

Injections intravitréennes de corticoïdes. Nouvelle approche

Véronique Barbat

Préciser les indications actuelles des corticoïdes en injection intravitréenne, leurs modes d'action et d'utilisation, leurs avantages et leurs limites ainsi que les résultats des études les plus récentes et envisager les perspectives d'avenir, ces différents aspects ont été abordés à l'occasion d'un symposium organisé par Allergan, pendant la SFO, présidé par le Pr Gabriel Coscas et le Pr Catherine Creuzot-Garcher. La présentation de cas cliniques concrets a permis d'étayer les communications consacrées à cette nouvelle approche thérapeutique.

Suite à de récentes études multicentriques randomisées contrôlées, les corticoïdes et anti-VEGF par voie intravitréenne ont considérablement modifié la prise en charge des patients souffrant de maladies rétinienne.

Tout œdème maculaire possède une part inflammatoire

D'APRÈS LA COMMUNICATION DE LAURENT KODJIKIAN

L'œdème maculaire (OM) des occlusions veineuses rétinienne (OVR) résulte d'un processus inflammatoire avec augmentation de la pression et de la perméabilité capillaires. En effet, l'hypoxie rétinienne induit la libération de médiateurs de l'inflammation (cytokines, prostaglandines...) qui peuvent à leur tour entraîner une élévation du VEGF. L'ensemble augmente la perméabilité vasculaire, d'où une exsudation intrarétinienne et un œdème maculaire.

L'inflammation intervient dans toutes les rétinopathies

Qu'il s'agisse d'uvéïtes, d'occlusions veineuses, d'une DMLA ou encore de la rétinopathie diabétique (...), le processus inflammatoire est impliqué dans toutes les maladies rétinienne, bien qu'elles relèvent de multiples mécanismes.

L'inflammation est responsable d'une exsudation vasculaire, au même titre que le VEGF et que la néovascularisation qui lui est associée. La part respective de ces trois mécanismes d'œdème dépend des pathologies.

Les corticoïdes, polyvalents, exercent leurs effets biologiques en activant ou désactivant des gènes. Au niveau de la rétine, ils inhibent les médiateurs de l'inflammation, qui sont nombreux, ainsi que les interactions des leucocytes avec l'endothélium. Ils réduisent la production locale de VEGF*, de PAF**, de PDGF*** et de prostaglandines (...). Le tout concourt à diminuer l'œdème intracellulaire.

* Le VEGF augmente la perméabilité microvasculaire.

** PAF : Platelet Activating Factor. Puissant vasodilatateur, il augmente la perméabilité vasculaire, l'œdème et le chimiotactisme cellulaire. Il participe aux réactions inflammatoires.

Tous les corticoïdes ne sont pas équivalents

Pharmacologiquement et cliniquement, ils se distinguent les uns des autres par :

- leurs structures chimiques,
- donc la structure tridimensionnelle du complexe stéroïde-récepteur,
- leur expression génomique et le nombre de gènes stimulés,
- donc leur mode d'action,
- donc une réponse clinique, une puissance d'action et des effets indésirables différents.

Qu'il s'agisse de fluocinolone, de triamcinolone ou de dexaméthasone, tous les corticostéroïdes possèdent une partie de transcriptome**** commune mais aussi une partie qui leur est propre (figure 1). Au final, le transcriptome de chaque corticostéroïde est unique.

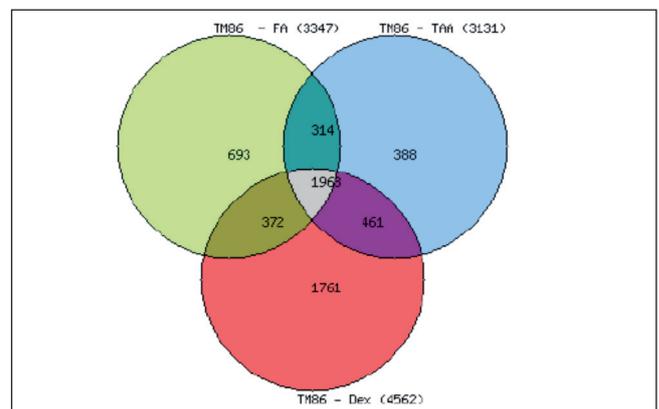


Figure 1. Expressions génomiques commune et propres de la dexaméthasone (en rouge), la fluocinolone (en vert) et la triamcinolone (en bleu) [Nehme A et al. BMC Medical Genomics 2009;2:58].

*** PDGF : Platelet-Derived Growth Factor. Impliqué dans la néovascularisation oculaire.

**** Transcriptome : ensemble d'ARN messagers produits à partir du génome.



Efficace et plutôt bien tolérée, la dexaméthasone est cinq fois plus puissante que la triamcinolone. Hydrosoluble, elle peut être administrée selon des concentrations cliniquement efficaces pour l'œil sans solvant ou alcool, potentiellement rétinotoxiques. *In vitro*, sa toxicité sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien ou de la rétine neuro-sensorielle est faible.

Un comportement différent vis-à-vis du trabéculum

L'affinité de la dexaméthasone pour le trabéculum étant inférieure à celle de la fluocinolone et de la triamcinolone, elle est probablement moins susceptible d'augmenter la pression intraoculaire (PIO).

Dans l'étude de phase III GENEVA, après injection d'Ozurdex®, la PIO a dépassé 25 mmHg et 35 mmHg chez respectivement 16 % (à 60 jours) et 3 % des patients, proportion assez faible comparée à d'autres implants de corticoïdes. Du fait de la susceptibilité individuelle sous-jacente, l'hypertonie a récidivé chez les mêmes patients.

De nouvelles armes contre les œdèmes maculaires des occlusions veineuses rétinienes

D'APRÈS LA COMMUNICATION DE RAMIN TADAYONI

Les anciens traitements des OM permettaient essentiellement de stabiliser la vision. Les nouveaux traitements permettent d'assécher l'œdème et d'améliorer la vision. Cependant, l'évolution visuelle ne concorde pas toujours avec les bons résultats anatomiques observés en OCT.

En effet, malgré la régression de l'œdème et une macula macroscopiquement « normale », tous les patients ne récupèrent pas de la même façon car la baisse d'acuité visuelle (BAV) liée à l'œdème maculaire peut être :

- directe et immédiate, par perte de « transparence »,
- différée et réversible, par altération fonctionnelle des cellules,
- enfin irréversible, par perte cellulaire et atrophie rétinienne, constatée après disparition de l'œdème.

Vers un traitement précoce

Lors d'occlusions veineuses, les altérations de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs semblent plus précoces que dans d'autres étiologies d'œdème maculaire (diabète...). Leur prise en charge est donc un élément pronostic important.

Dans l'état actuel des connaissances, un faisceau d'arguments cliniques et scientifiques plaide en faveur d'un traitement précoce. Traiter six mois plus tôt triplerait les chances de gagner 15 lettres d'acuité ; chaque mois de retard réduirait de 10 % la probabilité de gagner plus de 3 lettres et l'AV moyenne serait supérieure après un traitement précoce (figure 2).

Si ces données sont très significatives pour les OBVR, elles le sont moins pour les OVCR dont la baisse d'acuité visuelle est multifactorielle.

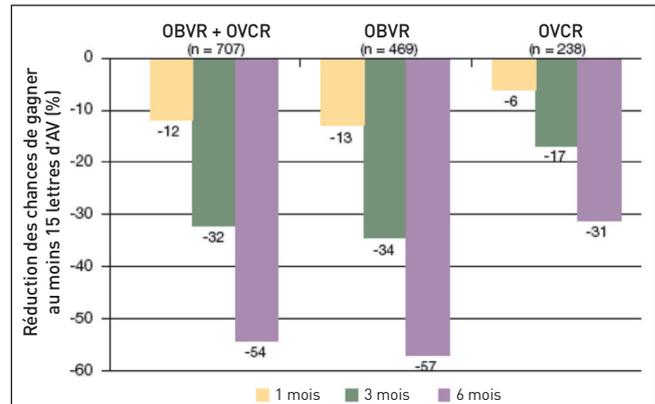


Figure 2. Réduction des chances (en pourcentage) de gagner au moins 15 lettres d'acuité visuelle en fonction de la durée d'évolution de l'œdème maculaire avant injection de l'implant intravitréen de dexaméthasone [Haller JA et al. Poster présenté lors de la réunion annuelle de l'American Academy of Ophthalmology, octobre 2010].

En termes d'acuité, un consensus se profile selon lequel il n'est plus justifié de différer le traitement d'un OM devant une OVR avec BAV.

Néanmoins, un traitement tardif conserve une certaine efficacité.

Les nouvelles stratégies thérapeutiques

D'APRÈS LA COMMUNICATION DE GABRIEL COSCAS

Deuxième cause de vasculopathie rétinienne, les occlusions veineuses entraînent une baisse significative de l'acuité visuelle (AV) et retentissent sur la qualité de vie. Ces affections sont relativement rares, mais leur prévalence augmente significativement au-delà de 60 et 80 ans.

Le traitement de l'œdème maculaire consécutif aux occlusions veineuses rétinienes a longtemps reposé sur les résultats de deux grandes études contrôlées :

- la *Branch Vein Occlusion Study* préconisait un « grid laser » dans des cas bien définis d'occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR), afin de stabiliser la vision ;
- la *Central Vein Occlusion Study* proposait seulement une surveillance étroite des occlusions de la veine centrale (OVCR), l'efficacité du laser n'ayant pas été statistiquement démontrée.

De récentes évolutions ont modifié nos stratégies thérapeutiques

Il n'existe pas de stratégie thérapeutique absolue dans la mesure où nous cherchons à soigner les patients, individu par individu.

L'évaluation clinique comporte plusieurs volets

Elle associe la recherche de *facteurs de risque* : glaucome à angle ouvert, affections cardiovasculaires, HTA, dyslipidémies, diabète, voire affections hématologiques ou encore syndrome d'apnée du sommeil [1].

Un *bilan ophtalmologique complet* comprenant AV, fond d'œil, mesure de la PIO, angiographies et OCT doit être obtenu. Ce dernier permet :

- d'identifier le site de l'occlusion : occlusion du tronc ou occlusion de branche (figure 3),
- d'analyser les complications : ancienneté, volume et aspect de l'œdème maculaire, diffus ou cystoïde, néovascularisation rétinienne, papillaire, irienne ou de l'angle,
- de rechercher et d'évaluer l'ischémie maculaire et périphérique (figure 4).

Les clichés angiographiques de la périphérie sont essentiels pour la prise en charge !

Une étude phare

L'étude de phase III GENEVA (1 267 patients) a validé l'utilisation de l'implant intravitréen de dexaméthasone à libération prolongée (LP) sans conservateur, Ozurdex® 700 µg, pour traiter l'œdème maculaire de l'adulte consécutif à une occlusion veineuse rétinienne quelle qu'en soit la forme (HAS, novembre 2010).

Son utilisation en première intention, tant pour les OVCR que pour les OBVR, est justifiée par la réduction de l'épaisseur rétinienne en OCT, l'amélioration de l'acuité visuelle (effet maximal à deux mois), l'efficacité du traitement précoce, la persistance des effets après une deuxième injection et la faible incidence des effets indésirables (hypertonie oculaire ou cataracte) (figure 5).

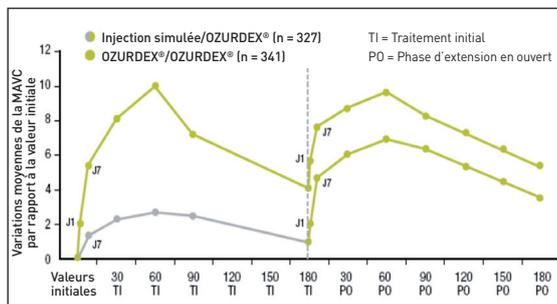


Figure 5. Etude GENEVA : amélioration de la vision à un an. Variations moyennes de la meilleure acuité visuelle corrigée par rapport aux valeurs initiales : phase de ré-injection (graphique présenté par R. Tadayoni).

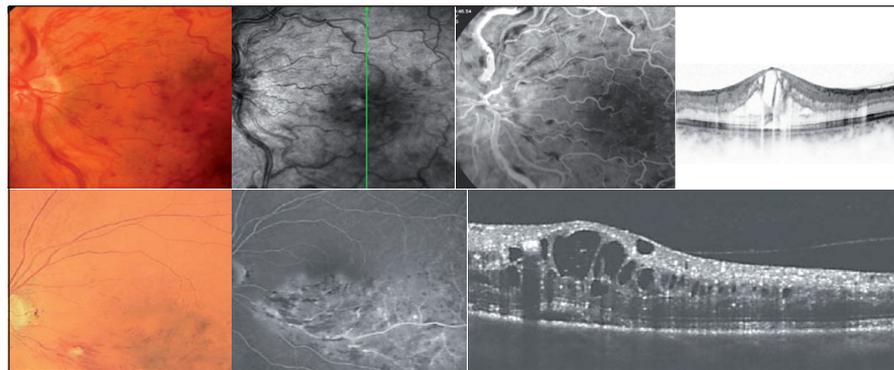


Figure 3. Bilan angiographique et OCT d'une OVCR (en haut) et d'une OBVR (en bas)

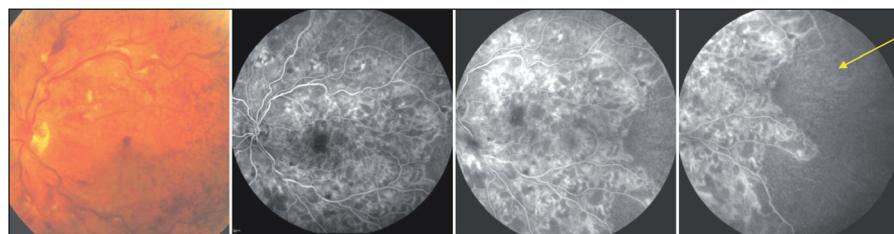
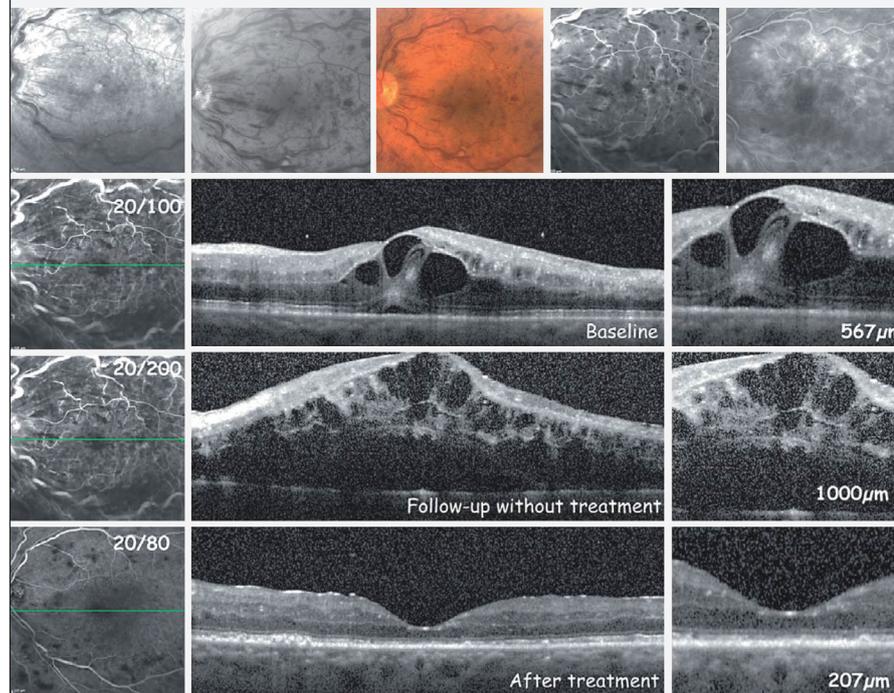


Figure 4. Occlusion de la veine centrale avec OMC et ischémie modérée au pôle postérieur mais déjà étendue en périphérie (flèche), détectée seulement par l'angiographie.

Cas clinique. Occlusion de la veine centrale de la rétine avec OMC majeur

Augmentation rapide de l'OM en l'absence de traitement. Quatre mois après IVT de dexaméthasone à libération prolongée, régression de l'OM et des logettes cystoïdes, normalisation du profil maculaire et des couches externes de la rétine (limitante externe et interface).





L'acuité visuelle finale dépend de la précocité du traitement.

Un arbre décisionnel : le document de consensus de guidelines européens (mai 2011) [2]

En pratique, une démarche thérapeutique se dessine aujourd'hui dans laquelle les stéroïdes occupent une place de choix. Les anti-VEGF et le laser y jouent également un rôle.

Le traitement doit être astreint d'une surveillance ophtalmologique, au minimum bimestrielle pour les OVCR et trimestrielle pour les OBVR.

Traitement de l'œdème maculaire des OBVR

Périphérie bien perfusée

- AV conservée : surveillance mensuelle puis trimestrielle si stable.
- BAV : envisager sans tarder le traitement de l'OM, par implant intravitréen de corticostéroïdes LP (avec ou sans retraitement à six mois selon l'évolution) ou IVT mensuelles d'anti-VEGF.
- Si réponse inadéquate ou problèmes d'observance : laser (grille maculaire).

Ischémie périphérique

- Macula bien perfusée avec œdème important : implant intravitréen de dexaméthasone en première intention ou IVT mensuelles d'anti-VEGF.
- Macula ischémique : le traitement peut être entrepris, mais prévenir le patient que son pronostic visuel est très réservé.
- Ischémie périphérique étendue, voire néovaisseaux : traitement laser des territoires ischémiques guidé par l'angiographie, couplé ou non à des IVT de corticoïdes ou d'anti-VEGF.

Traitement de l'œdème maculaire des OVCR

Formes non ischémiques

- AV conservée : surveillance régulière rapprochée, dont gonioscopie et angiographies périphériques, car risque de poussées successives, d'aggravation et d'évolution ischémique.
- AV d'emblée < 20/40 : traitement précoce par implant intravitréen de dexaméthasone ou IVT mensuelles d'anti-VEGF.
Surveillance rapprochée.

Ischémie rétinienne et macula mal perfusée

Traitement précoce selon le même schéma.
Prévenir le patient que son pronostic visuel est d'autant plus réservé que l'ischémie est marquée.

Ischémie périphérique étendue

Laser + IVT

Les uvéites aussi

D'APRÈS LA COMMUNICATION DE BAHRAM BODAGHI

Les formes non infectieuses représentent 30 à 40 % des uvéites, qui menacent le pronostic visuel à plus ou moins long terme. Les corticoïdes sont la pierre angulaire du traitement tant de l'inflammation oculaire que de l'œdème maculaire, mais ne sont pas dépourvus d'effets indésirables.

Par exemple, les résultats d'une série rétrospective (47 yeux, 35 patients) ont récemment été publiés [3], selon lesquels 45 % des patients suivis tout au long de l'étude pour une uvéite postérieure non infectieuse par un dispositif intravitréen LP d'acétate de fluocinolone ont développé un glaucome réfractaire nécessitant une chirurgie filtrante (efficace pour diminuer la PIO dans respectivement 94 %, 94 % et 92 % des cas à 6, 12, et 24 mois) et 87 % une cataracte.

Une AMM européenne

Une étude randomisée multicentrique [4] a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux dosages de l'implant intravitréen de dexaméthasone pour traiter 229 adultes souffrant d'uvéites postérieures et intermédiaires non infectieuses dont le tyndall vitréen était à l'origine supérieur à 1+ (glaucomes exclus).

Trois groupes démographiquement comparables ont été constitués pour un essai de six mois : 77 patients ont reçu l'implant de 700 µg, 76 l'implant 350 µg et 76 la procédure simulée (sham). Les auteurs n'ont pas précisé les étiologies de ces uvéites.

Dès la 3^e semaine, le pourcentage de répondeurs était significativement supérieur sous l'implant 700 µg comparé au sham. La récupération visuelle s'est révélée plus importante (en moyenne) et plus rapide par rapport au dosage 350 µg et au sham. Ces bénéfices persistaient à la 26^e semaine, contribuant à améliorer de la qualité de vie des personnes.

Lors de chaque contrôle, la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de meilleure acuité visuelle corrigée était significativement supérieure dans les deux groupes dexaméthasone.

Le pourcentage d'yeux dont le tyndall vitréen avait disparu ou diminué de 2+ à la 8^e semaine, critère principal, a atteint respectivement 47 % (700 µg), 36 % (350 µg) et 12 % (sham) ($p < 0,001$). La PIO a atteint ou dépassé 25 mmHg dans 7,1 % (700 µg), 8,7 % (350 µg) et 4,2 % (sham) des yeux ($p > 0,05$). Elle s'est ensuite normalisée, sauf dans le groupe sham, probablement du fait de l'inflammation intraoculaire.

Enfin 15 % (700 µg), 12 % (350 µg) et 7 % (sham) des yeux phakes ont développé une cataracte ($p > 0,05$).

Le profil de tolérance était jugé relativement satisfaisant.

En pratique, l'implant de dexaméthasone peut donc être utilisé dans ces indications pour lesquelles il a récemment reçu l'AMM européenne¹.

Toutefois, il est difficile d'évaluer l'inflammation du segment postérieur via le seul tyndall vitréen. Etudier son efficacité sur l'œdème maculaire et l'OCT au-delà de six mois permettrait de compléter ces données.

1. Cependant, pour son indication dans le traitement des patients adultes présentant une inflammation du segment postérieur de type uvéite non infectieuse, l'accord pour le remboursement n'a pas été encore obtenu.

Technique d'injection de l'implant de dexaméthasone : deux possibilités

D'APRÈS LA COMMUNICATION DE MICHEL WEBER

Si l'Afssaps a publié en janvier dernier une mise au point sur les bonnes pratiques d'IVT, l'injection d'Ozurdex® est très différente d'une « simple » IVT. Le médecin doit en être conscient et, afin d'éviter toute inquiétude au patient, doit le prévenir qu'il ressentira, c'est normal, une certaine pression sur l'œil lors de la mise en place de l'implant.

Outre la désinfection, la pose d'un blépharostat et l'instillation de collyre anesthésique, tétracaïne si possible, deux techniques d'injection existent. Connaître leurs avantages et leurs inconvénients permet d'opérer dans les meilleures conditions.

L'anesthésie sous-conjonctivale, pratiquée par certains, n'est pas indispensable. Elle crée un chémosis qui ne facilite pas le repérage de la zone d'injection.

La première méthode, parallèle au limbe, figure dans la brochure avalisée par la HAS. Généralement pratiquée en temporal inférieur, elle consiste, tout en maintenant l'œil avec une pince de Paufigue, à décaler la conjonctive, tunneler la sclère sur 1,5 à 2 mm grâce à la partie biseautée de l'injecteur, puis à verticaliser son extrémité (rotation à 90°) pour l'introduire jusqu'à la garde et injecter le dispositif. Un « click » témoigne de l'injection de la matrice dans la cavité vitréenne. Pour le trajet retour, l'injecteur emprunte le même chemin.

Attention, le globe est assez mobile.

L'autre possibilité consiste à réaliser cette injection en supérieur par voie radiaire en demandant au patient de regarder vers le bas, ce qui met le droit supérieur en tension et augmente la stabilité du globe oculaire par rapport à la première stratégie.

Il s'agit de repérer la porte d'entrée à 5,5 mm du limbe, de tunneler la sclère sur environ 1,5 mm puis de verticaliser l'injecteur à 4 mm du limbe, pas au-delà.

Attention de bien respecter la procédure pour ne pas blesser le cristallin.

Perspectives

De récents essais cliniques ont transformé la prise en charge des maladies rétinienues les plus fréquentes. Leurs résultats demandent néanmoins à être confirmés par des études à plus long terme et des essais comparatifs qui permettront notamment de préciser les indications respectives des nouvelles approches thérapeutiques.

Bibliographie

1. Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, Housset B. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 2010;128(12):1533-8.
2. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Monés J, de Smet M, Soubrane G, Staurengli G. Management of retinal vein occlusion-consensus document. Ophthalmologica 2011;226(1):4-28.
3. Bollinger K, Kim J, Lowder CY, Kaiser PK, Smith SD. Intraocular pressure outcome of patients with fluocinolone acetonide intravitreal implant for noninfectious uveitis. Ophthalmology 2011 Jun 6. [Epub ahead of print]
4. Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study

Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. Arch Ophthalmol 2011;129(5):545-53.

Pour en savoir plus

Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS, Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jacques ML, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. Ophthalmology 2010;117(6):1134-46.e3. Epub 2010 Apr 24.

Creuzot-Garcher C. New treatments in vascular diseases other than age related macular degeneration. J Fr Ophtalmol 2011 Jun 7. [Epub ahead of print]

Glacet-Bernard A, Coscas G, Zourani A, Soubrane G, Souied EH. Steroids and macular edema from retinal vein occlusion. Eur J Ophthalmol. 2010 Nov 11;21(S6):37-44.