



HAL
open science

Injection intravitréenne de bevacizumab pour prévenir la prolifération vitréorétinienne post opératoire chez les patients à haut risque identifiés par tyndallomètre laser

Marie Gahon

► To cite this version:

Marie Gahon. Injection intravitréenne de bevacizumab pour prévenir la prolifération vitréorétinienne post opératoire chez les patients à haut risque identifiés par tyndallomètre laser. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042811

HAL Id: hal-04042811

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042811>

Submitted on 23 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2022

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Ophtalmologie

Par

Marie GAHON

Le 8 avril 2022

**Injection intravitréenne de bevacizumab pour prévenir la
prolifération vitréorétinienne post opératoire chez les patients à
haut risque identifiés par tyndallomètre laser.**

Membres du jury :

M. le Professeur Jean-Baptiste CONART	Président du Jury et Directeur de Thèse
M. le Professeur Jean-Paul BERROD	Juge
Mme le Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ	Juge
Mme le Docteur Mathilde BERTRAND	Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ DE
MÉDECINE / MAÏEUTIQUE /
MÉTIERES DE LA SANTÉ à NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES-PASS : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE – Jean-Pierre KAHN – Alain LE FAOU - Thierry MAY - Patrick NETTER - François PLENAT - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT – Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD – Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR – Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL

3° sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4° sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3° sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5° sous-section : (Médecine d'urgence)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4° sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section :

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ – Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître, Président du Jury et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste CONART

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Ophtalmologie

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et nous vous remercions pour la confiance accordée en nous livrant ce travail.

Vos connaissances médicales, votre dextérité chirurgicale et votre grande amabilité et bonté envers les patients sont pour nous des exemples.

Nous sommes reconnaissants de la bienveillance dont vous faites preuve à notre égard et espérons que ce travail répond à vos attentes.

Recevez l'expression de notre sincère gratitude ainsi que le témoignage de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Paul BERROD

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Ophtalmologie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en participant à ce jury et en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions pour vos précieux enseignements et votre grande expérience aussi bien médicale que chirurgicale. Votre bienveillance et votre grande humanité envers les patients sont pour nous exemplaires.

Soyez assuré de notre profonde admiration et veuillez recevoir l'expression de notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame la Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Ophtalmologie

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury et d'accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions pour la richesse de votre enseignement au cours de vos consultations.

Vos connaissances médicales, votre rigueur et votre implication pour vos patients sont pour nous des modèles.

Nous vous témoignons notre reconnaissance la plus sincère et notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Mathilde BERTRAND

Praticien Hospitalier d'Ophtalmologie

Vous nous honorez en acceptant de participer à ce jury et de juger notre travail.

Vos connaissances médicales, votre expérience chirurgicale ainsi que votre dévouement pour vos patients sont pour nous des exemples.

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants de votre disponibilité et de la bienveillance dont vous faites preuve à notre égard.

Veillez recevoir nos remerciements les plus sincères ainsi que notre plus profond respect.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU SUJET.....	17
1. ANATOMIE.....	17
1.1 LE GLOBE OCULAIRE.....	17
1.2 LA RETINE.....	18
1.3 LA BARRIERE HEMATO RETINIENNE.....	19
2. LE DECOLLEMENT DE RETINE.....	19
2.1 DEFINITION.....	19
2.2 EPIDEMIOLOGIE.....	19
2.3 DIAGNOSTIC.....	20
2.4 PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE.....	21
3. LA PROLIFERATION VITREORETINIENNE.....	23
3.1 DEFINITION.....	23
3.2 CLASSIFICATION.....	23
3.3 FACTEURS DE RISQUE.....	24
3.4 TRAITEMENT.....	24
4. JUSTIFICATION DU SUJET.....	25
5. REFERENCES DE LA PREMIERE PARTIE.....	26
DEUXIEME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL.....	31
ABSTRACT.....	32
INTRODUCTION.....	33
METHODS.....	34
Patients and study design.....	34
Surgical technique.....	35
Pre-, per- and postoperative data.....	36
Main outcome measures.....	36
Statistical analysis.....	36

RESULTS.....	37
Baseline characteristics and peroperative data.....	37
Main outcome measure.....	38
Secondary outcomes.....	38
DISCUSSION.....	39
ANNEXES.....	42
REFERENCES.....	44
TROISIEME PARTIE : CONCLUSION - PERSPECTIVES.....	48

LISTE DES ABREVIATIONS

BCVA : best corrected visual acuity

C2F6 : hexafluoroethane

C3F8 : perfluoropropane

CME : cystoid macular edema

ERM : epiretinal membrane

ILM : internal limiting membrane

logMAR : logarithm of the minimum angle of resolution

SD-OCT : spectral domain - optical coherence tomography

PDGF : platelet-derived growth factor

PDGFR α : platelet-derived growth factor receptor alpha

PFCL : perfluorocarbon liquid

PPV : pars plana vitrectomy

PVR : proliferative vitreoretinopathy

RD : retinal detachment

RPE : retinal pigment epithelium

RRD : rhegmatogenous retinal detachment

SD : standard deviation

SF6 : sulfur hexafluoride

VEGF : vacular endothelial growth factor

PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU SUJET

1. ANATOMIE

1.1 LE GLOBE OCULAIRE

On lui décrit classiquement un contenant, formé de trois enveloppes ou membranes, et un contenu, correspondant aux différents milieux transparents (1).

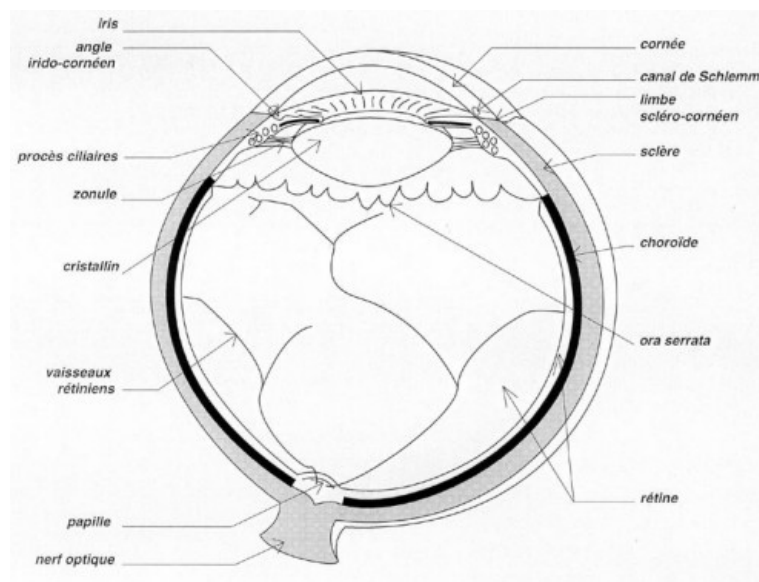


Figure 1 – Anatomie du globe oculaire

Le contenant du globe oculaire se compose ainsi de trois membranes. La membrane externe ou coque cornéosclérale, est constituée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la sclère, et prolongée en avant par la cornée transparente. La membrane intermédiaire ou uvée est constituée d'arrière en avant par : la choroïde (tissu vasculaire à l'origine de la vascularisation de la rétine), les corps ciliaires (zone où est sécrétée l'humeur aqueuse) et l'iris. Enfin, la membrane interne qui correspond à la rétine (1).

Le contenu du globe oculaire correspond aux trois milieux transparents permettant le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine. L'humeur aqueuse remplit la chambre antérieure et est formée en avant par la cornée et en arrière par l'iris. Le cristallin est une lentille biconvexe capable de se déformer et responsable ainsi du phénomène

d'accommodation (passage de la vision de loin à la vision de près). Enfin le vitré est un gel transparent qui remplit la chambre postérieure de l'œil (en arrière du cristallin) et tapisse la face interne de la rétine (1).

1.2 LA RETINE

La rétine est une fine tunique transparente qui laisse apparaître la vascularisation choroïdienne en arrière. C'est cette transparence qui donne son aspect rose orangé au fond d'œil. En cas de décollement ou très rapidement après la mort, elle devient blanchâtre. Elle s'étend de l'ora serrata en avant jusqu'au nerf optique (la papille) au pôle postérieur (2).

La macula correspond à la partie postérieure de la rétine et est divisée en plusieurs zones concentriques. Le centre de la macula aussi appelé fovéa est une zone d'environ 1,5mm de diamètre formant une dépression avec en son centre la fovéola. La fovéola et sa périphérie sont dépourvues de capillaires rétiens et forment ainsi la zone avasculaire centrale (2).

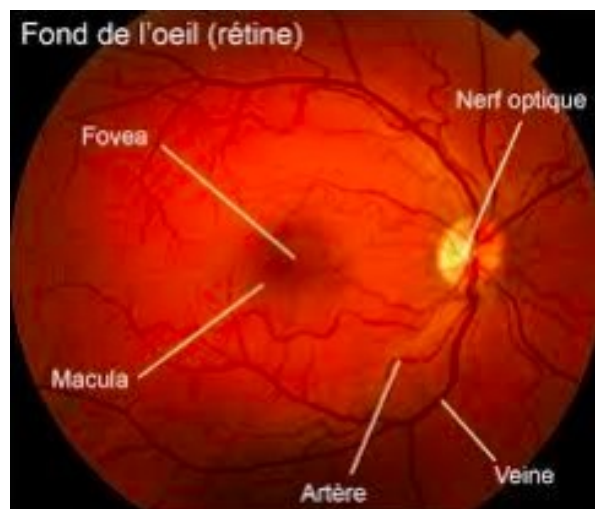


Figure 2 – Photo du pôle postérieur de la rétine

L'épaisseur rétinienne est inférieure à 500µm et varie en fonction de sa localisation : plus fine en extrême périphérie, elle s'épaissit progressivement jusqu'à l'aire maculaire où elle s'amincit de nouveau au niveau de la fovéa et de la fovéola, zone où elle est la plus fine (2).

La rétine est composée de deux tissus : la rétine neurosensorielle, permettant la conversion d'un signal lumineux en un influx nerveux, et l'épithélium pigmentaire. Il existe une zone de clivage entre ces deux tissus et c'est le lieu du décollement de rétine (2).

1.3 LA BARRIERE HEMATO-RETINIENNE

La barrière hémato rétinienne sépare la circulation sanguine du parenchyme rétinien, lui permettant ainsi des fonctions physiologiques telles que l'homéostasie et la protection rétinienne (3).

Elle est composée de deux parties : la barrière hémato rétinienne interne et la barrière hémato rétinienne externe (3).

Il s'agit d'une structure dynamique capable de changer sa perméabilité en fonction des besoins physiologiques. Dans des conditions pathologiques comme l'inflammation, l'hypoxie ou l'ischémie (comme c'est le cas dans le décollement de rétine par exemple), cette perméabilité est altérée (3).

2. LE DECOLLEMENT DE RETINE

2.1 DEFINITION

Le décollement de rétine est une affection potentiellement cécitante correspondant à la séparation de la rétine neurosensorielle de l'épithélium pigmentaire sous-jacent secondaire à l'accumulation de fluide dans l'espace sous rétinien. Les décollements de rétine peuvent être de trois types : rhégmato-gène, tractionnel et exsudatif (4).

Nous nous intéressons dans notre étude aux décollements de rétine rhégmato-gènes dont l'accumulation de liquide est due à des ouvertures rétiniennes. Il s'agit du type le plus fréquemment rencontré en pratique courante (4).

2.2 EPIDEMIOLOGIE

Le décollement de rétine est une pathologie rare contrairement aux déchirures rétiniennes ou au décollement du vitré qui sont relativement communs (5). Son incidence est de 17,9 cas pour 100 000 habitants (6).

Il affecte le plus souvent des patients âgés de 50 à 70 ans, avec un deuxième pic de fréquence beaucoup moins marqué entre 10 et 30 ans (4). On note également une légère prédominance masculine de cette pathologie (4). Le plus souvent unilatéral, la bilatéralité n'est toutefois pas exceptionnelle avec une fréquence d'environ 10% (7).

Les facteurs de risque de développer un décollement de rétine sont : la myopie (8), la présence de lésions de fragilité rétinienne (type dégénérescence palissadique) (9), les antécédents familiaux (10) et/ou personnels (11) de décollement de rétine, les antécédents de chirurgie oculaire (cataracte (12), vitrectomie (13)) et les contusions oculaires sévères (14).

2.3 DIAGNOSTIC

Les premiers signes cliniques sont les signes vitréens qui regroupent les myodésopsies (perception d'opacités dans le vitré), les phosphènes et photopsies (phénomènes lumineux en lien avec une traction sur la rétine mais non prédictifs de l'existence d'une déchirure) (4).

Les signes visuels rétiniens apparaissent typiquement quelques jours après les vitréens. Ils peuvent toutefois être initiaux si les vitréens n'ont pas été perçus. Ils correspondent à une amputation du champ visuel en lien avec le secteur rétinien décollé allant jusqu'à l'effondrement de l'acuité visuelle quand la macula est soulevée (4).

L'examen clinique d'un patient atteint d'un décollement de rétine comporte un interrogatoire détaillé précisant la date de survenue et l'évolution des symptômes ainsi que les antécédents du patient, une mesure de la pression intra oculaire, de l'acuité visuelle, un examen du segment antérieur de l'œil (permettant notamment d'étudier le statut cristallinien du patient) et surtout un examen biomicroscopique du fond d'œil à la lampe à fente après dilatation pupillaire (4).

La rétine décollée apparaît comme une membrane saillante, mobile avec les mouvements de l'œil, de couleur variable et ne permettant pas de voir la vascularisation

choroïdienne en transparence. L'examen du fond d'oeil permet de préciser la topographie du décollement, de rechercher les zones de déhiscence rétinienne (les règles de Lincoff permettent d'orienter cette recherche en fonction de la localisation du décollement de rétine) et d'évaluer le degré de prolifération vitréorétinienne (PVR) (4).

La réalisation d'un schéma d'Amsler-Dubois permet de synthétiser toutes ces informations même si cela tend à être remplacé par la réalisation de rétino-graphies ultra grand champ (4).

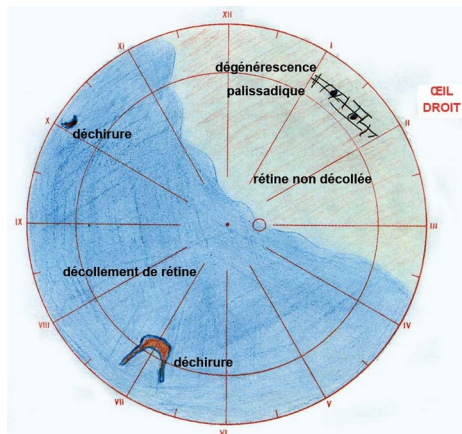


Figure 3 – Schéma d'Amsler-Dubois

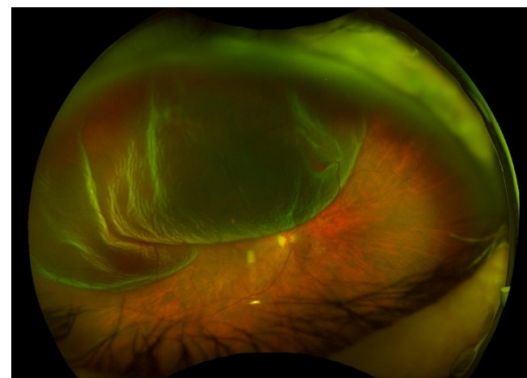


Figure 4 – Rétinophotographie ultra grand champ

L'examen clinique est en général complété par la réalisation d'une tomographie par cohérence optique (OCT) pour évaluer plus précisément le statut maculaire et l'aspect des couches rétinienne et éventuellement par une échographie en mode B si le fond d'oeil n'est pas accessible cliniquement (4).

2.4 PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Le traitement curatif du décollement de rétine est chirurgical. Le but de la chirurgie est de lever les tractions, de rétablir le contact entre la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire et de créer une cicatrice adhérente autour des déhiscences (4).

Pour ce faire, il existe deux techniques.

2.4.1 LA VOIE EXTERNE

Il s'agit de la cryoapplication avec indentation. Cette technique chirurgicale est plutôt utilisée chez les patients jeunes, phaqes, lorsque la déchirure est unique et de petite taille.

Elle consiste en un repérage de la déchirure par biomicroscopie avec lampe à fente sur un microscope opératoire, une ponction du liquide sous rétinien, une cryoapplication au niveau de la déchirure et enfin la mise en place d'une indentation sclérale suturée à l'extérieur de l'œil afin de créer une invagination permettant ainsi de rétablir le contact entre la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire (15).

2.4.2 LA VOIE INTERNE

Il s'agit de la vitrectomie. Cette technique est la plus utilisée et représente 80% des procédures. Nous nous sommes intéressés à cette technique pour notre étude (16).

Elle se réalise sous anesthésie locale péribulbaire. Le chirurgien réalise trois sclérotomies par voie transconjonctivale situées à 4mm du limbe à l'aide de trocars de 25 ou 23 gauges (0,5 ou 0,6mm). L'un des trocars est utilisé pour mettre en place un système d'infusion à l'intérieur de l'œil et ainsi de permettre le maintien d'un tonus constant pendant toute la durée de la procédure. Les deux autres trocars sont utilisés pour le passage des différents instruments chirurgicaux. Toute la chirurgie est réalisée sous un système contact d'observation grand angle (16).

La vitrectomie à proprement parler consiste en l'ablation de tout ou partie du vitré à l'aide d'un vitréotome. Il s'ensuit le repérage de la ou des déchirures. Une fois bien individualisées, un échange fluide-air est réalisé afin d'aspirer le liquide sous rétinien par les déhiscences (ou par la réalisation d'une rétinotomie si aucune déhiscence n'est retrouvée). Une fois la rétine réappliquée, les lésions retrouvées sont traitées soit par photocoagulation laser soit par cryothérapie. Un dernier échange air-gaz (SF6, C2F6 ou C3F8) ou air-silicone est ensuite réalisé afin d'assurer un tamponnement interne d'une durée adaptée en fonction des caractéristiques du décollement de rétine (16).

Enfin, les trocars sont retirés avec vérification de l'étanchéité des voies d'abord et si nécessaire suture par un fil résorbable 8.0 (16).

2.4.3 RESULTATS

Malgré les progrès chirurgicaux au fil des dernières décennies, le taux d'échec après chirurgie de décollement de rétine est de l'ordre de 5 à 10% des cas (17,18). La principale

cause d'échec est la formation de PVR qui apparaît dans 5 à 10% des cas et qui est responsable à elle seule de 75% des récives (19).

3. LA PROLIFERATION VITREORETINIENNE

3.1 DEFINITION

La PVR est un processus de cicatrisation pathologique complexe. L'étape initiale indispensable à sa formation est la déchirure de la rétine responsable d'une rupture de la barrière hémato rétinienne (20).

Cette rupture est à l'origine d'un influx de cytokines et de facteurs de croissance ainsi que du passage des cellules de l'épithélium pigmentaire dans le vitré. Une fois dans le vitré, ces cellules vont proliférer et adhérer entre elles et à la rétine, formant ainsi des membranes qui, en se contractant, vont causer de nouvelles déchirures et donc un nouveau décollement de rétine (20).

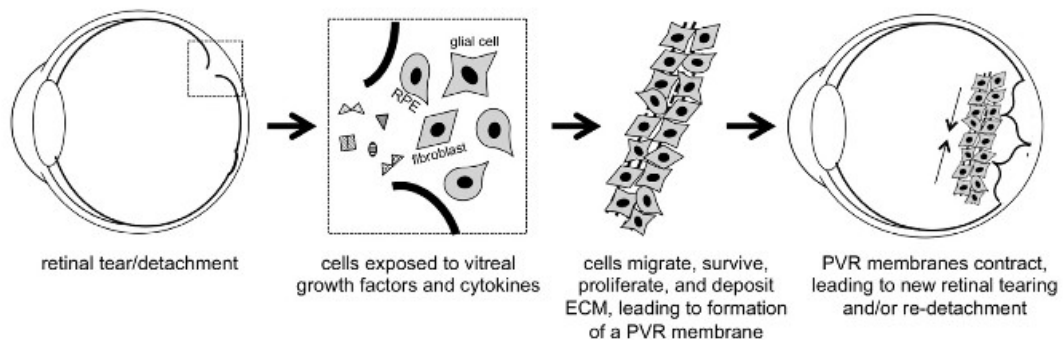


Figure 5 – Formation de la prolifération vitréorétinienne

3.2 CLASSIFICATION

La PVR se divise en trois grades de sévérité. Le grade A correspond à un amas de cellules pigmentées dans le vitré et/ou sur la rétine inférieure. Le grade B est caractérisé par un fin plissement de la surface rétinienne localisé, une rigidité rétinienne, une tortuosité vasculaire, des bords enroulés des déhiscences rétiniennes ou encore une mobilité du vitré diminuée. Enfin, le grade C correspond à l'apparition de plis rétiniens rigides (21).

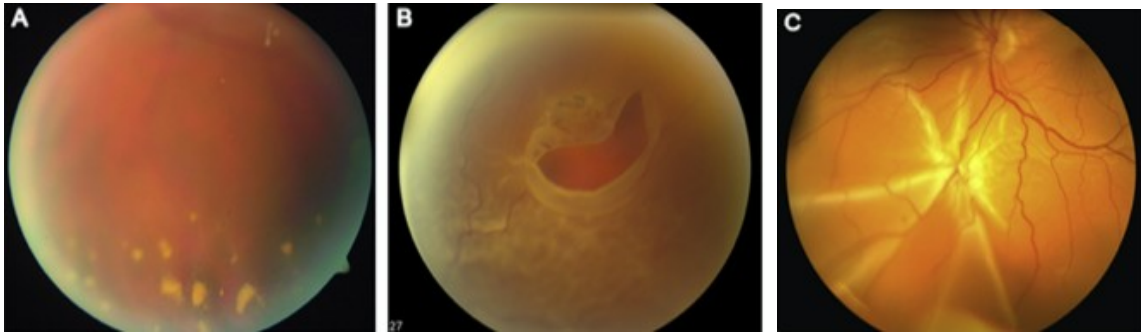


Figure 6 – Classification de la PVR

3.3 FACTEURS DE RISQUE

De nombreux facteurs de risque de formation de la PVR ont été identifiés au fil des années en fonction des caractéristiques du patient et du décollement de rétine. Il s'agit de l'aphakie, de la présence d'une hémorragie du vitré, d'un décollement choroïdien, d'une déchirure large ou de nombreuses déchirures, d'un décollement de rétine évoluant depuis longtemps ou très étendu (22–28).

3.4 TRAITEMENT

Actuellement, le traitement de la PVR est uniquement chirurgical et consiste en une vitrectomie avec dissection des membranes à l'aide d'instruments adaptés (29).

4. JUSTIFICATION DU SUJET

La prolifération vitréorétinienne est la principale cause de récurrence de décollement de rétine (19). Actuellement, son traitement est uniquement chirurgical. Il serait ainsi intéressant de trouver un traitement capable de prévenir la formation de la PVR afin de réduire le risque de récurrence en post opératoire.

De nombreuses études ont tenté de trouver des traitements complémentaires efficaces lors de la chirurgie comme le 5-FU, plus ou moins associé à de l'héparine, le daunorubicine, les rétinoïdes, le méthotrexate, les corticoïdes ou encore la colchicine. Cependant, aucune de ces molécules n'a fait la preuve de son efficacité (19,30–33).

Plusieurs études ont démontré le rôle du VEGF (vascular endothelial growth factor) dans la formation de la PVR avec une augmentation de son taux chez les patients ayant un décollement de rétine avec de la PVR au moment du diagnostic ou chez les patients récidivant par PVR (34–38).

D'autres études ont même testé une molécule antiVEGF, le bevacizumab, en traitement complémentaire lors de la chirurgie mais sans succès. Cependant, cette molécule a été testée alors qu'il y avait déjà une PVR avérée (39–41). On peut ainsi se demander si ce n'était pas déjà trop tard.

Les facteurs de risque de la PVR sont bien connus mais sont des facteurs cliniques subjectifs laissés à l'appréciation du chirurgien et peu reproductibles en pratique clinique. Certaines études ont tenté de trouver un algorithme pour mieux prédire le risque de PVR mais aucun d'entre eux n'était suffisamment fiable (22,42,43).

Plus récemment, la mesure du flare par tyndallomètre laser dans l'humeur aqueuse en pré opératoire a démontré son efficacité à prédire la formation de la PVR en post opératoire (44–46). En effet, le flare permet de mesurer le taux de protéines dans l'humeur aqueuse qui est ainsi le reflet de la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Les patients ayant une valeur de flare élevée sont donc plus à risque de développer de la PVR. De plus, cette mesure est rapide, fiable et reproductible.

Devant tous ces éléments, nous avons voulu tester l'efficacité d'une injection intravitréenne de bevacizumab lors de la chirurgie du décollement de rétine chez les patients à risque de développer de la PVR identifiés par mesure du flare.

5. REFERENCES DE LA PREMIERE PARTIE

1. Benoit B. [Anatomy of the eyeball]. *Infirm Fr.* juin 1972;136:19-23.
2. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesop21-30048* [Internet]. 23 févr 2009 [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/201355>
3. Rungger-Brändle E, Pournaras C-J. Barrières hémato-oculaires. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesop21-60957* [Internet]. 10 mai 2016 [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1054774/resultatrecherche/1>
4. Girard P, Tadayoni R. Décollement de rétine idiopathique rhexmatogène : clinique et traitement. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesop21-44026* [Internet]. 12 déc 2006 [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/55403>
5. Brasseur G, Ahmed KS. Pathologie dégénérative du vitré. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesop21-24845* [Internet]. [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/38642/resultatrecherche/1>
6. Rowe JA, Erie JC, Baratz KH, Hodge DO, Gray DT, Butterfield L, et al. Retinal detachment in Olmsted County, Minnesota, 1976 through 1995. *Ophthalmology.* janv 1999;106(1):154-9.
7. Haut J, Massin M. Frequency of incidence of retina detachment in the French population. Percentage of bilateral detachment. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol.* juill 1975;35(6-7):533-6.
8. Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Am J Epidemiol.* 1 avr 1993;137(7):749-57.
9. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol.* juin 2010;94(6):678-84.
10. Go SL, Hoyng CB, Klaver CCW. Genetic risk of rhegmatogenous retinal detachment: a familial aggregation study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* sept 2005;123(9):1237-41.

11. Gupta OP, Benson WE. The risk of fellow eyes in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Curr Opin Ophthalmol*. juin 2005;16(3):175-8.
12. Sheu S-J, Ger L-P, Ho W-L. Late increased risk of retinal detachment after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. janv 2010;149(1):113-9.
13. Ramkissoon YD, Aslam SA, Shah SP, Wong SC, Sullivan PM. Risk of iatrogenic peripheral retinal breaks in 20-G pars plana vitrectomy. *Ophthalmology*. sept 2010;117(9):1825-30.
14. Johnston PB. Traumatic retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. janv 1991;75(1):18-21.
15. Schepens CL, Okamura ID, Brockhurst RJ, Regan CD. Scleral buckling procedures. V. Synthetic sutures and silicone implants. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. déc 1960;64:868-81.
16. Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. août 1971;75(4):813-20.
17. Mitry D, Awan MA, Borooah S, Siddiqui MAR, Brogan K, Fleck BW, et al. Surgical outcome and risk stratification for primary retinal detachment repair: results from the Scottish Retinal Detachment study. *Br J Ophthalmol*. 1 mai 2012;96(5):730-4.
18. Koch KR, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S. Success rates of retinal detachment surgery: routine versus emergency setting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. déc 2012;250(12):1731-6.
19. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. *Br J Ophthalmol*. 1 oct 1995;79(10):953-60.
20. Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, Di Lauro S, Gonzalez-Buendia L, Delgado-Tirado S. Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences. *Prog Retin Eye Res*. mars 2016;51:125-55.
21. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 15 août 1991;112(2):159-65.
22. Kon CH. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 1 mai 2000;84(5):506-11.
23. Girard P, Mimoun G, Karpouzas I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina Phila Pa*. 1994;14(5):417-24.

24. Yoshino Y, Ideta H, Nagasaki H, Uemura A. Comparative study of clinical factors predisposing patients to proliferative vitreoretinopathy. *Retina Phila Pa.* 1989;9(2):97-100.
25. Tseng W, Cortez RT, Ramirez G, Stinnett S, Jaffe GJ. Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol.* juin 2004;137(6):1105-15.
26. Bonnet M. [Clinical risk factors of vitreoretinal proliferations in rhegmatogenous retinal detachment]. *J Fr Ophtalmol.* 1994;17(8-9):530-40.
27. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: an overview. *Surv Ophthalmol.* août 1998;43(1):3-18.
28. Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res.* janv 2002;21(1):127-44.
29. Mer YL, Allagui M. Prolifération vitréorétinienne : Rappel physiopathologique, examen, moyens et indications thérapeutiques. [Wwwem-Premiumcomdatatrait.esop21-07742](https://www-em-premium-com.datatrait.esop21-07742) [Internet]. [cité 13 mars 2022]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/7720/resultatrecherche/2>
30. Chen C, Chen P, Liu X, Li H. Combined 5-Fluorouracil and Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Postoperative Proliferative Vitreoretinopathy in Patients With Retinal Detachment: A Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8:790460.
31. Banerjee PJ, Quartilho A, Bunce C, Xing W, Zvobgo TM, Harris N, et al. Slow-Release Dexamethasone in Proliferative Vitreoretinopathy: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology.* juin 2017;124(6):757-67.
32. Falavarjani KG, Hadavandkhani A, Parvaresh MM, Modarres M, Naseripour M, Alemzadeh SA. Intra-silicone Oil Injection of Methotrexate in Retinal Reattachment Surgery for Proliferative Vitreoretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 avr 2020;28(3):513-6.
33. Ahmadi H, Nourinia R, Ragati Hagh A, Ramezani A, Entezari M, Rahmani G, et al. Oral colchicine for prevention of proliferative vitreoretinopathy: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mars 2015;93(2):e171-2.
34. Armstrong D, Augustin AJ, Spengler R, Al-Jada A, Nickola T, Grus F, et al. Detection of Vascular Endothelial Growth Factor and Tumor Necrosis Factor Alpha in Epiretinal Membranes of Proliferative Diabetic Retinopathy, Proliferative Vitreoretinopathy and Macular Pucker. *Ophthalmologica.* 1998;212(6):410-4.

35. Ricker LJAG, Kijlstra A, Kessels AGH, de Jager W, Liem ATA, Hendrikse F, et al. Interleukin and Growth Factor Levels in Subretinal Fluid in Rhegmatogenous Retinal Detachment: A Case-Control Study. von Herrath MG, éditeur. PLoS ONE. 27 avr 2011;6(4):e19141.
36. Ricker LJAG, Dieudonné SC, Kessels AGH, Rennel ES, Berendschot TTJM, Hendrikse F, et al. ANTIANGIOGENIC ISOFORMS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR PREDOMINATE IN SUBRETINAL FLUID OF PATIENTS WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT AND PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY. Retina. janv 2012;32(1):54-9.
37. Citirik M, Kabatas EU, Batman C, Akin KO, Kabatas N. Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations in Proliferative Diabetic Retinopathy versus Proliferative Vitreoretinopathy. Ophthalmic Res. 2012;47(1):7-12.
38. Ichsan AM, Windy DA, Muhiddin HS, Budu, Massi MN, Islam IC. Comparison between Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Levels in Rhegmatogenous Retinal Detachment. J Ophthalmol. 6 déc 2021;2021:2688837.
39. Ghasemi Falavarjani K, Hashemi M, Modarres M, Hadavand Khani A. Intrasilicone oil injection of bevacizumab at the end of retinal reattachment surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. Eye. mai 2014;28(5):576-80.
40. Hsu J, Khan MA, Shieh W-S, Chiang A, Maguire JI, Park CH, et al. Effect of Serial Intrasilicone Oil Bevacizumab Injections in Eyes With Recurrent Proliferative Vitreoretinopathy Retinal Detachment. Am J Ophthalmol. janv 2016;161:65-70.e2.
41. Zhao X-Y, Xia S, Wang E-Q, Chen Y-X. EFFICACY OF INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB IN VITRECTOMY FOR PATIENTS WITH PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY RETINAL DETACHMENT: A Meta-analysis of Prospective Studies. Retina. mars 2018;38(3):462-70.
42. Asaria RHY, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Luthert PJ, et al. How to predict proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmology. juill 2001;108(7):1184-6.
43. Sala-Puigdollers A, Fernández I, Coco RM, Sanabria MR, Rodríguez de la Rúa E, Ruiz-Moreno JM, et al. EXTERNAL VALIDATION OF EXISTING FORMULAS TO PREDICT THE RISK OF DEVELOPING PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY: The Retina 1 Project; Report 5. Retina. sept 2013;33(8):1519-27.
44. Schröder S, Muether PS, Caramoy A, Hahn M, Abdel-Salam M, Diestelhorst M, et al. ANTERIOR CHAMBER AQUEOUS FLARE IS A STRONG PREDICTOR FOR PROLIFERATIVE

VITREORETINOPATHY IN PATIENTS WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT.
Retina. janv 2012;32(1):38-42.

45. Hoerster R, Hermann MM, Rosentreter A, Muether PS, Kirchhof B, Fauser S. Profibrotic cytokines in aqueous humour correlate with aqueous flare in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Br J Ophthalmol. avr 2013;97(4):450-3.

46. Conart J-B, Kurun S, Ameloot F, Tréchet F, Leroy B, Berrod J-P. Validity of aqueous flare measurement in predicting proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. Acta Ophthalmol (Copenh). juin 2017;95(4):e278-83.

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL

Intravitreal injection of bevacizumab for the prevention of postoperative proliferative vitreoretinopathy in high-risk patients identified by laser flare photometry

Marie GAHON^{1*}, Amandine LUC², Astrid ZESSLER³, Geoffrey PASTOR¹, Karine ANGIOI-DUPREZ¹, Nathalie THILLY², Jean-Paul BERROD¹, Jean-Baptiste CONART¹

1 Department of Ophthalmology, University Hospital of Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

2 Methodology, Promotion and Investigation Department, University Hospital of Nancy, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

3 School of Medicine, Université de Paris, Paris.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the effectiveness of an intravitreal injection of bevacizumab at the time of rhegmatogenous retinal detachment (RRD) surgery on postoperative proliferative vitreoretinopathy (PVR) in high-risk patients selected by laser flare photometry.

Design: Single-center observational retrospective cohort study.

Methods: This study included 137 consecutive patients who underwent pars plana vitrectomy and gas tamponade for primary RRD associated with increased aqueous flare between July 2016 and June 2021. From June 2019, an intravitreal injection of bevacizumab was systematically used as an adjunct to RRD repair. Patients who underwent surgery before this time and did not receive intravitreal bevacizumab served as controls. The main outcome measure was the rate of retinal redetachment due to PVR.

Results: The median flare value was 22.0 [16.5-36.5] pc/ms in the control group and 28.2 [19.7-41.0] pc/ms in the bevacizumab group ($p=0.063$). Eyes treated with bevacizumab were more likely to have macula-off RRD ($p=0,003$), grade B PVR ($p=0,038$) and worse visual acuity ($p=0,004$) than controls. The rate of PVR redetachment was significantly lower in the bevacizumab group (11,1%) than in the control group (30,1%) ($p=0.012$). This difference was more pronounced after adjusting for potential confounding factors ($p=0.005$), the risk of developing PVR was 4.5-fold higher in controls (95% CI, 1.6-12.8). After adjustment, the final median visual acuity was also significantly higher in eyes treated with bevacizumab ($p=0,025$).

Conclusion: This pilot study provides preliminary evidence that bevacizumab may reduce the risk of PVR-related recurrent RRD and improve the visual outcomes in high-risk patients selected by laser flare photometry

Keywords: Retinal detachment – proliferative vitreoretinopathy – laser-cell flare meter – aqueous flare.

INTRODUCTION

Rhegmatogenous retinal detachment (RRD) is a sight-threatening condition with an annual incidence of 17,9 per 100,000 people(1). Despite advances in surgical techniques over the recent decades, proliferative vitreoretinopathy (PVR) remains the main obstacle to successful RRD repair, accounting for nearly 75% of all primary surgical failures(2). The process of PVR is not fully understood but is thought to represent an exaggerated wound-healing response characterized by a breakdown of the blood–retinal barrier with an influx of cytokines and growth factors and the migration and proliferation of resident ocular cells and invading immune cells(3). This ultimately leads to the formation of epiretinal and subretinal membranes which may contract and cause retinal redetachment(3). Various adjunctive medications including 5-fluorouracil with or without heparin, daunorubicin, retinoids, corticosteroids, methotrexate and colchicine have been investigated to prevent the development of postoperative PVR(2,4–7). Nonetheless, to date, no effective and safe adjunct has gained widespread acceptance.

Some evidence suggests that vascular endothelial growth factor (VEGF), an important agent in intraocular proliferative disorders, may play a key role in the pathogenesis of PVR(8–12). Several studies have indeed provided evidence of an upregulation of VEGF in the vitreous, subretinal fluid and membranes from patients with PVR-related RRDs(8,10–12). Others have reported that patients who developed redetachment due to PVR exhibited higher baseline VEGF levels than those with an uncomplicated postoperative course(9). Furthermore, experimental models have demonstrated that neutralizing vitreal VEGF reduces the bioactivity of vitreous and effectively protects rabbits from PVR(13,14). Based on these findings, some authors have looked into the effect of intravitreal bevacizumab in eyes with pre-existing, established PVR but found no change in the rate of PVR-related recurrent RRD when compared to controls(15–17). However, it is reasonable to assume that eyes with earlier stages of PVR or with high risk factors would be most likely to benefit from this adjuvant therapy.

Several attempts have been made to estimate the risk of PVR redetachment based mainly on various clinical characteristics. Some algorithms have been developed but none of them were reliable enough to serve as a screening method(18–20). Recently, measurement of aqueous flare – a surrogate marker of blood-ocular barrier function - with a laser flare-cell

meter has been proposed as an objective, fast and safe method for identifying high-risk patients(21–23). In a prospective study, it was thus found to have a sensitivity of 80%, a specificity of 79% and a positive predictive value of 40% in predicting later PVR with a cut-off value of 15 photon counts per millisecond (pc/ms)(22). We therefore hypothesized that aqueous flare measurement might be adequate to identify individuals who might benefit from anti-VEGF therapy.

The aim of this study was hence to evaluate the effectiveness of a single perioperative intravitreal injection of bevacizumab on surgical outcomes in patients with primary RRD identified as being at high risk for PVR development using laser flare photometry.

METHODS

Patients and study design

A single-center observational retrospective cohort study, using data from medical records was performed on 594 consecutive patients who underwent pars plana vitrectomy (PPV) for primary RRD at the Nancy University Hospital, from July 2016 to June 2021. All patients were given complete information on the risks and benefits of the surgical procedure and gave their written consent before surgery. The study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of the Nancy Hospital. The study follows the STROBE reporting guidelines (see Table S1 available as supplementary data).

Inclusion criteria were as follows : 1) patients with primary RRD treated with PPV and gas tamponade, 2) with a preoperative aqueous flare value > 15 pc/ms and 3) a minimum follow-up period of 6 months after surgery. Exclusion criteria were as follows : 1) history of vitreoretinal surgery, 2) previous anti-VEGF therapy, 3) non-rhegmatogenous or traumatic RD, 4) RRD with grade C PVR and/or requiring silicone oil tamponade, 5) preexisting macular pathologic features such as age-related macular degeneration, diabetic maculopathy and retinal vein occlusion. Patients were also excluded from the study if they had active uveitis or pseudoexfoliation syndrome that might influence aqueous flare values(24).

All patients underwent a detailed ophthalmologic examination at baseline that included an assessment of best-corrected visual acuity (BCVA) with projected-light Snellen charts, axial length measurement using IOLMaster (IOL Master; Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany), quantification of aqueous flare with the Kowa FM-500 Laser Flare-Cell Meter (Version 1.0; Kowa Company Ltd, Tokyo, Japan), biomicroscopy with anterior segment evaluation and fundus. An Amsler-Dubois scheme was systematically established for each patient, specifying the extent of the RD, number and location of retinal breaks, the existence of vitreous hemorrhage, and preoperative PVR grading according to Machemer et al.(25).

Aqueous flare was measured 30 minutes after the instillation of 0.5% tropicamide and 5% phenylephrine hydrochloride. Ten measurements were taken and averaged from each affected eye. Measurements with artifacts were excluded. Flare values were expressed as photon counts per millisecond (pc/ms).

From June 2019, an intravitreal injection of bevacizumab was systematically used in usual care as an adjunct to PPV and gas tamponade in RRD patients with < grade C PVR and preoperative flare values > 15 pc/ms based on the findings of three previous studies(21–23). Patients who underwent surgery before this time and did not receive intravitreal bevacizumab served as controls.

Patients were systematically examined within the first week after surgery and then at one and at least six months postoperatively. A full ophthalmologic examination including macular imaging using Spectralis HRA-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) was systematically carried out at each follow-up visit.

Surgical technique

All surgical procedures were performed by two experienced surgeons (JPB and JBC) and consisted of an extensive three-port pars plana vitrectomy using 23- or 25-gauge instrumentation (EVA phacovitrectomy system, DORC, Dutch Ophthalmic Research Corporation, Zuidland, the Netherlands). The internal limiting membrane (ILM) was systematically peeled off the posterior pole to the major arcade vessels after Brilliant Blue G staining (ILM-Blue®, DORC, Zuidland, The Netherlands) in eyes with extensive grade B PVR involving the macula. The decision to use perfluorocarbon liquid (PFCL) was left to the surgeon's discretion. Fluid-air exchange was then performed followed by retinopexy with

either endophotocoagulation or cryotherapy and gas tamponade (25% SF6 or 20% C2F6/air mixture) depending on the surgeon's preferences, based on clinical criteria such as location, size and number of retinal breaks, extent of RD, existence of preoperative PVR or vitreous hemorrhage.

Combined phacoemulsification with posterior chamber intraocular implantation was performed prior to the PPV in eyes with visually significant cataract.

Patients in the study group received an intravitreal injection of bevacizumab (1.25 mg/0.05 mL) at the end of surgery.

Pre-, per- and postoperative data

Pre- and peroperative data included patient age and sex, axial length, lens status, BCVA, aqueous flare value, characteristics of RRD, surgical manoeuvres during PPV (combined cataract extraction, ILM peeling) and type of tamponade.

Post-operative data were primary retinal reattachment, causes of failure, subsequent cataract removal, BCVA and SD-OCT findings including the occurrence of epiretinal membrane (ERM) or cystoid macular edema (CME).

Outcome measures

The primary outcome of the study was the rate of retinal redetachment due to PVR during the 6-month follow-up. Secondary outcomes were final BCVA at 6 months post-surgery and the rate of macular complications during the follow-up..

Statistical analysis

Pre-, per- and postoperative characteristics by group (bevacizumab vs control) were described by numbers and percentages for the qualitative variables, medians and interquartile ranges for the quantitative ones. Pre- and peroperative characteristics were compared by using Chi-square tests for qualitative data and Wilcoxon tests for quantitative data to identify potential confounding factors for each outcome. A pre- or peroperative variable was considered as a potential confounder if: (i) it differed significantly between groups (with p-value < 0.10), and (ii) this variable was suspected to impact the outcome

considered. To evaluate the effectiveness of the bevacizumab injection on outcomes, we performed first bivariate analyses and then multivariable analyses adjusted for potential confounders (logistic regression models for retinal redetachment due to PVR and for macular complications, and linear regression model for final BCVA). When there were several confounders, we calculated a propensity score to adjust for, by using a multivariable logistic regression model including all potential confounders. The propensity score represents the likelihood of having received the bevacizumab depending on the pre- and peroperative characteristics. Results were reported as crude and adjusted odds ratios with 95% confidence intervals and p-values for logistic regression models and as crude and adjusted regression coefficient with 95% confidence interval and p-values for the linear regression model.

A p-value < 0.05 for two-sided tests was considered significant. All analyses were performed with SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Inc., NC.).

RESULTS

During the study period, 594 patients underwent PPV for primary RRD. Of these, 457 were excluded for the following reasons : aqueous flare value < 15 pc/ms (n=292), previous vitreoretinal surgery (n=19), prior anti-VEGF therapy (n=5), non-rhegmatogenous or traumatic (n=13), RRD with grade C PVR and/or silicone oil tamponade (n=84), preexisting macular pathologic features (n=25), incomplete or missing pre- and/or postoperative data (n=10) and follow-up period less than 6 months (n=9). As a result, 137 patients met the inclusion criteria for the study: 54 who received an intravitreal injection of bevacizumab at the time of surgery (bevacizumab group) and 83 who did not (control group).

Baseline characteristics and peroperative data

Baseline characteristics and peroperative data for both groups are given in Table 1. Both groups had comparable baseline characteristics including gender (p=0,818), age (p=0,704), lens status (p=0,639) and axial length (p=0.511).

The median flare value was 22.0 [16.5-36.5] pc/ms in the control group and 28.2 [19.7-41.0] pc/ms in the bevacizumab group ($p=0.063$). Eyes in the bevacizumab group were more likely to have macula-off RRD ($p=0.003$) and grade B PVR ($p=0.038$) than controls but less vitreous hemorrhage ($p=0.048$). There was no significant difference between the two groups regarding the extent of RRD ($p=0.058$).

The median preoperative BCVA was significantly worse in the bevacizumab group than that in the control group (2,0 [0,7-2,3] logMAR versus 1,0 [0,1-2,0], $p=0,004$).

ILM peeling and combined cataract extraction were performed in 20 (24,1%) and 4 (4,8%) eyes of the control group and 32 (59,3%) and 7 (13,0%) eyes of the bevacizumab group, respectively ($p<0.001$ and $p=0,225$).

Main outcome measure

Six (11,1%) eyes in the bevacizumab group and 25 (30,1%) eyes in the control group developed a recurrent PVR-related RRD during the 6-month follow-up period ($p=0,012$). The difference between the 2 groups was even more pronounced when adjusting for confounding factors ($p=0.005$), the risk of developing PVR being 4.5-fold (95% CI, 1.6-12.8) higher in eyes who did not receive intravitreal bevacizumab (Table 2). The delay of recurrence did not differ between groups ($p=0.316$), with a median of 6.0 [3.0-7.0] weeks in the bevacizumab group and 6.0 [4.0-12.0] weeks in the control group.

Five (9.3%) eyes in the bevacizumab group and 10 (12.0%) eyes in the control group presented with retinal redetachment due to new retinal breaks, leading to an overall primary anatomic success rate of 79.6% and 57.8%, respectively ($p=0.008$).

Secondary outcomes

Seven (13,0%) phakic eyes in the bevacizumab group and 15 (18,1%) phakic eyes in the control group underwent subsequent cataract removal during the follow-up period. At 6 months, the number of pseudophakic eyes was comparable between the 2 groups ($p=0.874$)

The median BCVA significantly improved from 2,0 [0,7-2,3] logMAR and 1,0 [0,1-2,0] logMAR at baseline to 0,30 [0,1-0,5] logMAR and 0,30[0,1-0,7] logMAR at 6 months in the bevacizumab and control groups, respectively. The 6-month BCVA was significantly higher in

eyes who received intravitreal injection of bevacizumab compared to controls, after adjusting for baseline value ($p=0,025$) (Table 2).

There was no difference between the two groups in terms of macular complications, after adjusting for confounding factors ($p=0.274$) (Table 2). Epiretinal membrane occurred in one and three eyes in the bevacizumab and control groups, respectively, and macular edema in one and five eyes in the bevacizumab and control groups, respectively.

DISCUSSION

This pilot study sought to evaluate whether a single perioperative intravitreal injection of bevacizumab could improve the outcomes in RRD patients deemed at high risk of developing PVR, based on preoperative flare values. Our results show that this therapy may have a beneficial effect, with a significantly lower rate of PVR redetachment and better visual outcomes when compared to controls.

There is a paucity of studies investigating the effect of intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct for the prevention of PVR after RRD surgery(15–17,26). All failed to demonstrate any clinical benefit but only considered eyes with advanced stages of PVR(15–17). Hsu et al. speculated that once the cascade of PVR has reached a threshold, anti-VEGF therapy is insufficient to halt the progress of the disease(16). It may therefore be justifiable to restrict the use of this drug to patients with earlier stages of PVR or considered to be at special risk of developing PVR.

Currently, the most widely used means for identifying high-risk patients remains fundus examination looking for clinical risk factors including aphakia, vitreous hemorrhage, PVR at presentation, large and multiple retinal breaks, choroidal detachment, long RRD duration and extensive RRD(18,27–32). However, this screening method is subjective and cannot be properly quantified. In contrast, quantification of aqueous flare in the anterior chamber with a laser flare-cell meter provides a fast and safe means to measure aqueous protein concentration and to assess the breakdown of the blood–retinal barrier in RRD(33). Several authors have provided evidence that this breakdown, as determined by aqueous flare, may serve as a predictor for PVR redetachment, especially in patients at low clinical

risk at presentation(21–23). In view of these findings, we hypothesized that eyes with no or mild PVR but with increased flare values (> 15 pc/ms) might benefit from anti-VEGF therapy.

Our results confirms that preoperative aqueous flare is a strong surrogate marker for the development of later PVR, as evidenced by the high redetachment rate in the control group (30,1%). This rate is similar to that reported in eyes with high-risk clinical features, ranging from 25% to 40% depending on series(18,33,34). By contrast, only 11,1% of eyes in the treatment group developed a PVR-associated recurrent RRD, despite more severe baseline characteristics. After adjusting for confounding variables, control eyes had a 4.5 increased risk of developing PVR when compared with eyes treated with bevacizumab

One of the molecular mechanisms by which VEGF blockade may prevent the development of PVR involves the platelet-derived growth factor (PDGF) receptor α (PDGFR α), a receptor tyrosine kinase that is key to pathogenesis of experimental PVR(13,14,35,36). Indirect activation of PDGFR α by growth factors outside of the PDGF family has indeed been shown to boost RPE cells viability within the vitreous, mainly through a prolonged suppression of p53, an important factor designed to halt cell proliferation and to promote apoptosis(13,14). In contrast, direct activation by PDGF is dispensable for PVR, because of the rapid internalization and degradation of the receptor(14). Physiologically, PDGF dominates over other factors and antagonizes the non-PDGF-mediated activation of PDGFR α (14). Yet, it appears that VEGF determines the mode of PDGFR α activation when all three growth factors are present(14,36,37). Pennock et al. have thus demonstrated that it actually negates the effect of PDGF in the vitreous and thereby permits non-PDGF to activate the PDGFR α , hence promoting the PVR cascade(13,14). Besides, derepressing PDGF with anti-VEGF therapy has been shown to dramatically reduce the incidence of PVR in rabbit models, further confirming that VEGF is a suitable target for the prevention of PVR(13,14) .

In the present study, the great majority of PVR recurrences (5/6 eyes) occurred more than 6 weeks after primary RRD repair in the bevacizumab group, which is in line with the intraocular pharmacokinetics of the drug. Bevacizumab has indeed an estimated intravitreal terminal half-life of 6.7 days in human eyes(38). Its concentration has been shown to peak on day 2 after intravitreal injection in patients with choroidal neovascularization and then to decline in an exponential fashion, likely reflecting the rapid binding between bevacizumab and VEGF-A(38). Based on the pharmacokinetic analysis conducted by Zhu et al., the minimum concentration completely blocking VEGF-A could be maintained for 48 days,

suggesting that the proper interval for repeated injection should be approximately 6 weeks to maintain an effective level of bevacizumab(38).

The time interval between RRD repair and PVR varies across studies but typically occurs within 3 months of surgery(32,39). Some authors noted that approximately 75% of postoperative PVR appeared during the first month post-surgery while others reported a median time interval of 2 months(32,39). Consistent with previous series, this study found that 50% of recurrent PVR-related RRD occurred within 6 weeks from surgery in the control group. Eyes treated with bevacizumab showed a longer albeit not significant time interval for recurrence when compared with controls. Nevertheless, caution should be taken in interpreting this finding because of the low number of redetachment cases in the bevacizumab group. In addition, it is important to note that the PVR process is multifactorial and targeting a single molecular pathway may be insufficient to completely halt the progress of the disease, as mentioned by Zhao et al.(17). Future studies should explore whether other pharmacological adjuvants such as long-acting anti-VEGF agents or sustained-release corticosteroid could further improve the anatomical and visual prognosis in RRD patients deemed at risk of PVR.

The present study has several limitations, mainly related to its retrospective and non-randomized design. There were significant differences in baseline characteristics and surgical manoeuvres between the 2 groups, which may have influenced the results. However, these differences favored the control group and after adjustment, the effect of bevacizumab on PVR redetachment was even greater. The fact that some patients were still phakic at the 6-month visit may also be regarded as an additional limitation. Nevertheless, their number was limited and similar between the 2 groups and this disparity most likely caused no difference in the visual results.

In summary, this pilot study provides preliminary evidence that bevacizumab may reduce the risk of PVR-related recurrent RRD and improve the visual outcomes in high-risk patients selected by laser flare photometry. Further prospective randomized controlled trials are required to confirm these findings and better determine the effect of bevacizumab in RRD patients.

ANNEXES

Table 1. Baseline characteristics and peroperative data of patients who underwent rhegmatogenous retinal detachment surgery with or without intravitreal injection of bevacizumab

	Bevacizumab Group <i>n</i> = 54	Control Group <i>n</i> = 83	p-value*
Male, n (%)	40 (74.1)	60 (72.3)	0.818
Age, years (median [IQR])	65.5 [58.0-70.0]	64.0 [55.0-71.0]	0.704
Axial length, mm (median [IQR])	24.5 [24.0-25.8]	25.0 [23.8-26.5]	0.511
Flare, pc/ms (median [IQR])	28.2 [19.7-41.0]	22.0 [16.5-36.5]	0.063
BCVA, logMAR (median [IQR])	2.0 [0.7-2.3]	1.0 [0.1-2.0]	0.004
Lens status			0.639
- <i>Phakic, n (%)</i>	21 (38.9)	29 (34.9)	
- <i>Pseudophakic, n (%)</i>	33 (61.1)	54 (65.1)	
Extent of RRD			0.058
- <i>1-2 quadrant, n (%)</i>	27 (50.0)	55 (66.3)	
- <i>3-4 quadrants or more, n (%)</i>	27 (50.0)	28 (33.7)	
Macular status			0.003
- <i>Macula off, n (%)</i>	45 (83.3)	49 (59.0)	
- <i>Macula on, n (%)</i>	9 (16.7)	34 (41.0)	
Preoperative PVR			0.038
- <i>No PVR, n (%)</i>	14 (25.9)	36 (43.4)	
- <i>PVR, n (%)</i>	40 (74.1)	47 (56.6)	
Vitreous hemorrhage, n (%)	1 (1.9)	9 (10.8)	0.048
Combined cataract extraction, n (%)	7 (13.0)	4 (4.8)	0.225
ILM peeling, n (%)	32 (59.3)	20 (24.1)	0.001
Gas tamponade			0.528
- <i>SF6, n (%)</i>	37 (68.5)	61 (73.5)	
- <i>C2F6, n (%)</i>	17 (31.5)	22 (26.5)	

* Wilcoxon test for quantitative variables and Chi-square test for qualitative variables

IQR = interquartile range, BCVA = best-corrected visual acuity, logMAR=logarithm of the minimum angle of resolution, RRD = rhegmatogenous retinal detachment, PVR = proliferative vitreoretinopathy, ILM = internal limiting membrane.

Table 2. Anatomical and functional outcomes of rhegmatogenous retinal detachment surgery with or without intravitreal injection of bevacizumab

	Bivariate analyses			Multivariate analyses		
	OR	95% CI	P-values	aOR	95% CI	P-values
Retinal redetachment due to PVR*						
Intravitreal bevacizumab						
- No	1			1		
- Yes	3.4	1.3 – 9.1	0.012	4.5	1.6 – 12.8	0.005
Macular complications*†						
Intravitreal bevacizumab						
- No	1			1		
- Yes	2.8	0.6 – 13.6	0.209	2.6	0.5 – 14.1	0.272
	β	SE	P-values	a β	SE	P-values
Final BCVA**						
Intravitreal bevacizumab						
- No	1					
- Yes	-0.09	0.32	0.316	0.20	0.26	0.025

(a)OR: (adjusted) odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval, (a) β : (adjusted) linear coefficient regression, SE: standard error

*Multivariate analyses adjusted for a propensity score considering the following variables: preoperative flare, BCVA, extent of RRD, macular status, preoperative PVR, vitreous hemorrhage, ILM peeling

**Multivariate analysis adjusted for baseline BCVA

† including epiretinal membrane or macular edema

PVR = proliferative vitreoretinopathy, BCVA = best-corrected visual acuity, RRD = rhegmatogenous retinal detachment

REFERENCES

1. Rowe JA, Erie JC, Baratz KH, Hodge DO, Gray DT, Butterfield L, et al. Retinal detachment in Olmsted County, Minnesota, 1976 through 1995. *Ophthalmology*. janv 1999;106(1):154-9.
2. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. *Br J Ophthalmol*. 1 oct 1995;79(10):953-60.
3. Pastor JC, Rojas J, Pastor-Idoate S, Di Lauro S, Gonzalez-Buendia L, Delgado-Tirado S. Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences. *Prog Retin Eye Res*. mars 2016;51:125-55.
4. Chen C, Chen P, Liu X, Li H. Combined 5-Fluorouracil and Low Molecular Weight Heparin for the Prevention of Postoperative Proliferative Vitreoretinopathy in Patients With Retinal Detachment: A Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8:790460.
5. Banerjee PJ, Quartilho A, Bunce C, Xing W, Zvobgo TM, Harris N, et al. Slow-Release Dexamethasone in Proliferative Vitreoretinopathy: A Prospective, Randomized Controlled Clinical Trial. *Ophthalmology*. juin 2017;124(6):757-67.
6. Falavarjani KG, Hadavandkhani A, Parvaresh MM, Modarres M, Naseripour M, Alemzadeh SA. Intra-silicone Oil Injection of Methotrexate in Retinal Reattachment Surgery for Proliferative Vitreoretinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2 avr 2020;28(3):513-6.
7. Ahmadiéh H, Nourinia R, Ragati Haghi A, Ramezani A, Entezari M, Rahmani G, et al. Oral colchicine for prevention of proliferative vitreoretinopathy: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. mars 2015;93(2):e171-2.
8. Armstrong D, Augustin AJ, Spengler R, Al-Jada A, Nickola T, Grus F, et al. Detection of Vascular Endothelial Growth Factor and Tumor Necrosis Factor Alpha in Epiretinal Membranes of Proliferative Diabetic Retinopathy, Proliferative Vitreoretinopathy and Macular Pucker. *Ophthalmologica*. 1998;212(6):410-4.
9. Ricker LJAG, Kijlstra A, Kessels AGH, de Jager W, Liem ATA, Hendrikse F, et al. Interleukin and Growth Factor Levels in Subretinal Fluid in Rhegmatogenous Retinal Detachment: A Case-Control Study. von Herrath MG, éditeur. *PLoS ONE*. 27 avr 2011;6(4):e19141.

10. Ricker LJAG, Dieudonné SC, Kessels AGH, Renne ES, Berendschot TTJM, Hendrikse F, et al. ANTIANGIOGENIC ISOFORMS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR PREDOMINATE IN SUBRETINAL FLUID OF PATIENTS WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT AND PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY. *Retina*. janv 2012;32(1):54-9.
11. Citirik M, Kabatas EU, Batman C, Akin KO, Kabatas N. Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor Concentrations in Proliferative Diabetic Retinopathy versus Proliferative Vitreoretinopathy. *Ophthalmic Res*. 2012;47(1):7-12.
12. Ichsan AM, Windy DA, Muhiddin HS, Budu, Massi MN, Islam IC. Comparison between Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Levels in Rhegmatogenous Retinal Detachment. *J Ophthalmol*. 6 déc 2021;2021:2688837.
13. Pennock S, Kim D, Mukai S, Kuhnle M, Chun DW, Matsubara J, et al. Ranibizumab Is a Potential Prophylaxis for Proliferative Vitreoretinopathy, a Nonangiogenic Blinding Disease. *Am J Pathol*. mai 2013;182(5):1659-70.
14. Pennock S, Haddock LJ, Elliott D, Mukai S, Kazlauskas A. Is neutralizing vitreal growth factors a viable strategy to prevent proliferative vitreoretinopathy? *Prog Retin Eye Res*. mai 2014;40:16-34.
15. Ghasemi Falavarjani K, Hashemi M, Modarres M, Hadavand Khani A. Intrasilicone oil injection of bevacizumab at the end of retinal reattachment surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Eye*. mai 2014;28(5):576-80.
16. Hsu J, Khan MA, Shieh W-S, Chiang A, Maguire JI, Park CH, et al. Effect of Serial Intrasilicone Oil Bevacizumab Injections in Eyes With Recurrent Proliferative Vitreoretinopathy Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol*. janv 2016;161:65-70.e2.
17. Zhao X-Y, Xia S, Wang E-Q, Chen Y-X. EFFICACY OF INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB IN VITRECTOMY FOR PATIENTS WITH PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY RETINAL DETACHMENT: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Retina*. mars 2018;38(3):462-70.
18. Kon CH. Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study. *Br J Ophthalmol*. 1 mai 2000;84(5):506-11.
19. Asaria RHY, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Luthert PJ, et al. How to predict proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. juill 2001;108(7):1184-6.

20. Sala-Puigdollers A, Fernández I, Coco RM, Sanabria MR, Rodríguez de la Rúa E, Ruiz-Moreno JM, et al. EXTERNAL VALIDATION OF EXISTING FORMULAS TO PREDICT THE RISK OF DEVELOPING PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY: The Retina 1 Project; Report 5. *Retina*. sept 2013;33(8):1519-27.
21. Schröder S, Muether PS, Caramoy A, Hahn M, Abdel-Salam M, Diestelhorst M, et al. ANTERIOR CHAMBER AQUEOUS FLARE IS A STRONG PREDICTOR FOR PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY IN PATIENTS WITH RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT. *Retina*. janv 2012;32(1):38-42.
22. Hoerster R, Hermann MM, Rosentreter A, Muether PS, Kirchhof B, Fauser S. Profibrotic cytokines in aqueous humour correlate with aqueous flare in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. avr 2013;97(4):450-3.
23. Conart J-B, Kurun S, Ameloot F, Tréchet F, Leroy B, Berrod J-P. Validity of aqueous flare measurement in predicting proliferative vitreoretinopathy in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. juin 2017;95(4):e278-83.
24. Küchle M, Nguyen NX, Hannappel E, Beck W, Ho ST, Naumann GO. [Tyndallometry with the laser flare cell meter and biochemical protein determination in the aqueous humor of eyes with pseudoexfoliation syndrome]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. oct 1994;91(5):578-84.
25. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 15 août 1991;112(2):159-65.
26. Tousi A, Hasanpour H, Soheilian M. Intravitreal Injection of Bevacizumab in Primary Vitrectomy to Decrease the Rate of Retinal Redetachment: A Randomized Pilot Study. *J Ophthalmic Vis Res*. sept 2016;11(3):271-6.
27. Girard P, Mimoun G, Karpouzas I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina Phila Pa*. 1994;14(5):417-24.
28. Yoshino Y, Ideta H, Nagasaki H, Uemura A. Comparative study of clinical factors predisposing patients to proliferative vitreoretinopathy. *Retina Phila Pa*. 1989;9(2):97-100.
29. Tseng W, Cortez RT, Ramirez G, Stinnett S, Jaffe GJ. Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol*. juin 2004;137(6):1105-15.

30. Bonnet M. [Clinical risk factors of vitreoretinal proliferations in rhegmatogenous retinal detachment]. *J Fr Ophtalmol*. 1994;17(8-9):530-40.
31. Pastor JC. Proliferative vitreoretinopathy: an overview. *Surv Ophthalmol*. août 1998;43(1):3-18.
32. Pastor JC, de la Rúa ER, Martín F. Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology. *Prog Retin Eye Res*. janv 2002;21(1):127-44.
33. London NJS, Kaiser RS, Khan MA, Alshareef RA, Khuthaila M, Shahlaee A, et al. Determining the effect of low-dose isotretinoin on proliferative vitreoretinopathy: the DELIVER trial. *Br J Ophthalmol*. sept 2019;103(9):1306-13.
34. Mistry D, Awan MA, Borooah S, Siddiqui MAR, Brogan K, Fleck BW, et al. Surgical outcome and risk stratification for primary retinal detachment repair: results from the Scottish Retinal Detachment study. *Br J Ophthalmol*. 1 mai 2012;96(5):730-4.
35. Lei H, Rheaume M-A, Kazlauskas A. Recent developments in our understanding of how platelet-derived growth factor (PDGF) and its receptors contribute to proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res*. 1 mars 2010;90(3):376-81.
36. Lei H, Velez G, Hovland P, Hirose T, Gilbertson D, Kazlauskas A. Growth Factors Outside the PDGF Family Drive Experimental PVR. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 juill 2009;50(7):3394-403.
37. Pennock S, Kazlauskas A. Vascular endothelial growth factor A competitively inhibits platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent activation of PDGF receptor and subsequent signaling events and cellular responses. *Mol Cell Biol*. mai 2012;32(10):1955-66.
38. Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Szurman P, Aisenbrey S, et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. oct 2008;115(10):1750-5, 1755.e1.
39. Mietz H, Heimann K. Onset and recurrence of proliferative vitreoretinopathy in various vitreoretinal disease. *Br J Ophthalmol*. oct 1995;79(10):874-7.

TROISIEME PARTIE : CONCLUSION - PERSPECTIVES

Le décollement de rétine est une pathologie plutôt rare qui présente cependant un risque de perte visuelle non négligeable. Malgré les progrès chirurgicaux au fil des dernières années, le risque de récurrence est toujours de 5 à 10%.

La prolifération vitréorétinienne est à ce jour la cause la plus importante d'échec de la chirurgie (responsable de 75% des récurrences), créant des décollements plus sévères et plus difficiles à traiter et nécessitant le plus souvent un tamponnement par huile de silicone avec des résultats visuels peu satisfaisants. Trouver un traitement capable de limiter son développement est donc d'une importance majeure, mais actuellement aucun n'a fait la preuve de son efficacité.

Notre étude a permis de montrer l'efficacité d'une injection intravitréenne de bevacizumab en per opératoire sur le risque de récurrence par PVR chez les patients à haut risque repérés à l'aide de la mesure du flare en pré opératoire. En effet, les patients ayant bénéficié de ce traitement ont diminué leur risque de récurrence par 4,5 avec une amélioration significative de leur acuité visuelle finale.

De plus, il s'agit d'un traitement connu depuis longtemps, simple d'accès et ayant déjà fait la preuve de son efficacité dans de nombreuses pathologies et de son innocuité. Il serait donc simple de réaliser une injection per opératoire chez tous les patients présentant un flare supérieur à 15ms/pc au moment du diagnostic.

Nos résultats confirment également que le flare est un bon marqueur de développement de la PVR en post opératoire. En effet le taux de récurrence de DR est en général de 5 à 10% alors que dans notre groupe contrôle avec un flare >15pc/ms, le taux de récurrence global était de 30,1% ce qui est nettement supérieur. Ce chiffre est cependant concordant avec d'autres études cliniques qui ont étudié des populations avec des facteurs de risque cliniques de PVR, ce qui montre bien qu'une mesure de flare pré opératoire élevée > 15pc/ms peut être considérée comme un facteur de risque supplémentaire.

Enfin, le bevacizumab est capable d'inhiber le VEGF pendant une durée de 48 jours, ce qui correspond environ à six semaines, et nous savons que la PVR se développe dans les trois mois qui suivent la chirurgie. Dans notre étude, la quasi-totalité des patients ayant récidivé après injection de bevacizumab l'a fait après ce fameux délai de six semaines.

On pourrait donc se poser la question de réaliser une deuxième injection à six semaines afin de couvrir la période des trois mois post opératoire ou de trouver une molécule avec une durée d'action plus longue.

Il faut cependant noter quelques limites à notre étude. Tout d'abord, les groupes n'étaient initialement pas comparables sur les données démographiques ou les caractéristiques du décollement. Cependant, ces différences étaient en défaveur du groupe bevacizumab et après ajustement sur ces données, la différence était encore plus significative. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective non randomisée.

Ainsi, ce traitement pourrait représenter une avancée majeure dans la prévention de la prolifération vitréorétinienne mais il serait nécessaire de le confirmer par un essai clinique prospectif randomisé.

VU

NANCY, le **06 mars 2022**
Le Président de Thèse

NANCY, le **09 mars 2022**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jean-Baptiste CONART

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12400C**

NANCY, le **10 mars 2022**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Evaluer l'effet d'une injection intravitréenne (IVT) de bevacizumab pendant la chirurgie du décollement de rétine (DR) sur la prolifération vitréorétinienne (PVR) post opératoire chez les patients à haut risque identifiés par tyndallomètre laser.

Méthodes : Etude rétrospective observationnelle ayant inclus 137 patients qui ont bénéficié d'une vitrectomie avec tamponnement par gaz pour un premier épisode de DR associé à une valeur de flare élevée entre juillet 2016 et juin 2021. Depuis juin 2019, une IVT de bevacizumab a systématiquement été utilisée comme complément pour traiter le DR. Les patients ayant été opéré avant cette date n'ont pas eu d'IVT de bevacizumab et ont servi de contrôle. L'objectif principal de l'étude était le taux de récurrence de DR par PVR.

Résultats : La valeur médiane de flare était de 22.0 [16.5-36.5] pc/ms dans le groupe contrôle et de 28.2 [19.7-41.0] pc/ms dans le groupe bevacizumab ($p=0,063$). Les yeux traités par bevacizumab étaient plus susceptibles d'avoir un DR macula off ($p=0,003$), une PVR grade B ($p=0,038$) et une moins bonne acuité visuelle ($p=0,004$) que ceux du groupe contrôle. Malgré des caractéristiques de base plus sévères, le taux de récurrence par PVR était significativement plus bas dans le groupe bevacizumab (11,1%) que dans le groupe contrôle (30,1%) ($p=0,012$). Cette différence était encore plus marquée après ajustement sur les facteurs de confusion ($P=0,005$) avec un risque de récurrence 4.5 fois plus important dans le groupe contrôle (95% CI, 1.6-12.8). Après ajustement, l'acuité visuelle finale était également significativement meilleure dans le groupe traité par bevacizumab ($p=0,025$).

Conclusion : Cette étude pilote fournit des éléments préliminaires qui montrent que le bevacizumab peut réduire le risque de récurrence de DR par PVR et améliorer les résultats visuels chez les patients à haut risque identifiés par tyndallomètre laser.

TITRE EN ANGLAIS: INTRAVITREAL INJECTION OF BEVACIZUMAB FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY IN HIGH-RISK PATIENTS IDENTIFIED BY LASER FLARE PHOTOMETRY

THÈSE : MÉDECINE SPECIALISÉE - OPHTALMOLOGIE – ANNÉE 2022

MOTS CLEFS : décollement de rétine – prolifération vitréorétinienne – tyndallomètre laser – flare

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 - VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
