



## IVT, hypertonie et glaucome

Florent Aptel

**L'**injection d'un volume de liquide ou d'un implant solide dans l'œil peut entraîner une élévation immédiate, importante et transitoire de la pression intraoculaire (PIO). à plus long terme, l'action pharmacologique des produits injectés peut entraîner une hypertonie retardée et souvent prolongée.

Cet article propose quelques recommandations basées sur les données de la littérature concernant les précautions d'injection de ces médicaments chez les patients hypertones et glaucomeux ainsi que la conduite à tenir en cas d'élévation de la PIO.

L'injection d'un volume de liquide ou d'un implant solide dans l'œil peut modifier la pression intraoculaire (PIO) par différents mécanismes. L'injection d'un volume donné dans un organe clos et délimité par des parois peu expansibles entraîne une élévation immédiate, importante et transitoire de la PIO. Le blocage des mailles du trabéculum par certains de ces produits (cristaux de triamcinolone) peut dans certaines conditions entraîner une élévation précoce et souvent importante de la PIO. Enfin, à plus long terme, l'action pharmacologique des produits injectés sur les voies d'évacuation de l'humeur aqueuse peut entraîner une hypertonie retardée et souvent prolongée. Les précautions d'injection de ces médicaments chez les patients hypertones et glaucomeux ainsi que la conduite à tenir en cas d'élévation de la PIO ne sont pas unanimement définies. Cet article propose quelques recommandations basées sur les données de la littérature.

### Élévation pressionnelle immédiate

#### Elle est indépendante du produit injecté, mais dépendante de certains facteurs

Le volume de la cavité vitréenne est de l'ordre de 4 ml et le volume de liquide généralement injecté lors d'une IVT est de 50 à 100 µl, ce qui augmente mathématiquement le volume du vitré de 1 % à 2,5 %. L'IVT aboutit donc obligatoirement à une augmentation instantanée de la PIO, quelle que soit la nature du produit injecté.

Cette élévation pressionnelle immédiate est indépendante du produit injecté, et dépendante [1-3] :

- du volume injecté (moins importante lorsque le volume est de 50 µl plutôt que 100 µl),
- du volume du globe oculaire (plus importante sur des yeux de petite taille et vice-versa),

- des propriétés biomécaniques des parois oculaires (plus importante en cas de rigidité sclérale importante ou chez les sujets âgés),
- d'un éventuel reflux (plus faible en cas de reflux),
- de la taille de l'aiguille utilisée (plus importante avec une aiguille de petite taille),
- de la pression avant injection (d'autant plus importante que la PIO avant injection est élevée),
- du statut de l'œil (le risque serait selon certaines études plus élevé en cas de glaucome préexistant, indépendamment du niveau pressionnel avant injection).

#### Elle est quasi constante et décroît en 15 minutes

L'élévation pressionnelle immédiate est, en l'absence de reflux important du produit, quasi constante. Les études rapportent ainsi une élévation de la PIO à des valeurs supérieures à 30 ou 35 mmHg dans environ 80 % des cas après injection d'un volume de 50 µl [2,4]. La PIO maximale est obtenue juste après injection du produit, avec un pic de PIO dépassant souvent 40 mmHg, puis décroît rapidement avec un retour à la valeur mesurée avant injection en environ 15 à 20 minutes.

#### Pronostic

À ce jour, il n'a pas été formellement démontré que les pics d'hypertonie immédiats et rapidement réversibles engendrés par des IVT, même répétées, pouvaient favoriser le développement d'une neuropathie optique glaucomeuse chez un patient non glaucomeux ou simplement hypertone, ni ne pouvaient favoriser l'aggravation d'une neuropathie optique glaucomeuse préexistante.

#### Prise en charge

Un algorithme de conduite à tenir prophylactique et thérapeutique est proposé figure 1.

Clinique ophthalmologique universitaire de Grenoble

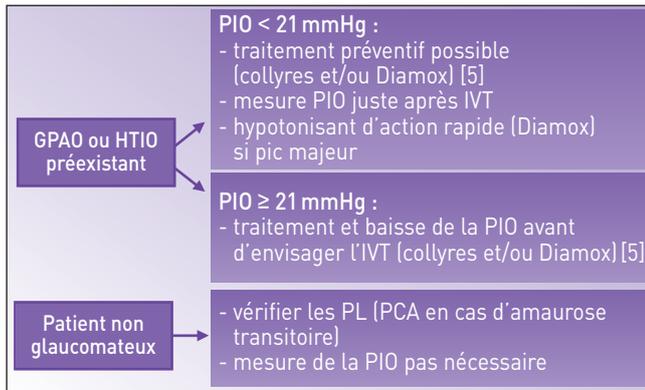


Figure 1. Prévention d'une hypertension et évaluation de la pression intraoculaire après injection intravitréenne.

## Élévation pressionnelle retardée après injection de corticoïdes

### Les mécanismes impliqués sont nombreux et complexes

Les corticostéroïdes, notamment la dexaméthasone, provoquent une augmentation du volume de la matrice extracellulaire trabéculaire et une diminution de la taille des espaces permettant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Les mécanismes aboutissant à une augmentation de volume de la matrice extracellulaire sont nombreux et complexes et font intervenir une hyperhydratation des glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire du trabéculum et une inhibition des métalloprotéinases dégradant certaines molécules de la matrice extracellulaire.

On peut parfois observer la survenue d'une hypertension assez précoce non liée à l'effet pharmacologique des corticoïdes mais à l'obstruction mécanique des mailles du trabéculum, par exemple par des cristaux de triamcinolone qui sont alors visibles sous forme de dépôts blancs dans l'angle irido-cornéen.

### La prévalence et la cinétique de l'hypertension dépendent du corticoïde

Après une injection de *triamcinolone*, une augmentation significative de la PIO survient dans 20 à 50 % des cas. L'hypertension débute typiquement au bout de 2 à 3 semaines, mais le pic pressonnier s'observe plus tardivement, typiquement aux alentours du centième jour. Bien que la demi-vie de la triamcinolone n'excède pas 18 jours, l'hypertension persiste au-delà de la période où le produit est en quantité élevée dans la cavité vitréenne, classiquement jusqu'à 8 à 12 mois après injection du produit.

Après injection d'un implant de *dexaméthasone*, une augmentation significative de la PIO survient moins souvent, dans 1 à 20 % des cas dans la littérature, avec une cinétique d'élévation puis de décroissance assez compa-

rables. Ainsi, dans une des études princeps, une élévation de plus de 10 mmHg de la PIO était observée dans 16 % des cas 2 mois après injection et 1 % des cas 6 mois après injection ; une PIO de plus de 35 mmHg était constatée dans 3 % des cas 2 mois après injection et 0,2 % des cas 6 mois après injection [6].

### Pronostic

L'élévation cortico-induite de la PIO nécessite souvent l'instauration d'un traitement médical et/ou la réalisation d'une trabéculoplastie sélective, et parfois la réalisation d'une chirurgie filtrante. Ainsi, après injection de triamcinolone, des études ont montré qu'un traitement hypotonisant sous forme de bithérapie ou trithérapie était nécessaire chez 23,5 % à 52 % des patients, et la réalisation d'une chirurgie filtrante chez 0,9 % à 3,3 % [7-9]. Après injection d'un implant de dexaméthasone, une étude a montré qu'un traitement hypotonisant était nécessaire chez 23 % à 30 % des patients entre 2 et 6 mois après l'injection, et une chirurgie filtrante avait été réalisée chez seulement 0,5 % des patients à 6 mois [6].

Les facteurs de risque retrouvés sont une PIO initiale élevée, un glaucome préexistant, la molécule utilisée (risque plus élevé avec la triamcinolone), une dose importante, des injections répétées, la myopie forte et certaines indications (risque plus élevé en cas d'occlusion veineuse qu'en cas d'œdème maculaire diabétique ou compliquant une uvéite).

### Prise en charge : rechercher d'abord un glaucome préexistant

Un examen complet comprenant une mesure de la PIO, un examen soigneux du disque optique et de la couche des fibres optiques péripapillaires, éventuellement complété d'un examen du champ visuel est recommandé avant toute IVT de corticoïdes, à la recherche d'un glaucome préexistant. Il est nécessaire de vérifier auprès du patient l'absence d'antécédents d'hypertension cortisonique.

En cas de glaucome ou d'hypertension préexistants, un algorithme de conduite à tenir prophylactique et thérapeutique est proposé *figure 2*.

Lorsque la PIO augmente après injection, un simple traitement médical est souvent suffisant. Toutes les classes thérapeutiques peuvent être utilisées, en évitant néanmoins les analogues de prostaglandines en cas d'aphakie ou de rupture capsulaire postérieure. Les trabéculoplasties sélectives ont un effet souvent temporaire qui peut être adapté aux hypertensions cortico-induites. Enfin, la réalisation d'une chirurgie filtrante perforante ou non perforante est dans certains cas nécessaire. Une alternative peut être la réalisation d'une vitrectomie avec retrait d'un l'implant de dexaméthasone.

# Clinique

GPAO ou HTIO préexistant	<b>Anti-VEGF :</b>
	<b>Triamcinolone :</b>
	<b>Dexaméthasone :</b>

**Anti-VEGF :**

- risques faibles
- injections répétées possibles
- suivi régulier
- SLT et/ou traitement médical souvent suffisants

**Triamcinolone :**

- risques majeurs
- à éviter tant que possible
- chirurgies filtrantes / vitrectomie / lavage de CA parfois nécessaires

**Dexaméthasone :**

- risques plus faibles que la triamcinolone
- préférer les anti-VEGF si possible
- tests de provocations avant possibles
- suivi très régulier
- SLT et/ou traitement médical souvent suffisants
- chirurgies filtrantes / vitrectomie parfois nécessaires

**Figure 2.** Précautions à prendre lors d'injections intravitréennes d'anti-VEGF ou de corticoïdes en cas d'hypertonie oculaire ou de glaucome.

## Élévation pressionnelle retardée après injections répétées d'anti-VEGF

### Les mécanismes physiopathologiques ne sont à ce jour pas formellement connus

Plusieurs travaux assez récents ont montré que des injections répétées d'antiangiogéniques pouvaient également induire une hypertonie retardée et prolongée [10-12]. Les mécanismes ne sont à ce jour pas formellement connus. Il a été suggéré que les pics d'hypertonie immédiats après IVT pouvaient à long terme altérer les cellules endothéliales trabéculaires et diminuer la perméabilité du trabéculum à l'humeur aqueuse. Il a également été suggéré que les produits injectés (anticorps, agrégats de protéines, etc.) pouvaient obstruer les mailles du trabéculum ou provoquer une inflammation ou un remaniement histologique du trabéculum. Enfin, il n'est pas impossible que les principes actifs aient une action pharmacologique directe sur la contractilité des cellules endothéliales trabéculaires et sur la matrice extracellulaire des mailles du trabéculum.

### Une hypertonie plus rare et plus modeste qu'avec les corticoïdes

Une élévation significative et prolongée de la PIO après IVT répétées d'anti-VEGF semble être beaucoup plus rare qu'après IVT de corticoïdes. De plus, l'élévation pressionnelle est souvent plus modeste. Les études publiées rapportent ainsi une élévation significative de la PIO dans 3% à 10% des cas, après une moyenne de 6 à 20 injections, avec une PIO moyenne voisine de 25 à 30 mmHg en cas d'hypertonie [10-12].

### Pronostic

Une étude rapporte la nécessité d'un traitement médical (mono- ou bithérapie) ou d'une trabéculoplastie laser dans 3,1% des cas après injections répétées de ranibizumab et 9,9% après injections répétées de bevacizumab [10]. Le recours à une chirurgie filtrante semble être très peu fréquent.

Les facteurs de risque d'élévation ne sont également pas clairement identifiés. Une hypertonie ou un glaucome préexistants, un nombre important d'injections et une capsulotomie sont les facteurs de risque les plus souvent identifiés dans les travaux publiés.

### Prise en charge : un simple traitement médical est souvent suffisant

En l'absence de glaucome et d'hypertonie préexistants, un simple traitement médical est souvent suffisant. Toutes les classes thérapeutiques peuvent être utilisées, en évitant les analogues de prostaglandines en cas d'aphakie ou de rupture capsulaire.

En cas de glaucome ou d'hypertonie préexistants, un algorithme de conduite à tenir prophylactique et thérapeutique est proposé *figure 2*.

### Références

1. Aptel F, Denis P. Retina and glaucoma: therapeutic considerations. *J Fr Ophthalmol.* 2008;31(6 Pt 2):2S61-4.
2. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(6):930-4.
3. Kotliar K, Maier M, Bauer S *et al.* Effect of intravitreal injections and volume changes on intraocular pressure: clinical results and biomechanical model. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(7):777-81.
4. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M *et al.* Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2006;113(6):992-1001.
5. El Chehab H, Le Corre A, Agard E *et al.* Effect of topical pressure-lowering medication on prevention of intraocular pressure spikes after intravitreal injection. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(3):277-83.
6. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr *et al.*; Ozurdex GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1134-46.
7. Lau LI, Chen KC, Lee FL *et al.* Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection in a Chinese population. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):573-8.
8. Rhee DJ, Peck RE, Belmont J *et al.* Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(8):999-1003.
9. Jonas JB, Kreissig I, Dengening R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(1):24-7.
10. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(8):1111-4.
11. Mathalone N, Arodi-Golan A, Sar S *et al.* Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of bevacizumab in eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2012;250(10):1435-40.
12. Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R *et al.* Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2013;33(1):179-87.