

Injections péri- et intraoculaires de corticoïdes dans les uvéites

Guillaume Leroux les Jardins

Dans le cadre des uvéites, les corticoïdes injectés par voie péri- ou intraoculaire constituent une aide thérapeutique indispensable.

On utilise les injections latérobulbaires ou sous-conjonctivales de dexaméthasone (DXM) pour les atteintes aiguës sévères du segment antérieur.

Pour atteindre le segment postérieur, notamment la macula, il est nécessaire d'utiliser des corticoïdes retards par voie périoculaire (injection sous-ténonienne) ou intravitréenne. Le Kénacort® retard et le dispositif implantable Ozurdex® sont les deux produits utilisés dans cette indication.

Les mécanismes d'action des corticoïdes ne sont pas complètement élucidés. Ils permettent une restitution accélérée des barrières oculaires (hémato-aqueuse et hémato-rétinienne) par action sur les jonctions intercellulaires, les cytokines inflammatoires et le VEGF [1].

Inflammation aiguë du segment antérieur

Dans le cadre d'une uvéite aiguë strictement antérieure qui n'est pas améliorée par des instillations horaires de collyres de dexaméthasone (DXM) depuis 48 heures, il est indiqué de réaliser une ou plusieurs injections de DXM par voie latérobulbaire (LB) ou sous-conjonctivale (SC) [2,3]. Ces injections permettent d'atteindre dans le segment antérieur des concentrations de corticoïdes supérieures aux collyres horaires. La demi-vie de la DXM injectable est courte, de l'ordre de quelques heures [4]. Les injections peuvent permettre de passer le cap inflammatoire aigu. L'exemple typique d'uvéite antérieure aiguë potentiellement explosive est celui d'une uvéite HLA-B27 (figure 1).

En cas de persistance d'une inflammation importante, l'injection peut être répétée au maximum 5 fois toutes les 48-72 heures.

En cas de succès, la poursuite de collyres de DXM à doses lentement décroissantes est nécessaire pour

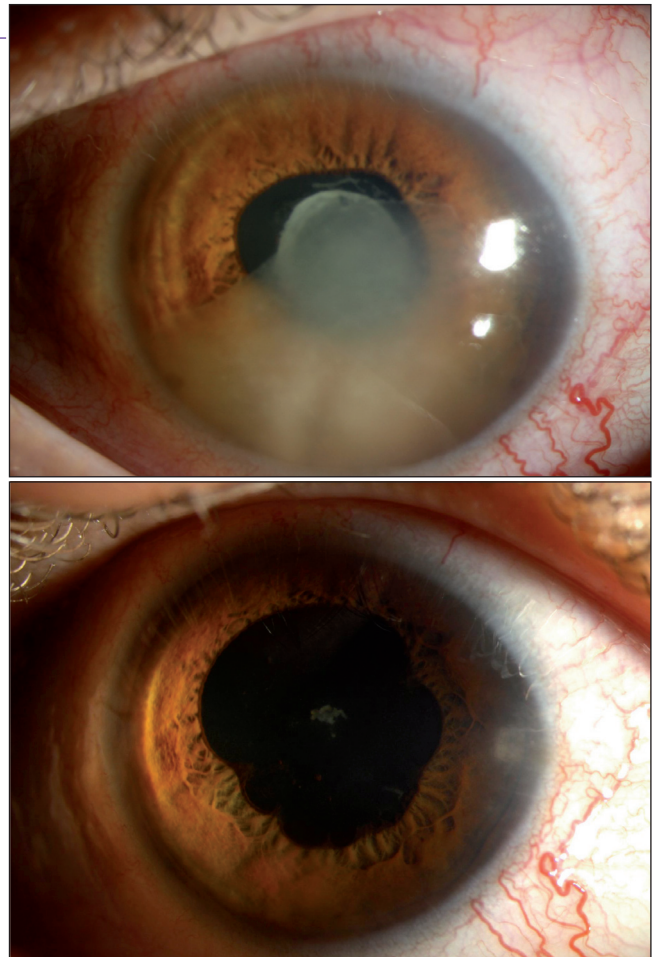


Figure 1. Patiente de 42 ans. Uvéite antérieure aiguë HLA B27 explosive avec volumineux patch de fibrine en chambre antérieure. Cinq injections latérobulbaires de dexaméthasone, en plus du traitement local, ont été nécessaires en 12 jours pour stopper l'inflammation aiguë du segment antérieur.

Université Paris Descartes – Groupe Hospitalier Cochin – Hôtel-Dieu – Service d'ophtalmologie, Paris
glerouxlesjardins@gmail.com

éviter un rebond inflammatoire. En cas d'échec, il devient alors nécessaire de réaliser des bolus de méthylprednisolone (Solumédrol®) en milieu hospitalier.

Modalités des injections latérobulaires et sous-conjonctivales

L'injection est réalisée en consultation, après désinfection cutanée pour la LB et anesthésie topique pour la SC. La voie latérobulaire est moins douloureuse que la voie sous-conjonctivale et permet d'injecter une dose plus importante de corticoïdes. L'injection de 4 ou 8 mg de DXM est réalisée avec une aiguille 27 Gauge le long du rebord orbitaire inférieure à sa partie externe. On demande au patient de regarder vers le haut.

Chez un patient fort myope, on préférera la voie sous-conjonctivale pour éviter tout risque de perforation du globe oculaire. L'injection sous-conjonctivale provoque souvent un chémosis et/ou une hémorragie sous-conjonctivale. Un passage systémique est faible mais existe. Il peut provoquer un déséquilibre transitoire de diabète [5].

Ces injections périoculaires de dexaméthasone sont une aide thérapeutique précieuse dans le cadre d'une uvéite antérieure aiguë qui répond mal à un traitement local optimal.

Atteinte du segment postérieur : corticoïdes retards ou implant à libération prolongée de dexaméthasone

Tout type d'uvéite (y compris une uvéite antérieure) peut se compliquer d'un œdème maculaire. C'est la première cause de baisse visuelle, parfois irréversible,

chez ces patients [6]. L'apparition d'un œdème maculaire constitue un caractère péjoratif sur l'évolution de la maladie et représente la principale indication pour les corticoïdes retards dans les uvéites. Les récurrences sont fréquentes après quelques mois et ces patients sont souvent injectés plusieurs fois [2]. Les autres indications des corticoïdes retards sont précisées dans le *tableau I*.

La voie sous-ténonienne est parfois moins efficace, mais elle est souvent préférée en première intention en raison de l'absence de complications potentielles sévères (aucun risque d'endophtalmie, de pseudo-endophtalmie, de décollement de rétine).

En cas d'inefficacité, les voies intraoculaires sont utilisées.

Corticoïdes retards disponibles

Actuellement en France (novembre 2011), dans le cadre des uvéites, le Kénacort® est utilisé hors AMM et l'Ozurdex® a obtenu une AMM aux USA et au niveau européen. Il n'a pas encore obtenu le remboursement en France dans ces indications.

Leur durée d'action semble comprise entre 3 et 6 mois. Le *tableau II* résume leurs principales caractéristiques et complications.

Kénacort®

La triamcinolone acétonide a été développée initialement dans des indications rhumatologiques et dermatologiques. Son usage a été étendu en ophtalmologie alors que le produit n'était pas prévu pour une utilisation intraoculaire. Le coût d'une ampoule est de quelques euros. Certaines données expérimentales indiquent une toxicité rétinienne [7] en utilisation intravitréenne.

Tableau I. Indications des corticoïdes retards dans les uvéites non infectieuses.

- Œdème maculaire (+++)
- Mauvais contrôle inflammatoire
- Épargne thérapeutique (diminuer les doses des corticoïdes généraux et/ou des immunosuppresseurs)
- Peropératoire (cataracte, membrane épimaculaire)

Tableau II. Caractéristiques du Kénacort® et de l'Ozurdex®.

	ST-K	IVT-K	IVT Ozurdex
Molécule	Triamcinolone	Triamcinolone	Dexaméthasone
Efficacité	Variable (de + à +++)	+++	+++
Dose injectée	40 mg (1 ml)	4 mg (0,1 ml)	700 µg
Complications	HTO (20-40 %)	HTO (20-40 %)	HTO (20%)
	Cataracte	Cataracte	Cataracte
		Endophtalmie	Endophtalmie
		Décollement de rétine	Décollement de rétine
	Pseudo-endophtalmie		

Dossier

Ozurdex®

Le dispositif Ozurdex® est composé d'un injecteur 22 Gauge à usage unique qui permet une injection intravitréenne d'un implant en copolymères qui contient 700 µg de dexaméthasone et libère régulièrement ce corticoïde sur plusieurs mois. Cet implant va être progressivement et intégralement dégradé. Ce type de polymère constitue aussi les fils chirurgicaux résorbables de type Vicryl®.

L'implant est libre dans la cavité vitréenne. Il se positionne le plus souvent dans la partie inférieure de la base du vitré (figure 2).

En 2011, Ozurdex® a obtenu en France une AMM pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses rétiniennes. Son coût unitaire est de l'ordre de 1 000 euros.

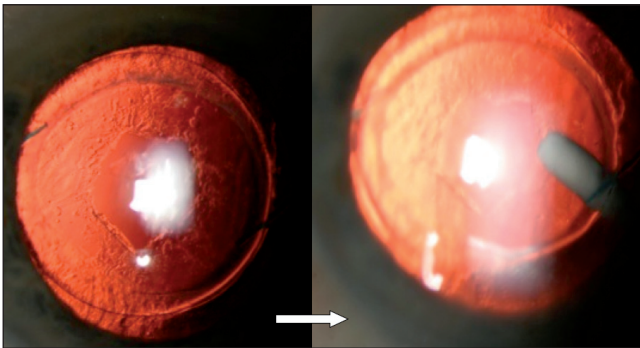


Figure 2. Un mois post-injection Ozurdex®. Lors de mouvements du globe oculaire, on constate que l'implant est mobile et piégé en inférieure dans la base antérieure du vitré.

L'Ozurdex® a aussi obtenu aux USA et au niveau européen une AMM dans les uvéites intermédiaires et postérieures non infectieuses. L'étude, qui a permis cette obtention [8] évaluait comme critère principal la diminution de la hyalite à 26 semaines de traitement pour des groupes de 76 et 77 patients traités *versus* placebo. Une diminution significative de la hyalite était retrouvée à 8 semaines mais pas à 26 semaines. Il est important de noter qu'en pratique courante, la hyalite n'est pas le critère principal pour traiter un patient par corticoïdes intravitréens.

Ozurdex® semble efficace mais pour une période ne dépassant probablement pas quatre mois [8,9] dans les uvéites. En revanche, la tolérance semble satisfaisante avec une absence de différence *vs* placebo pour le nombre d'endophtalmies et de décollements de rétine. Vingt-trois p. cent des patients ont nécessité un simple traitement local hypotonisant à l'issue des 26 semaines.

Méthodes d'injection

Il existe une fiche SFO [10] à faire lire et signer par le patient avant la réalisation du geste.

L'injection se déroule en conditions chirurgicales dans une salle dédiée, sous anesthésie topique après désinfection soignée de la peau et des culs-de-sac conjonctivaux à la polyvidone iodée. En postopératoire, un rinçage soigneux des culs-de-sac diminue l'inconfort des patients lié à la Bétadine®. Un traitement antibiotique local est instillé puis poursuivi quelques jours.

Injection sous-ténonienne

Après une incision de la conjonctive et de la tenon entre 5 et 10 mm du limbe, on réalise une dissection minimale de l'espace sous-ténonien en inféro-nasal ou inféro-temporal (pour ne pas léser le muscle droit inférieur). La canule sous-ténonienne (courbe à bout mousse) est insérée le long de la courbure sclérale jusqu'au pôle postérieur. L'injection lente, en pinçant la conjonctive à l'entrée de la canule permet de diminuer la douleur du patient et le reflux de produit (figure 3).

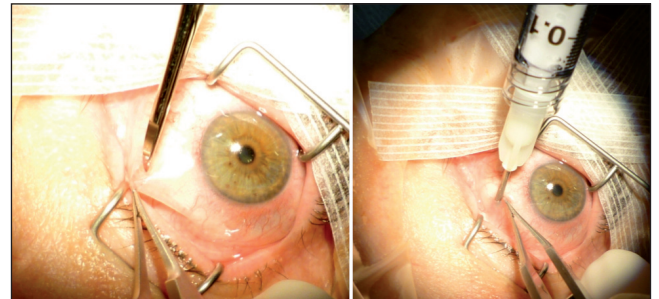


Figure 3. Injection sous-ténonienne. Dissection de l'espace sous-ténonien. Injection lente du Kénacort® en pinçant l'orifice d'entrée pour diminuer le reflux.

Injection intravitréenne (Kénacort®, Ozurdex®)

L'injection est réalisée à 4 mm du limbe en décalant la conjonctive.

Pour le Kénacort®, afin de diminuer le risque de pseudo-endophtalmie (passage de cristaux de triamcinolone en chambre antérieure), il convient d'injecter lentement le produit en orientant le biseau de l'aiguille vers le pôle postérieur.

Pour l'Ozurdex®, il est recommandé de réaliser une courte tunnélisation avant d'insérer le trocart jusqu'à la garde, perpendiculairement à la sclère, puis d'appuyer sur la gâchette du dispositif (figure 4).

À l'ablation de l'aiguille ou du trocart, l'orifice de sclérotomie est tamponné à travers la conjonctive avec un écouvillon qui peut être imbibé de polyvidone iodée.

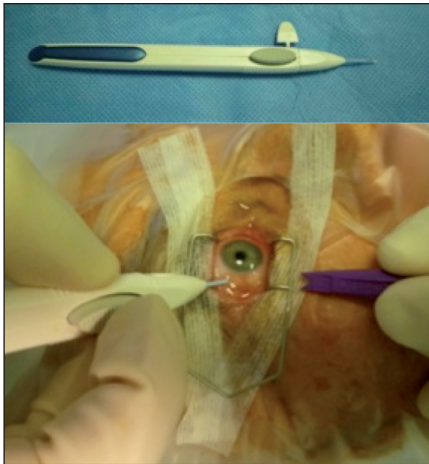


Figure 4. Dispositif à usage unique Ozurdex® avec gachette d'injection. Technique d'injection : insertion du trocart 22 Gauge à 4 mm du limbe en réalisant une courte tunnélisation. On redressera ensuite pour injecter l'implant perpendiculairement à la sclère.

Complications des corticoïdes retards

Les complications sont présentées dans le tableau II en fonction du produit utilisé et du mode d'injection.

L'hypertonie oculaire est fréquente après injection de Kénacort® [2]. De 21 % à 43 % des patients traités présentent une pression intraoculaire (TIO) supérieure à 21 mmHg. Elle peut apparaître de manière retardée (jusqu'à trois mois) et persister plusieurs mois. Dans le contexte d'uvéites, il existe peu de données sur les hypertensions liées à l'Ozurdex®. Dans l'étude de Lowder et al qui a permis l'obtention de l'AMM pour l'Ozurdex® dans les uvéites [8], à six mois moins d'un patient sur quatre avait nécessité un traitement par hypotonisant local seul.

L'apparition ou la progression d'une cataracte est possible pour tous les corticoïdes retards, quel que soit le mode d'injection. La pseudo-endophtalmie (aseptique) est spécifique à l'IVT de Kénacort®. L'endophtalmie infectieuse, le décollement de rétine sont aussi des complications redoutées des IVT de Kénacort® et d'Ozurdex®.

Surveillance postopératoire : attention aux sujets à risque d'hypertonie

Pour les injections de corticoïdes retards en IVT, une consultation de contrôle à 24-48 h, huit jours et un mois semblent un bon compromis pour dépister un début d'hypertonie, une endophtalmie ou une pseudo-endophtalmie. Pour la sous-ténonienne, seule la consultation à 24-48 h n'est pas nécessaire (pas de risque d'endophtalmie et l'HTO apparaît un peu plus tard).

Une attention particulière doit être apportée au dépistage d'une hypertonie chez les patients glaucomateux connus et/ou ceux qui ont déjà eu des élévations de PIO après injection de corticoïdes retards. Cette hypertonie peut s'installer en plusieurs semaines (jusqu'à trois mois) et une PIO supérieure à la normale à la consultation de J8 doit être traitée et surveillée de manière plus rapprochée car elle peut s'aggraver lors des semaines suivantes.

Le contrôle de l'efficacité sera réalisé à partir d'un mois.

Dans tous les cas le patient doit être prévenu des signes d'alerte (douleurs, rougeur et baisse de l'acuité visuelle) qui doivent l'amener à consulter en urgence.

Conclusion

Les corticoïdes par voie péri- ou intraoculaires sont des éléments indispensables de l'arsenal thérapeutique dans le cadre des uvéites. Une bonne connaissance de leurs indications et le dépistage rigoureux de leurs complications sont indispensables pour une utilisation optimale.

Bibliographie

1. Patte M, Sillaire I, Coulangeon LM, Kantelip B, Bacin F. Barrières hémato-oculaires. Physiologie. EMC Paris : Elsevier-Masson, 2006.
2. Brezin A *et al.* Les uvéites. Rapport SFO 2010. Elsevier-Masson, 2010.
3. Bodaghi B, Le Hoang P. Uvéites. Elsevier, 2009.
4. Olga Weijtens, Eric J Feron, Rik C Schoemaker, Adam F Cohen, Eef G.W.M Lentjes, Fred P.H.T.M Romijn, Jan C van Meurs. High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *Am J Ophthalmol* 1999;128(2):192-7.
5. Feldman-Billard S, du Pasquier-Fediaevsky L, Héron E. Hyperglycemia after repeated periocular dexamethasone injections in patients with diabetes. *Ophthalmology* 2006;113(10):1720-3.
6. Rothova A, Suttrop-van Schulten MS, Frits Treffers W, Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol* 1996;80(4):332-6.
7. Torriglia A, Valamanesh F, Behar-Cohen F. On the retinal toxicity of intraocular glucocorticoids. *Biochem Pharmacol* 2010;80(12):1878-86.
8. Lowder C *et al.* Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129(5):545-53.
9. Myung JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1423-6.
10. Société française d'ophtalmologie. Injection péri-oculaire ou sous-ténonienne. Fiche d'information n°66.