

L'ANNÉE OPHTALMOLOGIQUE

Uvéites : quoi de neuf ?



→ J.B. DAUDIN, C. VIREVIALLE

Unité de Consultation
et Chirurgie Ambulatoire
d'Ophthalmologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

Au cours des dernières années, la prise en charge thérapeutique des uvéites sévères a bénéficié au développement considérable des immunomodulateurs, au premier rang desquels les anti-TNF α . Cette classe d'immunomodulateurs a élargi l'arsenal thérapeutique en permettant de traiter avec succès des patients présentant des uvéites postérieures graves et réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels ainsi que des enfants souffrant des formes les plus graves d'uvéites associées aux arthrites juvéniles idiopathiques.

En revanche, si des progrès significatifs ont été accomplis d'un point de vue du traitement systémique, il est vrai que les traitements locaux, à base d'injections péri- ou intraoculaires, souffraient d'un déficit d'innovation depuis quelques

années, les ophtalmologistes spécialisés dans la prise en charge des uvéites n'ayant toujours en pratique à leur disposition que l'acétanide de triamcinolone (Kenacort). L'année 2011 a, de ce point de vue, été marquée par l'arrivée d'une réelle nouveauté, à savoir le système de délivrance de dexaméthasone (Ozurdex, Allergan Inc., Irvine, CA), implant biodégradable et injectable dans la cavité vitréenne.

Les corticoïdes, un passage obligé au cours des uvéites malgré leurs effets secondaires

Les corticoïdes constituent en effet le traitement initial habituel des uvéites non infectieuses. Au cours des uvéites intermédiaires et postérieures chroniques sévères, nous sommes régulièrement contraints de combiner la réalisation d'injections péri- et intraoculaires de corticoïdes retards à l'administration de corticoïdes par voie générale pour contrôler efficacement ce type d'uvéites. Un traitement immunosuppresseur peut également être requis, soit d'emblée pour certaines affections au cours desquelles nous savons que la réponse thérapeutique et le pronostic seront meilleurs lorsqu'un traitement immunosuppresseur sera institué initialement (exemple : uvéite postérieure associée à une maladie de Behçet), soit secondairement en cas d'échec de la corticothérapie et/ou à titre d'épargne cortisonnée.

Les différentes modalités d'administration de corticoïdes sont à l'origine d'effets secondaires à la fois communs mais aussi spécifiques au mode de délivrance choisi et constituent régulièrement un frein à leur utilisation dans le traitement

des uvéites. C'est dans un souci de limitation de la morbidité de ces traitements, tout en permettant un contrôle adéquat de l'inflammation, que les implants à libération prolongée de corticostéroïdes intraoculaires ont été développés.

L'œdème maculaire uvéitique, un défi thérapeutique

Cet implant a prouvé son efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire secondaire aux occlusions veineuses rétiniennes mais également dans le traitement de l'œdème maculaire compliquant les uvéites intermédiaires et postérieures. L'apparition d'un œdème maculaire est en effet la première cause de baisse d'acuité visuelle sévère au cours de ce type d'uvéites. Sa constitution revêt un caractère péjoratif sur l'évolution de la maladie et reste la principale indication des corticoïdes retards. La chronicisation et l'évolution de l'œdème maculaire vers une véritable dégénérescence maculaire cystoïde pouvant perdurer indépendamment d'un contrôle satisfaisant par ailleurs de l'inflammation oculaire sont dramatiques. L'œdème maculaire dégénératif est de prise en charge difficile car il récidive rapidement après quelques mois, voire quelques semaines après l'injection de corticoïdes retards qui, à terme, finissent par ne plus avoir aucune efficacité tant sur le plan fonctionnel qu'anatomique.

La triamcinolone garde toute sa place par voie sous-ténonienne

Si les corticoïdes injectés par voie péri- ou intraoculaire demeurent des outils

UVÉITES

indispensables de l'arsenal thérapeutique des uvéites, nous n'avions donc encore jusqu'à récemment que l'acétonide de triamcinolone (Kenacort) à notre disposition. Cette molécule, initialement développée dans des indications rhumatologiques et dermatologiques, a vu son usage se développer en ophtalmologie, alors qu'elle n'était pas prévue pour une utilisation intraoculaire et est donc toujours utilisée à l'heure actuelle hors AMM.

La voie sous-ténonienne est souvent moins efficace mais est souvent préférée en première intention en raison de l'absence de complications potentiellement sévères (aucun risque d'endophtalmie, de pseudo-endophtalmie et de décollement de rétine). En cas d'inefficacité et/ou chez le patient pseudophaque, la voie intraoculaire est utilisée. L'hypertonie oculaire est fréquente après injection de Kenacort. En effet, 20 à 40 % des patients traités présentent une hypertonie cortico-induite pouvant apparaître de manière retardée et persister plusieurs mois. L'acétonide de triamcinolone injecté par voie intravitréenne a en outre une complication spécifique, chez le sujet pseudophaque : la pseudo-endophtalmie (aseptique), pénible à la fois pour le praticien et le patient et à laquelle remédie l'Ozurdex.

L'Ozurdex en théorie

La dexaméthasone (DXM) est un corticostéroïde cinq fois plus puissant que l'acétonide de triamcinolone. En outre, son caractère hydrophile permet une concentration vitréenne supérieure, mais sa demi-vie est significativement plus courte dans le vitré (3 à 6 heures) que celle de l'acétonide de triamcinolone. Ainsi, le développement d'un système de délivrance dans une matrice polymère biodégradable (Ozurdex, Allergan) a permis de remédier à ces limites. La matrice polymère solide de PLGA (acide poly-lactique-co-glycolique) se dissout complètement in vivo

en se dégradant lentement par simple hydrolyse en acide lactique et acide glycolique pouvant être facilement éliminés via les tissus oculaires. La matrice biodégradable est saturée avec 700 µg de DXM. Au fur et à mesure que le polymère se dissout, la DXM est libérée lentement dans ses tissus cibles, le vitré et la rétine.

La pharmacocinétique de la libération prolongée de DXM montre des concentrations détectables dans la rétine et le vitré 6 mois après l'injection initiale (et jusqu'à 9 mois), avec une concentration de pointe les 2 premiers mois. Le pic de concentration de la DXM dans la rétine atteint 1110 ± 284 ng et 213 ± 49 ng/mL dans le corps vitré à 2 mois (60 jours). Le taux de passages systémiques est minime avec un pic de concentration de 1,11 ng/mL dans le sérum à 2 mois. Après les 2 premiers mois, une diminution régulière de la concentration des stéroïdes est observée, après quoi un second état d'équilibre est atteint et maintenu jusqu'à 6 mois.

L'Ozurdex en pratique

La facilité d'utilisation de cet implant est un atout : il est injecté à la pars plana par un applicateur de calibre 22G à usage unique, comme une IVT classique. Il est recommandé de réaliser une courte tunnélisation en maintenant l'axe long de l'applicateur parallèlement au limbe et en pénétrant dans la sclère avec un angle oblique, le biseau de l'aiguille tourné vers le haut afin de créer un trajet scléral incliné. Il faut ensuite avancer la pointe de l'aiguille d'environ 1 mm dans la sclère (parallèlement au limbe), la réorienter vers le centre de l'œil puis l'avancer jusqu'à pénétration complète de la sclère et entrer dans la cavité vitréenne jusqu'à ce que la gaine en silicone touche la conjonctive. Il faut ensuite appuyer lentement sur le bouton déclencheur jusqu'à entendre un clic audible et s'assurer, avant de retirer l'applicateur de l'œil, que le bouton déclencheur est

complètement enfoncé et bloqué contre la surface de l'applicateur.

Résultats de l'étude HURON

Ces implants ont reçu l'autorisation de mise sur le marché en France pour le traitement de l'œdème maculaire et des occlusions veineuses rétinienues en juillet 2010. Les récentes études cliniques ont également porté sur l'utilisation et la sécurité de l'implant de DXM pour le traitement des uvéites intermédiaires et postérieures. Ainsi, l'Ozurdex a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, puis au niveau européen l'été dernier dans cette dernière indication. Son remboursement par l'assurance maladie devrait être effectif au cours des prochaines semaines.

L'efficacité clinique d'Ozurdex dans le traitement d'une inflammation oculaire non infectieuse du segment postérieur a été évaluée par une seule étude multicentrique, en aveugle et randomisée (étude HURON, *Chronic Uveitis evaluation of the intravitreal dexamethasone implant*). Les critères d'inclusion étaient les patients ayant un score de hyalite supérieure à 1+ (sur une échelle de 0-4) et une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comprise entre 20/630 et 20/32. Au total, 229 patients ont été randomisés pour recevoir des implants à la DXM 350 µg ou 700 µg ou un placebo. Sur ces 229 patients, 77 ont été randomisés pour recevoir Ozurdex, 76 pour recevoir de la DXM 350 µg et 76 pour recevoir un placebo. Au total, 95 % des patients ont terminé l'étude, d'une durée de 26 semaines.

La proportion de patients présentant un score de hyalite de 0 dans l'œil étudié à la semaine 8 (critère principal d'évaluation) était quatre fois supérieure avec Ozurdex (46,8 %) qu'avec un placebo (11,8 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été maintenue jusqu'à la

Visite	Score de voile vitréen de zéro		Amélioration de 15 lettres ou + par rapport à la valeur initiale de la meilleure AV corrigée	
	DEX 700 n = 77	Placebo n = 76	DEX 700 n = 77	Placebo n = 76
Semaine 3	23,4 %	11,8 %	32,5 % ¹	3,9 %
Semaine 6	42,9 % ¹	9,2 %	41,6 % ¹	7,9 %
Semaine 8	46,8 % ¹	11,8 %	42,9 % ¹	6,6 %
Semaine 12	45,5 % ¹	13,2 %	41,6 % ¹	13,2 %
Semaine 16	40,3 % ²	21,1 %	39,0 % ¹	13,2 %
Semaine 20	39,0 % ³	19,7 %	40,3 % ¹	13,2 %
Semaine 26	31,2 % ⁴	14,5 %	37,7 % ¹	13,2 %
1 p < 0,001; 2 p = 0,010; 3 p = 0,009; 4 p = 0,014				

TABEAU I : Proportion de patients ayant présenté un score de hyalite de zéro et une amélioration de 15 lettres ou plus par rapport à la valeur initiale de la MAVC dans l'étude de Lowder et al.

semaine 26 comprise ($p \leq 0,014$) comme le montre le **tableau I**.

Les courbes des taux de réponses cumulées (délai d'obtention d'un score de hyalite de 0) étaient significativement différentes pour le groupe Ozurdex par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), les patients ayant reçu de la DXM présentant un délai d'action plus rapide et une meilleure réponse au traitement.

La réduction du voile vitréen s'accompagnait d'une amélioration de l'acuité visuelle. La proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 15 lettres par rapport à la valeur initiale de la MAVC pour l'œil étudié à la semaine 8 était plus de six fois supérieure avec Ozurdex (42,9 %) qu'avec un placebo (6,6 %), $p < 0,001$. La supériorité statistique a été obtenue à la semaine 3 et maintenue jusqu'à la semaine 26 comprise ($p \leq 0,001$), comme le montre le **tableau I**.

La proportion de patients ayant besoin de traitements de secours depuis la période initiale jusqu'à la semaine 8 était près de 3 fois inférieure avec Ozurdex (7,8 %) qu'avec un placebo (22,4 %), $p = 0,012$.

Profil de tolérance

Les effets secondaires observés étaient une élévation de la pression intraoculaire (PIO) dans 23 % des yeux nécessitant l'introduction d'un traitement local hypotonisant, mais sans recours à la chirurgie filtrante. L'apparition d'une cataracte était rapportée dans 12 % à 15 % des yeux dans les groupes traités, versus 7 % dans le groupe placebo (différence non significative). En résumé, Ozurdex a démontré une efficacité supérieure à celle de l'implant de 350 µg, avec un profil de sécurité similaire.

Les données concernant une administration répétée dans un délai inférieur à 6 mois sont très limitées. A ce jour, il n'existe pas d'expérience d'administration de doses répétées dans l'uvéïte, ou allant au-delà de deux administrations dans l'occlusion veineuse rétinienne. Dans ce dernier cas, le profil de tolérance chez les patients suivis après une seconde injection d'Ozurdex était similaire à celui faisant suite à la première injection. L'incidence de l'augmentation de la PIO (24,9 %) était similaire à celle observée à la suite de la première injection, et de la même manière, la PIO a retrouvé sa valeur ini-

tiale au 180^e jour. Même s'il faut rester prudent en raison d'un recul pour le moment insuffisant, il semblerait donc que des injections consécutives soient bien tolérées. L'incidence globale des cataractes était quant à elle plus élevée après un an qu'après les 6 premiers mois de traitement.

Pour quels patients ?

Actuellement, l'Ozurdex peut donc être proposé aux patients adultes présentant une uvéïte postérieure ou intermédiaire non infectieuse compliquée d'œdème, voire de dégénérescence maculaire cystoïde. Il faut cependant exclure les patients glaucomateux et les patients ayant une inflammation oculaire en rapport avec une pathologie systémique méritant elle-même un traitement systémique en première intention (ex. : maladie de Behçet) et privilégier les cas d'inflammations unilatérale ou asymétrique en cas d'échec des injections sous-ténoniennes.

Il sera néanmoins fondamental de définir aussi rapidement que possible des recommandations de bonnes pratiques pour permettre une utilisation optimale de cet implant. En ce sens, les études en cours devraient permettre d'apporter davantage de précisions sur la place consensuelle qu'aura cet implant dans l'arsenal thérapeutique des uvéïtes sévères.

Bibliographie

1. LOWDER C, BELFORT R JR, LIGHTMAN S *et al.*; Ozurdex HURON Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Arch Ophthalmol*, 2011; 129: 545-553.
2. HUNTER RS, LOBO AM. Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clin Ophthalmol*, 2011; 5: 1 613-1 621.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.