

Œdème maculaire diabétique du patient phake, implant de dexaméthasone et cataracte : analyse de sous-groupes dans l'étude MEAD

Marie-Noëlle Delyfer



L'étude MEAD a étudié l'efficacité d'implants biodégradables injectables de dexaméthasone dans l'OMD et leur tolérance sur trois ans. L'analyse comparative de l'évolution des sous-groupes de patients phakes opérés de la cataracte en cours d'étude versus pseudo-phakes a montré une amélioration significative de l'acuité visuelle ainsi qu'une réduction de l'épaisseur rétinienne, et que la chirurgie de la cataracte réalisée en cours de traitement n'a eu d'impact délétère ni sur le gain d'acuité visuelle final ni sur l'épaisseur centrale rétinienne, avec une excellente tolérance pressionnelle.

L'apparition d'un œdème maculaire au cours de l'évolution de la maladie diabétique est fréquente, surtout chez les diabétiques de type 2. La prise en charge thérapeutique actuelle associe le contrôle des facteurs généraux (glycémie, hypertension artérielle, apnées du sommeil, facteurs de risque vasculaires) à un traitement ophtalmologique si l'équilibre des paramètres systémiques est insuffisant. Les anti-VEGF ont démontré une efficacité certaine dans l'œdème maculaire diabétique (OMD), au prix d'un suivi mensuel et d'injections répétées.

Les corticoïdes administrés en intravitréen constituent une alternative intéressante par leur mode d'action et leur durée d'efficacité. Leur avantage théorique vient de leur action cumulée, contrairement aux anti-VEGF, sur les différents mécanismes de l'OMD chronique grâce à leurs propriétés non seulement anti-inflammatoires et anti-œdémateuses, mais aussi anti-apoptotiques et anti-angiogéniques [1,2]. La principale limitation à la prescription des corticostéroïdes en ophtalmologie réside dans les risques de cataracte et d'hypertonie secondaires, restreignant ainsi pour certains praticiens l'indication de l'implant de dexaméthasone aux seuls patients pseudo-phakes ou non répondeurs aux autres traitements.

L'étude en double insu, prospective, randomisée, multicentrique MEAD (Macular Edema Assessment of implantable Dexamethasone in diabetes) a étudié l'efficacité d'implants biodégradables injectables de dexaméthasone

dans l'OMD et leur tolérance sur trois ans (figure 1) [3]. L'analyse comparative de l'évolution des sous-groupes de patients phakes opérés de la cataracte en cours d'étude

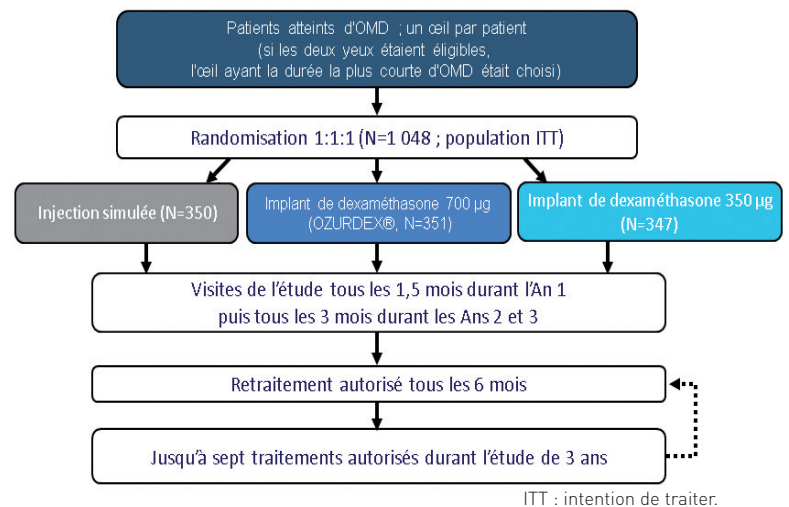


Figure 1. Schéma de l'étude MEAD. 1048 patients présentant un œdème maculaire diabétique (OMD) ont été inclus et randomisés en trois groupes de taille équivalente. Ils ont reçu soit un implant contenant 700 µg de dexaméthasone (correspondant à la forme commercialisée de l'Ozurdex®), soit un implant contenant 350 µg de dexaméthasone, soit aucun traitement (ni laser, ni anti-VEGF ou autre). L'intervalle minimum entre deux traitements était de six mois. Un re-traitement était indiqué en cas d'épaississement rétinien persistant. Les patients ont été suivis toutes les six semaines la première année puis tous les trois mois les 2 et 3^e années. Le suivi a duré trois ans et l'objectif principal (pourcentage de gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS) a été évalué au bout de ces trois années de suivi.

Service d'ophtalmologie, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

versus pseudo-phakes donne une nouvelle perspective à ces effets secondaires tant redoutés.

Dexaméthasone et cataracte : les questions qui se posent

Sur les 1048 patients diabétiques inclus dans l'étude MEAD, 75,5% étaient initialement phakes (24,5% pseudo-phakes) ; 85% d'entre eux présentaient une cataracte débutante à l'inclusion du fait de leur âge (62,4 ans en moyenne) combiné à l'évolution de leur maladie diabétique. L'acuité visuelle (AV) initiale était mesurée entre 1/10^e et 4/10^e et la durée moyenne de l'OMD évaluée à 24,9 mois. Le taux de chirurgie de la cataracte à trois ans a été de 59,2% contre 7,2% dans le groupe contrôle, confirmant dans le groupe traité le rôle « accélérateur » de la dexaméthasone dans la survenue de la cataracte [3]. Parmi les patients pour lesquels l'indication chirurgicale a été retenue en cours d'étude, plus de 75% d'entre eux ont été opérés entre 18 et 30 mois après le début de l'étude influençant la cinétique d'évolution de la meilleure AV corrigée de la population globale étudiée.

Plusieurs questions se posent : est-ce que la chirurgie de la cataracte réalisée en cours de traitement a influencé de manière négative le gain d'AV chez les patients sous dexaméthasone ? Est-ce que la chirurgie de la cataracte a eu une influence négative sur l'épaisseur centrale rétinienne ? Enfin, est-ce que le fait d'être phake ou pseudo-phake modifie la réponse tensionnelle à l'administration intraoculaire de dexaméthasone ?

Évolution de l'acuité visuelle après chirurgie de la cataracte

Le critère principal d'évaluation de l'étude MEAD était le pourcentage de gain d'AV supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS à trois ans. Ce gain d'AV a été observé pour 22,2% des patients à trois ans dans le groupe traité tous patients confondus contre 12% dans le groupe contrôle ($p \leq 0,001$), sans différence significative observée entre les pseudo-phakes et les phakes [3]. Néanmoins, l'analyse de la courbe d'évolution de l'AV sur les trois ans de suivi chez les patients initialement phakes à l'inclusion a montré des fluctuations de l'AV des patients traités par la dexaméthasone avec une amélioration rapide dans le mois suivant l'injection, puis une diminution progressive jusqu'à 24 mois (pic de décompensation de la cataracte) suivie d'une remontée de la courbe d'AV au fur et à mesure que les patients étaient opérés (figure 2A) [3]. À l'inverse, si on restreint l'analyse au seul groupe des patients pseudo-phakes à l'inclusion, on remarque une absence de décroissance de l'AV à la fin de la première année et un maintien du gain d'AV jusqu'au terme de l'étude (figure 2B) [3].

Deux questions se posent : premièrement, quelle est l'influence immédiate de la chirurgie de la cataracte sur l'AV des patients, et, deuxièmement, est-ce que la chirurgie réalisée en cours de traitement permet d'obtenir les mêmes résultats en termes d'AV que chez les patients pseudo-phakes avant traitement ?

Le principal résultat est un gain d'AV significatif immé-

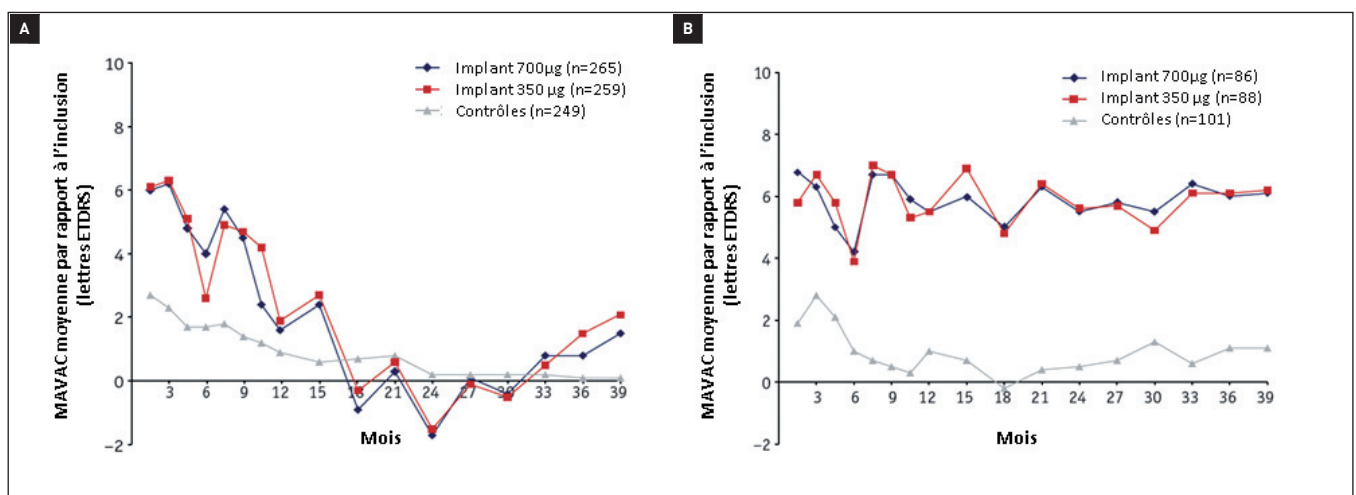


Figure 2. Évolution de l'acuité visuelle (AV) moyenne sur les trois ans de suivi par rapport à l'inclusion chez les patients phakes (A) et pseudo-phakes (B). A. Dans le sous-groupe des patients phakes, après une efficacité rapide dans le mois suivant l'injection, l'AV diminue progressivement jusqu'à 24 mois (pic de décompensation de la cataracte) et remonte au-delà au fur et à mesure que les patients sont opérés. B. Dans le sous-groupe des patients pseudo-phakes à l'inclusion, l'amélioration de l'AV est rapide chez les patients traités et le gain d'AV se maintient jusqu'au terme de l'étude (d'après [3]).

diat après chirurgie de la cataracte de 14 lettres (*figure 3*) [4]. Cela représente un gain d'AV par rapport à l'inclusion qui cumule, d'une part, la récupération de la perte d'acuité associée au développement de la cataracte (-9,7 lettres) et, d'autre part, un gain d'AV de +4,3 lettres par rapport à l'inclusion. C'est cette deuxième partie du gain d'AV qui est à considérer pour pouvoir comparer les résultats obtenus dans les deux sous-groupes de patients phakes versus pseudo-phakes.

À l'issue des trois années de l'étude MEAD, le gain moyen d'AV dans le groupe pseudo-phakes était de +6,5 lettres ETDRS. Or si on suit de manière rapprochée l'évolution de l'AV des patients phakes opérés en cours d'étude, on s'aperçoit qu'après le gain initial de vision très significatif, l'amélioration se poursuit pour atteindre des chiffres identiques à ceux de la population pseudo-phake entre 9 et 12 mois après la chirurgie (+6,5 lettres dans la population pseudo-phake par rapport à l'inclusion contre +6,7 lettres chez les phakes opérés 12 mois auparavant).

Quelles sont les implications pratiques de ces résultats ? Premièrement, les patients opérés de cataracte bénéficient d'emblée d'une amélioration significative de leur AV d'environ 14 lettres. Deuxièmement, ces patients opérés en cours de traitement n'ont pas moins de chances

d'amélioration de leur AV que les patients d'emblée pseudo-phakes puisqu'ils récupèrent les 2 lettres ETDRS qui leur manquaient statistiquement par rapport aux pseudo-phakes quelques mois après la chirurgie.

Évolution de l'épaisseur maculaire après chirurgie de la cataracte

La survenue d'un œdème maculaire en postopératoire de chirurgie de la cataracte est d'autant plus fréquent que le patient est diabétique et qu'il présente un OMD préexistant. Ainsi, de manière attendue, les patients du groupe contrôle de l'étude (ne recevant aucun traitement), ont présenté une augmentation de l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) après chirurgie par rapport à l'épaisseur mesurée à l'inclusion (+77,5 µm) (*figure 4*) [3]. À l'inverse, dans les groupes traités par dexaméthasone, l'amélioration de l'ECR par rapport à l'inclusion a été maintenue (-88,8 µm) [3] et ce alors même que l'intervalle minimum entre deux traitements était de six mois et qu'aucune recommandation n'avait été formulée quant au délai à respecter entre l'administration de l'implant de dexaméthasone et le geste chirurgical. Il est probable qu'une administration « optimisée » – entre 15 jours et un mois avant la chirurgie – permettrait de limiter encore davantage l'œdème maculaire postopératoire.

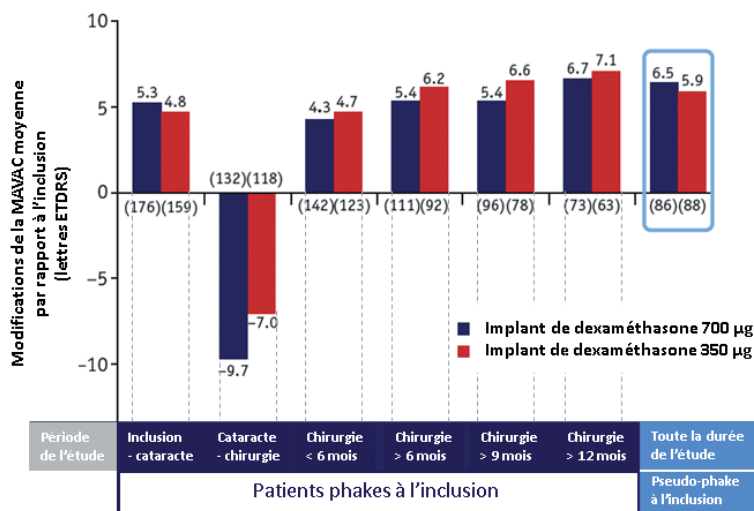
Le patient diabétique présentant un OMD traité par implant de dexaméthasone a donc un risque très limité d'aggravation de son œdème rétinien après la chirurgie de la cataracte et semble même conserver le bénéfice acquis avant chirurgie.

Et la pression intraoculaire ?

La présence d'un cristallin volumineux peut, dans certaines circonstances, contribuer à une élévation de la pression intraoculaire (PIO). On peut dès lors se demander si la présence, ou l'aggravation, d'une cataracte modifie la réponse pressionnelle à l'administration de dexaméthasone en intravitréen.

L'analyse des variations de PIO après injection de dexaméthasone chez les patients phakes versus pseudo-phakes n'a pas mis en évidence de différence significative (*figure 5*) [4]. Une élévation de la PIO a été retrouvée chez certains patients dans un délai de 1,5 à 3 mois après l'injection, quel que soit leur statut cristallinien.

Ces pics d'hypertonie ont été transitoires et contrôlés par un traitement médical (30% de collyres seuls), avec un retour à la normale à six mois. Le taux de trabéculotomie lié au traitement a été très bas : 0,3% (un cas)



Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre de patients.

Figure 3. Évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) dans la population phake en fonction de l'apparition de la cataracte et du délai écoulé après chirurgie. En début de traitement, on note une amélioration de la MAVC qui chute secondairement lors de l'apparition de la cataracte. La MAVC remonte brutalement de 14 lettres (dans le groupe 700 µg : 9,7 + 4,3 lettres, soit 14 lettres au total) juste après la chirurgie, puis continue de s'améliorer progressivement pour atteindre le même niveau de gain d'AV que dans la population pseudo-phake 12 mois après la chirurgie (dans les groupes 700 µg : respectivement +6,7 lettres chez les phakes opérés versus +6,5 lettres chez les pseudo-phakes à l'inclusion) (d'après [4]).

Clinique

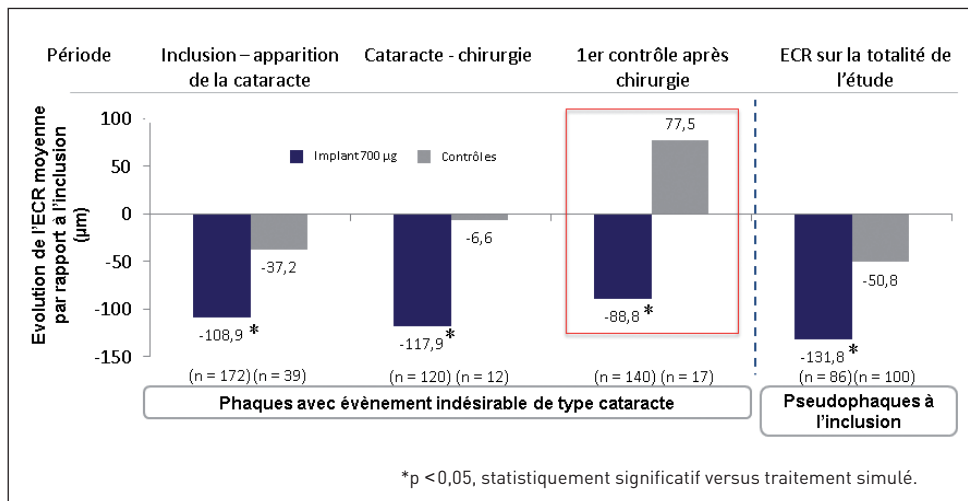


Figure 4. Évolution de l'épaisseur centrale rétinienne (ECR) mesurée en OCT chez les patients phakes avant et après chirurgie de la cataracte. En début de traitement, on note une diminution significative de l'ECR dans le groupe traité par implant de dexaméthasone par rapport au groupe contrôle. Cette diminution persiste après chirurgie dans le groupe traité alors qu'une augmentation de l'ECR est observée dans le groupe non traité [d'après [3]].

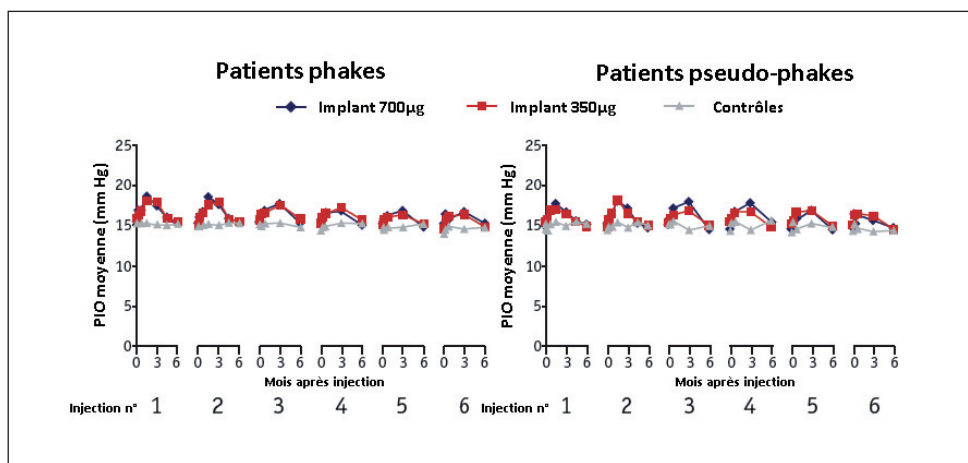


Figure 5. Évolution de la pression intraoculaire après injection dans les sous-groupes de patients phakes et pseudo-phakes à l'inclusion. Les modifications de pression intraoculaire (PIO) observées après injection de dexaméthasone étaient similaires dans les deux sous-groupes. Une élévation de la PIO a été observée en moyenne 1,5 à 3 mois après l'injection, se normalisant 6 mois après chaque injection sans effet cumulatif [d'après [4]].

dans chaque groupe recevant un implant de dexaméthasone (un cas dans le groupe des patients pseudo-phakes recevant l'implant à 350 µg et un cas dans le groupe des patients phakes recevant l'implant à 700 µg).

Conclusion

L'implant de dexaméthasone permet donc une amélioration significative de l'AV ainsi qu'une réduction de l'épaisseur rétinienne chez les patients diabétiques présentant un œdème maculaire. La chirurgie de la cataracte réalisée en cours de traitement n'a d'impact délétère ni sur le gain d'AV final ni sur l'épaisseur centrale rétinienne.

La tolérance pressionnelle semble également excellente avec un retour à la normale systématique à six mois et une absence d'effet cumulatif.

Références

1. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP *et al.* Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 1998;341(2-3):309-15.
2. Nauck M, Roth M, Tamm M *et al.* Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;16(4):398-406.
3. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr *et al.*; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904-14.
4. Yoon YH, Boyer DS, Belfort R Jr *et al.*; Ozurdex MEAD study group. long-term efficacy and safety of dexamethasone intravitreal implant in phakic and pseudophakic eyes with diabetic macular edema. ARVO 2014, Orlando, FL, Poster 1779.