

Conduite à tenir face au risque d'hypertonie oculaire après une injection intra-vitréenne

Recommandations SFG-SFO

*

* *

Groupe de Travail SFG : Muriel POLI (Lyon), Philippe DENIS (Lyon), Corinne DOT (Lyon), Jean-Philippe NORDMANN (Paris)

LES POINTS FORTS

- **Le risque d'HTO >25 mmHg après IVT d'Ozurdex[®]** est, selon les pathologies traitées, de 11 à 32% à 3 ans. Ces hypertonies nécessiteront la mise en place ou le renforcement d'un traitement médical hypotonisant. Moins d'1% d'entre eux sont réfractaires au traitement médical et nécessitent un traitement chirurgical. Les ré-injections de DEX 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 glaucomateux. Les HTO retardées concernent 3 à 12% des patients, avec un effet cumulatif des IVT.

- Une asymétrie pressionnelle >3 mmHg après IVT est un facteur prédictif fort de survenue d'une HTO retardée pour les anti-VEGF.

- **Les patients glaucomateux sont une population à risque, un bilan complémentaire (imagerie des fibres et CV) 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'Ozurdex*.

- Le glaucome est en revanche une contre-indication absolue aux implants de Fluocinolone (Iluvien*)

- **Le rythme de surveillance pressionnelle recommandé** est limité à celui des visites de contrôle rétinien pour les anti-VEGF. Après une première IVT de corticoïdes, une visite de contrôle est recommandée entre 1 et 2 mois (+ J8 si patient glaucomateux) ; pour les IVT suivantes, seul un contrôle à 2 mois est recommandé.

- **Trois algorithmes** résument les recommandations de prise en charge de cette affection (figures 1-3).

1. Introduction

Les injections intra-vitréennes (IVT) ont révolutionné la prise en charge des affections rétiniennes telles que la DMLA, l'œdème maculaire diabétique, l'occlusion veineuse rétinienne ou encore l'œdème maculaire inflammatoire. En France, pour les seules IVT d'anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), près de 720.000 procédures ont été réalisées en 2015, et ces chiffres augmentent de façon rapide, avec près de 900.000 procédures attendues en 2017.

Les molécules concernées en France en 2016 sont les anti-VEGF: ranibizumab (Lucentis[®]), aflibercept (Eylea[®]) et bevacizumab (Avastin[®]) ainsi que les corticoïdes : implants de dexaméthasone (DEX) 700 µg à libération prolongée (LP) (Ozurdex[®]). Les implants d'acétonide de fluocinolone (AcF) ne sont pas encore utilisés en France bien que l'Iluvien[®] (implant LP de 190µg d'AcF) ait une AMM européenne depuis 2013. Les IVT d'acétonide de triamcinolone (AcT) ont été abandonnées en France mais leur utilisation persiste par voie sous-conjonctivale ou sous-ténonienne, également source d'effets indésirables.

L'hypertonie oculaire (HTO) est un effet indésirable classique des corticoïdes, connu depuis 1954¹. Mais depuis 2008, les IVT itératives d'anti-VEGF ont également été incriminées dans la survenue d'une HTO retardée².

2. Fréquence et mécanisme de l'hypertonie après IVT

Hypertonie immédiate

Essentiellement volume dépendante, l'hypertonie concerne **deux tiers des patients bénéficiant d'IVT d'anti-VEGF**, avec un **pic moyen immédiat de 45 mmHg** pour un volume injecté de **0,05 ml, résolutif en 45 minutes** dans tous les cas^{3,4}. Ce pic pressionnel est moins fréquent en cas de reflux. Les IVT d'Ozurdex[®] ne sont pas suivies de pic pressionnel immédiat⁵.

Hypertonie retardée

L'HTO cortisonique résulterait d'une **augmentation de la résistance trabéculaire** à l'évacuation de l'humeur aqueuse en rapport avec des modifications histologiques de la matrice extracellulaire trabéculaire. Plusieurs théories sont proposées pour l'expliquer, comme celle d'une **hyperhydratation de glycosaminoglycanes**, d'une

production protéique accrue⁶, réversible à l'arrêt de l'exposition dans plus de 95% des cas.

Les données sur l'HTO cortisonique reposaient jusqu'à présent sur l'utilisation topique des corticoïdes. Sous cette forme locale, environ **30% des patients** traités de façon chronique par corticoïdes sont répondeurs, avec **2/3 des cas de patients faibles répondeurs** (élévation pressionnelle < +6 mmHg), 1/3 des cas de répondeurs modérés (+6 à +15 mmHg) et avec 5% des cas seulement de patients dits « hauts répondeurs » (> +15 mmHg)⁷. Ces HTO sont **résolutives en deux semaines après arrêt de l'exposition**, sauf pour 1 à 5% des patients qui développeraient une HTO persistante, réfractaire aux traitements hypotonisants⁸. L'importance de ce **risque dépend de la dose et de la molécule corticoïde employée, ainsi que du statut pressionnel initial du patient.**

Les implants de DEX LP (Ozurdex[®]) offrent quant à eux le plus faible taux d'HTO retardée parmi les molécules corticoïdes injectées en IVT : dans les études pivotales MEAD et GENEVA, l'HTO après IVT de DEX est supérieure à 25mmHg dans 16 et 32% des patients, respectivement à 1 et 3 ans^{9,10}, bien que l'étude SAFODEX en vraie vie rapporte une meilleure tolérance à cet implant dans l'œdème maculaire diabétique (11% de PIO>25mmHg)¹¹. Une HTO >21 mmHg est quant à elle constatée chez 32% des patients traités par AcT et 66% des patients traités par AcF¹².

L'HTO est réfractaire au traitement médical dans moins de 1% des cas après IVT de DEX, contre 4,8% après IVT d'AcF^{9,13}, bien que les études de vraie vie rapportent de moindres taux d'HTO sévère (étude IRISS: Iluvien[®] Registry Safety Study à 1 an).

L'HTO cortisonique peut survenir dès le 8^{ème} jour et jusqu'à 3 mois après une IVT d'implant de DEX^{7,8,14}. Elle est généralement souvent réversible à compter du 3^{ème} mois post-IVT, comme le suggèrent les études pivotales GENEVA et MEAD mais aussi SAFODEX en vraie vie⁹⁻¹¹.

Les patients glaucomateux ou hypertones traités au moins par deux traitements anti-glaucomateux présentent une élévation pressionnelle plus précoce et deux à quatre fois plus fréquente¹⁴. Ces patients sont à risque avec un plus fort taux de répondeurs hauts et modérés et à risque de chirurgie filtrante (risque de 15 à 19%)^{8,10,15}. Par contre, il n'existe pas de différence de risque entre les patients sans glaucome préalable et les patients glaucomateux contrôlés par monothérapie¹⁴.

L'effet cumulatif des IVT de stéroïdes sur le risque de survenue d'une HTO n'est pas retrouvé dans la littérature^{8,11,14,16}, mais les HTO sont essentiellement observées au cours des trois premières IVT, et 12% de montées pressionnelles tardives peuvent survenir à la seconde voire à la troisième IVT^{11,14}. A ce jour, la probabilité de survenue d'un glaucome après HTO cortisonique post-IVT est encore mal évaluée mais semble faible si elle existe.

Après IVT d'anti-VEGF, **3 à 12%** des patients développent une HTO retardée pour une

moyenne de 6 à 20 injections¹⁶⁻¹⁹. Une partie d'entre elles ne sont pas résolutive²⁰. Ce risque augmente avec le nombre d'IVT (**effet cumulatif**)^{16,17}, **principalement après la première année de traitement**¹⁶, et serait multiplié par 3 lorsque l'**intervalle de temps séparant deux injections est de moins de huit semaines**¹⁹.

L'origine de cette hypertension est multifactorielle : **effet pharmacologique propre des anti-VEGF** sur les cellules du canal de Schlemm qui s'apparentent à des cellules endothéliales vasculaires, **processus inflammatoire** et/ou **auto-immun**²¹, **fibrose trabéculaire secondaire aux pics répétés de PIO**²², ou encore **encrassement trabéculaire** suite à l'injection répétée de débris protéiques et silicone présents dans les seringues et aiguilles²³. **Une asymétrie pressionnelle ≥ 3 mmHg entre les deux yeux à trois visites consécutives est un facteur prédictif fort, multipliant par 9 le risque d'HTO ≥ 24 mmHg**²⁰.

3. Quels sont les patients à risque ?

L'hypertension immédiate est essentiellement fonction du volume injecté⁴, facteur principal et prédominant. Un **âge** élevé (induisant une augmentation de la rigidité sclérale et une réduction des facilités d'écoulement trabéculaire)³ et l'**existence d'un glaucome** (prolongation du pic de PIO)³, sont également des facteurs de risque connus.

L'hypertension retardée après IVT de corticoïdes, survient plus fréquemment chez des patients présentant un **antécédent personnel ou familial de glaucome traité par bithérapie ou plus**¹⁴, une **PIO basale > 15 mmHg**^{24,25}, un **antécédent d'HTO cortisonique**, une **myopie forte**²⁶, un **âge élevé**¹¹ voire **extrême**²⁷ ou un contexte **uvéitique**¹¹ ou **d'occlusion veineuse rétinienne**¹¹. Le risque d'HTO augmente aussi selon la **dose** et le **principe actif administrés** (risque d'HTO avec DEX < AcT < AcF)^{8,12}. Après IVT **d'anti-VEGF**, le risque d'hypertension retardée est plus fréquent en cas d'antécédent de **glaucome**^{16,17}.

4. Quelle surveillance pressionnelle d'un patient bénéficiant d'IVT ?

Quelle que soit la molécule employée, le **statut pressionnel du patient doit être connu avant IVT** dans le but d'identifier les patients à risque. **Chez le patient glaucomateux ou hypertone, un bilan complet (imagerie des fibres et champ visuel** lorsque ces examens sont réalisables et non influencés par un œdème maculaire ou papillaire) doit être disponible avant injection afin de disposer d'éléments de référence du suivi. L'absence d'HTO après la 1^{ère} IVT (pour l'implant de DEX) n'exclue pas complètement sa survenue ultérieure mais elle devient alors plutôt rare¹¹.

Pour l'usage des **anti-VEGF**, quelle que soit la molécule employée, la surveillance

pressionnelle doit être réalisée **au cours des visites de contrôle de l'état rétinien**, et la vigilance doit être maintenue après IVT d'anti-VEGF s'il existe des signes évocateurs d'HTO (brouillard visuel, douleurs oculaires,...), et devant l'apparition d'une asymétrie pressionnelle de plus de 3 mmHg.

Pour l'usage des **corticoïdes**, la surveillance pressionnelle doit être adaptée à la cinétique d'élimination de la molécule employée, car la rémanence du principe actif et le taux de survenue d'effets indésirables dépendent de la molécule employée et de sa voie d'administration²⁸.

Les concentrations intra-vitréennes de DEX chutent au 1/10000^{ème} deux à trois mois après une IVT d'Ozurdex[®], tandis que celles d'AcF (Iluvien[®]) ont une rémanence vitrénne de 3 ans après IVT, avec un ratio de diminution de la concentration moins brutale. Les injections sous-conjonctivales ou sous-ténoniennes de triamcinolone ont quant à elles une rémanence très inférieure (<10 jours), n'empêchant pas pour autant la survenue d'une HTO, de fréquence et de sévérité pouvant être comparable ou supérieure selon la dose utilisée^{29,30}.

Les recommandations actuelles suggèrent de contrôler la PIO un à deux mois après une première injection d'un implant de DEX (Ozurdex[®]), puis deux mois après chaque IVT ultérieure^{8,12,31}. Un contrôle supplémentaire est également préconisé à J8 chez le patient hypertone et/ou glaucomateux pour vérifier l'absence d'hypertonie précoce. Si l'examen est réalisé au deuxième mois (ce qui correspond au pic d'efficacité de l'injection), l'efficacité du traitement (acuité visuelle, recherche d'un œdème maculaire résiduel par OCT) et le contrôle de la PIO seront évalués concomitamment. Pour l'iluvien[®], la surveillance se doit d'être trimestrielle à l'instar des études pivotales. La surveillance devra être prolongée au-delà d'un an en cas d'IVT d'Iluvien[®], car 1/3 des hypertonies surviennent au cours des seconde et troisième années après l'injection. Dans tous les cas, le médecin peut adapter le rythme de suivi en fonction du contexte et du risque potentiel de l'hypertonie sur le nerf optique.

5. Intérêt d'un test de provocation topique aux corticoïdes

La sensibilité aux corticoïdes topiques est un facteur de risque pour une HTO post-IVT de triamcinolone avec une sensibilité de 25% et une valeur prédictive négative de 62%. Breuseguem et coll. ont montré que les patients répondeurs à la DEX topique sont ceux qui présentent les HTO les plus élevées après IVT de triamcinolone.

Il est toutefois difficile de prédire le risque d'hypertonie et **les tests topiques aux stéroïdes ne sont pas utilisés, car peu spécifiques de la réponse trabéculaire après injection intra-vitrénne^{9,32}.** En pratique, la notion d'une HTO après un premier traitement corticoïde topique est un élément à prendre en considération pour argumenter vers une alternative thérapeutique (anti-VEGF).

6. Conduite à tenir devant une hypertonie après IVT de corticoïdes

Ces recommandations générales peuvent être adaptées à chaque cas, en fonction de l'importance de l'atteinte glaucomateuse ou de l'importance des facteurs de risque associés.

Chez les patients **faiblement répondeurs**, lorsqu'il n'existe **pas de facteur de risque associé ni d'antécédent de glaucome**, une **surveillance simple** peut être indiquée, assortie d'un **bilan complet** (imagerie des fibres et CV lorsque ceux-ci sont réalisables) **réalisé dans les douze mois suivant l'injection**. Le délai de répétition de ces examens pourra être plus strict, entre 6 et 12 mois si une hypertonie oculaire a été constatée, en particulier chez les patients glaucomateux³¹.

Dans les autres cas, **l'HTO doit être initialement prise en charge médicalement à l'aide de collyres hypotonisants**, en privilégiant l'usage de molécules inhibant la sécrétion d'humeur aqueuse, et en considérant le potentiel effet pro-inflammatoire des analogues de prostaglandines (risque de majoration d'un œdème maculaire). Selon les recommandations actuelles de l'EGS³³, une monothérapie sera privilégiée en première intention lorsque l'efficacité attendue de cette dernière permet d'atteindre la PIO cible. Le cas échéant, l'introduction d'une bithérapie d'emblée pourra être envisagée si la PIO est très élevée.

Chez les patients fortement répondeurs et en l'absence de contre-indications, un traitement systémique par acétazolamide pourra être proposé (Diamox[®] 250mg per os ou 500 IVL), en association avec un traitement topique, pour passer le cap des 2 mois post-IVT DEX. Les anti-VEGF seront alors privilégiés pour la poursuite du traitement de l'œdème maculaire.

En cas d'échec de ce traitement, si l'ouverture de l'angle irido-cornéen le permet et qu'il n'existe pas de menace fonctionnelle, une **trabéculoplastie au laser** peut être proposée, sans contre-indication particulière.

Enfin, en cas **d'HTO réfractaire, un traitement chirurgical doit être discuté**. Si le relargage corticoïde de l'implant est toujours actif (<3 mois après IVT d'Ozurdex[®]), une **vitrectomie transconjonctivale avec retrait de l'implant** est proposée, et une régression de l'hypertonie sera attendue 2 à 4 semaines après l'arrêt de l'exposition⁷. Le cas échéant et en dernier recours, une **chirurgie filtrante** est indiquée^{7,8}.

7. Prévention de l'HTO post-IVT

Prévention de l'hypertonie immédiate:

Les traitements prophylactiques de l'HTO immédiate ayant fait preuve de leur efficacité sont :

- La combinaison fixe de **timolol / brimonidine (Combigan[®])** lorsqu'elle est administrée 2 à 24 heures avant IVT^{3,34}.
- **l'apraclonidine 1% (Iopidine[®] à 1%)** ou la combinaison fixe de **timolol-dorzolamide (Dualopt[®], Cosopt[®])** lorsqu'ils sont administrés 2 heures avant IVT³.

Ces traitements préventifs de l'HTO immédiate trouvent leurs indications chez les patients glaucomateux, et peuvent être considérés chez l'ensemble des patients en l'absence de connaissance du retentissement des pics pressionnels aigus répétés. Les contre-indications respectives des différents collyres anti-glaucomateux doivent être recherchées et respectées.

Prévention de l'hypertonie retardée:

En l'absence d'antécédent d'HTO cortisonique, le traitement prophylactique de l'HTO retardée n'est pas recommandé. Dans le cas contraire, bien que cela fasse encore l'objet de débats, un traitement prophylactique local pourra être administré de façon concomitante à l'IVT, adapté à la sévérité de l'HTO précédemment constatée (mono ou bithérapie), et assorti d'un suivi pressionnel rapproché. La durée de ce traitement sera adaptée à la cinétique d'élimination de l'agent injecté.

8. Contre-indication pressionnelle aux IVT

L'HTO et le glaucome ne constituent pas des contre-indications formelles à la réalisation d'IVT de DEX, à condition que la PIO soit maîtrisée avant IVT, que le glaucome soit contrôlé médicalement et qu'il n'existe pas de menace du point de fixation. Chez les patients à risque, l'usage des implants corticoïdes à libération prolongée doit être argumenté et assorti d'une surveillance pressionnelle accrue⁸. Le glaucome est en revanche une contre-indication à l'utilisation de l'Iluvien[®] en l'état des connaissances actuelles. Les **corticoïdes devront être évités** lorsque cela est possible chez les patients étiquetés **fortement répondeurs après un traitement corticoïde antérieur**⁸.

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. Cette information doit être **formalisée par écrit** (fiche d'information n°65 de la Société Française d'Ophtalmologie : Injection intra-vitréenne). **Dans ce cas de figure, les anti-VEGF seront envisagés en première intention** sauf contre-indication à cette classe thérapeutique¹⁴.

Nous proposons trois algorithmes (figures 1-3) qui résument les recommandations de prise en charge de cette affection.

Figure 1 : algorithme de prise en charge d'un patient injecté selon son statut pressonnier : considérations pré-thérapeutiques. ATCD : antécédent, CV: champ visuel, HTO: hypertension oculaire, IVT: injection intra-vitréenne, PIO: pression intraoculaire. *: les IVT de corticoïdes sont déconseillées chez les patients hypertones ou glaucomateux traités par bithérapie ou plus et chez les hauts répondeurs aux corticoïdes (+ >15 mmHg), et contre-indiquées en cas d'HTO non contrôlée, de glaucome évolutif ou de menace de perte du point de fixation.

Figure 2 : algorithme de prise en charge d'une hypertension après IVT de corticoïdes: CV: champ visuel, HTO : hypertension oculaire, HTO-/G- : patient non hypertone et non glaucomateux, IVT: injection intra-vitréenne, J : jour, M : mois, PIO: pression intraoculaire.

*: si ce bilan est impossible: examen de l'œil adelphe en attendant l'assèchement rétinien pour l'imagerie des fibres et la restauration d'une acuité suffisante pour le CV.

** : privilégier les traitements réduisant la sécrétion d'humeur aqueuse, considérer le risque potentiel d'œdème maculaire secondaire à l'utilisation d'analogues des prostaglandines.

Figure 3 : algorithme de la prévention de l'hypertension après IVT : AF : association fixe, DEX : dexaméthasone, HTO : hypertension oculaire, IVT: injection intra-vitréenne. *: 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).

Références

1. Armaly MF. Effect of Corticosteroids on Intraocular Pressure and Fluid Dynamics. Ii. The Effect of Dexamethasone in the Glaucomatous Eye. *Archives of ophthalmology*. 1963;70:492-499.
2. Bakri SJ, McCannel CA, Edwards AO, Moshfeghi DM. Persistent ocular hypertension following intravitreal ranibizumab. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2008;246(7):955-958.
3. El Chehab H, Le Corre A, Giraud JM, Ract-Madoux G, Swalduz B, Dot C. Efficacy of prophylactic treatment of intraocular pressure spikes due to intravitreal injections. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2012;35(8):614-621.

4. Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, Hodge DO, Diehl N, Hillemeier J. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye*. 2009;23:181-185.
5. Alagoz N, Alagoz C, Yilmaz I, et al. Immediate Intraocular Pressure Changes Following Intravitreal Dexamethasone Implant. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2016;32:44-49.
6. Polansky JR, Fauss DJ, Chen P, et al. Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica*. 1997;211:126-139.
7. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic research*. 2012;47:66-80.
8. Dot C, El Chehab H, Russo A, Agard E. Ocular hypertension after intravitreal steroid injections: Clinical update as of 2015. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2015;38:656-664.
9. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904-1914.
10. Haller JA, Bandello F, Belfort R, Jr., et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*. 2011;118:2453-2460.
11. Malcles A, Dot C, Voirin N, et al. Safety of intravitreal dexamethasone implant (ozurdex): The SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina*. 2016.
12. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Survey of ophthalmology*. 2013;58:291-310.
13. 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;119:2125-2132.
14. Vie AL, Kodjikian L, Malcles A, et al. Tolerance of Intravitreal Dexamethasone Implants in Patients with Ocular Hypertension or Open-Angle Glaucoma. *Retina*. 2016.
15. Maturi RK, Pollack A, Uy HS, et al. Intraocular Pressure in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Intravitreal Implant in the 3-Year Mead Study. *Retina*. 2016;36:1143-1152.
16. Agard E, Elchehab H, Ract-Madoux G, Russo A, Lagenaitte C, Dot C. Repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections can induce iatrogenic ocular hypertension, especially in patients with open-angle glaucoma. *Canadian journal of ophthalmology*. 2015;50:127-131.
17. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *The British journal of ophthalmology*. 2011;95:1111-1114.
18. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. 2010;26:105-110.
19. Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, et al. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Journal of glaucoma*. 2012;21:241-247.

20. Pershing S, Bakri SJ, Moshfeghi DM. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*. 2013;44:460-464.
21. Sniegowski M, Mandava N, Kahook MY. Sustained intraocular pressure elevation after intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab associated with trabeculitis. *The open ophthalmology journal*. 2010;4:28-29.
22. El Chehab H, Le Corre A, Agard E, Ract-Madoux G, Coste O, Dot C. Effect of topical pressure-lowering medication on prevention of intraocular pressure spikes after intravitreal injection. *European journal of ophthalmology*. 2013;23:277-283.
23. Bakri SJ, Ekdawi NS. Intravitreal silicone oil droplets after intravitreal drug injections. *Retina*. 2008;28:996-1001.
24. Vasconcelos-Santos DV, Nehemy PG, Schachat AP, Nehemy MB. Secondary ocular hypertension after intravitreal injection of 4 mg of triamcinolone acetonide: incidence and risk factors. *Retina*. 2008;28:573-580.
25. Matonti F, Meyer F, Guigou S, et al. Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta ophthalmologica*. 2013;91:e584-586.
26. Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye*. 2006;20:407-416.
27. Lam DS, Fan DS, Ng JS, Yu CB, Wong CY, Cheung AY. Ocular hypertensive and anti-inflammatory responses to different dosages of topical dexamethasone in children: a randomized trial. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2005;33:252-258.
28. Yang Y, Bailey C, Loewenstein A, Massin P. Intravitreal Corticosteroids in Diabetic Macular Edema: Pharmacokinetic Considerations. *Retina*. Dec 2015;35:2440-2449.
29. Okka M, Bozkurt B, Kerimoglu H, et al. Control of steroid-induced glaucoma with surgical excision of sub-Tenon triamcinolone acetonide deposits: a clinical and biochemical approach. *Canadian journal of ophthalmology*. 2010;45:621-626.
30. Hirano Y, Ito T, Nozaki M, et al. Intraocular pressure elevation following triamcinolone acetonide administration as related to administration routes. *Japanese journal of ophthalmology*. 2009;53:519-522.
31. Goni FJ, Stalmans I, Denis P, et al. Elevated Intraocular Pressure After Intravitreal Steroid Injection in Diabetic Macular Edema: Monitoring and Management. *Ophthalmology and therapy*. 2016;5:47-61.
32. Breusegem C, Vandewalle E, Van Calster J, Stalmans I, Zeyen T. Predictive value of a topical dexamethasone provocative test before intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50:573-576.
33. European Glaucoma Society: Terminology and Guidelines for Glaucoma - 4th Edition. PubliComm ed. 2014, Savona, Italy.
34. Theoulakis PE, Lepidas J, Petropoulos IK, Livieratou A, Brinkmann CK, Katsimpris JM. Effect of brimonidine/timolol fixed combination on preventing the short-term intraocular pressure increase after intravitreal injection of ranibizumab. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2010;227:280-284.

Figure 1

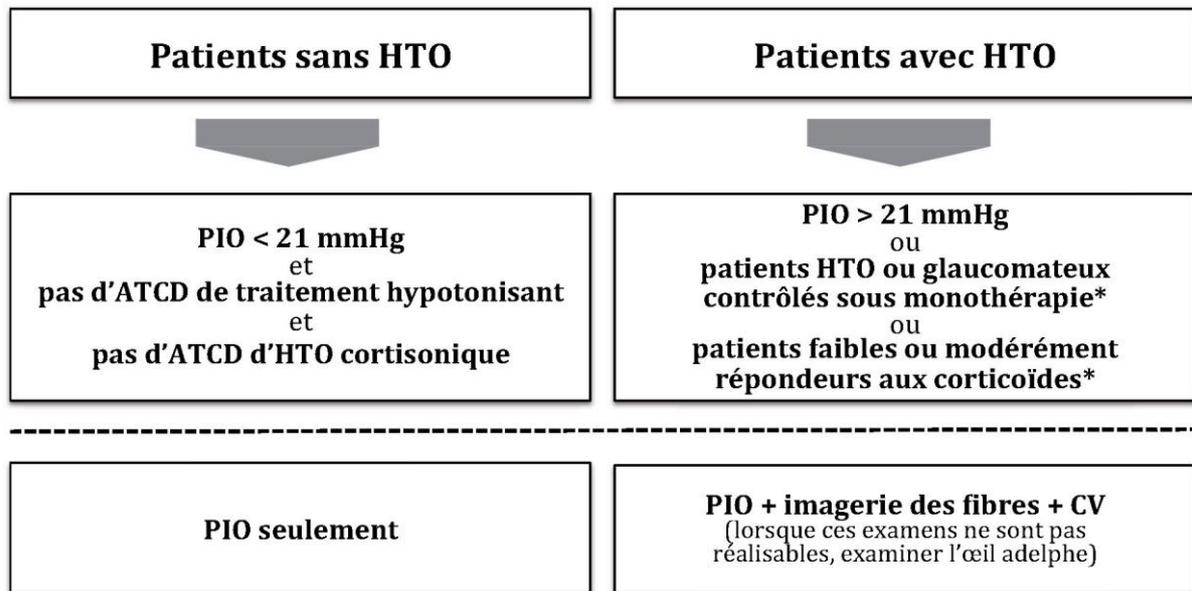


Figure 2

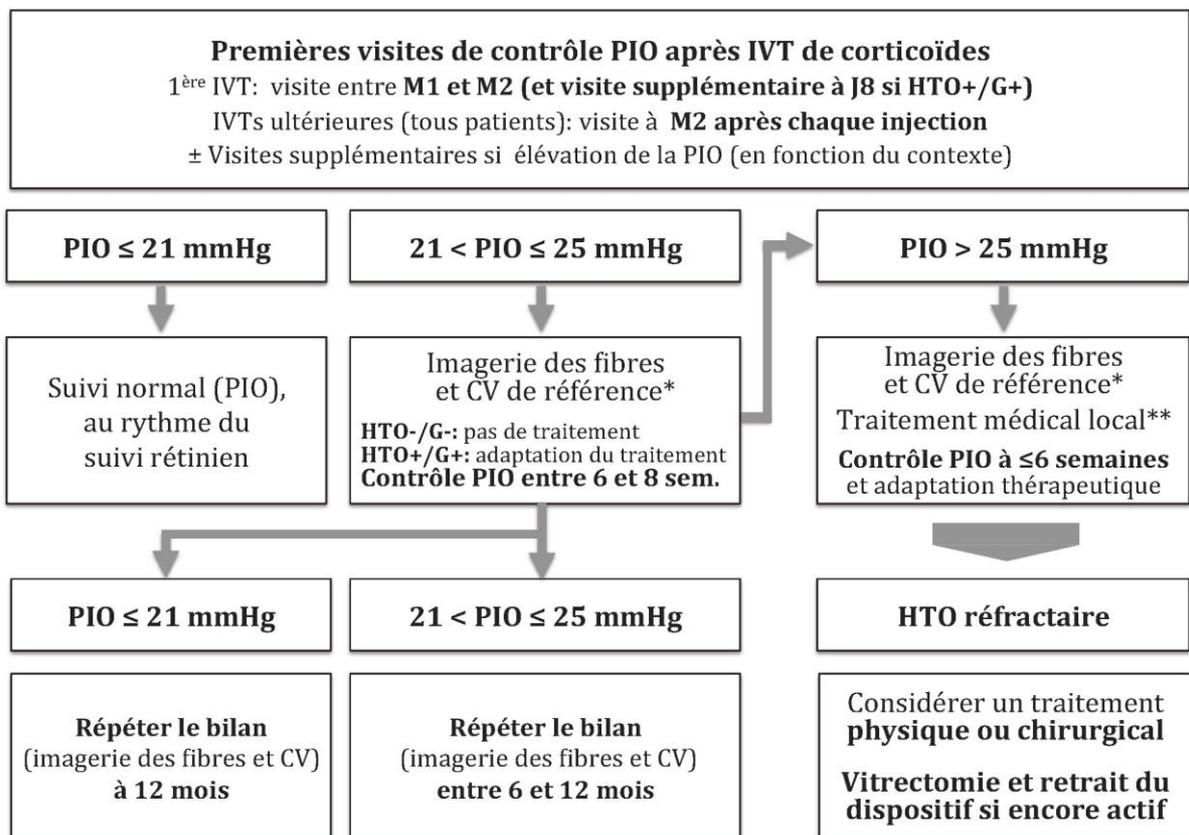


Figure 3

