INJECTION INTRAVITREENNE DE FAIBLE DOSE D'ACETONIDE DE TRIAMCINOLONE DANS LE TRAITEMENT DU GLAUCOME NEOVASCULAIRE

COLLIGNON N.J. [1], *CROMMEN J.* [1], *COLLIGNON-BRACH J.* [1], *RAKIC J.M.* [1]

ABSTRACT

Low dose intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of neovasular glaucoma

Purpose: To report the effect of an intravitreal injection of 4 mg of crystalline triamcinolone acetonide (Kenacort®) as symptomatic treatment of neovascular glaucoma.
Material and Methods: This clinical study is based on clinical and experimental investigations that examined the tolerability and the angiostatic effect of triamcinolone acetonide. The study includes prospectively 8 eyes of 8 patients with neovascular glaucoma secondary to ischemic central retinal vein occlusion (n=8). All patients received an intravitreal injection of 4 mg of crystalline triamcinolone acetonide (0,1cc) as the only procedure or in combination with transscleral cyclodiode as glaucoma treatment. Their mean age was 74,5 ± 14,4 years. Mean intraocular pressure (IOP) was 38,9 ± 9,3 mmHg. Mean follow-up was 6 months.
Results: 4 of 8 patients were treated by crystalline triamcinolone acetonide as the only procedure (n = 3). Twenty seven days after intravitreal kenacort injection, the others four patients have been treated by transscleral cyclodiode (n=4) as glaucoma treatment. After injection, including the first postoperative day, patients report a subjective reduction of ocular pain. Furthermore no intra- or extraocular inflammatory reactions were observed during the follow-up. Intraocular pressure was significantly reduced to 18 ± 6,2 mm Hg at the end of the follow-up period. When considering only the four patients in which the intraocular cortisone injection was the only procedure performed, mean intraocular pressure decreased from 41,75 ± 7,05 mm Hg to 20,5 ± 6,6 mm Hg. Iris neovascularisation was significantly decreased from grade IV to grade I in all patients at the end of the follow-up
Conclusion: Intravitreal injection of 4 mg triamcinolone acetonide contributes to a better management of the neovascular glaucoma.

RÉSUMÉ

Objectifs: Etudier l'effet d'une injection intravitréenne de 4 mg de triamcinolone (Kénacort ®) dans la prise en charge thérapeutique du glaucome néovasculaire.
Matériel et Méthodes: Cette étude clinique est proposée sur base des diverses observations cliniques et expérimentales ayant montré l'innocuité et l'effet angiostatique de la triamcinolone. Il s'agit d'une étude prospective incluant 8 yeux de 8 patients présentant un glaucome néovasculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine. Chaque patient a reçu une injection intravitréenne de 4 mg de triamcinolone (0,1 cc) comme prise en charge unique, ou en combinaison avec d'autres procédures comme la cryoapplication transclérale de la rétine périphérique comme traitement de l'ischémie rétinienne ou la cyclodiode transclérale comme traitement antihypertenseur intra-oculaire. La moyen-

.....

[1] *Service d'Ophtalmologie, CHU de Liège, Liège, Belgique*

received: 03.01.05
accepted: 23.09.05

ne d'âge est de 74,5 ans ± 14,4 ans. La pression intra-oculaire moyenne est de 38,9 mm Hg ± 9,3 mm Hg. Le suivi clinique moyenne est de 6 mois.
Résultats: 4 des 8 patients ont bénéficié comme seule thérapeutique du glaucome néovasculaire d'une injection intravitréenne de Kénacort Dans un délai moyen de 27 jours qui a suivi l'injection de Kenacort, les quatre autres patients ont été traités par cyclodiode transclérale comme traitement de l'hypertonie oculaire résiduelle.
Dès les premiers jours après l'injection intravitréenne de Kenacort, tous les patients ont fait part d'une amélioration subjective de leur symptomatologie douloureuse. De plus, aucune inflammation intra- ou extra- oculaire n'est observée pendant le suivi. La tension intra-oculaire est réduite significativement à 18 ± 6,2 mm Hg à la fin du suivi. En ne considérant que 4 patients pour lesquels l'injection intravitréenne de triamcinolone est le seul traitement effectué, la tension oculaire moyenne passe de 41,75 ± 7,05 mm Hg à 20,5 ± 6,6 mm Hg.
La néovascularisation de l'angle iridocornéen est significativement diminuée du grade IV au grade I au terme de la période du suivi chez tous les patients.
Conclusion: L'injection intravitréenne de 4 mg de triamcinolone peut être considérée comme un traitement adjuvant dans la prise en charge du glaucome néovasculaire.

KEY WORDS

neovascular glaucoma, intravitreal cortisone injection, triamcinolone acetonide.

MOTS-CLÉS

glaucome néovasculaire, injection intravitréenne de cortisone, acétonide de triamcinolone

INTRODUCTION

Le glaucome néovasculaire se développe dès que les néovaisseaux prolifèrent dans l'angle iridocornéen, comblant le trabéculum, produisant des synéchies et progressivement une fermeture de l'angle. L'augmentation de la tension intra-oculaire qui en résulte est souvent difficile à contrôler et conduit fréquemment à une perte de vision (1). De nombreuses étiologies peuvent conduire au glaucome néovasculaire. Parmi les plus fréquentes, viennent en tête la rétinopathie diabétique proliférative et l'occlusion de la veine centrale de la rétine (2).
Le but du traitement de cette maladie oculaire rapidement cécitante est avant tout de contrôler l'hypertension intra-oculaire et les phénomènes ischémiques rétiniens et ainsi d'obtenir un confort acceptable pour le patient tout en respectant l'aspect esthétique du regard. Tout traitement de l'hypertension intra-oculaire actuellement décrit dans la littérature comporte un risque non négligeable de phtisis bulbi, aucune modalité thérapeutique ne rencontrant encore aujourd'hui les normes de recommandations américaines (1).
A la lumière des mécanismes pathogéniques du glaucome néovasculaire, relativement semblables aux autres pathologies intra-oculaires néovasculaires, la place des agents anti-angiogéniques doit être encore définie (1).
Jonas J.B.et collaborateurs ont publié un série non comparative de 14 patients atteints d'un glaucome néovasculaire et traités par une injection intravitréenne d'un anti-inflammatoire puissant, 25mg triamcinolone acétonide (Kenacort®). Parmi les 14 patients, 4 ont présenté une réduction significative de la pression intra-oculaire après une seule injection de Kenacort® sans traitement causal de l'ischémie rétinienne.
Cet auteur a conclu à un effet anti-angiogénique du triamcinolone acétonide conduisant à la régression des néovaisseaux envahissant l'angle irido-cornéen (3). Il a montré également que cette injection de 25 mg de Kenacort® avait un effet bénéfique à la fois sur la pression intra-oculaire et la symptomatologie subjective douloureuse oculaire.
Cependant, d'autres travaux ont montré qu'une dose de seulement 4 mg de Kénacort® pourrait être suffisante pour permettre la restaura-

Tableau 1: *Données démographiques et cliniques de la population de patients étudiés*

Patient	Sexe	Age	AV pré-op	TOC pré-op	Traitement temps 1	Traitement temps 2	AV post-op	TOC post-op
1	F	87	MDM	39	Kenakort®	Néant	PL+	16
2	F	90	PL+	52	Kenakort®	Néant	PL+	24
3	M	82	PL+	36	Kenakort®	Néant	PL+	14
4	F	86	PL-	40	Kenakort®	Néant	PL-	26
5	M	54	PL+	50	Kenakort®	Diode	PL+	18
6	F	80	MDM	40	Kenakort®	Diode	PL+	22
7	M	51	CLD	30	Kenakort®	Diode	CLD	10
8	M	66	MDM	24	Kenakort®	Diode	MDM	12

CLD: "Compte les doigts"
MDM: "Mouvements de la main"
PL: "Perception lumineuse"
Contrôle post-op: délai entre l'injection de Kenakort® et le contrôle final

tion de la barrière hémato-rétinienne et hématoirienne, en diminuant la concentration de VEGF (vascular endothelium growth factor) (4) et de SDF (stromal-cell derived factor) (5). Il apparaît, en outre, que cette dose de 4 mg de Kénacort® entraînerait un pourcentage moindre (28%) (6) d'effets secondaires tel que le glaucome cortico-induit par rapport à 25 mg de triamcinolone acetonide (41,2%) (7).

Le but de ce travail est d'évaluer l'effet hypotenseur oculaire et l'effet antalgique de 4mg d'acétonide de triamcinolone intravitréenne (Kenacort®) dans le traitement des glaucomes néovasculaires.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude pilote prospective incluant 8 yeux de 8 patients présentant un glaucome néovasculaire secondaire exclusivement à une occlusion de la veine centrale de la rétine (tableau 1). Tous les patients ont signé, après information, un consentement éclairé approuvé par la comité d'éthique de l'Université de Liège. La cohorte des patients se compose de 4 hommes et de 4 femmes. Leur moyenne d'âge est de 74,5 ± 14,4 ans. Leur acuité visuelle se répartit de la manière suivante: absence de perception lumineuse (n = 1), perception lumineuse (n = 3), mouvements de la main (n = 3) et compte les doigts (n = 1). La tension oculaire moyenne est de 38,9 ± 9.3 mm Hg.

L'examen gonioscopique révèle la présence de néovaisseaux sur plus de 180° chez tous les patients. Dans tous les cas, la biomicroscopie antérieure met en évidence une cataracte nucléaire suffisamment dense que pour rendre la panphotocoagulation au laser Argon impossible à réaliser.

Tous les patients ont reçu à 4 millimètres du limbe une injection intravitréenne de 0,1 cc de Kenacort®, contenant approximativement 4 mg d'acétonide de triamcinolone. L'injection était précédée d'une ponction de chambre antérieure. La technique d'injection précédemment détaillée (3) est réalisée sous anesthésie locale. Le suivi moyen après l'injection de Kénacort® est de 27,2 ± 12 jours.

Après ce délai, le confort subjectif du patient a été évalué sur une échelle de 0 pour absence de douleur à 6 pour une douleur empêchant l'endormissement. Si la douleur était supérieure à 3 ou la tension intra-oculaire supérieure à 25 mm Hg, nous avons complété la prise en charge thérapeutique par des cyclophotocoagulations au laser diode transcléral (cyclodiode) (IRIS Medical, Oculight SLx) sur une circonférence limbique de moins de 200°.

Le suivi moyen global est de 6 ± 2 mois.

RÉSULTATS

Après l'injection, et pendant les premiers jours postopératoires, les patients ont décrit une nette amélioration subjective de leur symptomatologie douloureuse oculaire. Le degré de douleur post-opératoire a diminué en moyenne de 5 à 1 selon l'échelle de douleur précédemment

Tableau 2: *Stratégie thérapeutique dans le glaucome néovasculaire. (D'après Sivak-Callcott JA, O'Day DM, Gass JD, Tsai JC.* Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. Ophthalmology. 2001; 108: 1767-76.) En rouge adaptation proposée par cette étude.

Traitement étiologique	Traitement de l'hypertonie intraoculaire
Pathologie inflammatoire: – Corticothérapie locale et/ou intravitréenne – Cycloplégie	– Traitement médical – Photocoagulation au laser diode du corps ciliaire
Pathologie ischémique: – Photocoagulation panrétinienne – Photocoagulation au laser diode de la rétine périphérique – Cryocoagulation de la rétine périphérique – Vitrectomie avec endolaser	– Cryocoagulation du corps ciliaire – Trabéculectomie – Implantation de valve

définie. Pour 4 des patients (50 %), l'injection de Kenacort fut la seule procédure thérapeutique du glaucome néovasculaire. Les quatre autres patients ont bénéficié d'un complément thérapeutique par cyclodiode transclérale utilisant une dose énergétique moyenne de 1500 ± 250 mW sur moins de 200°.

Au cours des semaines qui ont suivi le traitement, une régression de la néovascularisation irienne et de l'angle irido-cornéen d'un grade 4/6 à un grade 1/6 selon la classification de Teich et Walsh a été objectivée en biomicroscopie antérieure (9). La pression intra-oculaire moyenne a diminué significativement de 38,9 ± 9,3 mm Hg à 18 ± 6,2 mm Hg, cette diminution correspondant à une chute de 46% à la fin de la période de suivi (tableau 1).

En ne considérant que les 4 patients ayant reçu l'injection de 4 mg de Kenacort® comme seule intervention thérapeutique, la pression intra-oculaire moyenne a diminué de 41,75 ± 7,05 mm Hg à 20,5 ± 6,6 mm Hg (48%). Le nombre moyen de collyres antihypertenseurs intra-oculaires par patient a diminué significativement durant la période du suivi. L'acuité visuelle est restée inchangée au dernier contrôle.

DISCUSSION

Dans le but de diminuer l'ischémie rétinienne et donc le relarguage des facteurs vasoprolifératifs, le glaucome néovasculaire est habituellement traité par des procédures d'ablation rétinienne. Ces procédures de destruction rétinienne sont parfois combinées à une intervention antiglaucomateuse, cyclodiode ou implantation d'une valve de drainage. Ces différentes interventions conduisent encore parfois à une complication redoutable, le phtisis bulbi. En effet, le cyclodiode semble entraîner des atrophies du globe plus fréquentes dans le groupe des glaucomes néovasculaires que dans les autres types de glaucome réfractaire. Cette constatation a pour conséquence qu'il est souhaitable de diminuer l'énergie délivrée par application et l'étendue circonférentielle du traitement pour diminuer les risques de phtysis (10,11). Et même en respectant ces deux conditions, l'incidence des cas incontrôlables de glaucome néovasculaire reste élevée.

Il existe 2 grands volets thérapeutiques du glaucome néovasculaire: le traitement de la pathologie sous-jacente responsable de la rubéose irienne (traitement étiologique) et le traitement de l'hypertonie oculaire (traitement symptomatique) (1) (tableau 2).

Le glaucome néovasculaire se développe secondairement à une prolifération intra-oculaire de néovaisseaux (12) se développant suite à la libération de différents facteurs vaso-prolifératifs (13). Les corticostéroïdes sont connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-angiogéniques puissantes (3,14). L'étude de J. Jonas sur le glaucome néovasculaire est basée sur l'utilisation d'une dose de 25 mg de triamcinolone acétonide en injection intravitréenne par analogie aux doses utilisées pour les autres pathologies vasoprolifératives (12). Dans notre étude pilote, nous avons injecté de faibles doses (4 mg) de triamcinolone acétanonide chez tous les patients. Nous avons, de plus, systématiquement injecté tous les patients avant de prendre la décision de poursuivre le traitement anti-hypertenseur intraoculaire.

Ce choix d'injecter une faible dose de 4 mg est basé sur l'effet dose-dépendant du Kenacort® sur la pression intra-oculaire, bien que l'effet anti-inflammatoire de la cortisone semble permettre d'obtenir une diminution de la néovascularisation trabéculaire conduisant à une diminution paradoxale de la pression intra-oculaire.

Le Kénacort® semble donc agir sur les deux volets thérapeutiques du glaucome néovasculaire, à savoir le traitement étiologique et le traitement symptomatique, expliquant que dans 50% des cas étudiés de notre série, un contrôle du glaucome a pu être obtenu par la seule injection intra-vitréenne de triamcinolone.

Par ailleurs, l'effet du Kenacort® (4 mg) sur la restauration de la barrière hémato-ciliaire (4,5) réduirait l'oedème du corps ciliaire et potentialiserait l'effet des cyclophotocoagulations au laser diode. Dans les quatre cas de notre série ayant bénéficié d'un traitement complémentaire par cyclodiode, nous avons utilisé des niveaux d'énergie inférieurs à 1750 mW (1500 ± 250 mW), ce qui est de 30% inférieur à la dose classique (10,11) avec des résultats tensionnels tout aussi probants.

La forme cristalline filtrée de triamcinolone a été utilisée, son élimination étant moins rapide que la forme soluble (15). L'effet anti-angiogénique des corticostéroïdes intravitréens reste limité dans le temps (3,16,17) et l'efficacité d'une éventuelle nouvelle injection reste à préciser.

Cette étude préliminaire a permis de montrer qu'une dose de 4 mg de triamcinolone est une concentration suffisante et semble avoir un effet thérapeutique comparable à celui d'une dose de 25 mg de triamcinolone dans les traitements des glaucomes néovasculaires secondaires à une occlusion veineuse rétinienne (3,16).

Ces premières constatations demandent à être confirmées par une étude randomisée à double aveugle portant sur un plus large échantillonnage de patients.

CONCLUSION

L'injection intravitréenne de triamcinolone même à 4 mg peut être considérée comme une stratégie thérapeutique potentiellement intéressante dans le glaucome néovasculaire (Tableau 2). Elle pourrait être utilisée dans les cas où un traitement d'ablation rétinienne ne peut être réalisé ou avant la réalisation d'un cyclodiode. Ce traitement semble exercer aussi un effet anti-inflammatoire qui permettrait de diminuer à lui seul, la pression intra-oculaire et d'obtenir un effet analgésique intéressant pour la réalisation d'autres traitements anti-glaucomateux.

Remerciements:

Nous adressons nos plus vifs remerciements à Madame Francine Pierret, secrétaire du service d'ophtalmologie du CHU de Liège, pour son aide précieuse et sa disponibilité lors de la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

(1) SIVAK-CALLCOTT J.A., O'DAY D.M., GASS J.D., TSAI J.C. – Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma. Ophthalmology. 2001; 108: 1767-1776.

(2) BROWN G.C., MAGARGAL L.E., SCHACHAT A., SHAH H. – Neovascular glaucoma. Etiologic considerations. Ophthalmology. 1984; 91: 315-320.

(3) JONAS J.B., HAYLER J.K., SOFKER A., PANDA-JONAS S. – Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of crystalline cortisone. J Glaucoma. 2001;10: 284-287.

(4) EDELMAN J.L., LUTZ D., CASTRO M.R. – Corticosteroids inhibit VEGF-induced vascular leakage in a rabbit model of blood-retinal and blood-aqueous barrier breakdown. Exp Eye Res. 2005; 80: 249-258.

(5) BUTLER J.M., GUTHRIE S.M., KOC M., AFZAL A., CABALLERO S., BROOKS H.L., MAMES R.N., SEGAL M.S., GRANT M.B., SCOTT E.W. – SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. J Clin Invest. 2005;115: 86-93.

(6) BAKRI S.J., BEER P.M. – The effect of intravitreal triamcinolone acetonide on intraocular pressure. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2003; 34: 386-390

(7) SINGH I.P., AHMAD S.I., YEH D., CHALLA P., HERNDON L.W., ALLINGHAM R.R., LEE P.P. – Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. Am J Ophthalmol. 2004;138: 286-287.

(8) JONAS J.B., DEGENRING R.F., KREISSIG I., AKKOYUN I., KAMPPETER B.A. – Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcino-

lone acetonide injection. Ophthalmology 2005; 112: 593-598.
(9) TEICH S.A, WALSH J.B. – A grading system for iris neovascularization. Prognostic implications for treatment. Ophthalmology. 1981;88:1102-1106.
(10) NABILI S., KIRKNESS C.M. – Trans-scleral diode laser cyclophoto-coagulation in the treatment of diabetic neovascular glaucoma. Can J Ophthalmol. 2004;39: 511-516.
(11) WALLAND M.J. – Diode laser cyclophotocoagulation: longer term follow-up of a standardized treatment protocol.Am J Ophthalmol. 2004;138: 57-158.
(12) JONAS J.B., HAYLER J.K., SOFKER A., PANDA-JONAS S. – Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2001; 131:468-471.
(13) CASEY R., LI W.W. – Factors controlling ocular angiogenesis. Am J Ophthalmol. 1997; 124: 521-529.
(14) JONAS J.B., SOFKER A. – Intravitreal triamcinolone acetonide for cataract surgery with iris neovascularisation. J Cataract Refract Surg. 2002; 28: 2040-2041.
(15) SCHINDLER R.H., CHANDLER D., THRESHER R., MACHEMER R. – The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. Am J Ophthalmol. 1982; 93: 415-417.
(16) JONAS J.B., KREISSIG I., DEGENRING R.F. – Neovascular glaucoma treated by intravitreal triamcinolone acetonide. Acta Ophthalmol Scand. 2003; 81: 540- 541.
(17) BEER P.M., BAKRI S.J., SINGH R.J., LIU W., PETERS G.B., MILLER M. – Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. Ophthalmology. 2003; 110: 681-686.

Ce travail a été présenté au congrès d'Ophthalmologica Belgica (OB 2004), Bruxelles 2004.
This work has been presented at the Ophthalmologica Belgica (OB 2004), Brussels 2004.

NJC et JCr doivent être considérés comme premier auteur, ayant effectué la même quantité de travail. Ils sont cités par ordre alphabétique.

.....

Correspondance et tirés à part.
Nathalie J. COLLIGNON
CHU de Liège
Domaine du Sart Tilman
4000 Liège
Belgique