



Étude REMIDO2

Ozurdex® dans le traitement de l'œdème maculaire des oblitérations veineuses rétiniennes, 2 ans de suivi

Stéphane Pommier pour le collectif P1,5*

Présentée pendant le congrès de la SFO 2012 et publiée en 2013, l'étude REMIDO nous a apporté des informations importantes sur l'efficacité et la tolérance à court terme (suivi moyen 10,2 mois) d'Ozurdex® dans la prise en charge des œdèmes maculaires liés aux oblitérations veineuses rétiniennes (OVR).

L'évolution à long terme de ces patients, suivis pendant 26,3 mois en moyenne, fait l'objet d'une nouvelle étude réalisée par le collectif P1,5 : l'étude REMIDO2.

*Collectif P1,5 : Stéphane Pommier, Franck Meyer, Sébastien Guigou, Tony Barthelemy, Frédéric Gobert, Christian Hajjar, Pierre-Yves Merité, Eric Parrat, Hervé Rouhette, Frédéric Matonti.

Matériel et méthode

L'étude REMIDO2 est une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle ayant pour objectif principal d'étudier l'efficacité et la tolérance d'Ozurdex® pendant au moins deux ans.

Sur les 220 patients issus de l'étude REMIDO, 94 ont pu être inclus dans l'étude REMIDO2. Le suivi moyen a été de 26,3 mois. Les caractéristiques de la population sont reprises dans le *tableau I*.

Il s'agissait de patients atteints d'OVR que nous pouvions qualifier de sévères avec des œdèmes maculaires

(OM) plutôt anciens (9,1 mois), importants (688 µm) et des acuités visuelles (AV) initiales faibles (42 lettres).

55 % des patients étaient naïfs de tout traitement à l'inclusion et 75 % étaient phaques.

La mesure de l'AV et de la pression intraoculaire (PIO) et un OCT étaient réalisés à l'inclusion et obligatoirement à un mois et quatre mois après chaque injection intravitréenne (IVT). La suite du suivi était laissée au libre arbitre de chaque ophtalmologiste participant, selon l'évolution clinique de chaque patient. Une angiographie à la fluorescéine était réalisée au moment du diagnostic, à M1, M4 et à la demande selon les signes de conversion ischémique au fond d'œil.

Différents critères ont été observés :

- critère de suivi : nombre d'IVT et délai de réinjection entre chaque IVT,
- critère d'efficacité : épaisseur fovéolaire (OCT), acuité visuelle ETDRS (gain > 15 lettres et AV > 20/40),
- critère de tolérance : PIO, chirurgie de la cataracte, endophtalmie, décollement de rétine, déchirure rétinienne, hémorragie intravitréenne.

Ces différents éléments ont été étudiés selon différents sous-groupes :

- OVCR/OBVR,
- patients naïfs ou non,
- ancienneté de l'OM : < 3 mois, 3 à 6 mois et > 6 mois,
- importance de l'OM : < ou > 500 microns,
- AV initiale,
- caractère résolu ou non du patient en fin de suivi : un

Isle-sur-la-Sorgue

Tableau I. Caractéristiques des patients inclus dans les études GENEVA, REMIDO1 et REMIDO2.

	GENEVA	REMIDO1	REMIDO2
Nombre de patients	427	220	94
% naïfs	-	56,8	55,3
Age moyen (ans)	64	71	72
OVCR/OBVR	34/66	40/60	46/54
Durée OM (mois)	-	7,1	9,1
< 3 mois	15	52	40,4
3-6 mois	50	13	14,9
> 6 mois	30	34	44,7
AV initiale moy. (lettres)	54	41	42
ERC moyenne (µm)	562	614	688
Suivi moyen (semaines)	52	26	104

patient était considéré comme résolu lorsque les IVT ont été arrêtées au cours de l'étude avec au moins six mois de suivi après la fin du traitement. Une baisse d'AV inférieure à 5 lettres et une récurrence de l'œdème inférieure à 50 microns étaient tolérées. Au-delà, une nouvelle injection devait être réalisée.

Résultats

1. Nombre d'IVT

Le nombre moyen d'IVT au cours des 26,3 mois de suivi est de 2,6. Plus de 80 % des patients ont eu une à trois IVT.

Les patients ayant un œdème récent (<3 mois) et considérés comme résolus en fin de suivi ont significativement eu moins d'IVT que les autres : 87 % des patients ayant un OM <3 mois ont eu moins de 3 IVT contre 75 % seulement pour les patients aux œdèmes plus anciens ($p < 0,05$).

Les patients résolus ont bénéficié en moyenne de 2,15 IVT versus 3,07 pour les patients chroniques.

Enfin, les patients ayant une AV faible (<1/10) ont eu significativement plus d'IVT : 2,9 contre 1,8.

2. Délai de réinjection

Le délai de réinjection est en moyenne de 5,6 mois entre chaque IVT. Ce taux est particulièrement stable au cours du suivi et se rapproche de celui retrouvé dans l'étude REMIDO avec 5,3 mois [1], suggérant une absence d'effet tachyphylaxique au fil des IVT.

3. Épaisseur maculaire

La baisse d'épaisseur maculaire est de 365 μm entre l'inclusion et la dernière visite des patients. Elle est reproductible avec un retour à une épaisseur quasi normale (autour de 300 μm) à un mois après chaque IVT sans échappement au fil du temps, quel que soit l'œdème initial (figure 1).

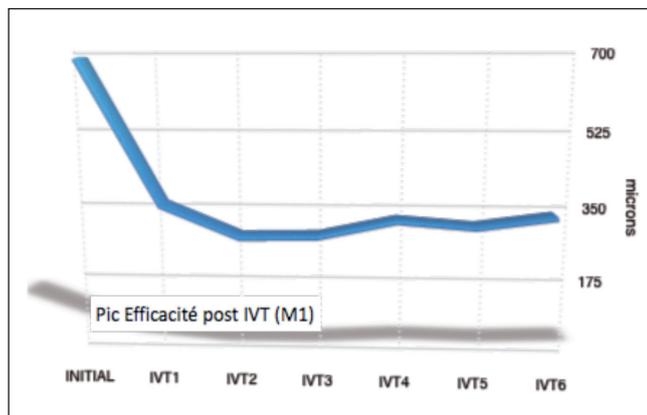


Figure 1. Baisse de l'épaisseur maculaire (μm) à M1 post-IVT.

4. Acuité visuelle

L'AV moyenne entre l'inclusion et la dernière visite passe de 42 à 62 lettres (+8 lettres de gain moyen) (figure 2). Elle augmente au fil des IVT, témoignant de l'intérêt à ne pas hésiter à renouveler les injections pour nos patients. Il s'agit d'une donnée importante et nouvelle concernant les traitements intravitréens par corticoïdes. Là où les injections répétées de triamcinolone pouvaient s'avérer préjudiciables pour l'AV de nos patients (étude SCORE) [2], celles de dexaméthasone semblent continuer à l'améliorer.

Tout comme pour l'efficacité anatomique (épaisseur maculaire en OCT), on note une reproductibilité au cours du suivi en termes d'efficacité fonctionnelle. Le pourcentage de patient ayant un gain >15 lettres à un mois après IVT, reste stable, autour de 50 %, entre l'IVT 1 et 6 (figure 3). Celui des patients ayant une AV > 20/40 se maintient autour de 30 %.

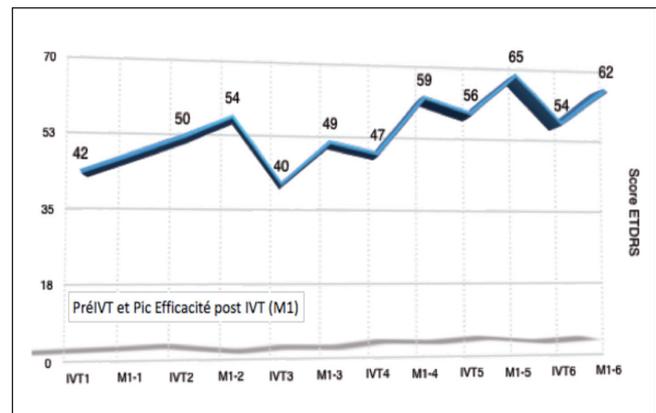


Figure 2. Évolution de l'acuité visuelle au fil des IVT (au moment de l'IVT et M1 post-IVT) (score ETDRS).

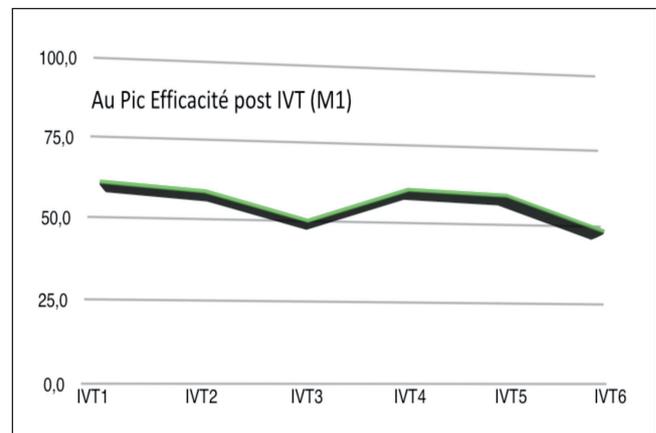


Figure 3. Pourcentage de patient ayant un gain > 15 lettres à M1 post-IVT.

5. Tolérance

31% des patients phaqes ont été opérés pendant la durée de l'étude. 73% d'entre eux l'ont été avant l'IVT4. La réalisation de cette chirurgie est sans doute liée à l'effet cataractogène bien connu des corticoïdes utilisés en ophtalmologie mais sans doute également influencée par de nombreux biais, entre autres : l'âge moyen des patients inclus (72 ans) compatible avec l'existence d'une cataracte déjà présente en début de suivi ; 45% des patients étaient non naïfs avec plus de 38% de la population précédemment traités par la triamcinolone ; les visites « resserrées » des patients participant à une étude qui conduit l'ophtalmologiste traitant à proposer volontiers un traitement supplémentaire pour tenter d'améliorer la vision comme peut l'être la chirurgie de la cataracte. Son impact est d'ailleurs bien réel puisqu'on le retrouve sur les courbes d'AV où on note une cassure avec augmentation nette de l'acuité au moment de l'IVT 4 (figure 2).

Concernant la PIO, le suivi à long terme des patients traités par Ozurdex® nous confirme que la PIO ne constitue plus un problème. Les augmentations > 10 mmHg ou les pressions > 25 mmHg ne sont rencontrées qu'en début de prise en charge. Au fur et à mesure des IVT, les patients à risque d'hypertonie ont soit été sortis de l'étude et traités par un autre produit alternatif, soit fait l'objet d'un traitement prophylactique pour éviter le pic pressionnel rencontré entre le premier et le deuxième mois post-IVT. Le traitement est donc le plus souvent préventif et temporaire.

6. Statut en fin de suivi

En fin d'étude et après 26,3 mois de suivi en moyenne, 51,6% des patients ont été considérés comme résolus (figure 4), c'est-à-dire présentant un OM résolu.

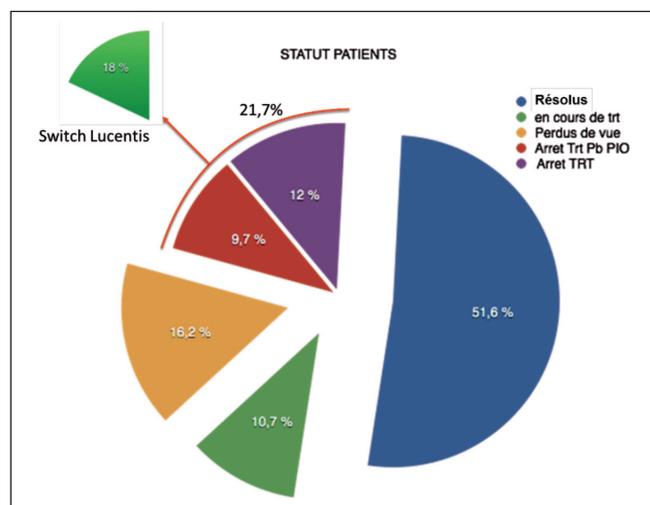


Figure 4. Statut des patients en fin de suivi.

10,7% des patients sont en cours de traitement et 16,2% ont été perdus de vue. Pour les 21,7% de patients restants, le traitement a été arrêté sans que les critères de résolution n'aient été validés. Dans 9,7% des cas, le traitement était efficace mais mal toléré, essentiellement du point de vue de la PIO, et dans 12% les injections ne permettaient plus d'amélioration anatomique et/ou fonctionnelle. 18 des 21,7% de patients où le traitement par Ozurdex® a été arrêté ont bénéficié d'un changement de molécule au profit des anti-VEGF.

Discussion

Le traitement à long terme par Ozurdex® des OM liés aux OVR permet une amélioration anatomique et fonctionnelle significative avec un faible nombre d'injections : 2,6 IVT en 26,3 mois de suivi.

À l'heure du développement des thérapeutiques par cette voie d'administration – DMLA exsudative, OM diabétique ou inflammatoire (uvéïte) –, et à l'aube de nouvelles indications – glaucome chronique, DMLA atrophique – promettant une surcharge de travail et des problèmes d'organisation au sein de nos cabinets, le nombre d'injections nécessaires dans la prise en charge de ces pathologies est à prendre en compte.

Il est intéressant de noter la reproductibilité de l'efficacité anatomique et fonctionnelle après chaque IVT (en moyenne 50% de gain > 15 lettres). Il n'y a pas de tachyphylaxie. La stabilité du délai de réinjection, qui reste autour de 5,6 mois, corrobore cette idée et permet de planifier le suivi de nos patients sur le moyen et long terme. L'amélioration progressive de l'AV au fil des injections est également une idée nouvelle qui ne doit plus faire hésiter le praticien à renouveler les injections au grès des récurrences et à oublier les mauvaises évolutions fonctionnelles constatées avec l'utilisation répétées d'un autre corticoïde intravitréen, hors AMM, la triamcinolone.

La tolérance d'Ozurdex® sur le long terme est bonne. La gestion de la PIO ne pose plus de problème une fois les patients à risque repérés dès les premières IVT. Soit une molécule alternative leur est alors proposée, soit un traitement hypotonisant préventif et le plus souvent transitoire leur est prescrit pour effacer le pic pressionnel constaté entre le premier et le deuxième mois post-IVT. Aucune chirurgie filtrante n'a été réalisée malgré la présence de 19% de patients glaucomeux inclus. La gestion de la cataracte semble se poser à partir de la troisième IVT pour 31% des patients, même si plusieurs facteurs confondants – pour les principaux : l'âge de la population d'étude (72 ans) et la population précédemment traitée par la triamcinolone (plus de 38%) – rendent difficile l'appréciation du rôle cataractogène du produit.

En tout état de cause, le faible nombre d'IVT d'Ozurdex® utilisé dans la gestion des œdèmes liés aux OVR est un élément permettant d'en limiter les potentiels effets secondaires.

Enfin, l'originalité de ce travail repose dans la définition du statut de patient « résolu » : après 26,3 mois de suivi, plus de 50 % ne nécessitent plus d'injection. L'analyse des caractéristiques de cette sous-population est intéressante. Il s'agit essentiellement de patients naïfs (64 %), atteints d'OBVCR (60 %), quelles que soient l'ancienneté de l'OM et l'AV initiale. Le nombre d'IVT est de 2,15 par rapport à 3,07 pour le reste de la population.

Les patients résolus résolvent leur œdème plutôt rapidement, en moins de 3 IVT en moyenne, et donc, compte tenu du délai de réinjection de 5,6 mois, au cours de la première année de traitement. Au-delà, le risque de passage à la chronicité augmente. En termes de résultat, les patients résolus présentent une baisse de leur OM de 429 µm et un gain moyen d'AV de 15 lettres par rapport à l'inclusion (contre 8 lettres pour la population globale) (tableau II). L'AV finale de la population globale est de 55 lettres, mais surtout le pourcentage de patients ayant une AV > 5/10 passe de 6 % en début d'étude à 35 % en fin de suivi, soit une multiplication par 6.

L'analyse de ces mêmes résultats chez les patients qui restent en cours de traitement permet de retrouver des chiffres similaires, témoignant ainsi, qu'à défaut d'être résolus, ces patients sont « soignés » au sens où ils vont plutôt bien du point de vue de l'efficacité anatomique et fonctionnelle. Il ne faut donc pas hésiter à continuer à les injecter en cas de récurrence, même à long terme.

On remarquera le rôle charnière de l'IVT 3 :

- en termes de résolution et de passage à la chronicité : la plupart des patients résolus résolvant leur œdème avant l'IVT 3,
- en termes de chirurgie de la cataracte, où la plupart

des 31 % de patients opérés l'ont été entre l'IVT 1 et l'IVT 3,

- en termes de PIO, où plus aucun problème pressionnel n'est rencontré après l'IVT 3, les patients à risque ayant été repérés et le traitement adapté.

Conclusion

L'OVR est une maladie vasculaire de la rétine dont l'évolution est dictée par l'adaptation rétinienne. L'OM est l'élément majeur mettant en jeu le pronostic visuel de cette pathologie. Ozurdex® est un outil précieux qui permet en un minimum d'IVT de lutter contre ce dernier et d'entrevoir une issue favorable à cette maladie. En 26,3 mois, le traitement a permis une résolution de l'OM chez 51,6 % des patients. Pour les autres, la persévérance dans la réalisation des IVT est un gage de succès dans le maintien de l'efficacité anatomique et fonctionnelle. Même si l'évolution de la cataracte et de la PIO reste des éléments à surveiller, la tolérance à long terme de ce produit semble tout à fait acceptable. Pour la première fois, cette étude permet d'apporter à nos patients une donnée pronostique concernant leur pathologie. À 26 mois de traitement, dans 50 % des cas ils n'auront plus d'injection avec un œdème résolu, et dans 30 % des cas, plus d'injection et un gain d'AV significatif de plus de 15 lettres.

Références

1. Matonti F, Meyer F, Guigou S *et al.* Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(7):e584-6.
2. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC *et al.*; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1115-28.

Tableau II. Résultats comparatifs entre la population résolue et la population globale.

Population totale	Population résolue
• 2,6 injections en moyenne	• 2,1 injections en moyenne
• Efficacité anatomique et fonctionnelle reproductible - 51,7 % patients : gain > 15 lettres - AV : +8 lettres - baisse CMT : -365 µm	• Efficacité anatomique et fonctionnelle reproductible - 58,6 % patients : gain > 15 lettres - AV : +15 lettres - baisse CMT : -429 µm
Persévérance IVT = Gage de succès	64 % patients naïfs
• Rôle de l'IVT 3 : moment « charnière » • OM résolu ou chronique • Chirurgie cataracte	• Résolution avant moment « charnière » IVT 3 : • Avant passage chronicité • Avant cataracte chirurgicale