TRAITEMENT DES OEDEMES MACULAIRES GRAVES PAR INJECTION INTRAVITREENNE DE CORTICOSTEROIDES

RAKIC J.M., ZELINKOVA M.*, COMHAIRE-POUTCHINIAN Y.*, GALAND A.*, DUCHATEAU E.**

RÉSUMÉ

INTRODUCTION: Le but de cette étude est de déterminer si l'injection intravitréenne de triamcinolone est une alternative efficace dans le traitement des oedèmes maculaires sévères résistants aux autres traitements.
MÉTHODES: 15 yeux avec un oedème maculaire de longue durée (9-30 mois) ont été injectés avec 4mg de triamcinolone. L'acuité visuelle et la réponse anatomique ont été étudiées avec réalisation systématique d'une angiographie à la fluorescéine et d'une tomographie par cohérence optique (OCT) en pré- et post-opératoire.
RÉSULTATS: Le suivi minimal a été de 3 mois (moyenne = 6 mois). L'épaisseur fovéolaire évaluée par OCT a diminué de 50%. Cet effet bénéfique a été corrélé à une amélioration significative de l'acuité visuelle. Dix des 15 patients de l'étude ont montré une amélioration d'acuité supérieure à deux lignes de Snellen. Nous avons observé une augmentation de la tension intraoculaire moyenne (élévation de 15%) suite au traitement par corticostéroïdes. Il n'y a pas eu de complications directement liées à l'injection. Un patient a du subir une seconde injection après 3 mois pour récidive de l'œdème maculaire.
CONCLUSIONS: L'injection intravitréenne de triamcinolone nous parait une thérapeutique prometteuse de l'œdème maculaire grave. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité à long terme, l'innocuité du traitement et la nécessité de réinjection.

.....

* *Service d'Ophtalmologie, CHU Sart-Tilman, Université de Liège, Belgique.*

received: 29.01.03
accepted: 07.03.03

ABSTRACT

PURPOSE: To determine if intravitreal injection of triamcinolone is an effective option in treating severe macular oedema unresponsive to other treatments.
METHODS: Fifteen eyes with severe macular oedema of long duration (9-30 months) were offered intravitreal injection of 4 mg triamcinolone. The visual acuity and anatomic responses were monitored with pre- and postoperative fluorescein angiography and optical coherence tomography (OCT).
RESULTS: The minimal follow-up was 3 months (mean = 6 months). The central macular thickness evaluated by OCT decreased by 50%. This beneficial effect was correlated with a significant improvement in visual acuity. Ten of 15 patients (66%) improved their visual acuity by more than two Snellen lines. We could observe a significant increase in intraocular pressure (mean = 15%) due to corticosteroid medication. No injection-related complication occurred. One patient had to be retreated after 3 months due to recurrence of macular oedema.
CONCLUSIONS: Intravitreal triamcinolone is a promising therapeutic option for severe macular oedema. Further study is warranted to evaluate the long-term efficacy and safety, as well as the need for retreatment.

MOTS-CLÉS

Triamcinolone, oedème maculaire, rétinopathie diabétique

KEY-WORDS

Triamcinolone, macular edema, diabetic retinopathy

INTRODUCTION

L'oedème maculaire est le principal responsable des mauvaises fonctions visuelles observées dans une série de pathologies du segment postérieur de l'oeil comme la rétinopathie diabétique, les uvéites postérieures, les occlusions veineuses non ischémiques ou le syndrome d'Irvine Gass. Des publications récentes ont suggéré que dans ces pathologies lourdes, l'injection intravitréenne de triamcinolone était susceptible d'améliorer les fonctions visuelles avec un minimum de complications (2, 6, 9, 12).
Autant l'utilisation de corticostéroïdes peut sembler légitime en cas de phénomène inflammatoire auto-immun, autant l'indication peut, à première vue, paraître surprenante en cas d'atteinte diabétique. Au sens strict du terme, le diabète n'est pas une maladie inflammatoire. Néanmoins, il nous parait opportun de rappeler ici les dernières observations expérimentales étudiant la pathogénie de l'atteinte rétinienne dans cette affection. Il a été ainsi démontré chez l'animal diabétique que l'obstruction des capillaires rétiniens était la conséquence de l'accrochage de leucocytes sur les parois endothéliales (13). De plus, l'utilisation de substances anti-inflammatoires dans ces modèles animaux réduit ou supprime la rétinopathie (11). Bien qu'un essai de traitement général par aspirine ait été déjà évalué, sans résultat apparent, les faibles doses utilisées dans cette étude (650 mg/j) ne possèdent pas d'effet anti-inflammatoire (1, 5)
Les corticoïdes possèdent de puissantes propriétés anti-inflammatoires. En outre, ils diminuent la production du facteur de croissance endothéliale (VEGF) impliqué dans la formation des néovaisseaux rétiniens et dans la perméabilité vasculaire (14). Ils stabilisent également la barrière hémato-rétinienne et globalement, interviennent dans la régulation du trafic des cellules inflammatoires (3).
Les avantages théoriques de la voie intravitréenne sont évidents. Outre l'absence de problèmes liés à la biodisponibilité du principe actif, cette voie évite la plupart des effets secondaires généraux liés à l'usage prolongé des corticostéroïdes. Chez l'animal, il a été démontré que l'injection de triamcinolone sous sa forme dépôt entraîne une persistance intravitréenne du médicament de 20 à 40 jours (16).

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé utile d'étudier de façon prospective, sur une population de patients atteints d'un oedème maculaire sévère, l'intérêt d'une injection isolée de triamcinolone dans le corps vitré.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Analyse de la population et critères d'exclusion

Parmi les patients injectés, 15 patients ont été sélectionnés sur base d'un suivi postopératoire supérieur à 3 mois. La population se compose de 5 hommes et 10 femmes dont l'âge moyen est de 64 ans (étendue 35-81). La majorité des patients était pseudophake (5 yeux phakes). Le suivi moyen a été de 6 mois (étendue 3-10). Les deux étiologies les plus fréquentes responsables de l'œdème maculaire étaient représentées par le diabète (60%) et la sarcoïdose (20%). Les autres étiologies comprenaient un patient atteint d'ophtalmie sympathique grave résistante aux traitements immunosuppresseurs administrés par voie générale, une patiente avec une thrombose de veine centrale de la rétine non ischémique et une patiente présentant un oedème maculaire cystoïde de longue durée après chirurgie non compliquée de la cataracte, résistant au traitement local par collyres anti-inflammatoires. Il nous parait important de souligner que la majorité des patients inclus avait une perte d'acuité visuelle de longue durée (Fig 1).

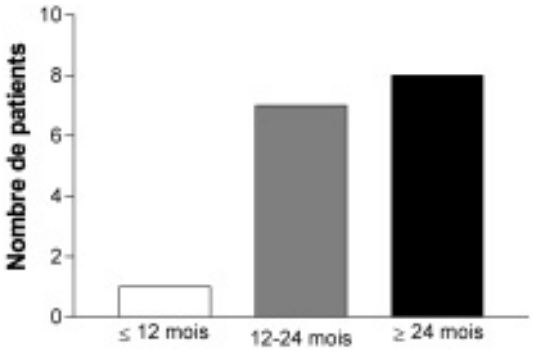

Fig 1. Histogrammes montrant la durée de la perte d'acuité au sein de la population.

Les critères d'exclusion pour l'injection ont été la présence d'une hypertonie oculaire (pression intraoculaire > 22 mmHg), la présence d'une cataracte importante, des signes d'ischémie maculaire lors de la fluoangiographie, et la présence de phénomènes tractionnels de l'interface vitréorétinien sur la macula lors de l'évaluation par OCT.

Injection de triamcinolone

Après réalisation d'un examen ophtalmologique complet incluant la réalisation d'une fluoangiographie et d'un OCT, un consentement éclairé a été obtenu de la part des patients. L'injection de triamcinolone (Kenakort®, ampoules à usage intra-articulaire de 40mg/ml) a été effectuée au bloc opératoire sous anesthésie topique. Après désinfection conjonctivale, une injection de 0.1ml de triamcinolone non diluée (4 mg) a été effectuée par la pars plana (à 3.5-4mm du limbe) à l'aide d'une aiguille à tuberculine. En cas d'hypertonie oculaire (déterminée par palpation), il a été procédé à un drainage d'humeur aqueuse par le limbe cornéen à l'aide d'une aiguille 30G. Une goutte d'antibiotique (norfloxacine) a été systématiquement instillée à la fin de l'intervention avec instructions données au patient de continuer le traitement pendant 3 jours à raison de 3 instillations par jour. Les patients ont pu quitter l'établissement de soin deux heures après l'intervention, après contrôle de la pression intraoculaire par aplanation.

Suivi post-opératoire

Tous les patients inclus dans l'étude ont subi à intervalles réguliers après injection un examen ophtalmologique complet incluant une fluoangiographie, et un examen par OCT. Ce dernier examen est particulièrement fiable pour la détection et le suivi des lésions maculaires diabétiques (15).

Analyse statistique des données

Le test de Mann Whitney et le *t* test ont été utilisés pour analyser la valeur statistique des données (logiciel GraphPad,, Prism 3.0, San Diego, Californie).

RÉSULTATS

L'évaluation objective par OCT a permis de démontrer une réduction statistiquement significative ($p<0.001$) de l'épaisseur fovéolaire dont l'épaisseur moyenne est passée de 542μm à 280 μm après traitement (Fig 2).
Cette diminution de l'ordre de 50% de l'œdème maculaire a été le plus souvent corrélée à une amélioration significative de l'acuité visuelle (Fig 3). La vision s'est améliorée en moyenne de 2.6 lignes (échelle de Snellen). Parmi les 15 patients, 10 ont présenté une amélioration supérieure à 2 lignes (66%) et aucun d'entre eux n'a présenté une baisse de vision (Fig 4A). Un seul patient n'a pas présenté d'amélioration fonctionnelle malgré une diminution de l'intensité de l'œdème à l'OCT. Nous ne disposons pas d'un recul suffisant pour évaluer la durée maximale de l'amélioration après traitement. La durée d'effet minimale est de 3 mois (le patient atteint d'une uvéite sympathique a présenté une récidive oedémateuse à cet intervalle).
La pression intraoculaire moyenne est passée de 13.8 ± 0.5 mmHg avant traitement à 16.2 ± 0.7 mmHg après injection de triamcinolone, ce qui représente un accroissement significatif de 15% ($p=0.009$) (Fig 4B). Aucun patient de l'étude n'a dû subir l'adjonction d'un traitement local pour le contrôle tensionnel.
Enfin, il n'y a pas eu de complications directes liées à l'injection, et les 5 patients phakes n'ont pas montré de signe de progression vers une cataracte. Les seules plaintes occasionnelles liées au traitement ont consisté en l'apparition

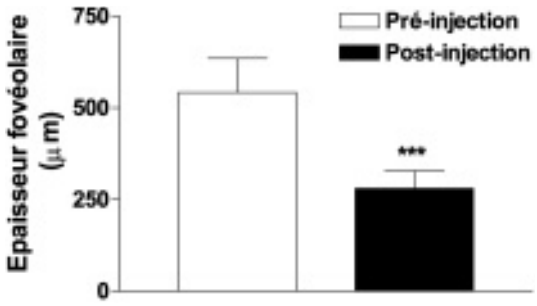

Fig 2. Evolution de l'épaisseur fovéolaire mesurée à l'OCT avant et après injection de triamcinolone. Les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne.
*** = $p<0.001$.

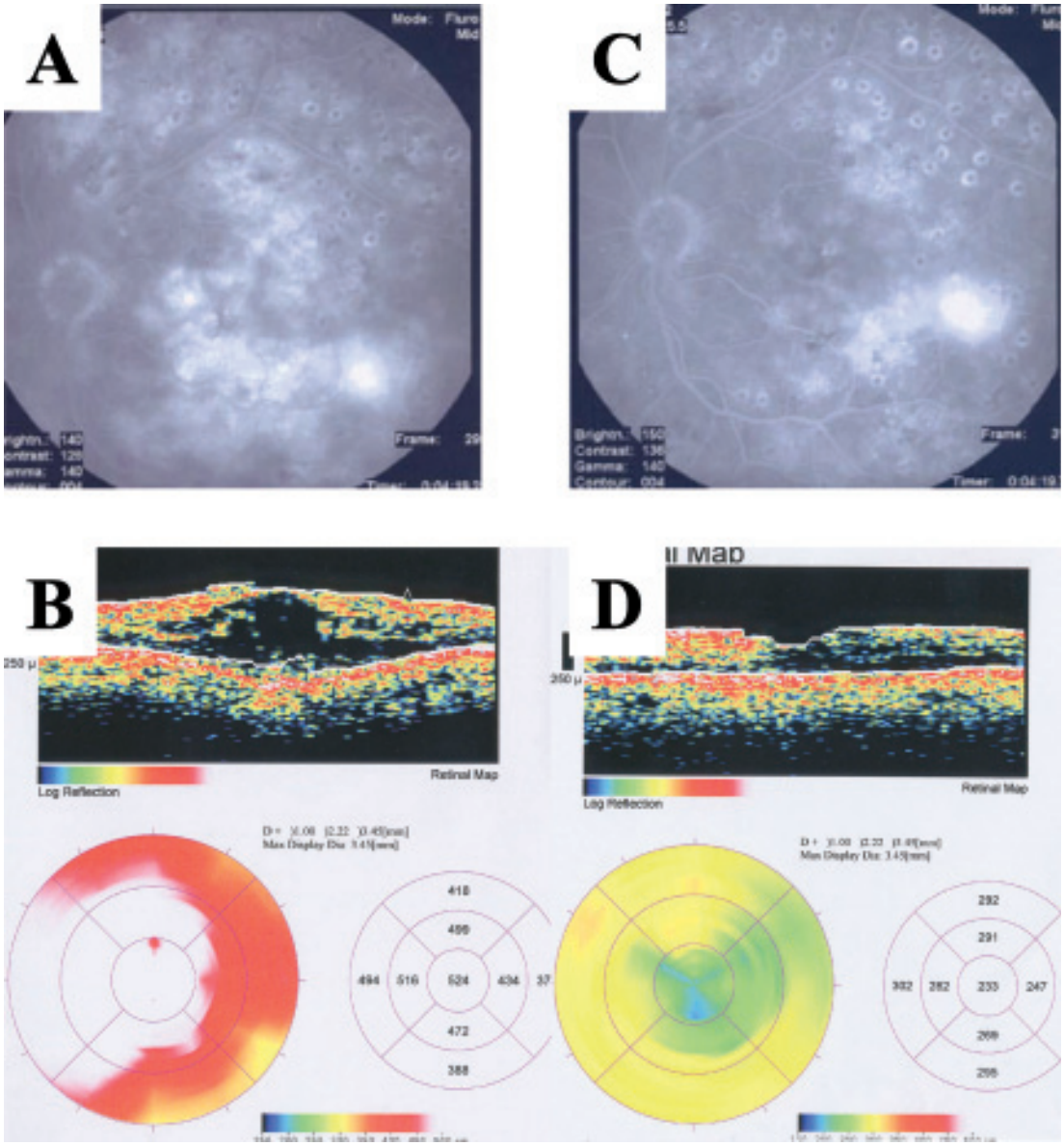

Fig. 3. Exemple représentatif d'une patiente de 75 ans atteinte d'un diabète de type II. L'angiographie fluorescéinique préopératoire montre un oedème maculaire diffus sans ischémie sévère de la périphérie rétinienne (**A**) et sans signe tractionnel au niveau de l'interface vitréomaculaire à l'OCT (**B**). L'amélioration de l'oedème maculaire visible en fluoangiographie (**C**) et à l'OCT (**D**) est corrélée à une progression spectaculaire des fonctions visuelles (0.2 avant; 0.6 trois semaines après l'injection).

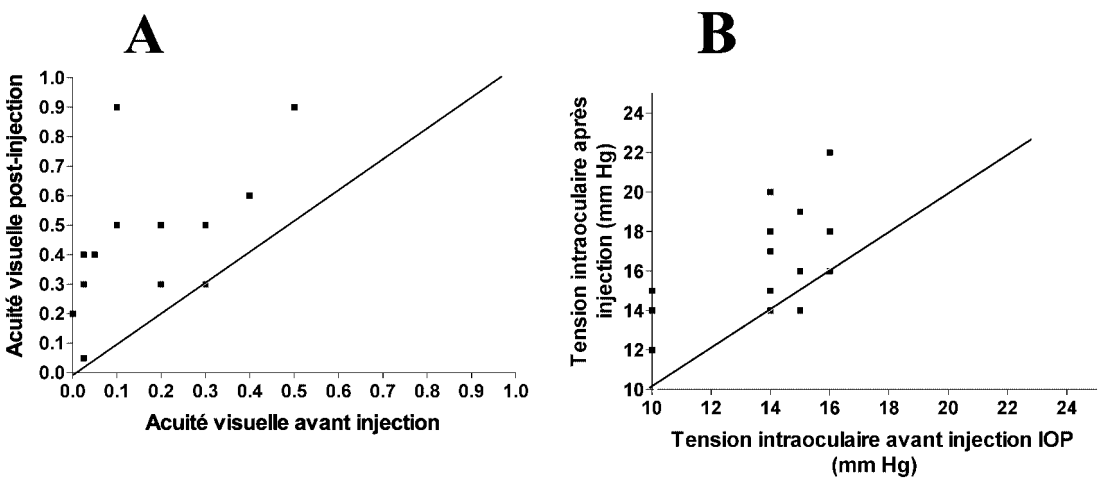

Fig. 4. (**A**) Evolution des acuités visuelles individuelles après traitement (échelle de Snellen). (**B**) Evolution des valeurs de tension intraoculaire.

passagère (quelques jours) de corps flottants liés à la distribution du principe actif dans la cavité vitréenne.

DISCUSSION

Les résultats de cette série limitée suggèrent que l'injection de triamcinolone pourrait représenter une thérapie efficace des oedèmes maculaires sévères. Ainsi, aussi bien les mesures objectives que subjectives montrent une amélioration nette de l'anatomie et de la fonction maculaire. L'absence de groupe contrôle ne doit pas faire oublier que la population de l'étude présente majoritairement une chute d'acuité visuelle de longue durée qui a statistiquement peu de chance d'évoluer spontanément de manière favorable.

Le traitement classique de l'œdème maculaire diabétique consiste en l'application d'une photocoagulation en "grid" au niveau de la région atteinte. Ce genre d'approche a pour but essentiel une stabilisation des fonctions. D'après les résultats de l'étude EDTRS, moins de 3% des patients présentent une amélioration supérieure à trois lignes à 3 ans (4). Une étude récente (10) a comparé le traitement par photocoagulation avec le traitement par injection de triamcinolone dans les cas d'œdème maculaire diabétique diffus. Il ressort de cette étude que le bénéfice visuel était supérieur dans le groupe traité par injection. Ces résultats promettent doivent néanmoins encore être confirmés par une étude plus large. Les autres possibilités thérapeutiques sont chirurgicales et consistent à enlever les tractions vitréennes éventuelles, avec pelage de la limitante interne. Ces approches sont évidemment plus lourdes et s'accompagnent d'une série d'effets secondaires potentiellement sérieux (7, 8).

Notre étude nécessite évidemment une population plus large de même qu'un recul plus important pour pouvoir apporter des conclusions définitives concernant l'intérêt de cette méthode thérapeutique. Plusieurs questions comme la durée de l'effet bénéfique, et l'innocuité à long terme ne sont pas résolues. Des cas sporadiques d'endophtalmie ont été rapportés après injection intraoculaire ce qui nous amène à conseiller pour cette injection des mesures de stérilité équivalentes à une intervention chirurgicale intraoculaire (7).

Néanmoins, il nous parait remarquable de constater un potentiel d'amélioration visuelle après la présence documentée pour plusieurs des patients d'un oedème maculaire d'une durée de plus de 24 mois. Conjuguée avec une amélioration des techniques de libération à durée prolongée qui devraient certainement augmenter la durée de l'effet bénéfique, l'injection de triamcinolone nous parait représenter un espoir certain pour des patients qui ne possèdent, à l'heure actuelle, aucune autre alternative thérapeutique.

RÉFÉRENCES

(1) ADAMIS A.P. – Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? Br. J. Ophthalmol., 2002, 86: 363-5.

(2) ANTCLIFF R.J., SPALTON D.J., STANFORD M.R., GRAHAM E.M., FFYTCHE T.J., MARSHALL J. – Intravitreal triamcinolone for uveitic cystoid macular edema: an optical coherence tomography study. Ophthalmology, 2001, 108: 765-72.

(3) ANTONETTI D.A., WOLPERT E.B., DeMAIO L., HARHAJ N.S., SCADUTO R.C. Jr. – Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. J. Neurochem., 2002, 80: 667-77.

(4) EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP – Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Arch. Ophthalmol., 1985, 103: 1796-1806.

(5) EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP – Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Ophthalmology, 1991, 98: 757-65.

(6) HALL A.J. – Effective local treatment for severe ocular inflammatory disease: toward the Holy Grail. Clin. Experiment. Ophthalmol., 2001, 29:1.

(7) HODGE W.G., LALONDE R.G., SAMPALIS J., DESCHENES J. – Once-weekly intraocular injections of ganciclovir for maintenance therapy of cytomegalovirus retinitis: clinical and ocular outcome. J. Infect. Dis., 1996, 174: 393-6.

(8) IKEDA T., SATO K., KATANO T., HAYASHI Y. – Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. Br. J. Ophthalmol., 1999, 83: 12-4.

(9) JONAS J.B., KREISSIG I., DEGENRING R.F. – Intravitreal triamcinolone acetonide as treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2002, 240: 782-3.

(10) JONAS J.B., KREISSIG I., SOFKER A., DEGENRING R.F. – Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. Arch. Ophthalmol., 2003, 121: 57-61.

(11) JOUSSEN A.M., POULAKI V., MITSIADES N., KIRCHHOF B., KOIZUMI K., DOHMEN S., ADAMIS A.P. – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. FASEB J., 2002, 16: 438-40.

(12) MARTIDIS A., DUKER J.S., GREENBERG P.B., ROGERS A.H., PULIAFITO C.A., REICHEL E., BAUMAL C. – Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Ophthalmology, 2002, 109: 920-7.

(13) MIYAMOTO K., KHOSROF S., BURSELL S.E., ROHAN R., MURATA T., CLERMONT A.C., AIELLO L.P., OGURA Y., ADAMIS A.P. – Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1999, 96: 10836-41.

(14) NAUCK M., KARAKIULAKIS G., PERRUCHOUD A.P., PAPAKONSTANTINOU E., ROTH M. – Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur. J. Pharmacol., 1998, 341: 309-15.

(15) SANCHEZ-TOCINO H., ALVAREZ-VIDAL A., MALDONADO M.J., MORENO-MONTANES J., GARCIA-LAYANA A. – Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2002, 43: 1588-94.

(16) SCHINDLER R.H., CHANDLER D., THRESHER R., MACHEMER R. – The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. Am. J. Ophthalmol., 1982, 93: 415-7.

(17) YAMAMOTO T., HITANI K., TSUKAHARA I., YAMAMOTO S., KAWASAKI R., YAMASHITA H., TAKEUCHI S. – Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. Am. J. Ophthalmol., 2003, 135: 14-9.[1]

.....

Tirés à part:
Dr Jean-Marie Rakic
Polyclinique d'Ophtalmologie, BC-3
CHU Sart-Tilman
B-4000 Liège, Belgique
tel. +32/43667275
fax. +32:43667274
e-mail: jmrakic@chu.ulg.ac.be