

Hypertonie oculaire et injection intravitréenne d'implant de corticoïde, état de l'art en 2023. Recommandations françaises SFG/SFO

C.Dot¹, M.Poli², F.Aptel³, A.Labbe⁴, L.Kodjikian⁵, S.Baillif⁶, B.Bodaghi⁷, P.Denis⁵

¹ HIA Desgenettes / CHU E.Herriot – Lyon

² Pôle vision – Ecully

³ VISIS – Perpignan

⁴ CHNO des XV-XX – Paris

⁵ CHU Croix-Rousse – Lyon

⁶ CHU Nice

⁷ CHU Pitié Salpêtrière – Paris

Introduction :

Les corticoïdes et anti-VEGFs sont efficaces dans le traitement des œdèmes maculaires (OM) et sont largement utilisés en injections intra-vitréennes (IVT). Deux implants de corticoïde ont une AMM : l'implant de dexaméthasone (DEXi, Ozurdex®, Abbvie) utilisé depuis 2010 en France et l'implant de fluocinolone acétonide (FACi, Iluvien®, Alimera) arrivé plus récemment sur le marché français en 2019.

Ils partagent 2 indications : le traitement de l'OMD (œdème maculaire diabétique) et celui des OM inflammatoires non infectieux. Le DEXi bénéficie en plus de l'AMM pour les OM post-occlusion veineuse rétinienne (1^{ère} AMM obtenue pour cet implant en 2010). Le FACi est cependant un traitement de deuxième intention de l'OMD chronique lorsque la réponse aux autres traitements disponibles est jugée insuffisante (1).

Le DEXi est largement utilisé en France où il représenterait environ 1/3 des injections intravitréennes (anti-VEGF inclus) hors dégénérescence maculaire liée à l'âge, ce qui contraste avec l'usage dans d'autres pays où son usage est moindre (2). Ceci est probablement expliqué par les études cliniques françaises réalisées précocement sur la tolérance. En effet, leur usage expose à 2 effets secondaires dits effets de « classe thérapeutique » : la cataracte cortico-induite et l'hypertonie oculaire (HTO), puisque environ 1/3 des patients présentent une HTO quelle que soit la voie d'administration (3)(4)(5)(6).

Cette HTO cortico-induite est dose-dépendante et molécule dépendante, mais elle est aussi modulée par le mode de délivrance thérapeutique (3)(7). Plus particulièrement, les implants sont capables de délivrer de très petites doses (mieux tolérées) sur une longue durée d'où leur appellation d'implant à libération prolongée (LP). Ainsi pour une même molécule, la tolérance peut être très différente comme cela a été manifeste dans le cas du FACi, utilisée dans le Retisert® puis dans l'Iluvien® à des doses différentes (8)(9).

1/ Quel est le risque d'HTO ?

Nous avons déjà rapporté dans un article précédent les facteurs de risque d'HTO identifiés avec la triamcinolone et la dexaméthasone : la notion de valeur seuil de la PIO initiale à 15

mmHg augmentant le risque d'HTO secondaire, le jeune âge, la myopie forte, le contexte d'uvéïte ainsi que les antécédents d'HTO cortisonique sous traitement topique (3).

Plus récemment dans l'œdème maculaire diabétique, les études de phase 3, MEAD (DEXi) et FAME (FAci) ont rapporté un pourcentage d'HTO (supérieure à 21 mmHg) pour l'implant de dexaméthasone et de fluocinolone cohérent, observé chez **environ 1/3 des patients**, respectivement de 32% et 37% (9)(10). Les traitements hypotonisants sont essentiellement des bithérapies dans l'étude FAME alors que dans l'étude MEAD mono et bithérapie sont plus partagées, suggérant une subtile différence de tolérance entre les 2 molécules(11). Rappelons que dans l'étude FAME il était rapporté 18% de PIO>30 mmHg et 4,8% de chirurgie filtrante (résultats sans test corticoïde préalable) (7)(9).

Les études de vraie vie ont apporté des données de tolérance complémentaires. Les études SAFODEX 1 et 2 évaluant des patients injectés DEXi, ont rapporté que 97% des HTO étaient contrôlées par le seul traitement topique. Ces études ont également mis en évidence une meilleure tolérance chez les patients avec un OMD versus les patients injectés pour une OVR, OM post-uvéïte et post-chirurgical, avec significativement moins de PIO>25 mmHg (11% des cas OMD versus 24% dans les OVR)(5)(6). D'autres études ont confirmé une tolérance comparable sur les œdèmes maculaires associés à uneuvéïte non infectieuse, avec une prévalence d'HTO variant de 16 à 28% (12)(13).

Les études de vraie vie avec le FAci, ont quant à elles montré **l'intérêt d'un test corticoïde** par DEXi avant le switch vers le FAci. En effet, ce test a une très bonne valeur prédictive positive. Si la PIO reste inférieure à 25 mmHg sous DEXi, alors la probabilité que la PIO reste en dessous de 25 mmHg sous FAci est élevée de 80 à 97%(14)(15)(16). Ce test a ainsi montré son efficacité au travers des études de vraie vie en diminuant le pourcentage des patients hauts répondeurs (<8%) et surtout le pourcentage de chirurgie filtrante (<1%) (10-12)). Le nombre d'IVT de DEXi avant le switch est cependant discuté. L'étude Paladin montrait que la valeur prédictive positive du test DEXi était comparable entre 1 injection ou plus de DEXi (15). L'étude SAFODEX a montré que le statut de répondeur HTO après 1 IVT DEXi était identifié dans 2/3 des cas seulement et dans 80% des cas après 3 IVT DEXi (5) . Adan *et al.* ont conseillé dans les recommandations espagnoles 1 à 2 IVT DEXi et de ne pas différer au-delà de 12 mois le switch vers le FAci (17). Nous conseillons, pour notre part, 2 à 3 IVT DEXi afin de cerner au mieux le profil pressionnel du patient sans retarder le switch, tout en s'assurant du caractère chronique de l'œdème conforme à l'AMM (Fig.1).

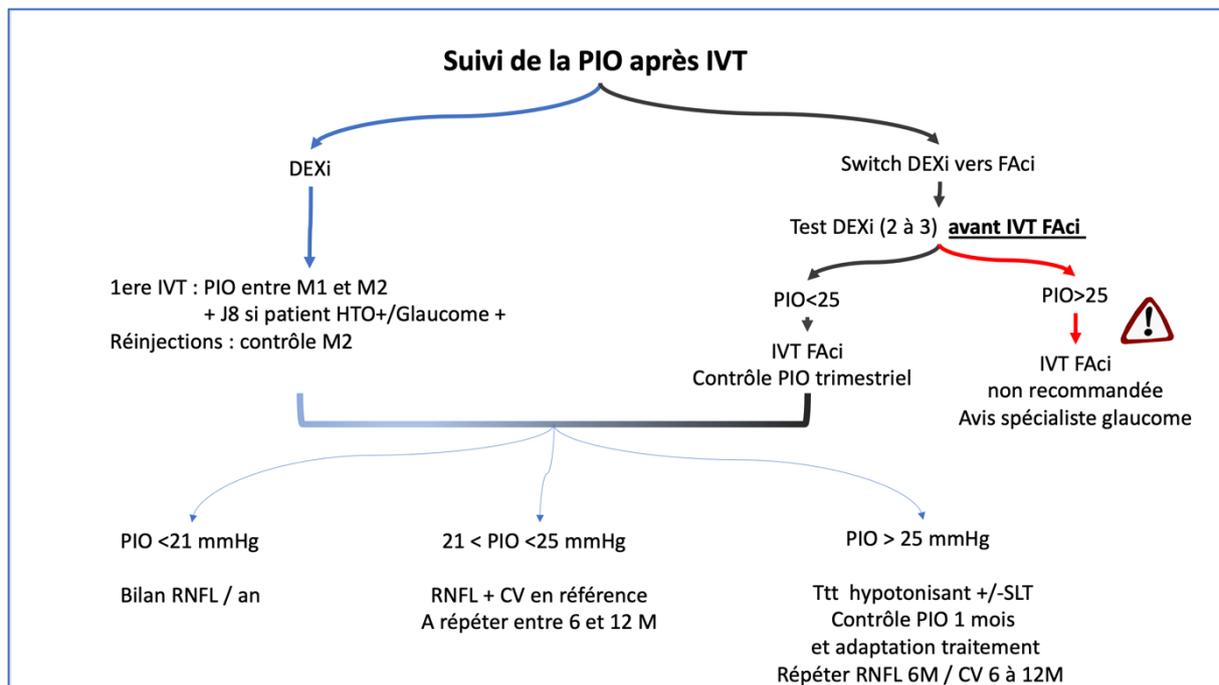


Figure 1 : Suivi de la PIO après IVT de corticoïdes (adapté Poli et al. 2017 (18))

RNFL : retinal nerve fiber layer, CV : Champ visuel, PIO pression intra-oculaire, IVT : injection-intravitréenne

2/ Différencier le niveau de la réponse HTO

Dès 1963, Armaly *et al.* ont proposé de différencier les niveaux de réponse HTO aux corticoïdes avec la classification suivante en 3 groupes : faibles répondeurs (variation de PIO < 6 mmHg), répondeurs modérés (variation de PIO entre 6 et 15 mmHg) et hauts répondeurs (variation de PIO > 15 mmHg). Cette classification a été reprise dans les études SAFODEX afin d'appréhender plus finement l'HTO et de proposer des recommandations graduées (6)(18). En ce sens, savoir dépister les hauts répondeurs et ne pas les réinjecter est important afin de ne pas être contraint à l'escalade thérapeutique pouvant conduire à la chirurgie filtrante. Les hauts répondeurs représentent 3% des patients présentant un OMD dans SAFODEX (DEXi) et 5 à 8% de ceux des études USER, Paladin et Medisoft (FAci) (14)(15)(16).

Ainsi, chez un patient haut répondeur, lorsqu'il existe une alternative thérapeutique possible avec les anti-VEGF, il n'est pas recommandé de réinjecter un implant de corticoïde en raison du risque plus élevé de chirurgie filtrante (18) (fig.2).

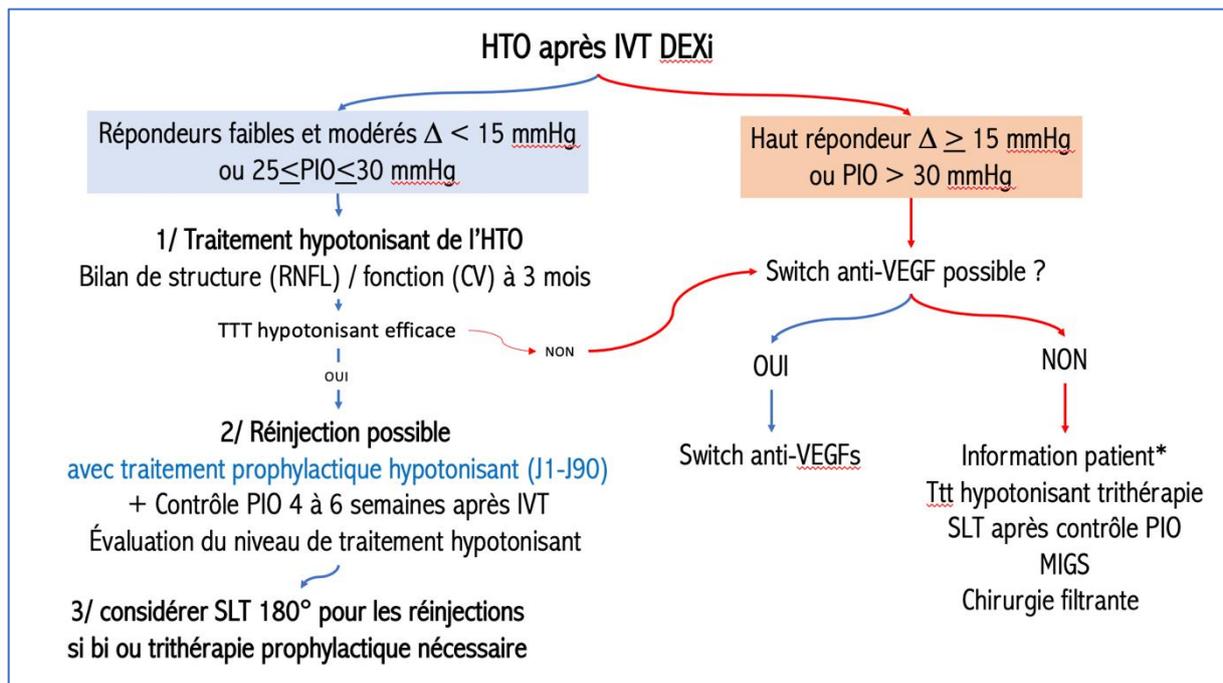


Figure 2 : CAT en cas d'HTO après IVT de DEXi pour les futures injections chez les patients non glaucomateux

*information patient du risque d'escalade thérapeutique et du sur-risque de chirurgie filtrante

3/ Quand apparaît l'HTO ?

La pharmacocinétique des 2 implants est différente. Le DEXi est délivré sur 4 mois avec un « effet bolus » sur les 2 premiers mois. L'implant FAci est délivré, quant à lui, sur 3 ans selon 2 paliers : une première année à plus haute délivrance suivie d'une phase plateau sur les 2 dernières années, déclinant progressivement sans cassure drastique de la courbe entre ces 2 paliers (3).

Cette pharmacocinétique explique que le pic de l'HTO avec le DEXi soit observé en moyenne à 2 mois (M2) après l'injection alors qu'il est plus tardif avec le FAci à la fin de la 1^{ère} année/ début de 2^{ème} année après injection (5)(19)(20)(21).

Ce timing expliquerait également que la double induction « DEXi + FAci », souvent instaurée en France pour un gain d'efficacité initial lors du switch vers le FAci, soit bien tolérée (22).

Concernant le DEXi, le risque d'HTO est maximal 2 mois après l'injection, et observé le plus souvent (environ 80% des cas) lors des 3 premières injections chez les patients répondeurs (6). Dans 20 à 27% des cas, une montée pressionnelle peut être observée plus tardivement (après 4 DEXi ou plus), ces patients sont nommés « répondeurs tardifs »(6)(23). Billant et al. ont rapporté récemment que leur profil est essentiellement celui de répondeurs faibles à modérés (23) confirmant les résultats de l'étude SAFODEX2. Dans cette dernière, si aucune HTO sévère (PIO>35 mmHg ou variation PIO >15 mmHg) n'était observée lors des 3 premières injections, alors le risque de survenue d'une HTO sévère ultérieure était de 5% (6).

Ces données soulignent l'intérêt d'une surveillance de la PIO lors des visites, la recherche d'une asymétrie pressionnelle et de tout signe fonctionnel évocateur d'HTO, quel que soit le nombre d'IVT reçues.

4/ l'HTO est-elle réversible ? Effet cumulatif ?

Dès les premières études pivotales GENEVA et MEAD, **la réversibilité de l'HTO au 3ème mois** après injection a été rapportée (10)(24). Une étude française a confirmé cette réversibilité, en analysant le devenir de 120 répondeurs et en particulier ceux ayant cessé les injections DEXi. Aucun ne présentait à distance une HTO cortisonique chronique ni de signe de glaucome cortisonique (25).

Concernant l'effet cumulatif, même si certaines études rétrospectives l'ont initialement écarté, il convient d'être plus prudent. En effet, comme dit précédemment, une HTO peut être observée chez les patients multi-injectés tardivement, bien au-delà de la 4^{ème} injection DEX (6)(23). Par ailleurs l'étude REALFAC a rapporté que le risque d'HTO sous FAcI était significativement plus élevé chez les patients au préalable multi-injectés DEXi (19). Ainsi, on peut émettre l'hypothèse qu'une stimulation trabéculaire à long terme, y compris fractionnée, puisse aboutir à une HTO même si le patient n'était pas répondeur initialement.

Concernant le FAcI, les études de vraie vie à 2-3 ans rapportent un taux de traitement hypotonisant cohérent d'environ 24% versus 38% pour l'étude de phase 3 FAME (sans test corticoïde) (9)(14)(15)(16)(26). Une seule étude rapporte à ce jour des résultats pour le FAcI à 5 ans sur 31 patients, avec un taux à 5 ans significativement augmenté de traitement hypotonisant à 70% (1,3 traitements topiques) et 3,2% de recours à la chirurgie filtrante. Les auteurs ne rapportent pas toutefois d'augmentation du risque d'HTO chez les 5 patients réinjectés FAcI de l'étude. Par ailleurs, seulement la moitié de la cohorte avait été prétraitée par DEXi avant le switch vers FAcI (58%) (27). Les résultats sont encore insuffisants pour se prononcer sur la tolérance à long terme sur le FAcI alors que nous avons plus de 10 ans de recul avec le DEXi.

5/ Comment gérer ?

Des recommandations françaises ont déjà été publiées en 2017, et plus récemment d'autres groupes de travail européens de spécialistes de la rétine ont proposé un consensus s'inspirant de ces recommandations (18)(28)(29). Les recommandations que nous proposons dans ce travail tiennent compte des nombreuses connaissances rapportées depuis, en particulier concernant le FAcI. Il est également le fruit d'une double validation entre spécialistes du glaucome et spécialistes de la rétine de la Société Française du glaucome (SFG) et de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), ce qui en fait son originalité.

5.1 Gestion de la 1^{er} montée pressionnelle

Les recommandations de 2017 restent applicables : sur « papille saine » (pas d'ATCD de glaucome), un traitement hypotonisant peut être instauré à partir de 25 mmHg (18). Le traitement par prostaglandines, n'est pas contre-indiqué et pourra être utilisé sous réserve de l'absence d'aggravation concomitante de l'œdème maculaire. Nous proposons un algorithme thérapeutique adapté s'inspirant de celui des recommandations de l'EGS (Fig.3) (30).

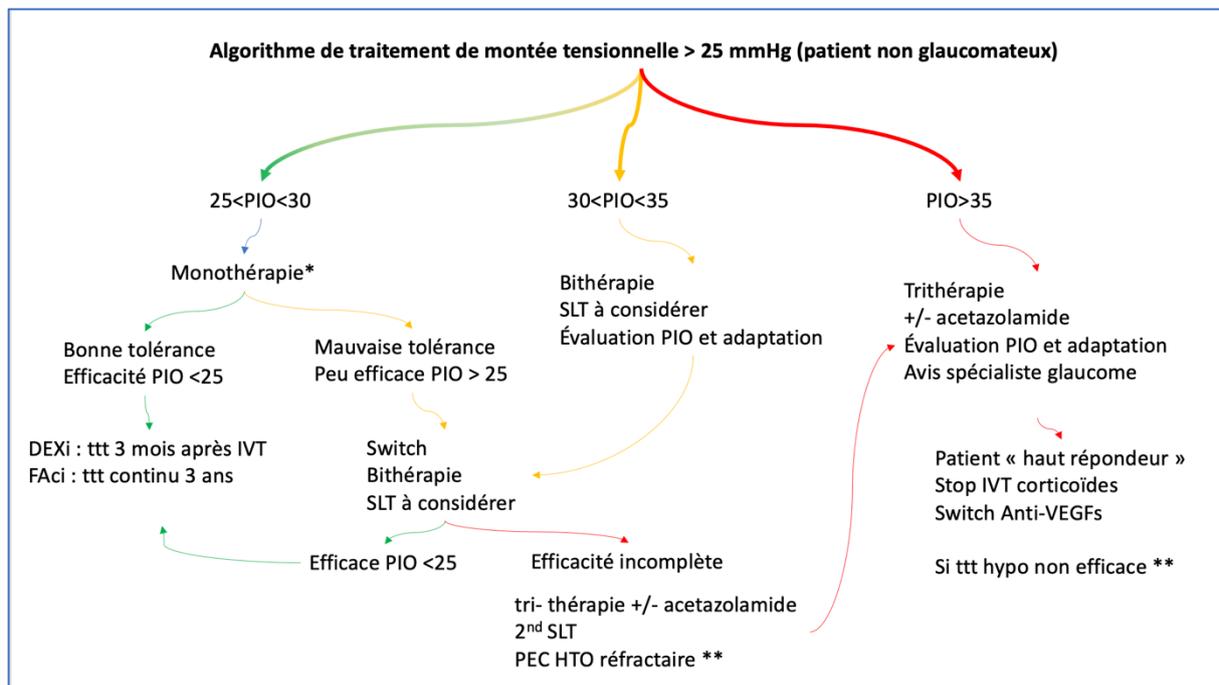


Fig 3 : Algorithme de traitement de la montée pressionnelle (adapté des recommandations EGS) *les prostaglandines peuvent être utilisées sous réserve de l'absence d'aggravation de l'œdème maculaire préexistant. **cf chapitre 5.4

Un bilan de la structure du nerf optique par OCT (RNFL) et de la fonction visuelle par la périmétrie (champ visuel 24.2) sera réalisé dès que l'état maculaire le permettra (à 2-3 mois de l'IVT DEXi en général, macula sèche). Il servira de référence au suivi. Tout comme en présence d'une membrane épi-rétinienne, l'analyse du complexe des cellules ganglionnaires (GCC) maculaire est mise à défaut en cas d'œdème maculaire. Ainsi, cette dernière ne représente pas un bon indicateur de suivi.

Dans le cas particulier d'un patient HTO/Glaucome le traitement pour maintenir la PIO cible est adapté tout au long du suivi (cf chap.6).

Le rythme de surveillance de la PIO lors des visites post-IVT est rappelé dans la figure 3. Si la surveillance de la PIO reste centrée sur M2 avec le DEXi, un rythme de surveillance trimestriel est recommandé avec le FAci tout au long de sa délivrance, puisqu'une élévation pressionnelle peut être observée même au-delà de la 1ère année de traitement. Une ou des visites complémentaires pourront compléter ce schéma en cas de montée pressionnelle à cette période.

5.2 Gestion de la prévention de l'HTO à la réinjection du DEXi :

Un **traitement prophylactique** adapté au pic de l'HTO constaté lors des injections précédentes, est recommandé dès le lendemain de la réinjection, ce pendant 3 mois, afin de contrôler la montée pressionnelle attendue.

Un **contrôle de la PIO à 4 à 6 semaines** est conseillé pour adapter ce traitement si nécessaire. Le traitement hypotonisant topique sera adapté en fonction du pic d'HTO constaté, mono ou bithérapie. Si le recours à une trithérapie prophylactique était nécessaire, alors nous serions face à un haut répondeur pour lequel la réinjection n'est pas recommandée en l'absence d'avis spécialisé en glaucome (fig.3).

Le traitement hypotonisant peut être stoppé à 3 mois post IVT DEXi jusqu'à la prochaine réinjection (cf. HTO réversible) (fig. 3).

Le laser SLT est une alternative ou/et un complément au traitement topique hypotonisant, connu pour son efficacité notamment dans les glaucomes secondaires. Il a été utilisé sur 14 patients dans l'étude FAME (FAci) avec de bons résultats pressionnels (7). Bennedjai *et al.* ont rapporté l'efficacité du SLT chez 8 patients lors de la réinjection DEXi avec un recul de 6 mois (31). Billant *et al.* ont publié une cohorte de 35 yeux avec un suivi moyen de plus de 3 ans, utilisant une procédure allégée avec un traitement sur 180°, réalisée au cours du 3^{ème} mois après IVT DEXi lorsque la PIO est normalisée. Cette étude a montré une réduction significative du pic de PIO d'au moins 30% à court et moyen terme lors des réinjections (au moins 4 réinjections) et une diminution significative des traitements topiques prophylactiques associés (32). Comme l'étude LIGHT l'a montré, la procédure SLT peut être répétée pour maintenir le résultat pressionnel (33). Billant *et al.* ont d'ailleurs procédé à un second traitement des 180° restants dans 23% des cas, avec une diminution significative de la PIO (23). Rappelons que le délai d'action du laser SLT est d'environ 1 mois (pour juger de son efficacité) et que celui-ci doit être repoussé en cas d'inflammation intra-oculaire active (uvéïte). Les paramètres de puissance sont ajustés au minimum pour obtenir « un bullage » lors de l'impact centré sur le trabéculum (obtenu en général vers 0,8-1mJ), les impacts sont non jointifs, ce qui correspond à environ 50 à 60 impacts par hémi-circonférence.

5.3 Gestion de la prévention de l'HTO avec le FAci

La notion de test thérapeutique a été introduite dans l'agrément FDA du FAci en 2014 : « *indiqué dans le traitement de l'OMD chez des patients **préalablement exposés à un traitement par corticoïde** sans élévation significative de la pression intraoculaire* ». Ce libellé ne précisait toutefois pas la voie d'administration. Ce test thérapeutique n'est cependant pas précisé dans le libellé de l'AMM européenne (34)(1).

Comme dit précédemment, les études de vraie vie USER, Medisoft et Paladin ont montré la haute valeur prédictive positive de ce test (14)(15)(16). D'autres études plus récentes ayant intégré ce test dans leur screening avant injection FAci, ont confirmé son intérêt puisque seulement 6,5 à 11% des patients ont présenté une PIO>25 mmHg après IVT FAci à 1 an de suivi (20)(19). Si ce test n'est pas réalisé, alors nous nous exposons à une tolérance moindre, celle de l'étude FAME (18% de hauts répondeurs, 4,8% de chirurgie filtrante) (9).

5.4 Gestion de l'HTO réfractaire :

Il n'existe pas de consensus ni de médecine fondée sur les preuves sur le sujet. Toutefois, nous pouvons discerner 2 situations cliniques : la 1^{ère} est le cas où l'implant est actif et la seconde est le cas où l'implant est en fin de délivrance thérapeutique.

- Concernant le DEXi, en cas d'HTO réfractaire dans les 3 mois suivant l'injection, aucune étude comparative chirurgie filtrante versus vitrectomie/retrait de l'implant n'a été réalisée. Le retrait de l'implant peut toutefois être une alternative à considérer dans ce cas, préservant la conjonctive. Dans le cas où l'HTO serait réfractaire plus à distance de l'IVT DEXi, alors la chirurgie filtrante est indiquée.
- Concernant le FAcI, le retrait de l'implant est à prioriser étant donnée la longue durée de délivrance et dans le cas où une alternative thérapeutique avec les anti-VEGFs est possible pour la pathologie maculaire.

La réinjection d'un implant corticoïde est alors contre-indiquée chez ces patients, sauf cas très particuliers en présence d'une chirurgie filtrante fonctionnelle. L'étude TRABEX a montré récemment la bonne tolérance chez les patients haut répondeurs ré-injectés DEXi et ayant bénéficié d'une trabéculéctomie ou d'une sclérectomie profonde non perforante avec une bulle de filtration fonctionnelle (35). Les auteurs ont tout de même observé une remontée pressionnelle (ne dépassant pas 20 mmHg), soulignant que la réponse hypertonique n'est pas complètement abolie même en cas de chirurgie filtrante fonctionnelle. Cette situation doit rester exceptionnelle, dans les cas où elle serait la seule option, et nécessite une information préalable du patient. L'utilisation de MIGS peut aussi être une alternative, mais le recul sur cette stratégie reste encore très limité et hétérogène (36).

6. Le cas particulier du patient HTO/Glaucome

Les patients HTO/glaucome ont été écartés des études de phase 3 pour les 2 molécules. Les études de vraie vie ont cependant apporté des données utiles sur la tolérance.

Concernant le DEXi, Vie *et al.* ont publié une étude comparative et montré que la tolérance du DEXi était satisfaisante en cas d'HTO/glaucome équilibré sous monothérapie. Dans ce cas aucun autre traitement hypotonisant n'était rajouté lors du suivi chez plus de 60% des patients. Par contre, le risque de chirurgie filtrante était significativement augmenté chez les patients sous bi- et trithérapie hypotonisante initiale (37). Cette bonne tolérance des patients sous monothérapie a été confirmée dans l'étude SAFODEX 2 (6). L'étude TRABEX a rapporté que dans 2/3 des cas des patients ayant eu une chirurgie filtrante, aucun traitement additionnel n'a été nécessaire. La majorité des patients ayant bénéficié d'une sclérectomie profonde non perforante avaient cependant bénéficié d'une goniopuncture. Parmi les autres patients (32%) ayant nécessité un traitement additionnel, une 2nd chirurgie filtrante ou une chirurgie de type MIGS a été réalisée. Ces résultats soulignent l'importance de vérifier la qualité de la bulle de filtration et l'efficacité de la chirurgie filtrante avant d'injecter (35).

Les recommandations françaises concernant le patient glaucomateux de 2017 restent valides : « L'HTO et le glaucome ne constituent pas des contre-indications formelles à la réalisation d'IVT de DEXi, à condition que la PIO soit maîtrisée avant IVT, que le glaucome soit contrôlé médicalement sous monothérapie et qu'il n'existe pas de menace du point de fixation ». Un contrôle à J8 de la PIO est rajouté toutefois après la 1^{ère} DEXi afin de dépister une montée pressionnelle, pouvant être plus précoce chez le patient glaucomateux (37)(5)(38). En cas de glaucome traité par bithérapie ou plus avant IVT, une information claire et adaptée doit être délivrée au patient concernant le risque élevé de majoration de l'hypertonie, le risque majoré de chirurgie filtrante et la nécessité d'un suivi rapproché (18).

Concernant le FAcI, Lebrize *et al.* ont rapporté récemment qu'un traitement par monothérapie hypotonisante avant IVT FAcI multipliait par 6 le risque de montée pressionnelle à 1 an (20). Dans l'étude REALFac, après un suivi moyen de 14 mois, 2/3 des patients avaient un ATCD de traitement hypotonisant (transitoire ou continue), et 18% des patients de la cohorte ont nécessité l'introduction d'un traitement hypotonisant dont 1 une chirurgie filtrante (1,6%) (19). Ces données ont encore un recul insuffisant pour statuer sur la possibilité d'injecter des patients HTO chronique/glaucome, le risque de montée pressionnelle augmentant encore au-delà de la 1^{ère} année. Il semble donc plus prudent, à ce jour, de ne pas injecter les patients glaucomeux si une autre alternative thérapeutique existe. Le recours à un spécialiste du glaucome doit être envisagé avec des explorations régulières (RNFL, CV, disque optique) dans les autres cas (29).

Ces données sont utiles en vraie vie car environ 1/3 des OM sont résistants aux anti-VEGFs. Le spécialiste de la rétine est de fait parfois contraint de réaliser des IVT de corticoïdes chez des patients à risque, pour maintenir leur fonction visuelle. L'information des patients sur les données actuelles et la collaboration avec un spécialiste du glaucome seront renforcées dans ces cas particuliers.

Conclusion :

L'HTO cortisonique est un effet secondaire de classe thérapeutique observé chez environ 1/3 des patients injectés avec des profils d'élévation pressionnelle variables. La plupart de ces HTO cortisoniques observées après IVT, sont traitées aisément par traitement topique voire laser SLT et peuvent être anticipées lors des réinjections. Le retour d'expérience des études de vraie vie depuis les études pivotales de chacune des 2 molécules sur le marché, a permis d'affiner les algorithmes de prise en charge spécifiques pour ces 2 implants. Si le glaucome ne constitue pas une contre-indication formelle à leur injection, il est nécessaire de garder en tête que l'HTO cortisonique induite doit être maîtrisée et qu'elle peut être un facteur de progression d'un glaucome préexistant, en particulier si l'atteinte du champ visuel est évoluée (menace du point de fixation). Les indications doivent donc être mesurées, en particulier pour les implants à libération très prolongée, selon une balance bénéfice/risque. L'OCT doit être couplée à la mesure de PIO lors des consultations en rétine médicale.

Points forts :

- 2 implants corticoïdes à LP ont l'AMM pour l'OMD et les OM inflammatoires non infectieux : DEXi et FAcI
- Connaître le statut pressionnel est nécessaire avant d'injecter un patient par implant de corticoïdes
- Un test corticoïde par DEXi est nécessaire avant un switch vers FAcI pour optimiser la tolérance pressionnelle de la fluocinolone acetonide
- la survenue d'une HTO (1/3 des cas) impose une surveillance de la PIO adaptée à la molécule tout au long du suivi
- les études de vraie vie ont permis d'optimiser l'algorithme de prise en charge en augmentant significativement la sécurité d'emploi de ces implants
- le laser SLT peut être considéré dans l'arsenal thérapeutique aux côtés des collyres hypotonisants pour la gestion des réinjections.

Liens d'intérêts :

CD : consultante pour Abbvie, Alcon, Bayer, Horus, Novartis, Roche, Zeiss

MP : consultante pour Abbvie, Horus, Théa

FA : consultant AbbVie-Allergan, Bausch-Lomb, Eyetechnicare, Glaukos, Horus Pharma, Iridex, Novartis, Santen, Théa

AL : Alcon, Allergan/Abbvie, Théa, Horus Pharma, Bausch & Lomb, Santen et Glaukos.

SB : consultante pour Abbvie, Bayer, Horus, Novartis, Roche

LK : consultant AbbVie-Allergan, Alimera, Bayer, Horus Pharma, Krys, Novartis, Roche, Théa

BB : AbbVie-Allergan, Alimera, Bayer, Horus Pharma, Novartis, Optos, Santen

PhD, consultant AbbVie-Allergan, Alcon, Bausch-Lomb, Elios, Eyetechnicare, Glaukos, Nicox, Horus Pharma, Iridex, Santen, Théa

Bibliographie :

1. HAS Iluvien , commission de transparence du 26 juin 2013.https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/iluvien_avis2_ct12780.
2. Biechl AC, Bhandari S, Nguyen V, Arnold JJ, Young S, Fraser-Bell S, et al. Changes in real-world treatment patterns for diabetic macular oedema from 2009 to 2019 and 5-year outcomes: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Clin Experiment Ophthalmol.* août 2020;48(6):802-12.
3. Dot C, El Chehab H, Russo A, Agard E. Hypertonie oculaire après injections intravitréennes de corticoïdes, actualisation des connaissances en 2015. *J Fr Ophtalmol.* sept 2015;38(7):656-64.
4. Tufail A, Lightman S, Kamal A, Pleyer U, Gajate Paniagua NM, Dot C, et al. Post-marketing surveillance study of the safety of dexamethasone intravitreal implant in patients with retinal vein occlusion or noninfectious posterior segment uveitis. *Clin Ophthalmol.* déc 2018;Volume 12:2519-34.
5. Malclès A, Dot C, Voirin N, Vié AL, Agard É, Bellocq D, et al. SAFETY OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT (OZURDEX): The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina.* juill 2017;37(7):1352-9.
6. Rezkallah A, Mathis T, Abukhashabah A, Voirin N, Malclès A, Agard É, et al. LONG-TERM INCIDENCE AND RISK FACTORS OF OCULAR HYPERTENSION FOLLOWING DEXAMETHASONE-IMPLANT INJECTIONS: THE SAFODEX-2 STUDY. *Retina.* juill 2021;41(7):1438-45.
7. Parrish RK, Campochiaro PA, Pearson PA, Green K, Traverso CE, FAME Study Group. Characterization of Intraocular Pressure Increases and Management Strategies Following Treatment With Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implants in the FAME Trials. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* mai 2016;47(5):426-35.
8. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, Beltran-Agullo L, Smith M, Strungaru MH, et al. Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Surv Ophthalmol.* juill 2013;58(4):291-310.
9. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Inserts Provide Benefit for at Least 3 Years in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* oct 2012;119(10):2125-32.
10. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* oct 2014;121(10):1904-14.
11. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, Varano M, Gomes AMV, Li XY, et al.

INTRAOULAR PRESSURE IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA TREATED WITH DEXAMETHASONE INTRAVITREAL IMPLANT IN THE 3-YEAR MEAD STUDY. *Retina*. juin 2016;36(6):1143-52.

12. Mathis T, Cerquaglia A, Weber M, Guillarme-Sallit R, Malclès A, Voirin N, et al. UVEITIS TREATED WITH DEXAMETHASONE IMPLANT. *Retina Phila Pa*. 1 mars 2021;41(3):620-9.

13. Bodaghi B, Brézin AP, Weber M, Delcourt C, Kodjikian L, Provost A, et al. Real-Life Efficacy, Safety, and Use of Dexamethasone Intravitreal Implant in Posterior Segment Inflammation Due to Non-infectious Uveitis (LOUVRE 2 Study). *Ophthalmol Ther*. oct 2022;11(5):1775-92.

14. Eaton A, Koh SS, Jimenez J, Riemann CD. The USER Study: A Chart Review of Patients Receiving a 0.2 µg/day Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther*. mars 2019;8(1):51-62.

15. Mansour SE, Kiernan DF, Roth DB, Eichenbaum D, Holekamp NM, Kaba S, et al. Two-year interim safety results of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema: the observational PALADIN study. *Br J Ophthalmol*. mars 2021;105(3):414-9.

16. for the Medisoft Audit Group, Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, Menon G, Talks J. Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye*. déc 2017;31(12):1707-15.

17. Adán A, Cabrera F, Figueroa MS, Cervera E, Ascaso FJ, Udaondo P, et al. Clinical-Decision Criteria to Identify Recurrent Diabetic Macular Edema Patients Suitable for Fluocinolone Acetonide Implant Therapy (ILUVIEN®) and Follow-Up Considerations/Recommendations. *Clin Ophthalmol*. juill 2020;Volume 14:2091-107.

18. Poli M, Denis P, Dot C, Nordmann JP. Conduite à tenir face au risque d'hypertonie oculaire après injection intra-vitréenne. *J Fr Ophthalmol*. mars 2017;40(3):e77-82.

19. Mathis T, Papegæy M, Ricard C, Rezkallah A, Matonti F, Sudhalkar A, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant for Chronic Diabetic Macular Edema Previously Treated in Real-Life Practice: The REALFAc Study. *Pharmaceutics*. 28 mars 2022;14(4):723.

20. Lebrize S, Arnould L, Bourredjem A, Busch C, Rehak M, Massin P, et al. Intraocular Pressure Changes After Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant: Results from Four European Countries. *Ophthalmol Ther*. juin 2022;11(3):1217-29.

21. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ, Castro de Sousa JP, Bailey C. Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*. août 2019;103(8):1072-7.

22. Baillif S, Staccini P, Weber M, Delyfer MN, Le Mer Y, Gualino V, et al. Management of Patients with Diabetic Macular Edema Switched from Dexamethasone Intravitreal Implant to Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant. *Pharmaceutics*. 5 nov 2022;14(11):2391.

23. Billant J, Douma I, Agard E, Levron A, Bouvarel H, Leroux P, Badri Y, Dot C. Hypertonie cortisonique tardive sous implant de dexaméthasone : à propos de 20 cas. *J Fr Oph*, accepté le 30 mars 2023.

24. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, et al. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. déc 2011;118(12):2453-60.

25. 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*. janv 2018;256(1):219-20.

26. Singer MA, Sheth V, Mansour SE, Coughlin B, Gonzalez VH. Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular

Edema. *Ophthalmology*. juin 2022;129(6):605-13.

27. Dobler E, Mohammed BR, Chavan R, Lip PL, Mitra A, Mushtaq B. Clinical efficacy and safety of intravitreal fluocinolone acetonide implant for the treatment of chronic diabetic macular oedema: five-year real-world results. *Eye* [Internet]. 13 déc 2022 [cité 14 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41433-022-02338-2>
28. Kodjikian L, Bandello F, de Smet M, Dot C, Zarranz-Ventura J, Loewenstein A, et al. Fluocinolone acetonide implant in diabetic macular edema: International experts' panel consensus guidelines and treatment algorithm. *Eur J Ophthalmol*. juill 2022;32(4):1890-9.
29. Goñi FJ, Barton K, Dias JA, Diestelhorst M, Garcia-Feijoo J, Hommer A, et al. Intravitreal Corticosteroid Implantation in Diabetic Macular Edema: Updated European Consensus Guidance on Monitoring and Managing Intraocular Pressure. *Ophthalmol Ther*. févr 2022;11(1):15-34.
30. European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 5th edition. 2020.
31. Bannedjai A, Theillac V, Akesbi J, Adam R, Rodallec T, Keilani C, et al. The Effect of Selective Laser Trabeculoplasty on Intraocular Pressure in Patients with Dexamethasone Intravitreal Implant-Induced Elevated Intraocular Pressure. Santiago AR, éditeur. *J Ophthalmol*. 13 oct 2020;2020:1-6.
32. Billant J, Agard E, Douma I, Levron A, Brunet O, Remignon CH, et al. Use of selective laser trabeculoplasty as an alternative in patients who developed ocular hypertension after intravitreal dexamethasone implants: a series of 35 eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. nov 2022;260(11):3665-73.
33. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Adeleke M, Vickerstaff V, Ambler G, et al. Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial. *Ophthalmology*. sept 2022;S0161642022007321.
34. FDA Iluvien . Highlights prescribing informations 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/201923s0021bl.
35. Rezkallah A, Kodjikian L, Barbarroux A, Laventure C, Motreff A, Chacun S, et al. Intra-Ocular Pressure Response to Dexamethasone Implant Injections in Patients with a History of Filtering Surgery: The TRABEX Study. *Pharmaceutics*. 23 août 2022;14(9):1756.
36. Rezkallah A, Mathis T, Denis P, Kodjikian L. XEN Gel Stent to Treat Intraocular Hypertension After Dexamethasone-Implant Intravitreal Injections: 5 Cases. *J Glaucoma*. janv 2019;28(1):e5-9.
37. Vié AL, Kodjikian L, Malclès A, Agard E, Voirin N, El Chehab H, et al. TOLERANCE OF INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANTS IN PATIENTS WITH OCULAR HYPERTENSION OR OPEN-ANGLE GLAUCOMA. *Retina*. janv 2017;37(1):173-8.
38. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-Induced Iatrogenic Glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012;47(2):66-80.