

# CANADIAN EYE CARE TODAY

---

## **Rester au fait de la maladie de la surface oculaire induite par le dupilumab**

Patricia-Ann Laughrea, M.D., FRCSC  
Mélanie Hébert, M.D., MSc

## **Uvéite post-vaccination contre la COVID-19 : une revue de la littérature pour les ophtalmologistes Canadiens**

Larissa Derzko-Dzulynsky, M.D., FRCSC  
Seema Emami, M.D.  
Austin Pereira, M.D., MEng

## **Maculopathie causée par le polysulfate de pentosane : restez à l'affût de cette affection trompeuse**

Nieraj Jain, M.D.  
Emily H. Jung

## **Le glaucome d'origine médicamenteuse (toxique)**

Dima Kalache, M.D.

## **Dépistage de la dépression et du risque de suicide : un élément important des soins du glaucome**

Paul Harasymowycz, M.D.  
Oksana Kaminska, M.D.

*Canadian Eye Care Today* est publié 3 fois par année en version anglaise et française.

Composition du Comité de rédaction de 2022 :

CLARA C. CHAN, M.D., FRCSC, FACS

R. RISHI GUPTA, M.D., FRCSC, FASRS

HADY SAHEB, M.D., MPH

Le contenu de *Canadian Eye Care Today* donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat. Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (<https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/maintenance-of-certification-program-f>).

Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1 800 461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro de *Canadian Eye Care Today*, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : [info@catalychealth.com](mailto:info@catalychealth.com).

# COMITÉ DE RÉDACTION



**CLARA C. CHAN, M.D., FRCSC, FACS**

Professeure adjointe, Université de Toronto  
Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision  
Directrice médicale, Eye Bank of Canada (division Ontario)



**HADY SAHEB, M.D., MPH**

Chirurgien spécialisé en glaucome  
et chirurgie complexe du segment antérieur

Directeur du programme de  
surspécialisation en glaucome  
Université McGill



**R. RISHI GUPTA, M.D., FRCSC, FASRS**

Chirurgie et maladies de la rétine et du vitré  
Département d'ophtalmologie et des sciences visuelles  
Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

Dans le cas d'une kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire) modérée ou sévère

## Découvrez une production de larmes accrue grâce à CEQUA<sup>MC</sup>

Pr<sup>CEQUA</sup><sup>MC</sup> (solution ophtalmique de cyclosporine à 0,09 % p/v) est indiqué pour augmenter la production de larmes chez les patients atteints de kératoconjonctivite sèche (sécheresse oculaire) modérée ou sévère.



CEQUA est une préparation fondée sur la technologie des nanomicelles\*

\*La signification clinique n'est pas connue.

### Usage clinique :

**Enfants (< 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité de CEQUA n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés et les patients adultes plus jeunes.

### Contre-indications :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant
- Patients atteints d'infections oculaires ou périoculaires évolutives ou soupçonnées
- Patients atteints d'affections oculaires ou périoculaires malignes ou précancéreuses

### Mises en garde et précautions pertinentes :

- Destinée à un usage ophtalmique topique seulement
- Il convient de résoudre les infections oculaires ou périoculaires existantes ou soupçonnées

avant l'instauration d'un traitement par CEQUA. Si une infection se produit pendant le traitement, l'administration de CEQUA doit être interrompue jusqu'à ce que l'infection ait été enrayée.

- Il faut déconseiller aux patients de conduire un véhicule et d'utiliser des machines jusqu'à ce que leur vision soit redevenue normale après l'administration de CEQUA.
- CEQUA n'a pas été étudié chez des patients ayant des antécédents de kératite herpétique, de maladie des glandes lacrymales en phase terminale, de kératoconjonctivite sèche (KCS) causée par la destruction des cellules calciformes conjonctivales comme dans le cas d'une carence en vitamine A, ou de tissu cicatriciel comme dans le cas d'une pemphigoïde cicatricielle, de brûlures causées par des produits alcalins, du syndrome de Stevens-Johnson, d'un trachome ou d'une exposition au rayonnement.
- Il faut surveiller de près les patients atteints d'une kératite grave.
- Risque de blessure et de contamination oculaires

- CEQUA ne doit pas être administré pendant que le patient porte des lentilles cornéennes.
- Infections et tumeurs locales : Une surveillance régulière est recommandée lorsque CEQUA est utilisé à long terme.
- Réactions d'hypersensibilité
- Les effets de CEQUA n'ont pas été étudiés chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.
- CEQUA est déconseillé pendant une grossesse, sauf si les avantages l'emportent sur les risques.
- Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de CEQUA aux femmes qui allaitent.

### Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie de CEQUA à l'adresse [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00060038.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00060038.PDF) pour des renseignements importants non abordés ici concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en communiquant avec notre Service médical au numéro sans frais 1 844 924-0656.

**RÉFÉRENCE :** Monographie de CEQUA<sup>MC</sup> actuelle, Sun Pharma Global FZE.

# MESSAGE DE LA RÉDACTION

Chère communauté canadienne des soins oculaires,

Tandis que nous amorçons les dernières semaines de l'été, nous sommes ravis de vous faire part du deuxième numéro de Canadian Eye Care Today. Le premier numéro a rejoint plus de 2 500 professionnels des soins oculaires dans tout le pays et nous avons reçu d'excellents commentaires lors du congrès annuel de la SCO 2022 et par la suite par le biais de communications personnelles. Si vous n'avez pas encore parlé de ce nouveau journal à un collègue, faites-le!

Nous sommes extrêmement fiers du contenu de ce numéro, qui porte sur les toxicités. Nous proposons un excellent article sur l'atteinte de la surface oculaire sous dupilumab et un article important sur le glaucome induit par des médicaments. Nous présentons également des renseignements précieux sur la maculopathie et l'uvéïte causées par le polysulfate de pentosane après la vaccination contre la COVID-19. Enfin, nous avons un article important sur l'association entre le diagnostic de glaucome et la dépression.

Nous sommes extrêmement reconnaissants à tous les auteurs qui ont contribué à ce deuxième numéro ainsi qu'au soutien continu de nos partenaires publicitaires. Alors que le lectorat du journal continue de croître, nous accueillons de nouvelles idées, de nouveaux thèmes et de nouveaux exposés qui peuvent être envoyés directement à [info@catalytichealth.com](mailto:info@catalytichealth.com).

Nous espérons sincèrement que vous apprécierez ce numéro. Nous nous réjouissons de bénéficier de votre intérêt et de vos suggestions pour les articles à venir, à mesure que nous prendrons de l'essor et donnerons plus de rayonnement à cette nouvelle publication!

Avec nos meilleures salutations,



Clara C. Chan, M.D.



R. Rishi Gupta, M.D.



Hady Saheb, M.D.



# TABLE DES MATIÈRES

<b>Rester au fait de la maladie de la surface oculaire induite par le dupilumab</b>	<b>08</b>
Patricia-Ann Laughrea, M.D., FRCSC Mélanie Hébert, M.D., MSc	
<b>Uvéite post-vaccination contre la COVID-19 : une revue de la littérature pour les ophtalmologistes Canadiens</b>	<b>14</b>
Larissa Derzko-Dzulynsky, M.D., FRCSC Seema Emami, M.D. Austin Pereira, M.D., M. Ing.	
<b>Maculopathie causée par le polysulfate de pentosane : restez à l'affût de cette affection trompeuse</b>	<b>21</b>
Nieraj Jain, M.D. Emily H. Jung	
<b>Le glaucome d'origine médicamenteuse (toxique)</b>	<b>25</b>
Dima Kalache, M.D.	
<b>Dépistage de la dépression et du risque de suicide : un élément important des soins du glaucome</b>	<b>31</b>
Paul Harasymowycz, M.D. Oksana Kaminska, M.D.	

# Tout un **écosystème** et non une simple goutte.



**SANS**  
AGENT DE  
CONSERVATION

## THEALOZ<sup>®</sup>DUO

(Trehalose 3 %, Hyaluronate de sodium 0,15 %)

### Le bioprotecteur Thealoz<sup>®</sup> Duo soulage la sensation de brûlure

Thealoz<sup>®</sup> Duo rétablit l'environnement normal des yeux secs et qui brûlent en associant les propriétés bioprotectrices et osmorégulatrices du tréhalose et l'effet hydratant de l'hyaluronate de sodium en un traitement unique de la sécheresse oculaire. **C'est cliniquement prouvé**; après deux mois de traitement seulement, Thealoz<sup>®</sup> Duo a réduit les marqueurs inflammatoires de la surface oculaire de 35 à 76 %, et les dommages à la surface oculaire de 64 %\*.

### Voyez le soulagement<sup>MC</sup>

\* Dans une étude ouverte menée auprès de 15 patients, l'inflammation a été établie en mesurant les niveaux d'interleukine au départ et après 2 mois de traitement avec Thealoz<sup>®</sup> Duo. Les niveaux de IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8 dans les larmes ont révélé une diminution significative à la fin de l'étude par rapport aux valeurs de départ (respectivement, pg/mL de larmes : 12,3, 26,6, 743,5 vs 33,6, 112,0, 1 139,2). Les lésions de la surface oculaire ont été mesurées par coloration cornéenne. Les scores de la cornée du National Eye Institute étaient de 1,23 vs 3,37 (valeurs à terme vs au départ). Toutes les valeurs,  $p < 0,05$ . Fariselli C, Giannaccare G, Fresina M, et coll. Trehalose/hyaluronate eyedrop effects on ocular surface inflammatory markers and mucin expression in dry eye patients. *Ophthalmologie clinique*. 2018;12:1293-300.

Labtician Théa, 2150 Winston Park Drive, Unités 4 et 5, Oakville, Ontario L6H 5V1  
Téléphone : 905.829.5283 © Tous droits réservés 2022 Labtician Théa, Inc.

LABTICIAN  Théa

L'innovation en pratique

 Suivez-nous sur les médias sociaux

# À PROPOS DES AUTEURS



**PATRICIA-ANN LAUGHREA, M.D.** : La Dre Patricia-Ann Laughrea est ophtalmologiste et était jusqu'à récemment professeure titulaire à la Faculté de médecine de l'Université Laval. Elle travaille au Centre universitaire d'ophtalmologie (CUO) du CHU de Québec-Université Laval en tant que surspécialiste de la cornée et des maladies externes. La formation en médecine la passionne. Elle a été directrice du programme de résidence en ophtalmologie pendant 16 ans, et elle s'occupe maintenant de la formation pédagogique du corps professoral clinique de l'Université Laval. Elle s'intéresse également au domaine des banques d'yeux. Elle a d'ailleurs été directrice médicale de la Banque d'yeux du CUO jusqu'en 2020.



**MÉLANIE HÉBERT, M.D.** : La Dre Mélanie Hébert est résidente en ophtalmologie à l'Université Laval, à Québec, Canada. Elle a obtenu son diplôme de médecine et sa maîtrise en sciences biomédicales à l'Université de Montréal simultanément. Elle a reçu la bourse de formation de maîtrise du FRQS pour les étudiants en médecine et la bourse d'études supérieures du Canada des IRSC pour ses travaux. Elle s'intéresse à de nombreux domaines de recherche dans toutes les surspécialités de l'ophtalmologie, aux résultats chirurgicaux et à la santé publique. Elle publie de nombreux articles évalués par des pairs, effectue des évaluations par les pairs pour de nombreuses revues et présente des exposés lors de conférences locales à internationales.

# Rester au fait de la maladie de la surface oculaire induite par le dupilumab

Patricia-Ann Laughrea, M.D., FRCSC et Mélanie Hébert, M.D., MSc

## INTRODUCTION

Le dupilumab est un immunomodulateur qui bloque les interleukines. Ce médicament biologique est un anticorps monoclonal humain injectable ciblant la sous-unité  $\alpha$  de l'interleukine (IL)-4 qui affecte les voies de l'IL-4 et de l'IL-13. Depuis son approbation par la Food and Drug Administration des États-Unis et Santé Canada en 2017<sup>1</sup>, il a été largement utilisé pour le traitement de multiples maladies, notamment la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, l'asthme et surtout la dermatite atopique. Le dupilumab a amélioré de manière significative la qualité de vie des patients atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère. Dans le cadre des essais cliniques pivots SOLO 1 et SOLO 2 réalisés auprès de patients âgés de 18 ans et plus, le dupilumab a été comparé à un placebo et a démontré une réduction significative du score à l'échelle d'évaluation globale réalisée par l'investigateur (IGA, *Investigator's Global Assessment*) jusqu'à « aucun symptôme » ou « presque aucun symptôme » (c'est-à-dire 0 ou 1) et une amélioration d'au moins 2 points par rapport au départ de ce même score à la semaine 16. Ce critère d'évaluation principal a été atteint chez 36 à 38 % des patients traités par le dupilumab, contre 8 à 10 % des patients sous placebo<sup>2</sup>. Toutefois, le traitement n'a pas été sans inconvénient.

L'émergence d'une atteinte de la surface oculaire sous dupilumab, ou d'une maladie de la surface oculaire (MSO) induite par le dupilumab, est maintenant couramment signalée par les dermatologues et les ophtalmologistes qui traitent des patients atteints de DA par le dupilumab<sup>3-5</sup>. Il est intéressant de noter que le dupilumab n'a pas été associé à une augmentation des taux de conjonctivite dans des études portant sur d'autres maladies, notamment l'asthme et la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, ce qui suggère que l'augmentation des taux de conjonctivite dans les études sur la DA pourrait refléter une interaction unique entre la DA et les mécanismes associés au dupilumab<sup>6</sup>. C'est dans le cadre des essais cliniques SOLO 1 et SOLO 2 qu'on a détecté pour la première fois un taux plus élevé de conjonctivite chez les patients traités par le dupilumab, avec 3 à 5 % de ces patients développant une « conjonctivite de cause non spécifique », contre 1 % dans les groupes placebo<sup>2</sup>, avec un patient sur 920 ayant arrêté le dupilumab en raison d'une conjonctivite dans SOLO<sup>6</sup>. Le taux le plus élevé parmi les essais cliniques sur le dupilumab a été enregistré dans l'étude LIBERTY AD CAFÉ, où une conjonctivite a été signalée chez 16 %, 28 % et 11 % des patients des groupes sous dupilumab hebdomadaire + corticostéroïde topique (CST), sous dupilumab toutes les deux semaines + CST et sous

placebo + CST, respectivement; tous les événements, sauf un, étaient d'intensité légère à modérée<sup>7,8</sup>. Cependant, dans ces essais cliniques, les patients n'ont pas subi d'exams ophtalmologiques complets permettant de caractériser le type d'atteinte oculaire qui a été rapporté. Des recherches ultérieures ainsi que l'expérience en situation réelle ont depuis permis de détailler la diversité des observations associées à la MSO induite par le dupilumab. Grâce à la publication d'un grand nombre d'études, y compris celles qui portent sur des sujets examinés par des ophtalmologistes, nous avons une meilleure idée de l'incidence de cette maladie. Une étude canadienne récente a rapporté un taux de MSO induite par le dupilumab de 37 % sur une période de suivi de 52 semaines; 19 % de ces patients ont nécessité une consultation en ophtalmologie<sup>9</sup>. La plupart du temps, seuls les cas les plus graves seront orientés vers des ophtalmologistes, tandis que les cas plus légers seront traités par des dermatologues ou des fournisseurs de soins primaires par l'utilisation de larmes artificielles.

Le présent article a pour but de fournir un cadre de référence pour permettre aux cliniciens de comprendre la physiopathologie de la MSO induite par le dupilumab, la manière de la diagnostiquer et la stratégie de traitement optimale pour les patients qui en sont atteints.

## PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Le mécanisme physiopathologique exact conduisant à la MSO induite par le dupilumab n'a pas encore été clairement élucidé. Cependant, deux hypothèses sont dignes de mention. D'abord, l'inhibition de l'IL-13 peut induire une perte des cellules caliciformes conjonctivales, qui sont responsables de la lubrification et de la production de mucine<sup>10,11</sup>. Il s'agit de composantes essentielles du film lacrymal, et une carence peut entraîner une sécheresse oculaire<sup>5,10</sup>. Ensuite, l'augmentation de la réponse inflammatoire médiée par les cellules Th1, en relation avec la chronicité de la maladie atopique, constitue un autre mécanisme à prendre en considération<sup>12,13</sup>.

L'apparition d'une MSO induite par le dupilumab cliniquement apparente semble prendre quelques mois. Ce délai pourrait avoir un lien avec l'atteinte d'une concentration stable de dupilumab dans le sang au bout de quatre mois. Autrement, l'apparition de la MSO induite par le dupilumab pourrait également être liée au temps nécessaire pour que la surface oculaire se détériore et que le patient devienne symptomatique. Dans les études réalisées auprès de patients symptomatiques orientés par des dermatologues, le délai moyen avant l'établissement du diagnostic de la MSO induite par le dupilumab par un

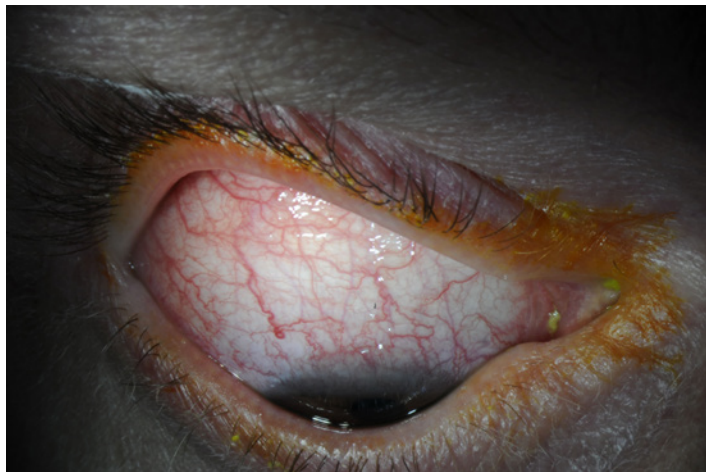
ophtalmologiste variait entre un et 10 mois<sup>14,15</sup>. Ces statistiques diffèrent des études portant sur des patients examinés plus tôt et plus systématiquement, où les signes de la maladie de la surface oculaire pouvaient être détectés deux semaines après l'amorce du traitement par le dupilumab<sup>16</sup>.

La relation entre la gravité de la dermatite atopique et l'existence d'une atteinte atopique antérieure du visage ou des paupières demeure incertaine, mais il pourrait s'agir de facteurs prédisposants<sup>8,15,16</sup>.

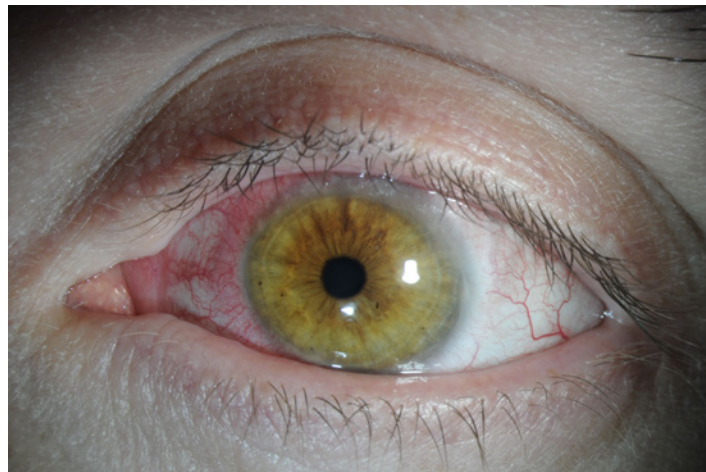
## SIGNES ET SYMPTÔMES CLINIQUES

Les patients qui développent une MSO induite par le dupilumab se plaignent souvent de rougeurs, de brûlements, de larmoiements et de sensations de corps étrangers. Ils peuvent également se plaindre de croûtes et d'écoulements, avec parfois une aggravation de signes semblables à la dermatite atopique périoculaire.

À l'examen ophtalmologique, l'acuité visuelle est généralement préservée, mais les patients peuvent rapporter une vision floue. Les observations oculaires sont



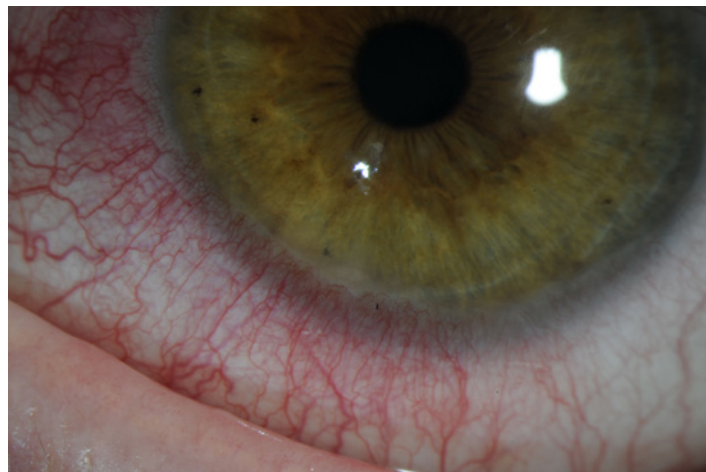
A



D



B



E



C

**Figure 1** : Photos d'exemples de la maladie de la surface oculaire (MSO) induite par le dupilumab, notamment (A, B) hyperhémie conjonctivale inflammatoire diffuse, (C, D) limbite avec points de Horner-Trantas en l'absence de maladie significative des paupières et (E) gros plan d'infiltrats cornéens stériles périphériques concomitants; photos reproduites avec l'aimable autorisation de Patricia-Ann Laughrea, M.D. et Mélanie Hébert, M.D.

SIGNES DE LA MSO INDUITE PAR LE DUPILUMAB	FRÉQUENCE RELATIVE
Hyperhémie conjonctivale	Très fréquente, signe courant
Conjonctivite inflammatoire	Très fréquente, signe courant
Syndrome de l'œil sec	Très fréquent, signe courant
Inflammation du limbe/limbite (y compris les nodules et les points de Horner-Trantas)	Fréquents
Blépharite (de type dermatite atopique)	Fréquente
Infiltrats cornéens périphériques ou centraux	Signe rare, association peu claire
Épisclérite	Signe rare, association peu claire
Ulcération cornéenne (jusqu'à la perforation)	Signe très rare, peu de cas rapportés
Conjonctivite cicatricielle (y compris sténose des points lacrymaux, émoussement du fornix, symblépharon, ectropion)	Signe très rare, peu de cas rapportés

**Tableau 1 :** Observations cliniques dans la maladie de la surface oculaire (MSO) induite par le dupilumab, par fréquence relative; avec l'aimable autorisation de Patricia-Ann Laughrea, M.D. et Mélanie Hébert, M.D.

le plus souvent bilatérales, mais peuvent être asymétriques et sont généralement limitées au segment antérieur.

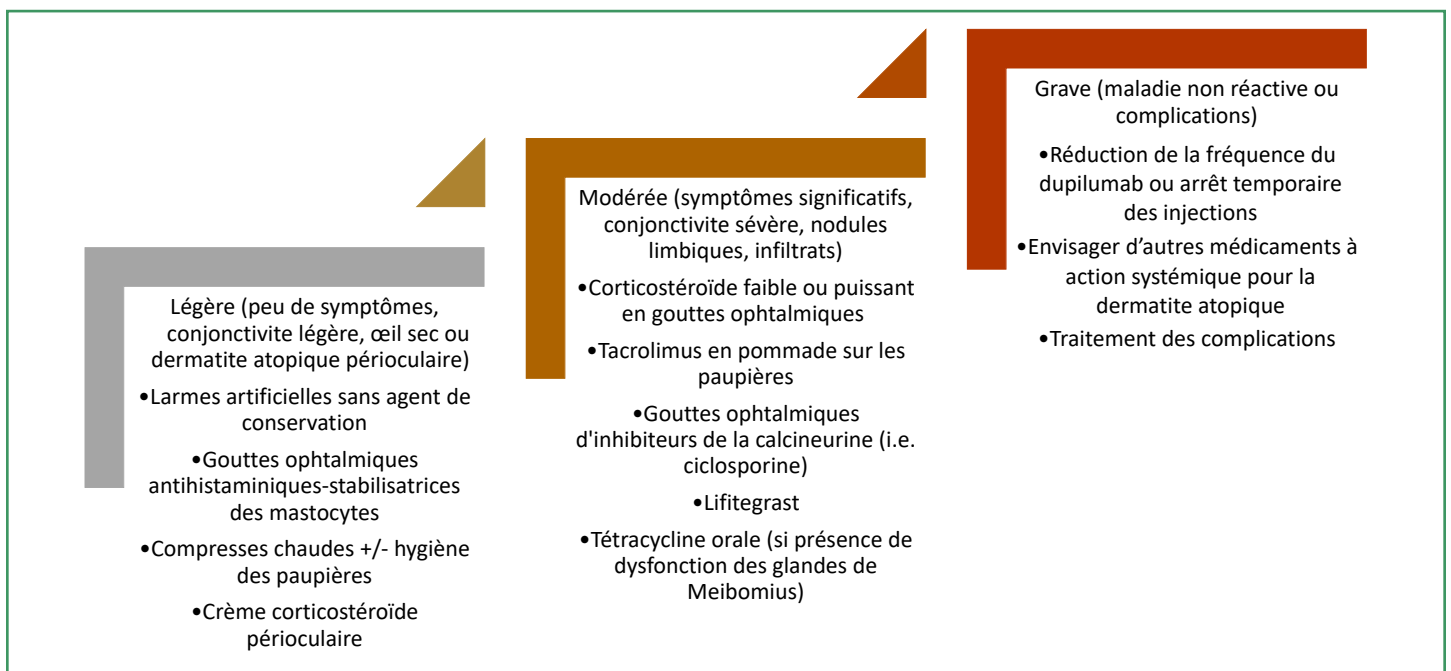
La rougeur associée est le signe le plus fréquent et est souvent frappante. On pourrait décrire cela comme une conjonctivite inflammatoire semblable à une épisclérite (**Figure 1**). Le patient peut également présenter une hyperhémie diffuse ou sectorielle du limbe avec un œdème nodulaire et des points semblables à ceux de Horner-Trantas. Il arrive parfois, mais peu souvent, que l'inflammation entraîne une cicatrisation conjonctivale, un symblépharon cicatriciel, une sténose des points lacrymaux ou un ectropion<sup>17-20</sup>.

Sur la cornée, les érosions épithéliales ponctuelles inférieures sont fréquentes. D'autres signes de sécheresse oculaire sont à prévoir, comme la diminution du temps de bris du film lacrymal (TBUT, *tear breakup time*) et la réduction du ménisque lacrymal. Des infiltrats stériles inflammatoires semblables à une kératite marginale

peuvent se retrouver en périphérie de la cornée ou en son centre. Ils sont en général peu denses, contrairement aux ulcères infectieux, mais ils peuvent tout de même être source de confusion lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel. Quelques cas isolés d'ulcération et d'amincissement de la cornée avec possible perforation et des cas d'atteinte intraoculaire ou postérieure ont été rapportés (par exemple, une sclérite postérieure, une uvéite antérieure, une chorioretinite placôïde et un œdème maculaire)<sup>20-22</sup>. D'autres études et cas sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Veuillez consulter le **Tableau 1** pour connaître les signes courants de la MSO induite par le dupilumab et leur fréquence relative.

#### DIAGNOSTIC

La MSO induite par le dupilumab reste un diagnostic clinique qui repose sur un examen ophtalmologique complet avec une biomicroscopie à la lampe à fente. D'autres examens, comme le test de Schirmer et le test



**Figure 2 :** Schéma de prise en charge suggéré pour les patients présentant une maladie de la surface oculaire induite par le dupilumab d'intensité légère, modérée ou grave; avec l'aimable autorisation de Patricia-Ann Laughrea, M.D., et Mélanie Hébert, M.D.

TBUT peuvent s'avérer utiles, mais sont moins susceptibles de permettre de distinguer la MSO induite par le dupilumab des autres types de maladies de la surface oculaire. Pour bien cibler les patients potentiellement atteints d'une MSO induite par le dupilumab, il est essentiel de rechercher des antécédents d'utilisation du dupilumab, qui pourrait autrement passer inaperçu. Lors de la consultation, le clinicien doit déterminer la durée en mois et l'intervalle d'administration (par exemple, toutes les semaines ou toutes les deux semaines) du dupilumab. De plus, certains patients peuvent rapporter une aggravation de leurs symptômes peu de temps après l'injection de dupilumab, ce qui serait plus spécifique à la MSO induite par le dupilumab.

L'exacerbation d'une kératoconjonctivite atopique préexistante peut être un facteur de confusion important pour le diagnostic de la MSO induite par le dupilumab; cependant, chez les patients qui présentaient peu ou pas de symptômes de kératoconjonctivite atopique avant d'amorcer le traitement par le dupilumab, la MSO induite par le médicament devient plus probable. D'autres diagnostics peuvent contribuer au diagnostic différentiel, notamment la kératoconjonctivite atopique, la kératoconjonctivite allergique, la kératoconjonctivite printanière (*vernal*), le syndrome de l'œil sec, la blépharoconjonctivite bactérienne, la dysfonction des glandes de Meibomius, la kératite marginale/hypersensibilité staphylococcique, la kératoconjonctivite virale, l'épisclérite, la phlycténulose, la kératite limbique supérieure, la conjonctivite à papilles géantes ou la kératite associées aux lentilles cornéennes et les infiltrats infectieux<sup>23,24</sup>. L'identification d'éventuels facteurs entraînant une détérioration des symptômes, tels que les changements de saison ou le port de lentilles cornéennes, peut aider à les différencier d'autres étiologies.

Étant donné que la MSO induite par le dupilumab est généralement bilatérale, parfois asymétrique, en cas de symptômes unilatéraux, un examen attentif de l'autre œil doit toujours être effectué, car il peut également révéler des signes subtils de la maladie. En l'absence de signes dans l'autre œil, il convient d'envisager un autre diagnostic que la MSO induite par le dupilumab.

### PRISE EN CHARGE

Un schéma de prise en charge de la MSO induite par le dupilumab est proposé à la **Figure 2**. Dans le cas d'une maladie légère, les larmes artificielles et les gouttes ophtalmiques antihistaminiques stabilisatrices des mastocytes (par exemple, l'olopatadine 0,2 %) aideront à contrôler les signes et symptômes associés à la sécheresse oculaire et à la kératoconjonctivite allergique, respectivement<sup>13,16</sup>. L'initiation d'un traitement prophylactique à base de larmes artificielles avant l'apparition des symptômes a été documentée dans la littérature et a entraîné une diminution de l'incidence de la MSO induite par le dupilumab<sup>4,13,25</sup>. Les larmes artificielles doivent être de préférence sans agent de conservation et la fréquence peut être augmentée jusqu'à toutes les heures. Certains patients peuvent préférer une formule plus visqueuse

comme un gel ou une pommade, en particulier la nuit. Les compresses chaudes avec ou sans soins d'hygiène des paupières pour traiter la dysfonction des glandes de Meibomius peuvent aussi s'avérer utiles.

En l'absence d'une réponse clinique, en particulier dans le cas d'une conjonctivite sévère et diffuse ou d'une inflammation limbique, des corticostéroïdes faibles (p. ex., fluorométholone 0,1 %, fluorométholone 0,25 %, lotéprednol 0,2 %, lotéprednol 0,5 %, rimexolone 1 %) ou puissants (p. ex., prednisolone 0,12 %, prednisolone 1 %, dexaméthasone 0,1 %, difluprednate 0,05 %) en gouttes peuvent être utilisés. Cette posologie peut être adaptée en fonction de la gravité des symptômes et du degré d'atteinte inflammatoire. Les corticostéroïdes en gouttes ophtalmiques sont généralement administrés quatre fois par jour au départ, avec une diminution progressive d'une goutte à toutes les deux à quatre semaines en fonction de la réponse au traitement. En l'absence d'une réponse clinique, la puissance et la fréquence des gouttes oculaires de corticostéroïdes peuvent être augmentées. La diminution progressive des corticostéroïdes peut être longue et nécessiter de multiples ajustements. L'utilisation prolongée de corticostéroïdes en gouttes oculaires nécessite un suivi ophtalmologique étroit, puisque des effets indésirables graves tels que l'augmentation de la pression intraoculaire, le glaucome, l'infection et la cataracte peuvent survenir, parfois en quelques semaines seulement. Il peut être nécessaire de réduire la puissance et la fréquence à la dose minimale tolérée.

Les inhibiteurs de la calcineurine, comme la ciclosporine en gouttes oculaires de 0,05 % à 1 %<sup>13,26</sup> ou le tacrolimus 0,03 % en pommade oculaire (**utilisation hors indication**)<sup>27</sup> et le lifitegrast<sup>3</sup> ont été mis à l'essai; les auteurs rapportent une bonne réponse dans quelques séries et rapports de cas. Le tacrolimus 0,03 % ou 0,1 % en pommade appliqué sur les bords des paupières a démontré une amélioration dans certains cas<sup>14,28</sup> et a été proposé comme possible traitement de première intention pour la blépharoconjonctivite induite par le dupilumab modérée à grave<sup>16</sup>. L'ajout d'antibiotiques de la famille des tétracyclines orales (comme la doxycycline ou la minocycline) peut être envisagé lorsque la dysfonction des glandes de Meibomius semble prédominante. Une discussion avec le dermatologue du patient peut s'avérer nécessaire s'il est impossible de contrôler suffisamment la MSO induite par le dupilumab avec des gouttes oculaires de corticostéroïdes ou si le patient présente des effets indésirables graves, comme un glaucome induit par les stéroïdes. Il pourrait être nécessaire de réduire la fréquence du dupilumab ou d'arrêter temporairement le traitement, ou d'envisager d'autres médicaments contre la dermatite atopique, notamment des médicaments qui font actuellement l'objet de protocoles de recherche.

Dans les cas de la MSO induite par le dupilumab présentant des infiltrats et une ulcération cornéenne, il faut d'abord exclure toute cause infectieuse et utiliser des antibiotiques à large spectre, comme une fluoroquinolone, pour traiter un ulcère présumé infectieux. Si les infiltrats

sont bilatéraux et qu'il n'y a pas de déficit épithélial associé chez un patient qui ne porte pas de lentilles cornéennes, un ophtalmologiste peut plus facilement supposer une cause inflammatoire stérile, comme la MSO induite par le dupilumab ou une kératite marginale et commencer le traitement nécessaire à base de gouttes oculaires de corticostéroïdes.

Chez certains patients, les paupières et la peau périoculaire peuvent présenter des signes de dermatite atopique, même en cas de maladie cutanée quiescente. La réponse de l'organisme au dupilumab peut être hétérogène; certains systèmes (comme la peau) pouvant avoir une réponse différente de celle d'autres systèmes (comme les yeux). Par exemple, une blépharite de novo peut survenir ou une blépharite existante peut s'aggraver malgré une excellente réponse cutanée pour la DA sous-jacente<sup>6</sup>. Dans ces cas, des corticostéroïdes périoculaires (p. ex., l'hydrocortisone 0,5 %) ou des inhibiteurs de la calcineurine en application périoculaire (p. ex., le tacrolimus 0,03 % ou 0,1 %) seront souvent utiles. Encore une fois, une discussion avec le dermatologue traitant du patient peut s'avérer nécessaire pour choisir une crème plus puissante si celles utilisées ne permettent pas une réponse clinique suffisante.

Les cliniciens doivent noter que l'état de la plupart des patients atteints de la MSO induite par le dupilumab s'améliore tout en poursuivant le traitement par le dupilumab. Cependant, l'utilisation d'un traitement topique oculaire et palpébral sur des périodes prolongées peut s'avérer nécessaire. Il est rare que le dupilumab doive être interrompu.

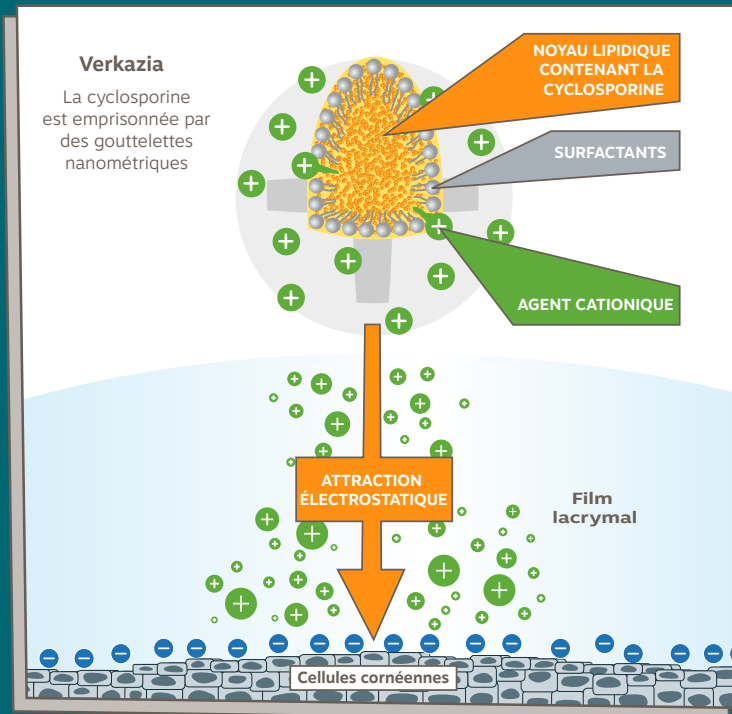
## CONCLUSION

Le dupilumab a bien fait sa place dans l'arsenal de traitements dermatologiques, et il devrait demeurer un incontournable dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère. La conjonctivite d'abord rapportée en association avec le traitement par le dupilumab pour la dermatite atopique est une entité complexe. L'identification précoce de la MSO induite par le dupilumab et le traitement prophylactique par larmes artificielles semblent être bénéfiques. Pour les cas modérés à sévères, les gouttes ophtalmiques antihistaminiques/stabilisatrices des mastocytes, les corticostéroïdes oculaires topiques et les inhibiteurs de la calcineurine en application palpébrale ont démontré leur efficacité. Les médicaments topiques permettant d'éviter les corticostéroïdes constituent une approche prometteuse, mais des études supplémentaires sont encore nécessaires. Plus important encore, les ophtalmologistes, les dermatologues, les patients et les soignants doivent être conscients du risque de MSO spécifique lors de l'utilisation du dupilumab. Ainsi, il faut orienter rapidement le patient prenant du dupilumab en ophtalmologie en cas de signe ou de symptôme oculaire suspect. La collaboration entre ophtalmologistes, dermatologues et fournisseurs de soins primaires est cruciale pour préserver le confort des yeux et prévenir les complications oculaires tout en assurant le contrôle de la dermatite atopique du patient.

## Références

1. D'Ippolito D, Pisano M. Dupilumab (Dupixent). *Pharm Ther.* 2018;43(9):532-535.
2. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020
3. Zirwas MJ, Wulff K, Beckman K. Lifitegrast add-on treatment for dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD): A novel case report. *JAAD Case Rep.* 2019;5(1):34-36. doi:10.1016/j.jacr.2018.10.016
4. Pistone G, Tilotta G, Gurreri R, Castelli E, Curiale S, Bongiorno MR. Ocular surface disease during dupilumab treatment in patients with atopic dermatitis, is it possible to prevent it? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6). doi:10.1111/jdv.16234
5. Voorberg AN, den Dunnen WFA, Wijdh RHJ, Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Recurrence of conjunctival goblet cells after discontinuation of dupilumab in a patient with dupilumab-related conjunctivitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2). doi:10.1111/jdv.15914
6. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1090-1091. doi:10.1056/NEJMc1700366
7. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-1101. doi:10.1111/bjd.16156
8. Akinlade B, Guttman-Yassky E, Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459-473. doi:10.1111/bjd.17869
9. Felfeli T, Georgakopoulos JR, Jo CE, et al. Prevalence and Characteristics of Dupilumab-Induced Ocular Surface Disease in Adults With Atopic Dermatitis. *Cornea.* Published online December 23, 2021. doi:10.1097/ICO.0000000000002866
10. Bakker DS, Ariens LFM, Luijk C, et al. Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1248-1249. doi:10.1111/bjd.17538
11. Barnett BP, Afshari NA. Dupilumab-Associated Mucin Deficiency (DAMD). *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(3):29. doi:10.1167/tvst.9.3.29
12. Utine CA, Li G, Asbell P, Pflugfelder S, Akpek E. Ocular surface disease associated with dupilumab treatment for atopic diseases. *Ocul Surf.* 2021;19:151-156. doi:10.1016/j.jtos.2020.05.008
13. Maudinet A, Law-Koune S, Duret C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther.* 2019;8(3):485-490. doi:10.1007/s40123-019-0191-9
14. Achten R, Bakker D, Ariens L, et al. Long-term follow-up and treatment outcomes of conjunctivitis during dupilumab treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1389-1392.e2. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.042
15. Bohner A, Topham C, Strunck J, et al. Dupilumab-Associated Ocular Surface Disease: Clinical Characteristics, Treatment, and Follow-Up. *Cornea.* 2021;40(5):584-589. doi:10.1097/ICO.0000000000002461
16. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):776-779. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315010
17. Lee DH, Cohen LM, Yoon MK, Tao JP. Punctal stenosis associated with dupilumab therapy for atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2021;32(7):737-740. doi:10.1080/09546634.2019.17111010
18. Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing Blepharconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management. *JAMA Dermatol.* 2018;154(12):1485-1486. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3427
19. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2017;7:120-122. doi:10.1016/j.ajoc.2017.06.017
20. Wu D, Daniel BS, Lai AJX, et al. Dupilumab-associated ocular manifestations: A review of clinical presentations and management. *Surv Ophthalmol.* Published online February 15, 2022. doi:10.1016/j.survophthal.2022.02.002
21. Li G, Berkenstock M, Soiberman U. Corneal ulceration associated with dupilumab use in a patient with atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100848. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100848
22. Phylactou M, Jabbour S, Ahmad S, Vasquez-Perez A. Corneal Perforation in Patients Under Treatment With Dupilumab for Atopic Dermatitis. *Cornea.* Published online December 23, 2021. doi:10.1097/ICO.0000000000002854
23. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part I: Associated Ocular Diseases. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):797-805. doi:10.1007/s40257-019-00455-5
24. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part II: Ocular Disease Secondary to Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):807-815. doi:10.1007/s40257-019-00465-3
25. Thyssen JP, Bruin-Weller MS, Paller AS, et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy – international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1224-1231. doi:10.1111/jdv.15608
26. Shen E, Xie K, Jwo K, Smith J, Mosaed S. Dupilumab-Induced Follicular Conjunctivitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019;27(8):1339-1341. doi:10.1080/09273948.2018.1533567
27. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegraber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab—clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1778-1780.e1. doi:10.1016/j.jaip.2018.01.034
28. Ivert L, Wahlgren C, Ivert L, Lundqvist M, Bradley M. Eye Complications During Dupilumab Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(4):375-378. doi:10.2340/00015555-3121

# Verkazia<sup>MD</sup> (émulsion ophtalmique topique de cyclosporine à 0,1 %) : une préparation cationique innovante qui augmente l'exposition de la cornée à la cyclosporine



Verkazia fait appel à une **technologie de nanoémulsion cationique** pour libérer de la cyclosporine. L'émulsion cationique contient des gouttelettes nanométriques chargées positivement, qui sont attirées par la surface oculaire chargée négativement<sup>1</sup>.

### Avantages de l'attraction électrostatique<sup>1,2</sup> :

- **Étalement rapide** sur la cornée
- Augmentation de la **surface de contact**
- **Exposition prolongée** de la cornée à des gouttes ophtalmiques non polarisées

**La nanoémulsion cationique de Verkazia prolonge la résidence oculaire et améliore l'absorption de la cyclosporine**

Adapté de Lallemand et coll.

Verkazia est indiqué pour le traitement de la kératoconjonctivite grave chez les enfants âgés de 4 ans jusqu'à l'adolescence<sup>1</sup>.

Veillez consulter la monographie du produit à l'adresse [https://santen-verkazia.s3.ca-central-1.amazonaws.com/Verkazia\\_Product\\_Monograph\\_FR.pdf](https://santen-verkazia.s3.ca-central-1.amazonaws.com/Verkazia_Product_Monograph_FR.pdf) pour des renseignements importants sur :

- Les contre-indications chez les patients qui présentent une infection oculaire ou périoculaire active ou présumée, des malignités oculaires ou une pathologie oculaire précancéreuse ou une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant.
- Les mises en garde et précautions, notamment la prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse, le suivi régulier des yeux recommandé lors de l'utilisation à long terme, l'utilisation non recommandée chez les patients qui portent des

lentilles de contact, le fait que l'administration concomitante d'un traitement ophtalmique peut renforcer les effets de Verkazia sur le système immunitaire et les considérations d'utilisation chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique et les patients qui présentent une infection par l'herpès simplex orofacial actif ou qui ont des antécédents d'infections à l'herpès oculaire, au virus varicelle-zona ou au virus de la vaccine.

- Les conditions d'utilisation clinique, les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les instructions posologiques.

La monographie de produit peut également être obtenue en appelant notre service médical au 855 7-SANTEN (855 772-6836), en envoyant un courriel à [medicalinformation@santen.com](mailto:medicalinformation@santen.com) ou auprès de Santé Canada par l'intermédiaire de sa page <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html> ou en composant le 1 866 234-2345.

#### RÉFÉRENCES :

1. Santen Incorporated. *Monographie de produit de Verkazia*, 21 décembre 2018.
2. Lallemand, F., P. Daull, S. Benita et coll. « Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using the Cationic Nanoemulsion, Novasorb », *Journal of Drug Delivery*, 2012;2012:604204.

# À PROPOS DES AUTEURS



**LARISSA DERZKO-DZULYNSKY, M.D., FRCSC** : La Dre Derzko-Dzulynsky est professeure agrégée et chef du service de l'uvéïte au département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto. Elle a récemment publié, entre autres, [Efficacy and Safety of Adalimumab and Infliximab for Noninfectious Uveitis](#) et [CMV Anterior Uveitis and Wait times in Uveitis](#). Elle s'intéresse actuellement à la recherche sur la tomographie par cohérence optique (TCO) dans le traitement de l'uvéïte, et à la néovascularisation choroïdienne (NVC) associée à la choroïdopathie interne ponctuée. La Dre Derzko-Dzulynsky a travaillé en étroite collaboration avec des rhumatologues afin d'établir des critères normalisés pour le traitement immunomodulateur de l'uvéïte, en plus d'avoir contribué à la sensibilisation à cette affection au Canada.



**SEEMA EMAMI, M.D.** : Seema Emami est résidente de 5e année en ophtalmologie au département d'ophtalmologie et des sciences de la vision à l'Université de Toronto. Elle a obtenu son diplôme de premier cycle à l'Université McGill et son diplôme de médecine à l'Université McMaster. Elle s'intéresse notamment à la santé mondiale, à l'équité en santé, à l'uvéïte et à l'immunologie oculaire.



**AUSTIN PEREIRA, M.D., M.Eng** : Austin Pereira est résident de 3e année au département d'ophtalmologie et des sciences de la vision à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de la Faculté de médecine de l'Université de Toronto en 2020, en plus d'avoir obtenu une maîtrise en ingénierie en 2019. Ses intérêts de recherche clinique portent sur la modélisation de l'intelligence artificielle pour la chirurgie vitéo-rétinienne et la délimitation de la physiopathologie de diverses entités d'uvéïtes.

# Uvéite post-vaccination contre la COVID-19 : une revue de la littérature pour les ophtalmologistes Canadiens

Larissa Derzko-Dzulynsky, M.D., FRCSC, Seema Emami, M.D.,

Austin Pereira, M.D., M.Ing.

## INTRODUCTION

L'arrivée des vaccins contre le virus SRAS-CoV-2 (COVID-19) a permis de réduire considérablement les effets indésirables associés à l'infection par la COVID-19. Plus de 12 milliards de doses des vaccins contre la COVID-19 ont été administrées dans le monde en juin 2022, et des rapports font maintenant état de séquelles oculaires après la vaccination<sup>1</sup>. Or, cette solution demeure le moyen le plus efficace de réduire le risque de morbidité et de mortalité lié à la COVID-19. Cependant, il est important que les ophtalmologistes comprennent les effets indésirables potentiels liés aux vaccins contre le SRAS-CoV-2 afin de pouvoir conseiller les patients et établir de bons diagnostics. Cette revue présente les associations rapportées entre les vaccins contre la COVID-19 et l'uvéite, y compris les mécanismes proposés et les recommandations à l'intention des ophtalmologistes traitants.

## EXAMEN DE LA TECHNOLOGIE DERRIÈRE LES VACCINS

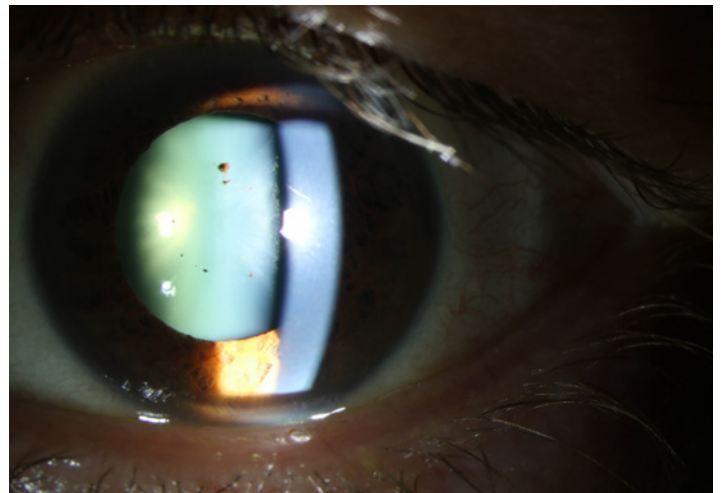
Au Canada, les vaccins contre l'infection par le virus SRAS-CoV-2 les plus largement utilisés sont les vaccins à ARN messager (ARNm) Spikevax de Moderna (ARNm-1272) et Comirnaty de Pfizer-BioNTech (BNT162b2), ainsi que les vaccins à vecteur viral Vaxzevria d'AstraZeneca (anciennement Covishield, ChAdOx1nCoV-19/AZD1222) et Jcovden de Janssen (Ad26.COV2.S). Les vaccins à base de virus inactivé sont également couramment utilisés dans d'autres pays. Les vaccins à ARNm délivrent un antigène dérivé de la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 dans les cellules du muscle deltoïde de l'hôte. Les vaccins à vecteur viral, quant à eux, transportent l'ADN permettant de coder la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 dans un vecteur adénovirus. Les deux vaccins déclenchent des réponses immunitaires innées par des récepteurs de type Toll, des inflammasomes et d'autres capteurs immunitaires, entraînant la libération de cytokines inflammatoires<sup>2,3</sup>. En réponse, les cellules B forment des plasmocytes et des cellules B mémoires qui sécrètent des anticorps<sup>2,3</sup>. La réponse des lymphocytes T, elle, se caractérise principalement par la production de cytokines de lymphocytes T auxiliaires 1, notamment l'interféron gamma, l'interleukine-2 et le facteur de nécrose tumorale. Une deuxième dose de vaccin est nécessaire pour les vaccins à ARNm et à vecteur viral afin d'amplifier la production de cellules immunitaires adaptatives.

## COMPLICATIONS UVÉITIQUES SIGNALÉES

### Uvéite antérieure

L'uvéite antérieure (UA) est l'infection oculaire la plus courante après l'inoculation d'un vaccin contre la COVID-19, quel qu'il soit<sup>4-6</sup>. Plus de 200 cas d'UA ont fait l'objet de publications à ce jour<sup>4,5,7</sup>. La plupart des cas sont idiopathiques, unilatéraux et surviennent dans les 14 à 21 jours suivant la vaccination<sup>4,5</sup>. Il ne semble pas y avoir d'association claire avec la première ou la deuxième dose de vaccin, ni avec le sexe<sup>4,5</sup>. Le traitement par stéroïdes topiques ou périoculaires pendant un mois résout généralement l'inflammation et permet de préserver l'acuité visuelle initiale<sup>5,7</sup>.

Dans notre centre, nous rapportons le cas d'un homme de 54 ans en bonne santé présentant une UA chronique bilatérale d'apparition récente, acquise après l'administration de la dose de rappel du vaccin BNT162b2 de Pfizer-BioNTech. Les doses de vaccin précédentes du patient n'ont pas déclenché d'effets indésirables. Deux jours après son vaccin de rappel, le patient a développé une UA bilatérale non granulomateuse (**Figure 1**).



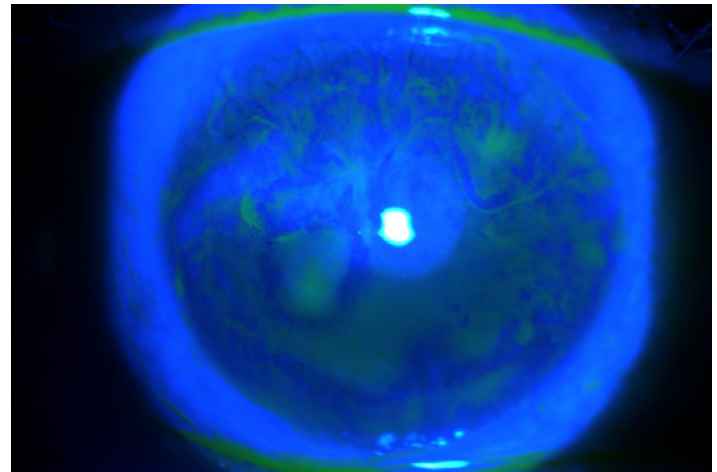
**Figure 1** : Photographie à la lampe à fente de l'œil gauche montrant des précipités kératiques résiduels fins et une pigmentation du cristallin antérieur suite à des synéchies postérieures, associées à une uvéite antérieure non granulomateuse acquise 2 jours après l'administration du vaccin de rappel de Pfizer; Photos du patient avec l'aimable autorisation de Larissa Derzko-Dzulynsky, M.D., Seema Emami, M.D. et Austin Pereira, M.D.

Une corticothérapie topique a été instaurée et le traitement a été nécessaire pendant plus de six mois. Les recherches d'étiologies infectieuses et inflammatoires se sont révélées négatives et la vision du patient a été préservée à 20/25 dans les deux yeux. Chez les patients qui subissent une récurrence d'UA après l'administration du vaccin contre la COVID-19, la grande majorité des cas sont résolus par un court traitement de stéroïdes topiques en gouttes; cependant, les chercheurs ont rapporté deux patients qui ont eu besoin d'une augmentation du traitement immunomodulateur (TIM) de base pour obtenir une rémission de l'UA, avec de bons résultats sur l'acuité visuelle<sup>6</sup>.

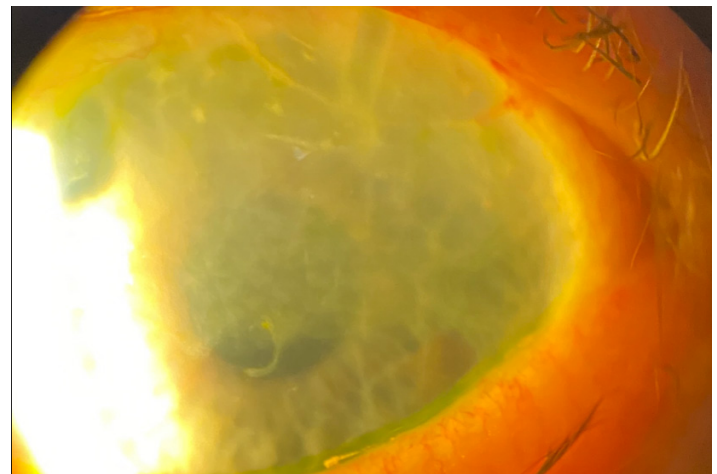
La réactivation de l'UA liée à l'antigène HLA B27 et de l'UA herpétique a été rapportée par plusieurs groupes<sup>7,8</sup>. Nous rapportons d'ailleurs le cas d'une femme de 30 ans présentant une UA récurrente positive à l'antigène HLA B27, précédemment contrôlée avec un traitement à base d'une goutte d'acétate de prednisolone topique à 1 % par semaine, qui a présenté des douleurs oculaires deux jours après l'administration de son vaccin de rappel à ARNm contre la COVID-19. L'examen à la lampe à fente de la patiente a révélé des cellules 0,5+ dans l'œil gauche (O.L.), compatibles avec l'UA. La dose de stéroïdes topiques a été augmentée à six fois par jour, puis diminuée progressivement sur trois mois, avec une résolution complète de l'UA et une acuité visuelle préservée de 20/25. En outre, nous avons évalué le cas d'une femme de 81 ans présentant une kératite causée par le virus de l'herpès simplex (VHS) qui était bien contrôlée par un traitement à base d'acyclovir prophylactique à 400 mg par voie orale deux fois par jour. Elle a présenté une diminution de la vision deux semaines après sa deuxième dose du vaccin de Pfizer-BioNTech. Son examen a révélé un œdème cornéen modéré, un trouble stromal aigu et la présence de cellules 1+ dans la chambre antérieure de l'œil gauche (O.L.). Elle a nécessité un mois de traitement par la dexaméthasone topique à 0,1 % et l'acyclovir à 400 mg par voie orale cinq fois par jour. Malgré la résolution de la kérato-uvéite, son déficit en cellules souches limbiques s'est accru en raison de cette poussée associée au vaccin (Figure 2).

L'UA associée au vaccin contre la COVID-19 se présente habituellement sous la forme d'une légère vision trouble, d'une photophobie et d'une réaction légère à modérée de la chambre antérieure; des précipités kératiques et des synéchies postérieures peuvent également être présents. En 2022, des chercheurs ont rapporté un cas d'UA idiopathique unilatérale associée à un hypopion chez une femme de 21 ans en bonne santé, deux jours après sa deuxième dose du vaccin BNT162b2 de Pfizer-BioNTech9. Malgré son apparition rapide, la patiente a retrouvé une vision de 20/20 et a atteint la quiescence en un mois de traitement par stéroïdes topiques et oraux. Ces cas dans la littérature, ainsi que notre expérience dans un seul centre, démontrent l'hétérogénéité de la présentation de l'UA après l'administration du vaccin contre la COVID-19. Fait important à noter, aucun cas de perte de vision permanente n'a été rapporté à la suite d'une UA associée au vaccin. Les patients atteints d'UA après l'inoculation contre la COVID-19 ont tous répondu rapidement au traitement local

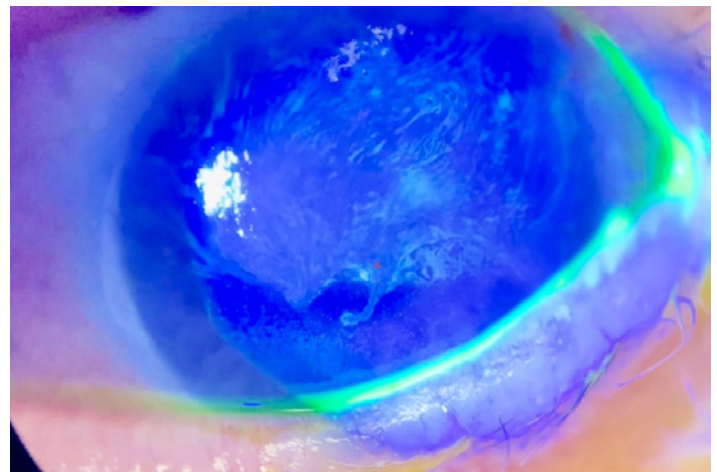
et systémique et ont démontré une résolution complète des symptômes<sup>6,7,9</sup>.



A



B



C

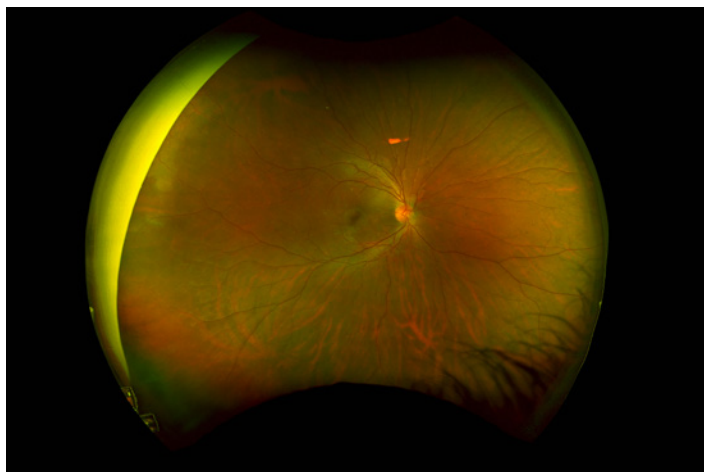
**Figure 2 :** Photos de l'œil gauche prises à la lampe à fente. (A) Au départ, déficit modéré en cellules souches limbiques (à noter le motif en spirale de la coloration « tardive » à la fluorescéine) avec une vision corrigée de 20/50 selon l'échelle de Snellen. (B) Un mois après le traitement d'une kératite stromale immune à VHS et d'une uvéite, qui se sont déclarées deux semaines après la seconde dose du vaccin de Pfizer. (C) Photo à la lampe à fente d'une maladie herpétique inactive, mais avec progression importante du motif en verticille de la coloration « tardive » à la fluorescéine indiquant une progression du déficit en cellules souches limbiques; photos de la patiente avec l'aimable autorisation de Clara C. Chan, M.D.

### Uvéites autres que les uvéites antérieures

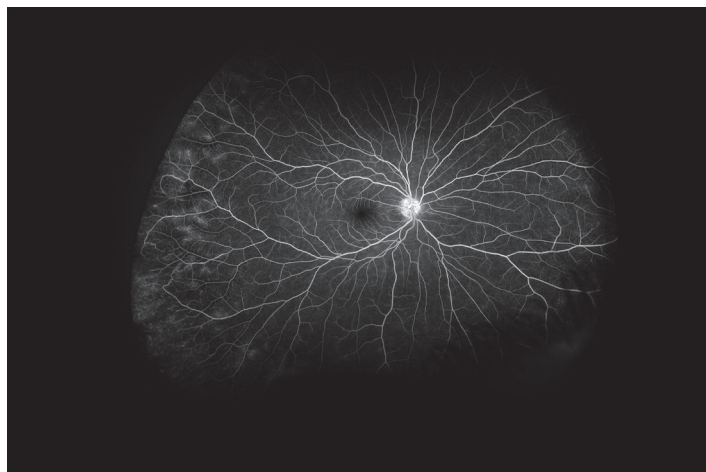
Les uvéites autres que les UA (intermédiaires, postérieures et panuvéites) surviennent beaucoup moins fréquemment que les UA à la suite de la vaccination contre la COVID-19 et présentent plus souvent une perte de vision grave nécessitant un traitement plus intensif. En 2021, un seul cas de panuvéite unilatérale idiopathique survenu trois jours après la deuxième dose du vaccin de Pfizer-BioNTech chez une femme de 43 ans présentant une vision de 20/500, des cellules 2 et 3+ dans le vitré et une fuite vasculaire rétinienne périphérique a été rapporté<sup>10</sup>. Ce cas a été traité par la prednisone orale à 50 mg par jour, avec une diminution ultérieure des stéroïdes, ce qui a conduit à un excellent résultat en termes d'acuité visuelle. Un autre groupe a signalé six cas d'uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéite non infectieuse récurrente après l'administration du vaccin à ARNm chez des patients atteints d'uvéite contrôlée par des stéroïdes oraux ou un TIM<sup>6</sup>. Tous les cas ont été pris en charge à l'aide de stéroïdes ophtalmiques locaux ou systémiques, ou une augmentation du TIM de base, sans complications durables<sup>6</sup>. Dans le cadre d'un examen de près de 2,5 millions

de vaccins de Pfizer-BioNTech administrés en Israël, les chercheurs ont identifié 17 cas d'uvéite intermédiaire, postérieure ou panuvéite survenus dans les trois semaines suivant l'inoculation<sup>4</sup>. Bien qu'aucun résultat de traitement n'ait été rapporté, l'étude souligne la nature rare de l'uvéite postérieure associée au vaccin.

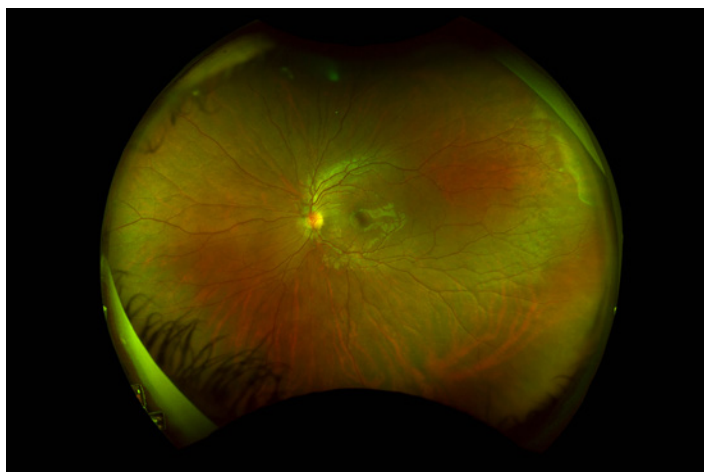
Plus de dix cas d'apparition ou de récurrence de la maladie de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés après l'administration de tous les types de vaccins contre la COVID-19 et survenus entre un jour et six semaines après la vaccination<sup>7,11,12</sup>. Cette panuvéite exsudative bilatérale nécessite généralement un traitement par des stéroïdes systémiques à forte dose ou un TIM pour atteindre la quiescence, bien qu'une perte de vision permanente puisse survenir en raison des lésions de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et de la choroïde<sup>13</sup>. Il semblerait que la maladie de VKH soit causée par une réaction auto-immune médiée par les lymphocytes T contre les mélanocytes de l'uvée et d'autres organes cibles. Le mimétisme moléculaire, par lequel les épitopes du vaccin ressemblent aux épitopes de l'hôte et déclenchent ainsi l'activation de l'immunité innée, constitue l'un des mécanismes



A



C



B



D

**Figure 3 :** Photographie couleur grand champ Optos (Optos California) de l'œil droit (A) et de l'œil gauche (B) montrant un engainement vasculaire périphérique et un reflet maculaire émoussé (dû à un œdème maculaire cystoïde). Images en phase tardive de l'angiographie à la fluorescéine intraveineuse (Optos) de l'œil droit (C) et de l'œil gauche (D) présentant des fuites dans la macula et la périphérie de la rétine, démontrant un œdème maculaire cystoïde et une vascularite rétinienne périphérique; photos du patient avec l'aimable autorisation de Larissa Derzko-Dzulynsky, M.D., Seema Emami, M.D. et Austin Pereira, M.D.

hypothétiques de l'activation de la maladie de VKH après l'inoculation<sup>12</sup>. Malgré un traitement relativement prolongé nécessitant des corticostéroïdes systémiques et parfois un TIM, la plupart des patients atteints de la maladie de VKH associée à un vaccin parviennent à une résolution de l'exsudation sous-rétinienne et l'atteinte d'une excellente acuité visuelle<sup>12,13,14</sup>.

Comme d'autres cas rapportés d'uvéïte post-vaccination, des syndromes des taches blanches ont été associés aux vaccins contre la COVID-19. Un cas d'épithéliopathie pigmentaire placôïde multifocale postérieure aiguë unilatérale a été rapporté deux semaines après l'administration de la deuxième dose du vaccin de Pfizer-BioNTech chez un adolescent en bonne santé<sup>15</sup>. Un traitement par des stéroïdes oraux a été amorcé pour traiter la présence de cellules dans le vitré, et la maladie est devenue inactive après plusieurs semaines. L'acuité visuelle est revenue au niveau initial, mais les cicatrices de l'EPR sont permanentes. Le syndrome des taches blanches évanescences et multiples (MEWDS) est une chorioretinite auto-immune résolutive qui touche principalement les jeunes femmes myopes et peut être associée à un prodrome viral. Plus de dix cas de MEWDS ont été signalés après l'administration de vaccins à ARNm<sup>7,16,17</sup>, de vaccins inactivés<sup>18,19</sup> et de vaccins à sous-unités protéiques contre la COVID-19<sup>20</sup>. Tous les cas se sont résolus en quelques semaines.

Dans notre centre, nous rapportons un cas de panuvéïte unilatérale accompagnée d'une vascularite rétinienne. Un homme de 29 ans, ayant déjà été atteint d'une UA idiopathique bien contrôlée, a présenté une vision trouble 20 jours après l'administration de sa deuxième dose de vaccin à ARNm. Des cellules et une inflammation modérées de la chambre antérieure, un œdème de la papille optique et un œdème maculaire cystoïde ont été observés dans les deux yeux (**Figures 3a-b**).

L'angiographie à la fluorescéine a révélé un œdème maculaire cystoïde et une fuite vasculaire périphérique dans les deux yeux (**Figures 3c-d**). L'inflammation intra-oculaire et la vascularite se sont d'abord résolues avec l'utilisation d'une forte dose de prednisone orale (1 mg/kg); cependant, la vascularite rétinienne a réapparu lorsque les stéroïdes ont été réduits et que le traitement par le méthotrexate a été amorcé. Compte tenu des antécédents d'uvéïte du patient avant sa vaccination, la relation entre l'administration du vaccin contre la COVID-19 et la vascularite rétinienne demeure incertaine.

Une uvéïte postérieure infectieuse a également été signalée après la vaccination contre la COVID-19. En 2021, des chercheurs ont rapporté un seul cas d'apparition d'une nécrose rétinienne aiguë (NRA) due au virus de la varicelle et du zona, trois jours après l'administration d'un vaccin à vecteur adénovirus<sup>21</sup>. L'humeur aqueuse lors de l'examen clinique initial était positive pour le virus de la varicelle à la suite d'un test qualitatif par réaction en chaîne de la polymérase. Le patient avait des antécédents de diabète sucré. Malgré un traitement antiviral systémique approprié et la résolution de la rétinite active sur plusieurs mois,

l'acuité visuelle finale du patient était altérée à 20/50 lors du dernier suivi. Il convient de noter que le patient ne présentait pas d'anticorps contre la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 lors des tests sérologiques, et ce, malgré l'administration antérieure d'un vaccin, ce qui suggère une fonction immunitaire altérée qui pourrait avoir contribué au développement de la NRA<sup>21</sup>.

## MÉCANISMES PROPOSÉS DE L'UVÉITE APRÈS LA VACCINATION CONTRE LE SRAS-COV-2

L'uvéïte associée aux vaccins n'est pas un phénomène nouveau. En fait, des flambées d'uvéïte ont été rapportées après la plupart des inoculations à grande échelle, le plus souvent dans les cas de vaccins contre l'hépatite B, le virus du papillome humain, le bacille de Calmette-Guérin, la grippe et le virus de la varicelle et du zona<sup>22,23</sup>. La plupart des cas d'uvéïte dans ce contexte sont légers, de courte durée et se résolvent par l'observation ou une intervention minimale<sup>22</sup>.

De nombreux mécanismes peuvent relier les vaccins contre la COVID-19 et les flambées d'uvéïte. Plusieurs explications ont été proposées, notamment : (1) le mimétisme moléculaire, par lequel l'antigène du vaccin peut ressembler à des auto-antigènes (souvent des auto-peptides uvéaux) qui activent l'immunité acquise; (2) l'activation d'auto-antigènes séquestrés par des cellules immunitaires innées et acquises déclenchée par l'administration récente d'un vaccin; et (3) l'hypersécrétion de cytokines inflammatoires à la suite d'un vaccin qui entraîne un recrutement supplémentaire de lymphocytes T auxiliaires<sup>24</sup>. Le mimétisme moléculaire, en particulier, s'applique aux maladies associées à HLA B27. Les cellules immunitaires exprimant HLA B27, y compris les macrophages, présentent une similitude moléculaire avec certains antigènes bactériens et viraux. Les peptides provenant de virus, de bactéries ou d'autres agents pathogènes peuvent donc avoir une réaction croisée avec les cellules immunitaires exprimant HLA B27 en raison d'un mimétisme antigénique, ce qui déclenche une réponse inflammatoire<sup>25</sup>. Cette voie moléculaire peut expliquer les récurrences d'uvéïte liée à l'antigène HLA B27 après l'administration d'un vaccin contre la COVID-19. Certaines études suggèrent par ailleurs que la libération d'interféron de type 1 induite par les vaccins à ARNm pourrait initier une activité auto-immune causant une uvéïte<sup>5</sup>. En outre, des rapports issus de la littérature en dermatologie suggèrent que le déplacement à grande échelle des lymphocytes CD8+ naïfs induit par le vaccin peut exacerber temporairement les affections auto-immunes médiées par les lymphocytes T, comme le virus du zona<sup>26,27</sup>. Il est possible que les récurrences de la maladie de VKH et d'autres uvéïtes à médiation cellulaire soient dérivées d'une réaction immunologique similaire après l'administration d'un vaccin.

## RECOMMANDATIONS À L'INTENTION DES OPHTALMOLOGISTES

Cette revue de la littérature met en évidence les événements inflammatoires oculaires associés aux vaccins contre le SRAS-CoV-2. Il est rassurant de constater que la grande majorité des cas d'uvéïte associés au vaccin sont légers, antérieurs, de courte durée, qu'ils sont traités

adéquatement par des stéroïdes topiques en gouttes et qu'ils n'ont pas été associés à une perte de vision permanente. Les autres types d'uvéïtes sont moins fréquents après l'administration de vaccins contre la COVID-19 et peuvent nécessiter un traitement par des stéroïdes oraux ou un traitement immunosuppresseur systémique. Une uvéïte préexistante peut être réactivée par un vaccin contre la COVID-19 si elle n'a pas été bien contrôlée auparavant. L'apparition de l'uvéïte après l'administration d'un vaccin varie entre deux jours et trois semaines après l'inoculation.

Dans une étude portant sur environ 2,5 millions de doses du vaccin de Pfizer-BioNTech administrées, un risque attribuable de seulement un cas d'uvéïte non infectieuse pour 1 000 personnes vaccinées chez les patients ayant des antécédents d'uvéïte a été démontré<sup>4</sup>. En revanche, la non-administration d'un vaccin comporte un risque considérable de morbidité et de mortalité associées à la COVID-19. Il a été démontré que les patients non vaccinés ayant des antécédents d'uvéïte non infectieuse présentent un risque plus élevé d'infection par la COVID-19 s'ils prennent des corticostéroïdes systémiques ou des agents liés au facteur de nécrose tumorale- $\alpha$ , et qu'ils peuvent présenter un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès liés à la COVID-19 s'ils prennent des corticostéroïdes systémiques<sup>28</sup>.

Les données probantes sont actuellement insuffisantes pour recommander une surveillance universelle des flambées d'uvéïte chez les patients qui se font vacciner contre la COVID-19. Cependant, l'uvéïte chronique doit être bien contrôlée avant l'administration du vaccin contre la COVID-19. Les ophtalmologistes pourraient conseiller les patients ayant des antécédents d'uvéïte sur le risque faible, mais accru d'exacerbation de l'uvéïte après l'administration du vaccin contre la COVID-19 et envisager de les suivre plus étroitement après l'inoculation.

Ils pourraient également envisager d'augmenter les stéroïdes topiques avant l'administration du vaccin contre la COVID-19 chez les patients ayant des antécédents d'UA. Cette approche ne devrait pas réduire l'immunogénicité du vaccin et pourrait atténuer la gravité d'une éventuelle inflammation oculaire. Nous recommandons que les ophtalmologistes collaborent avec des spécialistes interdisciplinaires pour optimiser le moment de l'amorce du TIM par rapport à l'administration du vaccin contre la COVID-19 afin de maximiser l'immunogénicité du vaccin<sup>29</sup>.

Enfin, nous encourageons tous les fournisseurs de soins de santé qui suspectent des effets oculaires indésirables à la suite de l'administration du vaccin contre la COVID-19 à signaler leurs constatations aux organismes locaux et nationaux de surveillance des vaccins afin de faciliter l'identification précoce des problèmes potentiels liés à l'innocuité<sup>30,31</sup>.

Les auteurs tiennent à remercier Clara C. Chan, M.D., pour la contribution du cas et des photos de la patiente présentant une réactivation de la kératite à VHS.

## Références

- Haseeb AA, Solymay O, Abushanab MM, Abo Obaia AS, Elhusseiny AM. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. *Vaccines*. 2022;10(2):342. doi:10.3390/vaccines10020342
- Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. *Vaccines*. 2021;9(2):147. doi:10.3390/vaccines9020147
- Tejjaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):195-197. doi:10.1038/s41577-021-00526-x
- Tomkins-Netzer O, Sar S, Barnett-Griness O, Friedman B, Shyriaeva H, Saliba W. Association between vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and non-infectious uveitis: a population-based study. *Ophthalmology*. Published online May 2022:S0161642022003955. doi:10.1016/j.ophtha.2022.05.015
- Rabinovitch T, Ben-Arie-Weintrob Y, Hareuveni-Blum T, et al. Uveitis After The BNT162b2 mRNA Vaccination Against SARS-CoV-2 Infection: A Possible Association. *Retina*. 2021;41(12):2462-2471. doi:10.1097/IAE.0000000000003277
- Ferrand N, Accorinti M, Agarwal M, et al. COVID-19 Vaccination and Uveitis: Epidemiology, Clinical Features and Visual Prognosis. *Ocular Immunology and Inflammation*. Published online April 11, 2022:1-9. doi:10.1080/09273948.2022.2058964
- Bolletta E, Iannetta D, Mastrolillo P, et al. Uveitis and Other Ocular Complications Following COVID-19 Vaccination. *JCM*. 2021;10(24):5960. doi:10.3390/jcm10245960
- Sangoram R, Mahendradas P, Bhakti Mishra S, Kawali A, Sanjay S, Shetty R. Herpes Simplex Virus 1 Anterior Uveitis following Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in an Asian Indian Female. *Ocular Immunology and Inflammation*. Published online April 11, 2022:1-5. doi:10.1080/09273948.2022.2055580
- Hwang JH. Uveitis after COVID-19 Vaccination. *Case Rep Ophthalmol*. 2022;13(1):124-127. doi:10.1159/000521785
- Mudie LI, Zick JD, Dacey MS, Palestine AG. Panuveitis following Vaccination for COVID-19. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021;29(4):741-742. doi:10.1080/09273948.2021.1949478
- Saraceno JFF, Souza GM, dos Santos Finamor LP, Nascimento HM, Belfort R. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome following COVID-19 and ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine. *Int J Retin Vitr*. 2021;7(1):49. doi:10.1186/s40942-021-00319-3
- Ding X, Chang Q. Probable Vogt-Koyanagi-Harada Disease after COVID-19 Vaccination: Case Report and Literature Review. *Vaccines*. 2022;10(5):783. doi:10.3390/vaccines10050783
- Accorinti M, Saturno MC, Manni P. Vogt-Koyanagi-Harada Relapse after COVID-19 Vaccination. *Ocular Immunology and Inflammation*. Published online February 24, 2022:1-6. doi:10.1080/09273948.2022.2027469
- Brunet de Courssou JB, Tisseyre M, Hadjadj J, et al. De Novo Vogt-Koyanagi-Harada Disease following Covid-19 Vaccine: A Case Report and Literature Overview. *Ocular Immunology and Inflammation*. Published online February 3, 2022:1-4. doi:10.1080/09273948.2022.2028291
- Jakirlic N, Harris T. Case Report: Acute Posterior Multifocal Placoid Pigment Epitheliopathy after SARS-CoV-2 Vaccination. *Optom Vis Sci*. 2022;99(6):534-539. doi:10.1097/OPX.0000000000001900
- Smith E, Tran T, Gillies A, Yeung S, Ma PE. Multiple Evanescent White Dot Syndrome following COVID-19 mRNA Vaccination in Two Patients. *Ocular Immunology and Inflammation*. Published online February 24, 2022:1-4. doi:10.1080/09273948.2022.2032198
- Inagawa S, Onda M, Miyase T, et al. Multiple evanescent white dot syndrome following vaccination for COVID-19: A case report. *Medicine*. 2022;101(2):e28582. doi:10.1097/MD.00000000000028582
- Xu Y, Shen W. Presumed Recurrent MEWDS following Covid-19 Vaccination. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021;29(6):1234-1237. doi:10.1080/09273948.2021.1985524
- Tomishige KS, Novais EA, Finamor LP dos S, Nascimento HM do, Belfort Jr. R. Multiple evanescent white dot syndrome (MEWDS) following inactivated COVID-19 vaccination (Sinovac-CoronaVac). *ABO*. 2022;85(2). doi:10.5935/0004-2749.20220070
- Lin KS, Hsieh MH. Multiple Evanescent White Dot Syndrome Following Medigen Vaccine Biologics Corporation COVID-19 Vaccination. *Ocular Immunology and Inflammation*. Published online April 20, 2022:1-4. doi:10.1080/09273948.2022.2062388
- Mishra SB, Mahendradas P, Kawali A, Sanjay S, Shetty R. Reactivation of varicella zoster infection presenting as acute retinal necrosis post COVID-19 vaccination in an Asian Indian male. *European Journal of Ophthalmology*. Published online September 18, 2021:112067212110464. doi:10.1177/11206721211046485
- Cunningham ET, Moorthy RS, Fraunfelder FW, Zierhut M. Vaccine-Associated Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2019;27(4):517-520. doi:10.1080/09273948.2019.1626188
- Benage M, Fraunfelder FW. Vaccine-Associated Uveitis. *Mo Med*. 2016;113(1):48-52.
- Maleki A, Look-Why S, Manhapra A, Foster CS. COVID-19 Recombinant mRNA Vaccines and Serious Ocular Inflammatory Side Effects: Real or Coincidence? *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(3):490-501. doi:10.18502/jovr.v16i3.9443
- Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondylarthropathies. *World J Gastroenterol*. 2009;15(20):2472-2478. doi:10.3748/wjg.15.2472
- Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases\*. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):142-152. doi:10.1111/bjd.20639
- Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtsionis G, Kechagias KS. Varicella Zoster Virus Reactivation Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Vaccines*. 2021;9(9):1013. doi:10.3390/vaccines9091013
- Sun Y, Miller DC, Akpandak I, Chen EM, Arnold BF, Acharya NR. Association between immunosuppressive drugs and COVID-19 outcomes in patients with non-infectious uveitis in a large US claims database. *Ophthalmology*. Published online May 2022:S0161642022003621. doi:10.1016/j.ophtha.2022.05.008
- Vu AF, Kodati S, Lin P, Bodaghi B, Emami-Naeini P. Impact of the COVID-19 pandemic on uveitis patient care. *Br J Ophthalmol*. Published online January 24, 2022:bjophthalmol-2021-320368. doi:10.1136/bjophthalmol-2021-320368
- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), <https://vaers.hhs.gov/>. Accessed 1 Jul. 2022.
- Uppsala Monitoring System (UMC), <https://www.who-umc.org/>. Accessed 1 Jul. 2022

Nous montrons la voie dans le traitement de la rétine

*pour laisser  
place à la vie*



# À PROPOS DES AUTEURS



**NIERAJ JAIN, M.D.** : Nieraj Jain, M.D., est professeur agrégé en ophtalmologie à l'Emory Eye Center d'Atlanta, en Géorgie. Il a obtenu son diplôme de médecine à la Duke School of Medicine, où il a ensuite été résident, puis résident en chef. Il a ensuite effectué des stages en chirurgie vitréo-rétinienne à l'Université du Michigan et en génétique ophtalmique au Casey Eye Institute. Son groupe applique de nouvelles modalités d'imagerie et de tests fonctionnels pour évaluer la progression de la maladie et les résultats des traitements des dégénérescences rétiniennes rares. Il étudie également les effets imprévus de divers traitements approuvés par la FDA, et son groupe a été le premier à décrire la maculopathie causée par le polysulfate de pentosane.



**EMILY H. JUNG** : Emily est une étudiante en quatrième année de médecine à la faculté de médecine de l'Université Emory et étudiante-chercheuse sous la direction du Dr Jain. Elle a terminé ses études de premier cycle en histoire des sciences à l'Université Harvard.

# Maculopathie causée par le polysulfate de pentosane : restez à l'affût de cette affection trompeuse

Nieraj Jain, M.D. et Emily H. Jung

Le polysulfate de pentosane sodique (PPS) (Elmiron; Janssen Pharmaceuticals), un médicament utilisé pour traiter les douleurs et l'inconfort de la vessie associés à la cystite interstitielle (CI), a été associé à une maculopathie distinctive mettant en danger la vue des patients<sup>1</sup>. Comme dans le cas de la maculopathie causée par l'hydroxychloroquine, l'ophtalmologiste généraliste se doit de connaître cette affection potentiellement évitable. Dans le présent article, nous résumerons brièvement les données probantes appuyant cette association, nous passerons en revue les manifestations cliniques de la maculopathie causée par le PPS et nous fournirons quelques conseils concernant les protocoles de dépistage.

Le polysulfate de pentosane sodique est une macromolécule semi-synthétique de type héparine qui a été approuvée par Santé Canada en 1993 pour le traitement de la cystite interstitielle. La cystite interstitielle, également connue sous le nom de syndrome de la vessie douloureuse, est un syndrome de douleur régionale caractérisé par une gêne chronique au niveau de la vessie et du bassin, et de la fréquence et de l'urgence des mictions. Selon les études, la CI pourrait toucher plus d'un million de personnes rien qu'aux États-Unis<sup>2</sup>. On estime qu'elle représente environ 3 % de toutes les consultations externes en urologie au Canada, voire plus<sup>3</sup>.

Bien que le mécanisme d'action exact soit inconnu, les effets thérapeutiques du PPS dans le traitement de la CI semblent provenir de sa ressemblance avec les glycosaminoglycanes et de sa capacité à adhérer à la muqueuse de la paroi de la vessie et à contrôler la perméabilité cellulaire, agissant ainsi comme un tampon entre les irritants de l'urine et l'épithélium de la vessie<sup>4</sup>. Le PPS est approuvé pour un usage oral uniquement, mais l'administration intravésicale a été utilisée comme solution de rechange<sup>5</sup>. Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le PPS sont la perte de cheveux, la diarrhée, les nausées, les douleurs d'estomac, les maux de tête, les vertiges, les éruptions cutanées et les anomalies de la fonction hépatique. Deux effets indésirables graves ont été rapportés : une augmentation des saignements et une maculopathie pigmentaire.

Notre groupe a décrit pour la première fois en 2018 une maculopathie distinctive parmi six patients suivant un traitement à long terme par le PPS<sup>1</sup>. Depuis, plusieurs autres études menées dans de nombreux centres ont corroboré cette constatation<sup>6</sup>.

## UNE FORTE ASSOCIATION

Plusieurs études ont relevé une association entre l'utilisation à long terme du PPS et une maculopathie pigmentaire unique. Dans une étude rétrospective de 2019, dans un centre tertiaire spécialisé en ophtalmologie, 14 des 219 patients atteints de CI présentaient la maculopathie caractéristique<sup>7</sup>. Ces 14 cas se trouvaient exclusivement parmi les 80 patients ayant déclaré avoir déjà été traités par le PPS; il n'y avait pas un seul cas de cette maculopathie caractéristique parmi les 139 patients atteints de CI sans antécédents d'utilisation du PPS. Par ailleurs, parmi toutes les expositions aux médicaments et autres covariables évaluées, le seul facteur de risque significativement associé à la présence de cette maculopathie pigmentaire était l'exposition au PPS (rapport de cotes de 11,25, IC à 95 % : 3,69 à 34,33)<sup>7</sup>. Des études ultérieures menées de manière indépendante dans de nombreux centres ont rapporté une relation dose-réponse significative entre l'exposition au PPS et la présence d'une maculopathie<sup>8-13</sup>. Une étude de 2020 a démontré des taux de prévalence de 13 %, 30 % et 42 % chez les patients ayant une exposition cumulée au PPS de 500 à 999 grammes (g), de 1 000 à 1 499 g et de plus de 1 500 g, respectivement<sup>8</sup>. Dans une autre étude réalisée en début d'année, les chercheurs ont mis en évidence des taux de prévalence de 46 % et de 83 % chez les patients présentant des expositions cumulées au PPS de 1 500 à 2 000 g et de 2 000 g ou plus<sup>11</sup>.

Des études réalisées à partir de grandes bases de données administratives de demandes de remboursement ont donné des résultats mitigés. Dans une étude de 2019 portant sur une analyse des données sur les demandes de remboursement, les auteurs ont rapporté que l'exposition au PPS était associée de manière significative à un nouveau diagnostic de maculopathie sept ans après l'amorce du traitement par le médicament<sup>14</sup>. En revanche, une autre étude réalisée à partir de bases de données sur les demandes de remboursement n'a pas relevé d'association significative entre l'exposition au PPS et un nouveau diagnostic de maculopathie<sup>15</sup>. Cependant, lors de l'évaluation de ces études, les cliniciens doivent être conscients des limites inhérentes à ces ensembles de données, qui comprenaient des visites de patients ayant eu lieu avant la reconnaissance généralisée de cette nouvelle maculopathie. Dans cette deuxième étude, seulement 0,26 % des utilisateurs de PPS avaient été exposés au moins cinq ans au médicament, et seulement 29 % de l'ensemble des patients avaient été soumis à un examen oculaire<sup>15</sup>. Il est

probable que les patients présentant une affection précoce ou légère ne présentaient pas de signes notables à l'examen. De plus, les examens oculaires dans ces études pourraient avoir été faits à tout moment et pas nécessairement à la fin de la période d'observation, lorsque la maculopathie était la plus susceptible de se manifester<sup>16</sup>.

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'utilisation à long terme du PPS semble être le principal facteur de risque d'apparition de la maculopathie caractéristique. La série initiale de 2018 faisait état d'une durée médiane de traitement de 186 mois (plage de 144 à 240 mois) et d'une exposition cumulée médiane de 2 263 g (plage de 1 314 à 2 774 g)<sup>1</sup>. Les études ultérieures ont corroboré ce constat, bien que plusieurs cas aient été relevés après seulement trois ans d'utilisation du PPS<sup>17</sup>. La prévalence de cette pathologie demeure floue, mais nous sommes d'avis que les estimations les plus proches à ce jour ont été rapportées par l'étude susmentionnée réalisée à partir du système de santé Kaiser Permanente de la Californie du Nord [13 %, 30 % et 42 % chez les patients ayant une exposition cumulée au PPS de 500 à 999 g (4,6 à 9,1 ans à la dose quotidienne standard), de 1 000 à 1 499 g (9,2 à 13,7 ans), et de plus de 1 500 g (plus de 13,8 ans), respectivement]<sup>8</sup>.

Les patients atteints de l'affection rapportent souvent une difficulté à lire, une vision floue et un temps d'adaptation à l'obscurité prolongé. Bien que la plupart des patients aient préservé leur acuité visuelle, il y a eu des cas de perte d'acuité visuelle, généralement en raison d'une atrophie progressive de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), d'un œdème maculaire cystoïde (OMC) ou d'une néovascularisation maculaire. Une étude prospective portant sur la fonction visuelle en présence d'une maculopathie causée par le PPS a démontré que les patients peuvent présenter un handicap visuel important malgré une acuité visuelle relativement préservée, ainsi que des effets marqués sur la fonction visuelle à faible luminosité<sup>18</sup>.

À l'examen, la maculopathie causée par le PPS peut présenter une certaine ressemblance avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et les

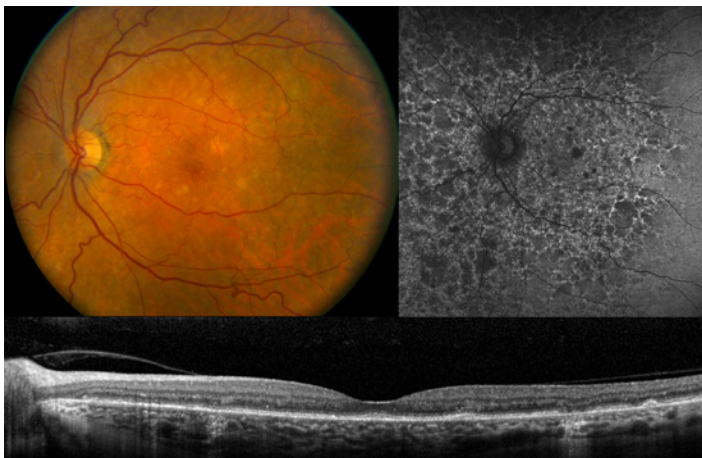
dystrophies maculaires. Une vaste étude menée dans notre établissement a révélé que 43 % et 29 % des patients avaient initialement reçu un diagnostic de dystrophie maculaire et de DMLA, respectivement<sup>19</sup>. Après une évaluation plus approfondie, toutefois, ces affections peuvent être différenciées les unes des autres grâce à des techniques d'imagerie multimodale<sup>20,21</sup>.

L'examen du fond de l'œil sous dilatation peut mettre en évidence des taches pigmentées parafovéales parmi des dépôts sous-rétiniens jaunâtres dans le cas d'une maladie légère, et une atrophie paracentrale de l'EPR dans le cas d'une maladie de stade avancé (**Figure 1**). Ces observations peuvent être très subtiles chez certains patients, c'est pourquoi l'imagerie moderne du fond de l'œil est un élément essentiel de l'évaluation diagnostique. L'imagerie par autofluorescence du fond de l'œil montre un motif frappant de taches hypo-autofluorescentes et hyperfluorescentes denses, symétriques d'un œil à l'autre et touchant généralement la macula centrale. Dans certains cas, ces changements peuvent s'étendre bien au-delà des arcades vasculaires. L'imagerie de réflectance dans le proche infrarouge et la tomographie par cohérence optique (TCO) peuvent également aider à établir un diagnostic de maculopathie causée par le PPS, en particulier dans les cas de maladie bénigne. La TCO peut aider à distinguer cette affection de la DMLA typique. Les yeux atteints de maculopathie causée par le PPS présentent souvent un épaississement nodulaire focal de l'EPR qui projette une ombre sur la choroïde sous-jacente. Ces « bosses » à la TCO semblent se situer au niveau de l'EPR lui-même et diffèrent des corps colloïdes typiques ou des dépôts drusénoïdes sous-rétiniens de la DMLA, qui semblent se situer respectivement en dessous ou au-dessus de l'EPR<sup>21</sup>.

À ce jour, aucun autre facteur de risque de l'apparition de la maculopathie causée par le PPS n'a été identifié. De petites études ont évalué les facteurs de risque potentiels, comme les antécédents de tabagisme, les maladies touchant les reins, le foie et la rate, et l'indice de masse corporelle; cependant, aucune association significative n'a été démontrée<sup>7,19</sup>. De plus, aucune variante génétique associée à la maculopathie causée par le PPS n'a été identifiée à ce jour.

### PRISE EN CHARGE

Il n'existe actuellement aucun traitement connu à la maculopathie causée par le PPS. Ainsi, après le diagnostic, les patients et les cliniciens devraient discuter d'un arrêt possible du traitement médicamenteux. Si la décision est prise de poursuivre le traitement par le PPS, les patients présentant une maculopathie confirmée doivent continuer à subir régulièrement des évaluations complètes de la rétine. Il est important de noter que de multiples rapports ont fait état de séquelles traitables mettant en péril la vision, notamment l'OMC et la néovascularisation maculaire<sup>9,19,22</sup>. Les patients atteints d'OMC ont bien répondu à un large éventail de traitements, notamment aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et aux inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV), et des rapports ont fait état d'une prise en charge réussie de la néovascularisation maculaire par des anti-FCEV<sup>19,22-24</sup>.



**Figure 1** : Imagerie multimodale du fond de l'œil gauche d'un patient atteint de maculopathie causée par le polysulfate de pentosane. (En haut à gauche) photo couleur du fond de l'œil; (en haut à droite) image par autofluorescence du fond de l'œil; (en bas) tomographie par cohérence optique; images reproduites avec l'aimable autorisation de Nieraj Jain, M.D.

Des études évaluant le pronostic à long terme après l'arrêt du PPS suggèrent une absence de régression de la maladie. Une étude rétrospective a été réalisée en 2020 auprès de 11 patients atteints de l'affection et qui ont fait l'objet d'un suivi pendant une durée médiane de 11,5 mois après l'arrêt du PPS<sup>25</sup>. Les patients qui présentaient une atrophie au départ ont connu une augmentation de l'atrophie à un taux de croissance linéarisé médian de 0,32 mm/an (écart interquartile [EI] de 0,13 à 0,38 mm/an), et certains patients ne présentant pas d'atrophie au départ présentaient une nouvelle atrophie incomplète de l'EPR et de la rétine externe à la TCO<sup>25</sup>. À titre de comparaison, la croissance de l'atrophie géographique, une forme avancée de dégénérescence maculaire non néovasculaire liée à l'âge, a été estimée à 0,33 mm/an (EI de 0,31 à 0,35 mm/an)<sup>26</sup>. Plusieurs rapports de cas ont révélé que certains patients ont développé les premiers symptômes de la maculopathie causée par le PPS plusieurs années (jusqu'à six ans) après l'arrêt du PPS<sup>19,25,27,28</sup>.

## DÉPISTAGE

En octobre 2019, Santé Canada a approuvé des modifications à la monographie d'Elmiron, notant le risque de maculopathie pigmentaire. En juin 2020, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé des modifications à la monographie d'Elmiron. En octobre de la même année, Santé Canada a ajouté la mention des antécédents de toute maladie maculaire comme une contre-indication à l'utilisation du PPS et a recommandé que pour les patients présentant des affections ophtalmologiques préexistantes, un examen rétinien complet, incluant la photographie en couleur du fond de l'œil, la TCO et l'imagerie par autofluorescence, soit réalisé avant le début du traitement par le PPS.

Dans notre institution, on recommande que les patients qui amorcent un traitement par le PPS subissent un dépistage de base et un dépistage annuel par la suite, et qu'un examen du fond de l'œil, une TCO, une imagerie par autofluorescence et une imagerie de réflectance dans le proche infrarouge soient réalisés. Compte tenu de l'utilisation de l'imagerie multimodale du fond de l'œil, les spécialistes de la rétine seront peut-être plus à l'aise d'effectuer ces examens. Les cliniciens doivent envisager un traitement selon la dose et la durée les plus faibles nécessaires à la prise en charge de la maladie, et explorer les autres traitements possibles de la CI, dans la mesure du possible.

En résumé, les ophtalmologistes devraient prendre connaissance de cette maculopathie nouvellement reconnue, évitable et mettant en péril la vision, qui est associée à l'utilisation à long terme du PPS. Étant donné que le PPS est utilisé depuis des décennies, de nombreux patients aux affections sous ou non diagnostiquées se trouvent peut-être déjà dans nos cliniques. À partir de maintenant, les ophtalmologistes et les prescripteurs de PPS devraient envisager de mettre en place des programmes de dépistage à l'aide de l'imagerie multimodale du fond de l'œil et de limiter la dose et la durée du traitement dans la mesure du possible. Les études en cours permettront probablement d'accroître notre compréhension de la prévalence et des manifestations cliniques de cette maculopathie distinctive.

Les auteurs tiennent à remercier Kunjal Kothari pour son aide dans la compilation des recherches pour cet article.

## Références

- Pearce WA, Chen R, Jain N. Pigmentary Maculopathy Associated with Chronic Exposure to Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmology*. Nov 2018;125(11):1793-1802. doi:10.1016/j.ophtha.2018.04.026
- Interstitial Cystitis (Painful Bladder Syndrome). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIIDDK). July 2017. Disponible sur : <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/interstitial-cystitis-painful-bladder-syndrome/definition-facts>. Accessed 23 January 2022.
- Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology*. Nov 2005;66(5):935-40. doi:10.1016/j.urology.2005.05.007
- Janssen Pharmaceuticals. Elmiron (pentosan polysulfate sodium) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration. March 2021. Disponible sur : [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/020193s014bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020193s014bl.pdf). Accessed 5 January 2022.
- Elmiron - intravesical instillation. Janssen Pharmaceuticals. 5 April 2021. Disponible sur : <https://www.janssenmd.com/elmiron/dosage-and-administration/administration-routes/elmiron-intravesical-instillation?disclaimer&tid=171990374961d5dfc3abf47.64211558>. Accessed 5 January 2022.
- Lindeke-Myers A, Hanif AM, Jain N. Pentosan polysulfate maculopathy. *Surv Ophthalmol*. Jan-Feb 2022;67(1):83-96. doi:10.1016/j.survophthal.2021.05.005
- Hanif AM, Shah R, Yan J, et al. Strength of Association between Pentosan Polysulfate and a Novel Maculopathy. *Ophthalmology*. Oct 2019;126(10):1464-1466. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.024
- Vora RA, Patel AP, Melles R. Prevalence of Maculopathy Associated with Long-Term Pentosan Polysulfate Therapy. *Ophthalmology*. Jun 2020;127(6):835-836. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.017
- Wang D, Au A, Gunemann F, et al. Pentosan-associated maculopathy: prevalence, screening guidelines, and spectrum of findings based on prospective multimodal analysis. *Can J Ophthalmol*. Apr 2020;55(2):116-125. doi:10.1016/j.jco.2019.12.001
- Higgins K, Welch RJ, Bacorn C, et al. Identification of Patients with Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy through Screening of the Electronic Medical Record at an Academic Center. *J Ophthalmol*. 2020;2020:8866961. doi:10.1155/2020/8866961
- Phillip AM, Wannamaker KW, Miller DM. Prevalence and Dose Dependency Analysis of Pentosan Polysulfate Sodium Maculopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. Jan 26 2022:1-6. doi:10.1080/09286586.2022.2031227
- Kalbag NS, Maganti N, Lyon AT, Mirza RG. Maculopathy Secondary to Pentosan Polysulfate Use: A Single-Center Experience. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:513-519. doi:10.2147/oph.S285013
- Leung EH, Sharma S, Levie-Sprick A, Lee GD, Cho H, Mukkamala K. Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Pigmentary Retinopathy: Risk Factors and Fundus Findings. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4809-4816. doi:10.2147/oph.S340041
- Jain N, Li AL, Yu Y, VanderBeek BL. Association of macular disease with long-term use of pentosan polysulfate sodium: findings from a US cohort. *Br J Ophthalmol*. Aug 2020;104(8):1093-1097. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314765
- Ludwig CA, Vail D, Callaway NF, Pasricha MV, Moshfeghi DM. Pentosan Polysulfate Sodium Exposure and Drug-Induced Maculopathy in Commercially Insured Patients in the United States. *Ophthalmology*. Apr 2020;127(4):535-543. doi:10.1016/j.ophtha.2019.10.036
- VanderBeek BL, Jain N. Re: Ludwig et al.: Pentosan polysulfate sodium exposure and drug-induced maculopathy in commercially insured patients in the United States (*Ophthalmology*. 2020;127:535-543). *Ophthalmology*. May 2020;127(5):e35-e36. doi:10.1016/j.ophtha.2020.01.004
- Jain N, Liao A, Garg SJ, et al. Expanded Clinical Spectrum of Pentosan Polysulfate Maculopathy: A Macula Society Collaborative Study. *Ophthalmol Retina*. Mar 2022;6(3):219-227. doi:10.1016/j.oret.2021.07.004
- Lyons RJ, Brower J, Jain N. Visual Function in Pentosan Polysulfate Sodium Maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 2 2020;61(13):33. doi:10.1167/iovs.61.13.33
- Hanif AM, Armenti ST, Taylor SC, et al. Phenotypic Spectrum of Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy: A Multicenter Study. *JAMA Ophthalmol*. Nov 1 2019;137(11):1275-1282. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.3392
- Barnes AC, Hanif AM, Jain N. Pentosan Polysulfate Maculopathy versus Inherited Macular Dystrophies: Comparative Assessment with Multimodal Imaging. *Ophthalmol Retina*. Dec 2020;4(12):1196-1201. doi:10.1016/j.oret.2020.05.008
- Christiansen JS, Barnes AC, Berry DE, Jain N. Pentosan polysulfate maculopathy versus age-related macular degeneration: comparative assessment with multimodal imaging. *Can J Ophthalmol*. Feb 2022;57(1):16-22. doi:10.1016/j.jco.2021.02.007
- Mishra K, Patel TP, Singh MS. Choroidal Neovascularization Associated with Pentosan Polysulfate Toxicity. *Ophthalmol Retina*. Jan 2020;4(1):111-113. doi:10.1016/j.oret.2019.08.006
- Abou-Jaoude MM, Davis AM, Fraser CE, et al. New Insights Into Pentosan Polysulfate Maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. Jan 1 2021;52(1):13-22. doi:10.3928/23258160-20201223-04
- De Larocheilière E, Bourgault S. Pentosan polysulfate sodium-induced pigmentary maculopathy with non-leaking cystoid macular edema successfully treated with anti-VEGF therapy. *Retin Cases Brief Rep*. Jun 5 2020;doi:10.1097/icb.0000000000001013
- Shah R, Simonett JM, Lyons RJ, Rao RC, Pennesi ME, Jain N. Disease Course in Patients With Pentosan Polysulfate Sodium-Associated Maculopathy After Drug Cessation. *JAMA Ophthalmol*. Aug 1 2020;138(8):894-900. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.2349
- Wang J, Ying GS. Growth Rate of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Meta-Analysis of Natural History Studies and Implications for Designing Future Trials. *Ophthalmic Research*. 2021;64(2):205-215. doi:10.1159/000510507
- Barnett JM, Jain N. Potential new onset clinically detectable pentosan polysulfate maculopathy years after drug cessation. *Retin Cases Brief Rep*. Nov 17 2020;doi:10.1097/icb.0000000000001090
- Huckfeldt RM, Vavvas DG. Progressive Maculopathy After Discontinuation of Pentosan Polysulfate Sodium. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. Oct 1 2019;50(10):656-659. doi:10.3928/23258160-20191009-10

# À PROPOS DE L'AUTEUR



**DIMA KALACHE, M.D.** : La Dre Kalache a fait ses études de médecine et sa résidence en ophtalmologie à l'Université McGill. Elle a ensuite obtenu une bourse (fellowship) pour effectuer des recherches sur le glaucome et la chirurgie avancée du segment antérieur à l'Université de Toronto. Elle travaille actuellement à l'Hôpital de la Cité-de-la-Santé à Laval, au Québec, et est chargée de cours à l'Université McGill.

## Le glaucome d'origine médicamenteuse (toxique)

**Dima Kalache, M.D.**

Le glaucome est la principale cause de cécité irréversible dans le monde et la deuxième cause de cécité en général. La prévalence du glaucome est d'environ 3 % dans la population mondiale<sup>1</sup>. Étant donné que l'âge constitue un facteur de risque du développement du glaucome, l'augmentation de l'espérance de vie dans le monde sera probablement associée à une augmentation de la prévalence de l'affection. De même, les progrès de la médecine et le vieillissement de la population ont entraîné une augmentation de la polypharmacie. Près des deux tiers de tous les adultes américains âgés de 40 à 64 ans et 90 % des personnes de 65 ans et plus se sont vu prescrire au moins cinq médicaments à la fois<sup>2</sup>.

Malheureusement, lors de l'évaluation des patients atteints de glaucome, il arrive que les médecins négligent les médicaments systémiques et se concentrent uniquement sur les médicaments topiques. Or, il a été démontré que de nombreux médicaments systémiques provoquent ou aggravent le glaucome<sup>3</sup>. Par conséquent, l'augmentation de la polypharmacie et son effet sur le glaucome doivent être mieux compris afin de réduire le fardeau mondial du glaucome.

Le glaucome d'origine médicamenteuse, ou glaucome toxique, est une forme de glaucome secondaire qui se distingue par le mécanisme à l'origine de l'affection : un glaucome à angle ouvert ou à angle fermé. L'incidence générale du glaucome d'origine médicamenteuse demeure inconnue.

### LE GLAUCOME À ANGLE OUVERT D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE :

#### **Corticostéroïdes**

Les médicaments les plus souvent à l'origine du glaucome à angle ouvert sont les corticostéroïdes. Les corticostéroïdes sont utilisés autant par voie systémique que par voie locale pour leurs propriétés anti-inflammatoires. On observe le plus souvent le glaucome induit par les corticostéroïdes après l'utilisation de gouttes topiques ou après des injections périoculaires ou intraoculaires. Il peut toutefois survenir après une utilisation intranasale, par inhalation, systémique et dermatologique<sup>4</sup>.

Un traitement systémique entraîne généralement une augmentation bilatérale de la pression intraoculaire (PIO), tandis qu'un traitement topique entraîne généralement une augmentation de la pression intraoculaire dans l'œil traité (bien qu'elle puisse être bilatérale). Les indications courantes pour l'utilisation de corticostéroïdes en gouttes oculaires sont l'uvéite antérieure et l'inflammation postopératoire. La cortisone est également utilisée en injections péribulbaires et intravitréennes pour traiter l'inflammation et l'œdème maculaire, respectivement. Évidemment, les injections intravitréennes de stéroïdes entraînent la plus forte augmentation aiguë de la pression intraoculaire. Viennent ensuite les injections péribulbaires et enfin les gouttes oculaires topiques. Les corticostéroïdes systémiques sont également prescrits pour la prise en charge de nombreuses maladies auto-immunes, tandis que

les injections locales de stéroïdes sont souvent utilisées pour gérer la douleur dans les cas de maladies rhumatologiques ou orthopédiques. Bien que l'utilisation systémique de stéroïdes soit moins susceptible de provoquer un glaucome, lorsque celui-ci survient, il ne dépend ni de la dose ni de la durée du traitement<sup>5</sup>.

### **Physiopathologie du glaucome induit par les corticostéroïdes**

Les corticostéroïdes augmentent la PIO en provoquant des effets structurels et fonctionnels sur le système d'écoulement du réseau trabéculaire. Cela se produit par une production accrue ainsi qu'une diminution de la destruction de la matrice extracellulaire du réseau trabéculaire. L'augmentation du dépôt de glycosaminoglycanes dans le réseau trabéculaire qui en résulte, ainsi que l'activité réduite des métalloprotéinases matricielles pour éliminer les débris, augmentent la résistance à l'écoulement aqueux, ce qui entraîne une augmentation de la PIO<sup>4</sup>.

### **Épidémiologie du glaucome induit par les corticostéroïdes**

Le déclenchement et la gravité de l'augmentation de la PIO dépendent du type d'utilisation des corticostéroïdes, de leur fréquence, de leur durée, de leur localisation, ainsi que des facteurs de risque du patient. L'augmentation de la PIO se manifeste généralement de deux à six semaines après l'utilisation de stéroïdes topiques; cependant, elle peut survenir plus tôt, notamment chez les patients ayant des antécédents connus de glaucome ou une prédisposition à cette affection avant même l'application de corticostéroïdes.

On appelle les patients chez qui l'on observe une augmentation de la pression intraoculaire après l'application de corticostéroïdes des « répondeurs aux stéroïdes ». Les patients atteints d'un glaucome primitif à angle ouvert (GPAO) sous-jacent présentent un risque beaucoup plus élevé de réponse significative aux stéroïdes. Par ailleurs, des études ont démontré que des antécédents familiaux de glaucome, de diabète sucré et de maladies du tissu conjonctif, comme la polyarthrite rhumatoïde, peuvent augmenter le risque de réponse aux stéroïdes (**Tableau 1**). De plus, les personnes âgées et les enfants de moins de six ans sont plus susceptibles de présenter une réponse aux stéroïdes<sup>4</sup>.

Des recherches ont démontré trois degrés de réponse aux stéroïdes dans la population de patients<sup>6,7</sup>.

- 1) Bons répondeurs (4 à 6 % de la population)
  - a. PIO supérieure à 31 mm Hg ou augmentation de plus de 15 mm Hg par rapport à la pression de référence

- 2) Répondeurs modérés (~30 à 33 % de la population)
  - a. PIO entre 25 et 31 mm Hg ou augmentation de 6 à 15 mm Hg par rapport à la pression de référence
- 3) Non-répondeurs (~60 à 66 % de la population)
  - a. PIO inférieure à 20 mm Hg ou augmentation de moins de 6 mm Hg par rapport à la pression de référence

### **Diagnostic et traitement**

Comme pour le glaucome à angle ouvert, les patients atteints de glaucome induit par les stéroïdes sont souvent asymptomatiques. Ainsi, la première étape avant d'amorcer le traitement consiste à diagnostiquer l'affection. Il est important que le clinicien connaisse les risques associés au glaucome induit par les corticostéroïdes et assure un suivi étroit afin de prévenir les dommages irréversibles dus au glaucome. Le suivi suggéré doit comprendre des mesures initiales de la PIO, suivies de mesures ultérieures après deux semaines, puis toutes les quatre à six semaines pendant environ trois mois, puis deux fois par an si la réponse initiale aux stéroïdes a été écartée<sup>8</sup>.

La cessation du traitement par l'agent en cause, dans ce cas-ci le corticostéroïde, constitue la première étape. L'arrêt du médicament entraîne généralement une diminution de la PIO en deux à quatre semaines, mais cela peut prendre jusqu'à deux mois. La durée de l'utilisation des corticostéroïdes peut également dicter le temps nécessaire pour que la PIO revienne à la valeur de référence, ainsi que sa réversibilité potentielle<sup>8</sup>. S'il n'est pas possible d'arrêter complètement le corticostéroïde, le passage à un corticostéroïde moins puissant ou la diminution de la fréquence peut aider à réduire la PIO. Le traitement du glaucome, qu'il soit médical ou chirurgical, peut également s'avérer nécessaire si la pression ne revient pas à la valeur de référence ou en cas d'évolution.

### **Injections intravitréennes d'anti-FCEV**

On a souvent recours aux injections intravitréennes répétitives d'anti-FCEV pour traiter de nombreuses maladies de la rétine, notamment l'œdème maculaire diabétique, la dégénérescence maculaire humide liée à l'âge, ainsi que la néovascularisation de la rétine d'origine ischémique.

On sait fort bien qu'il y a une augmentation de la pression intraoculaire immédiatement après l'injection intravitréenne en raison d'un effet de volume<sup>9</sup>. Il semblerait que la PIO moyenne dans la minute suivant l'injection soit supérieure à 40 mm Hg; cependant, cette augmentation est souvent transitoire et bien tolérée par la plupart des patients<sup>9</sup>.

<b>INCIDENCE DE LA RÉACTION AUX STÉROÏDES (%)</b>			
	<b>NON-RÉPONDEURS</b>	<b>RÉPONDEURS MODÉRÉS</b>	<b>BONS RÉPONDEURS</b>
Population normale	60	35	5
Glaucome primitif à angle ouvert (GPAO)	0	10	90
Antécédents familiaux de GPAO	20	50	30

**Tableau 1** : Réponse aux stéroïdes des yeux non glaucomeux, glaucomeux et possiblement glaucomeux; d'après Phulke S. et coll, 2017

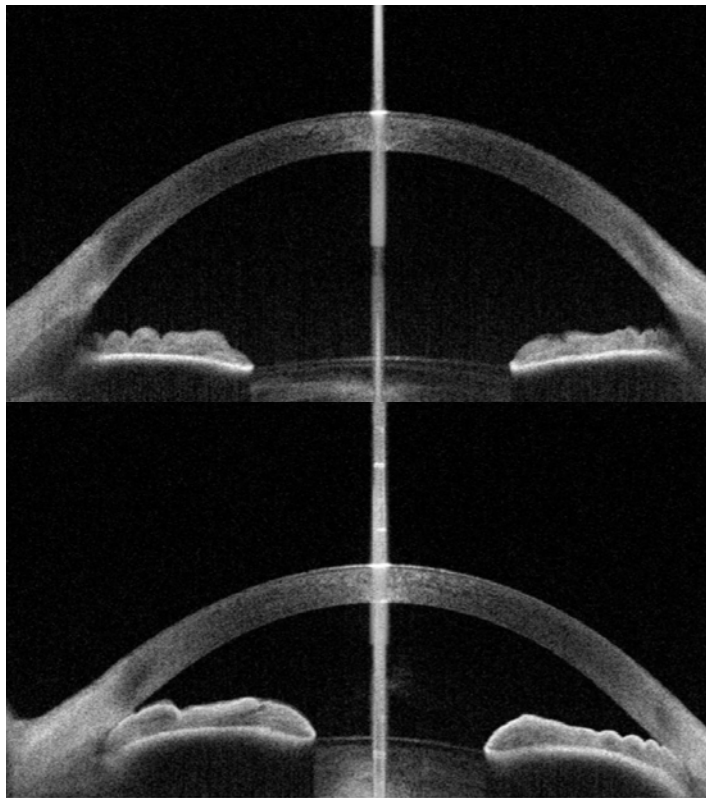
Néanmoins, des injections répétées d'anti-FCEV peuvent conduire à une augmentation soutenue de la pression intraoculaire<sup>10</sup>. Selon les données d'une méta-analyse récente, la prévalence d'une augmentation soutenue de la PIO (> 25 mm Hg) après des injections d'anti-FCEV est d'environ 5 %<sup>11</sup>. Par ailleurs, cette augmentation soutenue de la PIO peut être liée à la dose. Plusieurs études ont démontré que les patients recevant au moins sept injections par an ont une prévalence plus élevée d'augmentation soutenue de la PIO que ceux qui en reçoivent trois ou moins<sup>12</sup>.

### Physiopathologie

De nombreux facteurs peuvent contribuer à la formation d'un glaucome après des injections intravitréennes. L'élévation chronique de la PIO pourrait être liée à des lésions répétées et continues du réseau trabéculaire en raison d'un volume élevé, à des altérations des niveaux des modulateurs de la vasodilatation du réseau trabéculaire tels que l'oxyde nitrique, aux effets toxiques des médicaments ou de leur administration, ou à des lésions inflammatoires<sup>12</sup>.

### Traitement

Il est important de surveiller attentivement l'augmentation soutenue de la PIO après des injections intravitréennes répétées pour éviter l'aggravation du glaucome. Pour ce faire, il suffit de surveiller la PIO et d'effectuer des examens d'imagerie des fibres nerveuses rétinienne. Un traitement



**Figure 1** : A) TCO du segment antérieur d'un angle ouvert; B) TCO du segment antérieur d'un angle fermé et d'une chambre antérieure étroite. Les patients dont les angles sont fermés présentent un risque plus élevé de fermeture aiguë de l'angle en cas de glaucome d'origine médicamenteuse; photo reproduite avec l'aimable autorisation de Hady Saheb, M.D., M.P.H.

préalable avec des gouttes anti-glaucome peut aussi être utilisé pour abaisser la pression intraoculaire immédiatement après l'injection ainsi que 20 minutes plus tard. Ce traitement pourrait être considéré comme une procédure standard chez les patients ayant des injections répétées. Par ailleurs, il est possible d'effectuer une paracentèse de la chambre antérieure pour abaisser la pression intraoculaire après l'injection<sup>12</sup>. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si un plus petit nombre d'injections selon un protocole « traitement et prolongement » (treat-and-extend) ou une molécule anti-FCEV de taille inférieure pourrait aider à réduire les pics de PIO et l'élévation soutenue de la PIO après l'injection<sup>12</sup>.

### LE GLAUCOME À ANGLE FERMÉ D'ORIGINE MÉDICAMENTEUSE :

Le glaucome à angle fermé survient lorsqu'il y a obstruction physique de l'angle d'écoulement. Deux mécanismes sont à l'origine de cette obstruction : une traction antérieure ou une poussée postérieure de l'iris vers l'angle.

Le glaucome à angle fermé causé par une traction antérieure se produit lorsque l'iris est tiré vers l'avant et qu'il bloque l'angle en raison de la formation de membranes ou de synéchies, ce qui complique l'écoulement aqueux. Ce phénomène s'observe dans les cas de glaucome néovasculaire, d'uvéite et d'incrustation fibreuse/de décroissance épithéliale.

Le mécanisme de poussée postérieure se produit lorsque le diaphragme de l'iris/cristallin est poussé par une force dirigée vers l'avant pour provoquer le blocage de l'angle (**Figure 1**). Les facteurs de risque d'un angle fermé comprennent une chambre antérieure peu profonde, des yeux courts, un iris plateau, une élévation du cristallin ou un grand cristallin, des tumeurs et des décollements/épanchements choroïdiens. Il semblerait que le glaucome d'origine médicamenteuse puisse être dû à une rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin ou à une dilatation pupillaire qui entraîne la fermeture de l'angle d'écoulement. Par conséquent, **tout** médicament systémique qui dilate les pupilles présente un risque accru de provoquer une fermeture de l'angle chez les patients dont les angles sont déjà étroits et les chambres antérieures, peu profondes. De plus, comme ces médicaments sont administrés par voie orale, ils peuvent potentialiser le glaucome à angle fermé bilatéral. Les patients peuvent présenter des symptômes et se plaignent souvent de douleurs oculaires, d'une vision floue, de maux de tête, ainsi que de nausées et de vomissements dus à l'augmentation aiguë de la PIO.

#### 1) Sulfamides

Les sulfamides suivants sont associés au glaucome à angle fermé : l'acétazolamide, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique utilisé comme diurétique et ironiquement utilisé en ophtalmologie pour abaisser la pression intraoculaire; l'hydrochlorothiazide, un médicament antihypertenseur, et le cotrimoxazole, un antibiotique souvent prescrit pour traiter les infections urinaires. Le topiramate, un inhibiteur de l'anhydrase carbonique classé en tant que

monosaccharide avec substitution de sulfamate, fréquemment utilisé comme antiépileptique, est le plus souvent associé à l'induction d'un glaucome à angle fermé.

Il est possible que les sulfamides provoquent un glaucome à angle fermé par le biais d'un œdème et d'une expansion du corps ciliaire qui entraîne une laxité zonulaire. C'est ce qui causerait une rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin vers l'avant, entraînant par le fait même une fermeture de l'angle<sup>13</sup>. Ce phénomène peut se produire dès deux semaines après le début du traitement médicamenteux<sup>14</sup>. En raison de son mécanisme d'action, il n'y a pas de blocage pupillaire connexe et l'iridotomie n'est pas efficace pour traiter la fermeture de l'angle dans ces cas. Par conséquent, pour régler la fermeture de l'angle induite par les sulfamides, il faut cesser le médicament et traiter la pression au moyen d'un traitement médical ou chirurgical. Des études portant sur des rapports de cas ont montré que si le problème est détecté et traité à temps, l'arrêt du médicament peut entraîner une amélioration de la pression intraoculaire en quelques heures ou quelques jours, évitant ainsi l'aggravation du glaucome<sup>14</sup>.

### 2) Antidépresseurs

La fluoxétine, la paroxétine, la fluvoxamine (tous des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) et la venlafaxine (un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline) ont été associées au glaucome à angle fermé. Le mécanisme exact de la fermeture de l'angle avec ces médicaments demeure inconnu, mais il serait possiblement dû aux effets anticholinergiques de ces médicaments ou à la dilatation des pupilles causée par l'augmentation du taux de sérotonine. La fermeture aiguë de l'angle peut survenir peu de temps après le début de la prise de ces médicaments, mais aussi après plusieurs jours<sup>15</sup>. Le traitement de la fermeture aiguë de l'angle dans ces cas nécessite l'arrêt de l'antidépresseur et la réalisation d'une iridotomie périphérique au laser pour supprimer tout blocage pupillaire.

### 3) Antihistaminiques

Les antihistaminiques, comme la ranitidine, sont des antagonistes des récepteurs H1 ou H2 utilisés pour traiter les allergies, dont la conjonctivite allergique. Ils ont un faible effet anticholinergique qui provoque une dilatation des pupilles et peut causer un glaucome à angle fermé chez les patients à risque<sup>15</sup>. Le traitement du glaucome nécessite l'arrêt du médicament et la baisse de la pression intraoculaire par iridotomie périphérique au laser ou par des médicaments topiques contre le glaucome.

### 4) Anticholinergiques

Les anticholinergiques, comme l'atropine et la disopyramide, sont utilisés pour traiter les arythmies cardiaques. L'effet anticholinergique de ces médicaments provoque une mydriase, puis un blocage pupillaire et un glaucome à angle fermé chez les patients à risque<sup>15</sup>. Le traitement du glaucome nécessite l'arrêt du médicament et la baisse de la pression intraoculaire par iridotomie périphérique au laser ou par des médicaments topiques contre le glaucome.

### 5) Anticoagulants

La warfarine et d'autres anticoagulants peuvent augmenter le risque de décollements choroïdiens hémorragiques (spontanés ou post-traumatiques) pouvant mener à une poussée postérieure du diaphragme de l'iris/cristallin vers l'avant, entraînant ainsi un glaucome à angle fermé<sup>15</sup>. Le traitement nécessite l'arrêt de l'anticoagulant, si possible, en plus du traitement médical du glaucome. Le drainage de l'hémorragie choroïdienne peut être indiqué dans certains cas. Puisqu'il n'y a pas de blocage pupillaire connexe, l'iridotomie périphérique est inefficace dans la prise en charge d'une attaque aiguë.

### **CONCLUSION**

Les lésions caractéristiques du nerf optique causées par le glaucome, avec ou sans pression intraoculaire élevée, ne peuvent être différenciées par leur mécanisme. Il arrive donc que le glaucome secondaire d'origine médicamenteuse imite le glaucome primitif (angle ouvert ou fermé). En outre, comme il a été mentionné précédemment, les patients atteints de glaucome d'origine médicamenteuse peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Par conséquent, lors de l'évaluation d'un patient potentiellement atteint d'un glaucome, il est impératif que le médecin examine la liste complète des médicaments du patient en prêtant une attention particulière à ceux qui peuvent provoquer un glaucome, afin de prendre en charge la maladie de manière appropriée.

CATÉGORIE DE MÉDICAMENTS	EXEMPLE DE MÉDICAMENT	MÉCANISME DU GLAUCOME	TRAITEMENT
Corticostéroïdes	Dexaméthasone Prednisone	Glaucome à angle ouvert – Résistance accrue de la voie d'écoulement	Arrêt de l'agent +/- traitement médical ou chirurgical
Anti-FCEV	Bévacizumab Ranibizumab Aflibercept	Glaucome à angle ouvert — Endommagement le réseau trabéculaire par des injections répétées	Baisse de la PIO avant l'injection par des médicaments topiques contre le glaucome et/ ou paracentèse de la chambre antérieure
Sulfamides	Acétazolamide Topiramate	Glaucome à angle fermé – Épanchements choroïdiens et du corps ciliaire menant à une rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin	Arrêt de l'agent +/- traitement médical ou chirurgical
Antidépresseurs	Fluoxétine Paroxétine Fluvoxamine Venlafaxine	Glaucome à angle fermé – Blocage pupillaire	Arrêt de l'agent et iridotomie périphérique au laser +/- traitement médical du glaucome
Antihistaminiques	Cimétidine Ranitidine	Glaucome à angle fermé – Blocage pupillaire	Arrêt de l'agent et iridotomie périphérique au laser +/- traitement médical du glaucome
Anticoagulants	Warfarine	Glaucome à angle fermé – Rotation antérieure du diaphragme de l'iris/cristallin	Arrêt de l'agent + traitement médical +/- chirurgical

**Tableau 2 :** Les catégories de médicaments et leurs effets sur le glaucome; avec l'aimable autorisation de Dima Kalache, M.D.

#### Références

1. Flaxman, S. R. et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* 5(12), e1221–e1234 (2017).
2. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70:989–95.
3. Ah-Kee, Elliott Yann et al. "A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists." *Qatar medical journal* vol. 2015,1 6. 10 May. 2015. doi:10.5339/qmj.2015.6
4. Feroze KB, Khazaeni L. Steroid Induced Glaucoma. [Updated 2022 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430903/>
5. Godel V, Feiler-Ofry V, Stein R. Systemic steroids and ocular fluid dynamics. II. Systemic versus topical steroids. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1972;50(5):664–676
6. Becker B. Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1965 Apr;4:198–205
7. Armaly MF. Statistical attributes of the steroid hypertensive response in the clinically normal eye. I. The demonstration of three levels of response. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1965 Apr;4:187–197
8. Espildora J, Vicuna P, Diaz E. Cortisone-induced glaucoma: a report on 44 affected eye. *J Fr Ophthalmol.* 1981;4(6-7):503–508.
9. Frenkel, R. E., Mani, L., Toler, A. R. & Frenkel, M. P. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen) injections in patients with and without glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 143, 1034–1035 (2007).
10. Good, T. J., Kimura, A. E., Mandava, N. & Kahook, M. Y. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br. J. Ophthalmol.* 95, 1111–1114 (2011).
11. Zhou Y, Zhou M, Xia S, et al. Sustained elevation of intraocular pressure associated with intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39301.
12. Levin, Ariana M. MD\*; Chaya, Craig J. MD\*; Kahook, Malik Y. MD†; Wirostko, Barbara M. MD, FARVO® Intraocular Pressure Elevation Following Intravitreal Anti-VEGF Injections: Short- and Long-term Considerations, *Journal of Glaucoma: December 2021 - Volume 30 - Issue 12 - p 1019-1026*
13. Fan JT, Johnson DH, Burk RR. Transient myopia, angle-closure glaucoma, and choroidal detachment after oral acetazolamide *Am J Ophthalmol* 1993 Jun; 115 (6): 813-4
14. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. 81. *Ophthalmology* 2003.
15. Tripathi et al. Drug Induced Glaucomas Mechanism and Management. *Drug Safety* 2003; 26 (11): 749-767
16. Phulke S, Kaushik S, Kaur S, Pandav SS. Steroid-induced Glaucoma: An Avoidable Irreversible Blindness. *J Curr Glaucoma Pract.* 2017;11(2):67-72. doi:10.5005/jp-journals-10028-1226

abbvie



Notre priorité :  
**les soins oculaires**  
Notre objectif :  
**l'innovation**

Chez AbbVie, nous nous consacrons pleinement à la recherche sur les soins oculaires et à l'amélioration des normes de soins. Depuis plus de 70 ans, nous créons des produits et services pour les prestataires de soins et leurs patients et, chaque jour, nous continuons de repousser les frontières du possible dans le domaine de la vision.

@abbviecanada

 **Allergan**<sup>™</sup>  
une société d'AbbVie

Des personnes. Une passion. Des possibilités.

## À PROPOS DES AUTEURS



**PAUL HARASYMOWYCZ, M.D.** : Fondateur et directeur médical des cliniques d'ophtalmologie Bellevue et de l'Institut de glaucome de Montréal, et professeur associé à l'Université de Montréal, le Dr Harasymowycz travaille comme clinicien et chercheur au CUO (Centre universitaire d'ophtalmologie) et au Centre de recherche Guy-Bernier depuis 2001. Il a été chef de glaucome à l'Université de Montréal pendant plus de 15 ans et est membre du corps professoral de l'International Congress of glaucoma Surgery. Il est également directeur médical de la Fondation du Glaucome du Québec créée en 2007. Le Dr Harasymowycz est membre du comité de glaucome au l'ASCRS (American Society of Cataract and Refractive Surgery) et juge international pour le XOVA Excellence in Ophthalmology Vision Award. Il concentre ses recherches sur les nouvelles techniques diagnostiques en glaucome, incluant l'imagerie de l'œil, les traitements chirurgicaux en glaucome et la chirurgie de la cataracte. Depuis plus de 20 ans, le Dr Harasymowycz se démarque par ses multiples recherches et ses 88 publications dans diverses revues scientifiques au niveau national et international, ainsi que pour ses chapitres de livre.



**OKSANA KAMINSKA, M.D.** : Elle a achevé sa formation médicale à l'Université médicale nationale d'Ivano-Frankivsk, en Ukraine, avant d'y effectuer sa résidence en ophtalmologie. Elle a été chef du département d'ophtalmologie à l'hôpital régional central de Lysets, dans le district de Tysmenytsja. Elle est actuellement ophtalmologue résidente à l'Université de Montréal.

# Dépistage de la dépression et du risque de suicide : un élément important des soins du glaucome

Dr Paul Harasymowycz et Dre Oksana Kaminska

Tableau clinique :

À la fin 2014, un jeune patient, M. Y, présentait un glaucome juvénile qui avait déjà été diagnostiqué et qui était traité au moyen de gouttes. M. Y ne respectait pas son traitement et avait arrêté ses médicaments trois ans avant cette visite. Lors de l'examen, son acuité visuelle était de 20/25 et de 20/50 +2 dans les yeux droit et gauche, respectivement. Sa pression intraoculaire (PIO) était de 49 mm Hg (O.D.) et de 52 mm Hg (O.L.). Le champ visuel présentait une vision excentrique de 5 degrés pour l'œil droit et de 5 à 10 degrés pour l'œil gauche. Le patient a été mis sous traitement médical à la dose maximale tolérée, comprenant un médicament oral pour traiter le glaucome. Un mois plus tard, il a subi la première de deux chirurgies non pénétrantes pour le glaucome, à laquelle a fait suite un suivi mensuel. Plusieurs mois plus tard, il a subi la même chirurgie pour le second œil et a repris les suivis mensuels avec ponction à l'aiguille des bulles de filtration et injections d'anti-FCEV. Lors de ce dernier rendez-vous, M. Y a refusé le test d'acuité visuelle et sa PIO était de 17 mm Hg (O.D.) et de 18 mm Hg (O.L.) alors qu'il était sous traitement médical à la dose maximale tolérée. Il a été décidé à ce moment de placer un implant de drainage dans l'œil gauche, puis d'opérer l'œil droit à une date ultérieure. Tous les risques et bienfaits de l'intervention ont été soigneusement expliqués, y compris la possibilité d'une perte de vision.

M. Y ne s'est pas présenté à la date de la chirurgie et nous avons appris plus tard qu'il s'était suicidé. Son suicide a soulevé de nombreuses questions sur l'association potentielle entre son diagnostic de glaucome de stade avancé et le suicide, notamment à savoir s'il aurait été possible de faire quoi que ce soit pour éviter une issue aussi tragique.

De plus en plus de patients consultent Internet pour obtenir des renseignements médicaux après un diagnostic ou avant de consentir à un traitement médical ou chirurgical. Une recherche rapide sur Google pour la question « Que se passe-t-il si on me diagnostique un glaucome? » donne lieu à des résultats bien décourageants, notamment « Le glaucome peut entraîner la cécité ». De nombreuses personnes ne liront pas plus loin pour apprendre qu'avec un traitement et un suivi appropriés, elles peuvent conserver une bonne vision fonctionnelle toute leur vie. Elles se focalisent plutôt sur les conséquences négatives potentielles, telles que la perte d'emploi, la perte d'indépendance et une qualité de vie considérablement réduite. Il est important de se rappeler que « l'évaluation par le patient de sa situation objective peut différer considérablement de l'évaluation et du pronostic du médecin<sup>1</sup> ». Au moment du diagnostic, les patients ont besoin de connaître et d'entendre les « bonnes nouvelles », comme les traitements possibles et les solutions de rechange en cas d'échec du traitement. Le fait d'expliquer la stratégie de traitement peut contribuer à prévenir, ou du moins à réduire, l'anxiété. La gestion des attentes peut contribuer à instaurer un climat de confiance entre le patient et le médecin et donner au patient confiance dans son plan de traitement.

## L'ANNONCE D'UNE MAUVAISE NOUVELLE

Malheureusement, les médecins devront parfois fournir un diagnostic difficile ou un pronostic à long terme. L'une des méthodes permettant d'annoncer une mauvaise nouvelle implique l'utilisation du protocole SPIKES, qui comporte six étapes (figure 1)<sup>2,3</sup>. La première consiste à préparer l'entrevue. Invitez le patient dans une pièce calme et fermez la porte pour préserver la confidentialité. Demandez au patient s'il souhaite qu'un membre de sa famille ou un ami

l'accompagne pour le soutenir. Établissez une relation avec le patient et veillez à ce que votre temps avec lui soit sans interruption et suffisant pour répondre à toutes ses questions. La deuxième étape consiste à évaluer la perception du problème par le patient. Demandez au patient ce qu'il sait déjà du glaucome pour vous donner une idée de son niveau de compréhension de la maladie, ainsi que pour connaître ses craintes sur la base de ses connaissances; vous pourrez ainsi orienter la discussion.

La troisième étape consiste à obtenir la permission du patient de lui transmettre de l'information sur sa maladie. Cette étape est souvent négligée, mais on rappelle aux cliniciens que certains patients souhaitent retarder le moment ou éviter de parler de leur maladie. La quatrième étape se concentre sur la transmission des connaissances et de l'information au patient. Le médecin ou le personnel de la clinique doit fournir au patient de l'information sur la maladie et les options de traitement possibles. L'information transmise doit être concise et adaptée aux connaissances du patient et à sa culture de base en matière de santé. À cette étape, il est crucial de faire part des aspects positifs, comme la disponibilité du ou des traitements et leur taux de réussite dans le traitement de la maladie. La cinquième étape consiste à accueillir les émotions. Identifiez les émotions exprimées par le patient et essayez d'en déterminer la cause. Veillez à ce que le patient ait la possibilité d'exprimer ses émotions afin de pouvoir y répondre correctement, de manière à lui démontrer que vous comprenez ses émotions et leur cause. N'oubliez pas que le patient qui semble calme peut avoir des inquiétudes et des craintes qu'il n'exprime pas ouvertement. La sixième étape constitue le résumé. Demandez au patient s'il a d'autres questions, en particulier s'il ne s'est pas beaucoup exprimé, puis expliquez-lui les

## ÉTAPE 1 : S – SCÈNE PROPICE À L'ENTREVUE

- Prévoir un espace privé
- Impliquer des proches
- S'asseoir
- Établir une connexion et une relation avec le patient
- Gérer les contraintes de temps et les interruptions

## ÉTAPE 2 : P – ÉVALUATION DE LA PERCEPTION DU PATIENT

- Déterminer ce que le patient sait de son état de santé ou ce qu'il soupçonne
- Écouter le patient et évaluer son niveau de compréhension
- Accepter le déni mais éviter la confrontation à ce stade

## ÉTAPE 3 : I – OBTENIR L'INVITATION DU PATIENT

- Demander au patient s'il souhaite connaître les détails de son état de santé et de son traitement
- Accepter le droit du patient de ne pas savoir
- Offrir de répondre à ses questions plus tard s'il le souhaite

## ÉTAPE 4 : K – TRANSMISSION DES CONNAISSANCES ET DE L'INFORMATION AU PATIENT

- Utiliser un langage que le patient peut comprendre
- Tenir compte du niveau d'études, du contexte socioculturel et de l'état émotionnel actuel
- Donner l'information graduellement
- Vérifier si le patient a compris l'information
- Répondre aux réactions du patient au fur et à mesure qu'elles surviennent
- Fournir d'abord les aspects positifs, par exemple : le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques, il répond très bien au traitement, le traitement est offert à l'échelle locale, etc.
- Donner des renseignements précis sur les options de traitement, le pronostic, les coûts, etc.

## ÉTAPE 5 : E – TRAITER LES ÉMOTIONS DU PATIENT AVEC EMPATHIE

1. Identifier les émotions exprimées par le patient (tristesse, silence, choc, etc.)
2. Déterminer la cause/source de l'émotion
3. Donner au patient le temps d'exprimer ses sentiments, puis répondre d'une manière qui montre une reconnaissance du lien entre les points 1 et 2

## ÉTAPE 6 : S – STRATÉGIE

- Terminer l'entrevue
- Demander si le patient a besoin de précisions
- Proposer le programme de la prochaine réunion, par exemple : nous discuterons quand nous aurons l'opinion d'un oncologue

**Figure 1. SPIKES :** Une stratégie en six étapes pour annoncer une mauvaise nouvelle; d'après Singh et coll, 2017.

En anglais : S - setting, P - perception, I - invitation, K - knowledge, E - empathy, S - summary or strategize.

prochaines étapes importantes<sup>2,3</sup>.

### LA DÉPRESSION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE GLAUCOME

La dépression chez les patients atteints de glaucome a été décrite et a fait l'objet d'études. Dans une étude de cohorte rétrospective basée sur une population tirée de la base de données de l'Assurance maladie nationale de Taiwan entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2011, des patients atteints de glaucome (n = 8 777) ont été comparés à des sujets témoins sans glaucome appariés en fonction de l'âge et du sexe (n = 35 108) pour ce qui est de la dépression. Les résultats de cette étude ont démontré que les patients atteints de glaucome présentaient un risque cumulatif de dépression significativement plus élevé que le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Selon le modèle de régression de Cox, le groupe du glaucome présentait un risque significativement plus élevé de dépression (RR ajusté = 1,71). Les chercheurs ont également examiné les facteurs prédictifs de la dépression au sein du groupe du glaucome et ont conclu que l'âge avancé, le sexe féminin, les faibles revenus, la toxicomanie et le fait de vivre seul constituaient des facteurs de risque significatifs de dépression. En revanche, l'utilisation de collyres bêtabloquants et le nombre de médicaments contre le glaucome n'étaient pas des facteurs de risque significatifs de dépression<sup>4</sup>.

Dans une autre étude, les chercheurs se sont penchés sur la dépression chez les patients ayant reçu un récent diagnostic de glaucome à angle ouvert et ont constaté que 12,5 % des sujets ont rapporté des symptômes associés à une dépression légère ou plus grave, et que 55,3 % ont signalé au moins un symptôme dépressif. Un an après le début du traitement, les symptômes associés à une dépression légère ou plus grave étaient passés à 6,7 %, et 38,4 % des patients rapportaient au moins un symptôme dépressif. Ces statistiques ont continué de décroître pendant 9 ans<sup>5</sup>. L'étude fait état de plusieurs facteurs prédictifs du risque de dépression. L'association la plus forte concernait la fonction visuelle rapportée par le patient. D'un autre côté, les mesures cliniques, comme l'écart moyen et la PIO, n'ont révélé aucune corrélation avec la dépression<sup>5</sup>. Alors que l'écart moyen et la PIO sont des variables qui jouent un rôle important dans la prise de décision thérapeutique pour le clinicien, les résultats de cette étude suggèrent que les sentiments subjectifs du patient peuvent être aussi importants que les facteurs cliniques dans la prise en charge du glaucome.

Selon une étude systématique et une méta-analyse, le glaucome se classe au deuxième rang des maladies ophtalmologiques en termes de prévalence de dépression ou de symptômes dépressifs, avec un taux de 25 %<sup>6</sup>.

## LE DÉPISTAGE DE LA DÉPRESSION

Dans une étude de 2014, des chercheurs ont constaté qu'un simple questionnaire à deux questions (questionnaire sur la santé du patient PHQ-2) constituait une méthode acceptable à utiliser dans les cliniques d'ophtalmologie pour cibler les signes et symptômes dépressifs<sup>7</sup>. Ce questionnaire cherche à savoir si le patient s'est senti abattu, déprimé ou désespéré et s'il a eu peu d'intérêt ou de plaisir à faire des choses au cours des deux semaines précédentes. Les réponses sont notées sur une échelle de 0 (pas du tout) à 3 (très souvent). Un score égal ou supérieur à 3 présente une sensibilité (83) et une spécificité (92 %) accrues pour la dépression<sup>8</sup>.

## LA RELATION ENTRE DÉPRESSION ET SUICIDE

Il semble que les patients déprimés ont un taux de mortalité par suicide plus élevé, ce qui souligne la nécessité du dépistage de la dépression et du risque de suicide<sup>9</sup>. Le dépistage des idées suicidaires peut se faire rapidement à l'aide de cinq questions simples (figure 2)<sup>10</sup>.

Selon le rapport de l'Agence de la santé publique du Canada de 2022, 11,8 % de la population affirment avoir eu des pensées suicidaires au cours de leur vie<sup>11</sup>. Malgré cette statistique inquiétante qui montre qu'environ un patient sur huit a eu des pensées suicidaires dans le passé, le dépistage est rarement effectué.

## LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT SUICIDAIRE EN CLINIQUE

Un patient qui a ou qui risque d'avoir des idées suicidaires doit être transféré au service des urgences pour une évaluation psychiatrique et une éventuelle hospitalisation, ou être orienté vers une évaluation psychiatrique en consultation externe. Les cliniciens doivent garder à l'esprit qu'en attendant le transfert, la clinique ophtalmologique est responsable de la sécurité du patient<sup>12</sup>. Malheureusement, certains patients peuvent en arriver au suicide, ce qui peut s'avérer difficile à accepter psychologiquement pour le médecin traitant, qui vit alors du stress et de l'anxiété. Il peut être utile de parler à des collègues, notamment ceux qui ont vécu des expériences similaires. Les cliniciens pourraient également vouloir examiner le dossier du patient pour mieux comprendre la situation<sup>13,14</sup>.

## QUE POUVONS-NOUS FAIRE DIFFÉREMMENT?

La prévention du suicide et la réduction du taux de dépression chez les patients atteints de glaucome sont un travail d'équipe. La formation du personnel clinique (c'est-à-dire les assistants et le personnel infirmier) pour travailler avec des patients à basse vision en leur apprenant comment questionner les patients sur la dépression et le suicide peut s'avérer extrêmement utile pour atténuer le risque. Le

personnel peut en effet fournir de l'information de base sur le glaucome, le traitement et les visites de suivi, ainsi qu'un soutien émotionnel. Pour certains patients souffrant d'anxiété ou de dépression, la coordination des soins impliquant des visites de suivi chez un optométriste peut être rassurante. Par ailleurs, les membres de la famille peuvent être utiles, en particulier pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, pour l'administration de médicaments topiques et pour les déplacements en vue des rendez-vous de suivi.

L'orientation des patients vers un centre de réadaptation visuelle peut également s'avérer utile lorsque la perte de vision du patient interfère avec ses activités de la vie quotidienne. Les ressources fournies par le centre de réadaptation visuelle ainsi que le soutien apporté par l'interaction avec d'autres patients ayant une perte de vision peuvent aider les patients à accepter leur situation et à s'épanouir malgré qu'ils aient à vivre avec le glaucome.

## CONCLUSION

S'ils demeurent attentifs aux possibles émotions négatives entourant le diagnostic et le traitement du glaucome, les cliniciens peuvent intervenir plus tôt en orientant leurs patients vers une consultation avec un psychologue, de manière à prévenir la dépression. Au final, le fait d'écouter les patients et de comprendre leurs perceptions et leurs craintes nous rappelle que nous ne traitons pas seulement la maladie, mais aussi le patient qui en est atteint.

## Références :

1. Shahid, Khadija S. Recognizing the Patient at Risk for Depression After Vision Loss. *Mars 2016. 2022.* <<https://crstodayeurope.com/articles/2016-mar/recognizing-the-patient-at-risk-for-depression-after-vision-loss/>>.
2. Buckman, R. "Breaking bad news: the S-P-I-K-E-S strategy." *Community Oncology* 2 (2005): 138-142.
3. Singh, Madhav Madhusudan. "BREAKING BAD NEWS IN CLINICAL SETTING: A SYSTEMATIC REVIEW." *Indian Journal of Applied Research*. 7 (12) (2017): 29-32.
4. Chen, Y, et al. "The association between glaucoma and risk of depression: a nationwide population-based cohort study." *BMC Ophthalmology* 18 (2018): 146.
5. Musch, D. C., et al. "Trends in and Predictors of Depression among Participants in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)." *Am J Ophthalmology* 197 (2019): 128-135.
6. Zheng, Y., et al. "The Prevalence of Depression and Depressive Symptoms among Eye Disease Patients: A Systematic Review and Meta-analysis." *Scientific Reports* (2017): 1-9.
7. Holloway, E.E., et al. "Depression screening among older adults attending low-vision rehabilitation and eye-care services: Characteristics of those who screen positive and client acceptability of screening." *Australas J Ageing* 34(4) (2015): 229-234.
8. Kroenke, K., R. L. Spitzer and J. B W Williams. "The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener." *Med Care* 41(11) (2003): 1284-1292.
9. Bertolote, J. M., et al. "Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence." *Crisis* 25(4) (2004): 147-155.
10. NIMH Information Resource Center. n.d. 05 2022. <<https://www.nimh.nih.gov/research/research-conducted-at-nimh/asq-toolkit-materials/adults-asq-toolkit/>>.
11. Government of Canada. 04 03 2020. 05 2022. <<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/suicide-canada-key-statistics-infographic.html>>.
12. Algorithm for level of care for medically stable adults who initially present to their outpatient clinician with suicidal ideation (thoughts); UpToDate. 2022. 05 2022. [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F115936&topicKey=PSYCH%2F1708&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F115936&topicKey=PSYCH%2F1708&source=see_link)
13. Gliatto, M. F. and A. K. Rai. "Evaluation and treatment of patients with suicidal ideation." *Am Fam Physician* 59(6) (1999): 1500-1506.
14. Simon, R. I. "Suicide risk assessment in managed care settings." *Primary Psychiatry*. 9 (2002): 42-49.

## DEMANDEZ AU PATIENT

1. Au cours des dernières semaines, avez-vous souhaité être mort?
2. Au cours des dernières semaines, avez-vous pensé que vous ou votre famille seriez mieux si vous étiez mort?
3. Au cours des dernières semaines, avez-vous pensé à vous suicider?
4. Avez-vous déjà essayé de vous suicider?

## SI LE PATIENT RÉPOND OUI À L'UNE DE CES QUESTIONS, POSEZ-LUI CETTE QUESTION RELATIVE À L'ACUITÉ :

5. Pensez-vous en ce moment à vous suicider <sup>10</sup>?

Figure 2 : Questionnaire ASQ; NIMH, consulté en juin 2022.

# CANADIAN EYE CARE TODAY

PARTAGEZ NOTRE LIEN INTERNET  
SUR VOS MÉDIAS SOCIAUX:



INSCRIVEZ-VOUS AUX FUTURS NUMÉROS NUMÉRIQUES OU IMPRIMÉS EN

NOUS VISITANT AU : [CANADIANEYECARETODAY.COM](http://CANADIANEYECARETODAY.COM)

NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS!

AVEZ-VOUS UN SUJET QUE VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2022?

ÉCRIVEZ-NOUS, PARLEZ-NOUS-EN,

OU ENVOYEZ-NOUS UN COURT ABRÉGÉ

INTÉRESSÉ PAR L'ENREGISTREMENT D'UN BALADO?

NOUS VOULONS EXPLORER LES SUJETS AVEC VOUS!

ÉCRIVEZ-NOUS À : [INFO@CATALYTICHEALTH.COM](mailto:INFO@CATALYTICHEALTH.COM)