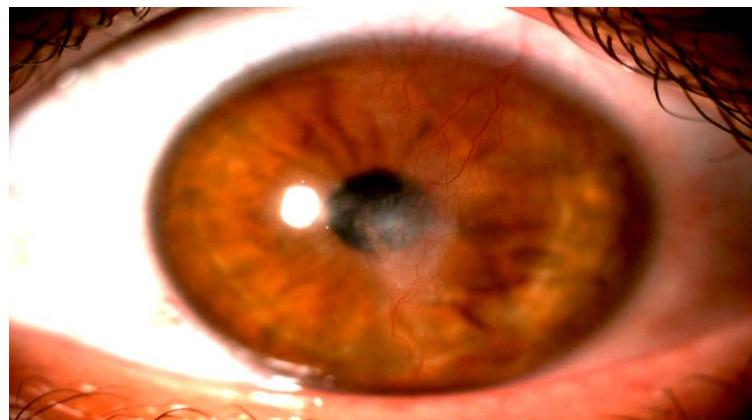


Fig. 17: Une néo vascularisation de moyen diamètre arrivant jusqu'à l'axe visuel après 3 injections sous conjonctivale de bévacizumab.

Le deuxième patient est âgé de 70 ans, monophtalme, qui a présenté suite à une kératite herpétique ancienne une opacité cornéenne para centrale associée à un bouquet néo vasculaire mixte. La néo vascularisation est étendu sur 4 quadrants, avec un tronc vasculaire profond de grand diamètre arrivant à l'axe visuel, l'acuité visuelle de cet œil est réduite à voir bouger la main. Ce patient présente un glaucome néo vasculaire équilibré sous traitement médicale.

- Après un mois de la première injection on a noté une régression partielle de la néo vascularisation superficielle et aucune amélioration du tronc profond, l'acuité visuelle n'est restée stationnaire, d'où l'indication d'une deuxième injection.
- Après un mois de la deuxième injection on constaté une régression totale de la néo vascularisation superficielle, par ailleurs le tronc profond n'a présenté aucun changement

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

du diamètre ni de la centricité ni de la profondeur, le patient a gardé la même acuité visuelle initiale d'ou l'indication d'une troisième injection.

- Le contrôle à un mois après la troisième injection n'a pas objectifé d'amélioration de la néo vascularisation cornéenne, on a noté par ailleurs une récidive de la néo vascularisation superficielle, d'où l'indication d'arrêter les injections chez ce patient classé comme mauvais répondeur [Fig 18-19].

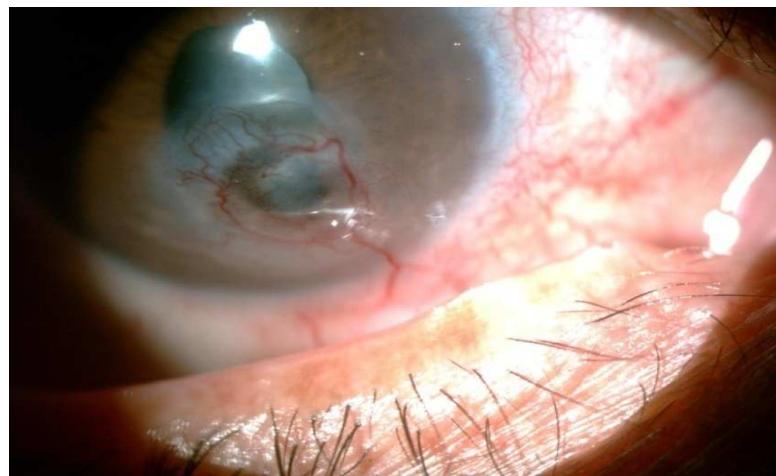


Fig. 18 : Une néo vascularisation profonde de grand diamètre arrivant à l'axe visuel

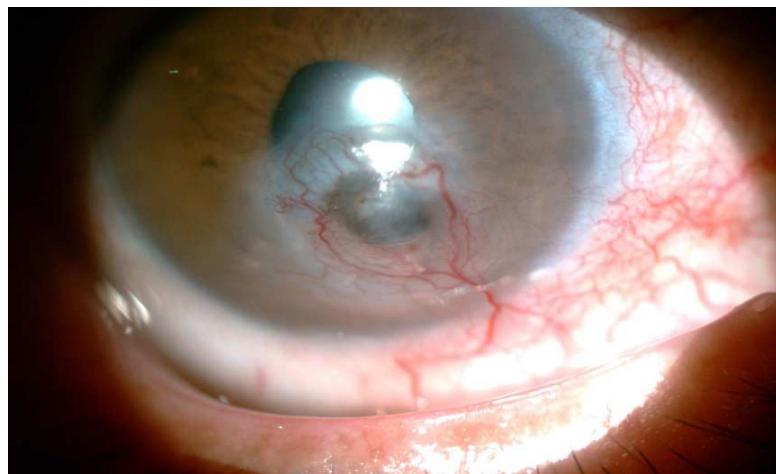


Fig. 19 : Aucune amélioration de la néo vascularisation après 3 injections.

Le troisième malade est âgé de 28 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, victime d'une brûlure oculaire chimique occasionnant une opacification cornéenne totale associée à une néo vascularisation. Cette dernière est de type superficiel de moyen diamètre à moins de 2 mm du limbe, étendue sur 6 quadrants horaire, avec une acuité visuelle initiale limitée à un compte les doigts à 4 mètres.

Le patient présente par ailleurs, une insuffisance limbique. Ce malade n'a pas répondu à aucune des trois injections sous conjonctivales du bévacizumab. Il est ainsi classé comme mauvais répondeur.

3-4- Conclusion clinique :

A la fin de notre étude on peut classer nos patients en deux groupes, un groupe de bons répondeurs et un deuxième de mauvais répondeurs :

1- Le groupe de bons répondeurs (91%) peut être divisé en deux groupes, le premier avec régression totale de la néo vascularisation, et un deuxième dont la régression était partielle.

- La régression totale de la néo vascularisation cornéenne a été notée dans 41% des cas. Cette dernière était de type superficiel, de petit diamètre, proche du limbe, avec un bon état du limbe. Les étiologies de la néo vascularisation cornéenne sont dominées par les traumatismes oculaires retrouvés chez tous les patients de ce groupe.
- La régression partielle de la néo vascularisation a été notée dans 50% des cas. Cette dernière était de type mixte. La néo vascularisation superficielle a régressé totalement en premier avec une réduction considérable de l'extension globale de la néo vascularisation et du diamètre des grands troncs. L'étiologie de la néo vascularisation cornéenne est herpétique dans 50% des cas.

2- Le groupe des mauvais répondeurs (9%) regroupe les patients présentant une néo vascularisation profonde de grand diamètre chronique ou associée à une insuffisance limbique. Ces patients n'ont pas répondu aux injections et ils ont même présenté une récidive de la néo vascularisation superficielle.

4- Les effets secondaires :

4-1- Locaux :

Suite aux injections sous conjonctivales du bévacizumab, tous nos patients ont présenté une légère douleur au site de l'injection qui a rapidement régressée spontanément ou sous un traitement antalgique dont 40% ont bénéficié, deux patients ont présenté une hémorragie sous conjonctivale [Fig 20], et un cas d'ulcère de cornée est noté ayant bien évolué après traitement et arrêt des injections.

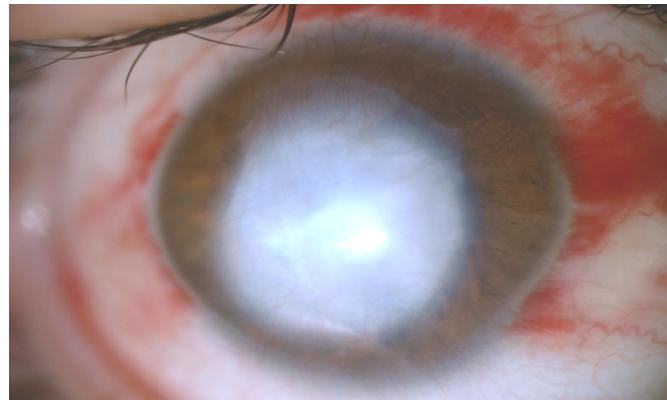


Fig. 20 : Une hémorragie sous conjonctivale suite à une injection sous conjonctivale du bévacizumab

4-2- Systémiques :

Aucun effet systémique n'a été signalé chez tous nos patients suite aux injections sous conjonctivales du bévacizumab.



DISCUSSION

A- RAPPELS :

I- Mécanismes expliquant le caractère avasculaire de la cornée:

Le caractère avasculaire de la cornée est important pour transmettre la lumière sans aberration. Aussi ce caractère protège la cornée du système immunitaire.

L'interaction entre de nombreux mécanismes explique cette propriété :

1- Des facteurs mécaniques :

La disposition régulière et compacte des fibres de collagènes et la constante déshydratation du stroma, expliquent la difficulté d'invasion de la cornée par les vaisseaux.

2- Les facteurs humoraux :

De nombreuses études montrent une relation entre l'inflammation cornéenne et la formation de néo vaisseaux [7].

3- La barrière limbique cellulaire :

Le concept de barrière limbique a été évoqué dès 1951 [9]. Il a été admis que le limbe prévenait la néo vascularisation cornéenne en agissant comme une barrière [10].

4- Balance entre le taux de facteurs angiogéniques et celui de facteurs anti angiogénique :

Le caractère avasculaire de la cornée dépend de l'équilibre entre l'expression des facteurs anti angiogéniques et des facteurs pro angiogéniques.

En condition physiologique, la balance tend vers une inhibition de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales vasculaires par de nombreux facteurs anti angiogéniques comme l'angiostatine, le Pigment Epithélium-Derived Factor et le récepteur soluble 1 au VEGF [14-20].

II- Physiopathologie de la néo vascularisation cornéenne :

L'angiogénèse est la naissance de néo vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants.

Elle se produit en réponse à une variété de stimulis pathologiques comprenant l'ischémie, l'inflammation, la cicatrisation [20-23].

Au niveau de la cornée, deux entités cliniques de la néo vascularisation cornéenne peuvent être distinguées :

- Les néo vaisseaux profonds, ils compliquent fréquemment les kératites herpétiques ou syphilitiques.
- Les pannus vasculaires proliférant à la surface de la cornée. Ils sont associées à des désordres de la surface oculaire.

Les médiateurs de l'inflammation induisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau des vaisseaux limbiques et conjonctivaux. Parallèlement ils entraînent une dégradation de la membrane basale vasculaire et de la matrice extracellulaire.

Le point final de l'angiogénèse est la prolifération et la migration de cellules endothéliales et leur organisation en nouveaux capillaires [24-27].

L'angiogénèse est régulée par de nombreux facteurs de croissance, notamment par le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Cette protéine homodimérique est produite principalement par les cellules endothéliales vasculaires [2.3.4]. Seuls les VEGF nous intéressent au cours de notre étude.

1- Rôle des VEGF :

L'hypothèse des facteurs vasoformateurs d'origine oculaire a été proposée initialement en 1948 qui parle d'un facteur « X » responsable d'une néo vascularisation rétinienne et irienne dans la rétinopathie diabétique [28-31].

La famille du VEGF comprend 6 protéines de structure différente [40-44]. Ils sont destinés à réguler la croissance et la différentiation de tous les composants des systèmes vasculaires sanguins.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

En conditions physiologiques, les VEGF sont exprimés par les cellules épithéliales cornéennes. La concentration moyenne des VEGF dans l'humeur aqueuse est de 71,5pg/l.

En conditions pathologiques, ils sont exprimés en plus par les cellules endothéliales cornéennes, les cellules vasculaires limbiques, les kératocytes, et d'autres cellules inflammatoires. Leur concentration s'élève à 107,7 pg/l en cas de rétinopathie diabétique, et à 184,7 pg/l dans la dégénérescence maculaire exsudative [33-39].

2- Les propriétés du VEGF :

C'est un puissant inducteur de la perméabilité vasculaire.

Il stimule l'angiogénèse par :

- Vasodilatation des vaisseaux préexistants.
- Augmentation de la perméabilité vasculaire.
- Dégradation de la matrice extracellulaire.
- Activation, prolifération et formation de colonnes de cellules endothéliales, [45-48].

3- Actions du VEGF sur l'œil :

Sur l'œil sain, les VEGF permettent le développement embryologique de la vascularisation normale. Au niveau de la choriocapillaire, il a un rôle trophique essentiel à son développement ainsi qu'au maintien de la barrière hémato-rétinienne externe. Secondairement, les VEGF possèdent un rôle neuroprotecteur.

La synthèse excessive des VEGF, dans des conditions pathologiques, aura comme conséquence le développement de néo-vaisseaux [48-50].

III- Comment traiter la néo-vascularisation cornéenne :

1- Traitement physique :

En plus de la photo coagulation au laser argon, la thérapie photo dynamique a été déjà utilisée [81].

2- Moyens pharmacologiques en dehors des anti VEGF:

Les corticostéroïdes administrés localement sont efficaces. Ils restent actuellement le traitement de première intention de la néo vascularisation cornéenne [78]. En cas de résistance ou de mal tolérance, d'autres thérapeutiques sont indiquées. Certaines molécules ont été essayée avec une efficacité inconstante comme les anti inflammatoires non stéroïdiens [79, 80], l'héparine [78.81], le méthotrexate [81], la cyclosporine A [82], et le thalidomide [83].

3- Les anti VEGF :

Les anti VEGF ont été utilisés initialement en 1993 dans le traitement du cancer du colon, pour leur effets inhibiteurs sur la prolifération de tumeurs *in vivo* dans des modèles murins [52].

Les thérapeutiques utilisant les inhibiteurs du VEGF sont déjà utilisées couramment dans de nombreuses pathologies oculaires, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative et de l'œdème maculaire diabétique.

L'intérêt d'inhiber la VEGF en ophtalmologie s'est étendu à d'autres indications ophtalmologiques, facilement accessibles à un traitement administré par voie sous conjonctivale [5.6.7].

Le premier anti VEGF utilisé en ophtalmologie est le Bévacizumab. Il est actuellement couramment utilisé en intra-vitrénen dans le traitement l'œdème maculaire diabétique réfractaire, ou pour traiter les complications néo-vasculaires de nombreuses affections [52].

Parmi plusieurs voies d'administration, la voie sous conjonctivale a été étudiée dans plusieurs séries [67].

Cette voie d'administration fait l'objet de notre étude qui étudie la tolérance et l'efficacité du Bévacizumab en sous conjonctival à faire régresser la néo vascularisation cornéenne.

B- PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

I- Interrogatoire:

1- Age :

La moyenne d'âge de nos patients est de 40 ans, avec des extrêmes allant de 12 ans et 65 ans. Ces résultats sont conformes à celles rapportées par plusieurs auteurs [60-64].

Tableau VI : Age moyen des patients selon les séries

Série	Moyenne d'âge (en année)
Irit Bahar [103]	57,96
Hsiao-Sang Chu [66]	48,1
En-Cheon you[67]	54,00
J. Gueudry [68]	44,20

2- Sexe :

La prédominance selon le sexe diffère selon les séries. 63,6% de nos patients sont de sexe masculin.

Tableau VII : Répartition en fonction du sexe selon les séries

Série	Féminin	Masculin
J. Gueudry [68]	2 femmes	10 hommes
Irit Bahar [103]	6 femmes	4 hommes
Hsiao-Sang Chu [66]	9 femmes	9 hommes
En-Cheon [67]	11 femmes	18 hommes

3- Les étiologies de la néo vascularisation cornéenne:

Plusieurs séries ont étudié l'effet du bévacizumab sur la néo vascularisation cornéenne de causes différentes, parmi lesquelles on cite :

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

***L'origine traumatique** : Il peut s'agir d'un traumatisme mécanique direct ou d'une brûlure oculaire chimique ou thermique [71.72].

***L'origine infectieuse** : Elle est représentée principalement par les kératites herpétiques et le port de lentille de contact [66.68].

***L'origine Inflammatoire** : notamment le syndrome de Stevens-johnson, les kératites d'exposition et le pemphigoïde oculaire cicatriciel [67.68].

***L'origine dégénérative** : Elle est représentée surtout par les pterygions, et la dégénérescence marginale de Terrien [67.72].

* **L'origine immunologique** : Elle est représentée par les kérato conjonctivites allergiques.

* **L'origine iatrogène** : Après une chirurgie oculaire [67].

Dans notre série, les étiologies sont dominées par les traumatismes oculaires (45.5%), suivies des kératites herpétiques (22.7%), les kératites allergiques (9.1%).

II- L'examen clinique :

Dans les autres séries, de même que notre série chaque patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique bio microscopique complet, afin de bien étudier la néo vascularisation et ses particularités.

III- Protocole thérapeutiques :

Le protocole thérapeutique utilisé dans les autres séries est le même que celui utilisé dans notre étude concernant la corticothérapie topique et les injections sous conjonctivales du bévacizumab.

IV- L'évolution :

1- L'évolution de la néo vascularisation :

1-1- L'évolution en fonction des étiologies :

a- La kératite herpétique :

Plusieurs études ont montré que la néo vascularisation cornéenne d'origine herpétique est un facteur d'échec aux injections sous conjonctivales du bévacizumab.

La série d'I. Bahar, menée sur 10 yeux de 10 patients, quatre patients étaient non répondeurs, un patient parmi les quatre avait une néo vascularisation origine herpétique [103].

Dans la série de J. Gueudry, menée sur 13 yeux de 12 patients, 50% des patients étaient non répondeurs. 40 % de ces derniers avaient une origine herpétique [68].

Dans notre étude ,60% des patients ayant eu une réponse partielle suite à la première injection avaient une étiologie herpétique, et un patient parmi les deux non répondeurs avait une kératite herpétique.

b- Le rejet de greffe :

Des études récentes ont conclut à l'inefficacité des injections pour traiter la néo vascularisation cornéenne survenant après un rejet de greffe de cornée.

Deux patients parmi les quatre patients non répondeurs dans la série d'I. Bahar avaient des néo vaisseaux sur rejet de greffe [103].

Dans la série de J. Gueudry, 40 % des mauvais répondeurs avaient des néo vaisseaux sur rejet de greffe [68].

Dans l'étude de Priyanka. P, menée sur 8 yeux de 7 malades, un patient non répondeur aux injections avait développé sa néo vascularisation cornéenne sur une greffe limbique [69].

Dans notre série on n'avait pas de cas de néo vascularisation compliquant une greffe de cornée.

c- Les brûlures chimiques :

Elles sont aussi considérées comme facteur d'échec du traitement de la néo vascularisation cornéenne par le bévacizumab.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

L'étude de J. Gueudry, a montré que 60 % des patients non répondeurs avaient des néo vaisseaux cornéens secondaires à une brûlure chimique [68].

Dans la série d'I Bahar, un patient parmi les quatre patients non répondeurs avait des néo vaisseaux cornéens secondaires à une brûlure chimique [103].

Dans notre étude, un patient parmi les deux patients non répondeurs aux injections a développé une néo vascularisation cornéenne secondaire à une brûlure chimique.

d- L'ulcère cornéen :

La néo vascularisation sur ulcère trophique de la cornée est un facteur prédictif d'échec aux injections sous conjonctivales du bévacizumab [67.68].

1-2-L'évolution en fonction de la chronicité de la néo vascularisation :

L'injection précoce du bévacizumab est garant d'une meilleure efficacité. Cette injection serait inefficace sur les néo vaisseaux chroniques [61].

Dans notre étude, un patient n'ayant pas répondu à trois injections du bévacizumab avait une néo vascularisation très ancienne.

1-3-L'évolution en fonction de la fréquence des injections :

La réponse de la néo vascularisation au bévacizumab dépend de plusieurs facteurs. Parmi ces facteurs figure le nombre d'injections. Certains patients ,répondent à une seule injection, d'autres nécessitent des injections de rappel avant d'avoir une amélioration.

Dans la série d'I Bahar, 7 patients sur 10 patients ont nécessité une deuxième injection de bévacizumab [103].

Dans l'étude menée par Hsiao-Sang Chu, sur 18 yeux de 18 patients, il a fallut au moins 3 injections pour avoir une réponse significative [66].

Dans notre étude, 40% des patients ont répondu par une régression totale de la néo vascularisation cornéenne suite à une seule injection, par contre 45.45% de nos malades ont répondu par une régression partielle suite à la première injection, dans ce dernier groupe 40% ont répondu par une régression totale suite à la deuxième injection et 60% ont réagi par une régression partielle.

1-4- L'évolution en fonction de la dose injectée :

Il existe une relation entre la dose injectée et l'effet du produit sur la néo vascularisation [67].

L'étude d'En-Cheon You a bien analysé cette particularité, ils ont comparé trois groupes de patients A,B ,C, traités respectivement par une dose de 5mg, 2.5mg, 1.25mg, les résultats étaient les suivants [67]:

Le groupe A : Tous les patients ont présenté une régression significative de la surface cornéenne envahie par la néo vascularisation après une semaine, un mois et puis à 3 mois de l'injection .La régression totale de la néo vascularisation après 3 mois était de 15 %. Aucun cas d'échec n'a été signalé.

Le groupe B : Tous les patients ont présenté une régression significative de la surface cornéenne envahie par la néo vascularisation après une semaine, un mois et puis à 3 mois de l'injection. La régression totale de la néo vascularisation après 3 mois de l'injection est estimée à 10%.

Le groupe C : Aucune réponse n'a été signalée chez de groupe.

Tous nos patients ont été traités par une dose de 2,5 mg. La réponse était variable.

1-5- L'évolution en fonction du type de la néo vascularisation :

Le type de la néo vascularisation est un facteur influençant la réponse au bévacizumab. Ce paramètre est largement étudié et analysé dans la littérature.

Il a été montré que la néo vascularisation cornéenne superficielle fine et proche du limbe répond rapidement aux injections sous conjonctivales du bévacizumab. Ce dernier étant plus efficace sur les petits vaisseaux qui ont poussé récemment [59, 96,104].

La néo vascularisation profonde à grand diamètre, loin du limbe ou arrivant à l'axe visuel s'est avérée très difficile à traiter.

L'étude de Priyanka. P, la régression des néo vaisseaux fins superficiels proches du limbe a été obtenue dès la première injection, par contre une régression des néo vaisseaux de moyen à grand diamètre a nécessité trois injections mensuelles [69].

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

Dans notre série, les patients avec une néo vascularisation cornéenne superficielle, de petit diamètre, proche du limbe sont les premiers répondeurs et la régression était totale dès la première semaine après la première injection.

Nos patients présentant une néo vascularisation mixte avec un grand ou moyen diamètre, ont également présenté une régression partielle dès la première injection, une deuxième injection était nécessaire pour faire régresser totalement la néo vascularisation profonde de petit et moyen calibre. Une légère réduction non significative des néo vaisseaux profonds de grand diamètre a été remarquée suite à la deuxième injection.

2- L'évolution de l'acuité visuelle :

Les injections sous-conjonctivales de bévacizumab n'ont pas permis d'améliorer l'acuité visuelle. En effet, chez ces patients, la baisse de l'acuité visuelle n'est pas uniquement due à la néo vascularisation cornéenne mais également à des cicatrices cornéennes, à un astigmatisme irrégulier ou à un vice réfractif associé.

Dans les autres séries le maximum de gain en acuité visuelle a été limité à deux lignes en fin du traitement [66, 67, 70, 74, 106].

Parmi les 22 patients inclus dans notre série, 3 patients ont gagné une ligne d'acuité visuelle, et ce, une semaine après la premier injection.

V- Les effets indésirables des injections sous conjonctivales :

1- D'ordre général :

Les risques théoriques du bévacizumab sont ceux d'un passage systémique de la molécule. Ce risque est décrit suite à l'administration par voie parentérale dans le traitement du cancer du colon, ou par la voie intra vitréenne dans le traitement de l'œdème maculaire diffus diabétique ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Les complications les plus redoutables d'un passage systémique sont l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux ou les thrombophlébites.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab restent tolérées sur le plan générale, et ce, vu le risque quasi nul d'un passage systémique. Aucun cas d'hypertension artérielle, d'accidents vasculaires cérébraux ou de thrombophlébites suite aux injections sous conjonctivales du bévacizumab n'a été décrit dans la littérature [68].

Notre étude s'ajoute aux autres séries pour éliminer tout lien entre les injections sous conjonctivales du bévacizumab et la survenue d'une complication d'ordre général.

2- D'ordre local :

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab peuvent provoquer quelques effets indésirables locaux d'une sévérité minime et de prise en charge facile, parmi ces complications on site :

***La douleur au site de l'injection :** Elle est minime immédiate et brève, décrite par de nombreuses études [66.67.70].

Tous nos patients ont senti une légère douleur au moment de l'injection, mais qui est rapidement résolutive spontanément ou sous traitement antalgique, dans notre série 40% des patients ont nécessité un traitement antalgique.

***L'hémorragie sous conjonctivale :** C'est une complication possible mais qui reste moins fréquente par rapport aux autres, elle peut être expliquée par la présence d'un terrain favorisant comme l'hypertension artérielle, ou une anomalie de la crache sanguine. Elle peut être aussi traumatique [66.67].

Dans notre série, on a noté deux cas d'hémorragie sous conjonctivales qui ne présentaient pas un facteur de risque.

***L'ulcère cornéen :** c'est la complication la plus redoutable, les mécanismes hypothétiques de la survenue d'ulcère sont encore mal déterminés. Il pourrait s'agir d'une toxicité propre du produit sur l'épithélium cornéen, ou être d'origine traumatique [88].

Dans la série de J. Gueudry, trois ulcérasions cornéennes épithéliales ont été notés dans 3 yeux parmi 13 yeux étudiés. Le premier patient a présenté cette complication 10 jours après la

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

première injection, le deuxième l'a présenté à 10jours de la deuxième injection, et le troisième à un mois de la première injection. L'évolution de ces ulcères était favorable.

Dans notre série on a remarqué un cas d'ulcère cornéen survenu une semaine après la deuxième injection ayant bien évolué sous traitement médical, la décision d'arrêter les injections a été prise chez ce patient par crainte d'une récidive.

*L'irritation oculaire : Il s'agit d'une complication rare, rapportée dans quelques séries, En-Cheon You a rapporté cette complication dans 3.4% des cas [67].

On n'a pas noté de cas d'irritation oculaire suite aux injections sous conjonctivales du bévacizumab dans notre série.

VI- Les autres voies du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne :

D'autres voies d'administration du bévacizumab par voie locale a été étudiée pour traiter la néo vascularisation cornéenne.

La première voie d'administration était la voie topique. L'injection intra stromale a été également utilisée.

1- La voie topique :

Plusieurs concentrations ont été étudiées. Elles variaient entre 5 mg/ml à 25 mg/ml [62.75.88].

Mohammad.H a publié dans une série de 10 yeux de 10 patients traités avec le bevacizumab en collyre avec une concentration de 10 mg / ml, pendant 3 semaines. Le suivi a été assuré jusqu'à 24 semaines. Les résultats en fin du traitement pour l'ensemble des malades sont marqués par la diminution de 47,1% de la zone néo vascularisée, une diminution de 54,1% du calibre des néo vaisseaux. Cependant, l'acuité visuelle et l'épaisseur cornéenne centrale n'ont pas connu de changement significatif. Aucun effet indésirable n'a été noté [75].

Pour Kim l'application topique du bévacizumab est bien tolérée et très efficace pour réduire la néo vascularisation cornéenne dans le premier mois. Cependant, l'application

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

prolongée du produit est pourvoyeuse de complications. Des ulcères épithéliaux ont été retrouvées dans 60% des cas dans cette série [88].

Pour Dastjerdi, l'administration du bévacizumab en collyre à 10 mg/mL pendant trois semaines est très bien tolérée [91].

2- La voie intra stromale :

Elle assure une bonne pénétration de la molécule dans la cornée et donc une meilleure efficacité. Cette voie peut être pourvoyeuse de plusieurs complications cornéennes.

Petja Ivanova. Vassileva a étudié cette voie d'administration, seule ou en association aux injections sous conjonctivale, dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne [85].

C'est une étude menée sur 14 yeux de 14 patients, la dose injectée est de 2.5mg/0.1ml lors de la kératoplastie ou lors des visites de suivi. La durée moyenne de cette dernière était de 7 mois. La dégression de la néo vascularisation en fin du traitement a été observée dans 85.7% des cas. Aucun effet secondaire n'a été noté [85].

Cette étude ne permet pas de bien étudier l'efficacité de la voie intra stromale vue son association à la voie sous conjonctivale.

Ainsi d'autres séries comparatives sont nécessaires, afin de bien montrer son efficacité et de déceler ses effets secondaires, avant de l'adopter comme protocole thérapeutique.

VII- Autres thérapeutiques pouvant être associées aux injections sous conjonctivales du bévacizumab :

Dans la vue d'augmenter le taux de réussite du traitement de la néo vascularisation cornéenne, certains auteurs ont essayé de combiner les injections sous conjonctivales du bévacizumab à d'autres thérapeutiques :

1- La kératectomie superficielle combinée aux injections sous conjonctivales du bévacizumab :

Qian.CX est le premier à utiliser cette association. Il a publié deux cas de néo vaisseaux, secondaire chez le premier patient à une scléro kératite dans le cadre d'une arthrite rhumatoïde, et chez le deuxième à une dégénérescence marginale de Terrien.

Les deux patients ont subi une kératectomie superficielle combinée à une injection sous-conjonctivale unique du bevacizumab à la concentration de 2,5 mg/0.1 ml.

Les résultats ont été marqués par une régression totale de la néo vascularisation cornéenne superficielle. Ils n'ont noté aucun effet secondaire ou signe de récidive après 3 mois de suivi. Les deux patients ont rapporté une amélioration subjective de leur vision.

La kératotomie superficielle est une méthode reconnue pour enlever temporairement les néo vaisseaux superficiels sans parvenir aux néo vaisseaux profonds. La chirurgie seule est un traitement incomplet et temporaire d'où l'intérêt de la combiner au bévacizumab, qui à son tour, agit sur le mécanisme biologique sous jacent de l'angiogenèse [106].

2- L'injection sous conjonctivale du bevacizumab combinée au laser argon pour traiter la néo vascularisation cornéenne :

Georg.Gerten a étudié une autre association du bévacizumab en sous conjonctivale au laser argon, pour traiter la néo vascularisation cornéenne dans des cornées prévues pour une kératoplastie urgente, affin de prévenir le risque de rejet.

Il a publié une série de deux patients ayant reçu simultanément une coagulation au laser argon des néo vaisseaux cornéens avec une injection sous-conjonctivale du bevacizumab.

Une réduction significative de la néo vascularisation cornéenne a été notée dans les deux yeux quatre semaines après ce traitement combiné. Ils ont assisté à une disparition totale des néo vaisseaux superficiels et une réduction du diamètre des néo vaisseaux de diamètre plus grand. A la cinquième semaine après ce traitement, la greffe de cornée a été réalisée, suivie d'une injection intraoculaire et sous la conjonctive du bévacizumab. Ils ont observé que le saignement des néo vaisseaux cornéens lors de trépanation cornéenne était minime. Aucun

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

effet secondaire n'a été signalé et aucune récidive des néo vaisseaux n'a été notée. Les greffons ont resté clairs sans signes de rejet pendant plus de 6 mois.

Malgré les bons résultats de cette association, d'autres études doivent être réalisées sur un nombre plus significatif de patients afin de bien élucider les effets secondaires avant de la proposer comme protocole thérapeutique pour la néo vascularisation cornéenne [107].

3- La photothérapie dynamique avec la vertéporfine combinée aux Injections sous-conjonctivale de bevacizumab :

In-Cheon You a étudié l'association de la photothérapie dynamique avec la vertéporfine, combinée aux injections sous-conjonctivale de bevacizumab pour traiter la néo vascularisation cornéenne.

La vertéporfine est un photosensibilisateur qui produit une thrombose micro vasculaire avec un minimum de dommages aux tissus environnants.

Douze yeux de 12 patients atteints d'une néo vascularisation cornéenne réfractaires au traitement classique ont été traités avec la thérapie photodynamique par la vertéporfine (6 mg/m²), combinée à une injection sous-conjonctivale de bevacizumab (2,5 mg/0,1 ml).

Un mois après le traitement, tous les yeux ont montré une diminution notable de la néo vascularisation. Lors des 6 mois et 1 an de suivi, une régression totale de la néo vascularisation a été réalisée dans 8 yeux (66,7%) et partielle dans 3 yeux (25,0%). Un œil (8,3%) a présenté une récidive. Aucune complications oculaires ou d'événements systémiques ont été signalés.

Trois patients ont bénéficié d'une kératoplastie .Aucun de cas de rejet ni de récidive de la néo vascularisation n'a été signalé après 6 mois de la chirurgie.

La thérapie photo dynamique avec la vertéporfine, combinée à l'injection sous-conjonctivale de bevacizumab semble être efficace et dépourvue de toute complication [108].

4- Les injections sous conjonctivales du bévacizumab et la greffe de cornée :

Plusieurs séries ont étudié l'utilité des injections sous conjonctivales du bévacizumab en péropératoire et en post kératoplastie chez des patients à haut risque de rejet du greffon par la présence d'une néo vascularisation cornéenne.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

Awadein.A a publié une série de 3 patients, ils ont bénéficié d'une injection de bévacizumab après leur greffe de cornée. Les résultats étaient marqués par une régression des néo vaisseaux chez les 3 patients. Une récidive a été notée après une deuxième semaine [104].

Dans notre série 10 yeux de 10 patients ont bénéficié d'un kératoplastie, les 10 yeux ont reçu une injection sous conjonctivale du bévacizumab en pré opératoire. Quatre patients ont été injectés en per opératoire devant la persistance de quelques néo vaisseaux de moyen calibre.

Aucun cas de rejet n'a été noté dans cette série.

C- SYNTHESE :

Le bévacizumab est un traitement récent de la néo vascularisation cornéenne, cette découverte a offert plus de chance de réussite aux greffes de cornée.

La réponse peut être totale ou partielle, avec une possibilité de récidive de la néo vascularisation cornéenne après traitement.

Ces particularités de la réponse ont été corrélées à des facteurs dont certains dépendent du patient, et d'autres qui dépendent du traitement lui-même. Leur étude a permis de les classer en deux groupes.

I- Les facteurs d'une bonne réponse :

1- Facteurs patients dépendants :

- Les néo vaisseaux superficiels.
- Les néo vaisseaux de petit à moyen diamètre.
- Les néo vaisseaux proches du limbe.
- Les néo vaisseaux jeunes poussés récemment.
- Un bon état du limbe.

2- Facteurs traitement dépendants :

- Une dose du bévacizumab supérieure ou égale à 2.5mg /0.1ml

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

- Assurer des injections de rappel en cas d'une bonne réponse d'où l'intérêt d'un suivi minutieux des paramètres des néo vaisseaux.

II- Les facteurs d'une mauvaise réponse :

1-Facteurs patients dépendants :

- Les néo vaisseaux profonds.
- Les néo vaisseaux de grand diamètre.
- Les néo vaisseaux loin du limbe.
- Les néo vaisseaux chroniques.
- Les néo vaisseaux secondaires à une kératite herpétique, compliquant un rejet de greffe, un ulcère trophique de la cornée, ou suite à une brûlure chimique.
- L'insuffisance limbique.

2- Facteurs traitement dépendants :

- Une dose inférieure ou égale à 1.25mg.
- Un traitement restauré tardivement.



CONCLUSION

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

Le rôle du VEGF dans la physiopathologie de la néo vascularisation cornéenne a été démontré dans des modèles expérimentaux et humains.

Le bevacizumab est un anti VEGF qui a prouvé son efficacité dans la réduction de la néo vascularisation cornéenne.

Les meilleurs répondants sont représentés par le groupe porteur de néo vaisseaux fins, superficiels, récents, d'étiologie autre que l'herpès ou la brûlure chimique, avec un bon état du limbe.

L'effet du bevacizumab dépend de plusieurs facteurs .Il dépend de l'étiologie de la néo vascularisation cornéenne, du type et de la chronicité de cette dernière, de la dose et le nombre de injections.

La régression de la néo vascularisation peut être totale, comme elle peut être partielle ou même transitoire.

La réduction de la néo vascularisation cornéenne s'est produite à des degrés différents selon chaque patient, mais le bevacizumab sous-conjonctivale est resté bien toléré par tous les sujets.

Les injections sous-conjonctivales de bévacizumab n'ont pas aboutit à une amélioration considérable de l'acuité visuelle.

Des complications peuvent survenir après l'injections sous conjonctivale du bévacizumab. L'ulcère de cornée étant la plus redoutable, elle peut survenir après un délai variable de l'injection. Une surveillance régulière et une éducation du patient sont nécessaires, permettant de la diagnostiquer et de la traiter précocement. L'arrêt des injections n'est pas obligatoire.

La régression significative de la néo vascularisation suite aux injections a permis d'améliorer le pronostic des kératoplasties en protégeant le greffon contre le rejet.

Le bevacizumab administré en sous conjonctival est un traitement efficace et bien toléré pour traiter la néo vascularisation cornéenne.

Annexe

Fiche d'exploitation

Injection sous-conjonctivale du bevacizumab: expérience du service d'ophtalmologie,

CHU Mohamed VI

Identité :

- Nom et prénom:
- N° de la fiche :
- Age :
- sexe :
- Etiologie de la néo vascularisation:
- statut civil :
- N tel :
- Adresse :
- ATCDS : non oui si oui préciser
- Prise médicamenteuse : non oui si oui préciser

Examen initial :

1-Examen général :

- TA

2-Examen ophtalmologique :

Œil droit

œil gauche

- Acuité visuelle
- Tonus oculaire
- Autre

3-Examen de la néovascularisation cornéenne

Œil droit

œil gauche

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

- Extension
- Centricité
- Densité
- Pourcentage de la cornée

4-Protocole thérapeutique :

	Date d'injection	Site d'injection	Incidents peropératoires	Traitements associés
1 ^{ère} injection				
2 ^{ème} injection				
3 ^{ème} injection				
4 ^{ème} injection				

Evolution :

	J7	J30	J60	J90	J120	J160	J200
TA							
AV							
TO							
Extension							
Centricité							
Diameter du néo vaisseaux							
Effets secondaires							



RESUMES

Résumé

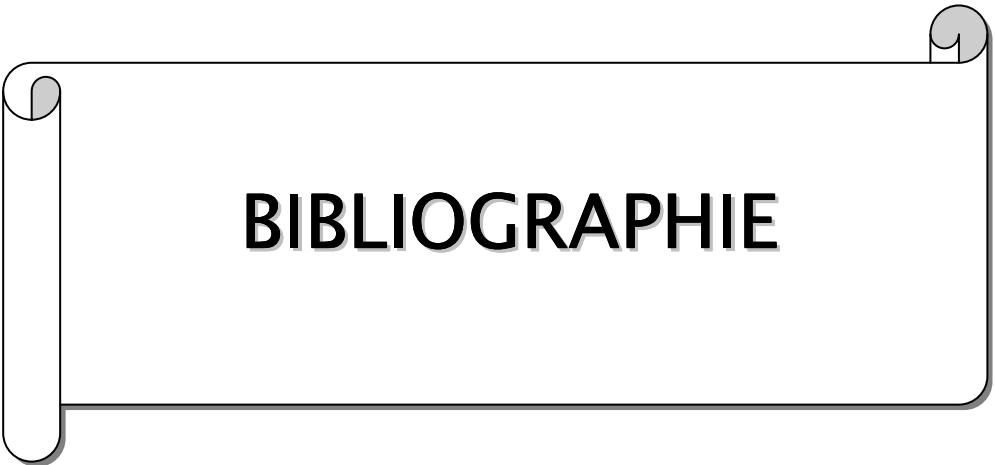
La néo vascularisation cornéenne est un état pathologique qui peut entraîner une réduction de la transparence cornéenne et engendrer une baisse sévère de l'acuité visuelle. Elle réduit aussi le privilège immunologique de la cornée en altérant sévèrement les résultats d'une kératoplastie. Le but de notre travail est de décrire l'efficacité et la tolérance des injections sous-conjonctivales de bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne. Les patients inclus dans notre étude sont colligés au service d'ophtalmologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 1 an, entre septembre 2010 et septembre 2011 avec un recul moyen de 5 mois. 22 yeux de 22 patients sont inclus. L'âge moyen des patients au moment du début du traitement est de 39.64 ans. La néo vascularisation superficielle est pure dans 46% des cas, et mixte dans 54% des cas. La dose injectée du bévacizumab (25 mg/mL) est de 0,1 ml. Le nombre d'injections est compris entre une et trois. La réponse est bonne dans 91 % des cas, et mauvaise dans 9 % des cas .les principaux facteurs qui influencent la réponse de la néo vascularisation sont le type et la chronicité et l'étiologie de cette dernière, l'état du limbe cornéen, ainsi que la dose injectée. Les effets secondaires locaux sont absents dans 86.4% des cas, l'hémorragie sous conjonctivale a été présente dans 9 % des cas, et un cas d'ulcère de cornée a été marqué ayant bien évolué sous traitement. Aucun effet secondaire d'ordre systémique n'a été noté. Le bévacizumab en injection sous-conjonctivale paraît être un moyen thérapeutique efficace et bien toléré dans la prise en charge de la néo vascularisation cornéenne. Il permet de diminuer les risques du rejet d'une éventuelle greffe de cornée.

Summary

Corneal neo vascularization is a medical condition that may lead to reduced corneal transparency and lead to severe loss of visual acuity. It reduces also the immune privilege of the cornea severely altering the results of keratoplasty. The goal of our study is to describe the efficacy and safety of sub conjunctival injections of bevacizumab in the treatment of corneal neo vascularization. Patients in this study were collected at the ophthalmology department at CHU Mohamed VI Marrakech over a period of one year, between September 2010 and September 2011 with a decline of 5 months. The criteria of this study were parameters biomicroscopy of corneal neo vascularization represented the extension, the centricity and depth of neo vascularization and visual acuity, and the occurrence of local and systemic side effects. 22 eyes of 22 patients were included. The average age of patients at the time of initiation of treatment was 40 years. The type of neo vascularization was pure superficial in 46% and mixed in 54 % of cases. Bevacizumab (25 mg / mL) was injected in subconjunctival after topical anesthesia, in a dose of 0.1 ml. The result was successful in 91% of cases and failed in 9% of cases. Side effects were absent in 86.4% of cases, conjunctival hemorrhage was present in 9 % and one case of corneal ulcer. No systemic side effects were scored. The main factors influencing the result are the type the age and etiology of the neovascularization, the state of the limbus, and the injected dose. Bevacizumab in subconjunctival injection appears to be a therapeutic effective and well tolerated in the treatment of corneal neo vascularization. It reduces the corneal neo vascularization, and the risk of rejection of a corneal transplant.

ملخص

الأوعية الدموية في القرنية قد تؤدي إلى خفض شفافية القرنية و إلى فقدان شديد في البصر. كذلك يقلل من الامتياز المناعي للقرنية وبالتالي نتائج زرع القرنية، والهدف لدينا من هذه الدراسة هو وصف فعالية وسلامة الحقن تحت الملتحمة من بيفاسيزوماب في علاج الأوعية الدموية للقرنية. تم جمع المرضى في هذه الدراسة في قسم طب العيون في مراكش المستشفى الجامعي محمد السادس خلال فترة سنة واحدة، بين سبتمبر 2010 وسبتمبر 2011. كانت مدة المتابعة 5 أشهر، وشملت معايير الدراسة الفحص المجهري لاتساع الأوعية الدموية للقرنية وعمق اتساع الأوعية الدموية وحدة البصر وحدوث آثار جانبية محلية أو نظمية. وقد أدرجت 22 عين ل 22 مريضا. وكان متوسط عمر المرضى عند بدء العلاج 40 عاما. علما أن هذا النوع من اتساع الأوعية الدموية كان سطحي في (46%) ومتخلط في (54%). تم حقن بيفاسيزوماب (25ملغ/مل) بجرعة 0.1 مل. وكان عدد الحقن ما بين واحد وثلاثة. كانت الاستجابة ناجحة في 91% من الحالات، ولم تكن جيدة في 9% من الحالات لم يكن هناك آثار جانبية محلية في 86.4% من الحالات، وكان نزف الملتحمة من الآثار الجانبية في 9% وقرحة القرنية في 1.1% الحالات ولم يبلغ عن أي آثار جانبية نظمية، وتمثل العوامل الرئيسية التي تؤثر على استجابة اتساع الأوعية الدموية هي نوع وعمر، وسببات هذه الأخيرة، وجرعة الحقن. بيفاسيزوماب في حقن تحت الملتحمة على ما يبدو علاج فعال لاتساع الأوعية الدموية القرنية. وبالتالي يقلل من خطر رفض عملية زرع القرنية.



BIBLIOGRAPHIE

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

1.Claude Raynaud,Pierre Bonicel, Danièle Rigal

Anatomie de la cornée

Ophthalmologie, 1996. 21-003-A-10.

2.Cursiefen,C.,et al

Inhibition of hemangiogenesis and lymphangiogenesis after normal-risk corneal transplantation by neutralizing VEGF promotes graft survival .

Invest ophtalmol Vis Sci,2004.45(8):p.2666-73.

3.Papathanassiou ,M.,et al.

Inhibition of corneal neovascularization by subconjontival bevacizumab in animal model.

Am J Ophthalmol,2008.145(3):p.424-431.

4.Hosseini,H.,et al .

Bevacizumab inhibitis corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis.

Clin Experiment Ophthalmol ,2007.35(8):p.745-8

5.Bachmann,B.O.,et al.

Promotion of graft survival by vascular endothelial growth factor a neutralization after high-risk corneal transplantation.

Arch Ophthalmol ,2008.126(1):p.71-7.

6.Cogan,D.G.

Vascularizationof the cornea;ats experimental induction by small lesions and a new theory of its pathogenesis .

Arch Ophthal ,1949.41(4):p.406-16.

7.Schanzlin,D.J.,R.J.Cyrr, and M.H.Friedlanender.

Histopathology of corneal neovasularization.

Arch Ophthalmol,1983.101(3):p.472-4.

8.Fromer,C.H.and G.K.Klinthworth.

An evaluation of the role of leukocytes in the pathogenesis of experimentally induced corneal vascularization .

Am J Pathol ,1975.81(3):p.531-44.

9.Schlotzer-Schrehardt,U.and F.E.Kruse,

Identification and characterization of limbal stem cells.

Exp Eye Res,2005.81(3):p.247-64.

10.Huang ,A.J. and S.C.Tseng

Corneal epithelial wound healin in the absence of limbal epithelium.

Invest ophtalmol Vis Sci,1991.32(1):p.96-105.

11.O'Reilly ,M.S.,et al .

Endostatin : an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth.

Cell ,1997.88(2):p.277-84.

12.Meyer,C .,L.Notari, and S.P.Becerra

Mapping the type I collagen-binding site on pigment epithelium-derived factor.Implications for its antiangiogenic activity.

JBiol Chem ,2002.277(47):p.45400-7.

13.Ambati ,B.K.,et al .

Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor1.

Nature,2006.443(7114):p.993-7.

14.Gabison,E.,et al .

Anti-angiogénique role of angiostatine during corneal wound healing *Exp Eye Res,2004.78(3) :p.579-89.*

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

15.Azar,D.T.

Corneal angiogenic privilege :angiogenic et antiangiogenic factors in Corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing .

Trans Am Ophthalmol Soc, 2006.104:p.264-302.

16.Soubrane,G.,et al .

Binding of basic fibroblast growth factor to normal and neovascularized rabbit cornea.

Invest Ophthalmol Vis Sci ,1990.31(2):p.323-33.

17.Jonas,J.B and M.Neumaier

Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in exudative age-related macular degeneration and diffuse diabetic macular edema.

Ophthalmic Res,2007.39(3):p. 139-42.

18.Pepper ,M.S.

Extracellular proteolysis and angiogenesis.

Thromb Haemost ,2011.86(1):p346-55.

19.Funatsu,H.,et al.

Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema.

Ophthalmology,2006.113(2):p.294-301.

20.Kaminski,M.and G.Kaminska

Inhibition of lymphocyte-induced angiogenesis by enzymatically isolated rabbit cornea cells.

Arch Immunol Ther Exp(Warsz),1978.26(1-6):p. 1079-82.

21.MA,D.H.,et al.

Inhibition of vascular endothelial cell morphogenesis in cultures by limbal epithelial cells.

Invest Ophthalmol Vis Sci,1999.40(8):p1822-8.

22.Eliason,J.A.and J.P.Elliott.

Proliferation of vascular endothelial cells stimulated in vitro by corneal epithelium.

Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999.40(8):p.1963-9.

23.Nakayasu,K.,et al.

Formation of capillary -like tubes by vascular endothelial cells cocultivated with keratocytes

Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992.33(11):p.3050-7.

24.Cursiefen,C.,M.Kulchel, and G.O.Naumann,

Angiogenesis in corneal diseases :histopathologic evaluation of 254 human corneal buttons with *neovascularization*.

cornea, 1998.17(6):p.611-3.

25.Dana ,M.R.,et al.

Corneal neovascularization after penetrating keratoplasty.

Cornea, 1995.14(6):p604-9.

26.Madigan,M.C.,et al.

Ultrastructural features of contact lens-induced deep corneal neovascularization and associated stromal leukocytes.

Cornea, 1990.9(2):p.144-51.

27.Kubis,N.and B.I.Levy.

Vasculogenesis and angiogenesis:molecular and cellular controls.part I:growth factors.

Morphologie, 2003.87(276):p.23-30.

28.Michaelson,I.C.

Vascular morphogenesis in the retina of the cat.

J Anat, 1948.82(Pt3):p.167-174 .

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

29.Senger,D.R.,et al.

Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid.
Science, 1983.219(4587):p.983-5.

30.Ferrara,N and W.J.Henzel

Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells.

Biochem Biophys Res Commun, 1989.161(2):p.851-8.

31.Ferrara,N.,H.P.Gerber ,and J.Le Couter.

The biology of VEGF and its receptors.

Nat Med,2003.9(6):p.669-76.

32.Ding,X.M.,et al.

Neuroprotective effect of exogenous endothelial growth factor on rat spinal cord neurons in vitro hypoxia.

Chin Med J(Engel),2005.118(19):p. 1644-50.

33.Leung DW ,C.G.,Kuang WJ,et al.

Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen.

Science, 1989.246:p. 1306-9.

34.Keyt BA,B.L.,Nguen HV,et al.

The carboxyl -terminal domain (111-165)of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency.

J Biol Chem,1996.271:p7788-95.

35.Aiello,L.P.,et al .

Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders.

N Engl J Med ,1994.331(22):p1480-7.

36.Partanen,T.A.,et al.

VEGF-C and VEGF-D expression in neuroendocrine cells and their receptor,VEGFR-3,in fenestrated blood vessels in human tissues.

Faseb J,2000.14(13):p.2087-96.

37.Valtola,R.,et al .

VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer.

Am J Pathol ,1999.154(5):p.1381-90.

38.Ferrara ,N.,et al.

Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene .

Nature, 1996.380(6573):p.439-42.

39.Kitamoto,Y.,H.Tokunaga, and K.Tomita .

Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development: glomerulogenesis and nephrogenesis.

J Clin invest ,1997.99(10):p.2351-7.

40.Philips ,H.S., et al.

Vascular endothelial growth factor is expressed in rat corpus luteum.

Endocrinology,1990.127(2):p.965-7.

41.Zelzer,E.,et al.

Skeletal defects in VEGF(120/120)mice reveal multiple roles for VEGF in skeletogenesis

Development,2002.129(8):p. 1893-904.

42.Ferrara ,N and T.David-Smyth.

The biology vascular endothelial growth factor.

Endocr Rev,1997.18(1):p.20-31.

43.Gerber,H.P.,et al and N.Ferrara.

The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis.

J Mol Med, 2003.81(1):p.20-31.

44.Dvorak,H.F.,et al.

Vascular permeability / vascular endothelial growth factor,microvascular hyperpermeability, and angiogenesis .

Am J Pathol, 1995. 146(5):p. 1029-39.

45.Kovacs,Z.,et al.

VEGF and flt.Expression time kinetics in rat brain infarct.

Stroke, 1996.27(10):p. 1865-72;discussion 1872-3.

46.Maynard ,S.Et al.

Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids.

J Clin Invest, 1996.98(2):p. 482-9.

47.Maynard,S.E.,et al.

Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase1 may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia.

J Clin Invest, 2003. 111(5):p. 649-58.

48.Lopez,P.F .,et al.

Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes.

Invest ophtalmol Vis Sci, 1996.37(5):p.855-68.

49.Tolentino,M.J.,et al.

Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate.

Arch Ophtalmol,1996.114(8):p.964-70.

50.Mastyugin, V.,et al.

Corneal epithelial VEGF and cytochrome P450 4B1 expression in a rabbit model of closed eye contact lens wear.

Curr Eye Res ,2001.23(1):p.1-10.

51.Kim,K.J.,et al.

Inhibition of vascular endothelial growth factor -induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo.

Nature, 1993.362(6423):p.841-4.

52.Kaiser,P.K.,et al.

Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration :subgroup analysis of first-year anchor result.

Am J Ophtalmol,2007.144(6) :p.850-857.

53. Gerten G.

Bevacizumab (Avastin) and argon laser to treat neovascularization in corneal transplant surgery.

Cornea. 2008;27:1195-1199.

54.Ziemssen,F.,S.Grisanti, and K.U.Bartz-Schmidt.

The international intravitreal bevacizumab safety survey.

Br J Ophtalmolo,2006.90(11):p.164-4.

55.Bakri,S.J.,et al.

Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model.

Am J Ophtalmol,2006.142(1) :p. 162-4.

56.Kernt,M.,et al.

Bevacizumab is not toxic to human anterior-and posterior-segment cultured cells.

Ophthalmologe,2007.104(11):p.965-71.

57.Weijtens,O.,et al.

Dexametasone concentration in the subretinal fluid after a subconjunctival injection , peribulber injection ,or an oral dose.

Ophthalmology,2000.107(10):p.1932-8.

58.Taylor,P.B.,E.M.Burd and K.F.Tabbara.

Corneal and intraocular penetration of topical and subconjunctival fusidic acid.

Br J Ophthalmol, 1987.71(8):p.598-601.

59.Erdurmus M, Y. Totan.

Bévacizumab pour la néovascularisation cornéenne sous-conjonctivale.

Graefes Clin Exp Ophthalmol Arc. 2007; 245:1577-9

60. Roberta P A Manzano, Gholam A Peyman, Palwasha Khan.

Inhibition of experimental corneal neovascularisation by bevacizumab (Avastin)

Br J Ophthalmol. 2007 June; 91(6): 804-807.

61.Bahar I, I Kaiserman, McAllum P, D Rootman, Slomovic A.

Subconjunctival Bevacizumab Injection for Corneal Neovascularization in Recurrent Pterygium.

Curr Res yeux. 2008; 33:23-8.

62.Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, P Hamrah, Jurkunas UV, Pineda R,, 2e Pavan-Langston D, Dana R.

Topique bevacizumab dans le traitement de la néovascularisation de la cornée: résultats d'une étude prospective, ouverte, non comparative d'études.

Arc Ophthalmol. 2009; 127:381-9.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

63.Jacobs DS, Lim M, Carrasquillo KG, Rosenthal.

Bévacizumab dans la néovascularisation cornéenne.

Ophthalmologie. 2009; 116:592-3.

64.Mackenzie, SE, Tucker WR, Poole TR.

Le bevacizumab (Avastin) pour la néovascularisation cornéenne.

Cornée. 2009; 28:246-7.

65.Xue ML, Thakur A, M. Willcox.

Macrophage Inflammatory Protein-2 et facteur de croissance vasculaire endothérial réguler néovascularisation cornéenne induite par l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* chez la souris.

Immunol Cell Biol. 2002; 80:323-7.

66.Hsiao-Sang Chu, Fung-Rong Hu, Chung-May Yang, Po-Ting Yeh, Yan-Ming Chen.

Subconjunctival Injection of Bevacizumab in the Treatment of Corneal Neovascularization Associated With Lipid Deposition.

Cornea 2011;30:60-66

67.En-Cheon You, In-Seong Kang,Seung-Hyun Lee and Kyung-Chul Yoon

Therapeutic effect of subconjunctival injection of bevacizumab in the treatment of Corneal Neovascularization

Acta Ophthalmol. 2009; 87: 653-658

68.J. Gueudry, F. Richez, B. Tougeron-Brousseau, O. Genevois, M. Muraine.

Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization .

jfo.2010.07.007

69. Priyanka P. Doctor, (Ophth.), Pooja V. Bhat, and C. Stephen Foster.

Subconjunctival Bevacizumab for Corneal Neovascularization .

Cornea 2008;27:992-995

Les injections sous conjonctivales du bevacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

70.Wei-Li Chen, PhD, Yan-Ming Chen, Hsiao-Sang Chu, Ying-Han Lin, MS, Tzu-Yun Tsai, and Fung-Rong Hu .

Bevacizumab for the Treatment of Corneal Neovascularization

Cornea 2009;28(Suppl. 1):S26-S30

71.Richard J. Symes, MRCOphth and Thomas R. G. Poole, FRCOphth.

Corneal Graft Surgery Combined with Subconjunctival Bevacizumab (Avastin).

Cornea 2010;29:691-693

72.Petja Ivanova Vassileva and al.

Avastin use in high risk corneal transplantation.

Arch Clin Exp Ophthalmol (2009) 247:1701-1706

73.Yuksel Totan.

Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization.

Arch Clin Exp Ophthalmol (2007) 245:1577-1579

74.Kang. I, S.Lee, S.H. et Yoon.

L'effet thérapeutique de l'injection sous-conjonctivale de bevacizumab dans le traitement de la néovascularisation de la cornée.

Acta Ophthalmologica 2008, 87: 653-658.

75. Mohammad H. Dastjerdi, MD; Khalid M. Al-Arfaj, MD; Nambi Nallasamy, BA; Pedram Hamrah, Ula V. Jurkunas, MD; et al.

Topical Bevacizumab in the Treatment of Corneal Neovascularization

cornée Study 2009; 127 (4) :381-389.

76.Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT

Néovascularisation de la cornée.

Curr Opin Ophthalmol. 2001; 12 (4) :242-249.

77.Felix Bock & Yanyan König & al

Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2008) 246:281–284

78.Crum R, Szabo S, Folkman J.

A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment.

Science. 1985;230:1375–1378.

79.Haynes WL, Proia AD, Klintworth GK.

Effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism on corneal neovascularization in the rat.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30:1588–1593.

80.Verbey NL, van Haeringen NJ, de Jong PT.

Modulation of immunogenic keratitis in rabbits by topical administration of inhibitors of lipoxygenase and cyclooxygenase.

Curr Eye Res. 1988;7:361–368.

81.Joussen AM, Kruse FE, Volcker HE, et al.

Topical application of methotrexate for inhibition of corneal angiogenesis.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999;237:920–927.

82.Lipman RM, Epstein RJ, Hendricks RL.

Suppression of corneal neovascularization with cyclosporine.

Arch Ophthalmol. 1992;110: 405–407.

83.DAmato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al.

Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis.

Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91:4082–4085.

84. Benelli U, Bocci G, Danesi R, et al.

The heparan sulfate suleparoide inhibits rat corneal angiogenesis and in vitro neo vascularization.

Exp Eye Res. 1998;67:133-142

85. Petja Ivanova Vassileva & al.

Avastin use in high risk corneal transplantation

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2009) 247:1701-1706

86. Koenig Y, Bock F, Horn F, Kruse F, Straub K, Cursiefen C., & al.

Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin) eye drops against corneal neovascularization.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:1375-82.

87. Hashemian MN, Z-Mehrjardi H, Moghimi S, Tahvildari M, Mojazi-Amiri H .

Prevention of corneal neovascularization: comparison of different doses of subconjunctival bevacizumab with its topical form in experimental rats.

Ophthalmic Res. 2011;46:50-4.

88. Kim SW, Ha BJ, Kim EK, Tchah H, Kim TI .

The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization.

Ophthalmology. 2008;115:e33-8.

89. Uy HS, Chan PS, Ang RE.

Topical bevacizumab and ocular surface neovascularization in patients with Stevens-Johnson syndrome.

Cornea 2008;27:70—3.

90. DeStafeno JJ, Kim T.

Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization.

Arch Ophthalmol 2007;125:834-6.

Les injections sous conjonctivales du bévacizumab dans le traitement de la néo vascularisation cornéenne.

91. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, Hamrah P, Jurkunas UV, Pineda 2nd R, et al.

Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study.

Arch Ophthalmol 2009;127:381-9.

92. Bock F, Konig Y, Kruse F, Baier M, Cursiefen C.

Bevacizumab (Avastin) eye drops inhibit corneal neovascularization.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246:281-4.

93. Koenig Y, Bock F, Horn F, Kruse F, Straub K, Cursiefen

C. Short- and long-term safety profile and efficacy of topical bevacizumab (Avastin((R))) eye drops against corneal neovascularization.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:1375-82.

94. Hurmeric V, Mumcuoglu T, Edurman C, et al.

Effect of subconjunctival bevacizumab (Avastin) on experimental corneal neovascularization in guinea pigs.

Cornea. 2007;27:357-362.

95. Hosseini H, Nejabat M, Mehryar M, et al.

Bevacizumab inhibits corneal neovascularization in an alkali burn induced model of corneal angiogenesis.

Clin Exp Ophthalmol. 2007;35:745-748.

96. Papathanassiou M, Theodossiadis P, Liarakos V, et al.

Inhibition of corneal neovascularization by subconjunctival bevacizumab in an animal model.

Am J Ophthalmol. 2008;145:424-431.

97. Kim T, Kim S, Kim S, et al.

Inhibition of experimental corneal neovascularization by using subconjunctival injection of bevacizumab(Avastin).

Cornea. 2008;27:349-352.

98. Harooni H, Reddy V, Root T, et al.

Bevacizumab for graft rejection.

ophthalmology. 2007;114:1950.

99. Edurmus M, Totan Y.

Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007;245:1577-1579.

100. Carrasco M.

Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization in herpetic stromal keratitis.

Cornea. 2008;27:743-745.

101. PP, Bhat PV, Foster CS.

Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization.

Cornea 2008;27:992-5.

102. Young Sang Han & Ji Eun Lee & Ji Won Jung & Jong Soo Lee.

Inhibitory effects of bevacizumab on angiogenesis and corneal neovascularization.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2009) 247:541-548.

103. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, Rootman D, Slomovic A.

Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization.

Cornea 2008;27:142-7.

104. Awadein A.

Subconjunctival bevacizumab for vascularized rejected corneal grafts.

J Cataract Refract Surg. 2007;33:1991-1993.

105. Qian C, Bahar I, Levinger E, et al.

Combined use of superficial keratectomy and subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization.

Cornea. 2008;27:1090-1092.

106. Qian CX, Bahar I, Levinger E, Rootman D

Combined use of superficial keratectomy and subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization.

Cornea 2008 Oct; 27(9):1090-2.

107. Georg Gerten, MD

Bevacizumab (Avastin) and Argon Laser to Treat Neovascularization in Corneal Transplant Surgery.

Cornea 2008;27:1195-1199

108. In-Cheon You, Seong-Kyu Im, Seung-Hyun Lee, Kyung-Chul Yoon.

Photodynamic Therapy With Verteporfin Combined With Subconjunctival Injection of Bevacizumab for Corneal Neovascularization.

Cornea 2011;30:30-33

قسم الطبيبي

أَقْسِمْ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حِيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ وَالْأَحَوَالِ بَادِلًا وَسُعِيَ
فِي اسْتِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَالِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلًا رَعَايَتِي الطَّبِيعِيَّةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالْطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابَرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخَرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لَأَدَاهُ.

وَأَنْ أُوقَرَ مِنْ عَلَمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغِرَنِي، وَأَكُونَ أَخَا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيعِيَّةِ
مُتَعَاوِنِيَّنَ عَلَى الْبَرِّ وَالْتَّقْوِيَّةِ.

وَأَنْ تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقٌ إِيمَانِيٌّ فِي سِرِّيِّ وَعَلَانِيَّتِيِّ، نَقِيَّةٌ مِمَّا يُشَيِّنُهَا تَجَاهَ اللَّهِ
وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



جامعة القاضي عياض
كلية الطب والصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 94

سنة 2012

بيفاسيزوماب تحت الملتحمة لعلاج الأوعية الدموية في القرنية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2012
من طرف

الآنسة سارة العدراوي

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس مراكش

المزدادة في 28 ديسمبر 1984 بطرابلس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

تحت الملتحمة - الأوعية الدموية - بيفاسيزوماب - رفض.

اللجنة

الرئيس

السيد س. أيت بن علي

السيد

أستاذ في طب وجراحة الأعصاب

السيد ع. متوك

السيد

أستاذ في طب أمراض العيون

السيد ع. راجي

السيد

أستاذ في طب أمراض الأنف و الحنجرة

السيدة ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في طب الأمراض الباطنية

السيد ط. باها علي

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض العيون

الحكام