



Comment l'Ozurdex® peut s'intégrer dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique ?

Au cours de ce symposium organisé par le laboratoire Allergan et modéré par les Prs P. Massin et A. Kodjikian, un point sur le rôle de l'inflammation dans l'œdème maculaire diabétique a été fait à partir des derniers articles publiés dans la littérature, ainsi que sur son traitement par l'Ozurdex® à travers les dernières données cliniques. Il a été clairement indiqué que la prise en charge des patients diabétiques doit prendre en compte de nombreux facteurs et doit être spécifique à chacun. Cependant, il a été établi qu'un traitement allégeant leur quotidien, en favorisant la compliance, était un facteur du succès thérapeutique.

Inflammation et OMD : que dit la littérature ?

D'après l'intervention du Pr Ramin Tadayoni

L'œdème maculaire diabétique (OMD) survient à la suite d'une rupture de la barrière hémato-rétinienne (BHR), mais contrairement aux occlusions veineuses et au syndrome d'Irvine Gass, où la rétine est préalablement saine, il existe un état pathologique sous-jacent de la rétine (micro-angiopathie) dans le diabète. Plusieurs questions se posent sur le rôle de l'inflammation dans l'OMD et certaines ne trouvent pas leur réponse dans la littérature... L'inflammation est-elle un facteur associé à l'OMD ? Une cause ? La conséquence ? Un facteur aggravant ?

Dans l'apparition de la rétinopathie diabétique (RD), on sait déjà que l'inflammation joue un rôle... Les lésions rétinienne précèdent l'épaississement rétinien, avec apparition de petites lésions et de diffusions vasculaires. L'ischémie et la mort cellulaire entraînent ensuite de l'inflammation.

Un article récent paru dans PLoS One¹ a étudié les facteurs inflammatoires dans l'humeur aqueuse chez des patients avec et sans OMD : on a retrouvé chez les premiers une augmentation de l'IL-6 (qui stimule les macrophages) et du MCP-1 (qui est un attracteur). Ces facteurs sont à la fois pro-inflammatoires mais aussi régulateurs de l'inflammation, et on ne peut pas savoir dans quel sens ils agissent ici... Ces études sont discutées car elles s'intéressent à l'humeur aqueuse (donc loin de la macula). Il a été cependant montré qu'il existe une augmentation

dans le vitré du VEGF (qui en plus a un rôle dans la vasodilatation et la néoangiogenèse), ainsi que de l'IL-6 (rôle important avec les leucocytes). Des taux augmentés ont été également rapportés dans le plasma. Dans les autres causes d'œdème maculaire, on retrouve aussi une augmentation de ces mêmes facteurs : il s'agit d'une association qui ne présage en rien une causalité. Dans l'OMD, il existe une boucle d'aggravation et ce cycle est interrompu par les traitements intravitréens.

Des travaux sur les globules blancs et la microglie dans la rétine ont montré une augmentation de la réponse inflammatoire cellulaire chez des rats diabétiques, et la possibilité de régression de cette réponse en bloquant certains récepteurs (par exemple la minocycline dans les cellules de Muller).

Les corticoïdes sont efficaces en agissant sur plusieurs de ces facteurs inflammatoires, et les anti-VEGF le sont également en agissant puissamment sur le VEGF. Le rôle de l'inflammation dans l'OMD n'est donc toujours pas totalement élucidé et quantifié.

Le patient diabétique : une prise en charge spécifique

D'après l'intervention du Pr Catherine Creuzot-Garcher

L'OMD est le résultat d'une rupture de la BHR interne (elle-même régulée par les facteurs systémiques via la pression hydrostatique/artérielle et osmotique/fonction rénale et protéinurie), de la présence de VEGF, d'inflammation et de stress oxydatif. Les facteurs systémiques jouent donc un rôle prépondérant.

Chez les jeunes diabétiques, les fac-

teurs les plus importants sont la durée d'évolution de la maladie, la présence d'une insuffisance rénale et l'HbA1C. Chez les diabétiques plus âgés, les facteurs cardiovasculaires sont au premier plan, suivi de l'équilibre et de la durée du diabète, ainsi que de la sévérité de la RD. On sait qu'une diminution de l'HbA1C (< 7,5%) et de la PAS (< 135 mmHg) diminuent significativement l'incidence de l'OMD. Il faudra atteindre ces objectifs lentement afin de ne pas être délétère. Par ailleurs, l'hyperlipidémie, la protéinurie (qui augmente l'incidence de l'OMD par trois) et l'anémie sont des facteurs aggravants. En revanche, il n'y a pas d'influence du tabac, de l'alcool ou des anti-agrégants.

On distingue deux types d'OMD en fonction du stade de la rétinopathie diabétique :

- isolé, VEGF-dépendant, généralement chez le diabétique de type 1,
- associé à une RD ischémique avec facteurs systémiques déséquilibrés, chez le diabétique de type 2.

Le rôle du vitré est également à considérer, en dehors des situations de tractions vitréomaculaires, avec la présence d'un microclimat inflammatoire près de la macula en l'absence d'un décollement postérieur du vitré (DPV) : on retrouve en effet moins d'OMD s'il y a un DPV (20% vs 55%). De plus dans un œil vitrectomisé, la demi-vie des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF est diminuée.

La capacité du patient à venir régulièrement (mode de vie, profession, adhésion au traitement) va aussi influencer le mode de prise en charge, de même que l'état oculaire (comme la présence ou non d'une hypertension oculaire).

1. Dong N et al. PLoS One. 2015 Apr 29;10(4).

Les sympos

Tous ces facteurs doivent être pris en compte pour traiter un OMD.

Dernières données cliniques dans le traitement de l'OMD : quels enseignements ?

D'après l'intervention du Pr Laurent Kodjikian

L'étude MEAD, étude randomisée contrôlée ayant duré trois ans, a permis l'obtention de l'AMM pour l'Ozurdex®. Le schéma de traitement était en PRN (pro re nata), avec une IVT tous les six mois soit de placebo, soit d'Ozurdex®, soit d'Ozurdex® demi-dose.

Un premier biais était que l'on ne pouvait pas injecter à moins de six mois d'intervalle, alors qu'on sait désormais que l'Ozurdex® n'est efficace que quatre ou cinq mois la première année. Deuxièmement, il n'y a pas eu de comparaison avec le Lucentis® et l'Eylea® car en 2004 ces traitements n'avaient pas l'AMM dans l'OMD. En cas de nécessité d'un traitement de secours, le patient était exclu de l'étude. Pas de laser « autorisé », contrairement aux études avec le Lucentis®, l'Eylea® et l'Iluvien®.

Les résultats ont montré que 22 % des patients présentaient une amélioration de l'acuité visuelle (AV) de plus de 15 lettres, avec une moyenne de 4,1 injections sur trois ans et 12 visites. En comparaison, l'amélioration avec le Lucentis® a été constatée chez 28 % des patients, avec 14 IVT et 36 visites en trois ans.

En analysant l'évolution de l'AV chez les patients phaqes versus les pseudophaqes, on constate évidemment une amélioration plus importante chez les seconds en raison de l'apparition d'une cataracte chez les patients phaqes. Cependant, six mois après la phacoémulsification, l'amélioration de l'AV était comparable dans les deux groupes. Au final, il n'y a pas de différence entre les patients phaqes et pseudophaqes en termes d'épaisseur maculaire centrale (EMC) ou de gain d'AV.

Concernant l'effet indésirable principal, l'hypertension oculaire, 75 % des patients n'ont pas eu besoin de traitement et aucun effet cumulatif n'a été

retrouvé ; il y a eu seulement deux chirurgies filtrantes (non significatif).

À noter qu'il y avait 42 % de rétinopathie diabétique non proliférantes (RDNP) sévères à l'inclusion, plus que dans les autres études, et ni l'Ozurdex® ni la chirurgie de cataracte n'ont aggravé cette rétinopathie.

Une étude de phase 2 (BEVORDEX) a comparé l'Avastin® (1 IVT par mois) versus l'Ozurdex® injecté à partir du quatrième mois, en montrant une même efficacité entre les deux traitements en termes d'AV, mais avec une supériorité de l'Ozurdex® sur l'EMC.

L'étude MAGGIORE

D'après l'intervention du Pr Pascale Massin

Cette étude de non-infériorité, définie par une différence de moins de 5 lettres, a comparé le Lucentis® en PRN et l'Ozurdex® tous les cinq mois dans le traitement de l'OMD. Le critère de jugement principal était le gain moyen d'AV à un an, et les critères de jugement secondaire, la diminution d'EMC et la diminution de surface de fluorescence.

Les résultats ont montré que l'Ozurdex® n'est pas inférieur au Lucentis® (gain d'AV de respectivement 4,6 et 7,6 lettres), sans différence significative en termes d'EMC.

Les effets indésirables étaient ceux attendus : cataracte chez 28 patients Ozurdex® vs 8 patients Lucentis®, HTO chez 36 % des patients Ozurdex® vs 6,6 %

dans le groupe Lucentis®, toutes bien équilibrées sous traitement...

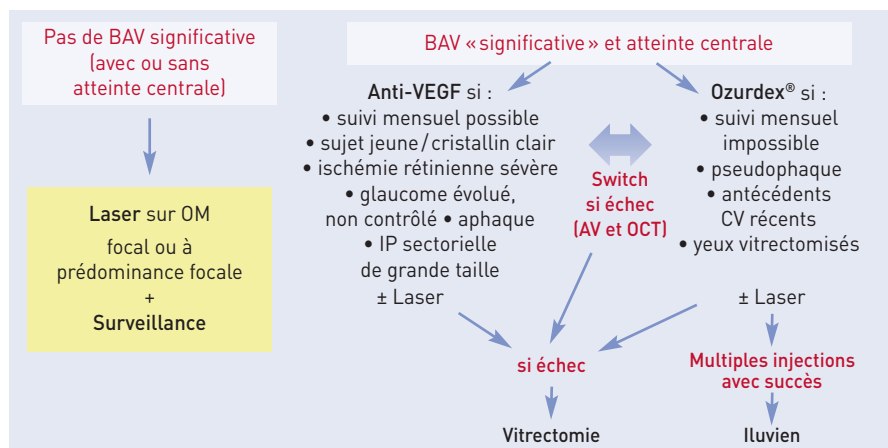
D'après son AMM, l'Ozurdex®, qui est toujours en attente de son remboursement, est indiqué chez le patient pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, le patient pseudophaque et les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

Un consensus d'experts a précisé l'intitulé de cette indication et a conclu qu'« un traitement non corticoïde ne convient pas » recouvrait les situations suivantes :

- patients incapables d'être suivis mensuellement (actifs professionnellement, âgés, éloignés géographiquement),
- antécédent cardiovasculaire contre-indiquant les anti-VEGF,
- laser non réalisable car il existe un anévrisme trop proche de la fovéa ou un œdème diffus,
- yeux vitrectomisés.

D'où l'algorithme décisionnel ci-dessous.

Dans le suivi de ces patients complexes, la compliance détermine le succès. La prise en charge multidisciplinaire des facteurs systémiques est primordiale : on retrouve plus de trois comorbidités chez 40 % des diabétiques, qui subissent 30 visites médicales annuelles en moyenne. L'espacement et la raréfaction des visites et des IVT permettent d'alléger leur quotidien, d'où l'intérêt du traitement à libération prolongée avec l'Ozurdex®.



Marine Legrand, Hôpital Lariboisière, Paris