Revues générales

Pression intraoculaire et injections intravitréennes d'anti-VEGF

RÉSUMÉ : Les injections intravitréennes (IVT) d'anti-*vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) ont révolutionné la prise en charge des maladies rétiniennes depuis plusieurs décennies. On sait qu'il existe un pic transitoire de pression intraoculaire (PIO) immédiatement après l'injection qui diminue rapidement dans les 15 premières minutes suivantes pour la plupart des patients. Cependant, les données concernant la variation de la PIO et le risque d'élévation de la PIO cliniquement significative (EPCS) au long cours chez les patients traités par anti-VEGF restent limitées.

Cet article résume les données de la littérature sur les changements de PIO au cours d'un traitement par IVT anti-VEGF. En rassemblant les conclusions de toutes ces études, les anti-VEGF présentent un bon profil de sécurité en termes de PIO mais force est de conclure que les injections d'anti-VEGF peuvent causer des élévations de la PIO cliniquement significatives chez un petit pourcentage de patients au fil du temps, en particulier chez les patients glaucomateux. Il faut donc être vigilant chez les patients traités par anti-VEGF présentant un risque plus élevé de glaucome ou un glaucome préexistant avec une surveillance étroite de leur glaucome, l'adaptation de leur traitement hypotonisant habituel en cas de doute de pics de PIO et se rappeler que l'aflibercept semble être moins à risque de pics de PIO dans ces yeux traités pour une maladie rétinienne exsudative.

P.-H. GABRIELLE
Service d'Ophtalmologie du CHU de DIJON ;
The Fight Retinal Blindness Registry study group, Save Sight Institute, The University of Sydney, AUSTRALIE.

Il est bien connu qu'il existe un pic transitoire de pression intraoculaire (PIO) immédiatement après une injection intravitréenne mais ce pic diminue rapidement au cours des 15 minutes suivantes dans la plupart des cas [1-3]. En revanche, la variation de la PIO et le risque d'élévation de la PIO cliniquement significative (EPCS) au long cours chez les patients traités par injections intravitréennes (IVT) d'anti-*vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) font toujours débat depuis de nombreuses années.

À la suite de séries de cas rapportant des EPCS après IVT d'anti-VEGF, une analyse secondaire des données des essais cliniques de MARINA (*Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration*) et ANCHOR (*Anti-vascular endothelial growth factor Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration*) a rapporté que les IVT de ranibizumab sont associées à un risque d'EPCS dans un petit pourcentage d'yeux traités par rapport aux yeux non traités après 2 ans de suivi [4].

Par la suite, Freund *et al.* ont constaté que le risque d'EPCS au long cours était moins important avec l'aflibercept que le ranibizumab en utilisant les données de VIEW 1 et 2 [5]. Cependant, ces résultats ont été remis en question puisque la mesure de la PIO n'était pas standardisée lors du suivi des patients, ce qui a pu introduire des biais de mesure dans chaque groupe [6].

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Un traitement par injection d'anti-VEGF est sûr au long cours en termes de pression intraoculaire.
- Une petite proportion des yeux traités par anti-VEGF peut présenter des élévations de la PIO cliniquement significatives.
- Les patients glaucomateux sont plus à risque d'élévation de la PIO cliniquement significative et cette population nécessite un suivi étroit et/ou une adaptation du traitement pour le glaucome en cas d'introduction d'IVT anti-VEGF pour une maladie rétinienne exsudative.

Des données de vraie vie

Le groupe du registre de l'American Academy of Ophthalmology's Intelligent Research in Sight (IRIS) a publié des données en "vraie vie" sur la variation de la PIO et le taux d'EPCS (défini comme une élévation de la PIO d'au moins 6 mmHg et supérieure à > 21 mmHg pendant la période de suivi avec une PIO < 21 mmHg à l'introduction des IVT) chez les patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA) traités par anti-VEGF [7]. Les auteurs ont pu analyser les données en pratique clinique courante de milliers de patients traités par monothérapie d'anti-VEGF à 1 œil pour une DMLA avec un suivi moyen d'approximativement 2 ans. L'œil opposé non traité a été utilisé comme témoin.

Cette étude a montré que la PIO a légèrement diminué (–0,9 mmHg) avec le temps pour les yeux traités par rapport à une diminution moyenne de –0,2 mmHg chez les autres yeux non traités. Les yeux traités par aflibercept et bévacizumab avaient tendance à avoir une diminution plus importante, alors que la PIO était stable pour les yeux traités par ranibizumab. De plus, une EPCS a été rapportée chez 2,6 % des yeux recevant des injections contre 1,5 % dans les yeux non traités. Le taux d'EPCS au cours du suivi était de 1,9 %, 2,8 % et 2,8 % des yeux traités par aflibercept, bévacizumab et ranibizumab, respectivement. Enfin, le risque d'EPCS était 3 fois plus important si le patient avait un glaucome préexistant. Ainsi, cette étude a confirmé les observations des essais cliniques sur le risque d'EPCS sous anti-VEGF au long cours et que ce risque est plus important chez les patients glaucomateux et moins important sous aflibercept [7]. Compte tenu des biais inhérents à l'analyse de grandes bases de données de vraie vie, y compris en termes de données manquantes ou incorrectes, et des approches thérapeutiques non standardisées, des données complémentaires étaient nécessaires pour confirmer ces résultats.

Ainsi, le groupe du registre Fight retinal blindness! (FRB!) a analysé les données de PIO des patients suivis dans le registre et recevant une monothérapie d'anti-VEGF pour le traitement d'une pathologie rétinienne (DMLA, œdème maculaire diabétique ou occlusion veineuse rétinienne) [8]. Nous avons analysé la variation de la PIO ainsi que le taux d'EPCS à 1 et 2 ans de suivi (en utilisant des critères similaires à IRIS *registry*, mais la PIO de base ne devait pas être de 21 mmHg ou moins). Nous avons constaté une légère réduction de la PIO au fil du temps, comme Atchison *et al.* l'ont observé avec les données du registre IRIS [7], mais dans notre étude, cette réduction était statistiquement significative uniquement pour les yeux traités par aflibercept.

De manière intéressante, une EPCS a été constatée chez 3,9 %, 5,2 % et 6,4 % des yeux traités par l'aflibercept, le bévacizumab et le ranibizumab, respectivement. Toutes molécules confondues, le risque d'EPCS au cours du temps augmentait pour les patients recevant le plus d'injections et également pour les patients glaucomateux. Enfin, une sous-analyse des yeux traités par ranibizumab a montré que la variation de la PIO et le risque d'EPCS n'étaient pas influencés par le conditionnement de la seringue de ranibizumab (préremplie *vs* non préremplie) [7].

Conclusion

L'ensemble de ces données issues des essais cliniques et d'études de vraie vie nous permet de conclure que les injections d'anti-VEGF ont un bon profil de sécurité au niveau de la PIO, même si un petit pourcentage des yeux traités peut présenter des pics significatifs de PIO au cours du suivi. Le message clinique à retenir est que la plupart des patients traités avec des anti-VEGF pour des maladies rétiniennes ne subiront probablement aucune perte visuelle glaucomateuse secondaire aux pics de PIO associés aux IVT d'anti-VEGF au cours de leur suivi. Cependant, des précautions doivent être prises pour les patients présentant un risque plus élevé de glaucome ou un glaucome préexistant avec une surveillance étroite de leur glaucome, l'augmentation de leur traitement hypotonisant habituel en cas de doute de pics de PIO. À noter que l'aflibercept semble être moins à risque de pics de PIO dans ces yeux traités pour une maladie rétinienne exsudative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Singer MA, Awh CC, Sadda S *et al.* HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neo-

vascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2012;119:1175-1183.

2. 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.e1.
3. Lee JW, Park H, Choi JH *et al.* Short-term changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab. *BMC Ophthalmol*, 2016; 16:69.
4. Bakri SJ, Moshfeghi DM, Francom S *et al.* Intraocular pressure in eyes receiving monthly ranibizumab in 2 pivotal age-related macular degeneration clinical trials. *Ophthalmology*, 2014;121:1102-1108.
5. Freund KB, Hoang QV, Saroj N *et al.* Intraocular Pressure in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Receiving Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab. *Ophthalmology*, 2015;122:1802-1810.
6. Jampel H, Kalenak J. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections and Intraocular Pressure Measurement: Should We Throw the Baby out with the Bath Water? *Ophthalmology*, 2015;122:1735-1736.
7. Atchison EA, Wood KM, Mattox CG *et al.* The Real-World Effect of Intravitreous Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs on Intraocular Pressure: An Analysis Using the IRIS Registry. *Ophthalmology*, 2018;125:676-682.
8. Gabrielle PH, Nguyen V, Wolff B *et al.* Intraocular Pressure Changes and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Use in Various Retinal Diseases: Long-Term Outcomes in Routine Clinical Practice: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina*, 2020;4:861-870.

L'auteur a déclaré avoir des activités de consultant pour Novartis Pharma, Bayer Healthcare et Horus Pharma. Il a également bénéficié de frais d'hébergement et de transport pour des congrès par Allergan/AbbVie et Théa pharma.