



Glaucome et injections intravitréennes : 10 clés à retenir

Corinne DOT

Les injections intravitréennes (IVT) font désormais partie du quotidien de tout ophtalmologiste. Avec plus d'un million de procédures en 2019 en France, elles dépassent largement celles de la chirurgie de la cataracte. Nous sommes confrontés à injecter des patients glaucomateux tout spécialement lors d'un œdème maculaire post-occlusion veineuse rétinienne (OVR), mais pas seulement... Peu de travaux dans la littérature se sont intéressés à l'impact des IVT sur le glaucome à angle ouvert (GAO) stricto sensu, pourtant nous devons prendre en compte les données sur les variations de la pression intraoculaire (PIO) post-IVT.

1. Évaluation de la PIO

La PIO doit être évaluée lors des consultations de rétine post-IVT, quelle que soit la molécule injectée. Si la surveillance de la PIO post-IVT des corticoïdes est habituelle en raison de l'effet de classe de ces molécules, elle était jusqu'à récemment reléguée au second plan, voire négligée pour les molécules anti-VEGF.

Nous savons depuis plus de 50 ans qu'environ un tiers de la population est dit « répondeur corticoïde » et élève de manière minime, modérée, ou fortement sa PIO après une exposition aux corticoïdes topiques. La relation entre hypertension oculaire (HTO) et IVT d'anti-VEGF est, quant à elle, beaucoup plus récente (moins de 10 ans) [1].

2. HTO aiguë après une IVT d'anti-VEGF

L'HTO aiguë est très élevée immédiatement après une IVT d'anti-VEGF. Elle s'élève en moyenne à 46 mmHg (35-57), transitoire revenant à la normale sous 15 à 20 minutes [2]. Il est important de considérer que ce chiffre est observé lorsqu'on effectue une manœuvre antireflux en massant le point d'injection après le retrait de l'aiguille, tout comme cela est fait après le retrait des plots de vitrectomie transconjonctivale. Le pic de l'HTO aiguë est volume dépendant. Ce chiffre est observé pour des IVT de 0,05 ml alors qu'il est plus élevé pour des IVT de 0,1 ml (pic moyen

à 54 mmHg). *A contrario* le volume des implants de corticoïdes à libération prolongée étant nettement inférieur, aucune HTO aiguë n'est observée dans les minutes qui suivent leur injection.

3. Résorption du pic d'HTO chez un patient GAO

Le pic d'HTO aiguë après une IVT est plus long à se résorber chez un patient GAO. Très peu de travaux se sont intéressés à ce point précis. Dans notre cohorte, 15 minutes après l'IVT la PIO oscillait encore entre 22 et 35 mmHg chez 5 patients GAO injectés. Le retour à une PIO *baseline* n'est observé qu'après un délai de 45 minutes [1]. Ainsi le profil de la PIO chez les GAO injectés est différent de celui des patients normotones injectés. Il est recommandé de prescrire un traitement prophylactique aux patients GAO afin d'écarter autant que possible ce pic aigu (apraclonidine ou bithérapie fixe 2 heures avant l'IVT) [3]. On peut également ne pas faire de manœuvre antireflux dans les cas où la neuropathie optique est modérée à sévère, ou lorsque l'équilibre pressionnel est difficile à atteindre (ex. : PIO à 20 avant une IVT).

4. Traitement prophylactique hypotonisant

Le traitement prophylactique hypotonisant instillé 2 heures avant l'IVT permet de diminuer ce pic. Nos travaux ont montré dès 2012 l'intérêt d'instiller des collyres

Hôpital d'instruction des armées Desgenettes, Lyon ;
École du Val-de-Grâce, Paris

Dossier

hypotonisants en amont de l'IVT anti-VEGF. Le détail important pour garantir leur efficacité est de respecter la fenêtre thérapeutique de la molécule utilisée. Nous avons comparé l'apraclonidine 1% à 2 bithérapies en association (brimonidine/timolol et dorzolamide/timolol) : l'apraclonidine apparaît la plus effective en termes d'abaissement pressionnel post-IVT immédiat et de lissage chez la majorité des patients. Pour être efficace, elle doit être instillée au moins 2 heures avant l'IVT (entre 5 et 2 heures avant). La goutte après l'IVT (comme pour les capsulotomies YAG) n'est pas utile car l'HTO est observée immédiatement après l'IVT et de manière transitoire (1 heure tout au plus), contrairement à l'HTO post-YAG [1].

5. HTO post-IVT chronique

L'HTO post-IVT peut également être chronique, à distance des IVT d'anti-VEGF. Nous avons rapporté, en vraie vie sur une série de 217 patients, une HTO chez 3,2% des patients non GAO vs 12% chez les patients GAO [4]. Une méta-analyse récente a confirmé un surrisque chez les patients GAO à *baseline*. Les auteurs rapportent une incidence globale à 5% des cas, augmentant avec la durée du suivi [5].

Dans la majorité des cas, cette HTO 2^d est traitée par un hypotonisant en monothérapie chez les patients normotones, elle peut faire l'objet d'un ajustement thérapeutique chez les patients GAO. Toutefois de véritables glaucomes 2^d ont été rapportés, mais ils restent exceptionnels [4,6].

A contrario la littérature ne rapporte pas de glaucome cortisonique après DEXi. Notre travail récent ayant screené plus de 1 000 IVT DEXi chez 361 patients n'a relevé *in fine* aucune HTO cortisonique chronique ni aucun glaucome cortisonique chez les patients identifiés répondeurs corticoïdes de cette cohorte [7].

6. Retour à la normale de la PIO

L'HTO post-IVT d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) est transitoire, maximale entre 1 et 2 mois post-IVT. Le retour à la normale de la PIO est observé au cours du troisième mois. Le patient identifié répondeur récidivera lors des injections futures. Il est donc recommandé de prescrire un traitement prophylactique lors des réinjections, à commencer dès le lendemain des IVT et pour 3 mois, chez les patients répondeurs dont la PIO était supérieure à 25 mmHg sur papille saine [3].

7. Injection par DEXi

Les patients HTO et GAO équilibrés sous monothérapie peuvent être injectés par DEXi en l'absence de menace du point de fixation sur leur champ visuel. Le traitement hypotonisant sera ajusté tout au long du suivi pour garantir la PIO cible, en ajoutant un contrôle PIO à J8 au moins après la première injection afin de dépister une augmentation pressionnelle précoce [3]. L'injection de DEXi est contre-indiquée chez les patients sous bi- ou tri-thérapie hypotonisante en raison du risque d'escalade thérapeutique hypotonisante et de l'augmentation significative du risque de chirurgie filtrante [8].

8. HTO post-implant de fluocinolone acétonide

L'HTO post-implant de fluocinolone acétonide (Iluvien®) est observée chez un tiers des patients injectés. La prévalence de la PIO supérieure à 30 mmHg est de 5 à 8% selon les études. Le recours à une bithérapie hypotonisante ou plus est observé dans plus de la moitié des cas en vraie vie (55% dans l'étude Medisoft). Cela explique que cet implant, à libération prolongée sur 3 ans, ne soit pas conseillé dans les cas de GAO ou d'HTO connus, l'escalade thérapeutique étant alors limitée avant la chirurgie. Il est en revanche important de savoir qu'une injection d'implant de dexaméthasone bien tolérée (PIO), avant le *switch* vers l'implant de fluocinolone acétonide, a une valeur pronostic positive de bonne tolérance (85%) [8].

9. Conséquences des pathologies maculaires chroniques

Les pathologies maculaires chroniques peuvent altérer le complexe cellulaire ganglionnaire maculaire et les fibres nerveuses rétiniennes du RNFL de manière sectorielle et simuler les atteintes structurales du glaucome. L'exemple suivant illustre le cas d'une patiente, sans antécédent connu de GAO, ayant présenté une oblitération de branche veineuse rétinienne inférieure gauche (*figure*). Elle a bénéficié d'un traitement par DEXi pour traiter l'œdème maculaire cystoïde associé, sans augmentation de sa PIO au cours du suivi. L'imagerie multimodale réalisée 3 ans plus tard pour un avis secondaire, alors que la macula était sèche, a mis en évidence un déficit des cellules ganglionnaires maculaire inférieur associé à un déficit sectoriel du RNFL temporal inférieur, simulant une atteinte glaucomateuse. L'observation de sa rétino-photographie initiale et de son OCT B-scan ont rendu compte de la colocalisation

Glaucomes difficiles

des lésions et du diagnostic de glaucome à pression normale qui aurait pu être porté à tort (figure).

10. Aggravation de la maladie glaucomateuse sous-jacente

Les pics d'HTO aigus lors des IVT répétées aggravent-ils la maladie glaucomateuse sous-jacente ? À ce jour, nous ne disposons pas de données d'*Evidence Based Medicine* publiée sur l'impact de ces pics d'HTO transitoires et répétés sur le nerf optique. Nous pouvons émettre l'hypothèse que de tels pics sur des papilles glaucomateuses soient préjudiciables. C'est la raison pour laquelle le traitement prophylactique de l'HTO aiguë post-IVT (par apraclonidine ou autre bithérapie fixe) est recommandé [3]. Le traitement prophylactique de l'HTO cortisonique lors des réinjections chez un patient initialement répondeur est également conseillé chez tous les patients, car le niveau de l'HTO à la réinjection est peu prévisible et le pic peut durer plusieurs semaines.

Conclusion

Les IVT ont apporté au cours de la dernière décennie un nouveau champ d'investigation sur leur potentiel effet iatrogène. L'HTO parfois observée est le témoin de la complexité de la pharmacologie oculaire et plus encore de l'excrétion trabéculaire, au moins pour partie, de ces molécules injectées.

Nous retiendrons que, quel que soit le principe actif, la mesure de la PIO au cours du suivi des IVT est nécessaire et que la valeur de la PIO peut impacter la stratégie thérapeutique en rétinie médicale.

Références bibliographiques

- [1] El Chehab H, Le Corre A, Giraud J-M *et al.* [Efficacy of prophylactic treatment of intraocular pressure spikes due to intravitreal injections]. *J Fr Ophthalmol.* 2012;35(8):614-21.
- [2] El Chehab H, Agard E, Russo A *et al.* Intraocular pressure spikes after aflibercept intravitreal injections. *Ophthalmologica.* 2016;236(1):43-7.
- [3] Poli M, Denis P, Dot C, Nordmann J-P. [Ocular hypertension after intravitreal injection: Screening and management]. *J Fr Ophthalmol.* 2017;40(3):e77-82.
- [4] Agard E, El Chehab 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(2):127-31.
- [5] Zhou Y, Zhou M, Xia S *et al.* Sustained elevation of intraocular pressure associated with intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39301.
- [6] Leleu I, Penaud B, Blumen-Ohana E *et al.* [Late and sustained intraocular pressure elevation related to intravitreal anti-VEGF injections: Cases requiring filtering surgery (French translation of the article)]. *J Fr Ophthalmol.* 2018;41(9):789-801.
- [7] Rezkallah A, Kodjikian L, Malclès A, Dot C. DEX implant intravitreal injection, sustained intraocular hypertension, and steroid-induced glaucoma in patients with no risk factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(1):219-20.
- [8] Vié A-L, Kodjikian L, Malclès A *et al.* Tolerance of intravitreal dexamethasone implants in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Retina.* 2017;37(1):173-8.
- [9] Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A *et al.* Real-world experience with 0.2 g/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye (Lond).* 2017;31(12):1707-15.

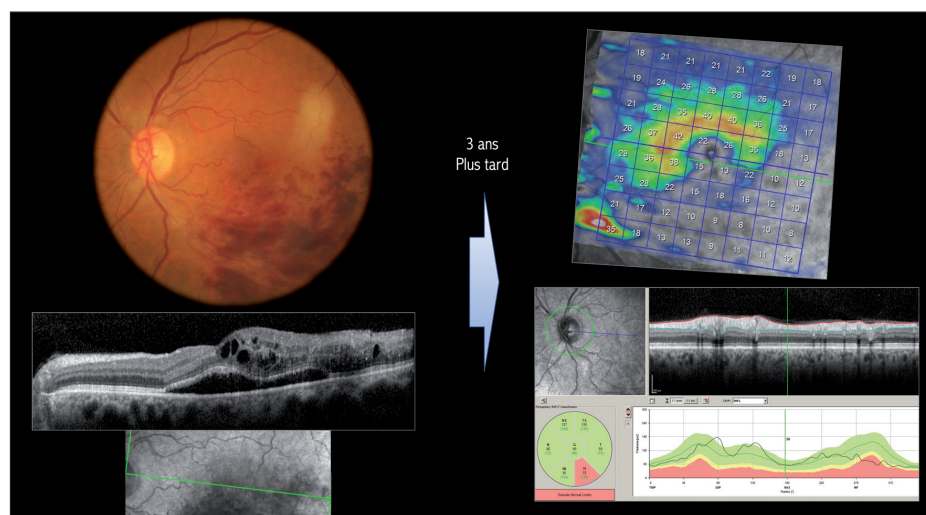


Figure. Imagerie multimodale montrant que le déficit des cellules ganglionnaires correspond aux séquelles de l'œdème sectoriel (secondaire à une oblitération de branche veineuse) et non pas à un déficit glaucomateux.