

I Revues générales

Risque d'hypertonie après IVT : que nous apprennent les recommandations ?

RÉSUMÉ : Les molécules administrées en injections intravitréennes (IVT) sont représentées par les corticoïdes et les anti-VEGF. L'avènement de ces molécules a révolutionné le pronostic fonctionnel de plusieurs pathologies rétinienne.

Cependant, elles peuvent entraîner une hypertonie oculaire (HTO) immédiate (anti-VEGF) ou retardée (anti-VEGF et corticoïdes). Le risque d'HTO immédiate après IVT d'anti-VEGF est évalué à 3 à 12 % des patients avec un effet cumulatif des IVT. Le risque d'HTO retardée > 25 mmHg après injection d'un implant de dexaméthasone est, selon les pathologies traitées, de 11 à 32 % à 3 ans. Ces HTO sont réversibles après l'introduction ou l'intensification d'un traitement hypotonisant, et moins de 1 % sont réfractaires et nécessitent le recours à la chirurgie filtrante.

Les patients glaucomateux représentent une population à risque : un bilan doit être réalisé (imagerie des fibres et champ visuel). Une HTO et un glaucome mal contrôlés ou avec menace du point de fixation sont des contre-indications à l'injection d'un implant de dexaméthasone. Après une première IVT de corticoïde, le rythme de surveillance de PIO est recommandé entre 1 et 2 mois après l'IVT (et 8^e jour en présence de facteur de risque), puis tous les 2 mois après chaque IVT ultérieure.



E. BRUYÈRE

Centre Ophtalmologique Point Vision
Rétine, PARIS,
Centre Hospitalier Intercommunal,
CRÉTEIL.

L'avènement des injections intravitréennes (IVT) a révolutionné le pronostic de nombreuses maladies en rétinie médicale, notamment la dégénérescence maculaire liée l'âge (DMLA). D'autres pathologies telles que le diabète ou les occlusions veineuses nécessitent des IVT répétées au long cours.

En France, les deux classes thérapeutiques de médicaments injectés par voie intravitréenne sont représentées par les anti-VEGF (*anti-Vascular Endothelial Growth Factor*) et les corticoïdes. Parmi les molécules d'anti-VEGF, le ranibizumab et l'aflibercept représentent les deux molécules ayant l'AMM pour la DMLA, l'œdème maculaire diabétique (OMD) ou secondaire aux occlusions veineuses (OVR). L'utilisation du bévécizumab est soumise à une RTU, encadrée par une législation stricte.

Concernant les corticoïdes, l'implant de dexaméthasone (DEX) 700 µg à libération prolongée représente la molécule ayant l'AMM pour l'OMD, les OVR et les uvéites postérieures non infectieuses. Les implants d'acétonide de fluocinolone ne sont pas encore utilisés en France, bien qu'ils aient une AMM européenne dans l'OMD. Les IVT d'acétonide de triamcinolone ont été abandonnées en France, source d'effets indésirables.

L'hypertonie oculaire (HTO) corticoïde induite par l'utilisation des corticoïdes topiques est connue depuis longtemps [1], et cet effet indésirable demeure présent avec leur utilisation par voie intravitréenne. Aussi, la réalisation d'IVT répétées d'anti-VEGF pourrait conduire à une HTO. Ainsi, la SFG-SFO a récemment proposé un rapport et des recommandations [2] sur

le risque et la conduite à tenir face à une HTO après IVT dont nous allons résumer les grandes lignes dans cet article.

L'HTO post-IVT est-elle fréquente ? Quels en sont les mécanismes ?

Plusieurs mécanismes sont présents dans les HTO secondaires aux IVT : **l'HTO immédiate** et **l'HTO retardée**. L'HTO immédiate est volume dépendante : elle est secondaire au volume injecté dans le globe oculaire. L'HTO retardée est multifactorielle et son mécanisme dépend de la classe thérapeutique.

>>> Corticoïdes

Les IVT d'implant de DEX ne sont pas suivies d'HTO immédiate [3] mais à risque d'HTO retardée. Elle serait la conséquence d'une augmentation de la résistance trabéculaire à l'évacuation d'humeur aqueuse. Les premières données sur l'HTO corticoïde concernaient les corticoïdes topiques et ont montré que 30 % des patients sous corticostéroïdes topiques étaient répondeurs : 2/3 de faibles répondeurs (< +6 mmHg), 1/3 de répondeurs modérés (entre +6 et +15 mmHg) et 5 % de hauts répondeurs (> +15 mmHg) [4]. Ce risque dépend de la dose, de la molécule utilisée et du statut pressionnel initial. L'HTO est réversible à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas.

Concernant les IVT d'implant de DEX, les études pivotales MEAD et GENEVA retrouvent une HTO > 25 mmHg dans 16 % des patients à 1 an et 32 % à 3 ans [5, 6]. En vraie vie, l'étude SAFODEX montre une meilleure tolérance de l'implant de DEX avec 11 % de PIO > 25 mmHg [7]. L'implant de DEX représente la molécule avec le risque d'HTO le plus faible comparé aux autres corticoïdes en IVT (implant DEX < acétonide de triamcinolone < acétonide de fluocinolone). L'HTO est rencontrée majoritairement au cours des 3 premières IVT et l'effet cumulatif des IVT de DEX n'a pas été retrouvé.

>>> Anti-VEGF

Le risque d'HTO immédiate concerne 2/3 des patients avec un pic pressionnel moyen à 45 mmHg, résolutif en 45 min [8, 9]. L'HTO retardée est plus rare (3 à 12 % des patients pour une moyenne de 6 à 20 IVT) : elle apparaît le plus souvent après la première année de traitement, avec un effet cumulatif [10]. Une asymétrie pressionnelle > 3 mmHg après une IVT d'anti-VEGF sur 3 visites consécutives est un facteur prédictif fort d'HTO retardée.

Le mécanisme est plurifactoriel (inflammatoire, pharmacologique, fibrose trabéculaire voire encrassement du trabéculum par les débris de silicone contenus dans la seringue).

L'HTO post-IVT est-elle difficile à traiter ?

Concernant les implants de DEX, l'HTO peut apparaître entre le 8^e jour et 3 mois après l'IVT [4, 11]. Elle est en général réversible après le 3^e mois [5, 6].

Dans l'étude SAFODEX [7], parmi les 120 patients ayant présenté une HTO, 1/3 ont nécessité l'ajout ou l'intensification d'un traitement hypotonisant. Un traitement topique seul était suffisant chez 97 % des patients. Seulement 0,7 % étaient réfractaires à un traitement médicamenteux et ont nécessité une chirurgie filtrante.

Quels sont les patients à risque ? Quelles sont les contre-indications pressionnelles aux IVT de corticoïdes ?

Les principaux facteurs de risques identifiés d'HTO retardée après une IVT de corticoïdes sont : antécédent personnel ou familial de glaucome, glaucome traité par bithérapie ou plus, PIO basale > 15 mmHg, âge élevé, myopie forte, contexte uvéitique ou OVR par rapport aux OMD. Concernant

les anti-VEGF, le risque d'HTO immédiate est augmenté avec le volume injecté et l'âge élevé. L'antécédent de glaucome augmente le risque d'HTO immédiate et retardée.

Ainsi, avant l'administration d'IVT, il est important de connaître le statut pressionnel initial, d'identifier les patients à risque et, en cas de glaucome, d'hypertonie initiale ou d'antécédent d'HTO post-IVT, d'établir un bilan complet (imagerie des fibres et champ visuel).

L'HTO et le glaucome ne constituent pas des contre-indications formelles à la réalisation d'IVT d'implant de DEX. Cependant, l'IVT de DEX est contre-indiquée lorsque l'HTO est mal contrôlée, lorsqu'il s'agit d'un glaucome évolutif mal contrôlé ou avec menace du point de fixation. En cas d'HTO secondaire antérieure aux corticoïdes, les IVT d'implant de DEX doivent être évitées chez les patients fortement répondeurs. Mais chez les patients faiblement ou modérément répondeurs et avec une PIO contrôlée, l'implant de DEX peut être réinjecté avec un traitement prophylactique et un bilan (imagerie des fibres et champ visuel).

En cas de glaucome traité par bithérapie ou plus, l'implant de DEX n'est pas contre-indiqué mais le patient devra être prévenu (consentement oral et écrit) du risque majoré d'HTO et de recours à une chirurgie filtrante. Chez ces patients, les IVT d'anti-VEGF devront être proposées en première intention en l'absence de contre-indication.

L'implant d'acétonide de fluocinolone est contre-indiqué devant tout antécédent de glaucome.

Comment surveiller les patients ?

Concernant les IVT d'implant de DEX, le pic pressionnel se situe à 2 mois après l'IVT. Ainsi, après avoir identifié les

Revue générale

patients à risque, il est recommandé de contrôler la PIO 1 à 2 mois suivant la première injection d'un implant de DEX, puis 2 mois après chaque IVT ultérieures [11-13]. Pour les patients à risque, un contrôle 8 jours après l'IVT est également préconisé.

Pour les implants d'acétonide de fluocinolone, la surveillance recommandée est trimestrielle et doit se poursuivre au-delà d'un an (1/3 des HTO surviennent au cours de la 2^e et 3^e année après traitement).

Concernant les anti-VEGF, la surveillance pressionnelle doit être réalisée lors de chaque visite de contrôle au rythme de la pathologie rétinienne.

Il est difficile de prédire l'HTO post-corticoides, et les tests de provocation aux corticoïdes topiques ne sont pas recommandés en pratique courante car peu spécifiques de la réponse trabéculaire après IVT [14]. Cependant, la notion d'HTO après l'instillation d'un collyre corticoïde représente un élément à prendre en considération et doit faire discuter l'alternative thérapeutique des anti-VEGF.

Quelle est la conduite à tenir devant une HTO post-IVT ?

Après une IVT d'un implant de DEX, la SFG-SFO propose une conduite à tenir en fonction de l'importance de l'hypertonie et de la présence de facteurs de risque [2]. Ces recommandations générales peuvent être adaptées à chaque cas en fonction de l'atteinte glaucomateuse et de l'importance des facteurs de risque associés (fig. 1).

>>> Pour une HTO comprise entre 21 et 25 mmHg (patients faiblement répondeurs) : un bilan comprenant l'imagerie des fibres et un champ visuel devra être réalisé dans les 6 à 12 mois suivant l'injection. S'il n'existe pas de facteur de risque identifié ou d'antécédent de

POINTS FORTS

- Il existe deux types d'hypertonie après IVT : l'hypertonie immédiate (concernant les anti-VEGF) et l'hypertonie retardée (concernant les anti-VEGF mais majoritairement les IVT de corticoïdes).
- Le risque d'HTO retardée > 25 mmHg après injection d'un implant de dexaméthasone est évalué entre 11 et 32 % à 3 ans, et nécessite le recours à une chirurgie filtrante dans moins de 1 % des cas.
- Les patients à risque doivent être identifiés : antécédent de glaucome, hypertonie initiale, antécédent d'HTO cortico-induite. Un bilan complémentaire initial et au cours du suivi doit être réalisé chez ces patients (imagerie des fibres et champ visuel).
- Quelle que soit la molécule utilisée, une surveillance pressionnelle est recommandée, dont la fréquence varie en fonction de la molécule, des risques identifiés et des valeurs de PIO au cours du suivi.

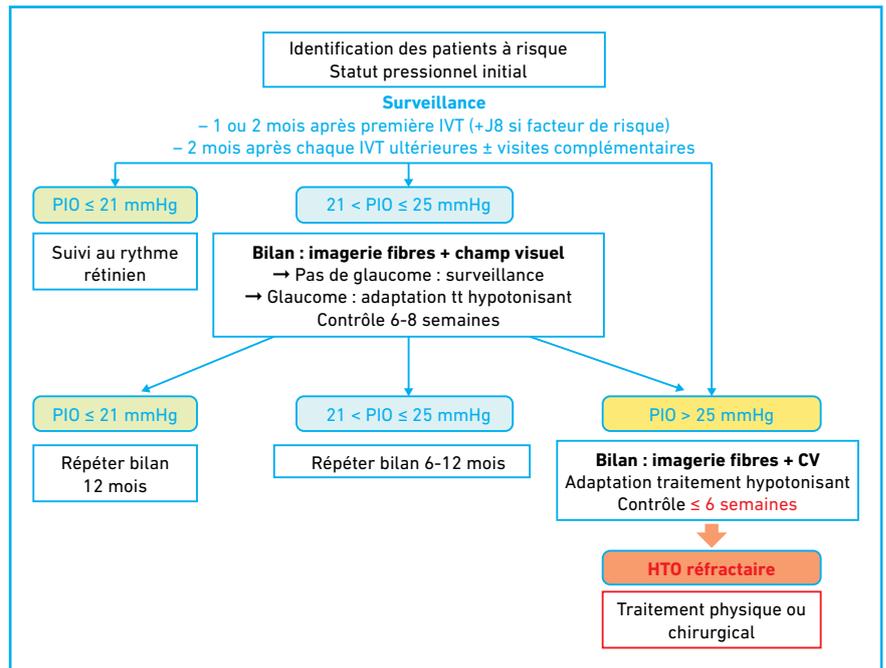


Fig. 1 : Prise en charge de l'hypertonie après IVT d'implant de dexaméthasone d'après les recommandations de la SFG-SFO (d'après [2]).

glaucome, une surveillance simple peut être proposée. Dans les autres cas, l'introduction ou la majoration d'un traitement hypotonisant est nécessaire (en privilégiant les molécules inhibant la sécrétion d'humeur aqueuse).

Un contrôle PIO entre 6 et 8 semaines est recommandé dans tous les cas. Si au décours de ce contrôle la PIO s'est normalisée, un nouveau bilan (imagerie des fibres et champ visuel) devra être répété à 12 mois. Si l'HTO demeure, mais

toujours ≤ 25 mmHg, le bilan devra être répété entre 6 et 12 mois. Par contre, si l'HTO s'est majorée > 25 mmHg, l'introduction ou intensification (selon le cas de figure précédent) d'un traitement hypotonisant est recommandée avec un suivi pressionnel rapproché (≤ 6 semaines).

>>> Pour les HTO > 25 mmHg : un bilan (imagerie des fibres et champ visuel), un traitement hypotonisant et un suivi pressionnel ≤ 6 semaines sont recommandés. Chez les patients hauts répondeurs, un traitement oral par acétazolamide peut être proposé, en l'absence de contre-indication, en association avec le traitement topique.

Puis, en cas d'HTO réfractaire au traitement médicamenteux, un traitement physique (trabéculoplastie au laser) voire chirurgical doivent être considérés. Une vitrectomie transconjonctivale avec retrait de l'implant est indiquée si le relargage de corticoïdes et toujours actif (< 3 mois), sinon, une chirurgie filtrante est proposée en dernière intention.

Comment prévenir l'HTO post-IVT ?

>>> Anti-VEGF

La prévention de l'apparition d'HTO après IVT d'anti-VEGF concerne l'hypertonie immédiate. Un traitement prophylactique est indiqué chez les patients à risque, c'est-à-dire les patients présentant un glaucome modéré ou avancé.

Parmi les traitement hypotonisants, les traitements proposés sont : l'apraclo-nidine 1 %, ou la combinaison fixe timolol-dorzolamide instillés 2 h avant l'IVT [9]. La combinaison fixe timolol-brimonidine a également fait preuve de son efficacité administrée 2 à 24 h avant l'IVT [9, 15].

>>> Corticoïdes

Concernant la prévention de l'HTO retardée au corticoïde, un traitement prophylactique est proposé en présence d'antécédent d'HTO post-IVT chez les patients répondeurs faibles à modérés. Le traitement sera poursuivi pendant une durée de 3 mois après l'IVT d'implant de DEX. Il sera adapté en fonction de la sévérité de l'HTO précédente (mono ou bithérapie).

En l'absence d'HTO cortisonique, aucun traitement prophylactique de l'HTO retardée n'est recommandé.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMALY MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure and fluid dynamics. II. the effect of dexamethasone in the glaucomatous eye. *Arch Ophthalmol*, 1963;70:492-499.
- POLI M, DENIS P, DOT C *et al.* [Ocular hypertension after intravitreal injection: Screening and management]. *J Fr Ophthalmol*, 2017;40:77-82.
- ALAGÖZ N, ALAGÖZ C, YILMAZ I *et al.* Immediate intraocular pressure changes following intravitreal dexamethasone implant. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016;32:44-49.
- RAZEGHINEJAD MR, KATZ LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*, 2012;47:66-80.
- BOYER DS, YOON YH, BELFORT R *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
- 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.
- MALCLÈS A, DOT C, VOIRIN N *et al.* Safety of intravitreal dexamethasone implant (ozurdex): the SAFODEX study. incidence and risk factors of ocular hypertension. *Retina*, 2017;37:1352-1359.
- BAKRI SJ, PULIDO JS, MCCANNEL CA *et al.* Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye (Lond)*, 2009;23:181-185.
- EL CHEHAB H, LE CORRE A, GIRAUD JM *et al.* [Efficacy of prophylactic treatment of intraocular pressure spikes due to intravitreal injections]. *J Fr Ophthalmol*, 2012;35:614-621.
- AGARD E, ELCHEHAB H, RACT-MADOUX G *et al.* Repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections can induce iatrogenic ocular hypertension, especially in patients with open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*, 2015;50:127-131.
- DOT C, EL CHEHAB H, RUSSO A *et al.* [Ocular hypertension after intravitreal steroid injections: Clinical update as of 2015]. *J Fr Ophthalmol*, 2015;38:656-664.
- KIDDEE W, TROPE GE, SHENG L *et al.* Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2013;58:291-310.
- GOÑI FJ, STALMANS I, DENIS P *et al.* Elevated intraocular pressure after intravitreal steroid injection in diabetic macular edema: monitoring and management. *Ophthalmol Ther*, 2016;5:47-61.
- BREUSEGEM C, VANDEWALLE E, VAN CALSTER J *et al.* Predictive value of a topical dexamethasone provocative test before intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009;50:573-576.
- THEOULAKIS PE, LEPIDAS J, PETROPOULOS IK *et al.* Effect of brimonidine/timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2010;227:280-284.

L'auteure déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.