

Ophthalmologie^{MD}

Conférences scientifiques

2011
Volume 8, numéro 5

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT
D'OPHTALMOLOGIE ET
DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

L'utilisation intravitréenne de corticostéroïdes – Soupeser les avantages et les risques

PAR PETER J. KERTES, M.D., CM, FRCSC ET ALEJANDRO OLIVER, M.D., M.Sc., FRCSC

L'utilisation de corticostéroïdes intravitréens (IV), explorée pour la première fois il y a plus de 35 ans, a suscité un enthousiasme qui s'est estompé avec le temps. Bien que les stéroïdes IV seront probablement supplantés par les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) comme traitement primaire des maladies vasculaires rétiniennes, telles que l'œdème maculaire diabétique (OMD) et l'occlusion veineuse rétinienne, ils continueront à être un traitement de choix pour des affections telles que l'uvéite postérieure grâce à leur propriétés anti-inflammatoires puissantes et largement inégalées. Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*, nous examinerons la pharmacologie des différents corticostéroïdes et systèmes de délivrance des médicaments et présenterons la littérature sur l'utilité des stéroïdes selon la pathologie visée.

L'utilisation IV des corticostéroïdes a été explorée pour la première fois il y a plus de 35 ans, lorsque l'on proposa la dexaméthasone comme traitement d'appoint de l'endophthalmie¹. Peu de temps après, l'efficacité et l'innocuité de l'acétonide de triamcinolone, en injections intravitréennes (ATIV), dans la prévention de la prolifération intra-oculaire ont été étudiées chez des lapins et des résultats cliniques prometteurs ont été obtenus sans problème d'innocuité apparent^{2,3}. Au cours des 20 années suivantes, l'ATIV a été utilisé dans divers modèles animaux de néovascularisation et de vitrorétinopathie proliférante⁴⁻⁶, et une étude pilote réalisée en 1995 proposa qu'il pouvait jouer un rôle dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'humain⁷. On remarqua rapidement que cette modalité thérapeutique était associée à une pression intra-oculaire accrue et à la formation de la cataracte. Cependant, les résultats visuels à court terme prometteurs donnèrent lieu à un grand nombre de petites études portant sur l'utilisation de l'ATIV pour le traitement d'un large éventail de rétinoopathies.

Pharmacologie et systèmes de délivrance des médicaments

Les corticostéroïdes ont des effets vasoconstricteurs et antiproliférateurs et peuvent inhiber les facteurs de croissance angiogéniques et par conséquent prévenir la néovascularisation choroïdienne^{10,11}. On a également montré qu'ils peuvent stabiliser la barrière hémato-rétinienne en augmentant l'intégrité des jonctions serrées et protéger les photorécepteurs rétiniens^{12,13}. L'AT est un corticostéroïde synthétique qui a une puissance anti-inflammatoire sept fois plus élevée que la cortisone¹⁴. On ignore lesquelles de ses fonctions pharmacologiques complexes participent aux effets bénéfiques cliniques observés après une injection IV d'AT, mais c'est sans doute une combinaison d'effets qui entraînent la réduction observée de la prolifération fibreuse et du décollement tractionnel de la rétine, l'inhibition de la néovascularisation choroïdienne (NVC), la réduction du diamètre des artérioles et des veinules rétiniennes et l'amélioration de la fonction maculaire et la réduction de la fuite des vaisseaux rétiniens^{2,4,15,16}.

L'utilisation accrue de l'AT par voie intravitréenne au cours des dernières années peut être attribuée à plusieurs facteurs. Tout d'abord, l'AT est soluble dans l'eau et peut donc rester plus longtemps que les autres stéroïdes dans la cavité vitréenne. Les données actuelles indiquent que des concentrations thérapeutiques sont maintenues dans le vitré jusque à 3 mois après une



FACULTY OF MEDICINE
University of Toronto



Département
d'ophtalmologie et des
sciences de la vision

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D., Rédacteur
Professeur et président

Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

The Hospital for Sick Children
Elise Heon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital
Jeffrey J. Hurwitz, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital
(Clinique des tumeurs oculaires)
E. Rand Simpson, M.D.
Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital
Alan Berger, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre
William S. Dixon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

University Health Network
Toronto Western Hospital Division
Robert G. Devenyi, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Faculté de médecine
Université de Toronto
60 Murray St.
Bureau 1-003
Toronto (Ontario) M5G 1X5

Le contenu rédactionnel d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto.

Disponible sur Internet à : www.ophtalmologieconferences.ca

injection IV de 4 mg d'AT¹⁷. Deuxièmement, l'AT n'entraîne pas une toxicité vitréenne significative lorsqu'il est administré à une concentration standard ou double et même des doses aussi élevées que 25 mg sont bien tolérées. Enfin, l'effet anti-inflammatoire puissant de l'AT offre un rapport bénéfice/risque plus favorable comparativement à d'autres stéroïdes moins efficaces sur le plan clinique et qui comportent néanmoins un risque de complications et de toxicité similaire.

Une question importante à laquelle on accorde une attention croissante est la toxicité des préparations d'AT commercialisées. De nombreuses études ont montré que l'alcool benzyle, l'agent de conservation utilisé dans les suspensions commercialisées, entraîne une toxicité rétinienne¹⁸⁻²⁰. On a émis l'hypothèse que l'inflammation d'origine non infectieuse rapportée de façon répétée après l'administration d'injections d'AT, peut être attribuée à la présence d'un agent de conservation toxique à des concentrations dangereuses. Cette théorie est appuyée par des rapports faisant état d'une incidence accrue d'endophtalmie stérile qui a diminué avec l'utilisation de l'AT sans agent de conservation, ce qui a encouragé la recherche active de nouvelles méthodes de production des stabilisateurs qui permettraient d'éviter l'utilisation d'agent de conservation toxique²¹⁻²³.

Actuellement, l'injection est le seul mode d'administration IV de l'AT. Diverses études ont été réalisées en vue de mettre au point différents dispositifs implantables ou systèmes injectables, mais il n'existe pas encore de système à libération prolongée à usage clinique pour l'AT au Canada. Il existe des implants pour des stéroïdes autres que la trimacénone, notamment la dexaméthasone et l'acétonide de fluocinolone. Un implant d'acétonide de fluocinolone, qui a été approuvé aux États-Unis (É.-U.) pour le traitement de l'uvéïte postérieure non infectieuse, assure la libération prolongée de fluocinolone pendant une période maximale de 30 mois. Cependant, le dispositif est associé à une PIO accrue dans plus de 75 % des yeux, et ceux devant être opérés présentaient un risque plus élevé de développer une hypotonie²⁴. Le système de délivrance de la dexaméthasone (dexaméthasone DDS) également approuvé aux É.-U., contient 700 g de dexaméthasone et il est implanté dans la cavité vitréenne. La dexaméthasone DDS a été bien tolérée dans une étude menée auprès de patients atteints d'œdème maculaire (OM) et a entraîné une amélioration de l'acuité visuelle (AV), une diminution de l'épaisseur maculaire et une réduction de la fuite de fluoresceine dans les yeux présentant un œdème persistant²⁵. Cependant, en raison de l'incidence élevée de complications liées à l'implantation de ce dispositif, un nouveau système d'application a été mis au point. Il s'agit d'un instrument stérile prérempli à usage unique qui délivre une dose de dexaméthasone DDS dans l'humeur vitrée au moyen d'une aiguille de calibre 22. Avec ce système, on a noté une plus faible incidence de complications à court terme, en particulier l'hémorragie du vitré. Quarante pour cent des patients ont obtenu une amélioration visuelle ≥ 15 lettres au 90^e jour de suivi, et cet

effet bénéfique a été maintenu pendant au moins 180 jours chez 20 % d'entre eux²⁶.

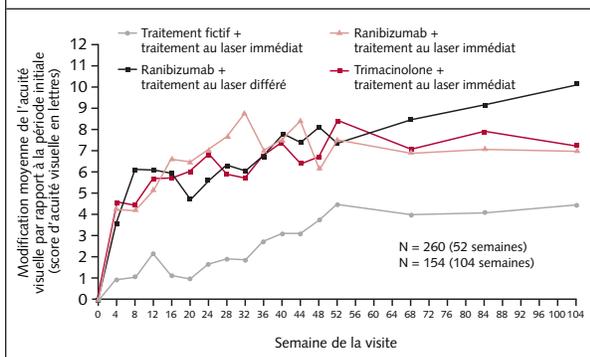
Œdème maculaire diabétique (OMD)

L'OMD est la cause la plus fréquente de déficience visuelle chez les patients atteints de diabète sucré. Les normes de soins actuelles pour l'OMD cliniquement significatif ont été établies en 1985 après que l'étude *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* a démontré que la photocoagulation au laser (PLG) en grille/focale des yeux présentant un œdème près de la fovéa entraînait une perte de vision réduite après 3 ans comparativement aux données observationnelles²⁷. Cependant, l'amélioration de la fonction visuelle produite par la photocoagulation était limitée, et l'on a recherché activement des options thérapeutiques plus efficaces, en particulier au cours des 10 dernières années.

Étant donné que les corticostéroïdes ont des propriétés anti-inflammatoires bien connues et qu'il a également été démontré qu'ils inhibent l'expression du VEGF, régulent à la baisse l'expression du gène du VEGF et améliorent la fonction maculaire et réduisent le diamètre des artéioles et des veinules rétinienne²⁸, leur rôle dans la réduction de l'OMD semble prometteur et a été étudié dans un grand nombre de contextes cliniques. Les injections intravitréennes d'AT pour traiter l'OMD ont rapidement gagné un large consensus après que les résultats initiaux rapportés en 2001 et en 2002 ont montré qu'elles pouvaient être une modalité de traitement efficace^{29,30}. Cependant, il est également devenu évident que les avantages offerts par l'AT étaient temporaires et que le traitement devait être répété fréquemment, ce qui augmentait l'incidence des complications telles que l'élévation de la PIO et le développement de cataractes. L'étude DRCR (*Diabetic Retinopathy Clinical Research*)^{31,32} a démontré que la PLG/focale est plus efficace et entraîne moins d'effets secondaires que les injections d'AT, et suggéra que le traitement au laser demeurerait la référence par rapport à laquelle d'autres modalités thérapeutiques pouvaient être comparées. Des études récentes ont montré que l'association des stéroïdes IV avec des anticorps anti-VEGF (bêvacizumab) et la photocoagulation au laser offre des avantages cliniques^{33,34}. Il a également été établi que l'injection intravitréenne d'AT pendant une vitrectomie par la pars plana (VPP) dans les cas d'hémorragie du vitré chez le diabétique permet d'éviter une récurrence hémorragique³⁵.

Le réseau DRCR (Recherche clinique sur la rétinopathie diabétique)³⁶ a également évalué le traitement par des anti-VEGF (ranibizumab) seul ou en association avec le laser, l'AT en association avec le laser et le laser seul dans 854 yeux de 691 patients atteints d'OMD. Les chercheurs ont constaté que le ranibizumab intravitréen associé à la PLG/focale réalisée immédiatement ou de façon différée (≥ 24 semaines) a entraîné une meilleure AV et de meilleurs résultats à l'examen par tomographie à cohérence optique (TCO) (gain de 9 lettres après 1 an) comparativement au traitement par PLG/focale seul (+ 4 lettres) ou à l'association du laser et de l'AT (+ 3 lettres).

Figure 1 : Modification moyenne de l'acuité visuelle observée lors des visites de suivi parmi les yeux qui étaient initialement pseudophakes



Reproduit avec l'autorisation du Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077. Copyright © 2010 American Academy of Ophthalmology.

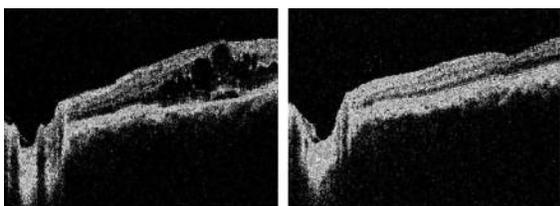
Bien que l'ATIV associé à la PLG/focale n'ait pas entraîné une meilleure AV comparativement au laser seul, dans une analyse limitée aux yeux pseudophakes, les résultats pour ce qui est de l'AV dans le groupe traité par l'AT ont été meilleurs comparativement à ceux obtenus avec le laser seul et ont été similaires à ceux des deux groupes ayant reçu le ranibizumab (Figure 1). Cependant, le risque d'élévation de la PIO était nettement plus élevé.

Dans le cas d'un OMD persistant ou réfractaire, une revue systématique de 7 études importantes (632 yeux présentant un OMD) effectuée en 2007 a révélé que l'injection d'AT et l'implantation intravitréenne de stéroïdes avaient un effet bénéfique comparativement aux soins standard³⁷. Ainsi, les stéroïdes intravitréens seront très probablement réservés au traitement des cas d'œdème réfractaire, pour lesquels les options thérapeutiques plus sûres sont inefficaces.

Occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)

Les premières études rétrospectives, quoique petites, ont révélé que l'ATIV améliorait l'AV et réduisait l'œdème maculaire cystoïde chez les patients présentant une OVCR. Cependant, le suivi limité de 6 mois sur lequel les rapports sont fondés ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité de ce traitement

Figure 2 : La triamcinolone pour le traitement de l'occlusion de la veine centrale rétinienne. À gauche : Tomographie à cohérence optique d'un patient atteint d'un œdème maculaire cystoïde. À droite : Six semaines après une injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone.



(Figure 2)^{38,39}. Wang et ses collaborateurs⁴⁰ ont démontré qu'une deuxième injection est moins efficace que la dose initiale pour réduire l'œdème et rétablir la vision. Wu et ses collaborateurs⁴¹ ont constaté que l'ATIV d'AT et le bécavizumab étaient tout aussi efficaces pour améliorer l'AV et pour réduire temporairement l'œdème maculaire dû à une OVCR, mais que l'ATIV semblait être associé à un plus grand nombre de complications.

L'étude SCORE (*Standard Care versus Corticosteroid for REtinal Vein Occlusion*)⁴² (N = 682) a évalué les avantages des stéroïdes IV pour les occlusions de la veine centrale de la rétine ou de ses branches. La probabilité d'atteindre le paramètre primaire (gain ≥ 15 lettres) avec l'une ou l'autre des doses (1 mg ou 4 mg) d'ATIV était 5 fois plus élevée comparativement aux données observationnelles. Étant donné le taux plus élevé de complications associées à la dose de 4 mg, les auteurs ont recommandé la dose de 1 mg pendant deux ans au maximum dans le traitement de l'œdème maculaire lié à une OVCR.

Occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)

L'étude SCORE sur l'OBVR n'a montré aucune différence au niveau de l'AV, entre la PLG et l'ATIV (1 mg et 4 mg), lors d'un suivi à 12 mois⁴³. Les auteurs ont conclu que la PLG doit demeurer le traitement de référence pour les patients présentant une perte de vision associée à un œdème maculaire dû à une OBVR.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Le rôle des stéroïdes IV dans le traitement de la DMLA exsudative a été évalué dans de nombreuses études depuis 1995. Ils se sont montrés prometteurs, en particulier lorsqu'ils étaient associés à un traitement photodynamique (TPD). Cependant, le TPD avec ou sans stéroïdes a été presque totalement supplanté par des anti-VEGF intravitréens, le ranibizumab et le bécavizumab, qui ont démontré une efficacité supérieure et ont entraîné moins d'effets secondaires⁴⁴⁻⁴⁶.

Uvéite postérieure non infectieuse

Les corticostéroïdes IV sont généralement réservés aux cas d'œdème maculaire cystoïde dû à une uvéite réfractaire au traitement standard par des corticostéroïdes topiques ou péri-oculaires^{47,48}. Des petites études ont montré que l'ATIV diminue l'épaisseur maculaire centrale et améliore l'AV, mais que son effet s'estompe après quelques mois, nécessitant la répétition du traitement. Certains patients ne répondent pas à l'ATIV dès que l'effet initial disparaît, mais on a noté que l'augmentation de la dose pourrait offrir un bénéfice accru^{49,50}.

Dans une autre petite étude (11 yeux de 9 sujets) qui examinait l'efficacité du bécavizumab chez des patients atteints d'œdème maculaire cystoïde (OMC) d'origine uvéitique, Weiss et ses collaborateurs⁵¹ ont déterminé que l'ATIV, qui était administré aux patients qui ne répondaient pas au bécavizumab, était une meilleure option que l'anti-VEGF chez les patients présentant une

fuite diffuse au niveau de la choroïde ou du disque optique.

Les implants de stéroïde ont également été essayés pour traiter l'OMC d'origine uvéitique. Callanan et ses collaborateurs⁵² ont constaté que les implants d'acétonide de fluocinolone réduisaient l'incidence de l'OMC angiographique dans plus de 86 % des patients atteints d'œdème uvéitique. Leur étude multicentrique avec répartition aléatoire d'une durée de 3 ans qui portait sur le traitement de l'uvéite postérieure par implant, a révélé une réduction de la récurrence d'uvéite passant de 62 % pendant la période d'un an précédant l'implantation à 4 %, 10 % et 20 % 1 an, 2 ans et 3 ans après l'implantation, respectivement. De plus, des avantages visuels significatifs ont été notés, ainsi qu'un besoin réduit de traitement par des immunosuppresseurs et des anti-inflammatoires systémiques chez près de 80 % des patients. Ces avantages étaient accompagnés d'une incidence plus élevée de PIO élevée et de la nécessité d'une chirurgie du glaucome dans 40 % des yeux avec implant et d'une chirurgie de la cataracte dans 93 % des yeux avec implant. Williams et ses collaborateurs⁵³ ont constaté que la dexaméthasone DDS a offert une amélioration significative de l'AV et de la fuite de fluorescéine chez des patients atteints d'œdème maculaire uvéitique. Cependant, chez 5 des 13 sujets ayant reçu un implant de dexaméthasone DDS, la PIO avait augmenté ≥ 10 mm Hg.

Œdème maculaire pseudophaque

L'ATIV a produit des résultats variables dans le traitement de l'OMC pseudophaque réfractaire. Sørensen et ses collaborateurs⁵⁴ ont rapporté une récupération significative de l'acuité visuelle et une amélioration anatomique, documentées par la TCO et l'angiographie à la fluorescéine, alors que Boscia et ses collaborateurs⁵⁵ n'ont rapporté aucune amélioration. Comme on l'a observé avec l'ATIV dans d'autres états morbides, la PIO était élevée dans ces deux études (32 % et 57 %, respectivement).

Effets indésirables des corticostéroïdes IV

Le développement d'une cataracte sous-capsulaire postérieure est l'effet indésirable le plus fréquent. Après 3 ans de traitement par des stéroïdes IV, l'incidence est aussi élevée que 83 à 93 %^{31,52}. La complication la plus importante associée à l'utilisation de stéroïdes IV est probablement l'élévation de la PIO, non seulement en raison de sa fréquence élevée, mais également du fait que son traitement peut être compliqué et qu'il peut être difficile d'obtenir un contrôle adéquat de la PIO. Des modifications gonioscopiques caractérisées par la présence de particules pigmentées au niveau de l'angle inférieur deux semaines seulement après une injection unique de 4 mg d'AT ont été décrites⁵⁶. Il n'est pas surprenant que l'élévation de la PIO soit plus fréquente avec l'administration de doses

Figure 3 : Pseudohypopyon et endophtalmie stérile après une injection intravitréenne de triamcinolone.



plus élevées. Au cours des 3 premières années de traitement par un stéroïde IV, un tiers des patients présentera une augmentation de la PIO ≥ 10 mm Hg. Un traitement visant à réduire la PIO sera nécessaire chez environ 12 % des patients et 4 % nécessiteront une chirurgie du glaucome³². L'incidence de l'élévation de la PIO est plus élevée (40 %) avec les implants de stéroïde⁵². Des antécédents de glaucome ont été identifiés comme un facteur de risque accru d'élévation de la PIO après une injection d'ATIV, et on considère que cette forme de traitement est relativement contre-indiquée chez ces patients.

On estime que l'incidence de l'endophtalmie infectieuse associée aux stéroïdes IV est $< 0,9$ %, les symptômes apparaissant généralement dans un délai de 8 à 14 jours après le traitement. Le diabète sucré, l'utilisation d'un flacon multiusages d'AT, la création d'une bulle filtrante et la présence d'une blépharite ont été identifiées comme des facteurs de risque éventuel, et *Staphylococcus* et *Streptococcus* sont le plus souvent identifiés comme les micro-organismes envahissants⁵⁷. Cependant, des cas d'infection par des mycobactéries atypiques ont été rapportés⁵⁸. La plupart des patients atteints d'endophtalmie survenue après un traitement par l'ATIV obtiennent un résultat négatif au test de détection de micro-organismes; l'incidence globale de l'endophtalmie stérile étant aussi élevée que 1,6 %. On a rapporté des grappes de cas associés à des lots spécifiques où un taux aussi élevé que 9,3 % des yeux traités ont développé une endophtalmie stérile (Figure 3)⁵⁹. L'étiologie de cette incidence accrue n'a pas été clarifiée, étant donné qu'une analyse du lot de médicament en question n'a pas montré de contamination ni d'endotoxines bactériennes, mais on a émis l'hypothèse que les agents de conservation utilisés dans les préparations d'AT, en particulier l'alcool benzylique, pourraient être responsables.

L'effet immunosuppresseur des stéroïdes peut parfois contribuer à une activation ou à une réactivation de la maladie intraoculaire antérieure et récemment, deux cas de chorioretinite placoïde

postérieure syphilitique aiguë ont été décrits après des injections IV d'AT⁶⁰. La rétinite à cytomégalo-virus a également été rapportée fréquemment chez des patients immunocompétents après une injection IV de stéroïde⁶¹⁻⁶⁴.

Conclusions

Bien que les stéroïdes IV soient utilisés depuis de nombreuses années pour traiter diverses rétino-pathies, ce n'est que récemment que leur profil d'innocuité et d'efficacité fondé sur des données probantes a commencé à se dessiner. Bien qu'il soit évident qu'ils offrent un avantage clinique, celui-ci est de courte durée. La nécessité de répéter le traitement de multiples fois augmente l'incidence des effets indésirables, et la décision d'avoir recours à des corticostéroïdes IV est donc plus difficile à prendre. Les études cliniques avec répartition aléatoire terminées récemment ou qui le seront bientôt guideront ce processus de prise de décision sur l'utilisation adéquate de ces médicaments.

Pendant, actuellement, il semble que les traitements d'association jouent très probablement un rôle important dans le traitement de la plupart des causes d'œdème maculaire et de néovascularisation, et d'autres études seront nécessaires pour déterminer à quel moment le traitement initial et les traitements répétés doivent être administrés, quelle est la dose optimale et quels sont les candidats idéaux pour obtenir des effets bénéfiques maximaux.

Le D^r Kertes est professeur agrégé, Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto, et chirurgien vitréorétinien et ophtalmologiste en chef au The John and Liz Tory Eye Centre du Sunnybrook Health Sciences Centre. Le D^r Oliver est un ancien Fellow en chirurgie vitréo-rétinienne du département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto. Il est actuellement chirurgien rattaché au Timmins and District Hospital de Timmins en Ontario.

References

- Graham RO, Peyman GA. Intravitreal injection of dexamethasone: treatment of experimentally induced endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1974;92(2):149-154.
- Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1980;90(6):810-816.
- McCuen BW 2nd, Bessler M, Tano Y, Chandler D, Machemer R. The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1981; 91(6):785-788.
- 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;103(5):708-711.
- Hatchell DL, McAdoo T, Sheta S, King RT 3rd, Bartolomé JV. Quantification of cellular proliferation in experimental proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1988; 106(5):669-672.
- Antoszyk AN, Gottlieb JL, Machemer R, Hatchell DL. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide on experimental pre-retinal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231(1):34-40.
- Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1995;23(4):293-298.
- Wingate RJ, Beaumont PE. Intravitreal triamcinolone and elevated intraocular pressure. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1999;27(6): 431-432.
- Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM, Anliker W. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2000;20(3):244-250.
- Sommer A, Veraart J, Neumann M, Kessels A. Evaluation of the vasoconstrictive effect of topical steroids by laser-doppler-perfusion-imaging. *Acta Derm Venereol*. 1998;78 (1):15-18.
- Adler RA, Naumann SA, Mansouri A, Krieg RJ Jr, Latta K, Sanders KM. Anti-proliferative effects of deflazacort on Nb2 cells as quantitated by formazan production. *Life Sci*. 1994;55(23):1823-1831.
- Felinski EA, Cox AE, Phillips BE, Antonetti DA. Glucocorticoids induce transactivation of tight junction genes occludin and claudin-5 in retinal endothelial cells via a novel cis-element. *Exp Eye Res*. 2008;86(6):867-878.
- Wenzel A, Grimm C, Seeliger MW, et coll. Prevention of photoreceptor apoptosis by activation of the glucocorticoid receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(7):1653-1659.
- Argenti D, Jensen BK, Hensel K, et coll. A mass balance study to evaluate the biotransformation and excretion of [14C]-triamcinolone acetonide following oral administration. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(7):770-780.
- Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, Arf Karacorlu S, Uysal O. Macular function by multifocal electroretinogram in diabetic macular edema after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(4):601-608.
- Wickremasinghe SS, Rogers SL, Gillies MC, Zhu M, Wong TY. Retinal vascular caliber changes after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4707-4711.
- Mason JO 3rd, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitreotomized human eyes. *Retina*. 2004;24(6):900-904.
- Chang YS, Wu CL, Tseng SH, Kuo PY, Tseng SY. In vitro benzyl alcohol cytotoxicity: implications for intravitreal use of triamcinolone acetonide. *Exp Eye Res*. 2008;86 (6):942-950.
- 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*. 2007;245(6):817-824.
- Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, Bessho K, Davidson MC, Freeman WR. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. *Retina*. 2006;26(3):339-344.
- Stepien KE, Eaton AM, Jaffe GJ, Davis JL, Raja J, Feuer W. Increased incidence of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide in spring 2006. *Retina*. 2009;29(2):207-213.
- Bitter C, Suter K, Figueiredo V, Pruento C, Hatz K, Surber C. Preservative-free triamcinolone acetonide suspension developed for intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24 (1):62-69.
- Salvolini E, Neri P, Orciani M, Di Primio R, Giovannini A. Intravitreal micronized triamcinolone versus triamcinolone acetonide: a clinical and morphological comparative study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(1): 181-188.
- Bollinger KE, Smith SD. Prevalence and management of elevated intraocular pressure after placement of an intravitreal sustained-release steroid implant. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(2):99-103.
- Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et coll. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(3):309-317.
- Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina*. 2009; 29(1):46-51.
- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806.
- Kompella UB, Bandi N, Ayalasomayajula SP. Subconjunctival nano- and microparticles sustain retinal delivery of budesonide, a corticosteroid capable of inhibiting VEGF expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(3):1192-1201.
- Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):425-427.

30. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et coll. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(5):920-927.
31. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-1459.
32. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):245-251.
33. Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, et coll. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(6):941-948.
34. Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA, Scott IU, Takahashi WY. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):291-297.
35. Faghihi H, Taheri A, Farahvash MS, Esfahani MR, Rajabi MT. Intravitreal triamcinolone acetonide injection at the end of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: a randomized, clinical trial. *Retina*. 2008;28(9):1241-1246.
36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et coll. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.
37. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD005656.
38. Park CH, Jaffe GJ, Fekrat S. Intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with cystoid macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(3):419-425.
39. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, et coll. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(8):1131-1136.
40. Wang L, Song H. Effects of repeated injection of intravitreal triamcinolone on macular oedema in central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87(3):285-289.
41. Wu WC, Cheng KC, Wu HJ. Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2009;23(12):2215-2222.
42. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1101-1114.
43. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Oden NL, et coll. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-1128.
44. Weigert G, Michels S, Sacu S, et coll. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):356-360.
45. Jonas JB, Ihloff AK, Harder B, et coll. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2009;41(1):21-27.
46. Sacu S, Michels S, Prager F, et coll. Randomised clinical trial of intravitreal Avastin vs photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone: long-term results. *Eye (Lond)*. 2009;23(12):2223-2227.
47. Kok H, Lau C, Maycock N, McCluskey P, Lightman S. Outcome of intravitreal triamcinolone in uveitis. *Ophthalmology*. 2005;112(11):1916.e1-7.
48. 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(2-3):205-212.
49. Dong Z, Namba K, Kitaichi N, Goda C, Kitamura M, Ohno S. Efficacy and complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema associated with intraocular inflammation. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52(5):374-379.
50. 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.
51. Weiss K, Steinbrugger I, Weger M, et coll. Intravitreal VEGF levels in uveitis patients and treatment of uveitic macular edema with intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2009;23(9):1812-1818.
52. 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;126(9):1191-1201.
53. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et coll. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(6):1048-1054.
54. Sørensen TL, Haamann P, Villumsen J, Larsen M. Intravitreal triamcinolone for macular oedema: efficacy in relation to aetiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(1):67-70.
55. Boscia F, Furino C, Dammacco R, et coll. Intravitreal triamcinolone acetonide in refractory pseudophakic cystoid macular edema: functional and anatomic results. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15(1):89-95.
56. Im L, Allingham RR, Singh I, Stinnett S, Fekrat S. A prospective study of early intraocular pressure changes after a single intravitreal triamcinolone injection. *J Glaucoma*. 17(2),128-132 (2008)
57. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Scott IU, et coll. Acute endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(5):791-796.
58. Benz MS, Murray TG, Dubovy SR, Katz RS, Efrig CW. Endophthalmitis caused by *Mycobacterium chelonae* abscessus after intravitreal injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121(2):271-273.
59. Jonisch J, Lai JC, Deramo VA, Flug AJ, Fastenberg DM. Increased incidence of sterile endophthalmitis following intravitreal preserved triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8): 1051-1054.
60. Song JH, Hong YT, Kwon OW. Acute syphilitic posterior placoid chorioretinitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1775-1778.
61. Park YS, Byeon SH. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone injection in a patient with central retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol*. 2008;22(2):143-144.
62. Sekiryu T, Iida T, Kaneko H, Saito M. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone acetonide in an immunocompetent patient. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52(5):414-416.
63. Delyfer MN, Rougier MB, Hubschman JP, Aouizerate F, Korobelnik JF. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal injection of triamcinolone: report of two cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(6): 681-683.
64. Saidel MA, Berreen J, Margolis TP. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone in an immunocompetent patient. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(6):1141-1143.

Divulgateur financieriel : Le D^r Kertes a reu un soutien financier d'Alimera Sciences et de Bausch et Lomb et des honoraires d'Allergan et de Bausch et Lomb. Le D^r Oliver n'a aucune divulgation a faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le professeur Pierre Lachapelle, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.

© 2011 Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, seul responsable du contenu de cette publication. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto. ^{MD}*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration d'un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Ophthalmologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements d'ordonnance approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale se consacre à l'avancement de l'éducation médicale continue de niveau supérieur.