

CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYNDROME D'IRVINE GASS

Rédigé avec l'aide de Laurent KODJIKIAN et David BELLOCQ, CHU de la Croix-Rousse, Lyon, validé par le club d'inflammation oculaire (CIO), sous la présidence du Pr Bahram BODAGHI

Introduction

Le syndrome d'Irvine Gass est un œdème maculaire se développant après chirurgie ophtalmique. Il a été décrit cliniquement pour la première fois en 1953 par Irvine ⁽¹⁾ dans sa Proctor lecture, puis caractérisé angiographiquement par Gass et Norton en 1966 ⁽²⁾. Maumenee a ensuite parlé de syndrome d'Irvine Gass. Il est la principale cause de baisse d'acuité visuelle après chirurgie et représente un vrai challenge thérapeutique. Il peut se manifester après une chirurgie non compliquée mais apparaît plus fréquemment en cas de complications au cours du geste chirurgical.

Epidémiologie

Depuis de nombreuses années, plusieurs études ont évalué l'incidence de l'œdème maculaire cystoïde (OMC) du pseudophaque mais les chiffres sont extrêmement variables ⁽³⁾. En effet, cette incidence dépend principalement de la définition clinique, angiographie ou OCT (tomographie par cohérence optique) du syndrome d'Irvine Gass.

L'OMC cliniquement significatif, avec baisse d'acuité visuelle et métamorphopsies ne se manifeste que chez 1 à 2% ⁽⁴⁾ des patients avec un pic d'incidence qui survient en moyenne 6 semaines après la chirurgie, alors que l'OMC infra clinique, c'est à dire sans retentissement visuel se retrouve chez près de 30% ⁽⁴⁾ des patients au cours de l'angiographie, et chez 11 à 41% sur l'OCT malgré un traitement préventif ⁽⁵⁻⁶⁾.

Avec les améliorations des techniques de phakoémulsification, notamment la diminution majeure de la taille des incisions, l'incidence a nettement diminué, et se situe aujourd'hui aux alentours de 0,1 à 1,95% ⁽⁷⁻⁸⁾ avec retentissement clinique.

L'incidence augmente légèrement en cas de complications au cours du geste chirurgical. Les facteurs de risques identifiés sont la rupture capsulaire ⁽⁹⁾, l'utilisation de rétracteurs iriens. La présence d'une membrane épirétinienne, d'une occlusion veineuse, un terrain uvéitique ou diabétique ⁽¹⁰⁾ ou encore l'utilisation de collyres à base de prostaglandines ⁽⁴⁾ augmentent l'incidence de l'OMC du pseudophaque.

Physiopathologie

L'origine physiopathologique de ce syndrome est mal connue mais probablement multifactorielle. Plusieurs modèles physiopathologiques ont été proposés pour expliquer l'OMC post chirurgical ; à ce jour, l'origine inflammatoire semble être la plus probable. En effet, la chirurgie entraîne un relargage important de médiateurs de l'inflammation tels que l'acide arachidonique, à l'origine de la cascade inflammatoire, les cytokines pro-inflammatoires, le lysozyme ou encore le VEGF. Ceci entraîne une altération de la barrière hémato-rétinienne ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire ⁽¹¹⁾. Il se produit alors une accumulation de liquide au niveau de la couche plexiforme externe et nucléaire interne formant des cavités kystiques pouvant confluer en larges cavités liquidiennes ⁽¹²⁾.

L'origine mécanique a également été proposée pour expliquer l'OMC post chirurgical. En effet les forces de tractions vitréennes au niveau de l'aire maculaire pendant la chirurgie peuvent favoriser la formation d'un OMC ⁽¹³⁾. L'apparition de la phakoémulsification a nettement diminué ces forces de tractions en comparaison des techniques d'extraction extra-capsulaire expliquant également la diminution de l'incidence de l'OMC du pseudophaque avec l'amélioration des techniques chirurgicales ⁽¹⁴⁾.

Méthodes diagnostiques

Comme initialement décrit par Gass, l'OMC du pseudophaque se manifeste 4 à 12 semaines après la chirurgie ⁽¹⁵⁾, avec un pic vers la 6^{ème} semaine.

Le diagnostic est habituellement clinique. Le patient décrit une baisse d'acuité visuelle, habituellement peu sévère aux alentours de 5/10 sur l'échelle de Monoyer, associée de manière inconstante à des métamorphopsies. L'examen du segment antérieur retrouve un œil blanc, une inflammation de chambre antérieure minime. L'examen du fond d'œil met en évidence un œdème maculaire cystoïde isolé, sans hémorragie, drusen ou anomalie vasculaire.

Certains examens paracliniques sont utiles au diagnostic. L'OCT retrouve des logettes d'OMC, avec parfois un décollement limité rétro-fovéolaire des photorécepteurs. Dans certains cas, un simple épaissement de l'aire maculaire est identifié ⁽¹⁶⁾. A l'heure actuelle où l'OCT est devenue une pratique courante, il faut absolument différencier pour la prise de décision thérapeutique l'OMC infraclinique sans retentissement fonctionnel de l'OMC avec atteinte fonctionnelle ⁽⁴⁾. En effet, l'OMC infraclinique est d'évolution spontanément favorable dans une majorité de cas ; seul un suivi régulier est nécessaire.

L'angiographie à la fluorescéine ⁽¹⁷⁾ retrouve dès les temps précoces une diffusion maculaire. La présence d'une diffusion papillaire est fréquente. Cet élément est utile pour le diagnostic différentiel du syndrome d'Irvine Gass avec l'OMC du diabétique qui ne présente que très rarement une diffusion papillaire. Cependant cet examen n'est pas indispensable au diagnostic. Par contre, en cas de présence de signes inflammatoires de type hyalite et/ou vasculite ou en cas de forme réfractaire,

l'angiographie devient indispensable, notamment avant intensification thérapeutique. Evidemment, en cas d'uvéïte, un bilan étiologique s'impose avant toute thérapeutique.

En pratique courante, l'OMC du pseudophaque est défini par une atteinte fonctionnelle récente rapportée par le patient et associée à un œdème maculaire visible au fond d'œil et confirmé par l'OCT.

Prise en charge thérapeutique

1/ Traitement préventif :

L'utilisation de collyres anti-inflammatoires, associant les AINS topiques et les collyres corticoïdes permettent de diminuer l'incidence du syndrome d'Irvine Gass, en limitant l'inflammation post-opératoire⁽¹⁸⁾.

Deux AINS topiques ont obtenu l'AMM dans la prévention post opératoire de l'OMC du pseudophaque ; le flurbiprofène (Ocufen[®]) avec une posologie de 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival toutes les 4 heures pendant 5 semaines, et le népafénac (Névanac[®]) avec une posologie de 1 goutte dans le cul-de-sac conjonctival de l'œil opéré, 3 fois par jour, en commençant le jour précédant la chirurgie de la cataracte, puis en continuant le jour de l'intervention et jusqu'à 60 jours suivant l'intervention sur décision du médecin. Une goutte supplémentaire doit être administrée 30 à 120 minutes avant l'intervention.

Quatre autres AINS peuvent être utilisés dans le cadre de l'AMM dans la prévention de l'inflammation en général déclenchée par la chirurgie ; le kétorolac (Acular[®])⁽¹⁹⁾ avec une posologie recommandée de 1 à 2 gouttes 4 à 6 fois par jour pendant 21 jours en commençant 24 heures avant la chirurgie ainsi que l'indométacine (Indocollyre[®])⁽²⁰⁾ avec une posologie de 4 à 6 fois par jour et à débiter 24 heures avant la chirurgie. Ce dernier semble aussi efficace que le kétorolac mais présente une meilleure tolérance⁽²⁰⁾. Le bromfénac (Yellox[®]) est récent et présente l'avantage majeur de n'être instillé que deux fois par jour. Le traitement commence le lendemain de la chirurgie de la cataracte et ne dure que 2 semaines. Le dernier AINS collyre autorisé avec cette indication préventive en France est le diclofénac (Dicloced[®]), à la posologie de 3 à 5 fois par jour pendant 4 semaines maximum, en commençant 3 heures avant la chirurgie de la cataracte.

Habituellement, un traitement préventif par AINS topiques pendant un mois et corticoïdes topiques pendant 15 jours est utilisé, mais d'autres protocoles existent.

2/ Traitement curatif :

A ce jour, aucune étude thérapeutique randomisée n'a été réalisée afin d'évaluer la meilleure prise en charge du syndrome d'Irvine Gass. La prise en charge du syndrome d'Irvine Gass représente une véritable escalade thérapeutique.

En première intention, il est habituel d'utiliser une association thérapeutique comprenant la prise orale hors AMM d'acétazolamide (Diamox[®]) et l'administration topique d'AINS. L'acétazolamide augmente la fonction de pompe de l'épithélium pigmentaire rétinien en agissant sur l'anhydrase carbonique⁽²¹⁾. La posologie usuelle

est très variable selon les auteurs, allant de ¼ de comprimé 4 fois par jour à 3 comprimés de 250 mg par jour d'acétazolamide, avec le plus souvent une décroissance progressive sur un à trois mois. L'acétazolamide est classiquement associé sur toute la durée du traitement à un collyre AINS. Cette association a montré son efficacité dans plusieurs publications ⁽²²⁻²⁴⁾.

L'inconvénient de ce traitement se trouve dans les nombreux effets secondaires de l'acétazolamide. La présence d'une fatigue importante, de crampes ou de fourmillements incommodants décrits par les patients, sont une source de non observance, entraînant une récurrence précoce de l'OMC à l'arrêt du traitement. Concernant l'utilisation des AINS topiques en curatif, une méta-analyse a montré que leurs utilisations étaient bénéfiques pour le traitement des OMC chroniques⁽¹⁸⁾.

En deuxième intention, différentes thérapeutiques peuvent être utilisées. Nous rappelons l'importance à ce stade d'éliminer un diagnostic différentiel notamment la présence d'une uvéite par la réalisation au minimum d'une angiographie fluoresceïne et au vert d'indocyanine avant toute intensification thérapeutique.

- L'administration de corticoïdes dans le traitement du syndrome d'Irvine Gass est fréquente. En effet les corticoïdes bloquent la libération de l'acide arachidonique et donc la cascade inflammatoire. Ils agissent également sur d'autres médiateurs de l'inflammation tels les interleukines ou encore le VEGF. Ils permettraient aussi de favoriser la réabsorption de liquide par l'épithélium pigmentaire.

L'administration de triamcinolone, hors AMM, en injection sous-ténonienne est efficace. Les IVT de Triamcinolone, hors AMM, ont également montré leur efficacité dans le traitement de l'OMC d'origine diabétique ou uvéitique et après chirurgie ophtalmique ⁽²⁶⁾. Cependant les récurrences sont fréquentes entre 6 semaines à 3 mois avec une efficacité variable des ré-injections. De plus, la survenue de complications graves de type hypertension ou pseudo-endophtalmie en fait une indication limitée.

L'implant de corticoïde (Ozurdex[®]) est un implant biodégradable délivrant dans le corps vitré 700 microgramme de dexaméthasone. Son efficacité a été démontrée dans une étude de phase II sur l'œdème maculaire d'origine uvéitique comprenant 27 patients avec syndrome d'Irvine Gass. Cette étude a montré que 54% des patients ont présenté une amélioration de leur acuité visuelle de plus de 15 lettres au 3^{ème} mois de suivi ⁽²⁷⁾.

L'AMM européenne et américaine de l'Ozurdex[®] précise qu'il est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non infectieuse. Or le syndrome d'Irvine Gass, de mécanisme physiopathologique inflammatoire, pourrait être assimilable à une inflammation du segment postérieur. Quoiqu'il en soit, il n'est à utiliser qu'en deuxième intention.

L'étude EPISODIC⁽²⁸⁾ est une série récente, rétrospective, multicentrique, nationale, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'Ozurdex chez 50 patients présentant un OMC du pseudophaque résistant au traitement de 1^{ère} intention. Un gain moyen de 15,7 lettres a été obtenu au 2^{ème} mois de suivi et un gain de 7,4 lettres au 4^{ème} mois. Moins de 50% des patients ont présenté une récurrence

anatomique et/ou fonctionnelle dans un délai de 5,1 mois avec un profil d'efficacité similaire après une deuxième injection. Au cours de cette étude, moins de 20% de patients ont présenté une hypertonie intra oculaire (16% de PIO \geq 25 mmHg) traitée et contrôlée par collyres uniquement. Ces résultats rendent intéressant l'utilisation de l'Ozurdex dans cette indication. En pratique, il paraît raisonnable d'attendre trois mois avant d'effectuer la première IVT, même si certains cas réfractaires et/ou sévères peuvent bénéficier d'une injection d'Ozurdex après 1 mois de traitement. Il en est de même devant une intolérance ou une contre-indication à l'acétazolamide avec une inefficacité des AINS collyres. Plus le délai de prise en charge est allongé, plus les possibilités de récupération fonctionnelles sont théoriquement réduites.

- Les IVT d'anti VEGF, hors AMM, peuvent être utilisées en cas d'échec ou de contre-indications aux IVT de corticoïdes. Leur efficacité dans cette indication reste cependant controversée. Une série réalisée sur 16 yeux n'a pas montré de bénéfice à traiter les OMC réfractaires au traitement de 1^{ère} intention⁽²⁹⁾, alors qu'une autre série portant sur 10 patients a montré un gain de 2 lignes d'ETDRS avec diminution de l'épaisseur maculaire⁽³⁰⁾.
- Un traitement chirurgical peut être nécessaire en cas de rupture capsulaire avec issue de vitré. La réalisation d'une vitrectomie antérieure associée à l'injection de Triamcinolone lors d'une chirurgie de cataracte avec rupture capsulaire diminue le risque d'OMC⁽³¹⁾. Une fois l'OMC constitué, une vitrectomie postérieure avec pelage de la limitante interne rétinienne et réfection du segment antérieur peut réduire voire faire disparaître l'OMC.
- En cas de terrain prédisposant ou de facteurs de risques, il est indispensable de traiter également la cause. L'arrêt de collyre à base de prostaglandine peut contribuer à la diminution de l'OMC bien que cette donnée soit encore controversée. L'équilibration du diabète et de la tension artérielle est indispensable chez un patient diabétique. De même, le contrôle de l'inflammation chez un patient présentant une uvéite est nécessaire. En cas d'occlusion veineuse ischémique, le traitement de l'ischémie par pan-photocoagulation doit être réalisée au cours de la période préopératoire, afin de limiter l'inflammation et ainsi le syndrome d'Irvine Gass.

Conclusion

Le syndrome d'Irvine Gass représente un vrai challenge thérapeutique. En effet, d'une part les patients s'attendent à une récupération visuelle immédiate après chirurgie de la cataracte, d'autre part, la persistance d'un œdème maculaire chronique est à risque de séquelles définitives.

Bien que plus de 80% des cas d'OMC du pseudophaque évolue de manière spontanément favorable, la prise en charge thérapeutique est encore très floue.

Si le traitement de 1^{ère} intention est efficace pour une majorité de patients, la persistance d'un œdème au delà du troisième mois nécessite une adaptation thérapeutique.

Il est important cependant de rappeler que la majorité des traitements utilisés à ce jour dans cette indication sont hors AMM.

En pratique, l'utilisation d'un traitement préventif péri-opératoire par une association d'un collyre AINS, débuté quelques jours avant la chirurgie ou le jour même, et d'un collyre corticoïdes est recommandée.

En cas d'OMC patent avec baisse d'acuité visuelle, un traitement curatif est à envisager. En première intention, il associe l'acétazolamide per os à un AINS topique. En cas d'échec d'un traitement bien conduit sur 1 à 3 mois, ou en cas d'intolérance ou de contre-indications, un « switch » thérapeutique est recommandé. L'administration de triamcinolone, hors AMM, en injection sous-ténonienne ou sous-conjonctivale est efficace. L'utilisation de l'implant de dexaméthasone dans cette indication semble être une nouvelle voie intéressante pour la prise en charge de cet OMC, s'il est réfractaire. En effet, il permet souvent une résolution précoce et durable, évitant l'apparition d'altérations maculaires définitives.

Références

1. Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1953;36:599-619.
2. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966;76:646-61.
3. Flach AJ. The incidence, pathogenesis and treatment of cystoid macular edema following cataract surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1998;96:557-634.
4. Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema. Risk factors for development and duration after treatment. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1550-8.
5. Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32(3):241-247.
6. Shelsta HN, Jampol LM. Pharmacologic therapy of pseudophakic cystoid macular edema: 2010 update. *Retina* 2011;31(1):4-12.
7. Schmier JK, Halpern MT, Covert DW, Matthews GP. Evaluation of costs for cystoid macular edema among patients after cataract surgery. *Retina* 2007;27:621-8.
8. Packer M, Lowe J, Fine H. Incidence of acute postoperative cystoid macular edema in clinical practice. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2108-11.

9. Frost NA, Sparrow JM, Strong NP, Rosenthal AR. Vitreous loss in planned extracapsular cataract extraction does lead to a poorer visual outcome. *Eye (Lond)* 1995;9 (Pt4):446-51.
10. Elgohary MA, McCluskey PJ, Towler HM. Outcome of phakoemulsification in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1999;106:710-22
11. [Smith RT](#), [Campbell CJ](#), [Koester CJ](#), [Trokkel S](#), [Anderson A](#). The barrier function in extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*. 1990 Jan;97(1):90-5.
12. Xu H, Chen M, Forrester JV, Lois N. Cataract surgery induces retinal proinflammatory gene expression and protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:249
13. [Mentes J](#), [Erakgun T](#), [Afrashi F](#), [Kerci G](#). Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica*. 2003 Nov-Dec;217(6):408-12.
14. [Oshika T](#), [Yoshimura K](#), [Miyata N](#). Postsurgical inflammation after phacoemulsification and extracapsular extraction with soft or conventional intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 1992 Jul;18(4):356-61.
15. Gass JD. *Stereoscopic Atlas of Macular diseases, diagnosis and treatments.*; 1997.
16. Perente I, Utine CA, Ozturker C, et al. Evaluation of macular changes after uncomplicated phacoemulsification surgery by optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2007;32:241-7.
17. Ursell PG, Spalton DJ, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1492-7
18. Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after cataract surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998;105:397-405.
19. Wittpenn JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146:554-60.
20. Weber M, Kodjikian L, Kruse FE, Zagorski Z, Allaire CM. Efficacy and safety of indomethacin 0.1% eye drops compared with ketorolac 0.5% eye drops in the management of ocular inflammation after cataract surgery. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e15-21.
21. Marmor MF, Maack T. Enhancement of retinal adhesion and subretinal fluid resorption by acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;23:121-4
22. Catier A, Tadayoni R, Massin P, Gaudric A. [Advantages of acetazolamide associated with anti-inflammatory medications in postoperative treatment of macular edema]. *J Fr Ophtalmol* 2005;28:1027-31.
23. Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1190-5.
24. Weene LE. Cystoid macular edema after scleral buckling responsive to acetazolamide. *Ann Ophthalmol* 1992;24:423-4.

25. Thach AB, Dugel PU, Flindall RJ. A comparison of retrobulbar versus sub-Tenon's corticosteroid therapy for cystoid macular edema refractory to topical medications. *Ophthalmology* 1997;104:2003-2008.
26. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001;132:425-7.
27. Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1048-54, 54 e1-2.
28. Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, Voirin N, Dot C, Souied E, Conrath J, Milazzo S, Massin P, Baillif S, Kodjikian L. Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol* 2015;0:1-5.
doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306159
29. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, Petermeier K, Aisenbrey S, Szurman P. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70-5.
30. Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2009;29:33-7.
31. Kasbekar S, Prasad S, Kumar BV. Clinical outcomes of triamcinolone-assisted anterior vitrectomy after phacoemulsification complicated by posterior capsule rupture. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:414-8.

