



Iatrogénicité des injections intravitréennes

Aude Couturier

Les injections intravitréennes sont devenues la stratégie thérapeutique de choix chez les patients atteints d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge et d'un œdème maculaire d'origine diabétique, uvéitique ou lié aux occlusions veineuses rétiniennes. L'injection intravitréenne est donc un mode d'administration courant dans la prise en charge de nombreuses pathologies rétiniennes. Les résultats des analyses de pharmacovigilance portant sur des populations très importantes confirment l'excellente tolérance de cette voie d'administration, la faible incidence des effets secondaires et l'exceptionnelle survenue de complications.

Le risque d'endophtalmie, même s'il est actuellement très bas, reste redoutable par son pronostic. Concernant l'utilisation des anti-VEGF, en dehors du risque d'endophtalmie, les appréhensions initiales portaient principalement sur la tolérance cardiovasculaire et le risque d'extension de l'atrophie maculaire dans la DMLA néovasculaire. On sait aujourd'hui qu'il existe également d'autres risques, liés notamment à l'augmentation de la pression intraoculaire.

Risques locaux

Endophtalmie infectieuse

Le risque d'endophtalmie a été nettement réduit grâce à la mise en place des bonnes pratiques des injections intravitréennes (cf. infra Recommandations). Une étude française sur les données de l'Assurance maladie réalisée par l'équipe du Pr Catherine Creuzot-Garcher a revu les données de 1 811 977 injections intravitréennes de corticostéroïdes ou d'anti-VEGF chez 254 927 patients entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2015 [1]. Cette étude a retrouvé une incidence de 0,0245% (444 cas) d'endophtalmie aiguë. Ce risque était supérieur pour les corticoïdes intravitréens par comparaison avec les anti-VEGF (IRR 3,21) et également supérieur pour les anti-VEGF préparés en flacon par rapport aux seringues préremplies (IRR de 1,63 à 1,82).

L'étude australienne sur les données du registre FRB (Fight Retinal Blindness!) a également retrouvé ce même taux de 0,020% (18 endophtalmies pour 88 150 injections d'anti-VEGF réalisées entre 2006 et 2016) [2]. Aucune différence n'a été retrouvée dans cette étude selon le type

de molécule anti-VEGF utilisée. De façon intéressante, cette étude a également montré que le risque d'endophtalmie infectieuse n'augmentait pas à chaque nouvelle injection (le taux cumulé par patient était stable après 10, 20, 30... jusqu'à 60 injections).

Le pronostic de l'endophtalmie infectieuse postinjection intravitréenne reste sombre, avec une perte de plus de 2 lignes d'acuité visuelle (AV) dans 30% des cas.

Cataracte

Le risque d'apparition ou d'augmentation d'une cataracte préexistante est principalement lié à l'utilisation des corticoïdes intravitréens et il apparaît en général au-delà de 2 injections intravitréennes pour l'implant de dexaméthasone. Celle-ci nécessite un traitement chirurgical sans urgence sauf pour les cas de cataracte traumatique. Le risque de cataracte traumatique est lié à la mauvaise technique d'injection si celle-ci n'est pas réalisée perpendiculairement au globe oculaire. Dans ces cas, la rupture de la capsule nécessite une prise en charge rapide.

Si la cataracte n'est pas traumatique, la chirurgie peut être programmée dans les mois qui suivent et est en général précédée de quelques semaines ou associée en peropératoire à une injection intravitréenne afin d'obtenir un bon assèchement maculaire postopératoire.

Augmentation de la pression intraoculaire

Une augmentation de la pression intraoculaire (PIO) survient de façon immédiate après l'injection intravitréenne mais elle est transitoire et ne nécessite en général pas de traitement local systématique, sauf pour les patients glaucomateux connus pour lesquels une goutte de collyre hypotonisant peut être instillée juste après l'injection. Dans de rares cas l'augmentation de pression peut être

Hôpital Lariboisière, Paris

importante et telle qu'un spasme transitoire de l'artère centrale de la rétine peut survenir et entraîner une amaurose transitoire. Cet événement est exceptionnel mais il doit être contrôlé afin de réduire si nécessaire le volume d'injection chez les patients présentant déjà des anomalies vasculaires.

Une augmentation de la PIO est également possible à court terme dans le cas d'injections de corticoïdes. Concernant l'injection de l'implant de dexaméthasone, une élévation de la PIO est retrouvée dans 25 à 30% des cas [3]. Elle est moins fréquente dans le cas d'un œdème maculaire diabétique (OMD) que dans celui d'un œdème lié aux occlusions veineuses ou aux uvéites. Dans une étude internationale récente évaluant la sécurité de plus de 6 000 injections d'implant de dexaméthasone, le taux d'hypertonie était de 25%, dont plus de 90% ont été contrôlées avec un traitement local seul et 0,5% ont nécessité une chirurgie filtrante [4]. Il est cependant recommandé de ne pas utiliser l'implant de dexaméthasone chez les patients ayant un glaucome mal contrôlé. Si le patient a un glaucome bien contrôlé par un traitement local ou un antécédent de chirurgie filtrante efficace, il n'y a pas de contre-indication absolue à l'utilisation des corticoïdes. La réalisation d'un test préalable par un collyre corticoïde n'est pas utile en pratique en raison de nombreux faux négatifs.

D'après l'étude SAFODEX [3], le jeune âge, le sexe masculin, le diabète de type 1, le glaucome préexistant traité par bi- ou par trithérapie et des antécédents d'occlusion veineuse rétinienne ou d'uvéite sont des facteurs de risque significatifs d'hypertension oculaire après l'injection d'un implant de dexaméthasone. Une réinjection précoce de l'implant de dexaméthasone entre le troisième et le quatrième mois n'augmente pas le risque d'élévation de la PIO.

Si une hypertonie cortico-induite survient, la prise en charge associera un traitement local efficace en privilégiant un collyre bêtabloquant, voire une bi- ou une trithérapie si nécessaire. Une trabéculoplastie au laser peut également être proposée.

Concernant l'implant de fluocinolone qui est un implant non biodégradable indiqué en seconde intention dans l'OMD, l'étude pivotale FAME avait retrouvé un taux d'hypertonie intraoculaire de 37% et un taux de chirurgie filtrante de 4,8% [5]. Cependant les études de vraie vie plus récentes ont retrouvé des taux plus faibles (19 et 0,8% respectivement dans l'étude européenne IRISS) [6]. De plus, les patients ayant préalablement eu des injections d'implant de dexaméthasone avec une bonne tolérance, c'est-à-dire sans hypertonie cortico-induite, présentent un risque réduit de développer une hypertonie après

l'injection d'un implant de fluocinolone. Il semble donc qu'une bonne tolérance d'un point de vue tensionnel après un implant de dexaméthasone soit prédictive d'une bonne tolérance à l'implant de fluocinolone.

À long terme, les injections intravitréennes d'anti-VEGF sont également associées à un risque non négligeable de développement d'une hypertonie intraoculaire chronique. En effet, une étude du Dr Pierre-Henry. Gabrielle *et al.* d'après les données du registre Fight Retinal Blindness [7] a analysé les résultats de plus de 2 000 yeux traités par anti-VEGF et a retrouvé un taux d'hypertonie oculaire cliniquement significatif de près de 9% à 2 ans, avec un taux plus faible chez les yeux recevant de l'aflibercept par rapport à ceux ayant reçu du bécavizumab ou du ranibizumab. Les yeux ayant un glaucome primitif préexistant avaient un risque plus élevé d'avoir une élévation de la PIO à 12 et à 24 mois (OR 2,2 et 2,1).

Inflammation intraoculaire

Le taux d'inflammation intraoculaire non infectieuse secondaire à l'utilisation des anti-VEGF intravitréens est actuellement faible. Cependant les données de sécurité postcommercialisation ont retrouvé un taux d'inflammation intraoculaire plus élevé avec le brolocizumab, une molécule anti-VEGF nouvellement développée et déjà commercialisée aux États-Unis pour le traitement de la DMLA néovasculaire. Le brolocizumab est un anticorps humanisé à fragment variable à chaîne unique d'une masse moléculaire d'environ 26 kDa qui inhibe le VEGF-A. Il a démontré des résultats visuels et anatomiques non inférieurs à ceux de l'aflibercept dans les études cliniques HAWK et HARRIER avec un régime d'injections toutes les 12 semaines, indiquant son potentiel à réduire la charge du traitement dans la DMLA néovasculaire. Les études HAWK et HARRIER ont montré initialement un taux d'inflammation intraoculaire de l'ordre de 3 à 6% avec le brolocizumab (contre 0,6 à 1,1% avec l'aflibercept), mais le taux de patients présentant une perte de 15 lettres d'AV étant similaire entre les 2 groupes (8 et 7%), le profil de tolérance a été jugé acceptable. Après l'approbation par la Food and Drug Administration en octobre 2019 et la mise sur le marché aux États-Unis, plusieurs cas de vascularites rétinienne ont été rapportés après l'injection intravitréenne de brolocizumab [8]. Ces vascularites sont survenues 2 à 8 semaines après la première injection et dans un délai plus court après la deuxième injection et s'accompagnaient d'occlusions artérielles mais aussi veineuses. Les données postcommercialisation retrouvent à ce jour un taux de vascularite rétinienne avec ou sans occlusion vasculaire rétinienne de 10,7 pour 10 000 injections. En raison de la rareté de ces événements inflam-

matoires avec baisse de vision, les experts ont considéré que la balance bénéfique/risque restait en faveur du brocuzumab. La cause de ces événements rares n'est pas encore connue, le rôle de possibles anticorps locaux est en cours d'investigation. Chez tous les patients traités par brocuzumab, un examen clinique vigilant à la recherche d'une inflammation intraoculaire, avec si possible une imagerie grand champ voire, en cas de doute, la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine, est recommandé par les experts pour favoriser un diagnostic précoce [9]. L'interruption du traitement par brocuzumab doit être immédiate si une inflammation intraoculaire est confirmée et une corticothérapie adaptée à la gravité doit être débutée.

Autres complications locales

D'autres complications locales rares peuvent survenir, notamment après l'injection d'un implant de dexaméthasone. Il existe un risque de passage en chambre antérieure, particulièrement chez les patients ayant un implant clippé à l'iris ou un implant dans le sulcus. Ces situations sont donc habituellement des contre-indications à l'injection d'un implant de dexaméthasone. Le passage en chambre antérieure peut entraîner une très rapide décompensation cornéenne. La prise en charge consistera donc en un retrait rapide de l'implant par voie chirurgicale.

Risques systémiques

Les risques systémiques concernent principalement les anti-VEGF intravitréens. Peu de données permettent de déterminer si la diffusion systémique des anti-VEGF administrés par voie intravitréenne est suffisamment importante pour induire des événements indésirables, ou s'il existe des différences entre les molécules anti-VEGF. Trois molécules anti-VEGF sont actuellement disponibles en France :

- le bévacizumab (Avastin®), anticorps monoclonal de 149 kDa couplé à un fragment Fc et dont la demi-vie systémique est de 20 jours ;
- l'aflibercept (Eylea®), protéine de fusion combinant un fragment du récepteur 1 au VEGF (VEGFR1) et un fragment du VEGFR2 couplé à un fragment Fc. Sa taille est de 115 kDa *in vivo* et sa demi-vie systémique de 5 à 6 jours ;
- le ranibizumab, fragment d'anticorps monoclonal monovalent de 48 kDa sans fragment Fc. Il lie toutes les isoformes solubles du VEGF-A (121 et 165) et a une demi-vie systémique de 2 heures.

En oncologie, les traitements anti-VEGF sont administrés par voie intraveineuse à des doses supérieures de 2 ordres de grandeur à celles utilisées en ophtalmologie

et entraînent des effets secondaires systémiques comprenant principalement l'hypertension artérielle, la protéinurie, le risque d'événements thromboemboliques artériels (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou mort vasculaire) et le retard de cicatrisation. La diffusion systémique des anti-VEGF injectés par voie intravitréenne est faible et probablement peu cliniquement significative, ainsi le profil d'événement systémique retrouvé en oncologie n'a pas été observé en ophtalmologie. Dans les essais cliniques randomisés de phase III pour le traitement de la DMLA néovasculaire (études MARINA et ANCHOR pour le ranibizumab et VIEW pour l'aflibercept), les taux d'hypertension artérielle n'ont pas augmenté de manière significative chez les patients traités comparativement aux témoins et aucun cas de protéinurie n'a été rapporté. Dans une méta-analyse récente de 11 études DMLA ($n = 8\ 341$), aucune hypertension artérielle ni protéinurie n'a été observée [10]. Les études randomisées ont également retrouvé un bon profil de tolérance des anti-VEGF intravitréens concernant le risque de survenue d'événements thromboemboliques systémiques. Cependant le nombre de patients inclus dans ces études est insuffisant pour conclure de façon formelle car il ne permet pas de détecter des différences significatives dans les taux d'événements thromboemboliques rares entre les groupes traités et placebo.

Le passage systémique des différents anti-VEGF administrés en intravitréen est difficile à évaluer et dépend de nombreux paramètres, dont les conditions techniques de prélèvement sanguin et de mesure, mais aussi des caractéristiques du patient. En effet, la concentration de VEGF chez les sujets sains varie considérablement et est influencée par le sexe, l'activité physique, les antidépresseurs, le vieillissement... Ainsi l'effet des traitements anti-VEGF sur les concentrations de VEGF systémique ne peut donc être évalué que dans de larges études incluant un nombre important d'individus. Aujourd'hui, ni les données disponibles de tolérance des essais cliniques en ophtalmologie, ni celles de concentrations systémiques après des injections intravitréennes ne fournissent la preuve qu'une injection intravitréenne d'anti-VEGF est responsable d'événements indésirables systémiques. L'agence du médicament européenne a récemment conclu à une absence de données favorisant une diffusion systémique plus élevée avec l'aflibercept qu'avec le ranibizumab après une injection intravitréenne. Cependant, il reste prudent d'éviter l'utilisation des anti-VEGF intravitréens chez les sujets ayant présenté un accident cardiovasculaire récent (moins de 3 mois). Des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer l'innocuité systémique des anti-VEGF administrés par voie intravitréenne.

Recommandations pour la réalisation des injections intravitréennes

Un groupe d'experts incluant des ophtalmologistes, des pharmaciens et des hygiénistes s'est réuni sous l'égide de l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé afin de proposer une mise au point récente des bonnes pratiques et de revoir celles publiées en 2006 [11]. L'expérience accumulée au cours du temps a permis de déterminer le protocole le plus approprié et de valider la simplification de la procédure, même si la sécurité demeure un enjeu principal, en particulier la prévention des complications infectieuses.

Les recommandations ont confirmé qu'une antibio-prophylaxie par voie locale ou générale n'est pas indiquée. Si l'atteinte est bilatérale, les injections des 2 yeux peuvent être réalisées le même jour, quel que soit le produit injecté. La totalité du matériel utilisé ainsi que les gants stériles doivent être renouvelés pour la deuxième procédure.

Concernant la procédure de réalisation de l'injection intravitréenne, la déterision initiale avant la réalisation

d'une antiseptie sur une peau sans souillure n'est plus obligatoire car aucune recommandation particulière n'a montré de preuve scientifique suffisante. L'antiseptie de la peau péri-oculaire, des cils et des paupières doit être réalisée par une solution ophtalmique de povidone iodée à 5%. Celle-ci est suivie par la mise en place du champ oculaire stérile puis par la pose du blépharostat. L'instillation, voire l'« irrigation », de la solution ophtalmique de povidone iodée à 5% sur la conjonctive après la mise en place du blépharostat est recommandée. Un temps de contact de 30 secondes seulement a fait l'objet d'un consensus européen mais la préférence des experts français est de laisser un temps total de contact conjonctival de 90 secondes au moins. Il est recommandé d'éviter tout contact entre l'aiguille d'injection et le bord libre de la paupière ou les cils. L'injection est réalisée entre 3,5 et 4 mm du limbe en enfonçant l'aiguille jusqu'à la garde. Après l'injection, il est recommandé de rincer abondamment avec une solution stérile de NaCl à 0,9% et de s'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté avant le départ du patient. Il n'est pas conseillé d'instiller des antibiotiques par voie locale ni de mettre en place de pansement oculaire.

Références bibliographiques

- [1] Baudin F, Benzenine E, Mariet A-S *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(12):1352-8.
- [2] 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(1):66-74.
- [3] 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(7):1352-9.
- [4] Rajesh B, Zarranz-Ventura J, Fung AT *et al.* Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(1):39-46.
- [5] Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A *et al.* Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119(10):2125-32.
- [6] Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ *et al.* Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(8):1072-7.
- [7] Gabrielle P-Y, 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(9):861-70.
- [8] Baomal CR, Spaide RF, Vajzovic L *et al.* Retinal vascularitis and intraocular inflammation after intravitreal Brolucizumab. *Ophthalmology.* 2020;127(10):1345-59.
- [9] Baomal CR, Bodaghi B, Singer M *et al.* Expert Opinion on management of intraocular inflammation, retinal vasculitis, and/or vascular occlusion after brolucizumab treatment. *Ophthalmol Retina.* 2020;S2468-6530(20)30400-0.
- [10] Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC *et al.* Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology.* 2019;126(1):55-63.
- [11] Cohen S-Y, Kodjikian L, Devin F *et al.* [Experts' opinion: Updating good practices for intra-vitreous injection. Recommendations of the French Ophthalmology Society & the French Hospital Hygiene Society]. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(1):59-62.