

# Risques d'HTO après IVT : Les recommandations actuelles.

Pr. Jean-Philippe Nordmann  
Hôpital des Quinze-Vingts, Paris



■ Consultant :

- Allergan
- Alcon
- Thea
- Alimera

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

# Les injections intra-vitréennes



- Plusieurs centaines de milliers d'IVT par an
  - IVT d'anti VEGF
  - IVT de corticoïdes
- Peut-on faire une IVT sans risque?:
  - d'hypertonie oculaire immédiate
  - d'hypertonie oculaire secondaire
  - d'aggravation du glaucome

# Les anti VEGF

- Ranibizumab- Lucentis



- Bevacizumab – Avastin



- Aflibercept -Eyelea



2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

# Les corticoïdes

## ■ Les injections

- Triamcinolone
- Dexaméthasone



## ■ Les implants à libération prolongée

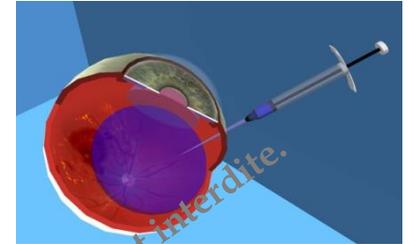
- Dexaméthasone
  - Ozurdex (Allergan)
- Fluocinolone
  - Iluvien (Alimera)



2017 © Congrès Lyon Oeil Rétine - Toute reproduction, même partielle, est interdite.

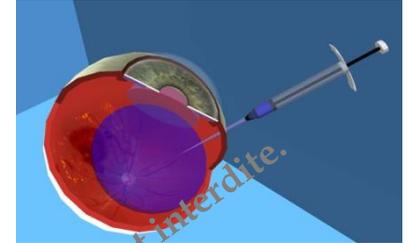
# Augmentation immédiate de la PIO par augmentation de volume de l'oeil

- Injection de 0,1ml environ
- Si reflux de vitré: retour à la normale immédiat
- Sans reflux de vitré
  - PIO passe de 15mmHg à 45 mmHg
  - Retour à la normale en 30 mn
- En cas de glaucome pré-existant
  - Pic de PIO plus élevé
  - Retour à la normale différé
- Les facteurs de risque de pic élevé
  - Etat Phake
  - Hypermétropie
  - Glaucome connu
  - Aiguille fine
  - Large volume injecté
  - Pas de reflux vitréen



## Conduite à tenir à court terme (Corticoïdes et anti VEGF)

- Pas d'études sur l'intérêt d'un traitement hypotenseur préventif additionnel
  - Iopidine 1% 1 heure avant et juste après?
- En cas de baisse visuelle immédiate :  
paracenthèse (réduction immédiate de la PIO)
- Contrôle de la PIO à 30 mn



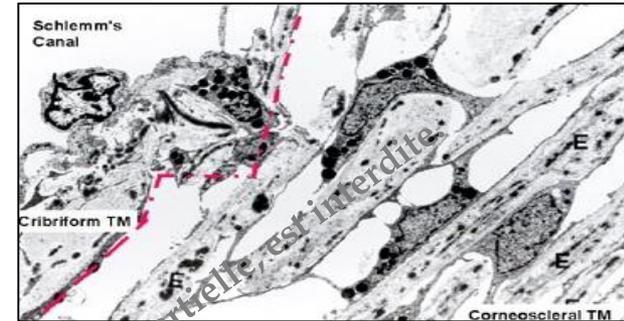
# Augmentation différée de la PIO avec les anti-VEGF

- Altération chronique des cellules endothéliales trabéculaires par pics d'hypertonie
- Silicone de la seringue, agrégats protéiques
- Action pharmacologique des anti-VEGF sur la contractilité de la matrice trabéculaire
- 3 à 10% de PIO entre 25 et 30 mmHg après 6 à 20 injections
- Le plus souvent, traitement médical



# Augmentation différée de la PIO avec les corticoïdes

- Augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse:
  - Hyperhydratation des GAGs
  - Inhibition des métalloprotéinases
  - Obstruction par du collagène ou la myocilline<sup>1</sup>
- Obstruction mécanique de l'angle par des dépôts blanchâtres de triamcinolone<sup>2</sup>



1. Clark AF, Steely AH, Dickerson JE. Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues. *Glucocorticoid induction of the glaucoma gene MYOC in human and monkey trabecular meshwork cells and tissues. IOVS* 2001;42:1769-80.

2. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol* 2004;138:286-7.

# Injections intra-vitréennes de Triamcinolone

- Augmentation de la PIO: 10-50% des cas.
- Début de l'hypertonie au bout de 2-3 semaines.
- Pic pressionnel au bout de 60-90 jours.
- Survenue précoce ou tardive (>140 jours).

<b>Augmentation de la PIO à 3 mois</b>	<b>Wingate</b>	<b>Bakri</b>
+ 2 à + 4 mm Hg	42%	
> 5 mm Hg	32%	49%
> 10 mm Hg	11%	28%

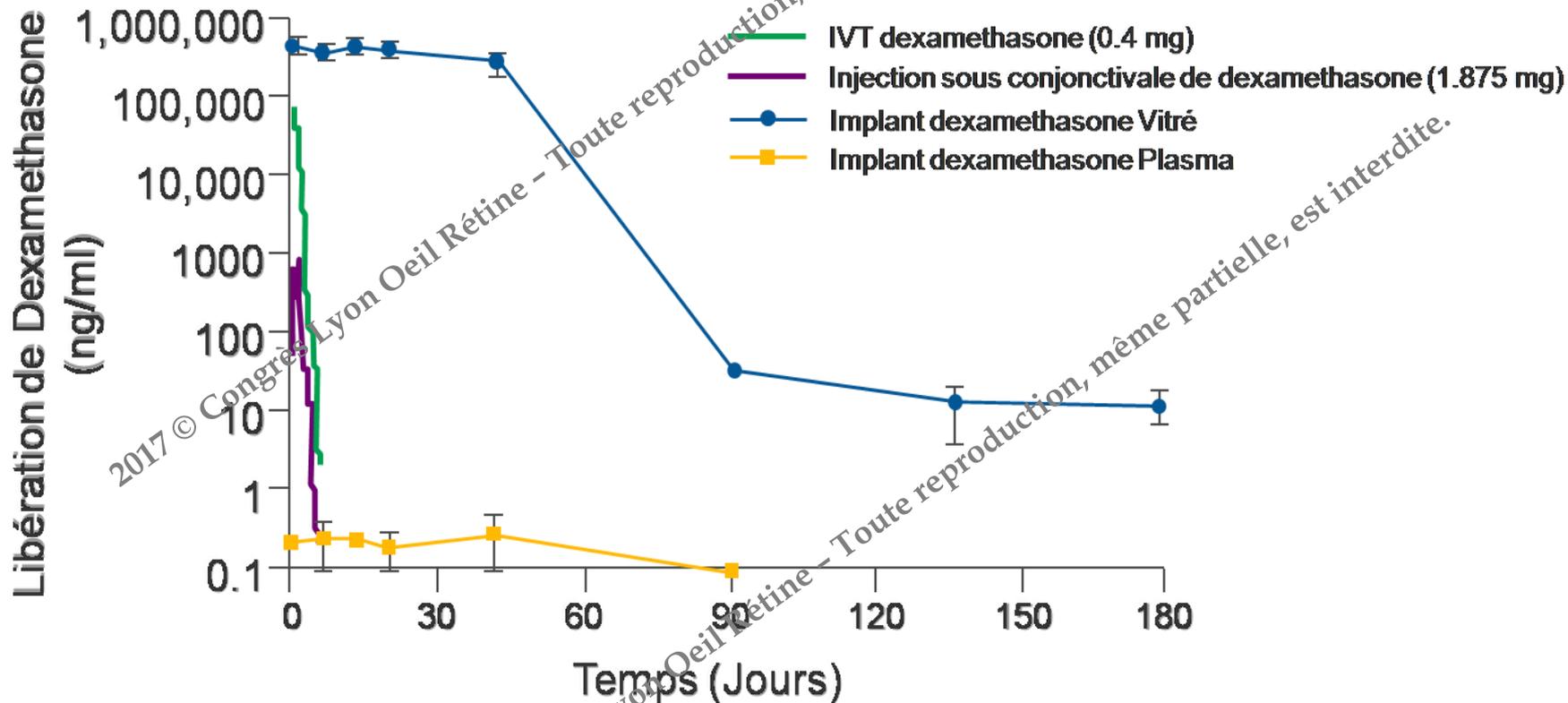
(Triamcinolone 4 mg)

# Implant de Dexaméthasone (OZURDEX®)

- Implant biodégradable
- Copolymère d'acide polyglycolactique
  - hydrolysé en acide lactique et glycolique
  - 700 µg de dexaméthasone
  - Aiguille 20G



# Implant de Dexaméthasone (OZURDEX®)

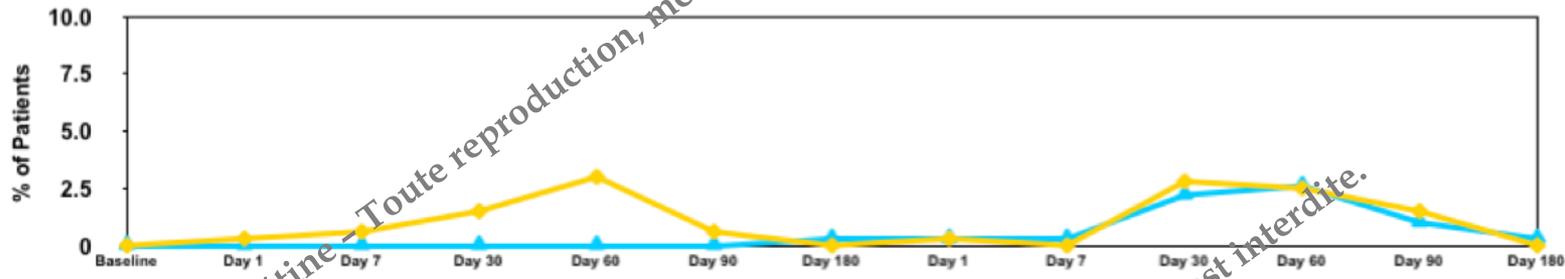


Concentrations X7 dans le vitré, au contact de la rétine  
Relargage retardé sur plusieurs mois

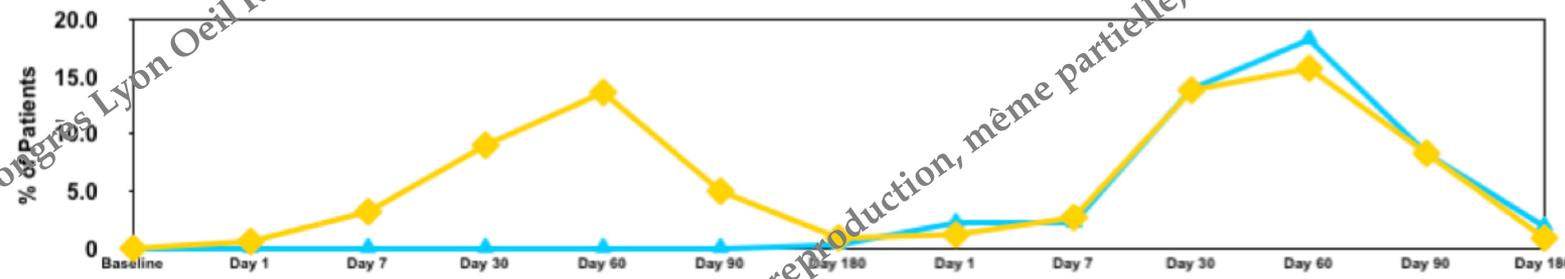
# Implant de Dexaméthasone (OZURDEX®)

◆ Dex 700/700 (n=341)      ▲ Sham/700 (n=327)

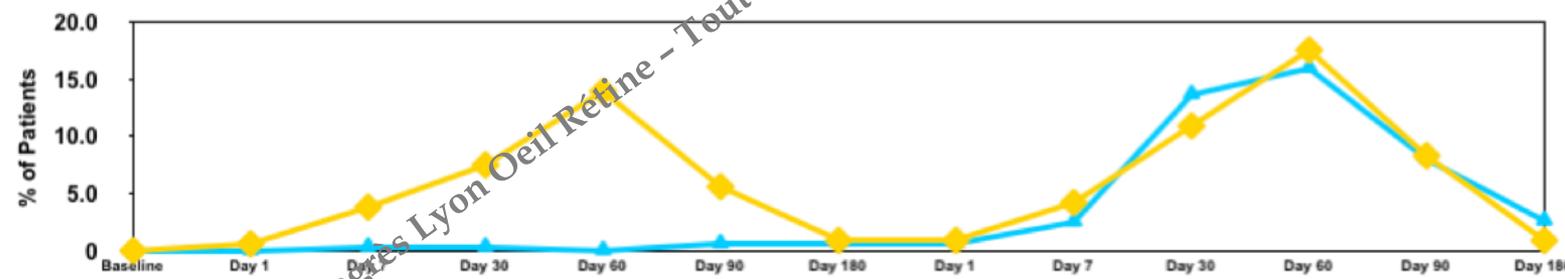
% des patients avec PIO ≥ 35 mmHg  
~ 3%



% des patients avec PIO ≥ 25 mmHg  
~ 16%



% des patients avec une élévation de PIO ≥ 10 mmHg  
~ 16%



Nbre de chirurgies filtrantes à 12 mois: n = 4 (1,2%)

# Bilan à 3 ans, 1048 patients

Ophthalmology Volume ■, Number ■, Month 2014

Table 5. Intraocular Pressure (IOP) Safety Parameters in Study Eyes

Parameter	DEX Implant 0.7 mg (N = 347)	DEX Implant 0.35 mg (N = 343)	Sham (N = 350)
AE, n (%)*	125 (36.0)	117 (34.1)	18 (5.1)
IOP at any visit during the study, n (%)			
≥25 mmHg	111 (32.0)	94 (27.4)	15 (4.3)
≥35 mmHg	23 (6.6)	18 (5.2)	3 (0.9)
Increase of ≥10 mmHg from baseline	96 (27.7)	85 (24.8)	13 (3.7)
Use of IOP-lowering medication, n (%)	144 (41.5)	129 (37.6)	32 (9.1)
Procedure for IOP control, n (%) <sup>†</sup>			
Trabeculectomy	2 (0.6) <sup>†</sup>	1 (0.3)	0
Iridectomy	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Iridotomy	2 (0.6) <sup>†</sup>	0	0
Trabeculoplasty	0	2 (0.6)	0

AE = adverse event; DEX implant = dexamethasone intravitreal implant; IOP = intraocular pressure.

\*Any AE related to elevated IOP or glaucoma.

<sup>†</sup>One patient in the DEX implant 0.7 mg group underwent both trabeculectomy and iridotomy; this patient had rubeosis of the anterior chamber angle and iris and marked anterior chamber fibrin in the study eye that was considered to be the primary cause of the increased IOP.

## Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema

# Le risque d'hypertonie avec l'OZURDEX®: SAFODEX

## ETUDE SAFODEX

- Etude rétrospective, 1000 IVT
- 421 yeux (361 patients) recevant une ou plusieurs injections d'OZURDEX®
- Hypertonie oculaire :  $PIQ \geq 25$  mmHg ou augmentation de 10 mmHg
- Indications variées:
  - Obstruction veineuse rétinienne : **34%**
  - Œdème maculaire diabétique : **30%**
  - Œdème maculaire postop : **17%**
  - Uvéite: **14%**
  - Autres étiologies : **5%**

## SAFETY OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX) The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension

ARIANE MALCLÈS, MD,\* CORINNE DOT, MD, PhD,†‡, NIKOLAS VOIRIN, PhD,\* ANNE-LAURE VIÉ, MD,\* ÉMILIE AGARD, MD,†‡ DAVID BELLOCQ, MD,\* PHILIPPE DENIS, MD, PhD,\* LAURENT KODJIKIAN, MD, PhD\*

**Purpose:** To analyze the incidence, risk factors, and time course of intraocular pressure elevation after intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex).

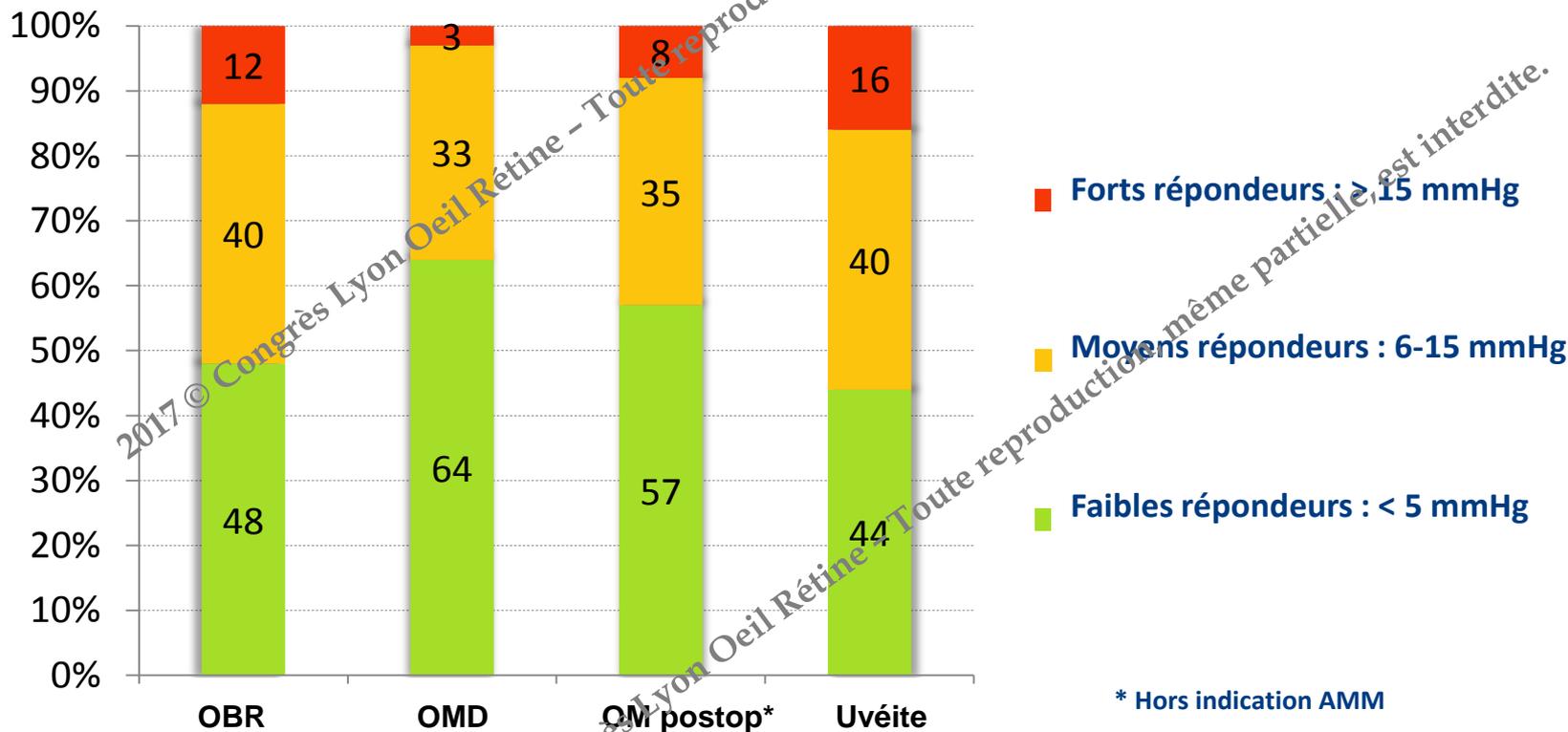
**Methods:** The medical charts of 421 consecutive eyes (361 patients) receiving one or more Ozurdex implant between October 2010 and February 2015 were reviewed retrospectively. Ocular hypertension was defined as intraocular pressure of at least 25 mmHg or an increase of at least 10 mmHg from baseline. The main indications for treatment were retinal vein occlusion (34%), diabetic macular edema (30%), postsurgical macular edema (17%), uveitis (14%), and other etiologies (5%).

**Results:** Among 1,000 intravitreal injections, ocular hypertension was recorded for 28.5% of injected eyes over a mean follow-up period of 16.8 months (3–55). Intraocular pressure-lowering medication was required for 31% of eyes. Only three eyes with preexisting glaucoma required filtering surgery to manage postinjection intraocular pressure elevation. Early retreatment between the third and fourth month does not increase the risk of intraocular pressure elevation. Younger age, male sex, Type 1 diabetes, preexisting glaucoma treated with dual or triple therapy, and a history of retinal vein occlusion or uveitis were significant risk factors for ocular hypertension after dexamethasone implant injection ( $P < 0.05$  for all the above).

**Conclusion:** Episodes of ocular hypertension after Ozurdex implant were generally transient and successfully managed with topical treatment. An analysis of the risk factors may help to determine the risk-benefit ratio for individual patients treated with dexamethasone implants.

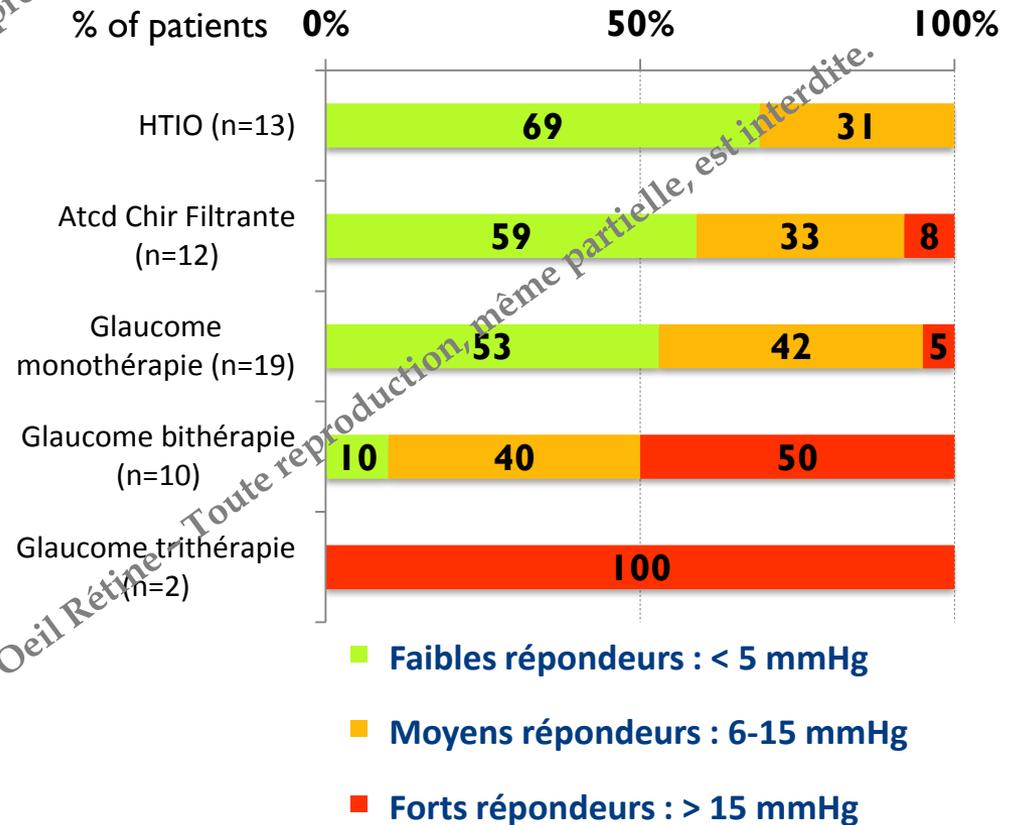
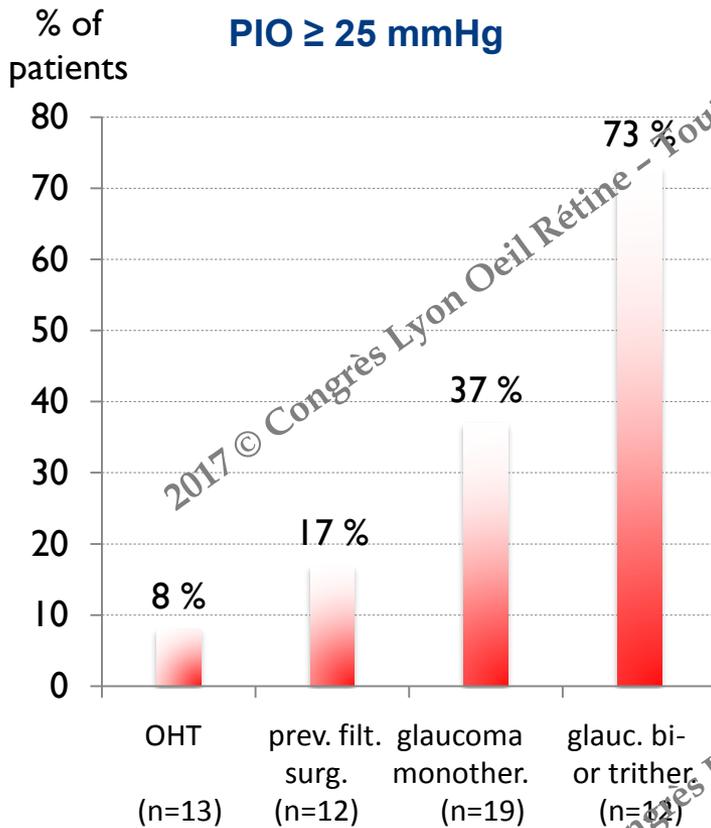
RETINA 0:1–8, 2016

# Le risque d'hypertonie avec l'OZURDEX®: SAFODEX



Hypertonie oculaire moins fréquente si oedème maculaire diabétique

# Le risque d'hypertonie avec l'OZURDEX®: RELDEx



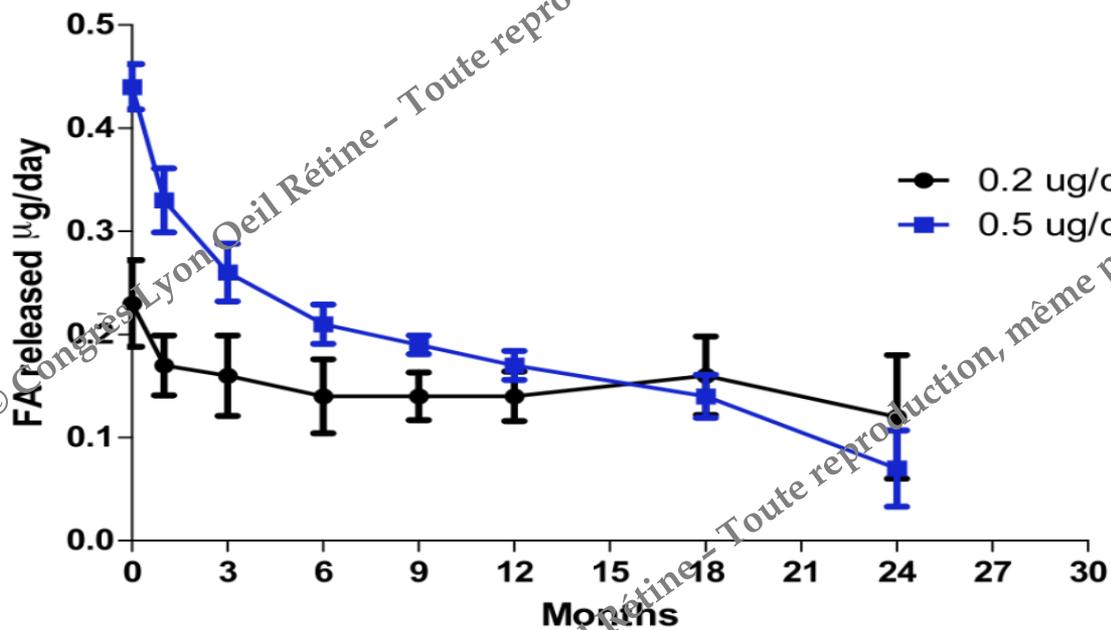
# Quels sont les facteurs de risque de l'hypertonie?

- Age jeune
- Uvéite
- PIO initiale > 15 mmHg
- Glaucome pré-existant
- Hypertonie survenue lors d'une injection précédente (x3)
- Dose élevée

2017 ©

Congrès Lyon Oeil Rétine – Toute reproduction, même partielle, est interdite.

# Implant de Fluocinolone (ILUVIEN®)



# Le risque d'hypertonie avec l'ILUVIEN®

Table 2. Cataract- and Intraocular Pressure (IOP)-Related Adverse Events

Phakic Patients, % (Study Eye)	Control (n = 121)	0.2 µg/d FAc (n = 235)	0.5 µg/d FAc (n = 265)
Cataract-related events			
Cataract considered an AE	50.4	81.7	88.7
Cataract extraction	27.3	80.0	87.2
Subjects, % (Study Eye)	Control (n = 185)	0.2 µg/d FAc (n = 375)	0.5 µg/d FAc (n = 393)
IOP-related events			
AE of increased IOP	11.9	37.1	45.5
Any IOP-lowering meds*	14.1	38.4	47.3
Trabeculectomy	0.0	1.3	2.5
Incisional glaucoma surgery	0.5	4.8	8.1

AE = adverse event; FAc = fluocinolone acetonide.

The percentage of patients in each treatment group with the listed adverse events is listed.

\*For a minimum of 7 days.

# Quel bilan proposer avant l'IVT ?

**Patients sans HTO**

**Patients avec HTO**



**PIO < 21 mmHg**  
et  
**pas d'ATCD de traitement hypotonisant**  
et  
**pas d'ATCD d'HTO cortisonique**

**PIO > 21 mmHg**  
ou  
**patients HTO ou glaucomateux**  
**contrôlés sous monothérapie\***  
ou  
**patients faibles ou modérément**  
**répondeurs aux corticoïdes\***

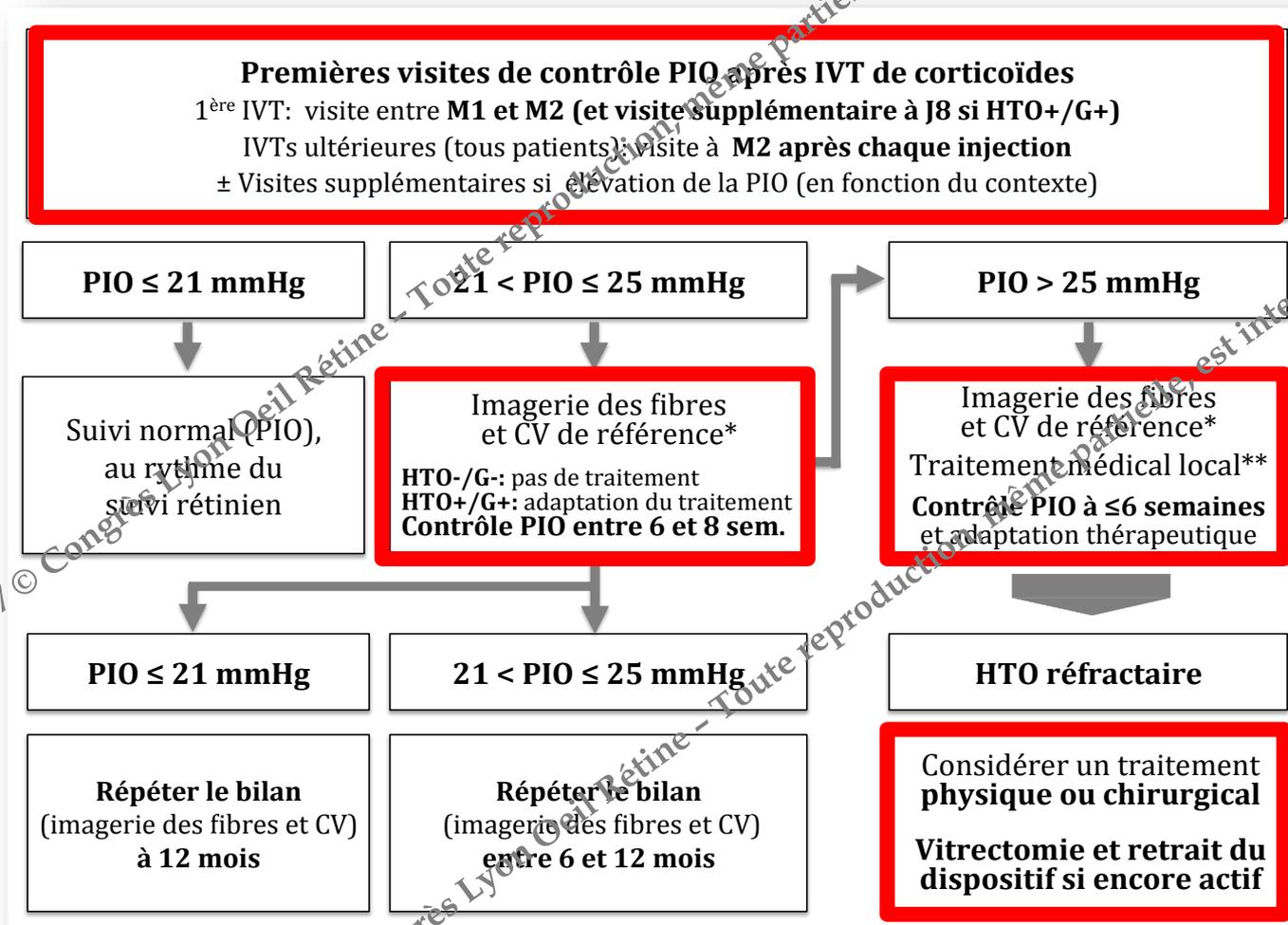
**PIO seulement**

**PIO + imagerie des fibres + CV**  
(lorsque ces examens ne sont pas réalisables, examiner l'œil adelphe)

**Algorithme de prise en charge d'un patient injecté selon son statut pressionnel**

*\*: les IVT de corticoïdes sont déconseillées chez les patients glaucomateux traités par bithérapie ou plus et chez les hauts répondeurs aux corticoïdes (+ >15 mmHg), et contre-indiquées en cas d'hypertonie non contrôlée, de glaucome évolutif ou de menace de perte du point de fixation.*

# Quelle attitude adopter si une hypertension survient ?



**Algorithme de prise en charge d'une hypertension après IVT de corticoïdes**

\*: si bilan impossible: examen de l'œil adelphe en attendant l'assèchement rétinien pour l'imagerie et la périmétrie.

\*\* : privilégier les traitements réduisant la sécrétion d'HA, considérer le risque potentiel d'œdème maculaire secondaire à l'utilisation de PGs.

# Quel traitement préventif proposer ?

## Prévention de l'HTO post-IVT

**IVT anti-VEGF**

**Concerne le pic d'HTO immédiate**

si patient glaucomateux modéré ou avancé  
*exemples*  
apraclonidine 1% collyre 2 heures avant IVT  
AF timolol/dorzolamide 2 heures avant IVT

**IVT de corticoïdes (DEX)**

**Concerne l'HTO retardée (1<sup>er</sup> trim.)**

si patient répondeur faible ou modéré\*  
**Traitement médical prophylactique d'une durée de 3 mois après IVT de DEX**

**Algorithme de la prévention de l'hypertonie après IVT**

\*: répondeurs faibles: ascension pressinnelle < 6 mmHg, répondeurs modérés : + 6 à 15 mmHg après une première exposition cortisonique. La réinjection de corticoïdes doit être évitée chez les hauts répondeurs (+ >15 mmHg)

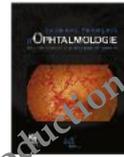
# Recommandations de la SFG-SFO

Journal français d'ophtalmologie (2017) 40, e77–e82



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



RECOMMANDATIONS DE LA SFG ET DE LA SFO

## Conduite à tenir face au risque d'hypertonie oculaire après injection intra-vitréenne<sup>☆</sup>



Ocular hypertension after intravitreal injection: Screening and management

M. Poli<sup>a</sup>, P. Denis<sup>b,\*</sup>, C. Dot<sup>c</sup>, J.-P. Nordmann<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Pôle Vision Val-d'Ouest, centre ophtalmologique, 39, chemin de la Vernique, 69130 Écully, France

<sup>b</sup> Hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon, 103, boulevard de la Croix-Rousse, 69371 Lyon cedex 04, France

<sup>c</sup> Hôpital d'Instruction des armées Desgenettes, 108, boulevard Pinel, 69003 Lyon, France

<sup>d</sup> Hôpital des Quinze-Vingts, 28, rue de Charenton, 75571 Paris, France

Reçu le 20 décembre 2016 ; accepté le 26 janvier 2017  
Disponible sur Internet le 9 mars 2017

### Les points forts

Les points essentiels à retenir face au risque d'hypertonie oculaire après injection intra-vitréenne.

- **Le risque d'hypertonie oculaire (HTO) > 25 mmHg après IVT d'Özurdex<sup>®</sup>** est, selon les pathologies traitées, de 11 à 32 % à 3 ans. Ces hypertonies nécessitent la mise en place ou le renforcement d'un traitement médical hypotonisant, mais moins de 1 % d'entre elles sont réfractaires au traitement médical et nécessitent un traitement chirurgical. Les ré-injections d'implants de dexaméthasone sont à éviter chez les patients fortement répondeurs, et une prophylaxie est recommandée dans les autres cas.

- Les tests de provocation par corticoïdes locaux sont peu informatifs avec une sensibilité de 25 %.
- **Les HTO après IVT d'anti-VEGF** sont surtout immédiates et doivent être prévenues chez le patient glaucomeux. Les HTO retardées concernent 3 à 12 % des patients, avec un effet cumulatif des IVT.
- Après IVT d'anti-VEGF, une asymétrie pressionnelle > 3 mmHg à trois visites consécutives est un facteur prédictif fort de survenue d'une HTO retardée.
- **Les patients glaucomeux sont une population à risque : un bilan complémentaire (imagerie des fibres et OCT) doit impérativement être réalisé** sur les deux yeux avant IVT (quand cela est possible) puis au cours du suivi lors des phases de résolution de l'œdème maculaire.
- Les patients sous bi- ou trithérapie, les glaucomes mal contrôlés et les menaces du point de fixation sont des contre-indications relatives aux implants d'Özurdex<sup>®</sup>.

<sup>☆</sup> Recommandations de la Société française du glaucome et de la Société française d'ophtalmologie.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.denis@chu-lyon.fr (P. Denis).



**Société Française du Glaucome**  
Comité de Lutte contre le Glaucome

Formation médicale continue