

## ETUDE CLINIQUE

## Oblitérations veineuses rétinienne

# Résultats d'une Etude Multicentrique de l'Implant de Dexaméthasone dans l'œdème maculaire des Oblitérations veineuses rétinienne : étude RE.MI.DO

→ S. POMMIER, F. MEYER  
Pour le collectif P1.5\*

**RÉSUMÉ :** La prise en charge de l'œdème maculaire (OM) dans les occlusions veineuses rétinienne (OVR) a été révolutionnée par la mise sur le marché d'un implant intravitréen de dexaméthasone : l'Ozurdex.

En France, ce traitement est le premier à avoir obtenu l'AMM et le remboursement (depuis février 2011). Il devient donc un traitement de choix en pratique quotidienne, en particulier pour les ophtalmologistes libéraux.

Le collectif P1.5, constitué d'ophtalmologistes rétiniologues médocochirurgicaux, a voulu évaluer ce nouveau médicament et partager de manière objective les résultats et les conclusions en pratique clinique d'une étude indépendante et multicentrique portant sur 220 patients.

## Description de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective longitudinale multicentrique réalisée dans 8 centres d'ophtalmologie en France : Aix-en-Provence, Avignon, Guadeloupe, l'Isle-sur-la-Sorgue, La Rochelle, Lille, Marseille, Mougins.

Les 220 patients inclus dans cette étude sont atteints d'un œdème maculaire suite à une OVR et traités par Ozurdex. Les premiers patients ont été inclus en novembre 2010. Le suivi minimum a été de 6 mois avec des visites tous les mois, dont cinq complètes avec AGF et OCT : à l'inclusion (J0), à 1 mois (M1), à 3 mois (M3), à 6 mois (M6) et lors de la visite finale.

Nous nous sommes fixé pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance d'Ozurdex et d'évaluer nos pratiques quotidiennes d'injection.

## Résultats et discussion

### 1. Caractéristiques cliniques des patients de l'étude

L'analyse détaillée de notre échantillon de patients montre certaines similitudes et différences avec les résultats de l'étude princeps de référence (GENEVA, 1 267 patients), à considérer pour l'interprétation de nos résultats (**tableau I**) :

– des patients légèrement plus âgés en

moyenne (âge moyen 71,3 ans contre 64,7 ans pour GENEVA) ;

– une répartition quasiment équivalente : 60 % d'OBVR et 40 % d'OVCR ;

29,4 % de patients pseudophaques ;

– un délai moyen avant traitement de 7,12 mois ;

– l'ancienneté de l'œdème : 52,2 % de nos patients présentent un OM de moins de 3 mois contre seulement 15 % dans l'étude GENEVA. Les patients de l'étude RE.MI.DO ont donc des OM plus récents ;

– l'acuité visuelle à l'inclusion est plus faible que dans GENEVA : 41,43 lettres contre 54,3 lettres ;

– l'œdème maculaire est plus important dans RE.MI.DO : 642  $\mu$ m versus 562  $\mu$ m ;

– le suivi moyen est de 10,16 mois (de 6 à 18 mois).

\*Collectif P1.5 : T. Barthelemy, S. Dumas, F. Gobert, S. Guigou, C. Hajjar, f. Matonti, P.Y. Merite, F. Meyer, E. Parrat, S. Pommier, H. Rouhette.

# ETUDE CLINIQUE

## Oblitérations veineuses rétiniennes

	GENEVA	RE.MI.DO
Nombre de patients	427	220
Moyenne d'âge (années)	64,7	71,3
Forme OVCR/OBVR en %	34/66	40/60
Ancienneté OM (mois)		7,12
– inférieure à 3 mois en %	15	52,2
– de 3 à 6 mois en %	50	13,7
– supérieure à 6 mois	30	34,1
AV moyenne (nombre de lettres)	54,3	41,43
Épaisseur fovéolaire maxi moyenne (µm)	562	641,86

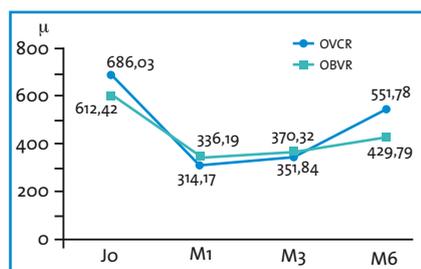
**TABEAU 1 :** Caractéristiques des patients inclus.

### 2. Résultats en termes de gain d'épaisseur fovéolaire

98 % des patients sont répondeurs à 1 mois, 90,2 % à 3 mois. Cette efficacité se maintient jusqu'au 6<sup>e</sup> mois chez 81,9 %.

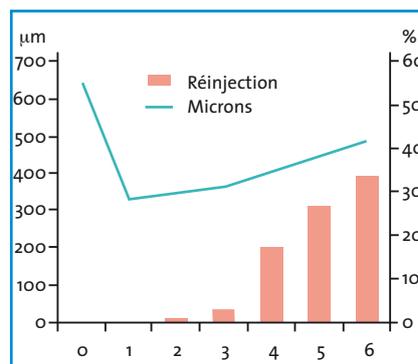
Le gain moyen d'épaisseur mesuré en OCT est de 300 microns au cours du 1<sup>er</sup> mois et se maintient jusqu'au 3<sup>e</sup> mois. Il n'existe pas de différence significative entre les OVCR et les OBVR (**fig. 1**).

Les résultats au 6<sup>e</sup> mois doivent être interprétés en tenant compte d'une modification de la population. A ce stade, 30 % des patients ont été réinjectés. La population regroupe alors des patients n'ayant pas récidivé, en cours de récurrence et récemment réinjectés (**fig. 2**). **L'analyse OCT montre donc qu'il s'agit d'un médicament très efficace avec environ 300 microns de gain en un mois et 98 % de patients répondeurs sur l'œdème maculaire.** On note que la régression de l'œdème maculaire

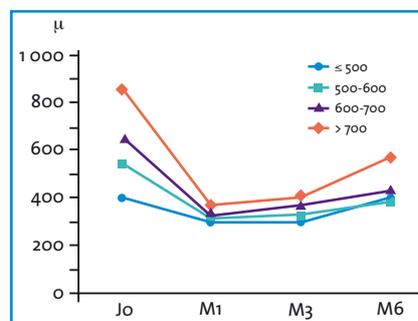


**FIG. 1 :** Épaisseur fovéolaire selon le type d'OVR.

est d'autant plus marquée que l'œdème est important à l'inclusion. Quelle que soit l'importance de l'œdème de départ, les mesures finales sont identiques (environ 300 µm). L'efficacité se maintient également jusqu'à 6 mois où les mesures repartent à la hausse en raison des patients qui récidivent (**fig. 3**).



**FIG. 2 :** Evolution de l'épaisseur fovéolaire (µm) et du taux de réinjection (%).



**FIG. 3 :** Evolution de l'épaisseur fovéolaire en fonction de l'épaisseur initiale (µm).

### 3. Résultats en termes de gain d'acuité visuelle

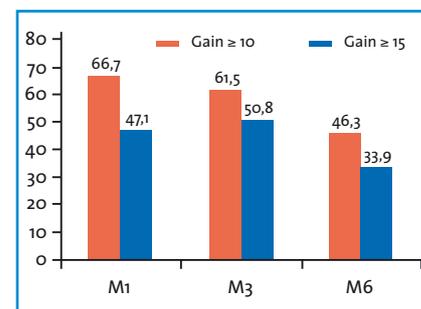
Le critère principal d'évaluation est celui du gain d'acuité visuelle (**fig. 4**) :  
 – 61,5 % des patients ont une amélioration supérieure à 10 lettres à 3 mois et 46,3 % à 6 mois ;  
 – 50,8 % des patients ont une amélioration supérieure à 15 lettres à 3 mois et 33,9 % à 6 mois.

Ces résultats sont meilleurs que ceux de l'étude GENEVA qui retrouvent 29 % de gain supérieur à 15 lettres à 3 mois et 22 % au 6<sup>e</sup> mois.

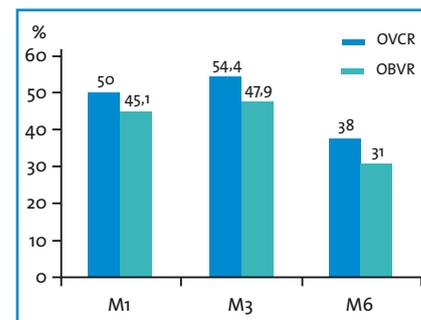
Comparées aux études BRAVO et CRUISE, nos données sont similaires, aux pics d'efficacité de chacun des traitements :

- OVCR (CRUISE) gain ≥ 15 lettres : 54 % vs 48 % ;
- OBVR (BRAVO) gain ≥ 15 lettres : 48 % vs 61 % (**fig. 5**).

Précisons certaines différences dans le design des trois études :



**FIG. 4 :** Gain d'acuité visuelle.



**FIG. 5 :** Gain d'AV ≥ 15 lettres selon le type d'OVR.

- dans BRAVO et CRUISE les oblitérations veineuses ischémiques avaient été sorties de l'analyse, contrairement à RE.MI.DO où tous les patients (ischémiques ou non) sont inclus;
- les formes incluses dans BRAVO et CRUISE étaient plus récentes que celles de notre étude;
- le nombre d'injections n'est pas comparable: traitement mensuel dans BRAVO et CRUISE versus une IVT dans RE.MI.DO.

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes OVCR et OBVR sur le pourcentage de patients présentant une amélioration de 3 lignes.

Le pourcentage de patients présentant une amélioration supérieure à 15 lettres dépend du statut initial du patient (naïf ou non). Les résultats sont significativement meilleurs si les patients sont naïfs de tout traitement: M1 (52 % vs 39 %), M3 (56 % vs 43 %), M6 (39 % vs 27 %). Notre étude montre que plus l'acuité visuelle de départ est basse, plus la récupération en termes de gain supérieur à 15 lettres est importante, ce qui conduit à proposer le traitement à tous les patients, même ceux présentant une acuité visuelle effondrée (fig. 6).

Les résultats de RE.MI.DO sont meilleurs que ceux de l'étude SCORE, ce qui est probablement dû à l'atrophie que peut entraîner l'utilisation de triamcinolone. Les résultats sont également meilleurs

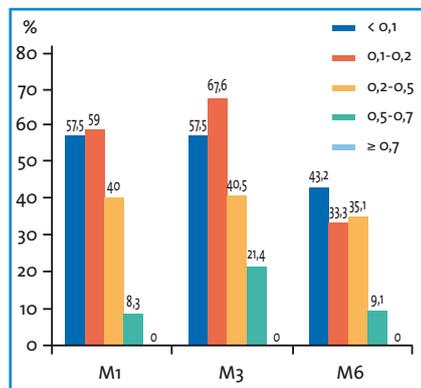


FIG. 6 : Gain d'AV  $\geq 15$  lettres selon l'AV de Monoyer à Jo.

que ceux de l'étude GENEVA, les œdèmes inclus dans notre étude étant plus récents (50,2 % des patients de notre étude contre 15 % dans GENEVA).

**En résumé, l'étude RE.MI.DO démontre que le gain d'acuité est plus important chez les patients traités en première intention et chez ceux ayant une acuité initiale basse. Ce gain se maintient jusqu'à 6 mois.**

### 3. Résultats en termes de tolérance

#### ● Pression intraoculaire

L'utilisation de corticoïdes en IVT est connue pour comporter un risque d'hypertonie oculaire. Dans l'étude RE.MI.DO, 11 % des patients présentent une augmentation de la pression intraoculaire supérieure à 25 mmHg à 1 mois. Ce pourcentage baisse progressivement jusqu'à normalisation. Le chiffre résiduel de 7 % à 6 mois tient encore une fois compte des patients réinjectés qui présentent à nouveau le pic d'hypertonie du 1-2<sup>e</sup> mois de leur seconde IVT (fig. 7).

L'analyse du sous-groupe des patients initialement hypertones ou glaucomateux retrouve des valeurs plus élevées; 31 % de PIO supérieure à 25 mmHg à 1 mois. Cette augmentation est également transitoire et se normalise progressivement (fig. 8). Il est donc nécessaire de surveiller de façon privilégiée ces patients.

Une augmentation de PIO  $\geq 10$  mmHg au cours du suivi est retrouvée chez 7,3 %

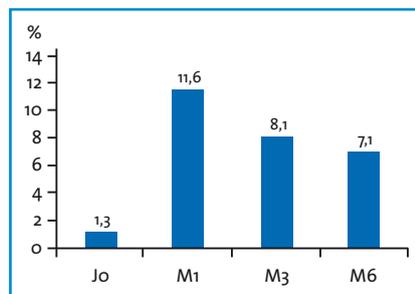


FIG. 7 : PIO  $\geq 25$  mmHg au cours du suivi.

des patients à 1 mois et 4 % à 3 mois. (fig. 9). Les chiffres remontent à 6 mois en raison des patients réinjectés. Ces résultats sont bien inférieurs à ceux de la triamcinolone (30 et 40 % d'augmentation de PIO), confirmant une meilleure tolérance de l'Ozurdex

De nouveau, l'étude du sous-groupe des patients hypertones ou glaucomateux montre des chiffres plus élevés avec respectivement à 1 mois et 3 mois 17,9 % et 6,7 %. Ces augmentations sont transitoires.

Chez les patients normotones, plus la PIO initiale est élevée, plus le risque d'avoir une augmentation  $\geq 10$  mmHg est importante: à M1, 9 % si PIO  $> 15$  mmHg versus 2 % si PIO  $< 15$  mmHg, et respectivement 3 % vs 0 % à M3 et 5 % vs 1 % à M6.

Un seul patient a présenté une hypertonie non maîtrisée médicalement. Ce patient a bénéficié d'une vitrectomie

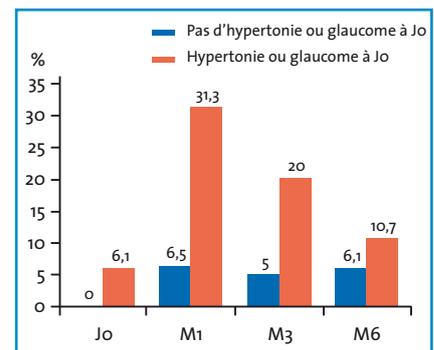


FIG. 8 : PIO  $\geq 25$  mmHg selon hypertonie ou glaucome à Jo.

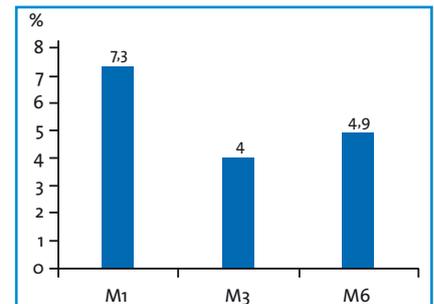


FIG. 9 : Variation PIO  $\geq 10$  mmHg par rapport à Jo au cours du suivi.

## ETUDE CLINIQUE

# Oblitérations veineuses rétinienne

permettant le retrait de l'implant plutôt que d'une chirurgie filtrante.

**La tolérance en termes de PIO est meilleure que celle de la triamcinolone; il faut rester cependant vigilant chez les patients glaucomateux ou hypertones à un mois. L'augmentation va être proportionnelle à la pression initiale. Une normalisation à partir de 3<sup>e</sup> mois est généralement observée, sauf en cas de réinjection.**

Ces résultats en termes de tolérance pressurienne nous conduisent à réaliser un contrôle systématique de la PIO à M1, plus particulièrement chez les patients glaucomateux ou hypertones. Un renforcement du traitement médical ou une alternative thérapeutique par anti-VEGF pourra leur être proposée.

### ● Nombre de réinjections

49 % des patients, suivis en moyenne sur 10,16 mois, ont été réinjectés (30 % au 6<sup>e</sup> mois). Le délai moyen de réinjection est de 5,35 mois. Il n'existe pas de différence entre OVCR et OBVR (respectivement 5,23 et 5,44 mois). La visite du 4<sup>e</sup> mois est donc essentielle pour dépister les récurrences.

Par ailleurs, le délai de réinjection est plus long si l'œdème est ancien. Il s'agit d'OVR où la pathologie a eu le temps d'évoluer et la circulation collatérale d'exister.

### ● Analyse des autres complications

Une hémorragie sous-conjonctivale est retrouvée dans 14 % des cas. Ce taux

peut être abaissé en utilisant un écouvillon mousse pour décaler la conjonctive, plutôt que la pince de Bonn. Une hémorragie intravitréenne est retrouvée dans seulement 3 % des cas.

Le site d'injection de l'Ozurdex est important. Nous le privilégions en bas plutôt qu'en haut pour éviter une position rétrocrystallinienne créant une gêne fonctionnelle pour le patient. Aucune cataracte n'a été opérée dans notre étude (suivi de 10,16 mois). Notre suivi est sans doute insuffisant pour le mettre en évidence, mais il semblerait que l'Ozurdex soit moins cataractogène que la triamcinolone. Contrairement à la triamcinolone, aucune pseudo-endophtalmie n'a été observée.

Attention, il faut toujours surveiller la périphérie rétinienne à la recherche d'une ischémie (risque de glaucome néovasculaire du 100<sup>e</sup> jour de Coats), et cela quel que soit le produit injecté.

## Conclusion

L'Ozurdex est un traitement efficace :

- en OCT : 98 % des patients ont une baisse d'épaisseur fovéolaire avec une moyenne de 300 µm au 1<sup>er</sup> mois ;
- l'efficacité est maximale chez les patients naïfs de tout traitement ;
- au 3<sup>e</sup> mois, 50 % des patients ont un gain supérieur à 15 lettres et 30 % une acuité visuelle supérieure à 5/10 ;
- le délai de réinjection est en moyenne de 5,35 mois.

La supériorité des résultats de RE.MI.DO versus GENEVA s'explique par la proportion plus importante de patients bons répondeurs (OM important, faible acuité visuelle de départ, prise en charge précoce).

L'Ozurdex est un médicament sûr et bien toléré. Il suffit de respecter des critères simples d'utilisation :

- injection en inférieure ;
- privilégier l'écouvillon moins traumatique que la pince ;
- la surveillance de la PIO est indispensable avec une vigilance renforcée chez les patients hypertones et glaucomateux.

A la fin de cette étude, nous sommes en mesure de proposer un schéma simple de pratique quotidienne :

- aucun traitement postopératoire spécifique pour les patients injectés (protocole antibiotique identique aux IVT classiques) ;
- un traitement préventif en cas de PIO limite et un renforcement du traitement chez les patients glaucomateux ou hypertones équilibrés avec un traitement hypotonisant ;
- un suivi allégé avec :
  - > un appel téléphonique à J1 (comme pour les IVT d'anti-angiogénique) ;
  - > une visite à 1 mois : AV, rétinographie, PIO, OCT ;
  - > une visite à 4 mois reprenant les mêmes examens, complétée d'une angiographie pour surveiller et/ou traiter par laser les zones d'ischémie périphérique (PPR).

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.