

Mémoire de Maîtrise en médecine

La douleur peropératoire lors des injections intravitréennes

(Intraoperative pain during intravitreal injections)

Étudiant

NGUYEN Ngoc Chau Isabelle

Tuteur

Dr MANTEL Irmela, PD, MER
Médecin associé, Département d'ophtalmologie, Unité de rétine
médicale, Université de Lausanne, Hôpital ophtalmique Jules Gonin,
Fondation Asile des Aveugles, Lausanne

Co-tuteur

Dr AMBRESIN Aude, PD, MER
Médecin associé, Département d'ophtalmologie, Unité de rétine
médicale, Université de Lausanne, Hôpital ophtalmique Jules Gonin,
Fondation Asile des Aveugles, Lausanne

Expert

Dr MAZZOCATO Claudia, PD, MER
Médecin cheffe, Service de soins palliatifs
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Travail de Master, la douleur peropératoire lors des injections intravitréennes

Résumé

Objectifs

Le but de cette étude est d'évaluer l'incidence et l'intensité de la douleur peropératoire lors des injections intravitréennes, ainsi que d'explorer les facteurs pouvant influencer cette douleur.

Méthodologie

228 yeux de 228 patients ayant bénéficié d'une injection intravitréenne d'un médicament anti-VEGF sous forme liquide (le ranibizumab, l'aflibercept, le bevacizumab) avec emploi d'une aiguille 30G et dont l'indication à l'injection était une pathologie rétinienne indolore (dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique, oedème maculaire sur occlusion veineuse rétinienne, membrane néovasculaire sur myopie forte, ou autre) ont été inclus dans l'analyse de l'étude.

La base de l'évaluation était un questionnaire rempli par les participants avant et après l'injection ainsi que des données recueillies auprès du chirurgien et à partir des dossiers médicaux.

La douleur ressentie au moment de l'injection intravitréenne était évaluée par le participant immédiatement après injection, sur une échelle numérique de 0 à 10 (0 signifiant aucune douleur et 10 la pire douleur imaginable). Pour chaque patient, différentes informations ont été recueillies notamment l'âge, le sexe, les antécédents chirurgicaux oculaires du patient, les allergies, la présence d'une prise orale de médicaments avant injection ou d'utilisation régulière de gouttes oculaires, l'état psychologique de la personne avant injection, l'anamnèse de douleur lors des précédentes injections, le nombre d'injection total du même œil, divers éléments concernant l'injection du jour et la présence d'une rougeur de l'œil.

Résultats

La présence de douleur durant l'injection intravitréenne concerne plus de la moitié des participants mais est souvent de faible intensité. Les facteurs influençant significativement l'intensité de la douleur sont *l'anxiété préopératoire* et *le degré de douleur ressentie lors des injections précédentes*. Plus la personne était anxieuse avant l'injection, plus la douleur ressentie durant l'injection était élevée ($p < 0.001$). Plus la douleur moyenne lors des dernières injections était forte, plus la personne avait tendance à ressentir une douleur importante lors de l'injection du jour ($p = 0.0002$). Les autres facteurs étudiés n'ont pas montrée d'association significative avec la douleur.

Conclusion

Lorsqu'elle est présente, la douleur associée aux injections intravitréennes est, en général, de faible intensité. Le *degré d'anxiété préopératoire* et les *expériences douloureuses lors des injections précédentes* sont des facteurs pouvant influencer la douleur ressentie.

Mots-clés : douleur, peropératoire, injection intravitréenne, facteur de risque

Table des matières

1	Introduction.....	2
2	Méthodologie.....	4
2.1	Design de l'étude et population étudiée.....	4
2.2	Procédure de l'injection intravitréenne.....	5
2.3	Questionnaires et recueil de données.....	5
2.4	Analyses statistiques.....	7
3	Résultats.....	8
3.1	Analyse descriptive.....	8
3.2	Analyse uni- et multivariée.....	11
4	Discussion.....	14
4.1	Douleur.....	14
4.2	Anxiété et autres facteurs psychologiques.....	15
4.3	Douleur lors des précédentes injections.....	16
4.4	Gouttes oculaires.....	17
4.5	Hyperémie de la conjonctive.....	17
4.6	Caractéristiques du patient.....	17
4.7	Allergies.....	18
4.8	Médication avant injection.....	18
4.9	Nombre d'injection total du même œil.....	19
4.10	Injection actuelle.....	20
4.11	Forces et limites de l'étude.....	20
5	Conclusion.....	21
6	Références.....	22
7	Remerciements.....	24

1 Introduction

L'injection intravitréenne est une technique permettant de délivrer dans la cavité vitrée différentes substances. Initialement, cette dernière était effectuée dans le but de traiter les décollements rétiniens par injection de gaz dans le corps vitré. Au cours des dernières années, d'autres substances ont été progressivement employées, notamment des agents anti-infectieux (antibiotiques, antiviraux, antifongiques), anti-inflammatoires, anti-cancéreux ou encore des facteurs anti-angiogéniques. L'injection intravitréenne est aujourd'hui devenue une technique incontournable dans le domaine de l'ophtalmologie et permet de traiter diverses maladies oculaires (1).

Actuellement, l'injection d'anti-facteurs de croissance endothéliale vasculaire (anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) représente le traitement standard de pathologies telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (2), l'occlusion veineuse rétinienne (3) ou encore la rétinopathie diabétique (4). En effet, l'exsudation maculaire présente dans ces différentes pathologies génère un œdème de la macula et provoque une baisse de vision. Dans la DMLA, une croissance de vaisseaux anormaux est également observable. Les anti-VEGFs sont des substances qui inhibent l'effet vasoprolifératif et exsudatif du VEGF. Une injection de ces anti-facteurs permet donc l'arrêt de la prolifération de vaisseaux anormaux et une réduction de l'œdème maculaire. Les substances anti-angiogéniques actuellement les plus utilisées en ophtalmologie sont le ranibizumab (Lucentis®), l'aflibercept (Eylea®) ainsi que le bevacizumab (Avastin®) qui est en utilisation off-label (5).

En raison de la forte prévalence et incidence des pathologies mentionnées plus haut ainsi que de la nécessité d'un traitement répétitif, l'injection intravitréenne est aujourd'hui une procédure extrêmement fréquente avec un nombre d'injections qui ne cesse de croître. En 2013, on ne dénombre pas moins de 6'200 injections dans le service de la rétine médicale à l'hôpital ophtalmique de Lausanne (6).

Bien qu'il existe un certain nombre d'études concernant l'efficacité des différents agents anti-VEGF ou des techniques anesthésiantes avant l'injection, il en existe très peu traitant de la douleur au moment de l'injection. En effet, malgré l'anesthésie (en général topique) administrée avant chaque injection, les patients se plaignent parfois de douleurs et d'inconfort au moment de l'insertion de l'aiguille. La douleur est souvent de faible intensité mais n'en reste pas moins un inconvénient majeur puisqu'elle a un impact psychologique sur l'individu et influence son expérience vis-à-vis du

traitement (7). De plus, les injections nécessitent la plupart du temps d'être répétées régulièrement (souvent mensuellement) afin d'obtenir et de maintenir une bonne réponse thérapeutique. La douleur représente, dès lors, un enjeu important non seulement pour le bien-être du patient mais également pour sa compliance au traitement.

Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant la technique anesthésique la plus efficace dans la réduction de la douleur durant l'injection intravitreuse. Plusieurs études ont comparé différentes techniques, parmi lesquelles nous pouvons citer l'anesthésie topique par gouttes anesthésiantes, par gel anesthésiant, ou encore par compresse anesthésiante (pledget), l'injection sous-conjonctivale ou encore l'injection péribulbaire ou rétrobulbaire d'un anesthésique. La plupart des études émettent la même conclusion : l'anesthésie topique par gouttes anesthésiantes est une méthode rapide et efficace avec un prix peu élevé et qui présente peu d'effets indésirables (10–13). Il s'agit donc d'une technique très souvent utilisée actuellement. En ce qui concerne la taille de l'aiguille employée pour l'injection, plusieurs études ont montré qu'une aiguille 30-Gauge offrait un meilleur confort pour le patient et pour le chirurgien, raison pour laquelle elle est préférée à d'autres aiguilles (14,15).

Le but de cette étude est, dans un premier temps, d'évaluer l'incidence ainsi que l'intensité des douleurs peropératoires lors des injections. Puis il sera question, dans un deuxième temps, d'explorer et d'identifier les différents facteurs pouvant influencer cette douleur, que ce soit des éléments d'ordre démographique, psychologique ou clinique.

L'étude de ce phénomène et de ses influences est une étape primordiale pour parvenir à une meilleure prise en charge des patients à risque de douleur, autrement dit, des personnes pour lesquelles une procédure standard et par simple anesthésie topique n'est peut-être pas suffisante.

2 Méthodologie

2.1 Design de l'étude et population étudiée

L'étude a été réalisée dans le département ophtalmologique universitaire de Lausanne, à l'hôpital ophtalmique Jules Gonin, dans l'unité de rétine médicale, entre février 2015 et juin 2016. Le protocole d'étude a été validé par la commission cantonale d'éthique de Lausanne. Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, observationnelle.

Le but de l'étude était d'évaluer la douleur ressentie lors des injections intravitréennes et d'identifier les facteurs associés. La base pour cette évaluation était un questionnaire rempli par les participants avant et après l'injection. Les informations étaient ensuite complétées par des données recueillies dans les dossiers médicaux. Le déroulement détaillé de la récolte de données sera décrit plus bas au chapitre 2.3.

Les critères d'inclusion étaient une injection intravitréenne d'un médicament anti-VEGF sous forme liquide (le ranibizumab, l'aflibercept, le bevacizumab), en employant la technique d'injection décrite au point 2.2. L'indication pour l'injection devait être une pathologie rétinienne indolore (dégénérescence maculaire liée à l'âge, rétinopathie diabétique, œdème maculaire sur occlusion veineuse rétinienne, membrane néovasculaire sur myopie forte, ou autre). L'âge minimal requis était de 18 ans. Les participants devaient posséder la capacité de discernement et être apte à répondre au questionnaire. Une feuille d'information et de consentement a été signée par tous les participants avant de prendre part à l'étude.

Les critères d'exclusion comprenaient les injections intravitréennes effectuées par une autre procédure que celle décrite au point 2.2 (substance injectée par une aiguille plus large, comme par exemple 27-Gauge (Kenacort®) ou procédure avec un canal transscléral plus large et oblique (Ozurdex®)), toute injection de cortisone, toute pathologie inflammatoire uvéitique qu'elle soit immunologique ou infectieuse, toute personne sous traitement systémique de cortisone ou de morphine et ses dérivés, ainsi que les personnes avec un état général réduit et celles refusant de participer à l'étude.

2.2 Procédure de l'injection intravitréenne

Toutes les injections intravitréennes suivaient la même procédure, respectant le protocole de l'hôpital. Les patients étaient pris en charge 30 minutes avant l'heure de l'injection. Après installation de la personne dans la salle de préparation, le protocole d'anesthésie topique (tétracaïne) débutait. Le patient recevait une première goutte de tétracaïne 1% environ 20 minutes avant l'injection, puis une deuxième goutte 5 minutes plus tard. Une fois installé dans la salle d'injection, le patient recevait encore une dernière goutte de tétracaïne. L'œil était ensuite désinfecté avec de la povidone iodine 5% (Bétadine®): 1 goutte dans le cul-de-sac supérieur et 1 dans le cul-de-sac inférieur. La zone péri-oculaire était désinfectée avec la povidone iodine d'une concentration de 10%. En cas d'allergie ou de forte intolérance à l'iode, la povidone iodine était remplacée par la chlorhexidine gluconate (Hibidil®). Un champ opératoire stérile avec une ouverture pour l'œil était alors collé sur le visage. Un écarteur palpébral était inséré afin de maintenir les paupières ouvertes durant la procédure. L'infiltration s'effectuait en principe toujours dans le quadrant temporal inférieur, mais le chirurgien avait libre choix s'il jugeait un autre quadrant plus adéquat dans des cas particuliers. L'injection était réalisée à 3,5 mm depuis le limbe dans un œil pseudophaque et à 4 mm depuis le limbe dans un œil phaque, en utilisant une aiguille 30G, pour les médicaments ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®) ou bevacizumab (Avastin®). A la fin de la procédure, l'œil était rincé avec 20 cc de solution saline stérile (NaCl), puis instillé d'une goutte de larme artificielle. Des larmes artificielles étaient prescrites après chaque injection avec recommandation au patient d'en appliquer toutes les 2h pendant 2 jours. Des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et antibiotiques n'étaient pas prescrits.

2.3 Questionnaires et recueil de données

Les participants à l'étude étaient interrogés à l'aide de deux questionnaires, l'un complété avant l'injection et l'autre à la sortie de la salle des injections. Le questionnaire avant injection incluait une évaluation de l'état psychologique du patient avant l'intervention, l'anamnèse de douleurs lors des injections précédentes ainsi que l'automédication avec des antidouleurs ou des calmants par voie orale. Le questionnaire post injection comprenait une évaluation subjective de la douleur ressentie lors de l'injection.

L'évaluation de l'état psychologique en tant qu'appréhension du patient comprenait quatre éléments: le bien-être global de la personne, l'anxiété, la qualité des informations fournies concernant la procédure et la compréhension du bénéfice des injections. Ces quatre points ont été

gradés sur une échelle de 0 à 10. Cette méthode de gradation nous a été conseillée par le service de soins palliatifs du CHUV (Dre Mazzocato, médecin cheffe). Le système a été inspiré de l'Edmonton Symptom Assessment System (ESAS), une échelle fréquemment utilisée chez les patients souffrant de cancer ou en soins palliatif afin de dépister et de quantifier différents symptômes (16). L'échelle d'évaluation de certains items de notre questionnaire tels que le bien-être et l'anxiété ont été directement tirés de l'ESAS. Les autres éléments tels que les informations concernant l'injection et les bénéfices ne possédaient, à notre connaissance, pas d'échelle d'évaluation. Par conséquent, nous avons décidé d'utiliser le même système de gradation que pour les autres items de l'ESAS (Tableau 1).

Tableau 1. Questionnaire aux patients avant injection

Questions	Échelle
1. A combien évaluez-vous votre bien-être sur une échelle de 0 à 10	0 = je me sens très bien, 10 = je me sens très mal
2. A combien évaluez-vous votre anxiété sur une échelle de 0 à 10	0 = je ne me sens pas anxieux, 10 = je me sens anxieux au maximum
3. A combien évaluez-vous la qualité des informations qu'on vous a fourni concernant l'injection sur une échelle de 0 à 10	0 = la qualité des informations est parfaite, 10 = la qualité des informations est la pire imaginable
4. A combien évaluez-vous votre compréhension du bénéfice de l'injection sur une échelle de 0 à 10	0 = je comprends parfaitement les bénéfices de ces injections, 10 = je ne comprends pas du tout les bénéfices de ces injections
Avez-vous pris des médicaments de type antidouleur ou des calmants avant de venir ?	
A combien évaluez-vous, en moyenne, la douleur au moment de l'injection lors des dernières visites sur une échelle de 0 à 10	0 = aucune douleur, 10 = la pire douleur imaginable

Le critère primaire de résultat de l'étude était la douleur ressentie au moment de l'injection intravitréenne. Celle-ci était évaluée par le participant immédiatement après injection, sur une échelle numérique (Numeric Rating Scale, NRS) de 0 à 10, 0 signifiant aucune douleur et 10 la pire douleur imaginable.

Différentes informations ont également été recueillies auprès du chirurgien effectuant l'injection. Un formulaire comprenant le nom de l'opérateur, le temps écoulé depuis l'application de la première goutte anesthésiante jusqu'au moment de l'injection, la présence ou non d'une hyperémie conjonctivale (hyperémie conjonctivale en 3 grades : hyperémie conjonctivale diffuse, hyperémie épisclérale focale par rapport au quadrant d'injection du jour, hyperémie ciliaire), le désinfectant employé, a été complété pour chaque intervention. Il était également demandé aux opérateurs d'estimer de leur point de vue d'observateur l'anxiété chez le patient juste avant injection.

Divers autres éléments ont finalement été récoltés à partir du dossier médical du patient, notamment les informations démographiques (âge et sexe du patient), les antécédents chirurgicaux oculaire, les allergies connues et une éventuelle utilisation régulière de gouttes analogue des prostaglandines (sont inclus le Travatan®, Duotrav®, Saflutan®, Lumigan®, Xalatan®, Ganfort®) ou autres gouttes oculaires (gouttes lubrifiantes ou autres traitement, excepté gouttes pour le glaucome). Ont également été recueillis les informations concernant l'indication à l'injection (type de maladie oculaire de base), l'agent anti-VEGF employé, le côté injecté, le nombre total d'injection dans le même œil (y compris celle du jour)

A noter que pour tous les patients chez qui les deux yeux ont été injectés le même jour, il a été décidé pour cette étude de prendre en compte uniquement l'œil droit, qui est l'œil généralement injecté en premier.

2.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel « R version 3.1.3 ».

Pour les statistiques descriptives, les variables continues ont été exprimées en moyennes avec déviations standards (moyenne \pm DS). Pour certains éléments, la médiane a également été donnée. Les variables de catégorie ont été exprimées en nombre absolu et en pourcentage.

Afin d'évaluer le lien entre un facteur donné et le degré de douleur ressenti, une analyse univariée a été réalisée. Une analyse de variance de modèle linéaire a été utilisée pour étudier tous les facteurs. Lorsque les résultats ont été statistiquement significatifs après cette première analyse, les paramètres en question ont été inclus dans le modèle d'analyse multivariée. Une valeur P de $< 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative et une valeur P entre 0.05 et 0.1 comme étant à la limite de la significativité.

3 Résultats

3.1 Analyse descriptive

Entre début janvier et fin juin 2016, 232 patients ont accepté de participer à l'étude. Quatre sujets ont été exclus, 2 en raison d'une corticothérapie systémique, 1 bénéficiant d'un traitement par morphine et 1 personne ayant finalement reçu un traitement par Ozurdex®. Au total, 228 yeux de 228 patients ont été inclus dans l'analyse finale de l'étude, dont 132 femmes (58%) et 96 hommes (42%). Les participants avaient une moyenne d'âge de 75 ans \pm 11 (range 37-94 ans).

La présence de douleur durant l'injection intravitréenne concernait 132 participants (57.9%). Chez 11 personnes (4.8%), le niveau de douleur était évalué à 6 ou plus sur l'échelle numérique. La distribution de l'intensité de la douleur ressentie est montrée dans la Figure 1. De manière générale, la douleur au moment de l'injection était faible avec une moyenne de 1.7 (\pm 2.0) et une médiane de 1. Ils ont été 126 (55.3%) à ressentir de l'anxiété avant l'injection. 30 (13.2%) personnes l'évaluaient à 6 ou plus sur l'échelle numérique (Figure 2). La moyenne d'anxiété ressentie était de 2.2 (\pm 2.8) avec une médiane à 1.

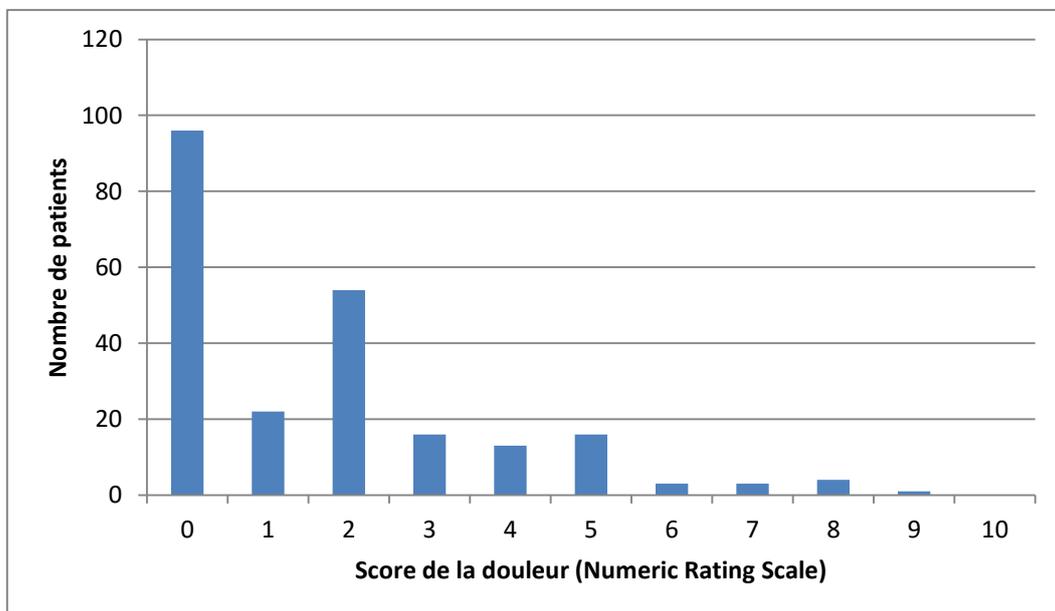


Figure 1. Incidence de la douleur peropératoire lors de l'injection intravitréenne.

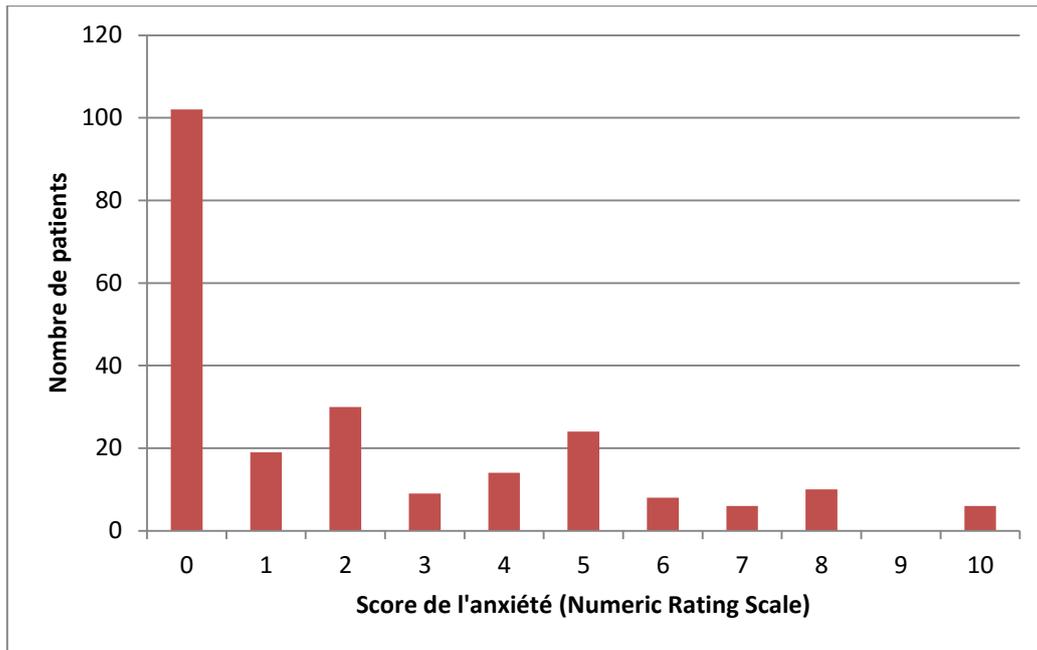


Figure 2. Incidence de l'anxiété avant l'injection intravitréenne.

Le Tableau 2 résume les caractéristiques des participants tout en incluant les paramètres à risque d'influencer la douleur qui ont été étudiés. Y sont notamment détaillées les réponses aux questionnaires, les informations concernant l'injection du jour, et les données cliniques recueillis dans les dossiers médicaux.

Tableau 2. Caractéristiques descriptives des paramètres étudiés ainsi que la douleur peropératoire moyenne (NRS) correspondant au paramètre. Les données manquantes, lorsqu'il y en avait, ont également été mentionnées.

Variables	Caractéristiques descriptifs	Degré de douleur (moyenne, DS)
Données démographiques		
Age	Moyenne 75 (\pm 11.1)	
Sexe (H/F)	Homme, $n = 96$ (42%)	Moy = 1.479 DS = 1.782
	Femme, $n = 132$ (58%)	Moy = 1.865 DS = 2.145
Réponses aux questionnaires		
Bien-être	Moyenne 2.3 (\pm 2.1) Médiane 2	
Anxiété	Moyenne 2.2 (\pm 2.8) Médiane 1	
Qualité des informations	Moyenne 1.6 (\pm 2.1) Médiane 1	
Compréhension des bénéfices	Moyenne 1.1 (\pm 2.2) Médiane 0	
Douleur lors des injections précédentes	Moyenne 2.4 (\pm 2.5) Médiane 2	
Prise d'antidouleurs	Oui, $n = 33$ (14.5%)	Moy = 1.848 DS = 2.266
	Non, $n = 194$ (85.1%)	Moy = 1.687 DS = 1.966
	Manquant, $n = 1$ (0.4%)	
Prise de calmants	Oui, $n = 13$ (5.7%)	Moy = 2.500 DS = 1.679
	Non, $n = 215$ (94.3%)	Moy = 1.667 DS = 2.019

Données concernant l'injection			
Désinfectant	Povidone iodine, <i>n</i> = 208 (91.2%)	Moy = 1.656	DS = 1.975
	Chlor. gluconate, <i>n</i> = 19 (8.3%)	Moy = 2.053	DS = 2.272
	Manquant, <i>n</i> = 1 (0.4%)		
Hyperémie de la conjonctive	Oui, <i>n</i> = 90 (39.5%)	Moy = 1.593	DS = 2.016
	Non, <i>n</i> = 136 (59.6%)	Moy = 1.750	DS = 1.999
	Manquant, <i>n</i> = 2 (0.9%)		
Durée entre application des gouttes anesthésiantes-injection (min)	Moyenne 19.6 (± 9.9) (périmètre 3-74)		
Données cliniques du dossier médical			
Nombre total d'injection	Moyenne 29 (±25) (périmètre 0-106)		
ATCD chirurgicaux oculaire	Oui, <i>n</i> = 105 (46.1%)	Moy = 1.724	DS = 2.164
	Non, <i>n</i> = 123 (53.9%)	Moy = 1.686	DS = 1.871
Allergie (médicaments ou autre)	Oui, <i>n</i> = 61 (26.8%)	Moy = 1.770	DS = 2.355
	Non, <i>n</i> = 167 (73.2%)	Moy = 1.679	DS = 1.871
Substance injectée	Ranibizumab, <i>n</i> = 132 (57.9%)	Moy = 1.932	DS = 2.148
	Aflibercept, <i>n</i> = 85 (37.3%)	Moy = 1.372	DS = 1.763
	Bevacizumab, <i>n</i> = 2 (0.9%)	Moy = 1.000	DS = 1.414
	Manquant, <i>n</i> = 9 (3.9%)		
Indication à l'injection	DMLA, <i>n</i> = 156 (68.4%)	Moy = 1.726	DS = 2.046
	OVCR, <i>n</i> = 40 (17.5%)	Moy = 1.525	DS = 1.502
	OMD, <i>n</i> = 10 (4.4%)	Moy = 2.200	DS = 3.120
	Autres causes, <i>n</i> = 11 (4.8%)	Moy = 1.636	DS = 2.248
	Manquant, <i>n</i> = 11 (4.8%)		
Œil injecté	Œil gauche, <i>n</i> = 107 (46.9%)	Moy = 1.670	DS = 2.081
	Œil droit, <i>n</i> = 113 (49.6%)	Moy = 1.750	DS = 1.942
	Manquant, <i>n</i> = 8 (3.5%)		
Utilisation de gouttes oculaires	Oui, <i>n</i> = 69 (30,26%)	Moy = 2.190	DS = 2.520
	Non, <i>n</i> = 159 (69,73%)	Moy = 1.593	DS = 1.862
Utilisation de gouttes analogues des prostaglandines	Oui, <i>n</i> = 29 (12.7%)	Moy = 1.433	DS = 1.906
	Non, <i>n</i> = 199 (87.3%)	Moy = 1.744	DS = 2.023

Moy = moyenne

DS = déviation standard

DMLA = dégénérescence maculaire liée à l'âge

OVCR = occlusion de la veine centrale rétinienne

OMD = œdème maculaire diabétique

Lorsqu'ils ont été interrogés sur leur ressenti lors des injections précédentes, les participants ont décrit une douleur moyenne de 2.4 (± 2.5) avec une médiane à 2. En moyenne, les patients ont reçu au total 29 injections (± 25) dans le même œil. Le nombre d'injection variait entre 1 (personnes expérimentant pour la première fois une injection dans l'œil déterminé) et 106 injections. Parmi les indications à une injection intravitréenne figuraient 156 dégénérescences maculaires liées à l'âge (69%), 40 thromboses veineuses rétinienne (18%), 10 œdèmes maculaires diabétiques (4%), ainsi que 11 cas de causes plus rares (5%) telles que les télangiectasies maculaires (MACTEL), les néovascularisations choroïdales myopiques ou inflammatoires (CNV), ou encore la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC).

3.2 Analyse uni- et multivariée

Les résultats des analyses uni- et multivariées de corrélation entre les différents paramètres étudiés et le degré de douleur durant l'injection sont décrits dans le Tableau 3. Après l'analyse univariée, la douleur lors des précédentes injections, l'anxiété, l'hyperémie conjonctivale diffuse sont des éléments ayant montré une corrélation positive significative avec la douleur ($p = 0.000$; 0.0001 ; 0.076 respectivement). L'utilisation régulière de gouttes oculaires a démontré un résultat à la limite de la significativité ($p = 0.082$). La qualité des informations a, quant à elle, montré une corrélation négative significative avec la douleur ($p = 0.012$). Ces cinq éléments ont été inclus dans l'analyse multivariée.

Le modèle final après analyse multivariée indique que seuls l'anxiété et le degré de douleur ressentie lors des précédentes injections jouent un rôle significatif dans l'intensité de la douleur peropératoire. Plus la personne était anxieuse avant l'injection, plus la douleur ressentie durant l'injection était élevée ($p < 0.001$) (Figure 3). Plus la douleur lors des dernières injections était forte, plus la personne avait tendance à ressentir une douleur importante lors de l'injection du jour ($p = 0.0002$). L'utilisation de gouttes oculaires donne un résultat qui tend vers la significativité ($p = 0.087$). Les patients utilisant régulièrement des gouttes décrivaient une douleur peropératoire plus importante par rapport ceux qui n'en utilisent pas. Par ailleurs, il a également été observé que le chirurgien appréciait souvent correctement l'anxiété du patient (corrélation entre l'anxiété auto-évaluée par le patient et l'anxiété estimée par le chirurgien juste avant l'injection) (Figure 4).

Tableau 3. Relation entre le degré de douleur ressentie durant l'injection et les différents paramètres étudiés (caractéristiques du patient, allergies, médication, utilisation de gouttes oculaires, bien-être et appréhension, injections précédentes, injection actuelle et état inflammatoire conjonctival). Lorsque la relation a été assez forte pour donner un résultat statistiquement significatif, le sens de l'influence du paramètre sur la douleur a été indiqué (augmentation ou réduction de la douleur).

	Univariée		Sens du risque	Multivariée	
	Valeur P	P<0.05		Valeur P	P<0.05
Caractéristiques du patient					
Age	0.393	Non			
Sexe	0.1518	Non			
ATCD chirurgies oculaires	0.886	Non			
Allergies					
Allergies médicamenteuses	0.370	Non			
Autres allergies	0.456	Non			
Allergies (médecins et autres)	0.760	Non			
Médicaments					
Prise d'antidouleur	0.6376	Non			
Prise de calmant	0.2622	Non			
Utilisation de gouttes oculaires					
Gouttes oculaires	0.082	Limite	Augmente	0.087	Non
Gouttes prostaglandines	0.880	Non			
État psychologique et bien-être avant injection					
Anxiété	0.0001	Oui	Augmente	0.000	Oui
Bien être global	0.105	Non			
Qualité des informations	0.012	Oui	Diminue	0.148	Non
Compréhension des bénéfices	0.980	Non			
Injections précédentes					
Nombre total d'injections	0.535	Non			
Douleur précédentes injections	0.000	Oui	Augmente	0.0002	Oui
Injection actuelle					
Œil injecté	0.6672	Non			
Indication à l'injection	0.9154	Non			
Durée gouttes anesth-injection	0.123	Non			
Désinfectant utilisé	0.1836	Non			
Substance injectée	0.231	Non			
Hyperémie de la conjonctive					
Hyperémie conjonctivale diffuse	0.076	Oui	Augmente	0.406	Non
Hyperémie épisclérale focale	0.272	Non			
Hyperémie ciliaire	0.583	Non			

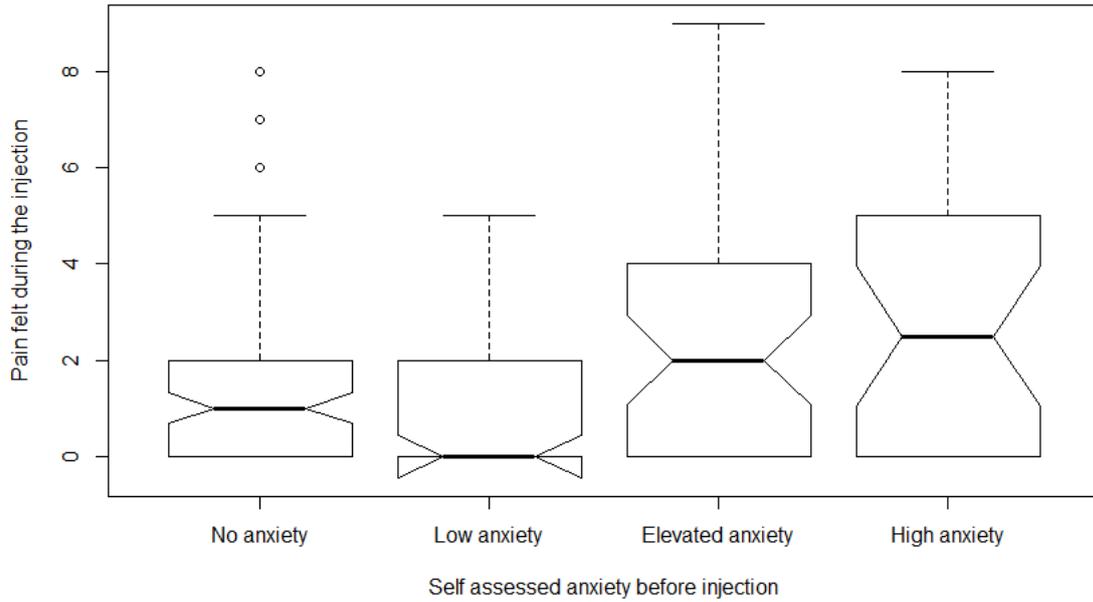


Figure 3. Relation entre le degré d’anxiété avant injection et la douleur ressentie durant l’injection. Le degré d’anxiété a été catégorisé en 4 groupes: pas d’anxiété = évaluation de 0; faible anxiété = évaluation de 1, 2; anxiété augmentée = évaluation de 3, 4, 5; anxiété importante = évaluation de 6, 7, 8, 9, 10. Les groupes avec “anxiété augmentée” et “anxiété importante” ont ressenti une douleur peropératoire significativement plus élevée que le groupe avec “faible anxiété” ($p = 0.002$ et $p = 0.0002$ respectivement).

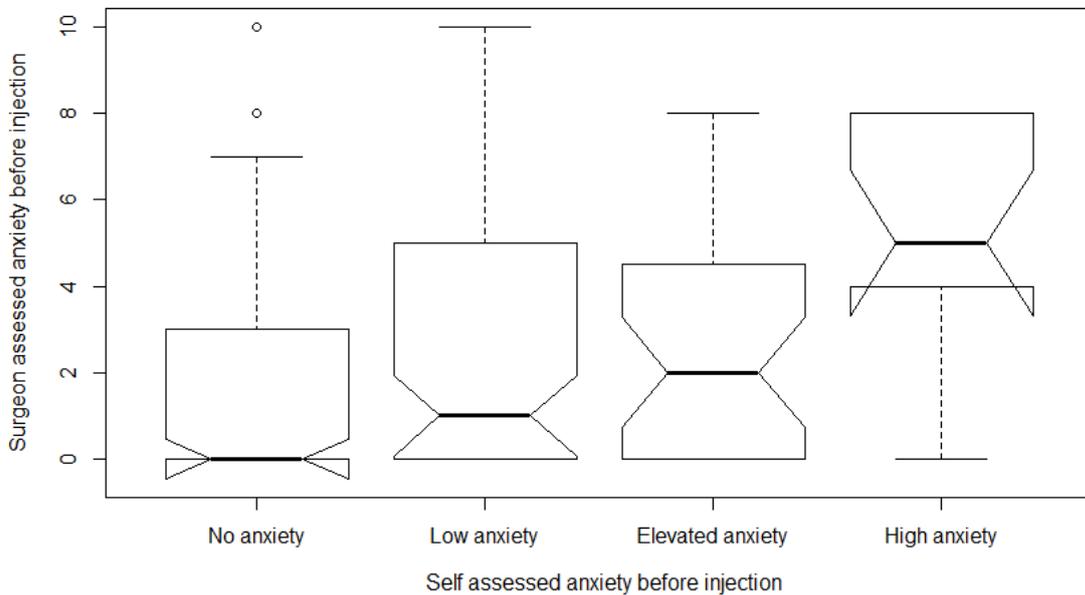


Figure 4. Relation entre l’anxiété avant injection évaluée par le patient lui-même et l’anxiété évaluée par le chirurgien. Le degré d’anxiété auto-évaluée par le patient a été catégorisé en 4 groupes (voir légende Figure 3). Les membres du groupe avec une « anxiété auto-évaluée importante » sont perçus par le chirurgien comme étant significativement plus anxieux que ceux des groupes « anxiété augmentée » et « faible anxiété » ($p = 0.002$ et $p = 0.001$ respectivement).

4 Discussion

Selon l'Association internationale pour l'étude de la douleur, « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». Il s'agit d'une sensation subjective qui est non seulement sujette à des variations interindividuelles et circonstancielles mais qui dépend également de multiples autres facteurs. Une étude précédente traitant de la douleur lors des injections intravitréennes avait mis en évidence l'influence de facteurs tels que le sexe, l'âge, et l'amélioration de la vision au fil des injections sur la douleur. Les femmes, les personnes âgées > 65 ans et une meilleure vision au fil des injections semblaient être des éléments corrélés avec un taux de douleur plus faible durant l'intervention. Dans cette même étude, l'auteur avait également constaté une réduction de la perception douloureuse au fil des injections (8). Une autre recherche a récemment mis en avant le lien entre l'anxiété préopératoire et la douleur au moment de l'injection, une personne très angoissée ayant tendance à ressentir une peine plus importante (9).

Il était question dans cette étude d'évaluer l'incidence et l'intensité de la douleur peropératoire durant l'injection intravitréenne, ainsi que d'explorer les facteurs pouvant l'influencer. Selon la littérature et notre expérience clinique, la douleur est, en général, de faible intensité et les éléments à risque de l'influencer incluent notamment le sexe, l'âge, l'irritation conjonctivale, le nombre de réinjections du même œil, l'anxiété préopératoire ainsi que l'amélioration de la vision au fil des injections. Cette étude a pu confirmer le rôle de l'anxiété par rapport à la douleur. Elle a également relevé que l'expérience de douleur lors des injections précédentes augmentait le risque de nouvelle sensation de douleur.

4.1 Douleur

Dans cette étude, plus de la moitié des patients ont ressenti une sensation douloureuse lors de l'injection. L'incidence de douleur a donc été relativement importante. Son intensité a été, en revanche, décrite comme étant globalement faible. Ces résultats correspondent à ceux des études précédentes (5,8,17,18). Néanmoins, presque 5% des participants se sont plaints d'une douleur plus intense. Ce chiffre est non-négligeable au vu du très grand nombre de patients recevant ce traitement et ce, de manière répétitif et chronique.

Ces résultats ont donc une double importance. Ils peuvent, en effet, rassurer les patients du fait que la douleur est en général dérisoire, voire même parfois inexistante, mais ils démontrent également que l'absence de douleur ne peut pas être garantie. C'est pourquoi il est important de continuer à rechercher des moyens pour minimiser cet inconvénient, notamment pour les personnes ayant plus de mal à le tolérer.

4.2 Anxiété et autres facteurs psychologiques

L'état psychologique d'un patient avant injection est un élément primordial dans l'exploration des facteurs à risque d'influencer la douleur. En effet, deux récentes études ont montré un lien significatif entre l'anxiété préopératoire et la douleur ressentie au moment de l'injection : une forte anxiété aurait tendance à provoquer une douleur plus importante (9,19).

Dans cette étude, l'évaluation de l'état psychologique comprenait quatre éléments : l'anxiété et le bien-être global avant l'injection, la qualité des informations données concernant la procédure et la compréhension du bénéfice des injections. Globalement, les sujets ont rapporté un faible niveau d'appréhension avant l'intervention. Confirmant les données des études précédentes, le niveau d'anxiété avant l'injection a été l'élément le plus significativement corrélé à la douleur. La qualité des informations données présentait un résultat prometteur après analyse univariée, mais a perdu de sa significativité après analyse multivariée, potentiellement en raison d'une association avec l'anxiété ressentie. Les autres éléments de l'évaluation psychologique n'ont pas montré d'influence significative sur la douleur lors de l'injection.

Le lien entre angoisse préopératoire et douleur est un élément cliniquement très important puisqu'en suivant cette logique, une réduction de l'anxiété conduirait possiblement à une diminution de la douleur. Une prise en charge axée sur une bonne communication avec le patient et un bon soutien psychologique mènerait potentiellement à la réduction d'une part de l'anxiété. D'autres pistes explorables seraient la réduction de l'angoisse par des moyens pharmacologiques ou encore le développement de méthodes de relaxation. Dans tous les cas, l'impact psychologique sur le ressenti du corps est réel et la recherche de méthodes de réduction de la douleur ne devrait plus se limiter uniquement à des moyens somatiques.

4.3 Douleur lors des précédentes injections

Il est montré dans ce travail qu'une expérience de douleur élevée par le passé peut être corrélée à une douleur plus importante durant l'injection du jour. Plusieurs explications à cela sont possibles et celles-ci peuvent coexister. Tout d'abord, la subjectivité de la douleur et la variabilité entre chaque individu peuvent jouer un rôle dans cette découverte. En effet, une personne avec un faible seuil de douleur pourrait ressentir des douleurs plus intenses par rapport à une personne avec un seuil plus élevé. La première aurait alors plus de chance de revivre de fortes douleurs lors des injections suivantes que la deuxième. Une autre explication possible serait qu'un œil plus irritable ou plus inflammé ait tendance à constamment provoquer une douleur plus importante. Ceci pourrait éventuellement être en lien avec l'hyperémie conjonctivale et l'utilisation régulière de gouttes oculaires, éléments qui seront discutés plus bas au point 4.4. Finalement, il est probable de penser qu'une personne ayant vécu une mauvaise expérience par le passé puisse ressentir une angoisse plus importante avant l'injection, péjorant ainsi sa perception douloureuse. A noter que ce possible lien est suffisamment faible pour que les deux facteurs (douleur lors des précédentes injections et anxiété préopératoire) restent significatifs après analyse multivariée.

La douleur moyenne ressentie lors des dernières injections a été, selon l'évaluation des patients, d'une intensité plus importante que celle ressentie durant l'injection du jour. Il se pourrait que de manière générale le patient soit plus souvent prédisposé à se souvenir de l'injection la plus désagréable et, par conséquent, de mentionner la douleur assimilée à cet épisode lors du questionnaire.

Même s'il est difficile d'interpréter ces résultats en raison d'une évaluation rétrospective de la douleur sur des événements qui se sont déroulés longtemps auparavant, ce paramètre renforce l'idée qu'il est important d'être attentif aux personnes tolérant mal la douleur étant donné qu'elles sont plus à risque de revivre une mauvaise expérience.

4.4 Gouttes oculaires

Il est dévoilé dans cette étude que les personnes utilisant régulièrement des gouttes oculaires (autres que les gouttes pour le glaucome) avaient tendance à avoir une douleur plus importante lors de l'injection. Il est possible que la nécessité d'un traitement régulier par larmes artificielles ou autres gouttes oculaires soit la signature d'un œil plus sensible ou plus inflammé. Un patient avec un œil plus facilement irritable aura un risque plus important de développer une douleur plus intense lors de l'injection. Il est également connu que divers agents dans la formulation des gouttes oculaires peuvent être plus ou moins irritants pour l'œil. A titre d'exemple, les agents conservateurs peuvent induire une réaction inflammatoire allergique ou chronique, rendant ainsi l'œil plus sensible et partiellement réfractaire aux analgésiques topiques.

Qu'il s'agisse du premier ou deuxième mécanisme, ou des deux, l'association entre gouttes oculaires et douleur perd sa significativité en dessous de $p = 0.05$ mais reste marginalement significatif après analyse multivariée. Cela pourrait principalement s'expliquer par une association avec *la douleur lors des injections précédentes*, en raison d'une situation chronique.

4.5 Hyperémie de la conjonctive

L'évaluation de la rougeur de l'œil, sous forme d'une hyperémie conjonctivale observée par le chirurgien après instillation des gouttes oculaires de préparation chirurgicale, permet d'estimer l'irritabilité et l'inflammation de l'œil. Notre étude a montré, dans l'analyse univariée, une association significative entre l'hyperémie conjonctivale diffuse et la douleur. Le lien a été toutefois perdu après analyse multivariée, peut-être en raison d'une dépendance, voire une expression par la variable de *douleur ressentie lors des injections précédentes*.

4.6 Caractéristiques du patient

Age

Dans cette présente étude, l'âge n'a pas montré de corrélation avec la douleur ressentie durant l'injection. Cela correspond aux résultats de plusieurs autres recherches (5,10,18,21). Fait intéressant, deux études ont, tout de même, montré une intensité de douleur plus faible chez les personnes âgées par rapport à des personnes plus jeunes (8,22).

Sexe

Les résultats n'ont montré aucune différence homme-femme par rapport à la douleur ressentie durant l'injection intravitréenne. Cette conclusion corrobore celles de précédentes études (5,10,21). A noter qu'il existe des tendances différentes parmi les données existantes. En effet, deux études précédentes ont démontré que les femmes supportaient mieux les injections que les hommes avec une perception douloureuse moins importante (8,22). D'autres relèvent, au contraire, une perception douloureuse plus élevée chez les femmes (15,19). La différence culturelle peut être une explication à ces divergences au vu de la diversité des pays d'où proviennent ces études.

Antécédents chirurgicaux oculaires

L'hypothèse qu'un œil précédemment endommagé par une chirurgie pourrait avoir un état inflammatoire chronique plus important et, par conséquent, provoquer chez le patient une douleur plus importante lors de l'injection, n'a pas été confirmée dans notre étude. Les résultats statistiques ne montrent pas de lien entre les antécédents chirurgicaux oculaires et la douleur durant les injections. D'autres travaux précédents ont comparé le degré de douleur chez les patients ayant subi une chirurgie de la cataracte et chez ceux qui n'en n'ont pas eu. Les données ne montraient pas non plus de différence entre les deux catégories (5,18,21).

4.7 Allergies

Chez une personne avec tendance allergique, il était supposé que le risque d'allergie à certaines substances contenues dans les gouttes anesthésiantes ou dans le médicament injecté pouvait être augmenté. L'œil du patient pouvait donc être sujet à un état inflammatoire plus important et provoquer ainsi une douleur plus intense. Dans notre étude, la présence d'une allergie quelconque chez un patient n'a pas donné de différences statistiquement significatives par rapport à la douleur durant l'injection, que l'allergie soit médicamenteuse ou d'une autre origine.

4.8 Médication avant injection

Selon notre hypothèse, une *prise d'antidouleur* par voie orale avant l'intervention pouvait diminuer la douleur durant l'injection. Une *prise de calmant* était également supposée diminuer la perception douloureuse en réduisant l'angoisse des patients. Les résultats n'ont cependant pas confirmé ces hypothèses et n'ont montré aucun lien entre une prise de médicaments avant injection et le degré de douleur ressenti.

Très peu de recherches ont étudié l'influence d'une médication orale préopératoire sur la douleur, qu'elle soit d'utilisation ponctuelle ou régulière. En revanche, certaines se sont penchées sur l'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdien topiques (AINS) tels qu'une instillation de kétorolac 0,5 % ou de bromfénac avant l'injection et ont relevé une efficacité dans la réduction de la douleur peropératoire (22,23).

Les *analogues des prostaglandines* sont des substances pro-inflammatoires notamment en raison de leur rôle de médiateurs de l'inflammation. Il a donc été imaginé qu'une personne appliquant ces gouttes de manière régulière puisse avoir un œil plus inflammé et ressentir ainsi une douleur plus importante lors de l'injection. Cette étude ne montre pas de différence significative dans le degré de douleur entre un patient utilisant des gouttes analogues des prostaglandines et un autre qui n'en utilise pas.

4.9 Nombre d'injection total du même œil

Il a été observé dans une étude précédente que les personnes ayant expérimenté de nombreuses injections ressentaient en moyenne une douleur plus faible que celles ayant vécu peu d'injections (22). Une autre étude avait également relevé une diminution de la douleur au fil des injections (entre l'injection 1 et la 5). L'auteur attribuait cela à une éventuelle désensibilisation ou à une meilleure connaissance de la procédure après plusieurs injections, permettant ainsi au patient d'avoir une meilleure préparation mentale et de mieux supporter la douleur (8). Les résultats de notre étude n'ont cependant pas démontré un tel lien. Il est probable qu'un tel decrescendo de l'intensité douloureuse soit particulièrement visible durant les premières injections, c'est-à-dire lorsque le patient débute pour les premières fois le traitement, et qu'il le soit moins après une dizaine d'injections. Dans le cas de la présente étude, il n'a pas été possible d'évaluer uniquement les premières expériences d'injection des patients en raison du faible nombre de personnes débutant nouvellement ce traitement.

4.10 Injection actuelle

Tout en étant en accord avec nos hypothèses de base, il n'y a aucune relation statistiquement significative entre la douleur et les éléments suivant : *le côté injecté, le diagnostic de base indiquant l'injection, le désinfectant employé et la substance injectée lors de l'intervention.*

Ces données correspondent à celles de plusieurs autres études (5,8,10,22).

Concernant *la durée entre l'application de la première goutte anesthésiante et le moment de l'injection*, il était supposé qu'une durée trop courte pouvait augmenter la douleur, l'anesthésie n'ayant pas eu le temps d'agir. Dans notre étude, en suivant la procédure habituelle et le protocole de l'hôpital, cette durée était en moyenne d'environ 20 minutes et variait entre 3 et 74 minutes. Dans cet intervalle étudié, aucune influence significative sur la douleur n'a été trouvée.

4.11 Forces et limites de l'étude

Une des forces de cette étude est sa méthodologie prospective et systématique permettant un recueil de données rapide et ciblé. De plus, hormis les rares personnes correspondant aux critères d'exclusion, les patients n'ont pas été sélectionnés et tous ont eu la possibilité de participer, ce qui réduit le risque d'un biais de sélection. La taille de la cohorte avec un nombre intéressant de participants pour une analyse exploratoire des facteurs à risque d'influencer la douleur représente également un point fort du travail.

Certaines limites doivent néanmoins être discutées. Tout d'abord, le nombre de participants inclus n'est pas suffisant pour révéler des facteurs associés peu fréquents. Les données manquantes ont également porté préjudice à l'étude en réduisant la quantité d'informations disponibles pour l'analyse. Finalement, la douleur reste un facteur difficilement mesurable en raison de sa subjectivité et des différences interindividuelles. Ainsi, son évaluation garde un certain degré d'imprécision malgré une échelle de la douleur standardisée.

5 Conclusion

La douleur intra-opératoire lors des injections intravitréennes d'anti-VEGF est un inconvénient fréquemment rapportée par les patients, et ce, malgré une anesthésie topique adéquate. Elle est, cependant, habituellement faible et n'est que rarement d'une intensité importante. Cette étude a pu montrer une association significative entre la douleur et le degré d'anxiété préopératoire, évaluée par le patient lui-même. Par ailleurs, ce degré d'anxiété est, en général, correctement observé par le chirurgien. Une expérience douloureuse lors des injections précédentes est un facteur indépendant supplémentaire pouvant influencer l'intensité de la douleur. L'analyse multivariée n'a pas confirmé d'autres facteurs potentiellement associés.

Ces résultats indiquent que des moyens supplémentaires peuvent être mis en place afin de minimiser la douleur pendant les injections. Ainsi, une attention singulière doit être portée aux patients anxieux ainsi qu'à ceux ayant vécu une mauvaise expérience lors des injections précédentes. Les outils à disposition incluent une délicatesse et considération particulière lors de l'application des gouttes anesthésiantes, une ambiance calme et rassurante pour le patient, une bonne communication entre médecin-chirurgien et patient, et éventuellement des médicaments adjuvants relaxants. Néanmoins, même si ces moyens paraissent raisonnables et prometteurs, leur efficacité devra être démontrée dans des études ultérieures, surtout en ce qui concerne la prescription de médicaments adjuvants.

6 Références

1. Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina Phila Pa.* août 2009;29(7):875-912.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 5 oct 2006;355(14):1419-31.
3. Campochiaro PA, Hafiz G, Channa R, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, et al. Antagonism of vascular endothelial growth factor for macular edema caused by retinal vein occlusions: two-year outcomes. *Ophthalmology.* déc 2010;117(12):2387-2394-5.
4. Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina Phila Pa.* déc 2006;26(9):1006-13.
5. Moisseiev E, Regenbogen M, Bartfeld Y, Barak A. Evaluation of pain in intravitreal bevacizumab injections. *Curr Eye Res.* sept 2012;37(9):813-7.
6. Logoz F, Mottet Y, Alfani E, Behar-Cohen F, Lanci A, Andrey J-L. Rapport annuel 2013, Fondation Asile des aveugles. Fondation Asile des aveugles; 2014.
7. Senra H, Ali Z, Balaskas K, Aslam T. Psychological impact of anti-VEGF treatments for wet macular degeneration-a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 4 juin 2016;
8. Rifkin L, Schaal S. Factors affecting patients' pain intensity during in office intravitreal injection procedure. *Retina Phila Pa.* avr 2012;32(4):696-700.
9. Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet AY, Cohen P, Geffen N, Mimouni M. Anxiety levels and perceived pain intensity during intravitreal injections. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mars 2016;94(2):203-4.
10. Sanabria MR, Montero JA, Losada MV, Fernández-Muñoz M, Galindo A, Fernández I, et al. Ocular pain after intravitreal injection. *Curr Eye Res.* févr 2013;38(2):278-82.
11. Blaha GR, Tilton EP, Barouch FC, Marx JL. Randomized trial of anesthetic methods for intravitreal injections. *Retina Phila Pa.* mars 2011;31(3):535-9.
12. Yau GL, Jackman CS, Hooper PL, Sheidow TG. Intravitreal injection anesthesia--comparison of different topical agents: a prospective randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol.* févr 2011;151(2):333-337.e2.
13. Gambrell J, Schaal S. Topical anesthesia for intravitreal injection. *Expert Opin Drug Deliv.* juill 2012;9(7):731-3.
14. Güler M, Bilgin B, Çapkın M, Şimşek A, Bilak Ş. Assessment of patient pain experience during intravitreal 27-gauge bevacizumab and 30-gauge ranibizumab injection. *Korean J Ophthalmol KJO.* juin 2015;29(3):190-4.
15. Haas P, Falkner-Radler C, Wimpissinger B, Malina M, Binder S. Needle size in intravitreal injections - pain evaluation of a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mars 2016;94(2):198-202.

16. Nikolaichuk C, Watanabe S, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System: a 15-year retrospective review of validation studies (1991--2006). *Palliat Med.* mars 2008;22(2):111-22.
17. Knecht PB, Michels S, Sturm V, Bosch MM, Menke MN. Tunnelled versus straight intravitreal injection: intraocular pressure changes, vitreous reflux, and patient discomfort. *Retina Phila Pa.* sept 2009;29(8):1175-81.
18. Rodrigues EB, Grumann A, Penha FM, Shiroma H, Rossi E, Meyer CH, et al. Effect of needle type and injection technique on pain level and vitreal reflux in intravitreal injection. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* avr 2011;27(2):197-203.
19. van Asten F, van Middendorp H, Verkerk S, Breukink MB, Lomme RMLM, Hoyng CB, et al. ARE INTRAVITREAL INJECTIONS WITH ULTRATHIN 33-G NEEDLES LESS PAINFUL THAN THE COMMONLY USED 30-G NEEDLES? *Retina Phila Pa.* sept 2015;35(9):1778-85.
20. Granot M, Ferber SG. The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. *Clin J Pain.* oct 2005;21(5):439-45.
21. Massamba N, Elluard M, Agoune W, Guyader V, Ingram A, Pasquier B, et al. Assessment of ocular pain following ranibizumab intravitreal injection. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mai 2015;93(3):e231-232.
22. Georgakopoulos CD, Tsapardoni F, Makri OE. EFFECT OF BROMFENAC ON PAIN RELATED TO INTRAVITREAL INJECTIONS: A Randomized Crossover Study. *Retina Phila Pa.* 20 juill 2016;
23. Georgakopoulos CD, Vasilakis PT, Makri OE, Beredima E, Pharmakakis NM. Effect of ketorolac 0.5% drops on patients' pain perception during intravitreal injection procedure. *J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther.* oct 2012;28(5):455-8.

7 Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier Dr. Irmela Mantel pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur cette étude, pour sa disponibilité, ses précieux conseils ainsi que son soutien tout au long de ce travail.

J'aimerais également remercier Dr. Filippo Fabro pour son aide inestimable et sans qui je n'aurais pas pu mener à bien cette étude.

Mes remerciements vont également à Sakina Ezziat pour son aide dans l'analyse statistique, sa disponibilité et ses précieuses informations ainsi qu'à Ciara Bergin.

Un grand merci à Dr. Aude Ambresin et Dr. Claudia Mazzocato pour leurs conseils et leur sens critique.

Et finalement, je remercie René Du pour la relecture et correction du manuscrit.