

## Prise en charge des OM des uvéites et occlusions veineuses par injection intravitréennes de corticoïdes

Stéphanie Baillif-Gostoli

Les Prs Gabriel Coscas et Bahram Bodaghi ont coordonné et présidé un symposium organisé par Allergan à l'occasion de la SFO. Les communications ont été consacrées à la gestion des œdèmes maculaires (OM) après occlusions veineuses ou uvéites par injections intravitréennes de corticoïdes. La session a été enrichie par la présentation de cas cliniques dont le suivi était supérieur à un an.

### Œdème maculaire des oblitérations veineuses : l'inflammation est-elle décelable cliniquement ?

D'après la communication du Pr Gabriel Coscas

L'œdème maculaire (OM) est un signe non spécifique. Il survient en réponse à une agression dont les mécanismes sont multiples. L'OM résulte d'une cascade d'altérations biologiques initiée par la sécrétion de médiateurs inflammatoires (interleukines, VEGF, ICAM-1...) responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, d'une infiltration leucocytaire et de modifications tissulaires.

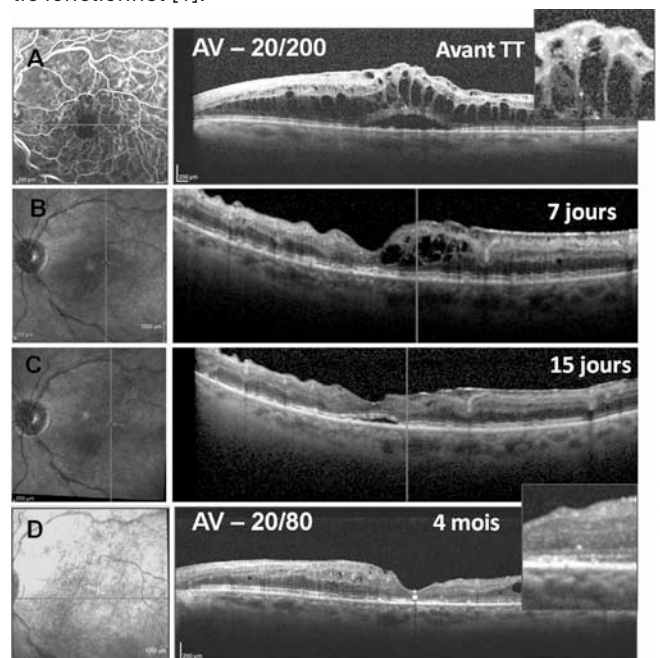
En angiographie à la fluorescéine, les signes associés à l'inflammation sont représentés par une perméabilité vasculaire anormale responsable de diffusions à partir du lit capillaire et des veines rétiniennes entraînant une accumulation de fluide dans les couches rétiniennes, aboutissant à la création d'un OM qui peut être focal, diffus ou cystoïde.

En OCT, les signes associés à l'inflammation sont représentés par :

- une augmentation de l'épaisseur rétinienne ;
- la visualisation de zones d'accumulation de fluide : présence de logettes et/ou de liquide sous-rétinien. Habituellement, les logettes s'accumulent dans la couche nucléaire externe fovéolaire puis s'étendent vers la périphérie ainsi que vers les couches rétiniennes internes ;
- la présence de points hyperréfectifs qui sont adjacents aux logettes et aux infiltrations liquidiennes mais qui peuvent aussi être disséminées dans toutes les couches rétiniennes externes ou internes (*figure 1*). Ils pourraient provenir de l'accumulation de macrophages tissulaires ou microglies. Ils semblent être le témoin de lésions actives ou récidivantes et disparaissent généralement en réponse au traitement par corticostéroïdes ;
- les anomalies de la membrane limitante externe ou de l'interface des articles internes/externes qui sont surtout présentes en cas d'occlusion veineuse ischémique. Les interruptions ou altérations sévères de ces couches font craindre un pronostic visuel défavorable ;
- les altérations de l'interface vitréo-rétinienne avec déve-

loppement progressif d'une membrane épirétinienne.

Ces éléments fournis par l'imagerie multimodale (angiographie, SD-OCT), corrélés au fond d'œil et à l'acuité visuelle, fournissent les indications nécessaires à l'établissement d'une stratégie thérapeutique et à l'estimation d'un pronostic fonctionnel [1].



**Figure 1.** Patient présentant une oblitération de la veine centrale de la rétine (A). Sept à quinze jours après implantation d'un Ozurdex®, la régression des logettes, la ré-application rétinienne ainsi que la régression des points hyperréfectifs s'observent (B-C). À quatre mois, l'œdème maculaire est toujours absent (D) [In: *Ophthalmologica*. 2012 [July 15] ; avec l'aimable autorisation de G. Coscas, U. De Benedetto, F. Coscas et al.].

1. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, Li Calzi CI, Vismara S, Roudot-Toraval F, Bandello F, Souied E. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative ARMD. *Ophthalmologica*. 2012, July 15.

Service d'ophtalmologie, CHU de Nice



## Attention : les glucocorticoïdes ne sont pas tous identiques !

D'après la communication du Pr Francine Behar-Cohen

Les corticoïdes sont utilisés dans de nombreuses indications en ophtalmologie tant pour des pathologies du segment antérieur que pour celles du segment postérieur. La question essentielle est de choisir celui qui sera parfaitement adapté à une lésion donnée. Il faudra être attentif au choix de la molécule, à sa voie d'administration et à sa posologie.

Les corticoïdes sont utilisés pour leur effet vasculaire au cours des œdèmes. Ils sont en effet de puissants vasoconstricteurs. Ils vont aussi diminuer l'expression de cytokines inflammatoires (interleukines...), augmenter la formation des jonctions serrées et avoir un effet direct sur les cellules inflammatoires telles que les cellules microgliales.

Les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de molécules dérivées du cortisol, glucocorticoïde endogène de référence. Dans les tissus cibles, le cortisol se fixe sur les récepteurs aux glucocorticoïdes. Le complexe récepteur-ligand formé pénètre dans le noyau cellulaire et interagit avec l'ADN au niveau de sites spécifiques responsables d'une inhibition ou d'une activation transcriptionnelle. Le cortisol est aussi capable de lier et d'activer efficacement le récepteur des minéralocorticoïdes, mimant les effets normalement assurés par l'aldostérone. Les minéralocorticoïdes influencent le métabolisme hydrosodique et contribuent à la régulation de la pression artérielle.

Les glucocorticoïdes de synthèse ont une activité glucocorticoïde majorée pour permettre une meilleure action anti-inflammatoire. Dans le même temps, leurs effets minéralocorticoïdes ont été très réduits afin de limiter les effets secondaires hydrosodiques. Le *tableau 1* compare l'activité glucocorticoïde anti-inflammatoire de l'activité minéralocorticoïde du cortisol et de quelques-uns de ses analogues synthétiques. Le cortisol est pris comme référence, ses effets

**Tableau 1.** Comparaison de l'activité glucocorticoïde anti-inflammatoire et de l'activité minéralocorticoïde du cortisol et de quelques-uns de ses analogues synthétiques.

	Glucocorticoïde	Minéralocorticoïde
Cortisol (hydrocortisone)	1	1
Cortisone	0,8	0,8
Prednisolone	4	0,25
Prednisone	4	0,25
Méthylprednisolone	5	+/-
Triamcinolone	5	+/-
Paraméthasone	10	+/-
Dexaméthasone	25	+/-
Bétaméthasone	25-30	+/-
Aldostérone	0,3	400
Fludrocortisone (flu-hydrocortisone)	10	300

gluco- et minéralocorticoïdes étant voisins sur les deux types de récepteurs. La dexaméthasone a une potentialité glucocorticoïde maximale 25 fois plus efficace que le cortisol.

Cependant, pour certains glucocorticoïdes, l'effet minéralocorticoïde dépend de la dose administrée. En cas de dose élevée, celui-ci sera accru.

Dans l'œil, l'action du stéroïde dépendra de ses activités glucocorticoïde et minéralocorticoïde. En effet, les récepteurs minéralocorticoïdes sont présents en abondance dans les cellules rétiniennes et leur activation aura un effet direct sur les échanges hydrosodiques locaux.

## Ozurdex® : un an d'expérience dans les oblitérations veineuses rétiniennes

D'après la communication du Pr John Conrath

Le Pr Conrath a présenté une série rétrospective de 59 patients traités par Ozurdex® entre juillet 2010 et mai 2011 au centre d'ophtalmologie Paradis Monticelli à Marseille. Il s'agit de 27 femmes pour 32 hommes dont l'âge moyen est de 68 ans (40-91 ans). Il y a 41 cas d'OVCR (oblitération de la veine centrale de la rétine), 13 cas d'OBVR (oblitération d'une branche de la veine centrale de la rétine), 3 syndromes d'Irvine Gass et 2 cas d'uvéite. Il s'agissait majoritairement d'œdèmes maculaires réfractaires à un premier traitement avec 15 yeux traités au préalable par injection intravitréenne (IVT) de triamcinolone, 28 par IVT d'anti-VEGF et 23 par photocoagulation laser (grille maculaire en cas d'OBVCR ou laser périphérique en cas d'OVCR). L'acuité visuelle initiale est de 0,80 logMAR (20/125 équivalent Snellen). La pression intraoculaire (PIO) initiale est de 15,7 mmHg avec 0,4 traitement hypotonisant

topique par patient. L'épaisseur rétinienne centrale initiale est de 536 µm. Le suivi moyen est de 56,84 semaines. Au cours de cette période, 22 yeux ont eu une IVT d'Ozurdex®, 19 deux IVT, 12 trois IVT et 3 quatre IVT. L'acuité visuelle moyenne après la première IVT est de 0,55 logMAR (20/70), de 0,60 logMAR (20/80) après la seconde IVT et de 0,63 logMAR (20/85) en fin de suivi. La différence entre les acuités visuelles initiale et finale est statistiquement significative ( $p < 0,5$ ). La PIO moyenne après la première IVT est de 16,8 mmHg (avec 1,1 traitement hypotonisant par patient), de 14,2 mmHg après la deuxième IVT (avec 1,25 traitement hypotonisant par patient) et 15,8 mmHg après la troisième IVT (avec 1,7 traitement hypotonisant par patient). Six patients sur 59 ont eu une PIO supérieure à 25 mmHg après la première IVT dont une patiente avec une PIO supérieure à 35 mmHg.

Deux patients sur 37 ont eu une PIO supérieure à 25 mmHg au bout de la seconde IVT et un patient sur 18 après la troisième IVT. L'épaisseur maculaire a diminué avec les injections d'Ozurdex®, passant à 387  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ) après la première IVT, 356  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ) après la deuxième IVT et 288  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ) après la troisième. L'épaisseur maculaire finale a été de 400  $\mu\text{m}$  ( $p < 0,05$ ).

## Corticothérapie intravitréenne dans les uvéites intermédiaires et postérieures

D'après la communication du Pr Bahram Bodaghi

Les uvéites non infectieuses représentent 30 à 40 % des uvéites. La corticothérapie constitue la pierre angulaire de la stratégie thérapeutique de ces pathologies sévères car mettant en jeu le pronostic visuel. Deux dispositifs intravitréens de corticostéroïdes existent.

Le premier, non disponible en Europe, est implanté chirurgicalement dans la cavité intravitréenne. Il libère 0,3-0,4  $\mu\text{g}$  par jour d'acétate de fluocinolone pendant trois ans sans être biodégradable. Les complications sont fréquentes avec 21 % de chirurgie filtrante et 87 % de cataracte dans les suites [1].

Le second dispositif est un implant de dexaméthasone injectable biodégradable (Ozurdex®). Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne dans le traitement des uvéites non infectieuses. Le remboursement est attendu pour le second semestre 2012.

HURON [2], étude multicentrique randomisée en double aveugle, a analysé l'effet d'une IVT de dexaméthasone 0,7 mg *versus* dexaméthasone 0,35 mg *versus* placebo dans les uvéites non infectieuses intermédiaires et postérieures avec Tyndall vitréen supérieur à 1 croix ; 229 patients ont été inclus. Le pourcentage de patients ayant un Tyndall vitréen nul à la 8<sup>e</sup> semaine constituait le critère de jugement principal de cette étude. La disparition du Tyndall vitréen a été quatre fois plus importante avec l'implant de dexaméthasone 0,7 mg comparé au placebo (figure 2). Elle a été aussi plus rapide pour ce groupe de patients. Une amélioration de l'acuité visuelle a été constatée à partir de la 3<sup>e</sup> semaine, persistant en moyenne jusqu'à la 26<sup>e</sup> semaine. Elle a été supérieure avec l'implant de dexaméthasone 0,7 mg (figure 3). Une élévation de la PIO supérieure à 25 mmHg a été observée dans moins de 10 % des cas. En fin d'étude, 17 % des patients du groupe dexaméthasone 0,7 mg avaient un traitement hypotonisant local. Ce pourcentage s'élevait à 9 % dans le groupe placebo, soulignant le caractère hypertonisant des uvéites.

Des travaux sont en cours afin de préciser les effets ainsi que les modalités de traitement des uvéites non infectieuses

Cette étude rétrospective confirme l'efficacité d'Ozurdex® en termes d'acuité visuelle et de réduction de l'épaisseur maculaire. Le profil de sécurité est très convenable avec un seul cas d'hypertonie oculaire ayant nécessité une trabéculotomie. Les données sur le statut cristallinien ne sont pas renseignées.

avec l'implant de dexaméthasone 0,7 mg. La durée d'efficacité (au-delà du 6<sup>e</sup> mois) et le rythme de réinjection en fonction de l'étiologie doivent être évalués. Une étude nationale multicentrique s'organise afin de suivre l'efficacité de cet implant sur l'œdème maculaire uvéitique.

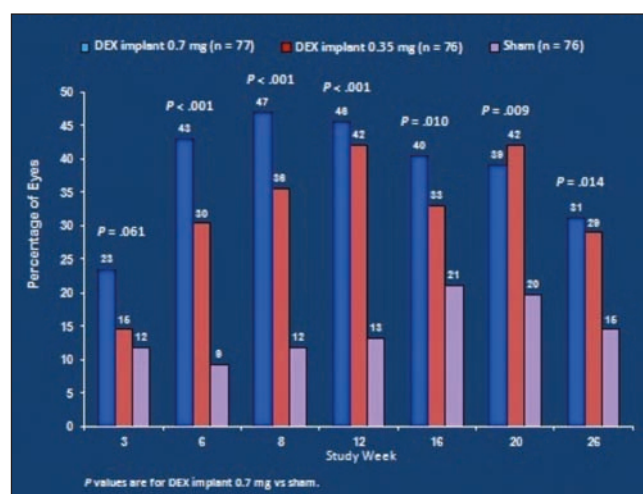


Figure 2. Étude HURON : évolution du Tyndall vitréen au cours de la suivi dans les groupes dexaméthasone 0,7 mg, dexaméthasone 0,35 mg et placebo.

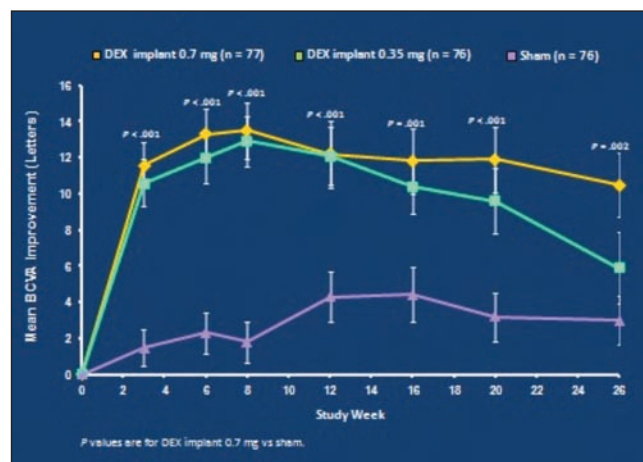


Figure 3. Étude HURON : évolution de l'acuité visuelle au cours des 26 semaines de suivi des groupes dexaméthasone 0,7 mg, dexaméthasone 0,35 mg et placebo.

[1] Pavesio C, Zierhut M, Bairi K, Comstock TL, Usner DW; Fluocinolone Acetonide Study Group. Ophthalmology. 2010 Mar;117(3):567-75, 575.e1. Epub 2010 Jan 15.

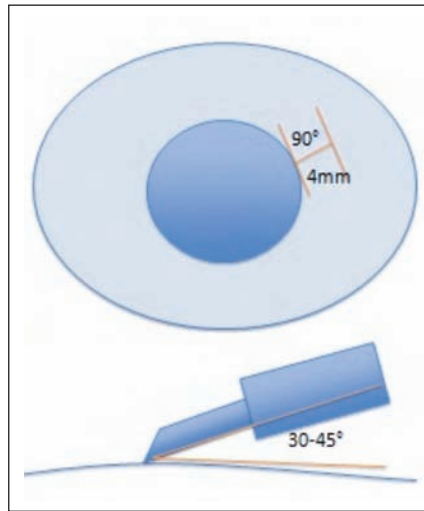
[2] Lowder C, Belfort R Jr, Lightman S, Foster CS, Robinson MR, Schiffman RM, Li XY, Cui H, Whitcup SM; Ozurdex HURON Study Group. Arch Ophthalmol. 2011 May;129(5):545-53. Epub 2011 Jan 10.

## Injections intravitréennes d'Ozurdex® : que faire et ne PAS faire ?

D'après la communication du Pr Ramin Tadayoni

### À faire

- Mettre les gels de xylocaïne 2 % utilisés en tant qu'anesthésiant uniquement après l'asepsie chirurgicale par povidone iodée.
- Décaler la conjonctive avant l'injection.
- Injecter à 4 mm du limbe : la mesure doit être placée bien perpendiculairement au limbe pour être juste. En revanche, l'axe d'injection doit être parallèle au limbe pour conserver les 4 mm sur tout le trajet d'injection (figure 4).
- Angle de pénétration de l'aiguille dans la sclère de 30 à 45° (figure 4).
- Redresser l'aiguille une fois le biseau inséré dans la sclère et viser le centre de l'œil.



- Maintenir l'œil pendant le retrait de l'aiguille.
- Contrôler le site d'injection chez le patient vitrectomisé car risque d'hypotonie en cas de béance.

### À éviter

- Ne pas laisser glisser l'aiguille lors de l'injection sous peine d'injecter au-delà des 4 mm prévus.

Figure 4. IVT d'Ozurdex® : injecter à 4 mm du limbe avec un angle de pénétration de l'aiguille dans la sclère de 30 à 45°.

## L'étude RÉMIDO présentée à la SFO

L'étude RÉMIDO<sup>1</sup> évaluant l'efficacité de l'Ozurdex® dans l'œdème maculaire des occlusions veineuses rétiniennes (OVR) a confirmé son intérêt et sa relativement bonne tolérance au niveau pressionnel, nécessitant cependant une attention particulière à M1 et dans le sous-groupe des sujets hypertones/glaucomeux pour qui un traitement par anti-VEGF de première intention pourra être discuté. À l'inverse, l'Ozurdex® sera à privilégier sur des terrains vasculaires et en cas de problèmes d'accès aux soins grâce au faible nombre d'IVT et de contrôles à prévoir.

**En termes d'acuité visuelle**, les études BRAVO et CRUISE [1] évaluant l'effet du ranibizumab (0,5 mg) dans l'OM respectivement des OBVR et des OVCR ont montré que le pourcentage de patients présentant un gain de 15 lettres ou plus à 6 mois était de 48 % et 61 %. L'étude GENEVA [2] qui évaluait l'effet de l'Ozurdex® dans l'OM des OVCR retrouvait un gain comparable pour 22 % des patients. Cependant, alors que dans le cas du ranibizumab le nombre d'injections était de 6 pour le premier semestre et 8 à 9 injections pour la première année, il n'a été que de 2 pour l'Ozurdex® (2 injections semestrielles). L'étude RÉMIDO [3] a montré un gain de 15 lettres ou plus à 6 mois chez 33,9 %

des 220 patients inclus (132 OBVR et 88 OVCR), avec une seule injection d'Ozurdex®. La variation de bénéfice visuel moyen entre ces différentes études est expliquée en partie par la durée de l'OM à l'inclusion, puisqu'il évoluait depuis moins de 3 mois dans respectivement 65 %, 69 %, 52,2 % et 15 % des cas pour les études BRAVO, CRUISE, RÉMIDO et GENEVA. On peut penser qu'un traitement réalisé précocement peut permettre une récupération visuelle plus importante et donc un maintien du capital visuel de meilleure qualité. **D'un point de vue anatomique**, l'étude RÉMIDO retrouve des résultats comparables à l'étude GENEVA avec une réduction rapide et

stable de l'épaisseur fovéale en moyenne de 300 µm (entre M1 et M3), voire une normalisation du profil fovéal dans les meilleurs cas dès J2-J3.

**Au niveau de la tolérance**, notamment à la réalisation de l'IVT, l'étude RÉMIDO ne retrouve pas de complications notables mis à part quelques hémorragies sous-conjonctivales. La tolérance pressionnelle retrouvée est certes inférieure à celle retrouvée dans les études BRAVO et CRUISE, mais reste supérieure à celle observée avec l'étude SCORE [4] évaluant l'effet de la triamcinolone sans conservateur sur l'OM des OVCR qui retrouvait plus de 35 % de patients nécessitant un traitement hypotonisant : ce taux n'atteint que 2,3 % et 9 % dans l'étude RÉMIDO respectivement pour le sous-groupe des patients normotones et hypertones à J0. Il en découle, d'une part, que la dexaméthasone présente un profil de tolérance pressionnelle supérieur à la triamcinolone mais bien inférieur à celui retrouvé avec les anti-VEGF ; ceux-ci seront donc à privilégier en première intention chez les sujets glaucomeux et hypertones.

D'autre part, la surveillance pressionnelle devra être renforcée par-

ticulièrement à M1 puisqu'il s'agit du pic de fréquence des hypertensions induites et qu'aucune hypertensive tardive n'a été décelée au-delà de ce délai.

Enfin, il a été retrouvé un début de récurrence de l'OM en moyenne vers 4,5 mois nécessitant une nouvelle injection vers 5,3 mois en moyenne. Le délai moyen entre deux injections a augmenté avec l'ancienneté de l'OM. Il en résulte qu'un contrôle à M4 est nécessaire et le plus souvent suffisant pour détecter une éventuelle récurrence et ainsi programmer une nouvelle injection intravitréenne.

**Matonti F, Meyer F, Rouhette H, Merite PY, Guigou S, Dumas S, Parrat E, Gobert F, Hajjar C, Barthelemy T, Pommier S ; Collectif P1,5.**

1. Varma R, Bressler NM, Suñer I *et al.* ; BRAVO and CRUISE Study Groups. Ophthalmology. 2012 Jul 17.
2. Haller JA, Dugel P, Weinberg DV *et al.* Retina. 2009 Jan;29(1):46-51.
3. Pommier S, Matonti F, Guigou S *et al.* Étude rétrospective du traitement par Ozurdex des œdèmes maculaires secondaires à une occlusion veineuse rétinienne. Communication orale au 118<sup>e</sup> Congrès de la Société Française d'Ophthalmologie.
4. SCORE Study Research Group. Arch Ophthalmol 2009;127:1115-28.

1. Étude RÉtrospective Multicentrique Longitudinale de l'Ozurdex dans le Traitement de l'Oedème Maculaire des OVCR.