



Huit ans de réflexions... et d'innovations en rétine

Ce symposium organisé par Allergan, avec la participation des professeurs Catherine Creuzot-Garcher, Corinne Dot, Laurent Kodjikian, Frédéric Matonti, Eric Souied et du docteur Vincent Gualino rappelle la place des corticoïdes dans l'arsenal thérapeutique des œdèmes maculaires diabétiques et des occlusions veineuses rétinienne.

Identifiés par Kendall, Reichstein et Hench en 1950, les corticoïdes ont été utilisés en intravitréen pour la première fois en 1975 par Machemer.

Cinq critères pour une action optimale

L'action des corticoïdes doit être abordée selon 5 critères, qui sont intimement liés.

Le mode d'action cellulaire - Les corticoïdes recrutent des leucocytes, agissent sur la régulation de la microglie et sur les cellules gliales de Muller.

Le type de molécule - Trois classes de corticoïdes sont utilisées en ophtalmologie : la dexaméthasone, la triamcinolone acétonide et la fluocinolone acétonide. Bien que de structures chimiques proches, leurs puissances anti-inflammatoires et leurs tolérances sont différentes.

La voie d'administration - Intravitréenne (IVT) ou sous-ténonienne. L'IVT est la voie optimale en terme de biodisponibilité. Une dose 10 fois moindre qu'en sous-ténonienne procure une concentration vitréenne 10 fois plus importante et davantage constante. L'IVT engendre également un moindre passage systémique. La voie supra-choroïdienne reste à évaluer en termes d'efficacité et de tolérance.

La dose et le mode de délivrance (pharmacocinétique) - Délivrée en IVT flash, la demi-vie de la dexaméthasone est de quelques heures. L'implant de dexaméthasone à libération prolongée (Ozurdex) a, lui, une demi-vie de plusieurs mois. Sa distribution dans le temps est biphasique, avec une rupture de la courbe entre 2 et 3 mois. La nécessité de réinjecter s'observe en moyenne à 4 mois. L'implant intravitréen de fluocinolone maintient une concentration efficace lentement décroissante sur 36 mois (mais 25% des patients ont besoin d'une réinjection avant ce délai).

La tolérance - Les 2 principaux effets indésirables rencontrés avec les corticoïdes sont la cataracte et l'hypertonie oculaire. Le risque de développer une cataracte est de 80% à 3 ans après une IVT de fluocinolone, et de 47% après 2 IVT de triamcinolone. Pour Ozurdex, le risque est à évaluer en fonction de l'état du cristallin. L'hypertonie oculaire s'explique par la liaison entre le corticoïde injecté et les récepteurs glucocorticoïdes naturellement présents dans le trabéculum. La sévérité de l'hypertonie dépend de la sensibilité du patient, de la dose et de la classe de corticoïdes utilisés, la dexaméthasone étant la classe thérapeutique la moins hypertonisante. L'hypertonie induite par la dexaméthasone semble totalement réversible, le retour à l'état antérieur étant observé 4 mois après l'injection.

Efficacité des corticoïdes dans l'œdème maculaire diabétique (OMD)

On distingue 2 types d'études cliniques : les études pivots et celles en vraie vie.

Les études pivots évaluent de façon objective une molécule dans un protocole précis en vue de l'obtention d'une AMM. Elles ont un haut niveau de preuve, mais ne s'intéressent qu'au court ou au moyen terme. Les patients sont motivés et sélectionnés selon des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. Les schémas d'injection sont parfois trop lourds pour être respectés en pratique.

Bien que les biais soient inévitables en vraie vie (cohorte moins homogène, données manquantes, rendez-vous non honorés par les patients...), il est nécessaire de compléter les études pivots par des études en conditions réelles. Les résultats sont parfois surprenants. C'est le cas des études en vraie vie sur l'efficacité de l'Ozurdex dans l'OMD, qui ont montré de meilleurs résultats fonction-

nels que ceux observés dans son étude de phase III (MEAD).

Cela s'explique par plusieurs faits :
 - en conditions réelles, les patients sont réinjectés dès la récurrence, contrairement au protocole MEAD dans lequel ils ne pouvaient recevoir une deuxième injection qu'au bout de 6 mois ;
 - les patients naïfs répondent mieux que les autres, or ils étaient absents du protocole MEAD ;
 - en vraie vie, la chirurgie de la cataracte est pratiquée si nécessaire.

L'étude INVICTUS a comparé la meilleure acuité visuelle (AV) corrigée à 6 et à 12 mois entre des patients traités par ranibizumab, aflibercept et dexaméthasone pour un OMD. Aucune différence en termes de gain d'AV n'a été observée entre les 3 molécules, mais moins d'IVT ont été nécessaires avec la dexaméthasone. Une meilleure réponse était notée si le traitement de la maladie et de ses récurrences était intense et précoce, et si le patient était naïf. Aucun effet indésirable grave (endophtalmie, déchirure ou décollement de rétine) n'a été observé.

Le Pr Kodjikian a réalisé une revue de la littérature Pubmed existante au 1^{er} février 2018 dans le traitement de l'OMD. L'analyse de 32 études portant sur les anti-VEGF (6842 yeux) et de 31 sur l'implant de dexaméthasone (1703 yeux), retrouvait un gain moyen d'AV significativement inférieur avec les anti-VEGF (+4,7 lettres vs +9,6). Cela était probablement dû au fait que moins d'injections d'anti-VEGF étaient réalisées en vraie vie que dans les études pivots. Les meilleurs résultats obtenus avec l'Ozurdex n'étaient pas liés à l'AV initiale.

Tous les OMD sont traitables par la dexaméthasone, y compris les œdèmes réfractaires. Un gain variable s'observe même pour les AV initiales faibles.

Malgré les bons résultats de l'Ozurdex dans l'OMD, il faut garder en tête l'arsenal thérapeutique disponible (laser, anti-VEGF, corticoïdes) et savoir changer de stratégie thérapeutique quand cela s'avère nécessaire. En termes d'IVT, 3 types de *switch* sont possibles : dexaméthasone vers anti-VEGF, anti-VEGF vers dexaméthasone, ou anti-VEGF vers un autre anti-VEGF.

Pourquoi switcher d'un anti-VEGF vers un corticoïde ?

On définit la non-réponse fonctionnelle par un gain d'AV de moins de 5 lettres, et la non-réponse anatomique par une réduction de l'épaisseur maculaire centrale de moins de 20%. Un tiers des patients traités pour un OMD sont des non-répondeurs fonctionnels aux anti-VEGF, et ce taux ne varie pas sur la durée. Cela s'explique par la composante anti-inflammatoire des OMD, qui diffère selon les patients.

Le nombre d'IVT d'anti-VEGF reçu n'est pas corrélé à l'efficacité thérapeutique. Au contraire, un traitement retardé sera une perte de chance, car meilleure est l'AV initiale, meilleure sera l'AV finale. Il ne faut donc pas attendre trop longtemps pour *switcher*. La prédictibilité fonctionnelle avec les anti-VEGF semble exister après les 3 à 6 premières injections.

Quand retraiter un OMD par corticoïdes ?

On distingue 3 modèles différents de récurrence :

- la récurrence fonctionnelle, définie par une réduction de l'AV supérieure ou égale à 1 ligne ETDRS (5 lettres) ;
- la récurrence anatomique stricte ou qualitative, définie par la récurrence des kystes intrarétiniens ou du décollement séreux rétinien, avec une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale inférieure à 50 microns ;
- la récurrence anatomique évidente ou quantitative, définie par une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale supérieure ou égale à 50 microns.

La récurrence anatomique stricte précède la récurrence évidente (+10,6 jours) et fonc-

tionnelle (+17,5 jours). Quand la récurrence anatomique apparaît, la récurrence fonctionnelle arrive dans les 15 jours dans 90% des cas.

Il est préférable qu'une deuxième injection d'implant de dexaméthasone n'intervienne pas avant le sixième mois. Après 6 mois, une deuxième injection ne devrait être envisagée que dans le cas d'une réduction de l'AV supérieure ou égale à 5 lettres ETDRS, d'une épaisseur maculaire centrale supérieure ou égale à 275 microns, ou d'un œdème résiduel considéré cliniquement significatif par le praticien. Une réinjection avant 6 mois pourrait être envisagée dans le cas d'une réduction de l'AV supérieure à 10 lettres ETDRS ou d'une augmentation de l'épaisseur maculaire centrale supérieure à 100 microns. De manière générale, l'intervalle moyen entre les injections d'Ozurdex augmente avec le temps.

Corticoïdes et occlusions veineuses rétinienne (OVR)

L'OVR est la deuxième cause de baisse d'AV liée à une pathologie rétinienne vasculaire après le diabète. L'œdème maculaire cystoïde (OMC) en est sa première complication. Son mécanisme physiopathologique implique des protéines pro-inflammatoires et des facteurs proendothéliaux. Deux classes thérapeutiques, anti-VEGF et corticoïdes, sont disponibles en injections IVT pour le traitement de l'OMC de l'OVR.

Parallèlement à la prise en charge médicamenteuse de l'OVR, un bilan complémentaire est à réaliser. Une OVCR nécessitera une NFS et un bilan cardiovasculaire : holter tensionnel, ECG, ETT, recherche d'un syndrome d'apnées du sommeil. Pour une OBVR, on pourra se contenter d'un holter tensionnel.

Le traitement de l'OMC devra être initié le plus tôt possible. Il est en effet prouvé que les œdèmes maculaires traités avant 3 mois ont un meilleur pronostic visuel. Les IVT seront faites en première intention, le temps de la régression des hémorragies maculaires, afin de réduire le délai pour la réalisation du laser.

Les recommandations sur l'œdème maculaire post-OVR diffèrent selon l'intensité de la baisse d'AV :

- si l'AV est supérieure ou égale à 6/10, en général seule une simple observation est entreprise ;
- entre 3 et 6/10, on ne traitera qu'en l'absence d'amélioration de l'AV à 3 mois ;
- si l'AV est inférieure à 3/10, on proposera d'emblée un traitement par IVT, à moins que l'occlusion ne date de plus de 6 mois, puisque le laser sera possible en l'absence d'hémorragie maculaire ;
- les OMC récidivants, surtout sur exsudats, devront faire rechercher des anévrismes diffusants en angiographie ICG, accessibles au laser focal. Ils n'apparaissent généralement pas avant 1 an.

Le suivi du traitement sous implant de dexaméthasone sera mensuel après la première IVT. À partir de la deuxième IVT, souvent vers le quatrième mois, il sera bimestriel.

Les patients sous ranibizumab seront revus 1 mois après la troisième IVT (phase d'induction habituelle), puis mensuellement, avec une injection à la demande.

Pour les 2 traitements, une angiographie pourra être indiquée dans le cas d'un œdème maculaire récidivant, ou pour déceler l'apparition de territoires ischémiques.

L'étude de l'efficacité et de la tolérance de l'Ozurdex dans l'OVR retrouve qu'à 26 mois, une moyenne de 2,6 injections a été nécessaire. Le délai moyen avant une réinjection est stable dans le temps, de 5,6 mois. À 26 mois, 31% de chirurgie de la cataracte et 17% d'hypertonie supérieure à 25mmHg sont observées. L'efficacité fonctionnelle de l'Ozurdex est significative lors des 5 premières IVT. L'efficacité anatomique l'est plus longtemps, jusqu'à la huitième IVT. Il existe vraisemblablement une tendance à la diminution de l'efficacité fonctionnelle avec le temps après de multiples IVT d'Ozurdex. Dans ces cas-là, un *switch* pour les anti-VEGF est à envisager.

Compte rendu rédigé par
Tiphonie Audelan