



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2013**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**INJECTIONS SOUS-CONJONCTIVALES DE TRIAMCINOLONE  
ACETONIDE DANS LA PRISE EN CHARGE DES OEDEMES  
MACULAIRES UVEITIQUES NON INFECTIEUX**

**Présentée et soutenue publiquement le vendredi 11 octobre 2013 à 14h**

**Au Pôle Formation**

**Par Rémi Rosenberg**

**Jury**

**Président :**

**Monsieur le Professeur ROULAND**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur CARON**

**Monsieur le Professeur LABALETTE**

**Madame le Docteur BOUBCHIR**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur LABALETTE**

# SOMMAIRE

1 INTRODUCTION .....	12
2 RAPPELS .....	14
2.1 Uvéites et œdème maculaire .....	14
2.1.1 Uvéites.....	14
2.1.2 Œdème maculaire.....	16
2.1.2.1 Physiologie rétinienne.....	16
2.1.2.2 Physiopathologie de l'œdème maculaire.....	18
2.1.2.3 Inflammation et œdème maculaire .....	20
2.1.2.4 Evaluation de l'œdème maculaire .....	22
2.1.3 Les options thérapeutiques .....	26
2.1.3.1 Les corticostéroïdes .....	26
2.1.3.2 Les traitements anti-VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor).....	29
2.1.3.3 Les agents immunomodulateurs .....	30
2.1.3.4 Vitrectomie.....	31
2.1.3.5 Acétazolamide .....	32
2.2 Usage de la triamcinolone acétonide en ophtalmologie .....	32
2.2.1 Corticothérapie.....	32
2.2.1.1 Mécanismes d'action moléculaire.....	32
2.2.1.2 Action des corticoïdes.....	35
2.2.2 Injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide .....	38
2.2.2.1 Généralités .....	38
2.2.2.2 Pharmacologie .....	39
2.2.2.3 Pharmacocinétique .....	41
2.2.2.4 Modifications histopathologiques locales .....	44
2.2.2.5 Complications et effets secondaires des injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide.....	44
3 MATERIEL ET METHODES.....	48
3.1 Population étudiée .....	48
3.2 Technique d'injection sous-conjonctivale de triamcinolone acétonide .....	50
3.3 Relevé des données.....	51
3.3.1 Données générales .....	51
3.3.2 Consultation « J0 ».....	51

3.3.3 Consultation à un mois « J+30 » .....	52
3.3.4 Consultation à trois mois « J+90 » .....	53
3.3.5 Suivi au long court .....	53
3.4 Objectifs et critères de jugement .....	53
3.4.1 Objectifs de l'étude .....	53
3.4.1.1 Objectif principal : .....	53
3.4.1.2 Objectifs secondaires : .....	53
3.4.2 Critères de jugement .....	54
3.4.2.1 Critère de jugement principal .....	54
3.4.2.2 Critères de jugement secondaires .....	54
3.4.3 Analyse statistique : .....	54
4 RESULTATS .....	55
4.1 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude. ....	55
4.1.1 Caractéristiques démographiques .....	55
4.1.1.1 Sexe .....	55
4.1.1.2 Age au moment du diagnostic d'uvéite .....	55
4.1.1.3 Age lors de la première injection .....	55
4.1.1.4 Temps écoulé entre le diagnostic d'uvéite et la première injection .....	56
4.1.2 Caractéristiques cliniques .....	56
4.1.2.1 Localisation des uvéites .....	56
4.1.2.2 Diagnostics associés .....	57
4.1.3 Traitements déjà en cours lors de l'injection sous-conjonctivale de triamcinolone ....	59
4.1.3.1 Traitements anti-inflammatoires .....	59
4.1.3.2 Traitement hypotonisant .....	60
4.1.4 Statut du cristallin lors de l'injection sous-conjonctivale de triamcinolone acétonide	60
4.2 Evolution de l'œdème maculaire .....	61
4.2.1 Analyse globale .....	61
4.2.2 Analyse sur OCT .....	61
4.2.3 Analyse statistique des valeurs OCT : .....	62
4.3 Evolution de l'acuité visuelle .....	62
4.3.1 Analyse globale .....	62
4.3.2 Analyse statistique de l'évolution de l'acuité visuelle .....	63
4.4 Evolution de l'inflammation en chambre antérieure .....	63
4.4.1 Analyse globale .....	63

4.4.2 Analyse statistique de l'évolution du flare .....	64
4.5 Evolution de la pression intra oculaire .....	64
4.6 Durée d'action des injections .....	66
4.7 Suivi au long cours.....	66
4.7.1 Durée du suivi .....	66
4.7.2 Nombre d'yeux suivis et d'injections réalisées.....	67
4.7.3 Effets secondaires .....	67
4.7.3.1 Cataracte .....	67
4.7.3.2 Hypertonie .....	68
4.7.3.3 Autres effets secondaires.....	69
5 DISCUSSION.....	70
5.1 Limite de l'étude .....	70
5.2 Analyse des résultats en matière d'œdème maculaire .....	71
5.2.1 Analyse des taux de régression complète .....	71
5.2.2 Etude des yeux avec réponse nulle ou incomplète.....	72
5.2.2.1 Description de la population .....	72
5.2.2.2 Analyse de ces résultats .....	74
5.3 Résultat par rapport aux injections sous-ténoïennes de TA .....	75
5.3.1 Résultats et effets secondaires publiés des injections sous-ténoïennes de TA.....	75
5.3.2 Discussion de l'intérêt des injections sous-ténoïennes de TA par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA.....	76
5.4 Résultats par rapport aux injections intravitréennes de TA.....	78
5.4.1 Résultats et effets secondaires publiés des injections intravitréennes de TA .....	78
5.4.2 Discussion de l'intérêt des injections intravitréennes de TA par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA .....	80
5.5 Résultats par rapport aux implants intravitréens de dexaméthasone (Ozurdex®).....	82
5.5.1 Résultats et effet secondaires publiés des injections intravitréennes d'implants de dexaméthasone.....	82
5.5.2 Discussion de l'intérêt des injections d'implant intravitréen de dexaméthasone par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA .....	83
5.6 Résultats par rapport aux injections intravitréennes d'anti-VEGF.....	84
5.6.1 Résultats et effet secondaires publiés des injections intravitréennes d'anti-VEGF ...	84
5.6.2 Discussion de l'intérêt des injections intravitréennes de TA par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA .....	86
6 CONCLUSION.....	88
8 BIBLIOGRAPHIE .....	89

9 ANNEXES .....	101
9.1 Méthodologie du traitement statistique des données .....	101
9.2 Récapitulatif des principaux résultats de l'étude .....	103

# 1 INTRODUCTION

Les uvéites sont un ensemble de maladies hétérogènes et complexes qui se caractérise par une inflammation de l'uvée. Cinquième cause de cécité légale dans le monde, leur prise en charge constitue un véritable enjeu de santé publique(1,2). L'œdème maculaire est la principale cause de baisse d'acuité visuelle et de cécité chez les patients présentant une uvéite chronique avec une prévalence dans cette population allant jusqu'à 30%(3–5). Dans l'idéal, il doit être recherché par la réalisation d'une Tomographie à Cohérence Optique (OCT) chez tout patient présentant une baisse d'acuité visuelle dans le cadre d'une inflammation oculaire afin d'apporter une réponse thérapeutique adaptée et rapide.

Découverts dans les années 50, les corticostéroïdes ont révolutionné la prise en charge et le pronostic des pathologies inflammatoires(6). Ils constituent toujours le traitement de référence en pathologie oculaire inflammatoire. De multiples modes d'administration sont aujourd'hui disponibles : per os, intraveineux, intravitréen ou périoculaire. Le traitement par voie générale est responsable d'effets indésirables systémiques potentiellement graves et il doit être envisagé en seconde intention ou lors de formes bilatérales particulièrement sévères. En première intention, il est donc admis de préférer l'usage d'un traitement local, périoculaire ou intraoculaire.

Depuis septembre 2012, l'Ozurdex®, un implant intravitréen de dexaméthasone à libération prolongée a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France(7). Il constitue dès lors le traitement de référence pour la prise en charge des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse.

Cependant il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude permettant d'apporter la preuve de sa supériorité par rapport aux autres traitements habituellement mis en œuvre.

S'il existe peu de publications concernant l'efficacité des injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide (TA) pour la prise en charge de l'œdème maculaire dans le cadre d'uvéite, notre expérience clinique au sein du service

d'ophtalmologie du CHRU de Lille semble nous indiquer qu'elles constituent pourtant une alternative intéressante.

Nous présenterons tout d'abord dans ce travail un état des lieux des connaissances à propos de l'œdème maculaire dans le cadre des uvéites et des différents traitements proposés actuellement.

Nous exposerons ensuite les résultats d'une analyse rétrospective de 55 yeux suivis dans le service ayant bénéficié d'injections sous-conjonctivales de TA dans le cadre de la prise en charge d'un œdème maculaire uvéitique non infectieux.

Enfin, nous tacherons de mettre en perspective nos résultats avec ceux présentés dans la littérature pour les principaux traitements alternatifs.

## **2 RAPPELS**

### **2.1 Uvéites et œdème maculaire**

#### **2.1.1 Uvéites**

Les uvéites correspondent à un groupe de maladies caractérisées par une inflammation de l'uvée. Elles sont une cause classique de baisse d'acuité visuelle et touchent principalement les adultes âgés entre 20 et 60 ans(8). Leur incidence annuelle est estimée entre 17 et 52 cas pour 100,000 habitants(8), soit une prévalence d'environ 38 à 714 pour 100.000 habitants.

Il existe plusieurs critères de classification des uvéites. Ainsi, la SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) propose de les classer selon leur mode évolutif et leur localisation. On distingue ainsi les uvéites aiguës qui se présentent avec un début brutal et une durée limitée, des uvéites récidivantes qui consistent en des épisodes répétés séparés d'épisodes calmes de plus de trois mois et des uvéites chroniques qui sont des uvéites récidivantes dans les trois mois suivant l'arrêt d'un traitement. La classification anatomique segmente les uvéites en uvéites antérieures lorsque le site principal de l'inflammation est la chambre antérieure, uvéites intermédiaires lorsqu'il s'agit du vitré ou uvéites postérieures lorsque l'inflammation a pour point de départ la rétine ou la choroïde. Enfin, une uvéite touchant à la fois les trois secteurs est appelée panuvéite(9). D'autres critères de classification ont également leur importance pour l'analyse sémiologique de chaque cas. Ainsi, on décrit des uvéites uni ou bilatérales, granulomateuses ou non, synéchiantes ou non, hypertones ou normotones, d'intensité et de retentissement fonctionnel variables. Les causes les plus fréquentes d'uvéite non infectieuse comprennent la cyclite hétérochromique de Fuchs, les uvéites associées à l'antigène HLA B27, les uvéites dans le cadre d'arthrite juvénile idiopathique, la maladie de Birdshot, la sarcoïdose, les choroïdites multifocales, le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la choroïdite serpiginieuse et la maladie de Behçet(8). Cependant l'étiologie de nombre d'uvéites reste indéterminée. Les uvéites idiopathiques représentent ainsi environ 13% des uvéites antérieures, 75% des uvéites intermédiaires, 15% des uvéites postérieures et 35% des panuvéites(10).



Les uvéites peuvent être responsables de déficience visuelle en premier lieu par la survenue d'un œdème maculaire. Il survient chez près d'un tiers des patients présentant une uvéite(11). Les causes les plus courantes d'atteinte de la fonction visuelle sont ensuite la survenue d'un glaucome, d'une atrophie optique, d'une hyalite, le développement d'une cataracte, voir l'évolution vers la phtyose oculaire en cas d'inflammation non contrôlée.(12) Certaines de ces complications tels le glaucome ou la cataracte peuvent être provoquées à la fois par le processus inflammatoire lié à la maladie mais également d'origine iatrogène secondaire à l'usage de corticoïdes(13).

	Jakob 2009(14)	Bodaghi 2001(10)	Rodriguez 1996(15)
Pays	Allemagne	France	USA
Nb de patients	1 916	927	1237
Uvéites antérieures	45.4%	28.5%	51.6%
Uvéites intermédiaires	22.9%	15%	13%
Uvéites postérieures	13.5%	21.6%	19.4%
Pan-uvéites	6.2%	35%	16%

Tableau 1 : Fréquence des uvéites selon leur localisation anatomique.

Associations les plus fréquentes (nb total de patients : n= 1 916)		Localisation anatomique (n)			
		Antérieure	Intermédiaire	Postérieure	Panuvéite
Idiopathiques	35.3%	215	235	64	32
HLA B27	7.1%	136	0	0	0
Fuchs	6.9%	98	32	0	3
Uvéites herpétiques	6.1%	74	2	15	8
Sarcoïdose	4.5%	29	34	6	13
Spondylarthrite ankylosante	4.3%	83	0	0	0
Toxoplasmose	4.2%	0	0	66	14
Arthrite juvénile idiopathique	3.3%	59	2	0	1
Sclérose en plaques	3.1%	6	46	1	1
Spondylarthropathies indifférenciées	2%	34	2	0	0
Maladie de Behçet	1.8%	4	9	7	15
Maladie de Lyme	1.4%	7	6	7	2

Tableau 2 : Etiologies et localisations des uvéites les plus fréquentes dans la cohorte de Jakob(14).

### **2.1.2 Œdème maculaire**

L'existence d'altérations rétinienne responsables de baisse d'acuité visuelle est évoquée dès le milieu du 18<sup>ème</sup> siècle notamment chez des patients diabétiques(16–18). C'est en 1896 que le français Nuel utilise pour la première fois le terme d'œdème maculaire à propos d'une description histopathologique de la rétine d'un patient atteint de rétinite pigmentaire(19).

Gass, en 1966, produit la première description angio-fluorographique d'un œdème maculaire chez un patient présentant un œdème secondaire à une extraction intracapsulaire de la cataracte(20). En 1985, il confronte ses descriptions angiographiques à celles, histologiques, obtenues en microscopie électronique qui retrouvent un gonflement des cellules de Müller associé à une augmentation du liquide dans le secteur extracellulaire rétinien(21). Enfin, le développement de la Tomographie en Cohérence Optique nous permet, depuis le milieu des années 1990, d'obtenir des images en coupe de plus en plus précises de la rétine et ainsi d'objectiver la présence d'un œdème maculaire mais aussi d'en préciser le type et d'en mesurer le volume(22–26).

La physiopathologie exacte de l'œdème maculaire est complexe et encore partiellement connue. Nous développerons en premier lieu la physiologie des échanges entre le sang et l'œil, puis la physiopathologie de l'œdème maculaire et enfin les mécanismes de survenue d'œdème maculaire inflammatoire.

#### **2.1.2.1 Physiologie rétinienne**

##### ***Immunité et œil : privilège immunitaire ?***

Tout comme la cornée dont l'absence de vascularisation sanguine et lymphatique permet de constituer un sanctuaire immunitaire, les parties internes de l'œil bénéficieraient d'un privilège immunitaire. La rétine serait ainsi relativement protégée des réponses immunes générales, limitant ainsi son atteinte et le risque d'altération fonctionnelle d'un sens particulièrement utile à la survie(27).

Les mécanismes de ce privilège immunitaire sont encore mal connus et restent à explorer. Un rôle majeur est toutefois attribué à la barrière hémato-oculaire qui réalise une séquestration physique des antigènes oculaires par rapport au système immunitaire cellulaire ou humoral général(28). Le rôle de l'épithélium

pigmentaire a également été évoqué. Une monocouche d'épithélium pigmenté, issu des cellules de la crête neurale, tapisse l'iris, les corps ciliaires et la rétine. Il a été montré *in vitro* que les cellules de l'épithélium pigmenté irien étaient capables par contact intercellulaire d'inhiber l'activation des Lymphocytes T par le biais d'une expression à leur surface de CD 28 (29).

Cependant, constatant que certaines pathologies rétiniennes aiguës ou certaines maladies chroniques sont responsables de déficits accrus chez des souris immunodéprimées ou bénéficiant d'un traitement anti-inflammatoire Benhar et al. ont récemment fait l'hypothèse que le privilège immunitaire de l'œil serait sa capacité à permettre, en cas de besoin, l'entrée des cellules immunitaires sélectionnées pour la réparation et la guérison, plutôt que d'empêcher complètement l'entrée des cellules immunitaires(30). Ces théories restent encore sujettes à caution et nécessitent d'être approfondies et étayées par des résultats d'études immunologiques *in vitro* et *in vivo*.

### **Barriere hémato oculaire**

Les différentes barrières hémato-tissulaires de l'organisme préservent l'homéostasie ionique et immunologique de certains tissus tels le cerveau ou la rétine, particulièrement vulnérables de par leur quasi impossibilité à se régénérer(31,32). Elles sont formées au niveau cellulaire par la membrane cytoplasmique des cellules qui possède des capacités de transport passif (notamment l'eau ou l'oxygène), grâce à des canaux ou à des transporteurs spécifiques, ou actifs, grâce à des protéines porteuses. Ainsi, il s'agit plus d'une perméabilité sélective et régulée que d'une imperméabilité réelle(33,34). Au niveau intercellulaire, la barrière est assurée par la présence de jonctions serrées (tight junction). Il a été décrit des différences fonctionnelles et anatomiques des cellules endothéliales des capillaires de la rétine et du cerveau par rapport à celles de la circulation générale et les jonctions serrées sont retrouvées de manière plus nombreuses au niveau rétinien. Au niveau oculaire on distingue deux barrières : la barrière hémato-aqueuse et la barrière hémato-rétinienne.

## Barrière hémato-aqueuse

Située dans le segment antérieur de l'œil, elle est formée par la couche claire de l'épithélium ciliaire, l'épithélium postérieur de l'iris et l'endothélium des vaisseaux iriens. Elle sépare les espaces intraoculaires du sang mais permet toutefois des échanges. Ainsi, de nombreuses substances pénètrent dans le segment antérieur de l'œil par ultrafiltration mais également par sécrétion active formant l'humeur aqueuse qui possède une fonction optique mais également nutritive(35). Les protéines sont quasiment absentes de l'humeur aqueuse permettant de conserver sa transparence (on retrouve cependant quelques protéines de bas poids moléculaire à une concentration d'environ 1/200 de celle du plasma(36)). Une modification qualitative de l'humeur aqueuse retentit par ailleurs sur la fonction visuelle en entraînant des altération de l'endothélium cornéen et du métabolisme cristallinien(36,37). La barrière hémato-aqueuse possède donc une action nutritive par production de l'humeur aqueuse mais également une fonction de détoxification.

## Barrière hémato-rétinienne

La barrière hémato-rétinienne se développe pendant la vie embryonnaire(31,38). Située au niveau du segment postérieur de l'œil, elle est formée par deux barrières distinctes : la barrière hémato-rétinienne interne constituée par les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens et la barrière hémato-rétinienne externe constituée par les cellules de l'épithélium pigmenté(39) qui séparent les vaisseaux choroïdiens fenêtrés de la rétine externe. Ces barrières assurent la protection et l'homéostasie rétinienne en régulant les échanges dans les deux sens. Il existe ainsi une régulation de la pénétration de substances neurotoxiques (comme l'adrénaline) et des éléments nutritifs de la rétine (principalement le glucose et les acides aminés) et un transport actif d'électrolytes de la rétine vers le sang.

### **2.1.2.2 Physiopathologie de l'œdème maculaire**

L'altération fonctionnelle de la barrière hémato-rétinienne peut se faire par atteinte primaire de la structure de cette barrière ou indirectement par modification de l'équilibre osmotique, hydrostatique ou par l'action d'une force mécanique (dans le cadre des membranes épitréiniennes et des tractions vitréo-réiniennes).

Elle constitue le principal facteur responsable de la formation d'un œdème rétinien. Lors de la rupture de cette barrière, il va se produire une entrée d'eau, de protéines et d'électrolytes principalement qui va entraîner une augmentation de l'espace intracellulaire de la rétine(34).

#### ***Rupture directe de la barrière hémato-rétinienne***

Une altération de la barrière hémato-rétinienne externe a lieu lorsqu'il existe une désunion des jonctions étanches liant les cellules de l'épithélium pigmentaire. Il y a alors formation d'œdème rétinien par transfert hydrique de la choroïde vers la rétine. Cette accumulation est en outre accentuée par l'altération des capacités de nettoyage et de réabsorption de l'épithélium pigmentaire(40).

Une altération de la barrière hémato-rétinienne interne a lieu lors de l'atteinte des cellules endothéliales vasculaires rétiniennes directement par atteinte inflammatoire ou ischémique. Ces lésions entraînent un transfert de l'espace vasculaire vers la rétine responsable d'œdème(41).

#### ***Rupture indirecte de la barrière hémato-rétinienne***

##### Déséquilibre hydrostatique

Une augmentation de la pression intracapillaire (lors d'occlusion veineuse) ou une diminution de la pression intraoculaire crée un déséquilibre hydrostatique et se traduit par une extravasation de liquide, de protéines et d'électrolytes dans le secteur extracellulaire, entraînant un œdème(41).

##### Déséquilibre osmotique

Il existe, dans les conditions physiologiques, une iso-osmolarité du vitré et des espaces extracellulaires rétiniens. La stabilité de cette iso-osmolarité est assurée par une quasi imperméabilité de la barrière hémato-rétinienne aux protéines et solutés hydriques du plasma. Les variations de leur concentration plasmatique n'ont donc aucune influence sur l'état d'hydratation de la rétine.

Lors de l'augmentation du taux de protéine ou de soluté dans l'espace extracellulaire par altération de la barrière hémato-rétinienne ou par cytolysse, il se produit une augmentation de l'osmolarité de cet espace entraînant un transfert d'eau du vitré vers le secteur extra cellulaire, aggravant ainsi l'œdème rétinien(41,42).

Facteur mécanique

Un œdème rétinien peut également être secondaire à des forces mécaniques exercées à la surface de la rétine. Ainsi, les membranes épirétiniennes et les tractions vitréo-rétiniennes sont des causes classiques d'œdème rétinien nécessitant souvent une prise en charge chirurgicale(42–44).

***Facteur d'aggravation de l'œdème rétinien : le défaut de compliance tissulaire rétinien***

La rétine est soutenue par un réseau rigide de cellules gliales interconnectées. Toute modification de sa structure entraîne une dislocation de cette cohésion cellulaire et une perte de fonction des cellules gliales parmi lesquelles principalement les cellules de Müller responsables du contrôle de l'hydratation rétinienne grâce à leur rôle de pompe mécanique. Ces deux mécanismes sont responsables d'une aggravation de l'œdème maculaire(35).

**2.1.2.3 Inflammation et œdème maculaire**

Une atteinte inflammatoire de la choroïde (choroïdite) ou de l'épithélium pigmentaire (épithélite) sera à l'origine d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne externe, alors qu'une vascularite provoquera une rupture de la barrière hémato-rétinienne interne. Ces deux phénomènes sont, comme nous l'avons vu, directement responsables d'œdème rétinien. Cependant, une rupture de la barrière hémato-aqueuse peut également entraîner un œdème maculaire. En effet, il existe un flux d'humeur aqueuse de la chambre antérieure vers la base du vitré qui permet une diffusion des facteurs de l'inflammation (principalement des cytokines et des prostaglandines) de la chambre antérieure vers la rétine. Ainsi, un œdème maculaire associé à une uvéite antérieure ne modifie pas la localisation de l'uvéite et ne permet pas de classer l'uvéite comme étant postérieure. Dans ce cas l'œdème maculaire est dit réactionnel.

***Mécanisme de la rupture des barrières hémato-rétiniennes :***

La question de savoir si la rupture de la barrière est nécessaire à l'infiltration des tissus ou si c'est l'infiltration des tissus qui provoque une rupture des barrières n'est pas tranchée. Il s'agit en fait probablement d'un phénomène mixte. Les données humaines et expérimentales dans l'uvéite soutiennent la théorie d'une auto-immunité chez des personnes présentant un terrain génétiquement prédisposant. Cette auto-immunité serait exprimée par la génération de Lymphocytes T CD4 +auto réactifs, amplifiée par diverses cytokines et par les prostaglandines. Une

conséquence majeure de cette inflammation est la rupture des barrières hémato-rétiniennes interne et externe caractérisée par des modifications morphologiques de l'endothélium vasculaire rétinien et l'expression de molécules d'adhésion par l'endothélium dirigées vers le ligand des lymphocytes activés(45–51).

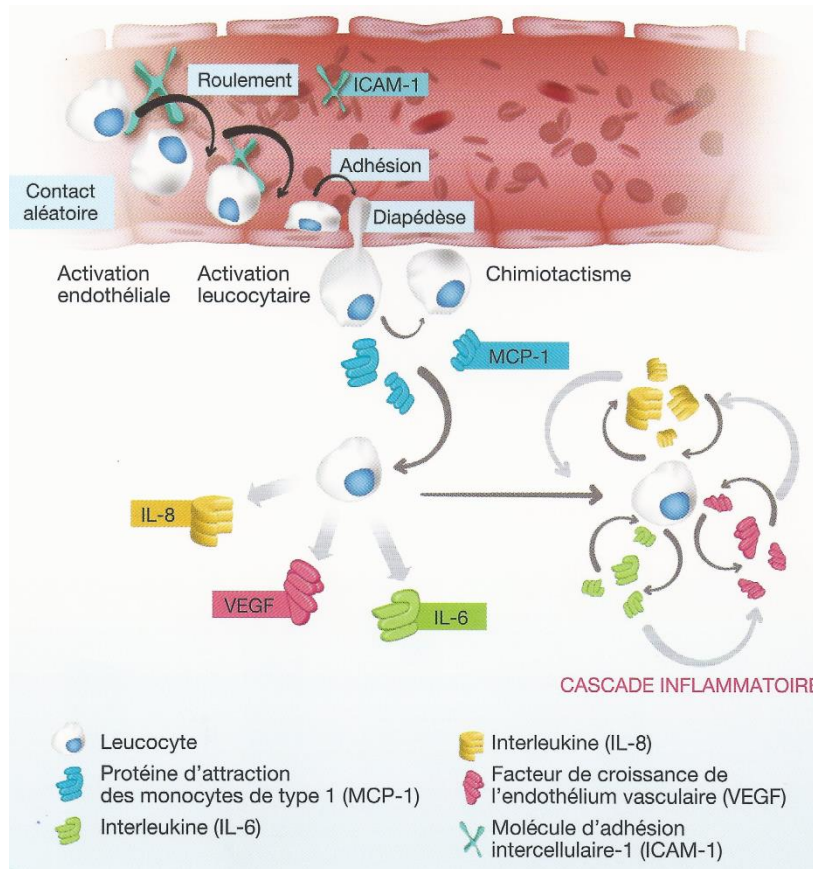


Figure 1 : Rupture de la barrière hémato-oculaire (Document Allergan®).

Le vitré se comporte en outre comme un réservoir inflammatoire dans lequel pénètrent des lymphocytes activés et des cytokines qui sont ensuite relargués progressivement en direction de la rétine(52).

L'œdème maculaire provoque lui-même une libération de médiateurs inflammatoires qui endommagent l'épithélium pigmentaire rétinien, conduisant à une altération de sa fonction de pompe et de dégradation des déchets rétiens. Cela entraîne donc une aggravation de l'œdème. L'altération de la vascularisation rétinienne contribue en outre à la libération de médiateurs inflammatoires comme les cytokines.

L'inflammation et l'œdème maculaire chronique favorisent également l'altération des photorécepteurs et le développement d'une membrane épirétinienne avec un retentissement parfois important sur l'acuité visuelle. Ainsi, le traitement précoce de l'œdème maculaire conditionne en partie le pronostic fonctionnel de ces pathologies. Enfin, l'œdème maculaire chronique peut conduire à la formation de kystes et de trous maculaires, entraînant une déficience visuelle parfois irréversible.

Le fluide est principalement situé dans la couche plexiforme externe comme on peut l'objectiver sur les examens OCT(53).

#### **2.1.2.4 Evaluation de l'œdème maculaire**

L'œdème maculaire peut être évalué par différentes méthodes. Tout d'abord cliniquement au moyen d'un biomicroscope à lampe à fente. Cette méthode subjective et très peu sensible ni reproductible a été complétée par la réalisation d'angiographie à la fluorescéine depuis les années 60(20,21). La fluorescéine est une substance non toxique qui émet une fluorescence lors de son excitation par de la lumière bleue. Elle permet une étude qualitative et morphologique de la vascularisation rétinienne et de l'œdème en s'accumulant dans les espaces extracellulaires notamment dans les logettes d'œdème maculaire cystoïde (illustration figure 2, page suivante).



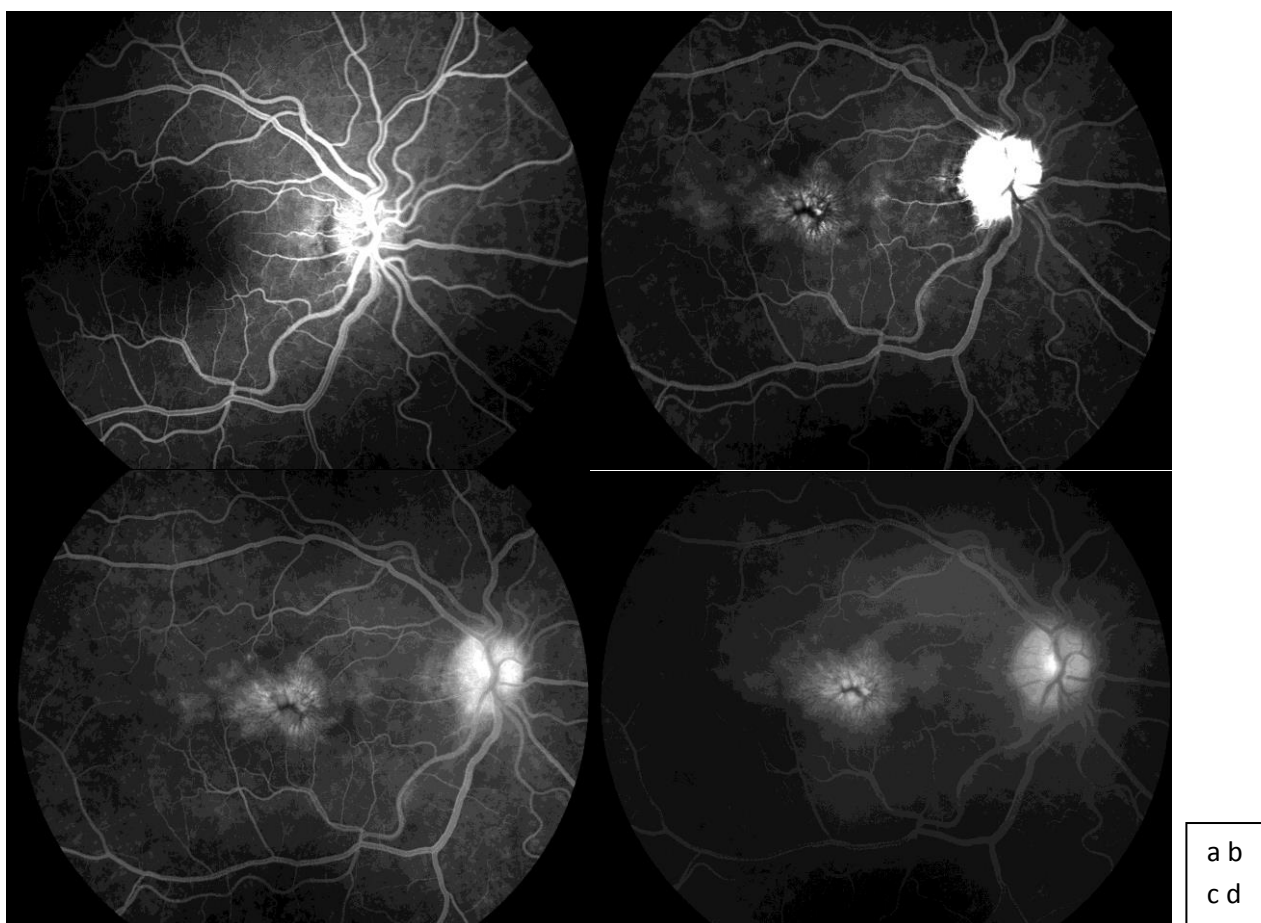


Figure 2 : Séquence angio-fluorographique d'un œdème maculaire cystoïde (a : cliché précoce, pas d'anomalie visible. b et c : remplissage progressif des logettes d'œdème maculaire cystoïde. d : cliché tardif, diffusion de la fluorescence). Image du service d'ophtalmologie CHRU Lille.

Depuis le milieu des années 1990 la Tomographie par Cohérence Optique (OCT) a permis une localisation rétinienne précise ainsi qu'une mesure quantitative de l'œdème maculaire(54) . L'OCT est une technique d'imagerie non invasive reposant sur l'interférométrie qui utilise une lumière proche de l'infrarouge projetée sur la rétine dont on recueille le signal réfléchi. Initialement utilisée en « time domain », la technique s'est maintenant améliorée et les OCT « spectral domain » permettent d'acquérir des coupes rétiniennes avec une résolution inférieure au micromètre. Elle constitue actuellement le « gold standard » pour l'évaluation de l'œdème maculaire (avec notamment la mesure de l'épaisseur maculaire centrale), utile pour le suivi de la maladie et de l'efficacité des éventuels traitements entrepris(53).

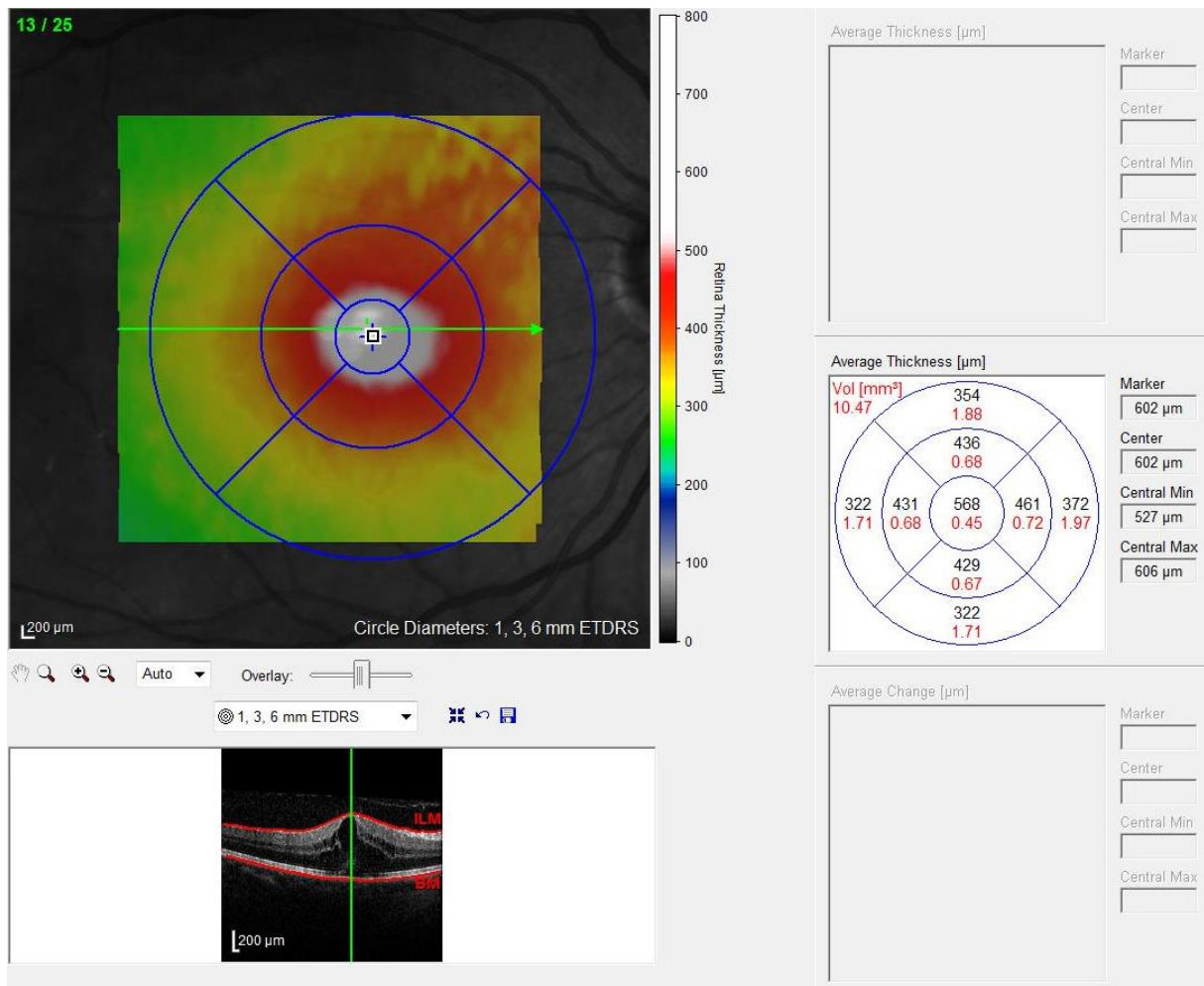


Figure 3 : Mapping maculaire permettant une mesure de l'épaisseur maculaire centrale. Image du service d'ophtalmologie du CHRU de Lille.

Trois types d'œdème maculaire sont décrits sans qu'il soit possible de les associer à un type d'uvéïte(55). Ces trois formes d'œdème sont l'épaississement maculaire diffus, l'œdème maculaire cystoïde et le décollement séreux rétinien

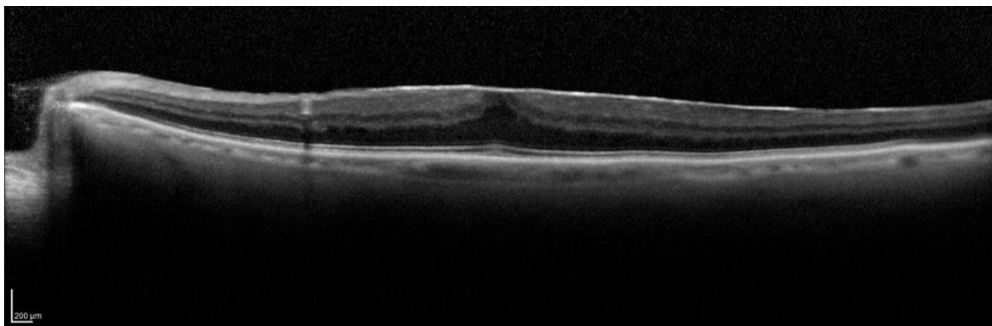


Figure 4 : épaississement rétinien en rapport avec une membrane épirétinienne. Image du service d'ophtalmologie du CHRU de Lille, Pr Labalette.

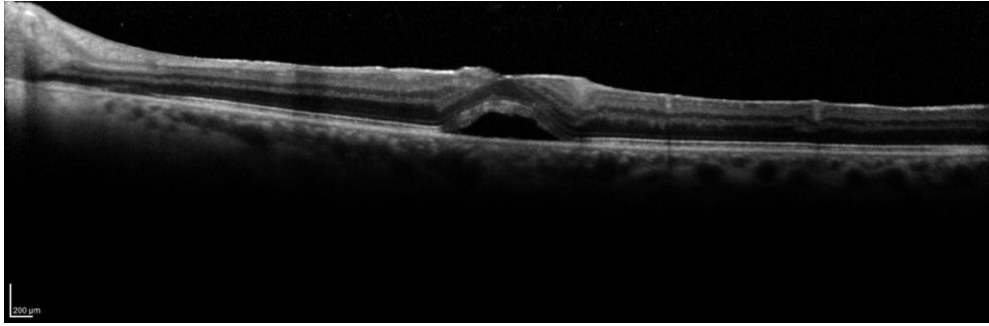


Figure 5 : décollement séreux rétinien. Image du service d'ophtalmologie du CHRU de Lille, Pr Labalette.

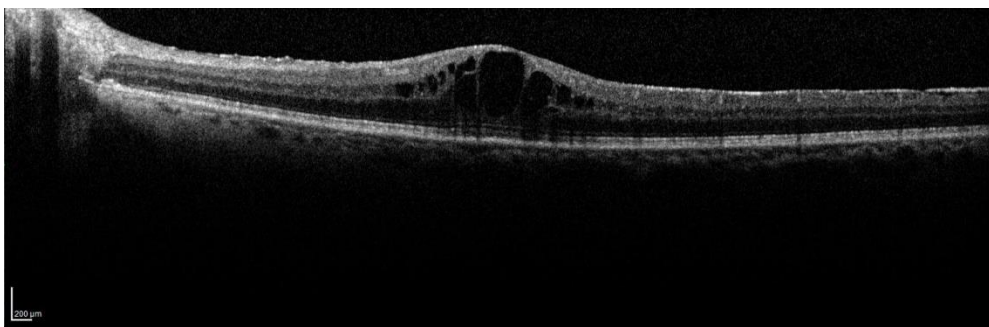


Figure 6 : œdème maculaire cystoïde (OMC). Image du service d'ophtalmologie du CHRU de Lille, Pr Labalette.

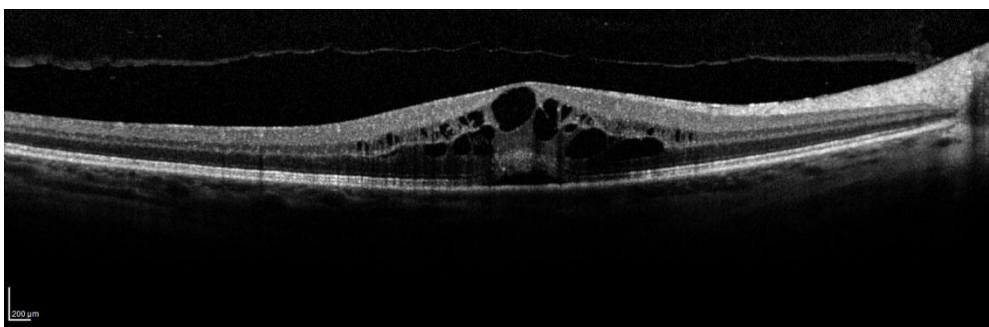


Figure 7 : association d'un décollement séreux rétinien et d'un œdème maculaire cystoïde. Image du service d'ophtalmologie du CHRU de Lille, Pr Labalette.

### **2.1.3 Les options thérapeutiques**

De multiples traitements ont été développés avec pour objectif de diminuer la réponse inflammatoire et de prévenir ou traiter la survenue d'un œdème maculaire(13).

#### **2.1.3.1 Les corticostéroïdes**

Les corticostéroïdes constituent le pilier du traitement de l'uvéïte. Leur mode d'action sera détaillé par la suite. Différents modes d'administration sont actuellement disponibles.

##### ***Les corticostéroïdes par voie topique***

Il existe de nombreuses spécialités de corticoïde topique qui sont largement utilisées en ophtalmologie pour la prise en charge de pathologies inflammatoires de la surface oculaire ou du segment antérieur de l'œil. Cependant, cette forme galénique présente une faible pénétration en chambre antérieure (1 à 3% du principe actif d'une goutte de collyre) et un taux intravitréen quasiment négligeable par rapport à celui constaté dans le cadre d'injection péri ou intraoculaire(56). En raison de son action minime au niveau du pôle postérieur, le traitement topique ne constitue donc pas un traitement efficace de l'œdème maculaire uvéïtique.

##### ***Les corticostéroïdes systémiques***

La corticothérapie orale est souvent utilisée pour traiter les patients atteints d'une uvéïte grave et bilatérale mettant en jeu le pronostic visuel. Les doses quotidiennes utilisées varient de quelques milligrammes à des doses plus importantes pouvant aller jusqu'à deux milligrammes par kilo dans certaines indications chez l'enfant(9). Plus rarement on peut faire appel à des traitements intraveineux de corticoïdes sous la forme de bolus de 250 milligrammes à un gramme répété trois à cinq jours de suite.(57–59). Cependant l'utilisation de stéroïdes par voie générale peut entraîner des effets secondaires importants(9). Ainsi elle expose à un risque d'ostéoporose, d'ostéonécrose aseptique de hanche, de prise de poids avec obésité facio-tronculaire, de faiblesse musculaire, d'hyperglycémie voire de diabète, d'hypertension artérielle, de complication cardiaque à type de trouble du rythme. Elle expose en outre à un risque important d'infection qu'elle soit fongique, bactérienne, virale ou parasitaire et entraîne fréquemment un état d'hyperexcitabilité neuropsychique, voire dans 5% des cas une symptomatologie plus bruyante allant jusqu'à des épisodes psychotiques aigus(60).

Enfin le risque d'ulcère gastro-duodéal reste encore discuté. Sur le plan ophtalmologique, les principales complications sont la survenue de glaucome et de cataracte cortico-induits, plus rarement d'une chorioretinite séreuse centrale(9).

### ***Les injections périoculaires de corticostéroïdes***

Différentes formes d'injections périoculaires sont utilisées. Ainsi, on décrit les injections sous-ténoniennes, celles au niveau du plancher de l'orbite et enfin les injections sous-conjonctivales pour lesquelles il existe moins de publications et qui seront développées dans la suite de ce travail. Les molécules injectées par voie périoculaire peuvent appartenir à la catégorie des corticoïdes à effet immédiat comme la dexaméthasone ou à celles à effet retardé comme la TA.

L'utilisation d'injections périoculaires de corticostéroïdes a une action sur l'œdème maculaire uvéitique en raison de la proximité du médicament et de son site d'action, la macula. Elles sont préférées aux traitements topiques car elles permettent une concentration plus élevée de médicament au niveau du vitré, de la rétine, et de la choroïde(59,61). Les complications potentielles des injections sous-ténoniennes et au niveau du plancher orbitaire sont l'hypertonie et le glaucome ainsi que la cataracte iatrogène. Plus rarement des cas de perforation du globe, de ptosis, d'atrophie de la graisse sous-cutanée, de parésie des muscles extra-oculaires, de lésion du nerf optique, d'occlusion vasculaire rétinienne et choroïdienne, et d'hypopigmentation cutanée ont été décrits.(62,63)

### ***Les injections intravitréennes de corticostéroïdes***

Elles permettent des concentrations intravitréennes maximales et sont utilisées pour le traitement d'œdème maculaire d'autres étiologies dont l'occlusion veineuse rétinienne, la rétinopathie diabétique, le syndrome d'Irvine Gass, et la dégénérescence maculaire liée à l'âge(64–67). Les effets secondaires locaux sont l'augmentation de la pression intraoculaire et la progression de la cataracte de manière plus importante et plus rapide que pour les corticoïdes périoculaires. Par ailleurs, il existe un risque rare de cataracte traumatique, d'hémorragie intravitréenne, de décollement de rétine ou d'endophtalmie commun à toutes les injections intravitréennes. Dans le cas des injections de TA, des cas de pseudo-endophtalmie avec pseudo-hypopion ont également été décrits. En revanche, la voie

intravitréenne réduit les effets secondaires systémiques au minimum, le passage dans la circulation générale étant quasiment nul.(66–68).

### ***Les implants intravitréens de corticostéroïdes***

Des implants intravitréens de corticostéroïdes à libération prolongée ont été développés pour permettre une durée d'action plus importante que celle des injections intravitréennes. Deux implants sont actuellement utilisés : le Retisert® non biodégradable, et l'Ozurdex® biodégradable.

Le Retisert® (fluocinolone acétonide; Bausch et Lomb®) a été développé à la suite du Vitrasert®, premier dispositif intravitréen implantable. Le Vitrasert® est un dispositif formé d'un réservoir et d'une membrane semi-perméable permettant la diffusion de Gancyclovir dans le cadre de la prise en charge des rétinites à CMV. Il a été miniaturisé et adapté à la libération de fluocinolone acétonide au long cours. L'implant lui-même est un comprimé de 590 microgrammes avec des dimensions globales de trois par deux par cinq millimètres.(69,70). Il est placé chirurgicalement dans la cavité vitrénne. Les études de pharmacocinétique chez le lapin ont montré la délivrance à un niveau constant de la corticothérapie au pôle postérieur jusqu'à un an après implantation et des taux sériques indétectables(71). Cependant, les effets secondaires locaux sont importants(72). Ainsi, l'implant est responsable de douleurs oculaires fréquentes. Il entraîne également des taux importants de cataracte et de glaucome cortico-induit nécessitant une chirurgie d'extraction du cristallin dans 93% des cas et une chirurgie filtrante dans 40% des cas(70). Des cas de migration d'implant, de déchirure rétinienne, d'infection à CMV et HSV ont également été rapportés. Ces effets secondaires, la nécessité d'une intervention chirurgicale pour la mise en place et pour le retrait de l'implant vide, le manque d'étude sur l'exposition au long cours à une corticothérapie intraoculaire ainsi que son prix (environ 18000euros) limitent aujourd'hui son utilisation(9,13,73,74).

L'Ozurdex® (dexaméthasone; Allergan®) est un implant à la dexaméthasone qui utilise un système Novadur® (Allergan®) constitué d'un polymère biodégradable combiné avec de la dexaméthasone formant un implant en forme de tige. Il est placé

dans le corps vitré au moyen d'un injecteur. La dexaméthasone est alors libérée de manière constante pendant trois à six mois. Actuellement il est le seul médicament possédant une autorisation de mise sur le marché en France(7). Les principales publications consacrées à l'Ozurdex® présentant ses résultats et ses effets secondaires seront développées par la suite dans la discussion.

### **2.1.3.2 Les traitements anti-VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor)**

Les anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF sont des molécules antiangiogéniques développées initialement pour le traitement par voie intraveineuse du cancer colorectal métastatique.(75,76). Ils sont aujourd'hui largement utilisés en ophtalmologie pour la prise en charge de diverses pathologies (DMLA exsudative, maculopathie diabétique, glaucome néovasculaire...). En pratique ophtalmologique deux molécules sont aujourd'hui utilisées : le bevacizumab (Avastin®), un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF, qui se lie à tous les sous-types du VEGF, et le Ranibizumab (Lucentis®), un fragment d'anticorps qui neutralise toutes les isoformes du VEGF(77).

Le VEGF joue un rôle important dans l'angiogenèse, notamment dans la migration et la mitose des cellules endothéliales(77). Sur des modèles cliniques, le VEGF a montré une capacité à faciliter la survie de vaisseaux existants ; il provoque des anomalies vasculaires à type de tortuosité et d'hyperperméabilité et stimule la formation de néovaisseaux.(77) En 2001, Fine et al. ont montré une concentration plus élevée de VEGF dans l'humeur aqueuse et des niveaux de VEGF plasmatiques plus faibles chez les patients présentant une uvéite que chez des volontaires sains ( $p = 0,044$  et  $p = 0,002$ , respectivement). Ainsi, les injections intravitréennes d'anti-VEGF peuvent être utiles dans le traitement de l'œdème maculaire au cours des uvéites.(78)

Les principaux effets indésirables des injections intravitréennes d'anti-VEGF, en dehors de cataractes traumatiques inhérentes à l'injection elle-même, sont rares(79). Ainsi, on retrouve des taux d'incidence d'endophtalmie de 0,02% et de décollement de rétine rhégmato-gène de 0,013%(80,81).

### 2.1.3.3 Les agents immunomodulateurs

Les agents immunomodulateurs ont été étudiés dans la prise en charge des uvéites compliquées d'œdème maculaire comme épargneurs de corticoïde afin de réduire leurs effets secondaires.

#### **Biothérapie**

Les Anti-TNF $\alpha$  : l'adalimumab (Humira®) et l'infliximab (Remicade®)

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire clé, et des niveaux intraoculaires élevés ont été trouvés dans les uvéites auto-immunes. Les anti-TNF $\alpha$  constituent donc des traitements attrayants car ils permettent une répression plus ciblée des réponses immunitaires. Leur mécanisme d'action est l'inhibition de la fixation du TNF $\alpha$  sur ces récepteurs membranaires par des anticorps monoclonaux chimériques pour le Remicad® ou humain pour l'Humira®. Ces pathologies présentent cependant des effets secondaires parfois graves. Ainsi, il existe une augmentation du risque infectieux notamment de réactivation tuberculeuse, d'infection bactérienne grave, d'hépatite virale. Des cas d'association avec des maladies démyélinisantes ont été décrits à type de sclérose en plaques, de syndrome de Guillain Barré ou de polyradiculonévrite chronique. Un risque à long terme plus élevé d'hémopathie, notamment de lymphome, est probable. Des réactions paradoxales ont été observées avec le déclenchement ou l'aggravation d'uvéites lors de l'introduction d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . L'infliximab peut provoquer des réactions d'hypersensibilité à type d'hyperthermie ou de céphalée de manière fréquente (20%), parfois plus graves avec des réactions anaphylactiques sévères (moins de 1%). Enfin les réactions au site d'injection sont fréquentes 40% mais bénignes (douleur, érythème)(9,13).

L'interféron- $\alpha$

IFN- $\alpha$  est une cytokine qui possède des effets antiviraux, antiangiogéniques, antiprolifératifs, et immunomodulateurs. L'IFN $\alpha$ 2a (Roferon®) est administré par voie sous-cutanée bihebdomadaire. Il est utilisé chez des patients présentant des uvéites résistantes à des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs et semble efficace notamment dans la maladie de Behçet avec une réponse au traitement dans 60 à 70% des cas(38,82,83). Son action reste cependant transitoire ou suspensive. Ces



effets secondaires sont classiquement le risque de dépression, voire de suicide, le syndrome pseudo-grippal, l'asthénie, la perte de poids, les troubles du transit, la myélosuppression et les troubles hépatiques. Des effets secondaires ophtalmologiques sont également décrits à type de névrite optique ischémique ou de rétinopathie avec hémorragies en flammèches, opacités floconneuses(9).

### ***Le mycophénolate mofétil (Cellcept®)***

Le mycophénolate mofétil bloque la voie de synthèse *de novo* des purines, sélectivement pour les lymphocytes T. Cela interrompt la réplication de leur ADN(26). Administré par voie orale, il est utilisé pour traiter la chorioretinopathie de Birdshot et son œdème maculaire associé. Plusieurs publications rapportent également une efficacité chez des patients présentant des uvéites résistantes aux immunosuppresseurs traditionnels avec une stabilité de la maladie observée chez 72% à 84.6% des patients après deux années(84–86). Les effets secondaires sont une susceptibilité aux infections, des troubles digestifs et une toxicité hématologique possible (myélopénie)(9).

### ***Méthotrexate***

Le méthotrexate est un antimétabolique, plus spécifiquement un antifolique. Il interfère avec la synthèse de l'ADN, la réparation et la réplication cellulaire. En ophtalmologie, il est utilisé le plus souvent par voie orale à des doses variant de 7.5 à 25 mg par semaine. Il est utilisé comme un agent épargneur de corticoïde, notamment dans la maladie de Behçet ou la sarcoïdose(87). Ses principaux effets secondaires sont une susceptibilité aux infections, une toxicité hématologique (myélopénie), pulmonaire (pneumopathie interstitielle) et hépatique (cytolyse hépatique)(9).

#### **2.1.3.4 Vitrectomie**

Certaines équipes proposent un traitement par vitrectomie chez des patients présentant un œdème maculaire uvéitique après traitement médical maximal bien

conduit(88–90). D'importantes complications per et postopératoires sont cependant décrites dont l'hémorragie, l'endophtalmie, le décollement de rétine, le trou maculaire, le glaucome et la cataracte. Par ailleurs, une vitrectomie augmente secondairement la clairance de médicaments injectés dans le vitré comme la TA ou les anti-VEGF(13).

### **2.1.3.5 Acétazolamide**

L'Acétazolamide est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Il réduit la production aqueuse et il avait été fait l'hypothèse d'une éventuelle action sur l'œdème maculaire en diminuant le volume de liquide s'échappant au niveau de la barrière hémato-rétinienne(91).Cependant, il a été démontré son inefficacité dans la prise en charge de l'œdème maculaire et son usage doit maintenant être abandonné dans cette indication(13).

## **2.2 Usage de la triamcinolone acétonide en ophtalmologie**

### **2.2.1 Corticothérapie**

La découverte des corticostéroïdes de synthèse et de leur intérêt thérapeutique remonte à 1950. Elle fut récompensée par l'attribution du prix Nobel de physiologie et de médecine à E.C. Kendall, T. Reichman et P.S. Henk(6). Très vite, l'usage des corticostéroïdes s'est répandu et est devenu la thérapeutique clef du traitement de l'inflammation dans tous les secteurs de la médecine. La première description d'usage de corticostéroïdes en ophtalmologie remonte à 1953 par Laval(92). De nombreuses voies d'administration et molécules différentes ont par la suite été étudiées dans la prise en charge des pathologies ophtalmologiques.

#### **2.2.1.1 Mécanismes d'action moléculaire**

##### ***Le récepteur aux glucocorticoïdes***

Il existe un seul gène codant pour le récepteur au glucocorticoïde humain, mais plusieurs variantes sont maintenant reconnues(93).

Le récepteur cytoplasmique aux glucocorticoïdes est normalement lié à des protéines chaperonnes, comme la protéine de choc thermique 90 (Hsp90) et la protéine FK, qui le protègent et empêchent sa localisation nucléaire en recouvrant sur celui-ci les emplacements nécessaires à son transport à travers la membrane nucléaire dans le noyau(94).

Les corticostéroïdes diffusent facilement à travers les membranes cellulaires et se lient aux récepteurs des glucocorticoïdes dans le cytoplasme. La liaison des corticostéroïdes au récepteur va entraîner une dissociation des protéines chaperonnes, exposant ainsi des signaux de localisation nucléaire sur le GR. Il existe alors un transport actif rapide du complexe GR-corticoïde dans le noyau où il se lie à l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » (GRE) et exerce alors une activation de la transcription(95).

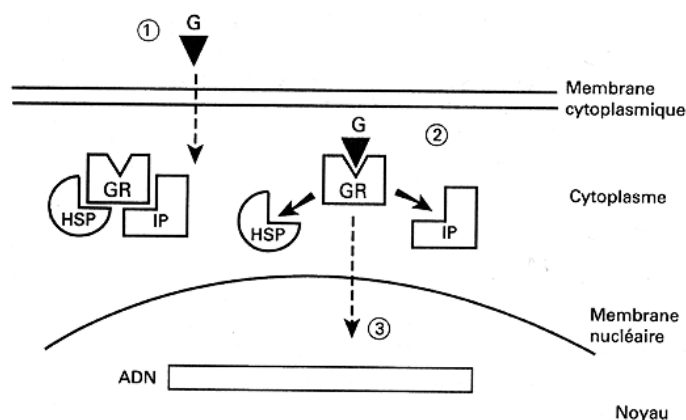


Figure 8 : Récepteur aux glucocorticoïdes : mécanisme d'action (Document pédagogique, enseignement de pharmacologie, CHU Pitié-Salpêtrière Paris VI)

Les molécules GR peuvent se lier ensemble en tant qu'homodimère puis se lier au GRE, conduisant à des changements dans la régulation de la transcription de gènes(95).

L'interaction GR-GRE conduit classiquement à une augmentation de la transcription des gènes (transactivation), mais les sites GRE négatifs ont également été décrits où la liaison de GR conduit à la suppression d'un gène (cis-répression)(96).

## Régulation transcriptionnelle

La transcription des gènes induite par les corticostéroïdes va être activée de manière directe ou indirecte au travers d'interactions avec d'autres facteurs de transcription et des coactivateurs, tels que le CBP et PCAF, SRC-, GRIP-1 induisant ainsi l'acétylation des histones et la transcription du gène(95).

### Action transcriptionnelle directe

Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IκB. Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible.

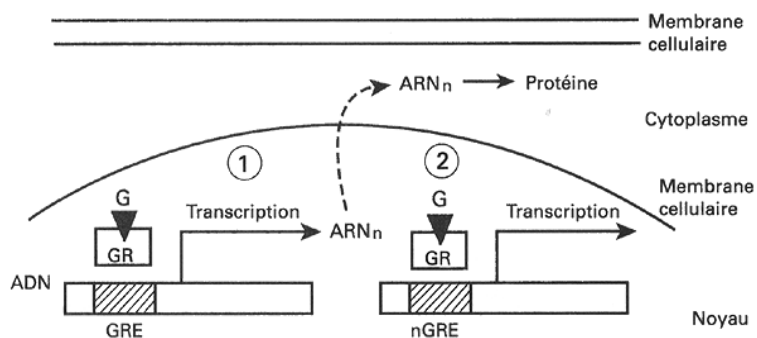


Figure 9 : Action transcriptionnelle directe (Document pédagogique, enseignement de pharmacologie, CHU Pitié-Salpêtrière ParisVI).

### Action transcriptionnelle indirecte :

Les corticostéroïdes agissent également sur la synthèse de protéines appelées facteurs de transcription qui affectent les voies de transduction des signaux inflammatoires(97,98). Il existe également une action activatrice transcriptionnelle indirecte. Le complexe glucocorticoïde-récepteur interagit avec le facteur de transcription induit (NF-IL-6) et permet une activation de son effet transcriptionnel sur l'IL-6.

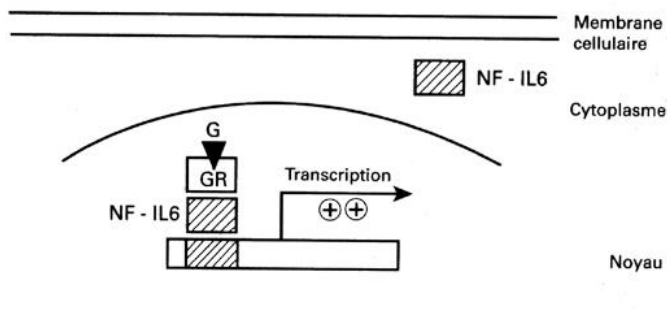


Figure 10 : Action transcriptionnelle indirecte (Document pédagogique, enseignement de pharmacologie, CHU Pitié-Salpêtrière Paris VI)

#### Action sur la structure chromosomique

Le GR activé peut se lier au CBP ou à HDAC2 et à d'autres coactivateurs et inhiber ainsi leur activité acétyl-transférase. Il existe alors une modification de la structure de la chromatine par déacétylation des histones(99), ce qui entraîne un enroulement plus serré de l'ADN réduisant l'accès des facteurs de transcription à leurs sites de fixation et inhibe ainsi l'expression des gènes concernés. D'autres modes de modification des histones tel la méthylation seraient également impliqués dans l'action anti-inflammatoire des corticostéroïdes(100).

#### ***Action non transcriptionnelle***

Bien que la plupart des actions des corticostéroïdes soit médiée par des changements dans la transcription, il est de plus en plus reconnu qu'ils pourraient également affecter la synthèse de protéines inflammatoires en réduisant la stabilité de leur ARNm(101). Les corticoïdes auraient en effet une action inhibitrice sur les protéines qui stabilisent l'ARNm, ce qui conduirait à sa dégradation plus rapide et ainsi à une réduction de l'expression des protéines de l'inflammation permettant de diminuer leur production alors même que leurs gènes ont déjà été activés(102).

#### **2.2.1.2 Action des corticoïdes**

Les corticoïdes de synthèse sont les anti-inflammatoires les plus puissants de notre arsenal thérapeutique. Ils ont une action principalement anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ainsi, ils tendent à supprimer la réponse immunitaire, mais

inhibent également les principaux produits de l'inflammation dont les prostaglandines et les leucotriènes.

Les corticoïdes ont une action directe sur la production de cytokines pro-inflammatoires en inhibant la transcription de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 et IFN- $\gamma$ (103).

Ils inhibent également indirectement les deux principaux médiateurs de l'inflammation : les prostaglandines et les leucotriènes. En effet, ils augmentent la transcription de lipocortine qui, possédant une activité anti-phospholipase A2, diminue la concentration d'acide arachidonique. L'acide arachidonique étant un précurseur des prostaglandines (par cyclo-oxygénation) et des leucotriènes (par lipo-oxygénation), sa diminution entraîne également la leur. En outre, les glucocorticoïdes suppriment également l'expression de la cyclo-oxygénase, contribuant ainsi par une deuxième voie à la diminution des prostaglandines(104).

Indirectement, au travers de ces modifications, les corticoïdes vont avoir une action déterminante sur les cellules de la lignée blanche et sur la paroi endothéliale :

#### ***Action sur les cellules sanguines de la lignée blanche***

-*Sur les macrophages* : diminution de leur différenciation et de leurs activités anti-infectieuses par la baisse de l'expression de leur récepteur Fc.

-*Sur les polynucléaires neutrophiles (PNN)* : diminution des PNN circulants, inhibition de leur adhésion tissulaire.

-*Sur les polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes* : diminution de leur circulation (effet antiallergique).

-*Sur les lymphocytes* : Il existe une action majeure des glucocorticoïdes sur les lymphocytes T. La diminution de la production de cytokines réduit la production, la prolifération des cellules T et inhibe leur fonction (103). Cette action a lieu sur les lymphocytes T helper, suppresseurs et cytotoxiques (en moindre mesure pour ces derniers). L'action sur la réponse immunitaire humorale est plus minime. Cependant les glucocorticoïdes agissent faiblement sur les lymphocytes B et diminuent l'expansion du clone cellulaire et la synthèse d'anticorps. De plus, sous l'action

indirecte des glucocorticoïdes, les cellules B expriment de petites quantités d'IL-2 et de l'IL-2 récepteurs qui diminuent l'activation des lymphocytes T(105).

### ***Actions sur les cellules endothéliales***

La diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales est en rapport avec l'action des corticoïdes sur les médiateurs de l'inflammation déjà décrite mais aussi avec la diminution du VEGF. En effet, les corticoïdes induisent une diminution de l'induction du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) par des médiateurs pro-inflammatoires, tels que le facteur d'activation des plaquettes, et ce, de façon dose-dépendante(13).

L'ensemble de ces modifications diminue les mécanismes conduisant à la rupture de la barrière hémato-aqueuse. Les corticoïdes, par leur action de stabilisation de la barrière hémato-rétinienne induisent donc une diminution de l'œdème rétinien postinflammatoire(106).

### ***Autres propriétés des glucocorticoïdes***

Ces propriétés sont à l'origine des effets indésirables des corticoïdes. On distingue les modifications physiologiques liées à l'effet glucocorticoïde de celles liées à l'effet minéralocorticoïde.

L'effet glucocorticoïde entraîne une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et donc la diminution du cortisol endogène. Il possède un effet hyperglycémiant par augmentation de la synthèse hépatique et diminution de l'utilisation périphérique du glucose. Il entraîne en outre une modification de la répartition des graisses corporelles, une diminution des réserves en calcium, une perte musculaire et induit des effets sur le système nerveux central (troubles de l'humeur et comportementaux, euphorie, insomnie).

Les effets minéralocorticoïdes, quasiment nuls dans le cas de la TA, sont principalement une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium et une excrétion rénale de potassium et d'eau.

## **2.2.2 Injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide en ophtalmologie**

### **2.2.2.1 Généralités**

L'usage de TA par voie sous-conjonctivale a été décrit pour la première fois en 1966 par Sturman et al(107). Ils publient alors une série de 52 cas de patients présentant diverses pathologies et ayant obtenu un contrôle satisfaisant de l'inflammation après injection de sous-conjonctivale TA : 14 cas d'uvéite antérieure, quatre d'uvéite postérieure, 18 de kérato-conjonctivite et d'ulcère cornéen, cinq de kératite dendritique, deux d'épisclérite, deux de névrite optique, cinq d'endophtalmie et deux d'injection prophylactique en vue d'une chirurgie oculaire sur terrain inflammatoire. Plusieurs publications font état, depuis, de l'intérêt et de l'efficacité de la TA en injection sous-conjonctivale pour différentes pathologies ; cependant cette voie d'administration reste largement inexplorée. Ainsi, on ne retrouve publiées dans la littérature que des séries rétrospectives ou des rapports de cas concernant la prise en charge de sclérites antérieures et d'épisclérites(108–110), de rejets de greffon cornéen(111,112), de néovascularisations cornéennes(111), de kératites(113,114), de rétractions palpébrales supérieures dans le cadre d'orbitopathie dysthyroïdienne(115,116) ou pour encadrer une chirurgie du ptérygion(117) ou une chirurgie intraoculaire à haut risque inflammatoire(118). Depuis Sturman, aucune publication ne rend donc compte de l'utilisation d'injection sous-conjonctivale de TA dans la prise en charge d'uvéites.

En dehors de son administration sous-conjonctivale, la TA est utilisée dans la gestion de diverses maladies oculaires tels les uvéites, les maculopathies diabétiques, le syndrome d'Irvine Gass par voie intravitréenne, sous-tenonienne ou latéro-orbitaire(119). En chirurgie, elle permet également de visualiser le vitré et d'aider le chirurgien lors d'une vitrectomie classique(120) ou d'une vitrectomie antérieure durant une chirurgie de la cataracte compliquée de rupture capsulaire avec issue de vitré(121). Enfin, il a été décrit récemment une efficacité des injections intracaméculaires de TA dans le traitement de rejets endothéliales d'allogreffe après kératoplasties transfixiantes(122).



### 2.2.2.2 Pharmacologie

La TA est un glucocorticoïde dont la désignation chimique est (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9-fluoro-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione. Sa formule brute est  $C_{21}H_{27}FO_6$  et sa masse moléculaire est de 394.434 g/mol. La TA se présente sous une forme cristalloïde, la taille des particules allant de un à plus de vingt microns (majoritairement entre un et cinq microns)(123).

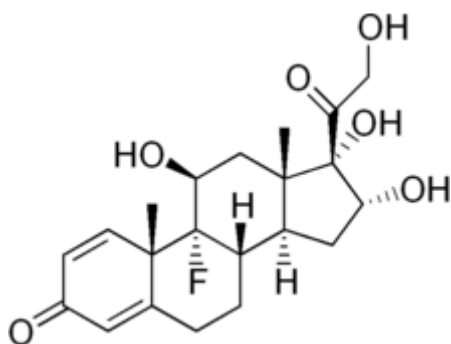


Figure 11 : Formule développée de la triamcinolone acétonide.

Un principe d'équivalence de l'action anti-inflammatoire des différents corticoïdes a été proposé et classe la TA dans le groupe des corticoïdes de puissance modérée. Cependant, cette activité anti-inflammatoire a été déterminée *in vitro* et prend donc en compte de manière imparfaite les différences de biodisponibilité de chaque molécule(9).

	Activité Anti-inflammatoire	Activité minéralocorticoïde	Equivalence de dose	Demi-vie biologique
Hydrocortisone	1	1	20mg	8-12h
Cortisone	0.8	0.8	25mg	8-12h
Prednisone	4	0.8	5mg	12-36h
Méthylprednisolone	5	0.5	4mg	12-36h
Triamcinolone	5	0	4mg	12-36h
Bethamétasone	25	0	0.75mg	36-54h
Dexaméthasone	25	0	0.75mg	36-54h

Tableau 3 : Equivalence anti-inflammatoire des principaux corticoïdes(9)

La TA pour un usage ophtalmologique est administrée sous forme de suspension injectable soit périoculaire ou intraoculaire à des doses allant de quatre à 20 mg. Alors qu'aux Etats Unis la préparation la plus largement utilisée est Kenalog®

(Bristol-Myers Squibb®), en France il s'agit du Kenacort retard® (Bristol-Myers Squibb®).

Elle se présente sous forme d'une ampoule de un millilitre contenant 40mg de TA. Les excipients sont : la carmellose sodique (un agent de viscosité dérivé de la cellulose), le chlorure de sodium, le polysorbate 80 (un stabilisateur de la TA), de l'eau pour préparation injectable et de l'alcool benzylique (conservateur bactériostatique). Seul ce dernier présenterait un effet notoire mais il est reconnu dans les études animales et humaines comme étant moins toxique pour l'œil que les conservateurs utilisés dans d'autres spécialités de corticostéroïdes injectables (Depo Medrol®, Celestone Soluspan® Decadron®) qui entraînent des dégénérescences rétiniennes après injection intravitréenne(119,124).

En pratique clinique ophtalmologique, il n'a pas été rapporté de toxicité rétinienne(124,125) ou endothéliale cornéenne(126) après usage de TA avec alcool benzylique.

Cependant, plusieurs études *in vitro* ou sur modèle animal ont démontré la toxicité rétinienne de l'alcool benzylique (127–132). L'exposition rétinienne à cette substance entraîne en effet une diminution des réponses à l'ERG et des altérations histologiques rétiniennes. Une étude au microscope électronique de rétines exposées à l'alcool benzylique retrouve des modifications cellulaires modérées à sévères au niveau de la couche des cellules ganglionnaires, des couches granulaires interne et externe et des photorécepteurs(131).

Dans l'état actuel des connaissances, la filtration du Kenacort retard® pour en extraire son excipient avant injection intravitréenne est donc hautement recommandée.

Concernant la TA, alors que de multiples études ne montrent aucune toxicité rétinienne après injections rétiniennes ou sous-rétiniennes(133,134), Yu et al(135) ont décrit sur des modèles animaux des atteintes des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire pour des doses intravitréennes supérieures à 4mg et Maia et al(136) décrivent également des altérations des photorécepteurs après injection sous-rétinienne de TA.

Ces études ont toutes été réalisées avec une exposition directe de la rétine à la TA et à son excipient via injection intravitréenne. Concernant l'éventuelle toxicité des injections sous-conjonctivales, aucune étude n'a pour l'instant été publiée et aucune toxicité de la TA et de ses excipients n'a été décrite en pratique clinique jusqu'à ce jour.

### **2.2.2.3 Pharmacocinétique**

Si la pénétration intraoculaire de corticoïdes a été bien étudiée en cas de traitement topique, il existe relativement peu d'études concernant la biodisponibilité des corticoïdes en systémique et intraoculaire chez les patients après injection sous-conjonctivale ou périoculaire.

Un certain nombre de rapports suggèrent que les stéroïdes injectés en sous-conjonctivale pénètrent dans l'œil par trois voies : générale, transsclérale et par la fuite au travers du point d'injection conjonctival dans le film lacrymal puis à travers la cornée dans l'œil et une fois dans l'œil, par diffusion du produit de l'humeur aqueuse vers le vitré(61,137–139). L'essentiel des travaux étudiant la pénétration intraoculaire des corticoïdes administrés par voie générale, topique ou périoculaire a été réalisé en utilisant de la dexaméthasone et non de la TA. Nous présentons donc ces résultats et reviendrons secondairement au cours de la discussion sur les réserves et les différences probables en cas d'usage de TA.

#### ***Voie générale***

Il a été démontré qu'après une injection sous-conjonctivale de dexaméthasone, il existe une absorption systémique quasiment égale à celle constatée après administration par voie péribulbaire ou par voie orale à doses égales par ailleurs(140). Même les injections intravitréennes sont associées à une absorption systémique mais celle-ci n'est pas considérée comme significative pharmacologiquement(119). Le passage au travers de la barrière hémato-aqueuse vers le vitré a par ailleurs été mis à jour après mesure de la concentration de dexaméthasone intravitréenne après administration orale(141). Enfin, des études effectuées sur des yeux de lapins et de chiens après injection péribulbaire ou sous-conjonctivale de corticoïdes retrouvent la présence de corticostéroïdes dans l'œil

controlatéral à celui injecté(142–144). Le passage dans la circulation générale puis de la circulation générale au vitré est ainsi bien établi.

### **Voie transsclérale**

L'existence d'une voie transsclérale de pénétration des corticoïdes après injection sous-conjonctivale chez des lapins a été envisagé dès 1965 par Mc Cartney et al(145). Plus récemment, Olsen et al. ont démontré *in vitro* la perméabilité de la sclère humaine à la dexaméthasone(146). Deux études mettent en évidence *in vivo* l'existence d'une voie transsclérale de pénétration de la TA(140,147). Kovacs et al(147) ont ainsi mis en évidence chez l'homme des bas niveaux de TA dans le sérum et des taux élevés dans le vitré après injection sous-ténonienne postérieure. La pénétration de la TA après injection sous-ténonienne a également été étudiée chez le lapin par Robison et al(139). Ils démontrent un passage transscléral par la présence de TA en intravitréen trois heures après l'injection sous-ténonienne à cinq millimètres du limbe alors que le lapin a été euthanasié juste après l'injection ce qui éliminait toute voie de pénétration hématogène. Ils ont par ailleurs démontré qu'il existait des barrières oculaires saturables de la pénétration transsclérale de TA dans le vitré liées probablement aux vaisseaux lymphatiques et sanguins de la conjonctive. D'autres obstacles dont la sclérotique, la choroïde, et la rétine sont également envisagés.

Il a également été fait l'hypothèse que les effets fibrolytiques locaux des injections sous-conjonctivales de TA pourraient jouer un rôle important pour l'absorption sclérale en améliorant la diffusion de la drogue(148).

### **Voie transcornéenne**

Une étude menée par Weijtens et al(61) a montré des doses intravitréennes de dexaméthasone six fois plus élevées en cas d'injection sous-conjonctivale qu'en cas d'injection péribulbaire, suggérant l'existence d'une troisième voie de pénétration. Il a ainsi été fait l'hypothèse d'une fuite depuis le point d'injection au travers de la conjonctive, suivie d'une pénétration transcornéenne responsable d'une concentration élevée de drogue dans l'humeur aqueuse. Enfin, une diffusion de l'humeur aqueuse vers le vitré entraînerait des taux intravitréens importants. Un biais

à cette étude est l'usage de collyres à la cocaïne qui augmenterait la perméabilité cornéenne et augmenterait ainsi artificiellement l'efficacité de cette troisième voie. Cependant, concernant la TA, cet effet est contrebalancé par le fait qu'en raison de la barrière lipophile de la couche épithéliale de la cornée, les groupements acétates de la TA pénètrent la cornée plus facilement que les groupements phosphates de la dexaméthasone(56,137,138,149).

### ***Durée d'action***

La TA est un corticoïde retard en raison de sa forme cristallisée de faible solubilité qui lui confère une plus longue durée d'action(138). Celle-ci est relative à la persistance du dépôt de cristaux sous-conjonctival.

Plusieurs publications ont montré la présence de dépôt de TA significatif à sept (150) dix(151), douze(63) et jusqu'à treize mois(152) après injection.

Kalina et al(152) ont mesuré le pourcentage résiduel de dépôt de TA par rapport à la dose initialement injectée après excision chez sept patients. Le délai d'injection variait de sept à treize mois et le taux résiduel mesuré était de 4,2% à 44%, avec une moyenne de 20% . Ce taux n'était pas corrélé avec le temps écoulé entre l'injection et le retrait chirurgical. Dans d'autres publications, le volume résiduel des plaques de TA après retrait chirurgical était de 5,9%, après 4,5mois(150) et de 19% après 6,5 mois (151).

D'autres modèles non-oculaires, ont confirmé que les corticostéroïdes à faible solubilité comme la TA , utilisés localement, sont absorbés plus lentement, maintenant ainsi une action locale efficace et des taux plasmatiques faibles (153).

### ***Métabolisme et élimination***

Il est important de noter que les études pharmacocinétiques sont basées sur l'administration orale.

Le métabolisme de la TA a lieu principalement au niveau hépatique de manière présystémique et donne trois produits : le 6b-hydroxytriamcinolone acétonide, le 21 carboxytriamcinolone acétonide, et le 21-carboxy-6b-

hydroxytriamcinolone acétonide. Les métabolites sont moins actifs que le composé parent et ont une solubilité dans l'eau plus élevée qui facilite leur élimination(154).

Une étude pharmacocinétique utilisant une dose orale unique de 800mg de TA marquée a montré une absorption relativement rapide au travers du tractus gastro-intestinal après administration orale avec des concentrations plasmatiques maximales entre 1,5 à 2 heures après absorption. La TA dans le plasma circulait sous forme liée à 68%, de manière constante dans le temps quelle que soit sa concentration. Après administration orale, le métabolisme et l'excrétion ont été rapides et il n'était plus retrouvé de présence plasmatique de TA dans sa forme initiale après 24 heures. L'élimination des produits du métabolisme de la TA était à 40% urinaire et à 60% fécale(154).

La demi-vie de la TA est de 12 à 36h. Elle est intermédiaire par rapport à celle des autres corticoïdes le plus souvent utilisés (cf tableau 1).

#### **2.2.2.4 Modifications histopathologiques locales**

Seule une publication par Ferry et al. décrit les modifications conjonctivales histologiques et biochimiques secondaires à une injection sous-conjonctivale de TA. Il décrit ainsi la présence de matériel granulaire éosinophile dans le tissu conjonctif sous-épithélial trois semaines après l'injection(155).

#### **2.2.2.5 Complications et effets secondaires des injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide**

##### ***Élévation de la pression intraoculaire***

Dès 1950, McLean décrit une élévation de pression intraoculaire induite par un traitement systémique d'hormone adrénocorticotrope(156). Quatre ans plus tard, François décrit le premier cas d'élévation de la pression intraoculaire à la suite d'un traitement topique de corticostéroïdes. Par la suite, des élévations de pression intraoculaire ont été décrites après injections de stéroïdes sous-ténoniennes, sous-conjonctivales ou intravitréennes. Ainsi, l'action des corticoïdes sur la PIO est décrite

depuis longtemps quel que soit le mode d'administration. Elle constitue la réaction indésirable la plus importante et la plus commune des injections sous-conjonctivales de TA.

De multiples facteurs de risque ont été décrits. Becker et Mills démontrent dès 1964 une augmentation plus élevée de la pression intraoculaire lors de l'exposition à une corticothérapie topique chez les patients présentant un glaucome (élévation de 16.9 à 32.1mmHg en moyenne) ou une suspicion de glaucome (de 17.1 à 28.3mmHg en moyenne) que chez les individus sains (13.6 à 18.2mmHg en moyenne)(157). D'autres études ont, par la suite, confirmé qu'un glaucome primaire à angle ouvert ou un antécédent familial au premier degré de glaucome constituent bien des facteurs de risque à une élévation de la pression intraoculaire cortico-induite(158).

Si une histoire personnelle ou familiale de glaucome apparaît comme le facteur de risque principal de développer une hypertonie cortico-induite, d'autres facteurs de risque ont également été décrits avec une incidence moindre : l'âge, la myopie et le diabète de type I.

Par ailleurs, il est rapporté une relation entre la puissance des corticoïdes utilisés et l'élévation de la PIO(150,159) (tableau 4).

	Elévation moyenne de la PIO (mmHg)
Dexaméthasone 0.1%	22.0 +/- 2.9
Prednisolone 1%	10.0 +/- 1.7
Dexaméthasone 0.005%	8.2 +/- 1.7
Fluorométhalone 0.1%	6.1 +/- 1.4
Hydrocortisone 0.5%	3.2 +/- 1.0
Tétrahydrotriamcinolone 0.25%	1.8 +/- 1.3
Medrysone 1%	1.0 +/- 1.3

Tableau 4 : Elévation de la PIO en fonction de diverses préparations d'après Cantrill (159).

Le temps d'apparition de l'élévation de la pression intraoculaire dépend de la voie d'administration, de quelques semaines dans le cadre d'un traitement topique à plusieurs mois, voire années, pour le traitement systémique. Des élévations de pression intraoculaire précoces ont cependant été constatées dans le cadre de traitements intensifs. Il a également été décrit un lien entre la rapidité d'élévation de la pression intraoculaire et la puissance du corticoïde utilisé. Concernant les

injections sous-conjonctivales, le temps de découverte de l'élévation de la pression intraoculaire varie dans les études d'une semaine(150) à dix mois(151).

Mécanismes suggérés de l'élévation de pression intraoculaire cortico-induite.

L'hypothèse physiopathologique principale est la réduction par les glucocorticoïdes de la dégradation de la matrice extracellulaire et ainsi l'accumulation de matériel dans le trabéculum, conduisant à une augmentation de la résistance dans les canaux trabéculaires et à une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse(160).

Il a été démontré une accumulation dans le trabéculum de mucopolysaccharides par diminution de la libération des hyaluronidases lysosomales liée à une stabilisation des membranes lysosomales par les glucocorticoïdes(161–164).

Les glucocorticoïdes réduisent également le métabolisme de l'acide arachidonique par les cellules du trabéculum(165), diminuant son activité phagocytaire(166) et augmentant ainsi l'accumulation de débris trabéculaires(167).

Des changements structurels des cellules trabéculaires semblent également responsables de l'hypertonie par formation d'un réseau trabéculaire plus dense lié à la réticulation des fibres d'actine sous l'effet des corticoïdes(168,169).

Clark et al. ont décrit les modifications histologiques présentes au niveau du trabéculum de modèles d'œil humain traités par corticoïdes. Ils ont démontré des changements morphologiques tels un épaississement de la trame trabéculaire, avec diminution des espaces intertrabéculaires, un épaississement des tissus juxtacanaliculaires, et une accumulation de matériel extracellulaire granulaire amorphe et de glycosaminoglycanes(170,171).

Le traitement idéal pour le contrôle de l'hypertonie induite est l'arrêt du traitement par corticoïdes pouvant conduire à l'ablation de la plaque en cas d'injection sous-conjonctivale(150,172). Le plus souvent, la pression intraoculaire revient à son niveau antérieur en une à quatre semaines. En cas d'impossibilité d'arrêt de la corticothérapie ou de rares cas de persistance d'HTIO après arrêt du



traitement (environ 3%)(158,162,173), la prise en charge est similaire à celle d'un glaucome chronique à angle ouvert avec utilisation de traitements topiques et de chirurgie filtrante si nécessaire.

### **Cataracte**

Bien qu'un seul cas de cataracte induit par une injection sous-conjonctivale de TA ait été décrit dans la littérature, l'apparition d'une cataracte constitue un effet indésirable classique d'un traitement par glucocorticoïde qu'il soit topique, local ou général.

Cette cataracte est classiquement sous-capsulaire postérieure et sa fréquence est dose et temps-dépendante. Le mécanisme de formation de cette cataracte cortico-induite est encore mal connu. Les hypothèses retenues sont celle d'une action directe des corticoïdes via un récepteur spécifique aux glucocorticoïdes dans les cellules épithéliales cristalliniennes, et indirecte par production de facteur de croissance entraînant des altérations de la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire, la régulation de l'apoptose cellulaire cristallinienne. D'autres mécanismes plus secondaires semblent également être mis en œuvre. Une modification de l'hydratation cristallinienne par transfert ionique et la formation de complexe entre le glucocorticoïde et certaines protéines cristalliniennes seraient impliquées. Enfin, on évoque dans la formation de ces opacités cristalliniennes la responsabilité d'une modification de l'environnement du cristallin par production de radicaux libres induite par les corticoïdes (174).

### **Autres effet indésirables :**

La survenue d'une hémorragie sous-conjonctivale lors de l'injection par traumatisme d'un vaisseau conjonctival constitue un effet indésirable possible et esthétiquement gênant pour le patient mais totalement bénin(9). D'autres effets indésirables ont été décrits avec chaque fois seulement quelques cas publiés dans la littérature : ischémie conjonctivale, ulcération conjonctivale(175,176), sclérite infectieuse(177), et ptosis(150)

### **3 MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle descriptive et analytique qui porte sur 47 patients traités par injection sous-conjonctivale de TA et suivis dans le service du CHRU de Lille entre 2003 et 2013.

#### **3.1 Population étudiée**

Une recherche par le système de cotation du DIM du CHRU de Lille a permis de recenser l'ensemble des patients suivis dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Lille et ayant bénéficié d'au moins une injection sous-conjonctivale de Kenacort retard® en consultation entre 2003 et 2013.

Au total, 222 dossiers ont été examinés ce qui a permis de sélectionner 108 patients suivis pour uvéite (29 dossiers n'ont pas pu être retrouvés). Chez les 114 autres patients, les injections de TA ont été réalisées pour prise en charge de diverses pathologies non uvéitiques. Une majorité de patients étaient suivis pour œdème maculaire diabétique (45 cas), Irvin Gass (11 cas) ou pseudo Irvin Gass (huit cas), rejet de greffe cornéenne (neuf cas), sclérite (six cas) ou œdème maculaire post occlusion de veine centrale de la rétine (neuf cas).

Les étiologies moins fréquemment retrouvées sont : les brûlures caustiques (trois cas), les chalazions (quatre cas), la DMLA (quatre cas), le syndrome d'effusion uvéale (trois cas), des cas d'endophtalmie (deux cas), d'inflammation sur masse cristallinienne (un cas), d'ulcère de cornée chronique (un cas), d'inflammation secondaire à une plaie de cornée (un cas), de lymphome du MALT (un cas), de nécrose rétinienne aiguë (un cas), et de phtyose (deux cas).

Parmi les 108 patients présentant une uvéite, 28 ont bénéficié d'injection de Kénacort® dans le cadre de la prise en charge de leur inflammation oculaire mais n'ont jamais présenté d'œdème maculaire et ont donc été exclus.

Enfin parmi les 80 patients ayant bénéficié d'au moins une injection de Kenacort retard® entre 2003 et 2013 pour prise en charge d'un œdème maculaire, nous avons inclus les patients pour lesquels, après leur première injection pour œdème maculaire uvéitique, il existait une consultation de contrôle à un mois (+/- 10 jours) et trois mois (+/-15 jours) mentionnant la présence ou non d'un œdème maculaire.

Parmi ces 80 patients, 37 dossiers présentaient des données manquantes ou une absence de consultation à un mois ou à trois mois (suivi en alternance avec ophtalmologiste traitant, perdu de vue).

Etiologies retrouvées	Nombre de cas
Brûlure caustique	4
Chalazion	5
DMLA	2
Effusion uvéale	3
Endophtalmie	2
Inflammation sur masse cristallinienne	1
Ulcère de cornée chronique	2
Inflammation secondaire à une plaie de cornée	1
Irvin Gass et OM post chir rétinienne	20 (11+9)
Lymphome MALT	1
Nécrose rétinienne aiguë	1
Œdème maculaire diabétique	46
Occlusion veine centrale de la rétine	9
Rejet de greffe	9
Sclérite	6
Physe	2
Total : Non uvéite	114
Dossiers non trouvés	29
Uvéites	108
TOTAL	251

Tableau 5 : Différentes étiologies des patients ayant bénéficié d'injections de Kenacort retard® sous-conjonctivales en consultation entre 2003 et 2013.

Au total, notre étude porte donc sur 43 patients ayant bénéficié d'au moins une injection sous-conjonctivale de TA entre 2003 et 2013 pour la prise en charge d'un œdème maculaire dans le cadre d'une uvéite non-infectieuse et pour lesquels nous possédions les résultats de la consultation de contrôle à un mois et à trois mois de la première injection de TA pour œdème maculaire uvéitique. (Il est important de considérer uniquement la première injection de TA réalisée pour prise en charge d'œdème maculaire uvéitique afin de ne pas créer de biais en augmentant artificiellement le nombre de patients répondeurs. En effet, les patients répondeurs sont souvent multi-injectés).

Total Uvéite	108
Pas d'œdème maculaire	35
Suivi insuffisant	37
Total de patients inclus pour l'étude	43

Tableau 6 : Patients suivis pour uvéites et ayant bénéficié d'au moins une injection pour œdème maculaire entre 2003 et 2013.

### 3.2 Technique d'injection sous-conjonctivale de triamcinolone acétonide

Les injections ont été réalisées par des opérateurs entraînés (PU PH, Chefs de cliniques, Assistant des hôpitaux) ou le plus souvent par des internes formés à la technique d'injection sous-conjonctivale standardisée pratiquée au CHRU de Lille. Elles sont pratiquées dans une salle dédiée aux soins, patient allongé. L'injection est réalisée dans le quadrant inférieur de l'œil en demandant au patient de regarder vers le haut.



Le protocole est le suivant :

On procède à une instillation première d'anesthésique topique par Tetracaine, une goutte trois minutes puis une minute avant le geste.

On effectue une première injection sous-conjonctivale de 0,1ml de chlorhydrate de lidocaine (à la concentration de 10 mg par ml) en utilisant une aiguille de 30 gauge et une seringue à tuberculine de 1ml. Cette injection permet d'obtenir une anesthésie plus profonde et crée une petite bulle sous-conjonctivale facilitant l'injection de Kenacort Retard®.

L'injection de Kenacort Retard® a lieu immédiatement après l'injection de lidocaine, directement dans la bulle formée par l'injection de lidocaine. On injecte 0,3ml de Kenacort retard® (à la concentration de 40mg pour 1ml) soit 12mg en

utilisant une aiguille de 27 gauge avec une seringue à tuberculine 1ml. A noter que l'utilisation d'aiguille 30 gauge n'est pas adaptée à l'injection de Kenacort Retard® car la lumière de cette aiguille est trop petite pour laisser passer les cristaux de TA.



Figures 11 et 12 : Réalisation d'une injection sous conjonctivale de triamcinolone acétonide.

### **3.3 Relevé des données**

Le relevé de données a été effectué dans un tableau Excel®.

#### **3.3.1 Données générales**

Pour chaque patient nous avons relevé les données suivantes : Numéro de dossier, nom, nom d'épouse, prénom, date de naissance, sexe, date du premier diagnostic d'uvéite, localisation de l'uvéite selon les critères de la Standardization Uveite Nomenclature, nature unilatérale ou bilatérale de l'atteinte, diagnostic étiologique précis, présence d'antécédent d'injection sous-conjonctivale réalisée soit dans un autre service soit au sein du service pour traiter une inflammation sans œdème maculaire.

Nous avons recueilli ensuite les informations relatives à la première injection de TA réalisée par œil et par patient au sein du service pour la prise en charge d'un œdème maculaire dans le cadre d'une uvéite.

#### **3.3.2 Consultation « J0 »**

Lors de la consultation durant laquelle était réalisée l'injection étaient recueillis :

- Date de l'injection
- Traitement corticoïde topique et/ou général

- Traitement immunosuppresseur
- Traitement hypotonisant topique et/ou général
- Antécédent de chirurgie du glaucome
- Statut du cristallin : Phaque, aphaque ou pseudo phaques et si œil phaques présence ou non d'une cataracte
- Acuité visuelle (échelle décimale)
- Flare si disponible
- Présence d'un œdème maculaire objectivé à l'examen au biomicroscope (avec contrôle OCT et mesure de l'épaisseur maculaire centrale en micromètre si disponible)
- Pression intraoculaire en millimètre de mercure
- Eventuelle modification du traitement topique ou général

### **3.3.3 Consultation à un mois « J+30 »**

Nous avons ensuite recueillis pour chaque consultation à un mois (trente jours avec un intervalle de plus ou moins dix jours)

- Date de l'injection
- Acuité visuelle (échelle décimale)
- Flare si disponible
- Présence d'un œdème maculaire objectivé à l'examen au biomicroscope (avec contrôle OCT et mesure de l'épaisseur maculaire centrale en micromètre si disponible)
- Pression intraoculaire en millimètre de mercure
- Si œil phaques, éventuelle modification de la transparence cristallinienne
- Eventuelle modification du traitement topique ou général
- Eventuels effets secondaires (autres que l'hypertonie oculaire ou l'opacification cristallinienne)

### **3.3.4 Consultation à trois mois « J+90 »**

Nous avons ensuite recueilli les mêmes données que celles recueillies à la consultation « J30 » pour chaque consultation à trois mois (quatre-vingt-dix jours avec un intervalle de plus ou moins 15 jours) :

### **3.3.5 Suivi au long court**

Nous avons ensuite réalisé une étude longitudinale du suivi de chaque patient. Pour chaque patient, nous avons recherché dans les dossiers :

- La date à laquelle il a été constaté la première rechute.
- La durée totale du suivi de chaque patient après réalisation de la première injection sous-conjonctivale.
- Le nombre d'injections réalisées par œil et les effets secondaires constatés pour tous les yeux ayant bénéficié d'injection sous-conjonctivale de TA.

## **3.4 Objectifs et critères de jugement**

### **3.4.1 Objectifs de l'étude**

#### **3.4.1.1 Objectif principal :**

-Evaluer à un mois et trois mois l'efficacité sur l'œdème maculaire des injections sous-conjonctivales de TA dans le traitement des œdèmes maculaires uvéitiques.

#### **3.4.1.2 Objectifs secondaires :**

-Evaluer à un mois et à trois mois l'efficacité des injections sous-conjonctivales de TA sur l'acuité visuelle dans le traitement des œdèmes maculaires uvéitiques.

-Evaluer à un mois et à trois mois l'efficacité des injections sous-conjonctivales de TA sur l'inflammation en chambre antérieure (par mesure du flare) chez les patients de cette étude présentant une élévation du Flare à « J0 » et un contrôle à « J30 » et « J90 ».

-Déterminer les effets secondaires des injections sous-conjonctivales de TA ainsi que leur fréquence à un mois et à trois mois pour des yeux inclus.

-Déterminer les effets secondaires des injections sous-conjonctivales de TA à plus long terme, en considérant toutes les injections sous-conjonctivales de TA réalisées jusqu'à ce jour chez les patients de l'étude.

### **3.4.2 Critères de jugement**

#### **3.4.2.1 Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est la disparition complète de l'œdème maculaire constatée soit à l'examen au biomicroscope, soit à l'OCT quand celui-ci est disponible.

#### **3.4.2.2 Critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires sont :

- L'épaisseur maculaire centrale en micromètre à l'OCT, si disponible.
- L'acuité visuelle (mesurée en échelle décimale et convertie en Log MAR)
- La mesure de l'inflammation en chambre antérieure en photon/ms au Laser Flare Meter, si disponible
- L'élévation de la PIO au dessus de 21mmHg
- La progression d'une cataracte nécessitant une intervention chirurgicale

#### **3.4.3 Analyse statistique :**

Les analyses statistiques ont été réalisées par Laurent Davezies, chercheur au Centre de Recherche en Economie et Statistique avec la méthode détaillée en annexe1.



## **4 RESULTATS**

### **4.1 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients de l'étude.**

#### **4.1.1 Caractéristiques démographiques**

Quarante-trois patients ont été inclus dans l'étude. Chez 12 patients, l'injection a été bilatérale. Au total 55 yeux sont inclus dans l'étude.

##### **4.1.1.1 Sexe**

Sur les 43 patients, 29 étaient des femmes soit 67.4% (représentant 36 yeux soit 65.5%) et 14 des hommes, soit 34.5% (représentant 19 yeux soit 38.7%).

##### **4.1.1.2 Age au moment du diagnostic d'uvéite**

Si on considère chaque patient, l'âge moyen du groupe au moment du diagnostic était de 35.1 ans avec un écart type à 20 années. En considérant le groupe « œil », la moyenne est de 34.5 ans avec un écart-type de 19.9 années.

Les âges extrêmes au moment du diagnostic d'uvéite étaient 3.7 ans (diagnostic d'arthrite chronique juvénile) et 75.6 ans (diagnostic d'uvéite antérieure aiguë idiopathique unilatérale).

##### **4.1.1.3 Age lors de la première injection**

L'âge lors de la première injection était de 38.9 ans en moyenne dans le groupe « patient » avec un écart-type de 19.7 années contre 38.7 ans avec un écart-type de 19.8 années dans le groupe « œil ».

Les âges extrêmes au moment de la première injection étaient 5.5 ans et 76.1 ans. Ils correspondent aux deux mêmes patients que ceux des âges extrêmes au moment du diagnostic.

#### **4.1.1.4 Temps écoulé entre le diagnostic d'uvéite et la première injection**

Le temps écoulé entre le diagnostic d'uvéite et la première injection était de 3.8 années avec un écart-type de 4.9 années dans le groupe « patient »; 4.2 ans avec un écart-type de 4.5 années dans le groupe « œil ».

Les extrêmes étaient de 0 jours à 20.3 années. Ainsi quatre patients différents ont bénéficié de l'injection de TA le jour même de la découverte de leur pathologie : deux uvéites antérieures idiopathiques, une panuvéite idiopathique et une uvéite intermédiaire avec pathologie auto-immune associée. Le patient présentant le plus grand intervalle entre la découverte de sa maladie et l'injection présentait, lui, une panuvéite sur maladie de Behçet.

### **4.1.2 Caractéristiques cliniques**

#### **4.1.2.1 Localisation des uvéites**

Dans le groupe « patient » la localisation anatomique, selon les critères de la SUN était la suivante : 13 uvéites antérieures (30.2%), 16 uvéites intermédiaires (37.2%), 2 uvéites postérieures (4.7%) et 12 panuvéites (27.9%). Dans le groupe « œil » on retrouvait 13 uvéites antérieures (23.6%), 21 uvéites intermédiaires (38.2%), 3 uvéites postérieures (5.5%) et 18 panuvéites (37.7%).

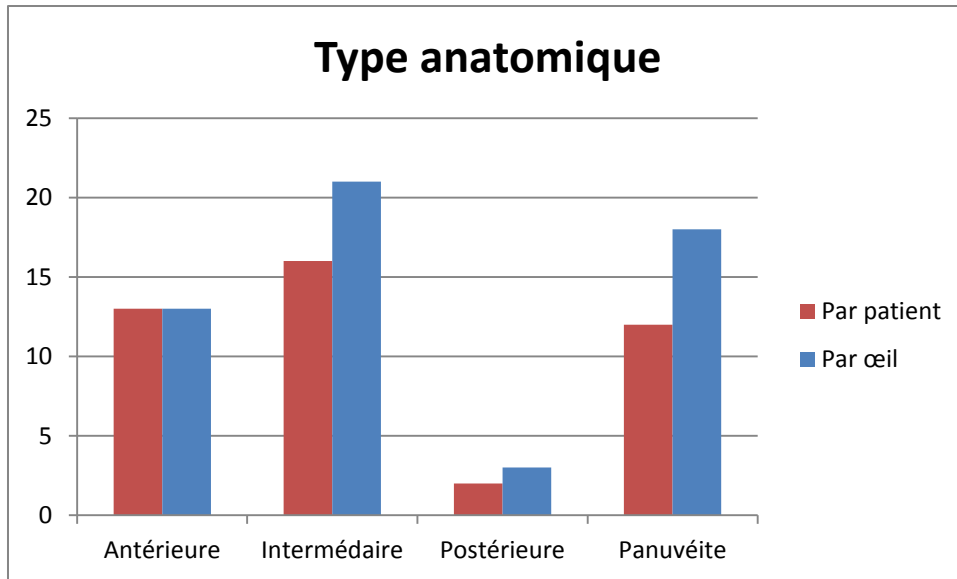
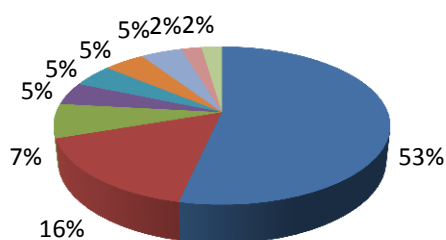


Figure 13 : Répartition des différents types anatomiques par patient et par œil.

#### 4.1.2.2 Diagnostics associés

Dans les deux groupes, on retrouvait une représentation importante des uvéites idiopathiques (23 patients, 27 yeux) et des uvéites sarcoïdiques (sept patients, neuf yeux). Les autres causes d'uvéites identifiées étaient plus rares avec trois cas d'arthrite chronique juvénile (quatre yeux), deux cas d'uvéite postinfectieuse (survenant ou persistant après traitement complet de l'étiologie infectieuse) dont un cas postsyphilitique (deux yeux) et un cas post tuberculeux (un œil), deux cas de Birdshot (trois yeux), deux cas avec pathologie auto-immune associée dont un cas de patient présentant un syndrome des antiphospholipides (deux yeux) et un cas de patient présentant une maladie de basedow et un diabète de type I (deux yeux), deux cas de sclérose en plaques (deux yeux), un cas de maladie de Behçet (deux yeux) et un cas d'uvéite à Cidofovir (un œil).

## Par patient



## Par œil

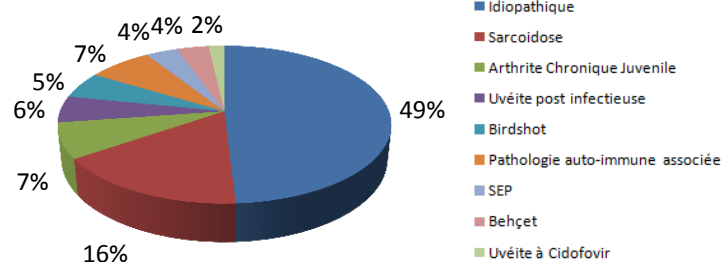


Figure 14 : Répartition des différentes étiologies par patient et par œil.

Caractéristiques	Par patient		Par œil		Extrêmes
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
Age au diagnostic	35.1 ans	20.0 années	34.5ans	19.9 années	3.7 – 75.6
Age lors de la première injection	38.9 ans	19.7 années	38.7 ans	19.8 années	5.5 – 76.1
Délai entre le diag et la première injection	3.8 années	4.9 années	4.2 années	5.4 années	0 – 20.3
	%	rang	%	rang	
<b>Sexe</b>					
Homme	32.6	14/43	34.5	19/55	
Femme	67.4	29/43	65.5	36/55	
<b>Origine ethnique</b>					
Caucasien	83.7	36/43	83.6	46/55	
Afrique du Nord et Moyen Orient	16.3	7/43	16.4	9/55	
<b>Type anatomique</b>					
Antérieure	30.2	13/43	23.6	13/55	
Intermédiaire	37.2	16/43	38.2	21/55	
Postérieure	4.7	2/43	5.5	3/55	
Panuvéite	27.9	12/43	37.7	18/55	
<b>Bilatérale</b>					
Bilatérale	79.0	34/43	83.6	46/55	
Unilatérale	21.0	9/43	16.4	9/55	
<b>Evolutivité de l'uvéite</b>					
Aiguë					
Récidivante					
Chronique					
<b>Diagnostic associé</b>					
Idiopathique	53.5	23/43	49.0	27/55	
Sarcoïdose	16.3	7/43	16.4	9/55	
Arthrite Chronique Juvenile	7.0	3/43	7.3	4/55	
Uvéite postinfectieuse	4.7	2/43	5.5	3/55	
Birdshot	4.7	2/43	5.5	3/55	
Pathologie auto-immune associée	4.7	2/43	7.3	4/55	
SEP	4.7	2/43	3.6	2/55	
Behçet	2.3	1/43	3.6	2/55	
Uvéite à Cidofovir	2.3	1/43	1.8	1/55	

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques par patient et par œil.

### **4.1.3 Traitements déjà en cours lors de l'injection sous-conjonctivale de triamcinolone**

Lors de l'injection de TA sous-conjonctivale, la plupart des patients étaient suivis depuis plusieurs années pour leur pathologie oculaire inflammatoire et bénéficiaient ou avaient bénéficié de traitements topiques, locaux ou généraux.

Ainsi, 14 patients sur 43 (15 yeux sur 55) avaient déjà bénéficié d'injections sous-conjonctivales de TA ou de dexaméthasone (Celesten®). Ces injections ont été réalisées dans le cadre de la prise en charge de leur pathologie inflammatoire sans qu'ait été identifié à ce moment-là d'œdème maculaire.

#### **4.1.3.1 Traitements anti-inflammatoires**

##### ***Traitements anti-inflammatoires topiques***

Le jour de l'injection, 25 yeux bénéficiaient d'un traitement par anti-inflammatoires locaux (dexaméthasone) soit 45.5%. Au sein de ce groupe, 21 yeux (38.2%) recevaient une à trois gouttes par jour et quatre yeux (7.3%) recevaient plus de quatre gouttes par jour.

##### ***Traitements anti-inflammatoires généraux***

###### *Corticothérapie per os*

Le jour de l'injection, 13 patients (30.3%) bénéficiaient d'une corticothérapie par voie orale à une dose inférieure à 10mg pour trois d'entre eux (7%), comprise entre 10 et 19mg pour sept d'entre eux (16.3%), entre 20 et 29 pour deux d'entre eux (4.7%) et supérieure à 30mg pour un d'entre eux (2.3%).

Concernant les yeux, 18 (30.3%) bénéficiaient d'une corticothérapie par voie orale, à une dose inférieure à 10mg pour six yeux (10.9%), comprise entre 10 et 19mg pour sept yeux (12.7%), entre 20 et 29 pour quatre yeux (7.3%) et supérieure à 30mg pour un oeil (1.8%).

###### *Immunosuppresseurs*

Seuls trois patients (quatre yeux) bénéficiaient d'un traitement par immunosuppresseur : un par Imurel (un oeil) pour prise en charge d'une uvéite antérieure chronique idiopathique, un par Interferon (un oeil) dans le cadre d'une

sclérose en plaques avec uvéite intermédiaire chronique et enfin un par Méthotrexate (deux yeux) dans le cadre d'une arthrite chronique juvénile avec uvéite intermédiaire chronique.

#### 4.1.3.2 Traitement hypotonisant

Le jour de l'injection, 49 yeux (89.1%) ne bénéficiaient d'aucun traitement hypotonisant, quatre (7.3%) bénéficiaient d'une monothérapie hypotonisante (par collyre  $\beta$  bloquant : Geltim®) et deux (3.6%) d'une bithérapie hypotonisante (par collyre combiné  $\beta$  bloquant – inhibiteur de l'anhydrase carbonique)

A noter qu'aucun œil inclus dans l'étude n'avait bénéficié auparavant de chirurgie filtrante.

Traitement à visée ophtalmologique lors de la consultation « J0 »				
Traitement	Par patient		Par œil	
	%	Rang	%	Rang
<b>Corticothérapie topique</b>				
Aucune	51.1	22/43	54.5	30/55
Entre 1 et 3 gouttes par jour	41.9	18/43	38.2	21/55
Entre 4 et 6 gouttes par jour	7.0	3/43	7.3	4/55
<b>Corticothérapie orale</b>				
Aucune	69.7	30/43	67.3	37/55
Inférieure à 10mg par jour	7.0	3/43	10.9	6/55
Entre 10 et 19 mg par jour	16.3	7/43	12.7	7/55
Entre 20 et 29mg par jour	4.7	2/43	7.3	4/55
Supérieure à 30mg par jour	2.3	1/43	1.8	1/55
<b>Immunosuppresseur</b>				
Aucun	93.0	40/43	92.8	51/55
Imurel	2.3	1/43	1.8	1/55
Interféron	2.3	1/43	1.8	1/55
Méthotrexate	2.3	1/43	3.6	2/55
<b>Traitement hypotonisant</b>				
Aucun	88.4	38/43	89.1	49/55
Monothérapie	9.3	4/43	7.3	4/55
Bithérapie	2.3	1/43	3.6	2/55
Chirurgie filtrante				

Tableau 8 : Traitements ophtalmologiques déjà introduits lors de la première injection sous-conjonctivale de TA pour œdème maculaire uvéitique.

#### 4.1.4 Statut du cristallin lors de l'injection sous-conjonctivale de triamcinolone acétonide

La majorité des yeux inclus dans l'étude étaient phaqes et exempts de cataracte au début de notre étude (36 yeux, 55%).

Neuf présentaient une cataracte modérée (16.4%) et dix avaient déjà bénéficié d'une intervention chirurgicale de la cataracte avec mise en place d'un implant (18.1%).

Statut du cristallin à « J0 »	%	Rang
Cristallin clair	65.5	36/55
Cataracte modérée	16.4	9/55
Pseudophaque	18.1	10/55

Tableau 9 : Statut du cristallin lors de la première injection sous-conjonctivale de TA pour œdème maculaire uvéitique

## 4.2 Evolution de l'œdème maculaire

### 4.2.1 Analyse globale

A un mois, il existait une régression complète (à l'OCT ou à l'examen au biomicroscope) dans 18 yeux sur 55 injectés soit 32,70%.

A trois mois, une régression complète était constatée pour 40 yeux sur 55 soit 72.7% des yeux.

### 4.2.2 Analyse sur OCT

L'OCT n'a pas été réalisé de manière systématique pour chaque patient (variabilité liée à l'examineur et à la disponibilité de l'appareil). Cependant, pour 46 yeux sur 55 nous possédons au moins un examen OCT confirmant la présence d'œdème maculaire. Pour 43 yeux sur 55, le résultat final de succès ou non était confirmé à l'OCT. Pour ces 43 yeux, le taux de succès à trois mois était de 63%

Pour 32 yeux sur 55 (58.2%), nous possédons un contrôle OCT à chaque consultation « J0 », « J30 » et « J90 ». Le taux de succès à un mois était dans ce groupe de 40.6% (13/32) et à trois mois de 65.6% (21/32).

L'épaisseur maculaire moyenne était de 517,9 microns à « J0 », de 369,8 microns à « J30 » et de 316,8 microns à « J90 ». A « J30 », il existait une diminution d'en moyenne 148.1microns et à « J90 » la diminution moyenne est de 201.1microns

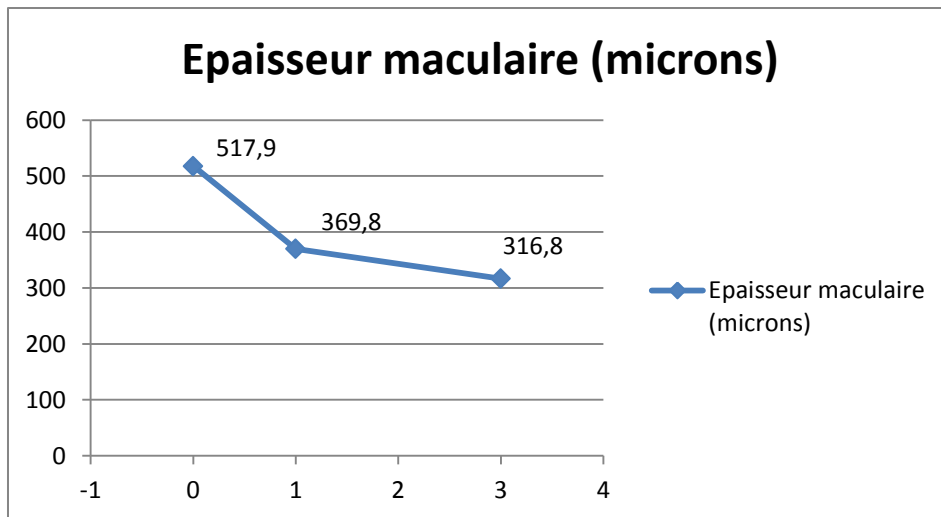


Figure 15 : Evolution de l'épaisseur maculaire entre « J0 », « J30 » et « J90 ».

#### 4.2.3 Analyse statistique des valeurs OCT :

Cette étude permet de mettre en évidence pour le groupe des yeux pour lesquels nous possédons un examen OCT lors des trois consultations à « J0 », « J30 » et « J90 » une diminution significative d'épaisseur maculaire centrale de 88 microns entre « J0 » et « J30 » et de 138 microns entre « J0 » et « J90 » avec  $p=0.05$ .

### 4.3 Evolution de l'acuité visuelle

#### 4.3.1 Analyse globale

L'acuité visuelle moyenne des 55 yeux avant l'injection sous-conjonctivale de TA était de 0.606 Log MAR soit environ 2.5/10<sup>ème</sup> contre 0.436 Log MAR soit environ 4/10<sup>ème</sup> à « J30 » et 0.336 Log MAR soit environ 5/10<sup>ème</sup> à « J90 ».



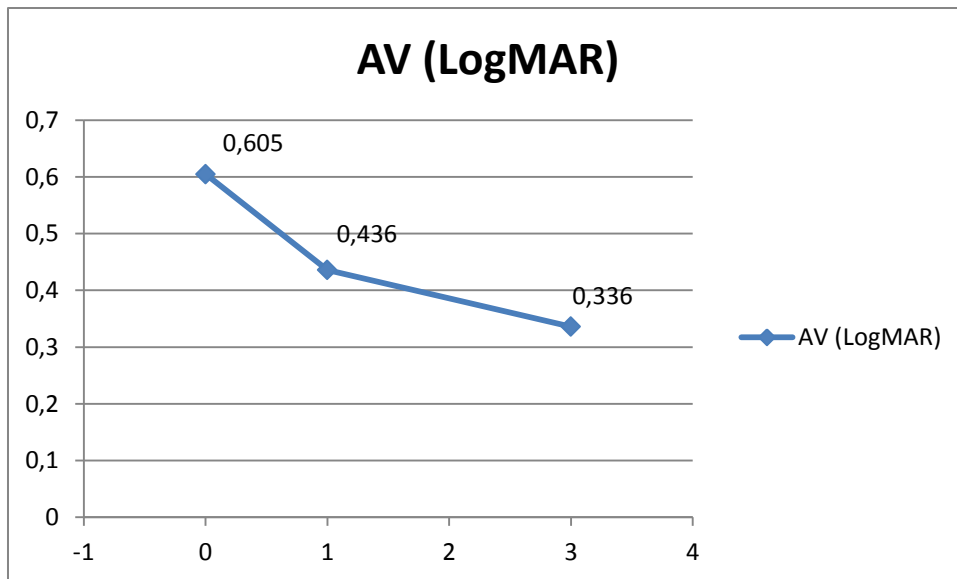


Figure 16 : Evolution de l'acuité visuelle entre « J0 », « J30 » et « J90 ».

#### 4.3.2 Analyse statistique de l'évolution de l'acuité visuelle

Cette étude permet de mettre en évidence, pour l'ensemble des yeux inclus, une diminution significative du Log MAR de l'acuité visuelle de 0.12 Log MAR entre « J0 » et « J30 » et de 0.19 Log MAR entre « J0 » et « J90 », avec un seuil de significativité de 0.05 (Une différence de 0.2 Log MAR ne peut être mise en évidence entre « J0 » et « J30 » mais peut l'être avec un seuil de significativité de 0.1 entre J0 et « J90 »)

#### 4.4 Evolution de l'inflammation en chambre antérieure

Pour 23 patients et 27 yeux, nous possédons un contrôle de l'inflammation en chambre antérieure par Laser Flare Meter avant l'injection à « J0 » et lors des contrôles à « J30 » et « J90 ».

##### 4.4.1 Analyse globale

La moyenne des Flares à « J0 » était de 139,0 photons/ms contre 61,8 photons/ms à « J30 » et 59,9 photons/ms à « J90 ». Cependant, après exclusion d'un patient présentant un Flare particulièrement élevé à « J0 » ( J0=1227 photon/ms J30= 37photon/ms et J90 = 25 photon/ms), les moyennes étaient respectivement de 95.5 photon/ms, 62.8 photon/ms et 61.3 photon/ms.

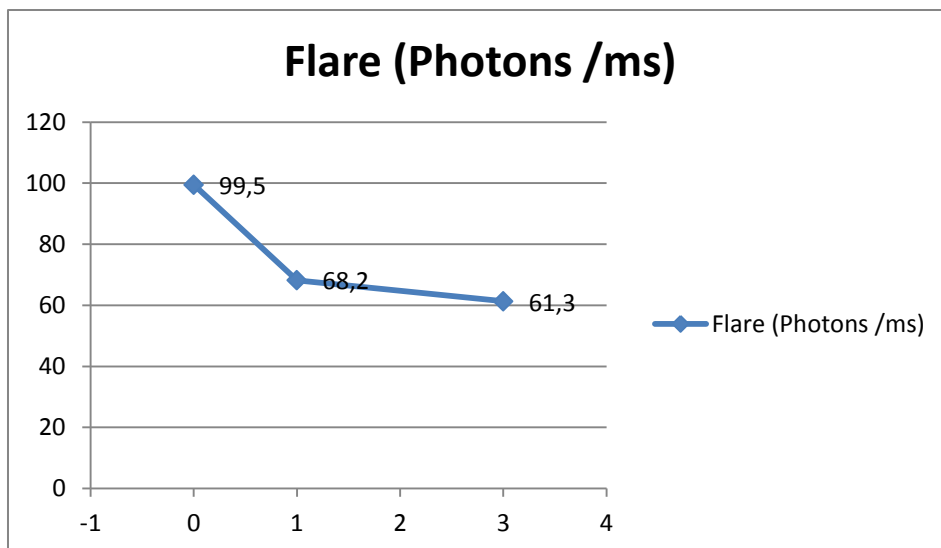


Figure 17 : Evolution de l'inflammation en chambre antérieure (flare) entre « J0 », « J30 » et « J90 ».

Niveau de Flare (Photon/ms)	Nombre d'yeux par groupe		
	Consultation J0	Consultation J30	Consultation J90
Supérieur à 500	2	0	0
Entre 101 et 500	5	5	4
Entre 51 et 100	5	1	1
Entre 26 et 50	7	9	8
Entre 11 et 25	8	5	7
Inférieur à 10	0	5	5

Tableau 10 : Nombre d'yeux selon les niveaux de flare à « J0 », « J30 » et « J90 ».

#### 4.4.2 Analyse statistique de l'évolution du flare

Cette étude permet de mettre en évidence dans le groupe de patients possédant un examen par Laser Flare Meter lors des trois consultations « J0 », « J30 » et « J90 » une diminution significative du flare de 14.7 photon/ms entre « J0 » et « J30 » et de 12.6 photon /ms entre « J0 » et « J90 » avec un seuil de significativité de 0.05.

#### 4.5 Evolution de la pression intra oculaire

La pression oculaire a été mesurée pour tous les yeux avant l'injection à « J0 », à « J30 » et à « J90 ».

##### *Groupe déjà traité par hypotonisant topique au moment de l'injection*

Initialement, six yeux bénéficiaient d'un traitement par hypotonisant. A « J30 », trois d'entre eux présentaient une hypertonie nécessitant le renforcement du traitement local. A « J90 », seul un œil reste normotone sous traitement initial. Deux yeux ont présenté une hypertonie entre « J30 » et « J90 » et nécessitent le

renforcement du traitement initial. Parmi les trois yeux ayant nécessité le renforcement de leur traitement à « J 30 », deux sont équilibrés et un présente une persistance de l'élévation pressionnelle exigeant la mise sous inhibiteur de l'anhydrase carbonique *per os* (Diamox®). A « J90 », cinq yeux sur six ont donc présenté une élévation de leur PIO cortico-induite.

**Groupe sans antécédent d'hypertonie oculaire au moment de l'injection**

Initialement 49 yeux étaient normotones. A « J30 », quarante restaient normotones et neuf présentaient une hypertonie nécessitant l'introduction d'un traitement hypotonisant topique. A « J90 », 37 restaient normotones sans traitement, trois développaient une hypertonie entre « J30 » et « J90 » nécessitant l'introduction d'un traitement topique et les neuf ayant nécessité la mise en place d'un traitement topique à « J30 » sont normotones sous traitement.

**Au total :**

Sur les 55 yeux inclus, il existait une élévation de la pression intraoculaire pour 12/55 (22%) à « J 30 » et pour 17/55 (31%) à « J90 ».

Sur les six yeux bénéficiant d'un traitement hypotonisant initialement, il existe une élévation de la pression intraoculaire pour 3/6 (50%) à « J30 » et pour 5/6 (83%) à « J90 ».

Sur les 49 yeux ne bénéficiant pas d'un traitement hypotonisant initialement, il existe une élévation de la pression intraoculaire pour 9/49 (18.4%) à « J30 » et pour 12/49 (24.5%) à « J90 ».

J0	J30	J90
2 yeux normotones sous bithérapie	2 yeux hypertones (mise en place d'une trithérapie)	2 yeux normotones sous traitement renforcé
4 yeux normotones sous monothérapie	3 yeux normotones sous traitement initial	1 œil normotone sous traitement initial
	1 œil hypertone sous traitement initial (mise en place d'une bithérapie)	2 yeux hypertones sous traitement initial (mise en place d'une trithérapie)
49 yeux normotones sans traitement	40 yeux normotones sans traitement	1 œil hypertone sous traitement renforcé (mise en place d'un traitement par Diamox®)
	9 yeux hypertones (mise en place d'une bithérapie pour 8 et monothérapie pour 1)	37 yeux normotones sans traitement
		3 yeux hypertones (mise en place d'un traitement par monothérapie)
		9 yeux normotones sous traitement mis en place

Tableau 11 : Récapitulatif des élévations pressionnelles et des traitements mis en place.

## 4.6 Durée d'action des injections

Nous considérons ici la durée entre l'injection de TA en sous-conjonctivale et la première consultation durant laquelle il a été constaté une récurrence de l'œdème maculaire.

Parmi les 55 yeux inclus, 15 n'étaient pas répondeurs ou n'étaient que répondeurs partiels avec persistance de l'œdème maculaire. Pour étudier la rechute, nous avons donc considéré uniquement les 40 yeux pour lesquels l'injection de TA sous-conjonctivale a été jugée efficace.

Parmi ces 40 yeux, pour un œil le patient a été perdu de vue après le contrôle à trois mois.

Parmi les 39 yeux restants, pour 14 il n'y a pas eu de récurrence lors du suivi, 12 ont présenté une récurrence entre trois et neuf mois (moyenne du groupe : 5.9mois), cinq une récurrence entre neuf mois et un an (moyenne du groupe 10.3mois) et 8 une récurrence après 1 an (moyenne du groupe 29.2 mois).

	De 3 à 9 mois	De 9 à 12 mois	Plus de 1 an	Pas de récurrence
Nombre d'yeux	12/39(30.8%)	5/39 (12.8%)	8/39(20.5%)	14/39(35.9%)
moyenne	5.9 mois	10.3 mois	29.2mois	
Extrême	3.5 -7.8 mois	9.3-11 mois	14.9-56 mois	

Tableau 12: Délai entre la rechute constatée et l'injection sous-conjonctivale de TA.

Le taux d'absence de récurrence est à mettre en perspective avec la différence de durée de suivi entre les yeux ayant récidivé en moyenne 4.8 années et celle de yeux n'ayant pas présenté de récurrence qui étaient suivis en moyenne 1.8 années.

## 4.7 Suivi au long cours

Afin d'évaluer l'éventuelle survenue de complications ou d'effets secondaires liés aux injections sous-conjonctivales, nous avons réalisé une étude longitudinale du suivi des patients.

### 4.7.1 Durée du suivi

La durée moyenne du suivi des yeux inclus dans l'étude était de 3,95 années avec un écart-type de 3,17 années et des extrêmes entre trois mois et 10,7 années.

#### 4.7.2 Nombre d'yeux suivis et d'injections réalisées

Au total, 69 yeux ont bénéficié d'injections sous-conjonctivales de TA soit sur les 43 patients suivis 23 patients ayant nécessité des injections dans chaque œil et 20 ayant eu un traitement par injection uniquement dans un œil.

Ces 69 yeux ont bénéficié d'un total de 211 injections soit environ 3.1 injections en moyenne par œil.

Cependant le nombre d'injections par œil est relativement hétérogène. Ainsi 27 yeux (39.1%) ont bénéficié d'une injection unique, 30 yeux (43.5%) entre 2 et 4 injections et 12 (17,4%) entre 5 et 10 injections.

Nombre d'injections	Injection unique	Entre 2 et 4 injections	Entre 5 et 10 injections
Nombre d'yeux	27 (39.1%)	30 (43.5%)	12 (17.4%)

Tableau 13: Nombre d'injections sous-conjonctivales de TA par œil.

#### 4.7.3 Effets secondaires

##### 4.7.3.1 Cataracte

Sur les 69 yeux ayant bénéficié d'injections sous-conjonctivales de TA, dix étaient pseudophaques avant la première injection. Parmi les 59 autres, 22 ont bénéficié de chirurgie de la cataracte au cours de leur suivi.

##### ***Nombre d'injections avant chirurgie de la cataracte***

Le nombre moyen d'injections réalisées avant la chirurgie de la cataracte étaient de 3.27 (contre 2.1 injections en moyenne au terme du suivi chez les yeux non-opérés de la cataracte).

##### ***Traitements associés***

Les injections sous-conjonctivales n'étaient pas les seuls traitements cataractogènes reçus par les patients. Ainsi l'ensemble des yeux inclus dans l'étude ont bénéficié de manière intermittente de traitement corticoïde topique et sur 22 yeux opérés de la cataracte 20 (90.9%) ont nécessité à un moment de leur prise en charge un traitement par corticoïde par voie orale contre 22/37 (59,4%) pour les yeux non-opérés de la cataracte au terme du suivi.

### **Age moyen au moment chirurgie**

L'âge moyen le jour de la chirurgie de la cataracte était de 43,2 ans (extrême de 6.8 à 66,4 ans).

Age	Inférieur à 10 ans	De 10 à 30 ans	De 30à 50 ans	De 50à 70 ans
Nombre de patients	1	4	7	10

Tableau 14 : Age lors de la réalisation de la chirurgie.

### **Délais entre la première injection sous-conjonctivale et la chirurgie de la cataracte**

Le délai entre la première injection sous-conjonctivale et la chirurgie de la cataracte était de 2.4 ans (extrêmes : de 59 jours à 9.5 années).

Délai	Entre 0 et 1 année	Entre 1 et 2 années	Entre 2 et 3 années	Entre 3 et 4 années	Supérieur à 4 années
Nombre de patients	3	10	4	2	3

Tableau 15 : Délai écoulé entre la réalisation de la première injection sous-conjonctivale de TA et la chirurgie de la cataracte.

### **4.7.3.2 Hypertonie**

Sur les 69 yeux ayant bénéficié d'injections sous-conjonctivales de TA, 31(45%) ont présenté des problèmes d'élévation de leur pression intraoculaire nécessitant une prise en charge médicale ou chirurgicale.

#### **Prise en charge des hypertonies intraoculaires**

Pour 26 yeux sur 69 (37.7%) ayant bénéficié d'injection, la mise en place d'un traitement topique a été nécessaire et suffisante au maintien d'une pression intraoculaire satisfaisante. Pour 5/ 69 (7.2%) cependant, une intervention chirurgicale filtrante a été nécessaire. Parmi ces cinq yeux, trois ont été traités du point de vue de l'élévation de la pression intraoculaire par une intervention unique, deux par trabeculectomie et 1 par sclérectomie non perforante (SNP). Deux yeux ont nécessité plusieurs interventions, un a bénéficié de deux reprises chirurgicales (SNP puis trabeculectomie puis SNP) et un de deux reprises chirurgicales (trabeculectomie puis SNP puis trabeculectomie) suivies d'une destruction partielle sélective des corps ciliaires par ultrason (HIFU).

#### **Traitements associés**

L'ensemble des yeux inclus dans l'étude a bénéficié de manière intermittente de traitements corticoïdes topiques et, sur 31 yeux ayant présenté au moins un

épisode d'hypertonie oculaire, 22(70.9%) ont nécessité à un moment de leur prise en charge un traitement par corticoïdes par voie orale contre 34/47(72.3%) pour les yeux sans problème d'hypertonie.

***Délai entre la première injection sous-conjonctivale et la survenue de problème tensionnel***

Le délai entre l'hypertonie oculaire constatée et la première injection sous-conjonctivale de TA était de 3.8 mois (extrêmes de un mois à trois ans). Seize yeux sur 31(51.6.) ont présenté une hypertonie dès le premier mois et 23/31(69.7%) avant le troisième mois.

Délai	1 mois	3mois	Entre 4 et 8 mois	Plus de 8 mois	Total
Nombre d'yeux	16	7	5	3	31

Tableau 16: Délai écoulé entre la réalisation de la première injection sous-conjonctivale de TA et la constatation de l'hypertonie oculaire.

***Nombre d'injections sous-conjonctivales avant la survenue d'une hypertonie oculaire***

Sur les 31 patients, 25 (80.6%) ont présenté une hypertonie dès la première injection sous-conjonctivale de TA, cinq (16.1%) après la deuxième et un (3,2%) après six injections.

**4.7.3.3 Autres effets secondaires**

Hormis les problèmes d'opacification du cristallin et d'hypertonie cortico-induite, aucun autre effet secondaire n'a été observé. Notamment, pas d'ulcération conjonctivale, de sclérite infectieuse, d'ischémie conjonctivale ou de ptosis comme décrit dans la littérature.

## **5 DISCUSSION**

La qualité de vision finale des patients atteints d'uvéïte est dépendante de la faculté du praticien à poser le diagnostic d'uvéïte, à en retrouver une éventuelle étiologie et à mettre en œuvre un traitement spécifique. Il convient cependant d'apporter le plus grand soin à la recherche de complications telles l'œdème maculaire qui conditionne la récupération visuelle et d'apporter une réponse thérapeutique adaptée et rapide.

Parmi les traitements proposés en première intention on distingue les injections intravitréennes de TA ou d'anti-VEGF, l'implant vitréen à libération prolongée de dexaméthasone type Ozurdex® et les injections périoculaires de TA. Concernant les injections périoculaires, les plus décrites dans la littérature sont les injections sous-tenoniennes. Ainsi, les études publiées concernant la voie sous-conjonctivale sont rares.

L'injection sous-conjonctivale de corticoïde pour la prise en charge des œdèmes maculaires inflammatoires est cependant utilisée de longue date dans notre service et semble efficace dans notre pratique courante. Cette étude s'attache donc à déterminer l'efficacité et les risques d'un tel traitement à court et long terme et de mettre en perspective les résultats obtenus avec ceux retrouvés dans la littérature à propos des autres traitements locaux.

### **5.1 Limite de l'étude**

Comme dans toute étude rétrospective, les résultats de cette recherche doivent être abordés avec précaution. Ainsi, le nombre d'yeux (et de patients) ayant été injectés inclus dans l'étude est réduit par rapport au nombre réel de procédures réalisées dans le service dans cette indication en raison des critères d'inclusion stricts et du nombre de dossiers non-retrouvés lors de leur recherche. D'autre part, il existe un biais important du fait que notre service est un centre de référence régional pour les pathologies infectieuses et inflammatoires et que les patients qui y sont adressés sont probablement affectés de pathologies plus sévères et chroniques que celles retrouvées en consultation standard.



Cependant, l'analyse de la population de l'étude révèle qu'elle présente des caractéristiques proches de celles des cohortes déjà publiées, notamment de celle de l'étude de Henry et al. qui étudie, elle, l'efficacité des injections sous-tennoniennes de TA dans la prise en charge de ces œdèmes (178).

L'âge moyen des patients à l'apparition de la première manifestation d'uvéite dans notre étude est de 35.1 ans contre 33 ans à 47 ans en moyenne dans la littérature(9).

Il existe une relative surreprésentation des femmes dans notre étude par rapport aux données des autres cohortes sur les uvéites en général avec un sexe ratio femme/homme à 1.9/1 contre de 0.8/1 à 1.4/1 dans la littérature(9). Ce taux reste cependant inférieur à celui de l'étude de Henry et al. (rapport femme/homme de 3/1).

La fréquence des types anatomiques avec 23.6% d'uvéite antérieure, 38.2% d'uvéite intermédiaire 5.5 % d'uvéite postérieure et 37.7% de panuvéite, ainsi que les différentes étiologies (idiopathique, arthrite chronique juvénile, uvéite postinfectieuse, Birdshot, avec pathologie auto-immune associée, sclérose en plaques, maladie de Behçet et uvéite iatrogène) sont également très proches de ce que l'on retrouve dans la littérature notamment dans l'étude de Henry et al.

## **5.2 Analyse des résultats en matière d'œdème maculaire**

### **5.2.1 Analyse des taux de régression complète**

Notre étude montre qu'il existe une régression complète, observée cliniquement au biomicroscope ou par la réalisation d'un examen OCT à un mois dans 32,7% des yeux et à trois mois dans 72.7% des yeux.

Cependant, lorsque le contrôle est effectué avec l'utilisation d'un OCT, le taux de succès à trois mois est un peu moindre. Ainsi, pour les yeux pour lesquels on possède un OCT lors des trois visites (« J0 », « J30 » et « J90 »), le taux de succès à trois mois est de 65.6%.

La différence constatée entre les groupes est probablement liée au fait que l'OCT permet de détecter la présence de logettes d'œdème maculaire minimales alors même que l'acuité visuelle s'est améliorée et que l'examen au biomicroscope semble

en faveur d'une disparition de l'œdème. Cette différence entre examen clinique au biomicroscope et OCT pour déterminer la présence d'œdème maculaire se retrouve également dans les mêmes proportions dans l'étude de Henry et al(178).

Si on note un taux de succès à trois mois largement supérieur à celui à un mois, l'étude des épaisseurs maculaires nous permet, en revanche, de montrer dans notre groupe que la diminution d'épaisseur maculaire est plus importante dans le premier mois suivant l'injection que lors des deux mois suivants (diminution de 148 microns en moyenne entre « J0 » et « J30 » et de 53 microns entre « J30 » et « J90 »). On notera ici que l'analyse des épaisseurs maculaires doit se faire avec précaution. En effet, il a été utilisé deux appareils d'OCT différents tout au long de cette étude : Le Stratus (Karl Zeiss®) et le Cirrus HD (Karl Zeiss®) qui ne considèrent pas la même couche cellulaire comme limite externe de la rétine et amènent ainsi à une différence de mesure de l'épaisseur rétinienne d'environ 50 microns. On ne peut donc pas ici déterminer d'épaisseur normale mais seulement observer les variations d'épaisseurs maculaires au cours du temps.

Enfin si le taux global de réponse complète au traitement est de 72.7% à 3 mois, il nous semble important d'analyser les cas pour lesquels la réponse est incomplète ou nulle.

## **5.2.2 Etude des yeux avec réponse nulle ou incomplète**

### **5.2.2.1 Description de la population**

Quinze yeux sont considérés comme répondeurs partiels ou comme non-répondeurs.

1. Un œil chez un patient présentant une uvéite intermédiaire idiopathique. Le patient a bénéficié d'une injection-sous conjonctivale de TA puis de corticothérapie per os et d'IVT de bevacizumab : pas d'effet des différents traitements puis le patient a été perdu de vue.
2. Un œil chez un patient présentant une uvéite antérieure chronique. L'injection sous-conjonctivale de TA a été partiellement efficace (de 904 à 500micron en trois mois) mais une IVT de TA réalisée ensuite a permis une résolution complète de l'œdème maculaire.

3. Un œil chez un patient présentant une uvéite antérieure chronique. L'injection sous-conjonctivale a été partiellement efficace (de 607 à 404 microns en trois mois) Le patient présentait en fait un diabète et une HTA mal équilibrés. Après équilibre glycémique et tensionnel il existait une amélioration de l'œdème maculaire puis une régression complète après IVT de Lucentis.
4. Un œil chez une patiente présentant une uvéite intermédiaire chronique. La première injection sous-conjonctivale était efficace mais il persistait une petite logette responsable d'une perte de la dépression fovéolaire à « J90 ». La réalisation d'une deuxième injection sous-conjonctivale a permis une disparition complète de l'œdème maculaire. Les injections sous-conjonctivales de TA (14 en tout) ont été efficaces par la suite pour les deux yeux de la patiente (renouvelées environ tous les six mois)
5. Deux yeux chez un patient présentant une panuvéite avec vascularite occlusive sévère : inefficacité des injections sous-conjonctivales de TA mais amélioration sous corticothérapie *per os* et Interferon.
6. Deux yeux chez une jeune patiente présentant une arthrite chronique juvénile. Efficacité partielle des injections sous-conjonctivales puis de la corticothérapie et progressivement régression totale de l'œdème rétinien.
7. Un œil chez une patiente présentant une panuvéite sur maladie de Behçet. Il existait une inefficacité des injections sous-conjonctivales de TA mais pas de réponse non plus au traitement général par corticothérapie *per os*, Imurel et Interferon (la patiente a refusé une proposition de traitement par Ozurdex®)
8. Deux yeux chez une patiente présentant une panuvéite sarcoïdique. Il existait pour ces deux yeux une réponse partielle en raison de la présence d'une membrane épirétinienne.
9. Deux yeux chez un patient présentant une panuvéite sarcoïdique. Les injections sous-conjonctivales ont été efficaces mais il persistait de minimes logettes (entretient par la suite par injections sous-conjonctivales de TA environ tous les trois à sept mois (22 injections en tout pour les deux yeux).
10. Un œil chez une patiente présentant une uvéite antérieure chronique : à un mois l'œdème était résorbé mais à trois mois il existait une récurrence. La plaque de TA était résorbée et a en fait été mal réalisée (ou a fui par le point d'injection). Par la suite les injections ont été efficaces.

11. Un œil chez un patient présentant une uvéite intermédiaire chronique avec vascularite sur une sclérose en plaques. Il existait une efficacité partielle de l'injection sous-conjonctivale à trois mois mais complète à cinq mois sans autre traitement.

#### **5.2.2.2 Analyse de ces résultats**

Au total sur ces quinze yeux

##### ***Pour cinq yeux, la réponse aux injections sous-conjonctivale était satisfaisante :***

Un œil présentait une réponse complète au bout de cinq mois, un œil une réponse complète après une deuxième injection sous-conjonctivale, deux yeux présentaient une persistance de logettes d'œdème minimes considérées comme négligeables et n'entraînant pas de gêne fonctionnelle et un œil a répondu à la deuxième injection (la première ayant été mal réalisée).

##### ***Pour trois yeux la mauvaise réponse était liée à une origine multiple de l'œdème :***

Deux yeux présentaient une membrane épirétinienne et un œil une maculopathie diabétique associée. Le traitement de la deuxième composante responsable de l'œdème maculaire a permis une régression de celui-ci.

##### ***Pour cinq yeux une majoration du traitement anti inflammatoire a été nécessaire :***

Pour deux yeux une corticothérapie générale a été suffisante, un œil a ainsi dû bénéficier d'une injection intravitréenne et deux yeux d'un traitement par corticothérapie générale associée à de l'interféron pour permettre la résorption de l'œdème maculaire.

##### ***Pour deux yeux les différents traitements complémentaires mis en œuvre ont été tenus en échec.***

Au total en excluant les deux yeux pour lesquels l'origine de l'œdème était mixte (maculopathie diabétique et membrane épirétinienne), les injections sous-conjonctivales de TA ont été considérées comme satisfaisantes pour la prise en charge de l'œdème maculaire inflammatoire dans 86,5% des cas (45/52). Il est probable que pour certains patients il soit impossible d'obtenir une absence complète de logette d'œdème maculaire. Ainsi de la même façon que dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, pour certains patients le résultat est jugé satisfaisant alors

même que persiste un ou des petits kystes rétiens. Concernant les patients avec un résultat considéré comme non satisfaisant, 9,6% (5/52) ont dû bénéficier d'une intensification supplémentaire du traitement et 3,8% (2/52) ont été résistant à tout traitement.

### **5.3 Résultat par rapport aux injections sous-ténoniennes de TA**

#### **5.3.1 Résultats et effets secondaires publiés des injections sous-ténoniennes de TA**

Il existe de multiples études concernant l'usage des corticoïdes par voie sous-ténonienne dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques. Différentes méthodes d'injection existent mais aucune n'a prouvé sa supériorité par rapport aux autres. Ainsi Venkatesh et al ont publié en 2008 une étude prospective qui compare trois types d'injections sous-ténoniennes(62) : par la méthode de la canule, la technique de Smith et Novik et la méthode du plancher de l'orbite. Trente yeux ont été inclus (10 dans chaque groupe). A 12 semaines, il a été obtenu une amélioration significative de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire. Ainsi, on retrouve une diminution de l'œdème maculaire de 43,97% dans le groupe avec méthode de la canule, 32,46% avec la méthode de Smith et Novik et 29,75% avec la méthode du plancher de l'orbite. Cependant, ces valeurs ne sont pas significativement différentes d'un point de vue statistique.

D'autres études de cas ont montré des résultats similaires en terme de diminution de l'œdème maculaire avec comme effets secondaires entre 15 et 30% d'hypertonie et entre 20 et 31% de cataracte cortico-induite(68,178,179). Plus rarement, il a été décrit des cas de perforation du globe, d'embolisation des vaisseaux rétiens, de lipodystrophie orbitaire, de hernies palpébrales de la graisse orbitaire ou d'ulcération conjonctivale(13,62,178).

L'étude publiée par Henry et al(178) retient notre attention par sa proximité méthodologique avec notre étude. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au Wilmer Eye Institut de Baltimore qui présente les résultats de 126 patients (156 yeux) ayant bénéficié d'une injection sous-ténonienne postérieure de TA pour la prise en charge d'œdèmes maculaires dans le cadre d'uvéites non infectieuses. Les caractéristiques du groupe étudié sont très proches du nôtre. Il est retrouvé dans

cette étude une résolution complète, constatée à l'examen au biomicroscope ou par la réalisation d'une OCT de l'œdème maculaire à un mois dans 53% des yeux et à trois mois dans 57% des yeux après une injection unique. Concernant les effets secondaires dûs aux injections sous-ténonienne, au terme du suivi des patients (en moyenne 4,8 années), il a été constaté une élévation de la pression intraoculaire pour 35% des yeux. La majorité a été prise en charge médicalement mais quatre ont dû bénéficier d'une chirurgie filtrante. Dix-huit pour cent des patients phaqes ont, par ailleurs, bénéficié d'une intervention de la cataracte durant leur suivi. Enfin, il a été rapporté un cas d'effet indésirable grave de perforation sclérale lors de l'injection. Cette perforation s'est compliquée de décollement de rétine.

### **5.3.2 Discussion de l'intérêt des injections sous-ténoniennes de TA par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA**

Les injections sous-ténoniennes de TA sont aujourd'hui plus utilisées que les injections sous-conjonctivales. Les partisans de cette technique font en effet l'hypothèse que l'action du corticostéroïde retard est d'autant plus grande sur l'œdème rétinien uvéitique que celui-ci est déposé proche de son site d'action(9). Ainsi, l'injection sous-ténonienne serait la plus efficace des injections périoculaires en permettant un dépôt au plus près de la macula. Aucune étude n'a cependant été publiée jusqu'à ce jour sur l'effet de la TA en sous-conjonctivale dans la prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique et notre étude constitue donc une contribution originale à la discussion d'une telle affirmation.

Il n'est pas possible de démontrer une supériorité du traitement par injection sous-conjonctivale de TA par rapport aux injections sous-ténoniennes de TA en comparant deux études rétrospectives différentes. Cependant, le taux de disparition de l'œdème maculaire à 3 mois publié dans notre étude (72.7%) est plus élevé que celui publié dans l'étude de Henry et al. (57%).

La supériorité du traitement sous-conjonctival nous semble possible par une probable concentration intravitréenne de TA plus grande après injection sous-conjonctivale qu'après injection sous-ténonienne. En effet, alors que pour les injections sous-ténoniennes la pénétration de la TA se fait par voie générale (de manière négligeable) mais surtout par voie transsclérale, nous faisons l'hypothèse que dans le cadre des injections sous-conjonctivales, il existe, en plus de ces deux voies, une troisième voie de la plaque sous-conjonctivale vers les larmes puis à

travers la cornée vers la chambre antérieure et enfin de la chambre antérieure vers le vitré.

Cette hypothèse s'appuie sur une étude *in vivo* menée par Weijtens et al qui a montré des doses intravitréennes de dexaméthasone six fois plus élevées en cas d'injection sous-conjonctivale qu'en cas d'injection péribulbaire(61). Weijtens faisait alors l'hypothèse que le passage de la dexaméthasone au travers la conjonctive avait probablement lieu à travers le point d'injection.

Voie d'administration	Dose (mg)	Concentration max (ng/ml)	
		Vitré	Sérum
Topique	0.5	1.1	0.7
Orale	7.5	5.2	61.6
Péri-bulbaire	3.8	13	60
Sous-conjonctivale	1.9	72.5	32.4
Intravitréennes	0.4	392	-

Tableau 17 : Concentrations intravitréennes et sériques de corticoïdes (Dexaméthasone) selon la voie d'administration(61).

Dans le cadre de corticoïde retard, en plus de ce passage au travers le point d'injection qui permettrait une concentration élevée de TA dans les larmes les premiers jours (participant à une imprégnation vitrénne dans les premiers jours élevée à type de dose de charge), un passage transconjonctival nous semble probable permettant de prolonger l'existence de cette troisième voie tant que persiste la plaque de corticoïde retard. Cependant, il n'existe pas de publication concernant la perméabilité de la conjonctive à la TA et ce point nécessite d'être étayé par une étude microbiologique.

Concernant le passage transscléral, si le dépôt semble en théorie être plus près de sa cible d'action, la macula, en cas d'injection sous-ténonienne, il nous semble probable que l'injection sous-ténonienne en raison de sa relative difficulté de réalisation, aboutit parfois à une injection périoculaire non au contact de la sclère, celle-ci n'étant pas visible lors de la réalisation du geste. A contrario, au cours d'une injection sous-conjonctivale, le site d'injection est constamment sous contrôle visuel et permet un dépôt au plus près de la sclère et un passage transscléral optimal.

Ces deux hypothèses seraient donc en faveur d'une efficacité plus grande des injections de TA en sous-conjonctivale plutôt qu'en sous-ténonienne.

Un autre avantage notable des injections sous-conjonctivales par rapport aux injections sous-ténonienne est la possibilité, en cas d'injection sous-conjonctivale, de contrôler la persistance du dépôt de corticostéroïde et d'en évaluer approximativement la quantité par simple examen à la lampe à fente. Il est ainsi possible d'évaluer si le traitement est encore actif et en cas de persistance ou de récurrence de l'œdème maculaire de l'attribuer soit à une résistance au traitement, soit à une rechute après traitement.

La facilité d'accès de la plaque de TA en sous-conjonctivale permet aussi, en cas d'hypertonie non contrôlée, de réaliser aisément une exérèse de celle-ci(180). Cette exérèse est bien plus compliquée et risquée en cas d'injection sous-ténonienne(181).

Concernant les complications possibles, notre série décrit une fréquence de cataracte et d'hypertonie cortico-induite légèrement supérieure à celle de l'étude de Henry et al. Cependant l'injection sous-conjonctivale permet, par le contrôle visuel lors de l'injection, une sécurité plus grande en évitant les risques, certes rares mais potentiellement dramatiques, de perforation du globe compliquée de décollement de rétine et d'embolisation des vaisseaux rétiniens décrits en cas d'injection sous-ténonienne. Enfin, s'il existe de rares cas, décrits dans la littérature, de ptosis et de nécrose conjonctivale secondaire à une injection sous-conjonctivale de TA (le plus souvent réversible à l'ablation de la plaque), en cas d'injection sous-ténonienne de TA sont revanche décrits de rares cas de lipodystrophies orbitaires, de hernies palpébrales de la graisse orbitaire.

## **5.4 Résultats par rapport aux injections intravitréennes de TA**

### **5.4.1 Résultats et effets secondaires publiés des injections intravitréennes de TA**

Il existe de multiples études sur l'effet des injections intravitréennes de TA sur l'œdème maculaire dans le cadre d'uvéites non-infectieuses(13). La plupart de ces publications sont rétrospectives avec des effectifs variant de 6 à 33 yeux. La dose injectée varie de deux à quatre milligrammes et les critères de jugement de succès



ainsi que les données publiées sont si variables qu'il n'est pas possible de produire de méta-analyse.

Les résultats sont variables avec des gains d'acuité visuelle de plus de deux lignes chez 40% à 100% des patients, une amélioration de l'œdème maculaire à l'OCT dans 50% à 100% des cas (195, 196). Il est cependant décrit une durée d'action plus courte (entre deux et six mois), un taux d'hypertonie après traitement élevé, entre 20% et 83% des yeux traités (183, 197), ainsi qu'une fréquence importante de cataracte cortico-induite jusqu'à 33% des patients (198).

Par ailleurs, une étude de sécurité avec des effectifs élevés de patients ayant bénéficié d'injections intravitréennes de TA pour diverses pathologies (œdème diabétique, occlusion veineuse..) rapporte des taux d'endophtalmie infectieuse entre 0,5% (deux cas sur 440 injections) et 0,87% (huit cas sur 922 injections)(182). Des cas de pseudo-hypopion sont également décrits(183). Leur physiopathologie est encore mal connue mais la réaction inflammatoire constatée pourrait être secondaire à un excipient du Kenacort® ou à des toxines bactériennes éventuellement présentes y compris dans les solutions stériles.

Enfin, il existe un risque théorique lors de la réalisation du geste, de trou rétinien et de décollement de rétine secondaire bien qu'aucun cas n'ait été publié jusqu'à maintenant concernant une injection intravitréenne de TA.

Trois études rétrospectives proposent une comparaison entre injection intravitréenne et injection périoculaire de TA pour la prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique.

Celles de Bae et al (comparaison entre injections sous-ténoniennes et intravitréennes de TA) et de Blanchard et al. (comparaison entre injections sous-conjonctivales et intravitréennes de TA) montrent une amélioration de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire dans tous les groupes sans qu'une différence significative entre ces groupes puisse être établie(35,184).

Roesel et al. publient en 2009 une étude plus large, comparant 48 yeux traités par injection intravitréenne à 49 yeux traités par injection sous-ténonienne (par la technique du plancher orbitaire)(185). Ils retrouvent une augmentation de l'acuité visuelle à trois mois chez 50% des yeux dans le groupe intravitréen contre 34% dans

le groupe sous-ténonien et à 12 mois respectivement de 18% et 20%. Il existe une amélioration de l'œdème maculaire pour respectivement 100% et 76% des yeux à un mois et 100% et 16% des yeux à trois mois. Enfin, ils constatent une progression de la cataracte à un an dans 68% et une hypertonie oculaire à un mois dans 20% des yeux dans le groupe traité par injection intravitréenne contre 27% et 0% dans le groupe traité par injection périoculaire.

#### **5.4.2 Discussion de l'intérêt des injections intravitréennes de TA par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA**

Cette dernière étude semble soutenir l'hypothèse d'une plus grande action des injections intravitréennes de TA par rapport aux injections sous-ténoniennes sur la résorption de l'œdème maculaire uvéitique. Cependant, l'absence de survenue d'hypertonie à un mois dans le groupe des injections sous-ténonienne nous apparaît comme reflétant une technique d'injection possiblement mal maîtrisée et responsable d'une efficacité moindre.

Les données de la littérature ne nous permettent pas à heure actuelle, d'émettre d'hypothèse sur l'éventuelle différence d'efficacité entre injection intravitréenne et injection sous-conjonctivale de TA dans la prise en charge de l'œdème maculaire uvéitique. De la même manière, seule une étude randomisée nous permettra de déterminer une différence d'efficacité entre ces modes d'administration de la TA.

La rapidité et la puissance de l'action des injections intravitréennes de TA sont supportées par le fait que l'injection directe dans la cavité vitrénienne permet une concentration immédiate maximale. Cependant, la durée d'action semble être plus courte du fait du lavage du produit dans la cavité vitrénienne. Cette durée d'action est encore plus réduite en cas d'œil vitrectomisé.

Concernant les effets secondaires, les injections intravitréennes sont responsables, comme nous le décrivons dans le chapitre précédant, de taux très élevés de cataracte et d'hypertonie, largement supérieurs à ceux constatés en cas d'injection périoculaire. Ces taux s'expliquent par la très forte concentration de TA directement au contact du cristallin et en chambre antérieure dans les jours suivant

l'injection. L'injection intravitréenne peut également être responsable de décollement de rétine et d'endophtalmie. Ces complications sont rares mais peuvent avoir un retentissement fonctionnel dramatique.

Enfin, une injection intravitréenne qui nécessite d'être réalisée au bloc opératoire ou en salle dédiée de manière parfaitement stérile est un geste plus anxiogène pour le patient. Elle nécessite donc une organisation plus complexe et une structure plus lourde que celles nécessaires à la réalisation d'injections périoculaires. En effet, ces dernières peuvent être réalisées facilement en consultation (dans une salle de soin dédiée), directement après que l'indication en ait été posée.

	Injections sous-conjonctivales	Injections sous-ténoniennes	Injections intravitréennes
Etude	Notre étude	Henry et al 2011	Il n'existe pas d'étude méthodologiquement identique
Résultats pour une injection			
Résolution complète de l'œdème maculaire à un mois	32,7% (18/55)	53% (83/156)	On retrouve dans la littérature une amélioration de l'œdème maculaire dans 50 à 100% des cas (195,196)
Résolution complète de l'œdème maculaire à trois mois	72,7% (40/55)	57% (89/156)	
Suivi au long cours			
Suivi moyen	3,95 années	4,8 années	Les effets secondaires à type d'HTIO et de cataracte sont le plus souvent plus précoces
Taux d'yeux ayant présenté une hypertension	45% (31/69)	43% (56/130)	On retrouve dans la littérature des taux d'hypertension oculaire secondaire entre 20 et 83% (185, 197)
Taux d'yeux ayant nécessité la réalisation d'une chirurgie filtrante	7,2% (5/69)	2,5% (4/154)	
Taux d'yeux ayant nécessité une chirurgie de la cataracte	37% (22/57)	18,5% (22/119)	Résultats variables jusqu'à 36% (198)
Autres complications	Aucune	1 décollement de rétine sur 155 yeux 15% de ptosis (22/141)	Endophtalmie entre 0,5 et 0,87% (182) Pseudo-hypopion Risque théorique de décollement de rétine

Tableau 18 : Comparaison entre injections sous-conjonctivales, injections sous-ténoniennes et injections intravitréennes de triamcinolone acétonide.

## **5.5 Résultats par rapport aux implants intravitréens de dexaméthasone (Ozurdex®)**

### **5.5.1 Résultats et effet secondaires publiés des injections intravitréennes d'implants de dexaméthasone**

L'utilisation de l'Ozurdex® (implant intravitréen de dexaméthasone de 7mg à libération prolongée) dans la prise en charge des œdèmes maculaires diabétiques a été validée par l'étude Huron en 2011(7). Aucune étude importante n'a depuis été publiée à ce sujet. Dans cette étude multicentrique, Lowder et al. ont évalué l'efficacité de deux doses de dexaméthasone (0.35mg et 0.7mg) d'implants intravitréens versus une injection de placebo chez les patients présentant une uvéite intermédiaire ou postérieure non infectieuse. Les patients étaient autorisés à utiliser d'autres médicaments topiques et systémiques introduits avant l'injection. Les critères d'exclusion comprenaient un antécédent personnel d'absence de réponse aux corticostéroïdes, une histoire connue d'hypertonie oculaire ou d'hypertonie cortico-induite, une maladie systémique non contrôlée ainsi qu'un usage antérieur de corticothérapie intraoculaire. Deux-cent-vingt-neuf patients ont été inclus (81% des patients dans l'étude avaient une uvéite intermédiaire).

Cette étude a démontré une efficacité des deux implants de dexaméthasone sur la réduction du Haze vitréen à huit et 26 semaines. L'amélioration de l'acuité visuelle a également été plus élevée pour les yeux traités par dexaméthasone que dans le groupe témoin à huit semaines pour les deux dosages de dexaméthasone mais seulement pour l'implant de 7 mg à 26 semaines. Il a également été mis en évidence une diminution significative de l'œdème maculaire pour les yeux traités par dexaméthasone (3.5 et 7mg) par rapport au groupe témoin, à huit semaines. L'épaisseur maculaire centrale moyenne a été diminuée de 99.4 µm et de 91.0 µm respectivement pour les yeux traités par implant de dexaméthasone de 7 et 3.5mg contre 12.4 µm pour les yeux du groupe témoin. Il n'a pas été retrouvé de différence significative à 26 semaines.

Concernant les effets indésirables, 23% des yeux dans le groupe 0,7 mg ont présenté une hypertonie oculaire. Pour l'ensemble de ces patients un traitement topique a été suffisant. Aucun patient n'a nécessité de chirurgie filtrante. L'apparition d'une cataracte a été rapportée dans 15 % des yeux dans le groupe 7mg, 12% des

yeux dans le groupe 3.5mg, et 7% dans le groupe témoin. Ces différences ne sont pas statistiquement significatives et seul un patient a bénéficié d'une intervention de la cataracte au cours de l'étude. D'autres effets secondaires sont également survenus tels que des hémorragies sous-conjonctivales, des gênes et des douleurs oculaires.

Par ailleurs, on retrouve dans la littérature des cas de migration d'implant en chambre antérieure chez des patients aphaques ou pseudo-phaques avec rupture de la capsule postérieure. Ces migrations en chambre antérieure peuvent être responsables de baisse d'acuité visuelle par œdème cornéen nécessitant parfois une keratoplastie(186). Enfin, il existe un cas publié d'endophtalmie(187) et plusieurs cas ont été rapportés dans d'autres services hospitalo-universitaires en France.

### **5.5.2 Discussion de l'intérêt des injections d'implant intravitréen de dexaméthasone par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA**

Les résultats de l'étude Huron attestent d'une efficacité des injections d'implants intravitréens de dexaméthasone dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques. Ils ont permis à l'Ozurdex® d'obtenir une autorisation de mise sur le marché(AMM) par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 septembre 2012. Cette AMM concerne « le traitement des adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse ». L'Ozurdex® constitue actuellement le seul traitement possédant une AMM dans cette indication. Cette efficacité nous semble par ailleurs confirmée dans notre expérience clinique.

Considérant la méthodologie de l'étude Huron, ses critères d'inclusion et de jugement, il est impossible d'établir de comparaison avec notre étude et seule une étude prospective randomisée pourra nous apporter la preuve d'une différence ou non d'action entre ces deux traitements (injection d'implant intravitréen de dexaméthasone contre injection sous-conjonctivale de TA).

L'intérêt des injections d'Ozurdex® est la délivrance d'une dose relativement contrôlée et constante dans le temps sur une période de trois à six mois de corticoïdes, directement en cavité intravitréenne.

Concernant les effets indésirables, l'Ozurdex® semble présenter des taux relativement modérés d'hypertonie ou de cataracte cortico-induite après une injection unique par rapport aux autres corticothérapies locales utilisées. Cependant, en raison de l'introduction récente de ce produit sur le marché, il n'existe pas d'étude relatant la survenue de ces effets indésirables après injections multiples (souvent nécessaires dans le cas de pathologie chronique comme la plupart des uvéites entraînant un œdème maculaire). Il existe par ailleurs des risques spécifiques aux injections intravitréennes de décollement de rétine et d'endophtalmie potentiellement dramatiques ainsi que des risques de mauvaise localisation de l'implant soit au moment de l'injection, soit par migration secondaire en chambre antérieure, avec parfois des conséquences fonctionnelles graves comme décrit dans le paragraphe précédent.

De la même manière que pour les injections intravitréennes de TA, l'injection d'un implant intravitréen de dexaméthasone a lieu au bloc opératoire, nécessitant donc une logistique plus complexe et élaborée et plus anxiogène pour le patient que celle nécessaire à l'injection sous-conjonctivale de TA. L'implant n'est par ailleurs pas disponible directement à l'hôpital et nécessite que le patient se rende en pharmacie pour l'acquérir (contrairement au Kenacort Retard® disponible directement dans le service).

Enfin le coût d'une injection d'un implant de dexaméthasone est largement supérieur à celui d'une injection sous-conjonctivale de TA. Un Ozurdex® coûte en effet environ 1069 euros contre 2.84 euros pour une ampoule de Kenacort Retard®. A ces coûts, il faut ajouter ceux inhérents à la réalisation du geste, plus importants en cas d'injection intravitréenne au bloc opératoire qu'en cas d'injection sous-conjonctivale, lors de la consultation, en salle dédiée.

## **5.6 Résultats par rapport aux injections intravitréennes d'anti-VEGF**

### **5.6.1 Résultats et effet secondaires publiés des injections intravitréennes d'anti-VEGF**

De multiples publications concernent la prise en charge de l'œdème maculaire dans le cadre d'uvéite par injection d'anti-VEGF (Ranibizumab ou Bevacizumab). On

répertorie ainsi 11 études de cas rétrospectives. Les effectifs de ces études sont réduits et les résultats sont si variés (de stabilisation à amélioration significative de l'acuité visuelle) qu'il n'est pas possible de tirer de conclusion sur l'éventuelle efficacité d'un tel traitement.

Les différents résultats de ces études sont résumés dans le tableau suivant :

Etude	Anti-VEGF utilisé	Nb d'yeux	Résultats	Complications	Suivi (mois)
Mirshahi et al(188)	Bevacizumab	12	Amélioration de l'acuité visuelle pour 58% (p=0.05)	Aucune	4
Lott et al(189)	Bevacizumab	34	Stabilisation de l'acuité visuelle et de l'œdème maculaire	Aucune	7
Acharya et al(190)	Ranibizumab	7	Amélioration de l'œdème maculaire p=0.03	Aucune	6
Mackensen et al(191)	Bevacizumab	10	Amélioration de l'œdème maculaire p=0.008, pas d'amélioration significative de l'acuité visuelle.	Augmentation de la cataracte chez un patient	1
Ziemssen et al(192)	Bevacizumab	6	Pas d'amélioration de l'acuité visuelle ou de l'œdème maculaire	Rupture d'une logette rétinienne	12
Cordero Coma et al(193)	Bevacizumab	13	Amélioration de l'acuité visuelle pour 38.4% (p=0.05) et de l'œdème maculaire pour 46.1% (p=0.02)	aucune	3
Castadena et al(194)	Bevacizumab	29	Amélioration de l'acuité visuelle (p=0.0045 et de l'œdème maculaire (p=0.0007)	Aucune	12

Tableau 19 : Récapitulatif des différentes études publiées à propos des injections d'anti-VEGF dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques.

Par ailleurs, il existe trois études qui comparent l'efficacité des injections intravitréennes d'anti-VEGF à celles des injections de TA. Bae compare ainsi rétrospectivement un groupe de dix yeux bénéficiant d'un traitement par IVT de Bevacizumab à un groupe de 11 yeux bénéficiant d'IVT de TA et à un groupe de dix injections sous-ténoniennes de TA. S'il existe dans cette étude une efficacité des traitements sur l'œdème maculaire à un mois (respectivement diminution de 167 microns, 377 micron et 166 microns) et l'acuité visuelle (respectivement diminution de 0.19logMAR, 0.27 Log MAR et 0.165LogMAR), il n'existe pas de différence statistiquement significative entre ces groupes(184). Soheilion et al. ne montrent également pas de différence significative dans une étude prospective contrôlée entre

31 yeux bénéficiant d'IVT de Bevacizumab et 15 yeux bénéficiant d'IVT de TA(195). En revanche, Lasave et al grâce à une étude rétrospective ont pu démontrer une supériorité à six mois des IVT de TA (20 yeux, injection unique par œil) par rapport aux IVT de Bevacizumab (16 yeux, injection unique par œil) en terme d'amélioration de l'acuité visuelle (respectivement de 1.1 à 0.7 log MAR et de 1.2 à 0.8 log MAR) et de diminution de l'épaisseur maculaire centrale (respectivement de 454 à 296microns contre 400 à 344 microns) chez des patients suivis pour œdème maculaire uvéitique.

Enfin une étude de sécurité du traitement, largement utilisé dans d'autres pathologies, retrouve un taux de décollement rétinien de 0.013% et un taux d'endophtalmie de 0.02% (étude sur 12585 injections de Bevacizumab et sur 143201 injections de Ranibizumab)(81). Il n'existe pas d'autre effet indésirable significatif, notamment pas de problème d'hypertonie oculaire ou d'opacification du cristallin.

### **5.6.2 Discussion de l'intérêt des injections intravitréennes de TA par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA**

Concernant l'efficacité des injections intravitréennes d'anti-VEGF, l'étude de Bae et al. ne montre pas de différence statistiquement significative entre injections intravitréennes d'anti-VEGF, de TA et injections sous-ténoniennes de TA. Cependant, la moyenne de réduction d'épaisseur maculaire est plus importante pour les injections intravitréennes de TA. Une étude avec un effectif plus important de patients inclus est nécessaire pour mettre en évidence cette éventuelle supériorité. Il n'est pas possible non plus d'émettre d'hypothèse en matière d'efficacité du traitement par anti-VEGF par rapport aux injections sous-conjonctivales de TA.

L'étude de Lasave permet d'affirmer que les injections intravitréennes de TA sont supérieures en terme d'efficacité à 6 mois à celles d'anti-VEGF après injection unique. Il semble en effet que les injections d'anti-VEGF doivent être répétées à la phase initiale du traitement et en entretien (comme cela est réalisé pour d'autres pathologies comme pour l'œdème maculaire diabétique ou la DMLA).

Concernant les complications, en revanche, les injections intravitréennes d'anti-VEGF n'entraînent pas d'opacification du cristallin ni d'hypertonie oculaire médicamenteuse (il existe cependant un risque d'hypertonie transitoire liée à l'augmentation de liquide intraoculaire par l'injection. Cette hypertonie serait par



ailleurs plus prolongée chez les patients présentant un glaucome chronique), contrairement aux traitements par corticostéroïde, quel que soit leur mode d'administration. Elles exposent en revanche à un risque rare mais grave d'endophtalmie et de décollement de rétine.

Comme pour les injections intravitréenne de TA et d'implant de dexaméthasone, l'injection intravitréenne d'anti-VEGF a lieu au bloc opératoire, nécessitant donc une logistique plus complexe, plus coûteuse et plus anxiogène pour le patient que celle nécessaire à l'injection sous-conjonctivale de TA. Cela constitue un désavantage pour ce traitement d'autant plus que des injections plus fréquentes semblent nécessaires.

## 6 CONCLUSION

Si de multiples traitements ont fait l'objet d'études et sont utilisés dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques, seul le traitement par implant intravitréen de dexaméthasone a reçu à ce jour une autorisation de mise sur le marché.

Il nous semble cependant important que le praticien puisse adapter son projet thérapeutique en fonction de chaque patient et puisse bénéficier d'un arsenal thérapeutique varié.

Cette étude au travers de l'évaluation rétrospective des résultats obtenus pour 55 yeux traités par injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide permet de dégager les principaux intérêts et désavantages de ce traitement.

Ainsi les injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide sont un traitement efficace, reproductible, de durée d'action prolongée. Leur réalisation est simple à mettre en œuvre et d'un coût minime. S'il existe des taux importants de cataracte et d'hypertonie cortico-induite, celles-ci peuvent être contrôlées médicalement ou chirurgicalement. Il n'existe par ailleurs pas d'autre effet indésirable majeur.

Seule une étude comparative randomisée pourra cependant apporter la preuve de l'intérêt de ce traitement par rapport au traitement de référence.

## 8 BIBLIOGRAPHIE

1. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990 Oct;14(5-6):303–8.
2. Mercanti A, Parolini B, Bonora A, Lequaglie Q, Tomazzoli L. Epidemiology of endogenous uveitis in north-eastern Italy. Analysis of 655 new cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001 Feb;79(1):64–8.
3. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2004 Oct;49(5):470–90.
4. Nussenblatt RB. Macular alterations secondary to intraocular inflammatory disease. *Ophthalmology*. 1986 Jul;93(7):984–8.
5. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996 Apr;80(4):332–6.
6. Kendall EC. Cortisone, its historic development and certain chemical and biochemical aspects. *Merck Rep*. 1950 Oct;59(4):4–8.
7. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, et al. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*. 2011 May;129(5):545–53.
8. De Smet MD, Taylor SRJ, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, et al. Understanding uveitis: the impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Nov;30(6):452–70.
9. Brézin A et coauteurs. Les uvéites: Rapport SFO, Masson 2010.
10. Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Jul;80(4):263–70.
11. Okhravi N, Lightman S. Cystoid macular edema in uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003 Mar;11(1):29–38.
12. Rothova A, Suttorp-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996 Apr;80(4):332–6.
13. Karim R, Sykakis E, Lightman S, Fraser-Bell S. Interventions for the treatment of uveitic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2013;7:1109–44.
14. Jakob E, Reuland MS, Mackensen F, Harsch N, Fleckenstein M, Lorenz H-M, et al. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center-analysis of 1916 patients. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):127–36.
15. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova YA, Messmer EM, D'Amico DJ, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*. 1996 May;114(5):593–9.
16. Bouchardat A. Nouveau mémoire sur la glycosurie. *Ann de Thérap Suppl*. 1846: 162-311
17. Iwanoff. Das Oedem der Netzhaut. *Graefes Arch Für Ophtalmol*. 1869;15(2):88–105.
18. Noyes HD. Retinitis in Glucosuria. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1869;4:71–5.
19. Nuel JP. Altérations de la macula lutea : oedème maculaire ou périfovéolaire. *Archive d'Ophtalmol*. 1896;16:145–81.

20. Gass JDM, Norton EWD. Cystoid macular edema and papille edema following cataract extraction : a fluorescein fundoscopic and angiographic study. 1966. *Retina Phila Pa.* 2003 Dec;23(6 Suppl):646–61.
21. Gass JDM, Anderson DR, Davis EB. A clinical, fluorescein angiographic, and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1985 Jul 15;100(1):82–6.
22. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1995 Aug;113(8):1019–29.
23. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol.* 1995 Mar;113(3):325–32.
24. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1998 Feb;105(2):360–70.
25. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1995 Feb;102(2):217–29.
26. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
27. Perez VL, Saeed AM, Tan Y, Urbieta M, Cruz-Guilloty F. The eye: A window to the soul of the immune system. *J Autoimmun.* 2013 Jul 17;
28. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol.* 1948 Feb;29(1):58–69.
29. Sugita S, Streilein JW. Iris pigment epithelium expressing CD86 (B7-2) directly suppresses T cell activation in vitro via binding to cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med.* 2003 Jul 7;198(1):161–71.
30. Benhar I, London A, Schwartz M. The privileged immunity of immune privileged organs: the case of the eye. *Front Immunol.* 2012;3:296.
31. Albin TA, Wang RC, Reiser B, Zamir E, Wu GS, Rao NA. Microglial stability and repopulation in the retina. *Br J Ophthalmol.* 2005 Jul;89(7):901–3.
32. Xu H, Chen M, Mayer EJ, Forrester JV, Dick AD. Turnover of resident retinal microglia in the normal adult mouse. *Glia.* 2007 Aug 15;55(11):1189–98.
33. Cunha-Vaz JG. The blood-retinal barriers. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1976 Oct 15;41(2):287–327.
34. Cunha-Vaz JG, Travassos A. Breakdown of the blood-retinal barriers and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 1984 May;28 Suppl:485–92.
35. Blanchard S. Traitement de l'œdème maculaire cystoïde au cours des uvéites par les corticoïdes péri et intraoculaires : étude rétrospective et comparative de 25 patients et 36 yeux. Thèse, CHRU Lille; 2004.
36. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol.* 1979 Apr;23(5):279–96.
37. Raviola G. The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp Eye Res.* 1977;25 Suppl:27–63.
38. Yhuel Y. Traitement des oedèmes maculaires uvéitiques réfractaires : efficacité de l'interféron dans une série de cas au CHU de Nantes et revue de la littérature des traitements disponibles. Thèse, CHRU Nantes; 2010.

39. Cunha-Vaz JG. The blood-ocular barriers: past, present, and future. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1997;93(1-2):149–57.
40. Viores SA, Derevjanić NL, Ozaki H, Okamoto N, Campochiaro PA. Cellular mechanisms of blood-retinal barrier dysfunction in macular edema. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1999;97(3-4):217–28.
41. Marmor MF. Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 1999;97(3-4):239–49.
42. Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 1984 May;28 Suppl:499–504.
43. Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol.* 1984 May;28 Suppl:493–8.
44. Tso MOM. Cystoid macular oedema. *Retinal Disease : Biomedical Foundations and Clinical Management.* Philadelphia : JB Lippincott. 215–41.
45. Caspi RR, Roberge FG, McAllister CG, el-Saied M, Kuwabara T, Gery I, et al. T cell lines mediating experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in the rat. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1986 Feb 1;136(3):928–33.
46. Charteris DG, Barton K, McCartney AC, Lightman SL. CD4+ lymphocyte involvement in ocular Behçet's disease. *Autoimmunity.* 1992;12(3):201–6.
47. Forrester JV. Uveitis: pathogenesis. *Lancet.* 1991 Dec 14;338(8781):1498–501.
48. Forrester JV, Liversidge J, Dua HS. Regulation of the local immune response by retinal cells. *Curr Eye Res.* 1990;9 Suppl:183–91.
49. Dua HS, McKinnon A, McMenamin PG, Forrester JV. Ultrastructural pathology of the “barrier sites” in experimental autoimmune uveitis and experimental autoimmune pinealitis. *Br J Ophthalmol.* 1991 Jul;75(7):391–7.
50. Greenwood J. The blood-retinal barrier in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU): a review. *Curr Eye Res.* 1992;11 Suppl:25–32.
51. Lightman S, Towler H. Immunopathology and altered immunity in posterior uveitis in man: a review. *Curr Eye Res.* 1992;11 Suppl:11–5.
52. Liversidge J, Dick A, Cheng YF, Scott GB, Forrester JV. Retinal antigen specific lymphocytes, TCR-gamma delta T cells and CD5+ B cells cultured from the vitreous in acute sympathetic ophthalmitis. *Autoimmunity.* 1993;15(4):257–66.
53. Onal S, Tugal-Tutkun I, Neri P, P Herbort C. Optical coherence tomography imaging in uveitis. *Int Ophthalmol.* 2013 Jul 9 : 23-26
54. Ossewaarde-van Norel A, Rothova A. Clinical review: Update on treatment of inflammatory macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2011 Feb;19(1):75–83.
55. Iannetti L, Accorinti M, Liverani M, Caggiano C, Abdulaziz R, Pivetti-Pezzi P. Optical coherence tomography for classification and clinical evaluation of macular edema in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008 Aug;16(4):155–60.
56. Weijtens O, Schoemaker RC, Romijn FPHTM, Cohen AF, Lentjes EGWM, van Meurs JC. Intraocular penetration and systemic absorption after topical application of dexamethasone disodium phosphate. *Ophthalmology.* 2002 Oct;109(10):1887–91.

57. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):492–513.
58. Tamesis RR, Rodriguez A, Christen WG, Akova YA, Messmer E, Foster CS. Systemic drug toxicity trends in immunosuppressive therapy of immune and inflammatory ocular disease. *Ophthalmology*. 1996 May;103(5):768–75.
59. Taylor SRJ, Isa H, Joshi L, Lightman S. New developments in corticosteroid therapy for uveitis. *Int J Ophthalmol, Zeitung Für Augenheilkd*. 2010;224 Suppl 1:46–53.
60. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis and management. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2000 Feb;22(2):111–22.
61. Weijtens O, Feron EJ, Schoemaker RC, Cohen AF, Lentjes EG, Romijn FP, et al. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol*. 1999 Aug;128(2):192–7.
62. Venkatesh P, Kumar CS, Abbas Z, Garg S. Comparison of the efficacy and safety of different methods of posterior subtenon injection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008 Oct;16(5):217–23.
63. Athanasiadis Y, Tsatsos M, Sharma A, Hossain P. Subconjunctival triamcinolone acetonide in the management of ocular inflammatory disease. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Aug;29(6):516–22.
64. Van Kooij B, Rothova A, de Vries P. The pros and cons of intravitreal triamcinolone injections for uveitis and inflammatory cystoid macular edema. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Apr;14(2):73–85.
65. Couch SM, Bakri SJ. Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2009;3:41–7.
66. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 Dec;83(6):645–63.
67. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res*. 2006;38(4):218–45.
68. Jea SY, Byon IS, Oum BS. Triamcinolone-induced intraocular pressure elevation: intravitreal injection for macular edema and posterior subtenon injection for uveitis. *Korean J Ophthalmol KJO*. 2006 Jun;20(2):99–103.
69. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007 Mar;125(3):309–17.
70. Callanan DG, Jaffe GJ, Martin DF, Pearson PA, Comstock TL. Treatment of posterior uveitis with a fluocinolone acetonide implant: three-year clinical trial results. *Arch Ophthalmol*. 2008 Sep;126(9):1191–201.
71. Jaffe GJ, Ben-Nun J, Guo H, Dunn JP, Ashton P. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device to treat severe uveitis. *Ophthalmology*. 2000 Nov;107(11):2024–33.
72. Jaffe GJ, McCallum RM, Branchaud B, Skalak C, Butuner Z, Ashton P. Long-term follow-up results of a pilot trial of a fluocinolone acetonide implant to treat posterior uveitis. *Ophthalmology*. 2005 Jul;112(7):1192–8.
73. Brumm MV, Nguyen QD. Fluocinolone acetonide intravitreal sustained release device--a new addition to the armamentarium of uveitic management. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(1):55–64.

74. Mohammad DA, Sweet BV, Elnor SG. Retisert: is the new advance in treatment of uveitis a good one? *Ann Pharmacother.* 2007 Mar;41(3):449–54.
75. Los M, Roodhart JML, Voest EE. Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer. *Oncologist.* 2007 Apr;12(4):443–50.
76. Homsy J, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent.* 2007 Jul;14(3):285–94.
77. Karim R, Tang B. Use of anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2010;4:493–517.
78. Fine HF, Baffi J, Reed GF, Csaky KG, Nussenblatt RB. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001 Nov;132(5):794–6.
79. Ueta T, Yanagi Y, Tamaki Y, Yamaguchi T. Cerebrovascular accidents in ranibizumab. *Ophthalmology.* 2009 Feb;116(2):362.
80. Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, Regillo CD, Pollack J, Heier JS, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina Phila Pa.* 2008 Dec;28(10):1395–9.
81. Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, Hager A, Mennel S, Schmidt JC, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal anti-vascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2011 Feb;89(1):70–5.
82. Deuter CME, Koetter I, Guenaydin I, Stuebiger N, Zierhut M. Interferon alfa-2a: a new treatment option for long lasting refractory cystoid macular edema in uveitis? A pilot study. *Retina Phila Pa.* 2006 Sep;26(7):786–91.
83. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Huong DLT, et al. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar;91(3):335–9.
84. Siepmann K, Huber M, Stübiger N, Deuter C, Zierhut M. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis : a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 2006 Jul;244(7):788–94.
85. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol.* 2010 Mar;149(3):423–432.e1–2.
86. Doycheva D, Zierhut M, Blumenstock G, Stuebiger N, Deuter C. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 2011 Aug;249(8):1235–43.
87. Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, et al. Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye Lond Engl.* 2009 May;23(5):1130–3.
88. Becker M, Davis J. Vitrectomy in the treatment of uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2005 Dec;140(6):1096–105.
89. Gutfleisch M, Spital G, Mingels A, Pauleikhoff D, Lommatzsch A, Heiligenhaus A. Pars plana vitrectomy with intravitreal triamcinolone: effect on uveitic cystoid macular oedema and treatment limitations. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar;91(3):345–8.

90. Dugel PU, Rao NA, Ozler S, Liggett PE, Smith RE. Pars plana vitrectomy for intraocular inflammation-related cystoid macular edema unresponsive to corticosteroids. A preliminary study. *Ophthalmology*. 1992 Oct;99(10):1535–41.
91. Forrester J, Dick A, McMenamin P, Roberts F. *The Eye : Basic Sciences in Practice*. Philadelphia. Sanders; 2008.
92. Laval J. Use of hydrocortisone acetate in ophthalmology. *AMA Arch Ophthalmol*. 1953 Sep;50(3):299–302.
93. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1711–23.
94. Wu B, Li P, Liu Y, Lou Z, Ding Y, Shu C, et al. 3D structure of human FK506-binding protein 52: implications for the assembly of the glucocorticoid receptor/Hsp90/immunophilin heterocomplex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jun 1;101(22):8348–53.
95. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol*. 2006 Jun;148(3):245–54.
96. Dostert A, Heinzl T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr Pharm Des*. 2004;10(23):2807–16.
97. Lasa M, Abraham SM, Boucheron C, Saklatvala J, Clark AR. Dexamethasone causes sustained expression of mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 1 and phosphatase-mediated inhibition of MAPK p38. *Mol Cell Biol*. 2002 Nov;22(22):7802–11.
98. Mittelstadt PR, Ashwell JD. Inhibition of AP-1 by the glucocorticoid-inducible protein GILZ. *J Biol Chem*. 2001 Aug 3;276(31):29603–10.
99. Imhof A, Wolffe AP. Transcription: gene control by targeted histone acetylation. *Curr Biol CB*. 1998 Jun 4;8(12):R422–424.
100. Kagoshima M, Wilcke T, Ito K, Tsaprouni L, Barnes PJ, Punched N, et al. Glucocorticoid-mediated transrepression is regulated by histone acetylation and DNA methylation. *Eur J Pharmacol*. 2001 Oct 19;429(1-3):327–34.
101. Anderson P, Phillips K, Stoecklin G, Kedersha N. Post-transcriptional regulation of proinflammatory proteins. *J Leukoc Biol*. 2004 Jul;76(1):42–7.
102. Newton R, Staples KJ, Hart L, Barnes PJ, Bergmann MW. GM-CSF expression in pulmonary epithelial cells is regulated negatively by posttranscriptional mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Sep 14;287(1):249–53.
103. Leung DYM, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan;111(1):3–22; quiz 23.
104. Goppelt-Strube M, Wolter D, Resch K. Glucocorticoids inhibit prostaglandin synthesis not only at the level of phospholipase A2 but also at the level of cyclo-oxygenase/PGE isomerase. *Br J Pharmacol*. 1989 Dec;98(4):1287–95.
105. Greaves MW. Anti-inflammatory action of corticosteroids. *Postgrad Med J*. 1976 Oct;52(612):631–3.
106. Ladjimi A, Zeghidi H, Ben Yahia S, Zaouali S, Jenzri S, Messaoud R, et al. Injections intravitréennes de triamcinolone acétonide dans la prise en charge de l'oedème maculaire. *J Français Ophtalmol*. 2005 Sep;28(7):749–57.
107. Sturman RM, Laval J, Sturman MF. Subconjunctival triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1966 Jan;61(1):155–66.



108. Albin TA, Zamir E, Read RW, Smith RE, See RF, Rao NA. Evaluation of subconjunctival triamcinolone for nonnecrotizing anterior scleritis. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1814–20.
109. Croasdale CR, Brightbill FS. Subconjunctival corticosteroid injections for nonnecrotizing anterior scleritis. *Arch Ophthalmol*. 1999 Jul;117(7):966–8.
110. Sohn EH, Wang R, Read R, Roufas A, Teo L, Moorthy R, et al. Long-term, multicenter evaluation of subconjunctival injection of triamcinolone for non-necrotizing, noninfectious anterior scleritis. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):1932–7.
111. Athanasiadis I, de Wit D, Tsatsos M, Patel AK, Sharma A. Subconjunctival injection of triamcinolone acetonide in the management of corneal graft rejection and new vessels. *J Clin Pharmacol*. 2012 Apr;52(4):607–12.
112. Costa DC, de Castro RS, Kara-Jose N. Case-control study of subconjunctival triamcinolone acetonide injection vs intravenous methylprednisolone pulse in the treatment of endothelial corneal allograft rejection. *Eye Lond Engl*. 2009 Mar;23(3):708–14.
113. Saini JS, Gupta A, Pandey SK, Gupta V, Gupta P. Efficacy of supratarsal dexamethasone versus triamcinolone injection in recalcitrant vernal keratoconjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999 Oct;77(5):515–8.
114. Shen Y-C, Wang C-Y, Tsai H-Y, Lee Y-F. Supratarsal triamcinolone injection in the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Cornea*. 2007 May;26(4):423–6.
115. Chee E, Chee S-P. Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series. *Eye Lond Engl*. 2008 Feb;22(2):311–5.
116. Xu D, Liu Y, Xu H, Li H. Repeated triamcinolone acetonide injection in the treatment of upper-lid retraction in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2012 Feb;47(1):34–41.
117. Paris F dos S, de Farias CC, Melo GB, Dos Santos MS, Batista JLA, Gomes JAP. Postoperative subconjunctival corticosteroid injection to prevent pterygium recurrence. *Cornea*. 2008 May;27(4):406–10.
118. Giangiaco J, Dueker DK, Adelstein E. The effect of preoperative subconjunctival triamcinolone administration on glaucoma filtration. I. Trabeculectomy following subconjunctival triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 1986 Jun;104(6):838–41.
119. Jermak CM, Dellacroce JT, Hefez J, Peyman GA. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol*. 2007 Oct;52(5):503–22.
120. Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, Schneider S, Osher RH, Cionni RJ. Visualizing vitreous using Kenalog suspension. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Apr;29(4):645–51.
121. Yamakiri K, Uchino E, Kimura K, Sakamoto T. Intracameral triamcinolone helps to visualize and remove the vitreous body in anterior chamber in cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2004 Oct;138(4):650–2.
122. Maris PJG Jr, Correnti AJ, Donnenfeld ED. Intracameral triamcinolone acetonide as treatment for endothelial allograft rejection after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2008 Aug;27(7):847–50.
123. Francis BA, Chang EL, Haik BG. Particle size and drug interactions of injectable corticosteroids used in ophthalmic practice. *Ophthalmology*. 1996 Nov;103(11):1884–8.
124. Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol*. 1986 Feb 15;101(2):190–5.

125. Kimura H, Kuroda S, Nagata M. Triamcinolone acetonide-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):172–3.
126. Chan CKM, Fan DSP, Chan W, Lai WW, Lee VYW, Lam DSC. Ocular-hypertensive response and corneal endothelial changes after intravitreal triamcinolone injections in Chinese subjects: a 6-month follow-up study. *Eye Lond Engl*. 2005 Jun;19(6):625–30.
127. Kai W, Yanrong J, Xiaoxin L. Vehicle of triamcinolone acetonide is associated with retinal toxicity and transient increase of lens density. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2006 Sep;244(9):1152–9.
128. Penha FM, Rodrigues EB, Maia M, Furlani BA, Regatieri C, Melo GB, et al. Retinal and ocular toxicity in ocular application of drugs and chemicals--part II: retinal toxicity of current and new drugs. *Ophthalmic Res*. 2010;44(4):205–24.
129. Lang Y, Leibu R, Shoham N, Miller B, Perlman I. Evaluation of intravitreal kenalog toxicity in humans. *Ophthalmology*. 2007 Apr;114(4):724–31.
130. Li Q, Wang J, Yang L, Mo B, Zeng H, Wang N, et al. A morphologic study of retinal toxicity induced by triamcinolone acetonide vehicles in rabbit eyes. *Retina Phila Pa*. 2008 Mar;28(3):504–10.
131. Macky TA, Helmy D, El Shazly N. Retinal toxicity of triamcinolone's vehicle (benzyl alcohol): an electrophysiologic and electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun;245(6):817–24.
132. Zhengyu S, Fang W, Ying F. Vehicle used for triamcinolone acetonide is toxic to ocular tissues of the pigmented rabbit. *Curr Eye Res*. 2009 Sep;34(9):769–76.
133. Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, Bessho K, Davidson MC, Freeman WR. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina Phila Pa*. 2006 Mar;26(3):339–44.
134. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Effects of intravitreal administration of steroids on experimental subretinal neovascularization in the subhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1985 May;103(5):708–11.
135. Yu S-Y, Damico FM, Viola F, D'Amico DJ, Young LH. Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide: a morphological study. *Retina Phila Pa*. 2006 Jun;26(5):531–6.
136. Maia M, Farah ME, Belfort RN, Penha FM, Lima Filho AAS, Aggio FB, et al. Effects of intravitreal triamcinolone acetonide injection with and without preservative. *Br J Ophthalmol*. 2007 Sep;91(9):1122–4.
137. Gaudio PA. A review of evidence guiding the use of corticosteroids in the treatment of intraocular inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004 Sep;12(3):169–92.
138. McGhee CN. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. 1992 Nov;76(11):681–4.
139. Robinson MR, Lee SS, Kim H, Kim S, Lutz RJ, Galban C, et al. A rabbit model for assessing the ocular barriers to the transscleral delivery of triamcinolone acetonide. *Exp Eye Res*. 2006 Mar;82(3):479–87.
140. Weijtens O, van der Sluijs FA, Schoemaker RC, Lentjes EG, Cohen AF, Romijn FP, et al. Peribulbar corticosteroid injection: vitreal and serum concentrations after dexamethasone disodium phosphate injection. *Am J Ophthalmol*. 1997 Mar;123(3):358–63.
141. Weijtens O, Schoemaker RC, Cohen AF, Romijn FP, Lentjes EG, van Rooij J, et al. Dexamethasone concentration in vitreous and serum after oral administration. *Am J Ophthalmol*. 1998 May;125(5):673–9.

142. Bodker FS, Ticho BH, Feist RM, Lam TT. Intraocular dexamethasone penetration via subconjunctival or retrobulbar injections in rabbits. *Ophthalmic Surg.* 1993 Jul;24(7):453–7.
143. Tsuji A, Tamai I, Sasaki K. Intraocular penetration kinetics of prednisolone after subconjunctival injection in rabbits. *Ophthalmic Res.* 1988;20(1):31–43.
144. Barry A, Rousseau A, Babineau LM. The penetration of steroids into the rabbit's vitreous, choroid and retina following retrobulbar injection. I. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 1969 Oct;4(4):365–9.
145. McCartney HJ, Drysdale IO, Gornall AG, Basu PK. An autoradiographic study of the penetration of subconjunctivally injected hydrocortisone into the normal and inflamed rabbit eye. *Invest Ophthalmol.* 1965 Jun;4:297–302.
146. Olsen TW, Edelhauser HF, Lim JI, Geroski DH. Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 Aug;36(9):1893–903.
147. Kovacs K, Wagley S, Quirk MT, Ceron OM, Silva PA, Singh RJ, et al. Pharmacokinetic study of vitreous and serum concentrations of triamcinolone acetonide after posterior sub-tenon's injection. *Am J Ophthalmol.* 2012 May;153(5):939–48.
148. Giangiacoimo J, Dueker DK, Adelstein EH. Histopathology of triamcinolone in the subconjunctiva. *Ophthalmology.* 1987 Feb;94(2):149–53.
149. Awan MA, Agarwal PK, Watson DG, McGhee CNJ, Dutton GN. Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jun;93(6):708–13.
150. Herschler J. Increased intraocular pressure induced by repository corticosteroids. *Am J Ophthalmol.* 1976 Jul;82(1):90–3.
151. Mills DW, Siebert LF, Climenhaga DB. Depot triamcinolone-induced glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 1986 Jun;21(4):150–2.
152. Kalina PH, Erie JC, Rosenbaum L. Biochemical quantification of triamcinolone in subconjunctival depots. *Arch Ophthalmol.* 1995 Jul;113(7):867–9.
153. Derendorf H, Möllmann H, Grüner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1986 Mar;39(3):313–7.
154. Argenti D, Jensen BK, Hensel R, Bordeaux K, Schleimer R, Bickel C, et al. A mass balance study to evaluate the biotransformation and excretion of [14C]-triamcinolone acetonide following oral administration. *J Clin Pharmacol.* 2000 Jul;40(7):770–80.
155. Ferry AP, Harris WP, Nelson MH. Histopathologic features of subconjunctivally injected corticosteroids. *Am J Ophthalmol.* 1987 May 15;103(5):716–8.
156. McLean JM. Use of ACTH and cortisone. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1950;48:293–6.
157. Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 1963 Oct;70:500–7.
158. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye Lond Engl.* 2006 Apr;20(4):407–16.
159. Cantrill HL, Palmberg PF, Zink HA, Waltman SR, Podos SM, Becker B. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 1975 Jun;79(6):1012–7.

160. Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. *Dermatol Clin*. 1992 Jul;10(3):505–12.
161. Armaly MF. Effect of corticostéroïds on intraocular pressure and fluid dynamics. I. The effect of dexaméthasone in the normal eye. *Arch Ophthalmol*. 1963 Oct;70:482–91.
162. François J. Corticosteroid glaucoma. *Ann Ophthalmol*. 1977 Sep;9(9):1075–80.
163. Spaeth GL, Rodrigues MM, Weinreb S. Steroid-induced glaucoma: A. Persistent elevation of intraocular pressure B. Histopathological aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977;75:353–81.
164. Ticho U, Lahav M, Berkowitz S, Yoffe P. Ocular changes in rabbits with corticosteroid-induced ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1979 Sep;63(9):646–50.
165. Weinreb RN, Mitchell MD, Polansky JR. Prostaglandin production by human trabecular cells: in vitro inhibition by dexamethasone. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983 Dec;24(12):1541–5.
166. Wordinger RJ, Clark AF. Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 1999 Sep;18(5):629–67.
167. Bill A. Editorial: The drainage of aqueous humor. *Invest Ophthalmol*. 1975 Jan;14(1):1–3.
168. Tripathi BJ, Tripathi RC, Swift HH. Hydrocortisone-induced DNA endoreplication in human trabecular cells in vitro. *Exp Eye Res*. 1989 Aug;49(2):259–70.
169. Clark AF, Wilson K, McCartney MD, Miggans ST, Kunkle M, Howe W. Glucocorticoid-induced formation of cross-linked actin networks in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Jan;35(1):281–94.
170. Johnson DH, Bradley JM, Acott TS. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Dec;31(12):2568–71.
171. Clark AF, Wilson K, de Kater AW, Allingham RR, McCartney MD. Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Feb;36(2):478–89.
172. Schwartz JT, Reuling FH, Feinleib M, Garrison RJ, Collie DJ. Twin study on ocular pressure following topically applied dexamethasone. II. Inheritance of variation in pressure response. *Arch Ophthalmol*. 1973 Oct;90(4):281–6.
173. Espildora J, Vicuna P, Diaz E. Glaucoma cortico-induit : à propos de 44 yeux. *J Français Ophtalmol*. 1981;4(6-7):503–8.
174. James ER. The etiology of steroid cataract. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther*. 2007 Oct;23(5):403–20.
175. Fogla R, Rao SK, Biswas J. Avoiding conjunctival necrosis after periocular depot corticosteroid injection. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Feb;26(2):163–4.
176. Agrawal S, Agrawal J, Agrawal TP. Conjunctival ulceration following triamcinolone injection. *Am J Ophthalmol*. 2003 Sep;136(3):539–40.
177. Gharaee H, Khalife M, Poor SSH, Abrishami M. Infectious scleritis after subtenon triamcinolone acetonide injection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Aug;19(4):284–5.
178. Leder HA, Jabs DA, Galor A, Dunn JP, Thorne JE. Periocular triamcinolone acetonide injections for cystoid macular edema complicating noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2011 Sep;152(3):441–448.e2.

179. Yoshikawa K, Ichiishi A, Kotake S, Sasamoto Y, Kosaka S. [Posterior sub-Tenon's injections of repository corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1993 Sep;97(9):1070–4.
180. Athanasiadis Y, Nithyanandrajah GAL, Kumar B, Sharma A. Reversal of steroid induced raised intraocular pressure following removal of subconjunctival triamcinolone for cataract surgery. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2009 Jun;32(3):143–4.
181. Okka M, Bozkurt B, Kerimoglu H, Ozturk BT, Gunduz K, Yilmaz M, et al. Control of steroid-induced glaucoma with surgical excision of sub-Tenon triamcinolone acetonide deposits: a clinical and biochemical approach. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2010 Dec;45(6):621–6.
182. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, Sears JE, Benz M, Sinesterra JP, et al. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2003 Nov;136(5):791–6.
183. Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW Jr, Puliafito CA. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):489–92.
184. Bae JH, Lee CS, Lee SC. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. *Retina Phila Pa*. 2011 Jan;31(1):111–8.
185. Roesel M, Gutfleisch M, Heinz C, Heimes B, Zurek-Imhoff B, Heiligenhaus A. Intravitreal and orbital floor triamcinolone acetonide injections in noninfectious uveitis: a comparative study. *Ophthalmic Res*. 2009;42(2):81–6.
186. Khurana RN, Appa SN, McCannel CA, Elman MJ, Wittenberg SE, Parks DJ, et al. Dexamethasone Implant Anterior Chamber Migration: Risk Factors, Complications, and Management Strategies. *Ophthalmology*. 2013 Jul 24;
187. Marchino T, Vela JI, Bassaganyas F, Sánchez S, Buil JA. Acute-Onset Endophthalmitis Caused by *Alloicoccus otitidis* following a Dexamethasone Intravitreal Implant. *Case Reports Ophthalmol*. 2013 Jan;4(1):37–41.
188. Mirshahi A, Namavari A, Djalilian A, Moharamzad Y, Chams H. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for the treatment of cystoid macular edema in Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 Feb;17(1):59–64.
189. Lott MN, Schiffman JC, Davis JL. Bevacizumab in inflammatory eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov;148(5):711–717.e2.
190. Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009 Aug;148(2):303–309.e2.
191. Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina Phila Pa*. 2008 Jan;28(1):41–5.
192. Ziemssen F, Deuter CM, Stuebiger N, Zierhut M. Weak transient response of chronic uveitic macular edema to intravitreal bevacizumab (Avastin). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol*. 2007 Jun;245(6):917–8.
193. Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Aug;114(8):1574–1579.e1.
194. Cervantes-Castañeda RA, Giuliari GP, Gallagher MJ, Yilmaz T, MacDonell RE, Quinones K, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Aug;19(4):622–9.

195. Soheilian M, Rabbanikhah Z, Ramezani A, Kiavash V, Yaseri M, Peyman GA. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for refractory uveitic cystoid macular edema: a randomized pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* 2010 Apr;26(2):199–206.
195. Androudi S, Letko E, Meniconi M, Papadaki T, Ahmed M, Foster CS. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for uveitic macular edema. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005;13:205–212.
196. Angunawela RI, Heatley CJ, Williamson TH, et al. Intravitreal triamcinalone acetonide for refractory uveitic cystoid macular oedema: long term management and outcome. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83:595–599.
197. Young S, Larkin G, Branley M, Lightman S. Safety and efficacy of intravitreal triamcinolone for cystoid macular oedema in uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29:2–6.
198. Hogewind BF, Zijlstra C, Klevering BJ, Hoyng CB. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory macular edema in idiopathic intermediate or posterior uveitis. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(3):429–434.

## 9 ANNEXES

### 9.1 Méthodologie du traitement statistique des données

Sur un échantillon de patients traités, on dispose de mesure de l'acuité visuelle à trois dates. Nous notons  $y_{i,t}$  l'acuité visuelle du patient  $i$  à la date  $t$  ( $t = 0, 30$  ou  $90$ ). Dans un premier temps, on s'intéresse à l'évolution des patients entre la date  $t=0$  de traitement et  $t=30$ . On peut comptablement écrire que  $y_{it} = y_{i,0} + \mathbb{1}_{30}(t)(y_{i,30} - y_{i,0})$ , où  $\mathbb{1}_{30}(t)$  est une grandeur qui vaut 1 quand  $t = 30$  et 0 quand  $t = 0$ . Ce qui peut encore se réécrire:

$$y_{it} = \alpha + \beta \mathbb{1}_{30}(t) + \varepsilon_{it}$$

Avec  $\alpha = \mathbb{E}(y_{i,0})$ ,  $\beta = \mathbb{E}(y_{i,30}) - \mathbb{E}(y_{i,0})$  et  $\varepsilon_{it} = (y_{i,0} - \mathbb{E}(y_{i,0})) \mathbb{1}_0(t) + (y_{i,30} - \mathbb{E}(y_{i,30})) \mathbb{1}_{30}(t)$ . Par définition,  $\varepsilon_{it}$  est une variable de moyenne nulle à chaque date :  $\mathbb{E}(\varepsilon_{it}|t) = 0$ . Pour estimer le paramètre d'intérêt  $\beta$ , on peut donc procéder par régression linéaire en régressant les observations  $y_{it}$  sur la constante et l'indicatrice de deuxième période  $\mathbb{1}_{30}(t)$ . On peut également appliquer les tests statistiques usuels pour tester l'hypothèse  $\beta = 0$  contre  $\beta > 0$  (pour un test unilatéral<sup>1</sup>). Cela revient formellement à faire une comparaison de moyenne. Il n'est pas besoin de supposer ni l'indépendance complète des résidus avec le temps ni la normalité de la distribution des résidus dès lors qu'on possède un nombre d'observation suffisant (en pratique 20 ou 30 pour une régression aussi simple). Nous avons également procédé à des tests de l'hypothèse  $\beta = x$  contre  $\beta > x$  où  $x$  est une grandeur fixée par nous-même (par exemple dans le cas de l'acuité visuelle nous comparons l'évolution moyenne du Log MAR sur notre échantillon avec la valeur de référence de 0,2).

Imaginons maintenant que l'on dispose d'un échantillon de contrôle issu d'une randomisation dont les patients seraient observés à  $t = 0$  et  $t = 30$ . Notons  $T$  la variable qui vaut 1 si l'individu est dans le groupe de traitement et 0 si l'individu est dans le groupe de contrôle. Dans un tel cadre on pourrait alors procéder à la régression suivante :

$$y_{it} = \alpha' + \beta' T \mathbb{1}_{30}(t) + \gamma' (1 - T) \mathbb{1}_{30}(t) + \varepsilon_{it}$$

$\alpha'$  est l'acuité visuelle moyenne dans les deux groupes à la date  $t = 0$  (cette moyenne est la même dans chaque groupe du fait de la randomisation).  $\beta'$  est l'acuité visuelle moyenne du groupe traité à la date  $t = 30$  et  $\gamma'$  celle du groupe de contrôle. Dans ce cadre, l'effet moyen du traitement est donc  $\beta' - \gamma'$ .

A défaut de posséder un échantillon de contrôle sélectionné de manière aléatoire, nous n'avons pas pu effectuer la régression proposée ci-dessus. Néanmoins nous pouvons calculer la valeur que devrait prendre  $\gamma'$  de manière à rejeter l'hypothèse d'inefficacité du traitement

étudié avec différentes valeurs de niveau de test. Il s'agit simplement de la valeur limite de l'intervalle de confiance pour chacun des niveaux de tests.

Nous avons procédé au même type d'analyse en prenant un plus grand intervalle de temps après l'intervention en mobilisant les données pour  $t = 90$ . Nous avons également effectué les mêmes traitements pour deux autres grandeurs l'épaisseur maculaire et l'inflammation en chambre antérieure (Flare). Enfin dans le cas du Flare, un individu avait des valeurs particulièrement extrêmes. Dans un souci de robustesse, les analyses ont été menées sur l'échantillon complet et sur l'échantillon amputé de cet individu, les conclusions restent similaires dans les deux cas.

---

<sup>1</sup>Nous n'avons procédé qu'à des tests unilatéraux qui nous semblaient plus adaptés dans le cadre de ce travail, mais il est également possible de procéder à des tests bilatéraux, c'est à dire de tester l'hypothèse  $\beta = 0$  contre  $\beta \neq 0$ .



## 9.2 Récapitulatif des principaux résultats de l'étude

	Critère de jugement	Population du groupe étudié	Consultation « J0 »	Consultation « J30 »	Consultation « J90 »
Œdème maculaire	Résolution de l'œdème maculaire (OCT ou clinique)	55 yeux		32.70%	72.7%
	Epaisseur maculaire yeux pour lesquels on possède un contrôle OCT pour les 3 Cs.	32 yeux	517.9µm	369.8µm	316.8µm
Acuité visuelle		55yeux	0.6 LogMAR (2.5/10 <sup>ème</sup> )	0.44 LogMAR (4/10 <sup>ème</sup> )	0.35 LogMAR (5/10 <sup>ème</sup> )
Flare	Yeux pour lesquels on possède un contrôle au Laser Flare meter pour les 3 Cs	26 yeux	95.5 photon/ms	62.8 photon/ms	61.3 photon/ms
HTIO	Yeux prédisposés	6yeux		50%	83.3%
	Yeux non prédisposés	49yeux		18.3%	24.5%
	Total	55yeux		21.8%	30.9%
Délai constaté jusqu'à la première récurrence d'œdème maculaire					
De 3 à 9 mois		De 9 à 12 mois	Sup à 1 an	Pas de recidive	
30.8%		12.8%	20.5%	35.8%	

### Suivi au long cours

Le suivi au long cours a été réalisé sur les 69 yeux ayant bénéficié d'injections sous-conjonctivales de TA chez les patients inclus dans la première partie de l'étude. La moyenne d'injections sous-conjonctivales par œil est de 3.1 injections.

Parmi ces yeux, 45% ont présenté une hypertension au cours de leur suivi, en moyenne 3.8 mois après la première injection (51.65% durant le premier mois suivant la première injection sous-conjonctivale de TA). Pour 37.7% des yeux suivis au long cours, un traitement topique a été suffisant pour contrôler la pression intraoculaire et 7.2% ont nécessité une chirurgie filtrante (A noter que la plupart des patients a bénéficié par ailleurs d'autres traitements hypertensifs notamment de corticothérapie locale et générale)

Parmi les yeux suivis au long cours, 59 étaient phaqes au début de leur suivi. Sur ces 59 yeux, 37.3% ont bénéficié de chirurgie au cours de leur suivi. L'intervention chirurgicale a eu lieu en moyenne 2.4 ans après la première injection et après en moyenne 3.27 injections sous-conjonctivales de TA. L'âge moyen des patients au moment de cette intervention est de 43.2 ans (54.5% avant 50 ans). Il est ici nécessaire de préciser que la précocité de la cataracte est dû à un effet cumulatif des injections sous-conjonctivales réalisées, des autres traitements par corticoïdes topiques et généraux mais aussi à l'inflammation chronique présentée par l'ensemble de ces patients.

**AUTEUR : ROSENBERG Rémi**

**Date de Soutenance : 11 octobre 2013**

**Titre de la Thèse : Injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide dans le cadre des œdèmes maculaires uvéitiques non infectieux.**

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement : DES Ophtalmologie**

**Mots-clés : uvéites, œdème maculaire, injection sous-conjonctivale, triamcinolone acétonide, corticostéroïdes**

**Résumé :**

**But de l'étude :**

Etude des effets des injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide dans la prise en charge des œdèmes maculaires uvéitiques non infectieux.

**Matériels et méthodes**

Etude rétrospective observationnelle descriptive et analytique portant sur 47 patients (55 yeux) traités par injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide pour la prise en charge d'un œdème maculaire uvéitique et suivis dans le service du CHRU de Lille entre 2003 et 2013. Nous avons recueilli les données concernant l'œdème maculaire, l'acuité visuelle, la pression intraoculaire et la survenue d'éventuelles complications lors de la consultation au jour de l'injection (J0), lors de la consultation de contrôle à un mois (J30) et à trois mois (J90). Nous avons également réalisé un suivi au long cours des patients, du nombre total d'injections réalisées et de leurs effets secondaires.

**Résultats**

Il existait une disparition complète de l'œdème maculaire pour 32,7% des yeux à un mois et pour 72,7% des yeux à trois mois de l'injection. Cependant le taux de résultat considéré comme satisfaisant cliniquement s'élevait à 86,5% pour les 53 yeux pour lesquels la cause de l'œdème maculaire est purement inflammatoire. La moyenne des épaisseurs maculaires, concernant les 32 yeux pour lesquels nous possédons un examen par OCT lors de toutes les consultations, était de 517,9 microns à « J0 » contre 369,8 à « J30 » et 316,8 à « J90 ». Concernant l'évolution de l'acuité visuelle celle-ci était de 0,6 Log MAR à « J0 » contre 0,44 à « J30 » et 0,35 à « J90 ». Nous avons constaté au terme des trois premiers mois suivant l'injection l'apparition d'une hypertension oculaire pour 30,9% des yeux. Le suivi des patients a été en moyenne de 3,95 années avec un nombre d'injections moyen de 3,1 par œil. Au terme de ce suivi 45% des yeux ont présenté au moins un épisode d'élévation pressionnelle (37,7% traitée par collyre hypotonisant, 7,2% nécessitant une prise en charge chirurgicale) et 37,3% des yeux phaqes ont dû bénéficier d'une chirurgie de la cataracte.

**Conclusion**

Les injections sous-conjonctivales de triamcinolone acétonide constituent un traitement efficace de l'œdème maculaire uvéitique non infectieux. La localisation de l'injection de corticoïdes rend sa réalisation aisée, elle permet un contrôle simple de la persistance de produit actif au sein du site d'injection et facilite le retrait de celui-ci si nécessaire. Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une hypertension oculaire et d'une cataracte pour lesquels nous disposons de moyens de traitement efficaces. Aucun effet secondaire grave n'a été constaté.

Cependant, seule une étude comparative randomisée pourra apporter la preuve de l'intérêt de ce traitement par rapport au traitement de référence.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Jean-François ROULAND**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE**

**Monsieur le Professeur Jacques CARON**

**Madame le Docteur Nadia BOUBCHIR**