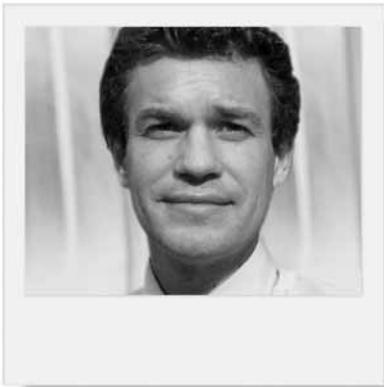


## LE DOSSIER

## Œdème maculaire diabétique

# Œdème maculaire diabétique et corticoïdes



→ V. GUALINO

Clinique Honoré Cave, MONTAUBAN.  
CHU Paule de Viguier, TOULOUSE.  
Hôpital Lariboisière, PARIS.

## L'œdème maculaire et améliorer l'acuité visuelle.

La clé de la réussite de la molécule est dans la répétition des injections, si besoin. Dans la plupart des études, les critères de réinjection sont fonctionnels. On réinjecte lorsque l'on a une baisse d'acuité visuelle entre le 4<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois en général. La récurrence anatomique précède de quelques semaines la récurrence fonctionnelle (fig. 1).

Gillies, dans une étude randomisée évaluant l'effet de la TA versus placebo sur des OMD réfractaires au traitement par laser, a observé une amélioration de l'acuité visuelle de plus de 5 lettres dans

56 % des yeux traités par IVT de 4 mg de TA contre 26 % des yeux traités par placebo. L'amélioration moyenne de l'acuité visuelle était de 5,7 lettres sur l'échelle ETDRS dans le groupe traité par IVT de TA par rapport au groupe placebo [5].

L'extension à 5 ans de cette étude en fait le plus long suivi d'OMD traités par TA et montre que l'effet bénéfique se maintient dans la majorité des yeux après 5 ans de suivi [6].

Les injections de TA associées au laser doublent le gain en AV à 2 ans par rapport au laser seul : 36 % des patients ont eu un gain de 2 lignes ou plus versus 17 % dans le groupe laser seul à 2 ans [7].

Depuis 2001 et les premières publications [1, 2] d'utilisation de triamcinolone acétonide (TA) dans l'œdème maculaire du diabétique (OMD), de nombreuses études ont affiné les indications. L'arrivée de nouvelles galéniques comme l'implant intravitréen de dexaméthasone (Ozurdex) [3] ou de fluocinolone (Iluvien) [4] vise à améliorer la tolérance, l'efficacité et la durée d'action. Les corticoïdes font ainsi pleinement partie de l'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge de l'œdème maculaire du diabétique. Nous allons voir les modalités de son utilisation.

### Que nous apprennent les principales études ?

Plusieurs études randomisées ont démontré l'efficacité des injections intravitréennes de TA pour réduire

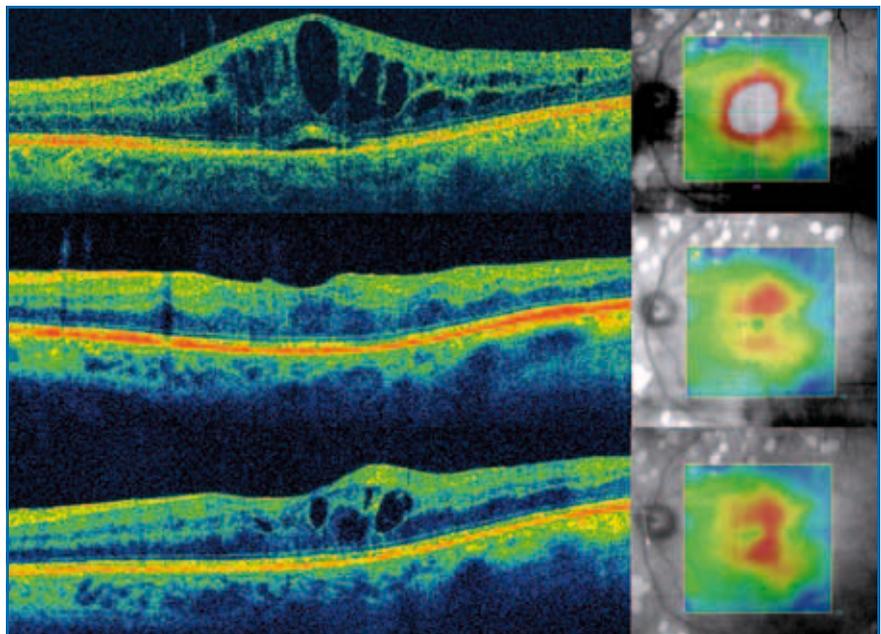


FIG. 1: OMD avant, puis à M<sub>3</sub> et à M<sub>5</sub> d'une IVT de TA. L'AV passe de 20/80 à 20/63 puis à 20/80. La récurrence anatomique apparaît au 4<sup>e</sup> mois avec une nouvelle IVT au 5<sup>e</sup>. Le patient a pour l'instant eu 5 IVT de TA qui maintiennent l'AV aux alentours de 20/63

## LE DOSSIER

# Œdème maculaire diabétique

### Deux études du DRCR net ont des résultats contradictoires :

>>> Une étude randomisée a comparé le traitement par laser aux injections intravitréennes itératives de 1 ou de 4 mg de TA [8]. Après 4 mois, l'acuité visuelle était meilleure dans le groupe traité par 4 mg de TA versus 1 mg ou traitement par laser. Mais, après 2 ans de suivi, l'acuité visuelle moyenne était meilleure dans le groupe traité par laser que dans celui traité par TA. Un des biais importants de cette étude est que les auteurs ont inclus des patients ayant un œdème maculaire diabétique éligible au laser, et dans un grand nombre de cas, de type focal. Cela rappelle que le laser garde toute sa place en première intention dans l'OMD, surtout quand il est focal. Par ailleurs, l'évaluation des patients était faite en phase de récurrence et non lorsque l'effet de l'injection était à son maximum.

>>> Une deuxième étude du DRCR net comparant l'effet du ranibizumab, de la TA et du laser montre de bons résultats avec les injections répétées de TA chez les patients pseudophaques à 2 ans, comparables à ceux observés avec les injections répétées de ranibizumab [9] (**tableau I**).

Environ 90 % des patients sont répondeurs
Effet rapide et maximal dès les premières semaines
Gain moyen de 2 lignes ETDRS à 3 mois
Répéter les injections tous les 4 à 6 mois
HTO > 25 mmHg dans 35 à 40 % des cas
1 à 2 % d'HTO non contrôlées = chirurgie filtrante ou vitrectomie
Chirurgie de la cataracte > 50 % à 2 ans

**TABLEAU I :** Principaux résultats concernant l'utilisation de TA dans l'OMD.

### Les nouvelles galéniques et les nouveaux corticoïdes arrivent

Dans la famille des corticoïdes, chaque molécule n'a pas le même effet clinique, la même puissance ou les mêmes effets secondaires. La dexaméthasone a une action glucocorticoïde 5 fois plus importante que la triamcinolone par exemple. Des études de phase 3 (CHAMPLAIN et PLACID) sont en cours pour le traitement de l'OMD par Ozurdex dont nous attendons les résultats.

Dans une petite série de 9 patients ayant un OMD ancien et multitraité auparavant, Zucchiatti *et al.* retrouvent une amélioration de l'AV du 1<sup>er</sup> au 4<sup>e</sup> mois après une injection d'Ozurdex, avec de nouveau une baisse au 6<sup>e</sup> mois. L'épaisseur maculaire s'améliore dès le premier jour après l'injection avec une récurrence au 6<sup>e</sup> mois [10].

L'Iluvien n'est pas disponible en France. L'Ozurdex n'a pas encore l'AMM dans l'OMD et n'est disponible qu'en échantillon dans cette indication pour le moment. Les premiers résultats montrent une efficacité de l'Ozurdex au moins comparable à la TA avec moins d'effets secondaires, notamment d'HTO et de cataractes. Concernant l'Iluvien, l'effet pourrait se maintenir jusqu'à 3 ans mais au prix de plus d'HTO non contrôlées.

### Les modalités pratiques du traitement

Il est important de noter que pour l'instant ce traitement est hors AMM. Il est essentiel de donner une information détaillée au patient et d'avoir un consentement écrit de sa part.

#### 1. Ne pas oublier dans le bilan préinjection :

– la pression intraoculaire = PIO et l'évaluation de la cataracte ;

– d'informer le patient, notamment sur le risque d'hypertonie oculaire, de progression de la cataracte et du caractère hors AMM pour le moment de ce traitement.

#### 2. Eliminer les principales contre-indications :

- un glaucome avancé ou non équilibré sous bithérapie ;
- une hypertonie non contrôlée sous bithérapie postinjection de stéroïdes ;
- des antécédents de kératites herpétiques.

#### 3. Concernant l'injection

Pour la TA, on n'oubliera pas de bien agiter l'ampoule avant de prélever pour avoir une suspension la plus homogène possible. On injectera de 0,05 mL à 0,1 mL (2 à 4 mg) avec une aiguille jaune (27 G). Si l'aiguille se bouche durant l'injection, on peut légèrement aspirer puis réinjecter sans enlever l'aiguille de l'œil, ce qui déplace le cristal responsable de l'obstruction et règle le problème.

Pour l'Ozurdex, on injectera à 4 mm du limbe, en temporal supérieur (l'implant peut momentanément être gênant car dans l'axe visuel) ou en inférieur, le plus important étant d'être à sa main.

Si on décide de réaliser une chirurgie de la cataracte, on couplera le geste à une injection en fin d'intervention pour la TA ou en début de chirurgie pour l'Ozurdex afin de profiter d'un œil fermé.

#### 4. La surveillance post-injection

- Lors de la première injection :
- une consultation rapide < J7 pour éliminer une hypertonie précoce ou un problème infectieux ;
  - une consultation entre S4 et S6 avec AV, PIO et OCT pour vérifier l'efficacité et la tolérance ;
  - une consultation à M4 avec AV, PIO et OCT pour vérifier l'efficacité et la tolérance.

Lors des injections suivantes, la consultation à J7 peut être supprimée, mais il faut donner un numéro de téléphone en cas de problème.

## 5. Les pseudo-endophtalmies

Un cas particulier est la survenue de pseudo-uvéite ou pseudo-endophtalmie après une IVT de TA. Le tableau clinique est un patient présentant une baisse de vision 24 à 72 heures après une IVT de TA. A l'examen on retrouve un œil blanc, indolore, l'absence de précipités rétrodescémétiques, un tyndall en chambre antérieure, un hypopion pyramidal vers le haut, l'absence de fibrine ou de synéchie, un vitré trouble, une rétine plus ou moins visualisable sans anomalie.

La physiopathologie s'oriente plus vers un phénomène de dispersion mécanique du produit que vers un phénomène toxique. Il est plus fréquent chez le patient pseudophaque. L'hypopion en chambre antérieure serait un dépôt de cristaux de TA par sédimentation. Cela pourrait être favorisé par l'utilisation d'aiguille de 30 G pouvant faire un effet de spray et de dispersion du produit. Cependant, le risque de reflux est moins important qu'avec des aiguilles de 27 G.

L'évolution se fait spontanément vers la disparition des signes en 4 à 6 jours sans aucun traitement. Si on a un doute avec une endophtalmie, il est préférable de revoir le patient tous les jours. Si les symptômes s'aggravent, il faut traiter comme une endophtalmie.

## 6. Les critères de réinjection

On respecte, en général, au minimum 4 mois entre deux injections.

La première injection doit avoir été bien tolérée: pas d'HTO supérieure à 25 mmHg non contrôlée sur plusieurs semaines malgré un traitement hypotonisant maximal.

La première injection doit avoir apporté un gain fonctionnel ressenti par le patient et objectivé par l'acuité visuelle. Il n'y a pas de nombre limite d'injections tant qu'on a une efficacité fonctionnelle avec une bonne tolérance.

Les principales indications :

- œdème maculaire entraînant une BAV < 6/10;
- œdème maculaire diffus ou focal non éligible au laser (microanévrismes trop près de la fovéola).

On aura auparavant :

- équilibré les facteurs systémiques ou être en cours d'équilibration active: Hb1c, tension artérielle, apnée du sommeil;
- traité au laser la composante focale d'un œdème qui provient de microanévrismes (cf. article de Franck Fajnkuchen).

### >>> En première intention

Les anti-VEGF sont pour le moment privilégiés devant l'absence d'AMM pour les corticoïdes. De plus, dans l'attente des nouvelles galéniques et des nouveaux corticoïdes, la TA ne peut être envisagée qu'en deuxième ou troisième intention.

### >>> En deuxième intention

- En favorisant les personnes pseudo-phaques.
- Lorsque le suivi mensuel des anti-VEGF est impossible.
- Lorsque les anti-VEGF n'ont pas pu être bien conduits ou n'ont pas apporté de gain fonctionnel avec persistance d'un OMD.

## Bibliographie

1. JONAS JB, SOFKER A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2001; 132: 425-427. Epub 2001/09/01.
2. MARTIDIS A, DUKER JS, GREENBERG PB *et al*. Intravitreal triamcinolone for refractory

diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2002; 109: 920-927. Epub 2002/05/03.

3. HALLER JA, KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS *et al*. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128: 289-296. Epub 2010/03/10.
4. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al*. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012; 119: 2125-2132. Epub 2012/06/26.
5. GILLES MC, SUTTER FK, SIMPSON JM *et al*. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 2006; 113: 1533-1538. Epub 2006/07/11.
6. GILLES MC, SIMPSON JM, GASTON C *et al*. Five-year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2009; 116: 2182-2187. Epub 2009/10/03.
7. GILLES MC, McALLISTER IL, ZHU M *et al*. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2011; 118: 866-872. Epub 2011/01/15.
8. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2008; 115: 1447-1449, 9 e1-10. Epub 2008/07/30.
9. ELMAN MJ, BRESSLER NM, QIN H *et al*. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011; 118: 609-14. Epub 2011/04/05.
10. ZUCCHIATTI I, LATTANZIO R, QUERQUES G *et al*. Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 2012; 228: 117-122. Epub 2012/02/09.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Allergan et Novartis.