



Prise en charge de l'œdème maculaire dans l'OVR et l'uvéïte

Ce symposium organisé par le laboratoire Allergan et présidé par les Pr Massin et Souied avait pour objectif de faire le point sur les connaissances actuelles en matière d'œdème maculaire, que ce soit dans les occlusions veineuses rétiniennes, les uvéïtes ou le diabète.

De nombreuses équipes se sont intéressées à l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone dans ces indications et les principaux résultats y ont été présentés.

Mode d'action des corticostéroïdes dans l'œdème maculaire

D'après la communication du Pr C. Creuzot-Garcher

Pour comprendre le mécanisme d'action des corticoïdes dans des pathologies aussi variées que les occlusions veineuses rétiniennes, la maculopathie diabétique, les uvéïtes, voire la DMLA, il faut considérer l'existence d'une composante inflammatoire précoce dans tous les œdèmes maculaires. La libération de nombreux médiateurs de l'inflammation (IL-6, IL-8, MCP-1, ICAM-1, VEGF) vont altérer la barrière hémato-rétinienne, primer l'apparition de l'œdème maculaire, mais aussi entraîner un dysfonctionnement des cellules de Müller responsables du drainage des fluides rétiniens, et enfin une activation des cellules de la microglie altérant les photo-

récepteurs par libération de cytotoxines. Les corticostéroïdes vont faire diminuer la concentration en médiateurs inflammatoires, permettant alors le rétablissement de la barrière hémato-rétinienne, la reprise du drainage des fluides par les cellules de Müller et la régulation de l'activité de la microglie (figure 1). Ils vont également agir sur la composante angiogénique par inhibition de la synthèse de VEGF. Par ailleurs, les corticostéroïdes présentent des différences sur de nombreuses propriétés physicochimiques : puissance anti-inflammatoire, hydrosolubilité, toxicité rétinienne, effet sur la voie trabéculaire, etc. La dexaméthasone est un des corticoïdes les plus puissants, ayant une composante anti-angiogénique pour de faibles concentrations, et se fixant le moins au réseau trabéculaire.

Les autres communications du sym-

posium ont pour objet l'évaluation de l'implant intravitréen de dexaméthasone dans les indications citées précédemment.

Efficacité et tolérance des corticostéroïdes dans les OVR : données cliniques

D'après la communication du Dr S. Nghiem-Buffer

L'implant intravitréen de dexaméthasone est un traitement validé de l'œdème maculaire dans l'occlusion veineuse rétinienne (OVR), ayant l'AMM depuis 2011. Son efficacité a été prouvée dans l'étude GENEVA, qui a retrouvé un pic d'efficacité deux mois après l'injection, avec un gain supérieur à 15 lettres chez 29,3% des patients, reproductible après une deuxième injection. En termes de tolérance, on a observé une augmentation de la pression intraoculaire au-delà de 25mmHg chez 16% des patients, avec un pic de fréquence deux mois après l'injection, reproductible à la deuxième injection. Ces hypertonies ont cependant été transitoires et bien contrôlées par collyres hypotonisants, la chirurgie n'ayant concerné que 1,7% des patients. De nombreuses autres études cliniques récentes [1-6] se sont intéressées à l'utilisation de l'Ozurdex® dans le traitement des œdèmes maculaires dans les OVR. On observe un gain de plus de 15 lettres chez 30 à 50% des patients au pic d'efficacité, avec de meilleurs résultats chez les patients naïfs. L'effet persiste chez 20 à 40% des patients à 12 mois. La mise sous collyres hypotonisants a été nécessaire chez 16 à 28% des patients selon les études. La synthèse des données cliniques récentes montre donc des résultats cohérents avec ceux de GENEVA en termes de réponses anatomique et fonctionnelle, ainsi que de tolérance. En revanche, le délai de

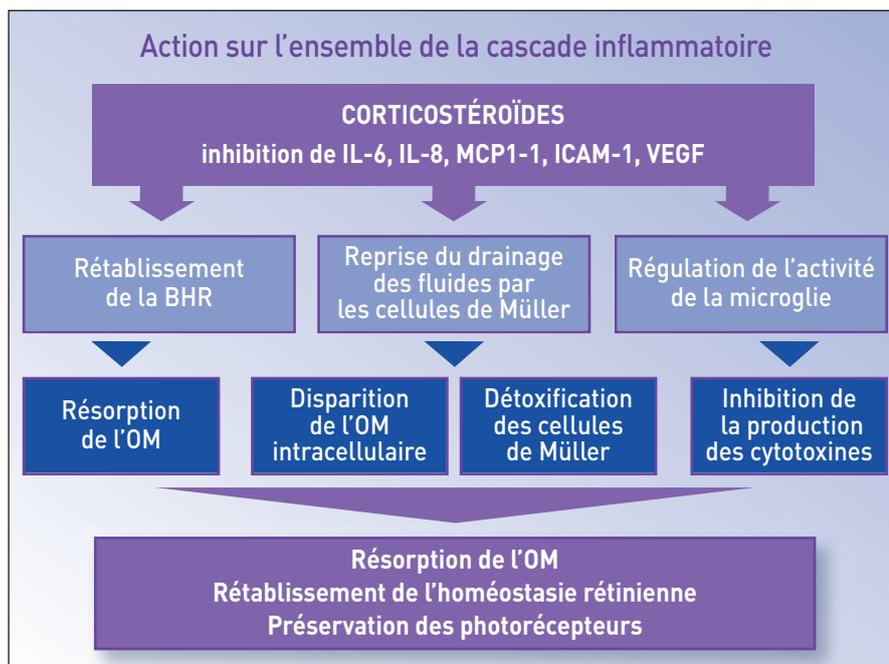


Figure 1. Mode d'action des corticoïdes dans le traitement de l'œdème maculaire.

récidive apparaît plus court que dans GENEVA et souligne l'intérêt d'une surveillance entre le 4^e et le 6^e mois après l'injection. Le traitement précoce par corticostéroïdes de l'œdème maculaire des OVR semble par ailleurs améliorer le gain visuel.

Études observationnelles à long terme dans les OVR

D'après la communication des Drs D. Sayag et B. Wolff

L'étude PARIS-NICE est une étude rétrospective observationnelle de l'efficacité et de la tolérance de l'Ozurdex® dans le traitement de patients naïfs atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVR, avec une durée de suivi supérieure à un an. Un des résultats principaux est que 40% des 71 patients de l'étude n'ont eu besoin que d'une seule injection sur deux ans. Pour les autres, le délai moyen de réinjection a été de sept mois, ce que les auteurs considèrent comme des délais longs comparés aux pratiques actuelles (environ 4-5 mois). Ils soulignent également une différence entre les occlusions de veine centrale (OVCR) et les occlusions de branche (OBVR), ces dernières ayant tendance à être réinjectées plus tardivement. La meilleure acuité visuelle (AV) corrigée a été stabilisée à un an chez 90% des patients et à deux ans chez 75% d'entre eux. En revanche, le gain d'AV supérieur à 15 lettres observé chez 33% des patients à 3 mois ne semble pas se maintenir dans la durée puisque seulement 3% des patients répondent à ce critère après 15 mois. Le temps entre l'apparition de l'œdème et la première injection semble avoir un impact sur le nombre de traitements requis pour l'amélioration : chez les 40% de patients n'ayant eu qu'une injection, le délai avant traitement était de 10 semaines, alors que pour les 19% ayant eu besoin de trois injections, le temps écoulé avant la première était de 24 semaines en moyenne. En termes de tolérance, on a observé 10% d'augmentation de PIO au-delà de 25 mmHg, et aucun cas de chirurgie filtrante.

L'étude CERK-OVR est une étude ob-

servationnelle sur un an d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'Ozurdex® chez 26 patients naïfs atteints d'OBVR ou d'OVCR. Le délai moyen entre le diagnostic et la première injection était court (23 jours en moyenne), ce qui semble confirmer l'hypothèse selon laquelle un traitement précoce donne de meilleurs résultats en termes d'AV puisque le gain moyen à 12 mois était de 15 lettres dans les OBVR et 14 lettres dans les OVCR. Chez les quatre patients atteints d'OVCR ayant un délai de prise en charge supérieur à un mois, le gain d'AV n'était que de 5 lettres. Les résultats anatomiques sont également concordants, avec une diminution de l'épaisseur maculaire à 12 mois de 346 microns en moyenne. Le nombre moyen d'injections était de 2,25, avec un intervalle entre deux injections de 4,7 mois. 30% des patients n'ont eu besoin que d'une seule injection, 50% en ont reçu trois.

Concernant la tolérance, les résultats sont en accord avec ceux des études antérieures, avec 15% d'élévation de la PIO de plus de 10 mmHg, principalement autour du deuxième mois, sans recours nécessaire à la chirurgie.

Traitement et protocole de retraitement de l'œdème maculaire des OVR

D'après la communication du Pr L. Kodjikian

Trois molécules ont l'AMM dans le traitement de l'œdème maculaire des OVR : l'implant de dexaméthasone, le ranibizumab et l'aflibercept (uniquement dans l'OVCR). On peut établir un algorithme de prise en charge de l'œdème maculaire précoce dans l'OVR (figure 2) : en cas d'AV inférieure ou égale à 3/10, on traitera d'emblée par ranibizumab ou par Ozurdex®. Si l'AV initiale est supérieure à 3/10, l'attitude préconisée est de réévaluer le patient à J15-J30 et à ne traiter que si l'AV reste inférieure à 7/10. En cas d'ischémie périphérique ou de néovascularisation, il faut réaliser une photocoagulation panrétinienne et y associer un traitement par anti-VEGF en urgence en cas de rubéose irienne.

Deux études sont actuellement en attente de publication concernant la comparaison de l'efficacité de l'implant de dexaméthasone versus ranibizumab. À l'heure actuelle, le choix se base sur le coût, les caractéristiques du patient, les

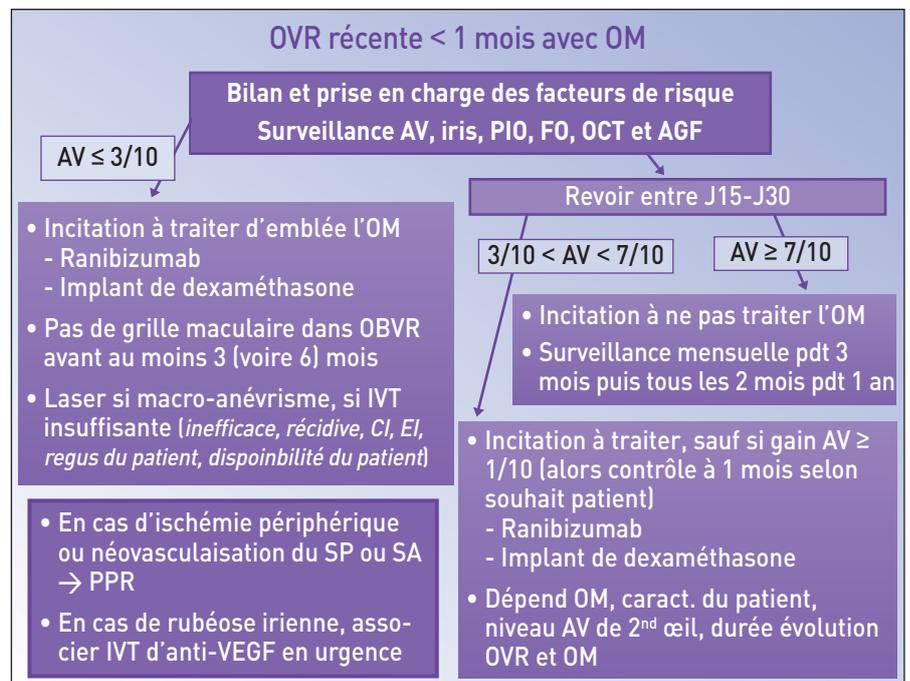


Figure 2. Algorithme de prise en charge de l'œdème maculaire précoce dans les occlusions veineuses rétiniennes. L'évaluation de l'acuité visuelle initiale est le principal critère de décision.

contre-indications, les effets indésirables potentiels et les contraintes de suivi. Chez les patients atteints de glaucome peu évolué bien équilibrés par une monothérapie, l'utilisation d'Ozurdex® est possible, mais contre-indiquée dans les autres cas de glaucome (mal équilibrés et/ou évolués), qui orienteront le choix vers les anti-VEGF. En cas d'antécédent d'hypertonie secondaire à un autre corticoïde, ou bien en cas d'hypertonie sous Ozurdex® bien contrôlée par une monothérapie de collyre hypotonisant, l'implant de dexaméthasone reste utilisable.

Concernant le risque de cataracte, la question se pose essentiellement chez les patients phakes de moins de 50 ans. L'ischémie périphérique et la néovascularisation doivent être surveillées quel que soit le traitement choisi : Ozurdex® ne les prévient pas, alors que le ranibizumab en masque les complications de manière transitoire. Mais la réponse à la question du choix de traitement dans l'œdème maculaire des OVR ne pourra être réellement donnée qu'une fois publiés les résultats d'études comparatives de forte puissance.

Corticostéroïdes et traitement de l'œdème maculaire diabétique

D'après la communication du Pr P. Massin

L'utilisation des corticoïdes dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) repose sur la réduction de l'hyperperméabilité capillaire observée dans le diabète par la restauration des systèmes de jonctions serrées de l'endothélium capillaire, la réduction de synthèse du VEGF et la diminution des facteurs de l'inflammation. L'acétonide de triamcinolone longtemps utilisé dans le traitement de l'OMD avait un effet puissant et rapide sur la diminution de l'épaisseur maculaire, mais le développement de la cataracte était responsable d'une moins bonne efficacité fonctionnelle sur le long terme. Plusieurs études suggèrent une bonne efficacité de la dexaméthasone dans le traitement de l'OMD. L'étude CHAMPLAIN [7] a montré un pic d'efficacité à deux mois avec 30 % des patients

ayant un gain d'AV de 10 lettres ou plus. L'étude de phase III MEAD, dont les résultats définitifs ne sont pas encore connus, a comparé deux doses différentes de dexaméthasone (350 µg et 700 µg) à un groupe contrôle. Elle a inclus 1040 patients répartis en trois groupes. Les premiers résultats publiés montrent un gain d'AV de plus de 15 lettres à trois ans chez 22 % des patients traités par Ozurdex®, au prix de seulement quatre injections. Un dossier de demande d'AMM a été déposé pour l'utilisation de l'Ozurdex® dans l'OMD.

Prise en charge des inflammations non infectieuses du segment postérieur

D'après la communication du Pr B. Bodaghi

L'étude principale ayant démontré l'efficacité de l'Ozurdex® dans l'œdème maculaire des uvéites est l'étude HURON qui a retrouvé d'excellents résultats d'une part sur le haze vitréen et, d'autre part, sur le gain d'AV, avec une persistance de l'effet jusqu'à 26 semaines. Peu d'études ont par la suite évalué l'efficacité, les schémas de traitement et les résultats à long terme de l'utilisation de l'implant de dexaméthasone dans cette indication. L'étude rétrospective menée dans le service d'ophtalmologie de la Pitié-Salpêtrière a permis d'étudier le devenir à un an de 33 patients (43 yeux) atteints d'uvéite non infectieuse compliquée d'œdème maculaire traités par Ozurdex®, en termes d'efficacité, de durée d'action et de tolérance. L'efficacité a été rapportée chez 31 patients (38 yeux) dont 5 (6 yeux) sans récurrence après une seule injection, 12 ayant nécessité deux à quatre injections, et 13 ayant présenté une récurrence avec switch pour une corticothérapie systémique. La durée d'efficacité était en moyenne de six mois. L'étude confirme donc la grande efficacité de l'Ozurdex® dans le traitement des uvéites sur l'œdème maculaire et la hyalite, avec une réapparition de l'œdème à trois mois et de la baisse d'AV à six mois, l'effet étant reproductible à la réinjection.

Une hypertonie supérieure à 25 mmHg a été observée chez environ 30 % des

patients, dont seulement 2 % au-dessus de 35 mmHg, dans tous les cas contrôlée par un traitement hypotonisant topique.

Données bénéfique/risque des IVT répétées

D'après la communication du Pr E. Souied

Alors que le passage systémique de dexaméthasone après injection d'Ozurdex® est considéré comme négligeable, les effets systémiques des anti-VEGF ont quant à eux fait l'objet de plusieurs études [8]. Celles-ci ont tendance à montrer une plus grande incidence d'événements indésirables chez les patients traités par bévacizumab vs ranibizumab, en termes de mortalité, d'infarctus, d'AVC et de saignement. Concernant l'aflibercept, les études montrent une plus grande incidence d'effets indésirables chez les plus de 85 ans avec antécédents cardiovasculaires que chez les patients traités par ranibizumab. Le risque d'endophtalmie est évidemment lié au nombre d'injections, et ce grâce aux protocoles d'asepsie mis en place en France. Les hypertonies cortisoniques ont une incidence différente selon la molécule utilisée, avec une nécessité de mise sous hypotonisants chez 38 % des patients sous Iluvien® contre 24 % sous Ozurdex®. On a observé quelque cas d'hypertonie chronique après injections répétées d'anti-VEGF dont le mécanisme n'est pas encore élucidé. Enfin, une étude controversée rapporte un risque augmenté d'atrophie maculaire après injections d'anti-VEGF, difficilement dissociable de l'histoire naturelle de la DMLA.

Bibliographie

1. Coscas G *et al.* Eur J Ophthalmol. 2014;24(1):1-9.
2. Matonti F *et al.* Acta Ophthalmol. 2013;91(7):e584-6.
3. Bezatis A *et al.* Acta Ophthalmol. 2013;91(5):e340-7.
4. Capone A *et al.* Retina. 2014;34(2):342-51.
5. Joshi L *et al.* Br J Ophthalmol. 2013;97(8):1040-4.
6. Krivosic V *et al.* Acta Ophthalmol. 2014 Mar 15. [Epub ahead of print]
7. Boyer DS *et al.* Retina. 2011;31(5):915-23.
8. Curtis LH *et al.* Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1273-9.

Gilles Martin
La Pitié Salpêtrière