

I Revues générales

Endophtalmie et anti-VEGF : mise au point

RÉSUMÉ : L'endophtalmie est un effet indésirable oculaire grave, pouvant être observée dans les suites d'injections intravitréennes (IVT). Ce tableau peut-être confondu initialement avec celui d'un syndrome inflammatoire post-injections, et son incidence se situe entre 0,019 et 0,067 % d'après la littérature ces dernières années. Il est à noter que les germes impliqués dans l'endophtalmie sont ceux classiquement retrouvés dans la flore conjonctivale.

De nombreuses données issues des études cliniques, d'études rétrospectives ou d'analyses de bases de données apportent des informations sur le risque d'endophtalmie. Cet article fait la synthèse de ces données et de la survenue des endophtalmies post-injections intravitréennes : leur incidence, les causes et comment réduire ce risque.



C. DOT^{1, 2}, F. MATONTI^{3, 4}

¹ HIA Desgenettes, LYON,

² École du Val de Grâce, PARIS,

³ Centre Monticelli-Paradis, MARSEILLE,

⁴ Aix-Marseille Université, CNRS, INT, MARSEILLE.

Les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont transformé la prise en charge des patients atteints de rétinopathies comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'œdème maculaire du diabétique (OMD) et les occlusions veineuses rétiniennes (OVR). Le recul dont nous bénéficions sur l'utilisation des anti-VEGF depuis 2007 sous AMM nous permet de faire le point sur un effet indésirable oculaire grave, l'endophtalmie, et sur les mesures à prendre pour réduire ce risque en pratique courante. L'endophtalmie est la complication la plus redoutée par les ophtalmologistes. Néanmoins, il est important de distinguer endophtalmie et syndromes inflammatoires post-IVT, complications qui se ressemblent beaucoup mais dont la prise en charge et le pronostic sont très différents.

Si une endophtalmie se présente sous le tableau d'une inflammation intra-oculaire, elle est une réelle infection intraoculaire impliquant un agent pathogène (endophtalmie prouvée lorsque la culture est positive). Elle est causée par l'inoculation d'un germe durant l'injection, liée à un manque de stérilité lors de la procédure d'injection par contamination des aiguilles. Elle apparaît en moyenne 2,5 jours après l'IVT (1-6 jours) et est caractérisée par une douleur importante, une baisse de la vision, une

réaction inflammatoire sévère du segment antérieur (présence de fibrine et hypopion) et une hyalite. Le pronostic de l'endophtalmie infectieuse est mauvais, le pronostic visuel est engagé. Sa prise en charge est une urgence et repose sur l'utilisation d'antibiotiques administrés par injection intravitréenne associés à des corticoïdes locaux.

Le syndrome inflammatoire post-IVT, encore appelé "endophtalmie stérile" ou "pseudo-endophtalmie", est une réaction inflammatoire stérile de la chambre antérieure ou du vitré par réaction immunitaire ou toxique. Elle apparaît entre un jour et une semaine après l'IVT, et est caractérisée par un trouble de la vision et une inflammation du segment antérieur plus importante qu'au niveau du segment postérieur. Une petite douleur peut être ressentie par le patient. À la différence de l'endophtalmie infectieuse, le pronostic du syndrome inflammatoire post-IVT est bien meilleur, une amélioration rapide des symptômes étant observée sous traitement local par corticoïdes [1]. Le diagnostic différentiel en urgence est parfois difficile, surtout en l'absence d'échographie B. La règle est de considérer un syndrome inflammatoire post-IVT comme une endophtalmie jusqu'à preuve du contraire. Le traitement en urgence est alors justement instauré.

Il est intéressant de noter que certaines publications retiennent dans leurs analyses la décision de traiter comme un diagnostic d'endophtalmie présumée, cela fait sans doute surestimer la part réelle des endophtalmies infectieuses.

Épidémiologie de l'endophtalmie

L'incidence de l'endophtalmie se situe entre 0,019 et 0,067 % d'après la littérature récente (**tableau I**) [2-6]. Dans une méta-analyse publiée en 2014 sur 45 études, dont 28 rétrospectives et 17 prospectives, les auteurs ont recensé un total de 350 535 IVT d'anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab et aflibercept) avec un taux global d'endophtalmie de 0,056 %. Chaque étude retenue dans la méta-analyse comprenait un minimum de 100 IVT [2]. Ces données ont été confirmées par des données de vraie vie récentes [3-5].

En 2016, l'analyse rétrospective de 5 centres ophtalmologiques américains, dénombrant 503 890 IVT d'anti-VEGF réalisées entre 2009 et 2013, mettait en évidence 183 cas d'endophtalmies présumées. Le taux d'endophtalmie était du même ordre de grandeur que dans la méta-analyse, avec les trois molécules utilisées dans ces centres (0,035 %, 0,035 % et 0,039 % avec aflibercept, ranibizumab et bevacizumab respectivement) [3]. En France, une étude rétrospective réalisée dans 25 centres entre 2008 et 2013 a montré un taux d'endophtalmie de 0,021 % sur les 316 576 IVT d'anti-VEGF ou de corticoïdes réalisées [4].

Récemment, une analyse rétrospective du registre "*Fight Retinal Blindness!*" (FRB) sur la période de 2006 à 2016 a montré une incidence d'endophtalmie de 0,02 % sur 88 150 injections d'anti-VEGF. Cette analyse a également mis en évidence que le taux cumulé d'endophtalmie croît avec l'augmentation du nombre d'IVT réalisées par paliers de 10 mais, de manière rassurante, elle a mon-

Étude	Molécule	Nombre d'IVT	Taux d'endophtalmie
[2]	Aflibercept Ranibizumab Bevacizumab	350 535	0,056 %
[3]	Aflibercept Ranibizumab Bevacizumab	503 890	0,035 % 0,035 % 0,039 %
[4]	Ranibizumab Bevacizumab Triamcinolone acétonide Dexaméthasone	316 576	0,021 %
[5]	Aflibercept Ranibizumab	23 425 54 776	0,021 % 0,020 %
[6]	Aflibercept Ranibizumab Dexaméthasone	392 176 1 285 034 60 730	0,024 % 0,019 % 0,067 %

Tableau I : Incidence d'endophtalmie dans les études de vraie vie et méta-analyses [2-6].

tré que le risque d'endophtalmie n'augmente pas significativement à chaque injection successive [5].

L'ensemble de ces résultats montre que l'incidence d'endophtalmie avec les anti-VEGF tend à décroître pour atteindre un taux inférieur à 0,07 % ces dernières années. Comme rappelé ci-dessus, il faut encore considérer la méthodologie de chaque publication pour interpréter ces chiffres, et différencier l'endophtalmie prouvée de l'endophtalmie présumée regroupant alors endophtalmie à culture positive, négative, intention de traiter dans le doute et certaines inflammations.

La flore en cause dans l'endophtalmie

La flore conjonctivale a un rôle de barrière anti-infectieuse, et une déstabilisation de son équilibre peut permettre à des bactéries virulentes de proliférer. En 1995, une étude sur la flore bactérienne oculaire a montré que les micro-organismes isolés à partir de 46 090 prélèvements conjonctivaux étaient majoritairement des cocci à Gram positif : 36,1 % de streptocoques et 35,6 % de staphylocoques dorés. Elle a montré que cette flore est également composée de bacilles à Gram négatif (24 %), de cocci

à Gram négatif (4 %) et de bacilles à Gram positif (1 %) [7]. Les germes retrouvés sur les prélèvements bactériologiques au cours d'endophtalmie sont le plus souvent des germes de la flore conjonctivale normale. Ils sont inoculés en intravitréen au cours de l'injection ou en postopératoire précoce.

Dans la méta-analyse publiée en 2014, les organismes les plus communément isolés étaient le staphylocoque à coagulase négative (38,24 %) et le streptocoque (29,41 %). De plus, les patients qui avaient développé des endophtalmies post-IVT causées par une infection par streptocoque étaient de plus mauvais pronostic, ils présentaient des acuités visuelles inférieures [2]. D'autres études récentes ont également montré que ces deux organismes étaient les organismes les plus fréquemment en cause lors de la survenue d'endophtalmie [3-4].

Existe-t-il des différences entre les molécules ?

Dans les études cliniques, les taux d'endophtalmie étaient comparables entre les molécules anti-VEGF. Dans l'étude MARINA, on retrouvait avec le ranibizumab un taux de 0,05 % à 0,1 % et dans l'étude ANCHOR un taux de 0,02 % à

I Revues générales

0,05 % [8-9]. Les études VIEW montraient quant à elles des taux d'endophtalmie équivalents entre ranibizumab et aflibercept (0,06 %) [10]. Dans des études de vraie vie, l'incidence d'endophtalmie a été comparée selon les molécules utilisées et leur conditionnement. Plusieurs études à large effectif ont montré l'absence de différence entre les anti-VEGF administrés. L'analyse du registre FRB montrait un taux d'endophtalmie de 0,021 % après IVT d'aflibercept et de 0,020 % après IVT de ranibizumab [5]. L'étude rétrospective de 5 centres américains n'a pas non plus mis en évidence de différence de taux d'endophtalmie entre aflibercept (0,035 %), bevacizumab (0,039 %) et ranibizumab (0,035 %) [3].

Une étude de cohorte rétrospective aux États-Unis et au Japon montrait, chez des patients injectés avec ranibizumab, une incidence d'endophtalmie semblable que la molécule soit conditionnée en seringue pré-remplie (54 585 IVT) ou en flacon (131 808 IVT) (0,02 % et 0,03 % respectivement ; odds ratio 1,45 ; IC 95 % : 0,76-2,75 ; $p = 0,257$) [11]. L'analyse d'un registre suédois publiée en 2016 montrait un taux d'endophtalmie de 0,031 % après administration de ranibizumab conditionné en seringue pré-remplie (13 053 IVT) et un taux d'endophtalmie de 0,04 % après administration d'aflibercept conditionné en flacon (34 676 IVT) [12].

Ainsi, ces études ne montrent pas de différence entre les molécules. Récemment, une analyse française de base de données médico-administratives SNIIRAM (Système national d'information inter-régime de l'Assurance maladie) mettait en évidence un taux d'endophtalmie global tout produit confondu de 0,0245 % (soit 1 cas pour 4 082 IVT), se situant dans la fourchette basse retrouvée dans la littérature. Dans cette étude, l'utilisation de la seringue pré-remplie d'anti-VEGF était associée à un moindre risque d'endophtalmie. Néanmoins, les auteurs rappellent dans leur conclusion qu'un lien de cause à effet ne peut être

établi étant donné les biais inhérents à ce type d'étude (absence de confirmation de culture positive dans 40 % des cas, absence d'information sur un éventuel effet centre, absence de donnée sur les conditions d'injection, switchs non renseignés, etc.) [6].

Les IVT bilatérales réalisées le même jour présentent-elles plus de risque ?

Lors d'une pathologie rétinienne bilatérale, la prise en charge alourdit le fardeau thérapeutique pour les patients, d'autant plus si les injections pour les 2 yeux sont dissociées. Certains d'entre eux préfèrent alors recevoir les deux injections intravitréennes le même jour. On peut s'interroger dans ce cas-là sur l'augmentation du risque d'endophtalmie de cette pratique. Une étude publiée en 2017 a comparé les taux d'endophtalmie après la réalisation d'IVT d'anti-VEGF (aflibercept et ranibizumab) unilatérales et bilatérales. Les auteurs ont réalisé une analyse rétrospective sur une période allant de janvier 2011 à mars 2016 dans un centre espagnol. Sur les 8 172 IVT recensées, 6 560 étaient unilatérales et 1 612 étaient bilatérales. Le taux d'endophtalmie était de 0,015 % avec les IVT unilatérales et aucune endophtalmie n'a été détectée avec les IVT bilatérales [13].

De la même manière, une étude publiée en 2018 a évalué le taux d'endophtalmie après IVT d'anti-VEGF entre 2012 et 2017 dans un centre américain. Sur les 101 932 IVT bilatérales réalisées, aucun cas d'endophtalmie n'a été recensé. Sur des séries de patients injectés de façon bilatérale et ayant présenté une endophtalmie, il n'a pas été rapporté à notre connaissance de cas d'endophtalmie bilatérale [14]. Un cas d'endophtalmie unilatérale à staphylocoque a cependant été publié dans le *JFO* après une procédure bilatérale [15].

D'après la mise à jour des recommandations d'injections intravitréennes faites

par EURETINA en 2018, la majorité des patients préfèrent recevoir des IVT bilatérales le même jour. D'après une étude américaine, 46 % des ophtalmologistes répondant réalisaient des IVT bilatérales le même jour. Compte-tenu de la littérature actuelle, la réalisation d'IVT bilatérales le même jour semble être une procédure courante. Les recommandations d'EURETINA 2018 préconisent de traiter chaque œil de manière séquentielle et de ne pas réutiliser le matériel (faire une nouvelle procédure complète par injection) [16].

Ces études confirment donc le fait que réaliser les IVT bilatérales le même jour, avec aflibercept ou ranibizumab, ne présente pas plus de risque de survenue d'endophtalmie que la réalisation d'IVT unilatérales, lorsque l'on respecte les bonnes pratiques d'injection.

Comment réduire le risque d'endophtalmie : les bonnes pratiques d'IVT

Les bonnes pratiques des injections intravitréennes ont été résumées par l'Afssaps en 2011, notamment pour limiter la survenue d'endophtalmie, et sont les suivantes [17] :

- le (la) patient(e) ne doit pas se maquiller le visage le jour de l'intervention ;
- l'IVT est contre-indiquée en présence de toute infection oculaire ou péri-oculaire et doit être évitée, sauf urgence, en cas d'infection extra-oculaire. L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée ;
- en cas d'injection bilatérale, l'ensemble du matériel doit être renouvelé pour chaque œil ;
- l'IVT est réalisée soit au bloc opératoire, soit dans une salle dédiée présentant des caractéristiques définies ;
- la surface de la peau péri-oculaire doit être nettoyée avec de la povidone iodée, rincée avec du sérum physiologique et séchée avec des compresses stériles ;
- les paupières et les cils sont badigeonnés avec de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5 %, qui est ensuite ins-

POINTS FORTS

- Il est important de distinguer endophtalmie et syndromes inflammatoires post-IVT.
- L'incidence des endophtalmies dans la littérature récente se situe entre 0,019 et 0,067 % quelle que soit la molécule anti-VEGF utilisée.
- Les germes retrouvés sur les prélèvements bactériologiques au cours des endophtalmies sont le plus souvent des germes de la flore conjonctivale.
- Le respect des bonnes pratiques d'IVT est primordial pour limiter efficacement le risque d'endophtalmie.

tillée sur la conjonctive. Après 2 min de contact, un rinçage avec du sérum physiologique stérile est réalisé. L'utilisation d'un dispositif de rétraction des cils permet de limiter un contact inadéquat ; – tout le matériel utilisé doit être stérile.

Ces recommandations ont déjà 8 ans et pourraient certainement bénéficier de certains aménagements. Cependant, elles ont accompagné la réduction du taux d'endophtalmie avec le temps et font encore référence en cas de contentieux. Il est donc impératif de former chaque nouvel injecteur (internes à l'hôpital ou remplaçant/nouvel installé dans un cabinet) et toute personne impliquée dans la procédure d'injection intravitréenne à l'ensemble de ces bonnes pratiques, afin qu'elles soient systématiquement réalisées pour diminuer le risque de survenue d'endophtalmie, quel que soit le traitement utilisé.

■ Conclusion

L'endophtalmie représente une complication oculaire grave des injections intravitréennes. De nombreuses données sont disponibles sur ce sujet depuis ces dix dernières années issues des études cliniques, études de vraie vie et analyses big data. Il est rassurant de constater que l'incidence d'endophtalmie reste aujourd'hui faible, inférieure à 5 endo-

phthalmies pour 10 000 IVT, quelle que soit la molécule anti-VEGF administrée. La flore conjonctivale comprend les micro-organismes contaminant l'aiguille et pouvant être responsable d'endophtalmie, ainsi l'application des bonnes pratiques d'injection est primordiale pour réduire efficacement ce risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGRAWAL S, JOSHI M, CHRISTOFORIDIS JB. Vitreous inflammation associated with intravitreal anti-VEGF pharmacotherapy. *Mediators Inflamm*, 2013;2013:943409.
2. FILETA JB, SCOTT IU, FLYNN HW JR. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2014;45:143-149.
3. RAYESS N, RAHIMY E, STOREY P *et al*. Post-injection endophthalmitis rates and characteristics following intravitreal bevacizumab, ranibizumab and aflibercept. *Am J Ophthalmol*, 2016;165:88-93.
4. DOSSARPS D, BRON AM, KOEHRER P *et al*. Endophthalmitis after intravitreal injections: incidence, presentation, management, and visual outcome. *Am J Ophthalmol*, 2015;160:17-25.
5. DAIEN V, NGUYEN V, ESSEX RW *et al*. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2018;125:66-74.
6. BAUDIN F, BENZENINE E, MARIET AS *et al*. Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1352-1358.
7. SCHLEGEL L, CHAUMEIL C, QUESNOT S *et al*. [Retrospective study of the prevalence and sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from ocular samplings]. *J Fr Ophthalmol*, 1995;18:250-258.
8. ROSENFELD PJ, BROWN DM, HEIER JS *et al*. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006;355:1419-1431.
9. BROWN DM, MICHELS M, KAISER PK *et al*. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, 2009;116:57-65.
10. HEIER JS, BROWN DM, CHONG V *et al*. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:2537-2548.
11. TAUQEER Z *et al*. Abstract presented at the Annual Meeting of the Association for Research and Vision in Ophthalmology (ARVO), Honolulu, HI, US; April 29-May 3, 2018.
12. Swedish Macular Society Registry: rcsyd.se/makulareg/wp-content/uploads/sites/2/2017/10/MR%C3%85rsrapport-2016-20170922.pdf. Consulté le 26/02/2019.
13. RUAO M, ANDREU-FENOLI M, DOLZ-MARCO R *et al*. Safety of bilateral same-day intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Clin Ophthalmology*, 2017;11:299-302.
14. BORKAR DS, OBEID A, SU DC *et al*. Endophthalmitis rates after bilateral same day intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Am J Ophthalmol*, 2018;194:1-6.
15. CORNUT PL, DUMAS-STOECKEL S, NGUYEN AM *et al*. Endophtalmie aiguë unilatérale à *Staphylococcus epidermidis* après injection intra-vitréenne bilatérale et concomitante de ranibizumab à partir d'un même flacon : à propos d'un cas. *J Fr Ophthalmol*, 2010;33:31-35.
16. GRZYBOWSKI A, TOLD R, SACU S *et al*. 2018 Update on intravitreal injections: eurentina expert consensus recommendations. *Ophthalmologica*, 2018;239:181-193.
17. ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c19b85ae777e3b339c6646723d319d1.pdf.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.