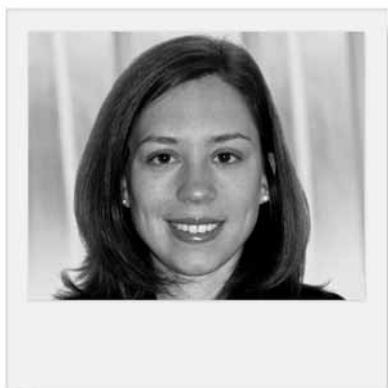


# PIO après IVT d'un implant à libération prolongée de dexaméthasone pour le traitement de l'œdème maculaire compliquant une OVR

**RÉSUMÉ :** L'hypertonie oculaire après injection intravitréenne (IVT) d'implant intravitréen de corticostéroïdes est une complication potentielle nécessitant une surveillance particulière pour un dépistage et une prise en charge précoces. Jusqu'à présent, les études ont surtout été menées avec la triamcinolone en intravitréen, et les données avec l'implant de dexaméthasone sont encore à préciser.

Cette étude permet de mieux comprendre le suivi du patient post-IVT d'implant de dexaméthasone. L'objectif était d'analyser les variations de la pression intraoculaire (PIO) à court terme après IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone afin de proposer un schéma de surveillance approprié.

Les résultats indiquent qu'il semble raisonnable d'effectuer des mesures de contrôle de la PIO à 1 et 2 mois après l'IVT. Une mesure de la PIO dans les suites immédiates de l'injection et dans les jours qui suivent (1 semaine) ne semble pas indiquée de façon systématique.



→ V. CAILLAUX<sup>1</sup>, F. VALTOT<sup>2,3</sup>,  
G. MIMOUN<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Centre hospitalier intercommunal, CRÉTEIL.

<sup>2</sup> Groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, PARIS.

<sup>3</sup> Centre de la rétine de l'École militaire, PARIS.

L'occlusion veineuse rétinienne (OVR) est la deuxième maladie vasculaire rétinienne la plus fréquente après la rétinopathie diabétique [1]. L'œdème maculaire est une complication courante à la fois de l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) et de l'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR). C'est une des causes les plus fréquentes de baisse visuelle dans ces affections [2]. La physiopathologie de cet œdème maculaire est complexe, et de multiples facteurs ont été impliqués, tels que des cytokines inflammatoires, des facteurs de perméabilité vasculaire et une dysfonction endothéliale responsable d'une rupture de la barrière hématorétinienne interne [3, 4].

Les corticoïdes utilisés par voie intravitréenne sont devenus un traitement

de première ligne dans l'œdème maculaire compliquant les OVR. Une complication communément reconnue des injections intravitréennes (IVT) de corticoïdes est la survenue d'une hypertension oculaire. Celle-ci peut apparaître très précocement, liée à l'augmentation de volume intravitréen secondaire à l'injection, ou secondairement, liée à l'augmentation de la résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse.

L'implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone (Ozurdex, Allergan, Inc., Irvine, CA, États-Unis) est un dispositif biodégradable inséré dans la cavité vitréenne par voie transconjonctivale à travers une aiguille 23 G libérant de la dexaméthasone jusqu'à 6 mois. L'implant intravitréen de dexaméthasone à la dose de 0,7 mg a été agréé par la Food and Drug

Administration en juin 2009 et a obtenu l'autorisation européenne de mise sur le marché en juillet 2010 pour le traitement de l'œdème maculaire secondaire aux OVR.

L'implant intravitréen de dexaméthasone s'avère efficace, tant sur le plan anatomique que fonctionnel, avec une réduction des effets indésirables par rapport à d'autres corticoïdes administrés en IVT (triamcinolone et acétonide de fluocinolone), tels que la survenue d'une hypertonie cortisonique [4-6]. Cependant, le risque d'hypertonie existe et reste une complication à surveiller, puisqu'une pression intraoculaire (PIO)  $\geq 25$  mmHg est retrouvée chez 16 % des patients dans les suites d'une injection, selon l'étude GENEVA [4]. Les hypertonies sont transitoires et réversibles. La surveillance permet de mettre en place un traitement afin de limiter les pics d'hypertonie et de prévenir les risques de lésions irréversibles sur le nerf optique et le champ visuel. Le pic d'hypertonie suivant une IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone survient classiquement à 60 jours [4], mais le rythme de surveillance de la PIO est mal codifié.

L'objectif de notre étude était d'analyser les variations de la PIO à court terme après IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone afin de proposer un schéma de surveillance approprié.

## Patients et méthodes

Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de patients traités pour un œdème maculaire secondaire à une OVR (OVCR ou OBVR) par une IVT d'implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone et suivis pendant au moins 6 mois, au Centre de la rétine de l'École militaire à Paris, entre février 2011 et mars 2012. Cette étude a été réalisée en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet lors de la visite initiale, comprenant une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) en utilisant une échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) standard, un examen biomicroscopique à la lampe à fente du segment antérieur et du fond d'œil, une mesure de la PIO à l'aide d'un tonomètre non contact à air pulsé (NT-530, Nidek), des clichés couleur et monochromatiques du fond d'œil, une angiographie à la fluorescéine et une tomographie en cohérence optique dans le domaine spectral (OCT-SD) maculaire (Spectralis HRA + OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Allemagne).

Les critères d'inclusion étaient l'existence d'un œdème maculaire secondaire à une OVCR ou à une OBVR, diagnostiqué sur l'examen du fond d'œil, l'angiographie à la fluorescéine et l'OCT-SD.

Les critères de non-inclusion étaient un âge inférieur à 18 ans, une myopie de plus de -6 dioptries, une inflammation intraoculaire, toute autre rétinopathie (rétinopathie diabétique, dégénérescence maculaire liée à l'âge, membrane épimaculaire ou trou maculaire), une chirurgie oculaire datant de moins de 3 mois dans l'œil à l'étude. Les patients traités par collyres de corticoïdes ou présentant un glaucome non contrôlé ou traité par plus de 2 classes thérapeutiques de collyres hypotonisants étaient également exclus.

Tous les patients inclus ont reçu une IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone pour le traitement de l'œdème maculaire. Une mesure de la PIO était réalisée dans les 2 yeux lors de la visite initiale avant l'injection (J0), puis à 15 minutes, 7 jours (J7), 1 mois (M1), 2 mois (M2) et 4 mois (M4) après l'IVT. Toutes les mesures étaient réalisées avec un tonomètre non contact à air pulsé (NT-530, Nidek). Une mesure de la MAVC, un examen à la lampe à fente du segment

antérieur et du fond d'œil, ainsi qu'une mesure de l'épaisseur rétinienne centrale en OCT-SD, étaient réalisés à chaque visite de contrôle (J7, M1, M2 et M4). Un traitement hypotonisant (collyre hypotonisant et/ou inhibiteur de l'anhydrase carbonique par voie orale) était instauré en cas de PIO supérieure à 21 mmHg ou d'élévation de la PIO de plus de 10 mmHg par rapport à la PIO initiale.

Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion d'yeux ayant présenté une hypertonie supérieure ou égale à 25 mmHg ou une élévation de la PIO de 10 mmHg ou plus par rapport à la PIO initiale à chacun des examens de suivi, ainsi que la variation de la PIO moyenne entre l'évaluation initiale et chacun des examens de suivi.

## Statistiques

Un test de D'Agostino et Pearson a affirmé que la distribution de la PIO suivait une loi normale et a permis d'utiliser un test *t* de Fischer afin de comparer les données. Les résultats sont donnés en moyenne  $\pm$  écart type.

## Résultats

Quarante-quatre yeux de 42 patients ont été inclus dans cette étude (24 femmes, 18 hommes). L'âge moyen était de  $72 \pm 11,9$  ans (37-95). Seize yeux présentaient une OVCR et 28 une OBVR. L'atteinte concernait l'œil droit dans 19 cas et l'œil gauche dans 25 cas. La PIO moyenne était de  $13,4 \pm 2,5$  mmHg (8-19) dans l'œil à l'étude lors de la visite initiale (J0, avant l'IVT de l'implant intravitréen de dexaméthasone) et de  $13,7 \pm 2,5$  mmHg (8-20) dans l'œil controlatéral ( $p = 0,32$ ).

Douze yeux sur 44 (27,3 %) étaient traités par collyre hypotonisant (en monothérapie ou en bithérapie) pour un glaucome bien contrôlé lors de l'inclusion.

# REVUES GÉNÉRALES

## Macula

Après l'IVT de l'implant intravitréen de dexaméthasone, la PIO moyenne était de  $11,5 \pm 3,6$  mmHg (5-22) dans l'œil injecté à 15 minutes, de  $14,7 \pm 3,1$  mmHg (9-20) à J7, de  $16,4 \pm 7,0$  mmHg (8-50) à M1, de  $19,3 \pm 7,9$  mmHg (9-45) à M2 et de  $13,5 \pm 3,1$  mmHg (9-21) à M4 (fig. 1).

Dans l'œil controlatéral, la PIO moyenne était de  $14 \pm 3,8$  mmHg (6-27) à 15 minutes, de  $13,7 \pm 3$  mmHg (8-20) à J7, de  $14,1 \pm 4,5$  mmHg (6-25) à M1, de  $14,3 \pm 4,1$  mmHg (6-25) à M2 ( $p = 0,002$ ) et de  $14,1 \pm 4$  mmHg (8-27) à M4. Ces résultats sont présentés dans le **tableau I**.

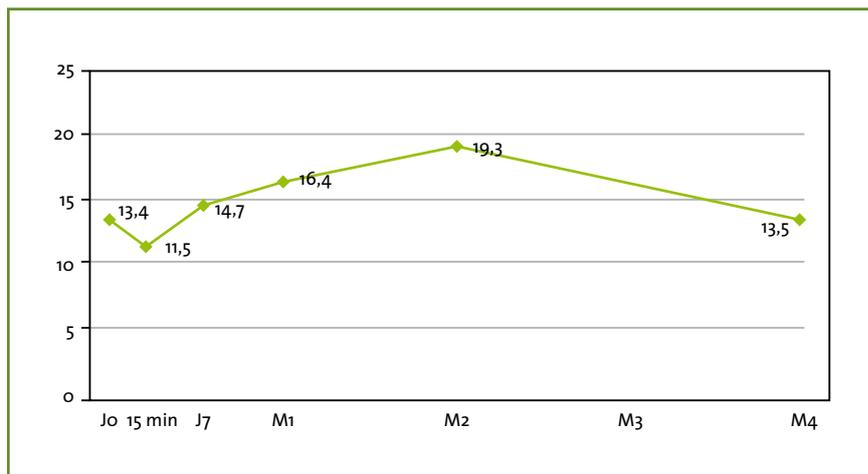
Ainsi, la PIO moyenne a baissé de 1,9 mmHg ( $p = 0,009$ ) entre J0 et 15 minutes après l'IVT. Quinze minutes après l'injection, 10 yeux sur 44 (22,7 %) avaient une PIO inférieure à 10 mmHg.

La PIO moyenne dans l'œil injecté a augmenté de 1,3 mmHg entre J0 et J7 ( $p = 0,04$ ), de 3 mmHg entre J0 et M1 ( $p = 0,01$ ), de 5,9 mmHg entre J0 et M2 ( $p = 0,003$ ) et de 0,1 mmHg entre J0 et M4 ( $p = 0,67$ ) (**tableau I**).

La PIO dans l'œil controlatéral était significativement inférieure à celle de l'œil injecté à M2 ( $p = 0,002$ ). Mais il n'était pas retrouvé de différence significative à J7 ( $p = 0,2$ ), à M1 ( $p = 0,06$ ) et à M4 ( $p = 0,3$ ) (**tableau I**).

Une PIO supérieure ou égale à 25 mmHg ou augmentée de 10 mmHg ou plus par rapport à la PIO initiale n'a été observée dans aucun œil 15 minutes après l'IVT, à J7 et à M4, mais a été observée dans 8,6 % des cas à M1, et dans 25 % des cas à M2. Une PIO supérieure ou égale à 35 mmHg a été observée dans un œil à M1 (PIO = 50 mmHg) et dans un œil à M2 (PIO = 45 mmHg). Ces résultats sont présentés dans la **figure 2**.

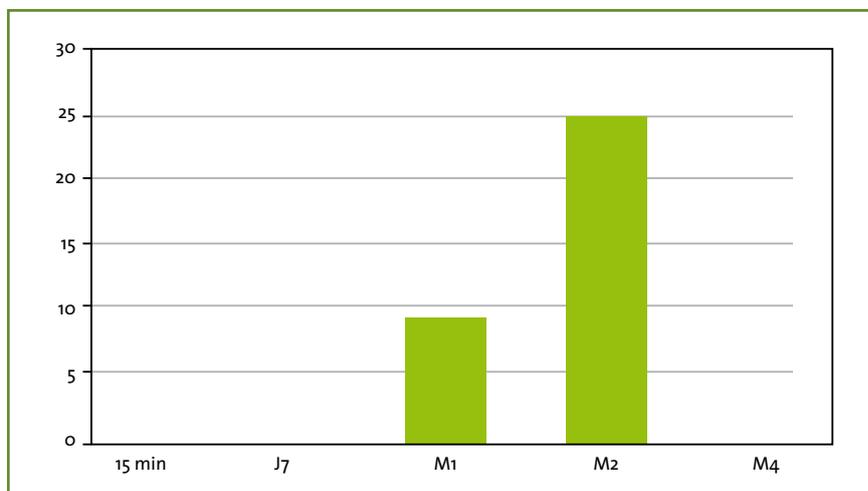
Au cours du suivi, 13 yeux sur 44 (29,5 %) ont nécessité la mise en place



**FIG. 1 :** Évolution de la pression intraoculaire moyenne (en mmHg) après injection intravitréenne d'implant de dexaméthasone à chaque visite de suivi (15 minutes, J7, M1, M2 et M4).

Mesure de PIO	PIO moyenne œil injecté	PIO moyenne œil controlatéral	p
Jo (avant IVT)	13,4 ± 2,5	13,7 ± 2,5	0,32
15 minutes	11,5 ± 3,6 ( $p = 0,009$ )*	14 ± 3,8	0,004
J7	14,7 ± 3,1 ( $p = 0,04$ )*	13,7 ± 3	0,2
M1	16,4 ± 7,0 ( $p = 0,01$ )*	14,1 ± 4,5	0,06
M2	19,3 ± 7,9 ( $p = 0,003$ )*	14,3 ± 4,1	0,002
M4	13,5 ± 3,1 ( $p = 0,67$ )*	14,1 ± 4	0,3

**TABLEAU I :** Valeurs de la pression intraoculaire moyenne dans l'œil injecté et dans l'œil controlatéral lors de la visite initiale (Jo) et à chaque visite de suivi (15 minutes, J7, M1, M2 et M4). \* Comparativement à la PIO moyenne initiale (Jo) de l'œil injecté.



**FIG. 2 :** Pourcentage d'yeux présentant une PIO  $\geq 25$  mmHg ou une élévation de la PIO  $\geq 10$  mmHg par rapport à la PIO initiale, à chaque visite de suivi (15 minutes, J7, M1, M2 et M4).

d'un traitement hypotonisant local, puisque nous avons décidé de traiter toute hypertonie supérieure à 21 mmHg.

Parmi les 12 yeux traités pour glaucome par mono ou bithérapie de collyres hypotonisants lors de l'inclusion, 7 (58,3 %) ont nécessité le rajout d'un collyre hypotonisant pour contrôler la PIO dans les suites de l'IVT. L'un de ces yeux a dû subir une chirurgie filtrante devant une hypertonie résistante au traitement médical maximal. Il s'agissait d'une patiente glaucomateuse traitée et bien équilibrée par une bithérapie de collyres hypotonisants avant l'IVT (PIO à J0 = 15 mmHg). Chez cette patiente, la PIO était montée à 50 mmHg à M1.

Parmi les 32 yeux non traités pour hypertonie oculaire ou glaucome lors de l'inclusion, 6 (18,7 %) ont nécessité l'introduction temporaire d'un collyre hypotonisant dans les suites de l'IVT.

## Discussion

Dans notre série de 44 yeux, après IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone, la PIO moyenne était significativement abaissée dans les suites immédiates de l'injection (15 minutes après l'injection), avec une baisse moyenne de 1,9 mmHg. Durant le suivi, la PIO moyenne était augmentée par rapport à la PIO initiale, modérément à J7, mais significativement à M1. C'est à M2 que la PIO moyenne était maximale. À M4, la PIO moyenne avait retrouvé des niveaux comparables à la PIO initiale. Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'étude GENEVA [4]. L'élévation de la PIO suit la pharmacocinétique de la libération du principe actif par l'implant de dexaméthasone. Cette élévation dose-dépendante semble réversible à ce stade.

D'après une méta-analyse récente portant sur la PIO après IVT de corticoïdes, une augmentation de la PIO de 10 mmHg

ou plus par rapport à la PIO initiale ou une PIO supérieure ou égale à 25 mmHg était retrouvée dans 15,3 % des cas (IC 95 %, 9,2–24,3) suivant une IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone de 0,7 mg [7]. Il n'y a pas de données, dans la littérature, concernant le délai de survenue de l'hypertonie oculaire après IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone. Néanmoins, l'élévation maximale de la PIO (pic de PIO) survient à 60 jours (2 mois) après l'injection, avec un retour de la PIO à son niveau initial dans les 6 mois [4, 8-10].

L'analyse de la littérature retrouve un délai de survenue du pic de PIO de 60 jours après IVT d'implant de dexaméthasone, et la normalisation de la PIO se fait dans les 6 mois suivant l'injection de l'implant [4]. Nos résultats sont comparables, puisque le pic de PIO est également mesuré à M2 (60 jours) dans notre série, avec un retour aux chiffres de PIO de départ à M4. La PIO s'accroît progressivement à partir de J7, pour atteindre un pic à 2 mois, avant de redescendre vers les valeurs initiales en 2 mois.

Le profil d'élévation de la PIO reste le même lors de la répétition des injections, avec un pic de PIO 2 mois après chaque nouvelle IVT et une normalisation en 6 mois [11]. De plus, la PIO moyenne reste en dessous de 19 mmHg.

Dans notre série, nous retrouvons une baisse significative de la PIO sur les mesures réalisées 15 minutes après l'injection. Cette baisse de la PIO est inattendue, car on s'attendrait plutôt à une élévation précoce due à l'injection d'un volume supplémentaire dans la cavité vitréenne. Les IVT d'anti-VEGF (d'un volume habituel de 50 µL) induisent fréquemment une élévation significative et transitoire de la PIO. La PIO est maximale dans les minutes qui suivent l'IVT, puis décroît progressivement pour se normaliser en 30 minutes [12]. La baisse de la PIO après IVT d'implant de dexaméthasone pourrait s'expliquer par une

légère issue de vitré par reflux à travers l'orifice scléral d'injection. De plus, le volume de l'implant est très faible, bien inférieur au volume d'une IVT d'anti-VEGF. En effet, l'implant se présente sous la forme d'une tige cylindrique de 0,46 mm de diamètre et de 6 mm de long, soit un volume de 1 µL. Ce faible volume pourrait expliquer l'absence de pic de PIO immédiatement après l'IVT.

Nos résultats sur la prise en charge de l'hypertonie cortico-induite après IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone rejoignent ceux de la littérature. La plupart des cas d'hypertonie sont bien contrôlés avec un traitement hypotonisant local seul [4]. Dans notre série, seul un œil sur 44 a dû subir une chirurgie filtrante.

Plusieurs facteurs de risque sont connus pour favoriser la survenue d'une hypertonie oculaire cortisonique. Ce sont le jeune âge ( $\leq 45$  ans), la myopie forte, le glaucome préexistant, les antécédents familiaux de glaucome, le diabète de type 1, une hypertonie oculaire modérée, les connectivites [13]. Des études portant sur la triamcinolone ont montré d'autres facteurs de risque, comme un tonus oculaire supérieur ou égal à 15 mmHg pour des volumes injectés importants, un antécédent d'hypertonie oculaire secondaire à une IVT de corticoïdes, une dose élevée de corticoïdes, le type de corticoïdes utilisés [7, 13]. Les statuts cristalliniens (phaque ou pseudophaque) et vitréens (vitrectomisé ou non) n'ont pas été retrouvés comme des facteurs de risque d'hypertonie oculaire secondaire à une IVT de corticoïdes.

Dans notre population de 44 yeux, 12 yeux (soit 27,3 %) avaient soit un glaucome équilibré soit une hypertonie oculaire préexistante. Ceci confirme la forte prévalence du glaucome et de l'hypertonie chez les patients atteints d'OVCR ou d'OBVR et souligne la nécessité de surveiller régulièrement la

## REVUES GÉNÉRALES

### Macula

PIO de tous les patients atteints de ces affections, *a fortiori* si une IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone a été pratiquée. Il n'est pas rare de découvrir à cette occasion une hypertension sur ces yeux ou les yeux adelphees. À noter qu'il existe de façon quasi constante une baisse notable de la PIO des yeux porteurs d'OVCR ou d'OBVR [14]. Cette diminution est transitoire. Elle dure quelques mois et peut être trompeuse. Dans notre étude, les patients traités pour glaucome ont nécessité le rajout d'un collyre hypotonisant dans 58,3 % des cas au cours du suivi (7 yeux sur 12), confirmant le risque majoré d'hypertonie cortico-induite dans cette population. C'est également dans ce groupe que se trouve le seul cas ayant nécessité une chirurgie filtrante.

Notre étude présente certaines limites. Notre effectif est faible (44 yeux), pouvant biaiser les résultats. De plus, notre étude a éliminé les sujets très jeunes (moins de 18 ans) et les myopes forts (de plus de -6 dioptries) qui sont de forts répondants à la dexaméthasone.

### Conclusion

L'hypertonie oculaire après IVT d'implant intravitréen de dexaméthasone est une complication réelle chez certains patients nécessitant une surveillance particulière pour un dépistage et une prise en charge précoce. Il semble raisonnable d'effectuer des mesures de contrôle de la PIO à M1 et M2. Une mesure de la PIO devrait également être réalisée à chaque visite d'évaluation de l'efficacité (à 4 et 6 mois, par exemple). Une attention particulière devrait être portée aux sujets à risque, tels que les patients glaucomateux, chez qui le risque d'hypertonie est très largement majoré. Une mesure de la PIO dans les suites immédiates de l'injection et dans les jours qui suivent (1 semaine) ne semble pas indiquée de façon systématique.

### POINTS FORTS

- ↳ L'hypertonie oculaire après IVT de corticoïdes est une complication réelle, imposant une surveillance spécifique.
- ↳ Cette complication est néanmoins nettement moins fréquente et beaucoup mieux contrôlée après IVT d'implant de dexaméthasone qu'après IVT de triamcinolone.
- ↳ Le pic d'hypertonie intraoculaire après IVT d'implant de dexaméthasone survient à M2. La PIO se normalise à M4.
- ↳ Un contrôle systématique de la PIO peut être proposé à M1 et M2.
- ↳ Certaines situations cliniques présentent un risque augmenté d'hypertonie après IVT d'implant de dexaméthasone, comme les antécédents de glaucome, nécessitant une attention particulière et un suivi renforcé.

### Bibliographie

1. ROGERS S, MCINTOSH RL, CHEUNG N *et al.* The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 2010;117:313-319.
2. REHAK J, REHAK M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities. *Curr Eye Res*, 2008;33:111-131.
3. CAMPOCHIARO PA, HAFIZ G, SHAH SM *et al.* Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther*, 2008;16:791-799.
4. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al.* Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010;117:1134-1146.
5. RHEE DJ, PECK RE, BELMONT J *et al.* Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*, 2006;90:999-1003.
6. GOLDSTEIN DA, GODFREY DG, HALL A *et al.* Intraocular pressure in patients with uveitis treated with fluocinolone acetonide implants. *Arch Ophthalmol*, 2007;125:1478-1485.
7. KIDDEE W, TROPE GE, SHENG L *et al.* Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2013;58:291-310.
8. BOYER DS, FABER D, GUPTA S *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011;31:915-923.
9. HALLER JA, DUGEL P, WEINBERG DV *et al.* 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;29:46-51.
10. HALLER JA, KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS *et al.* Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:289-296.
11. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011;118:2453-2460.
12. KIM JE, MANTRAVADI AV, HUR EY *et al.* Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol*, 2008;146:930-934.
13. CLARK AF. Basic sciences in clinical glaucoma: steroids, ocular hypertension, and glaucoma. *J Glaucoma*, 1995;4:354-369.
14. HAYREH SS, ZIMMERMAN MB, BERI M *et al.* Intraocular pressure abnormalities associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2004;111:133-141.

G. Mimoun a déclaré intervenir lors de conférences pour les laboratoires Novartis, Bayer, Allergan.