

## MISE AU POINT

### Diabète

# Traitement de l'œdème maculaire diabétique par implant intravitréen de dexaméthasone à libération prolongée (Ozurdex)

→ L. MELKI

Cabinet d'Ophtalmologie, CANNES.

L'œdème maculaire (OM) diabétique reste la principale cause de malvoyance dans la population active des pays industrialisés.

Parmi les traitements disponibles, on peut schématiquement distinguer :

- ceux qui induisent des modifications à long terme au niveau de la macula : le laser, considéré encore aujourd'hui comme traitement de référence (surtout en cas d'œdème focal) et la chirurgie (surtout en cas de tractions) ;

- les injections intravitréennes, traitement symptomatique dont l'effet n'est que transitoire, nécessitant une stratégie à long terme pour obtenir une stabilisation durable de l'acuité visuelle (équilibre impératif du diabète et de la tension artérielle, traitement associé par laser ou chirurgie lorsque cela est indiqué).

Aucun de ces traitements n'étant curatif et l'utilisation du Laser étant limitée par l'extension des cicatrices induites, le plus souvent, la répétition des injections est nécessaire pour lutter contre l'œdème maculaire et stabiliser l'acuité visuelle. Se pose alors la question des effets secondaires cumulés, induits par les molécules injectées : glaucome et cataracte pour les corticoïdes [1], risque ischémique oculaire ou extraoculaire

théorique pour les anti-VEGF [2, 3], qui pourrait être plus important dans une population de patients diabétiques [4-8].

L'utilisation d'un implant de dexaméthasone à libération prolongée (Ozurdex) dans le traitement de l'œdème maculaire des occlusions veineuses a montré son efficacité en termes d'acuité visuelle et d'épaisseur maculaire [9], avec environ 20 % de patients conservant un gain de plus de 3 lignes de vision à 6 mois sans injection complémentaire. L'hypertonie, qui était un effet secondaire fréquent avec le kenacort, est observée ici de façon modérée chez 24 % des patients, le risque étant maximal au 2<sup>e</sup> mois.

Dans les OM diabétiques, l'efficacité de l'Ozurdex est également constatée [10] et pourrait aboutir à une AMM dans cette indication.

Notre expérience personnelle, basée sur l'utilisation de l'Ozurdex comme traitement d'un OM diabétique persistant chez 28 patients (inclus entre novembre 2010 et mars 2012), semble montrer une bonne efficacité ainsi qu'une bonne tolérance de ce traitement sur un suivi moyen de 10 mois et demi. Un gain moyen de 13,83 lettres est ainsi mesuré à 6 mois. Pour les patients suivis jusqu'à 12 et 18 mois, un gain moyen respectif de 12,69 et 16,50 lettres est mesuré. En moyenne, une injection était réalisée tous les 5 mois et demi. Selon cette même série, une hypertonie oculaire modérée a

été notée chez 6 patients (21,4 %), maîtrisée dans tous les cas grâce à la mise en place (ou la majoration) d'un traitement hypotonisant par voie topique.

40,7 % des patients étaient pseudo-phiques avant leur première injection. Trois patients ont été opérés de cataracte pendant leur suivi (un patient à 8 mois, et 2 patients à 14 mois après l'injection initiale).

Voici quelques exemples de l'utilisation (toujours hors AMM à ce jour) de l'Ozurdex dans cette indication.

### Premier cas

Il s'agit d'une patiente de 79 ans, pseudophaque, présentant un DNID depuis 14 ans et traitée depuis 2009 pour un OM réfractaire aux différentes thérapeutiques (laser, multiples injections d'anti-VEGF). Son acuité visuelle est passée de 2/10 P10 en 2009 à 1/20 P14 en février 2011, avec persistance d'un œdème maculaire à gauche (**fig. 1**). Elle présentait par ailleurs une hypertonie oculaire maîtrisée à 19 sous monothérapie.

Une injection d'Ozurdex est réalisée. Il est alors noté une régression complète de l'œdème maculaire dès le 7<sup>e</sup> jour (**fig. 2**) et une amélioration visuelle à 1 mois avec une acuité visuelle mesurée à 2/10 P8. Il existe ensuite une stabilité visuelle sans récurrence d'œdème maculaire jusqu'à 12 mois après l'injection (**fig. 3**).

# MISE AU POINT

## Diabète

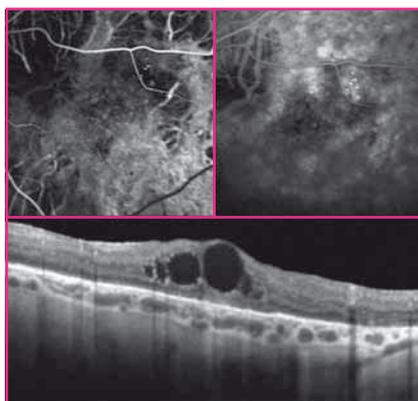


FIG. 1.

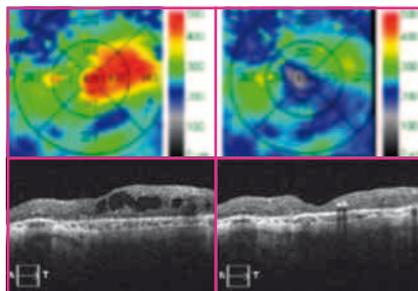


FIG. 2 : A gauche : avant l'injection. A droite : 7 jours après l'injection.

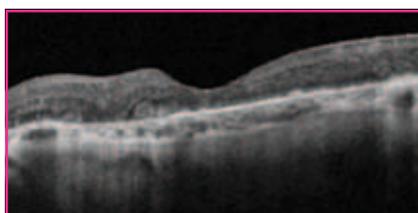


FIG. 3 : 12 mois après l'injection.

Sa tension oculaire, qui est remontée à 24 mmHg sur cet œil à 6 semaines de son injection, a nécessité l'utilisation d'un deuxième collyre hypotonisant, permettant de réduire la PIO à 16 à 3 mois. Le traitement initial (monothérapie) a ensuite pu être repris à 6 mois, en raison de l'amélioration de sa tension oculaire.

### Deuxième cas

Il s'agit d'un patient de 73 ans, diabétique de type 2 depuis 18 ans, présentant une baisse visuelle mesurée à 4/10 P3

depuis 6 mois, en rapport avec un OM mixte à gauche, évolutif malgré un bon équilibre glycémique depuis plus de 6 mois (fig. 4). Il s'agit d'un patient phaque avec une PIO à 11. Dans ses antécédents, on note une sténose carotidienne à 30 % et un AVC deux ans plus tôt. Une injection d'Ozurdex est réalisée. Une amélioration est notée dès le premier contrôle à 1 semaine. A 1 mois, son acuité est mesurée à 9/10 P2, avec une diminution de son œdème visible sur l'OCT (fig. 5). Cette amélioration se poursuit ensuite au niveau de son épaisseur maculaire au 6<sup>e</sup> et au 12<sup>e</sup> mois (fig. 6 et 7), et aucune injection complémentaire n'est réalisée.

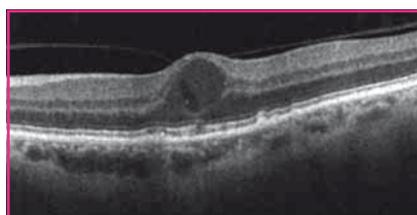


FIG. 4 : Avant l'injection.

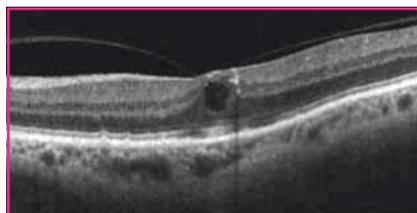


FIG. 5 : 1 mois après l'injection.



FIG. 6 : 6 mois après l'injection.



FIG. 7 : 12 mois après l'injection.

La PIO est normale à chacun des contrôles. Le cristallin reste clair pendant tout son suivi. Une petite logette d'œdème résiduel, en voie de résorption progressive, est notée sur tous les contrôles OCT, sur le versant temporal de la macula. Celle-ci se situe, comme souvent, en regard d'une zone d'adhérence vitréomaculaire en limite d'un DPV partiel.

### Troisième cas

Patient de 57 ans, diabétique de type 2 depuis 16 ans, dont l'équilibre glycémique est difficile malgré une mise sous insuline depuis 8 ans (HbA1c = 10 % 1 an plus tôt, en cours d'amélioration sur les derniers bilans).

Le patient, mieux équilibré depuis 1 an mais dont le suivi reste aléatoire, est adressé par son médecin traitant en raison d'une baisse visuelle à gauche d'aggravation progressive depuis environ 2 ans. Après 3 mois d'observation, son acuité visuelle est mesurée à 4/10 P4 avec une majoration progressive de son œdème maculaire, et une épaisseur maculaire centrale (EMC) à 381 microns (fig. 8). Cette

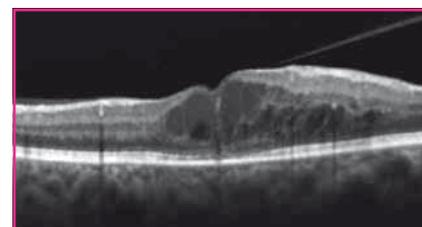


FIG. 8 : Coupe OCT verticale. EMC = 381.

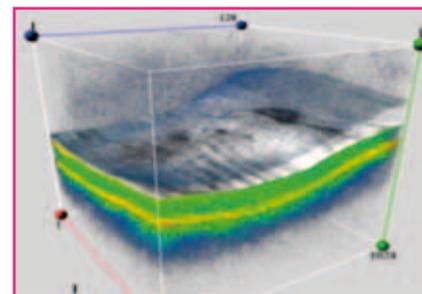


FIG. 9 : OCT 3D. Rapport entre OM et vitré.

fois également, il est noté un détachement partiel de la hyaloïde postérieure en bordure de la zone où l'œdème prédomine (supéro maculaire), sans réelle traction (**fig. 8 et 9**). Sa PIO est mesurée à 13 mmHg.

Un traitement par Ozurdex est décidé, le patient refusant catégoriquement l'idée d'une injection mensuelle d'anti-VEGF.

A 8 jours de son injection, on note une amélioration visuelle, mesurée à 6/10 P3, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur maculaire, avec une EMC mesurée à 281 microns (**fig. 10**). La PIO est mesurée à 12.

Il persiste un DPV partiel. Un contrôle est prévu un mois plus tard.

Malheureusement, les contraintes imposées par ce suivi ont eu raison de sa bonne volonté, et le patient dont l'acuité visuelle s'est améliorée ne s'est pas présenté à ses contrôles.

Nous le voyons réapparaître près d'un an plus tard, avec une nouvelle baisse visuelle, remontant selon lui à quelques semaines, secondaire à une récurrence d'œdème maculaire (**fig. 11**). Son acuité est alors mesurée à 2/10 P5 et sa PIO à 15. Il existe par ailleurs une cataracte débutante.



FIG. 10 : EMC = 281.

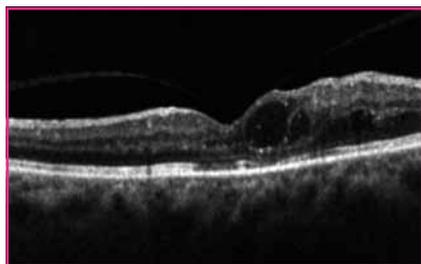


FIG. 11 : EMC = 313 microns.

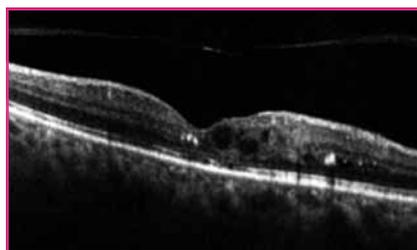


FIG. 12.

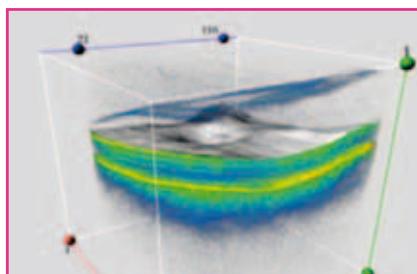


FIG. 13.

Une nouvelle injection d'Ozurdex est réalisée, ce qui permet une nouvelle diminution de l'épaisseur maculaire. Cette fois cependant, la récupération visuelle est plus lente, avec une acuité mesurée à 4/10 P6 à 1 semaine et 1 mois, puis 6/10 P3 à 3 mois de cette deuxième injection.

L'épaisseur maculaire centrale s'améliore quant à elle rapidement, mesurée à 277 microns à 7 jours de cette 2<sup>e</sup> injection et 246 microns à 1 mois, où l'on note un détachement spontané du vitré par rapport à la macula, favorisant probablement une résolution accélérée de l'OM (**fig. 12 et 13**). Dans les 6 mois qui suivent, il existe une stabilisation anatomique (avec une EMC à 237 microns) et de sa fonction visuelle, sans nouvelle injection.

La PIO reste stable à chaque contrôle.

#### Quatrième cas

Il s'agit d'une patiente de 64 ans, présentant un DNID évoluant depuis 20 ans, insulino-requérant depuis 10 ans, compliqué d'une rétinopathie non proliférante

sévère bilatérale (traitée par photocoagulation panrétinienne) et d'un volumineux œdème maculaire à gauche (traité par de multiples injections d'anti-VEGF).

Son acuité visuelle est mesurée à 2/10 P10. L'OCT révèle un œdème maculaire persistant, entretenu par un syndrome de traction vitréomaculaire (**fig. 14 et 15**).

Une indication chirurgicale est alors posée, de façon à libérer les adhérences vitréomaculaires. En fin d'intervention, une injection d'Ozurdex est réalisée, l'implant étant introduit directement par l'orifice 23 G de vitrectomie (**fig. 16**), sans utiliser l'injecteur.

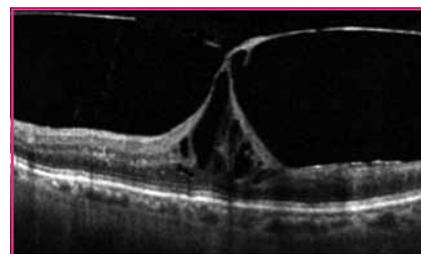


FIG. 14.

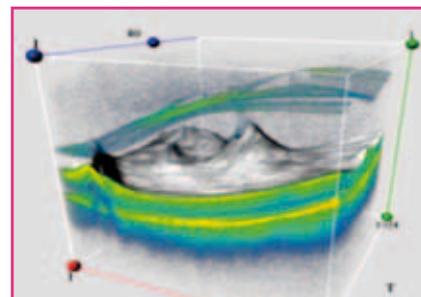


FIG. 15.



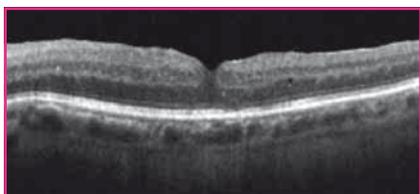
FIG. 16.

# MISE AU POINT

## Diabète



**FIG. 17 :** Amélioration à J1. Discrète logette en temporal.



**FIG. 18 :** Absence d'œdème à J7.

Cette association, visant à agir sur les différentes composantes de l'OM, permet d'obtenir sa résolution rapide avec amélioration de l'anatomie maculaire dès le lendemain de la chirurgie (**fig. 17**) et disparition complète de l'OM à 7 jours (**fig. 18**).

En parallèle, on note une amélioration visuelle à 3/10 P5 à J7 et 6/10 P3 à 1 mois.

Aucune récurrence d'œdème maculaire n'est observée jusqu'à 6 mois de l'intervention. Aucune hypertension oculaire n'a été notée.

### Cinquième cas

Il s'agit d'une patiente âgée de 70 ans, diabétique depuis 15 ans, passée sous insuline depuis 1 an en raison d'un mauvais équilibre glycémique (Hba1c = 12 %).

Cette patiente est adressée pour une baisse visuelle progressive à gauche depuis 1 an, rapidement évolutive depuis 2 mois. Son équilibre glycémique s'est amélioré de façon progressive durant les 12 derniers mois.

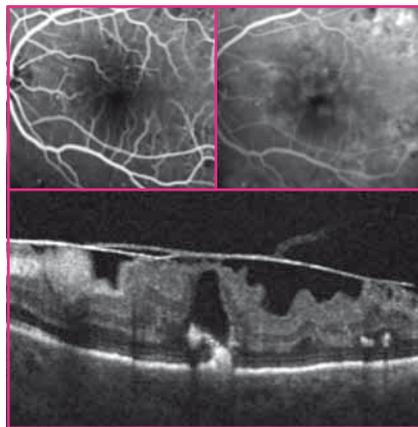
Le bilan initial met alors en évidence une rétinopathie diabétique non proliférante modérée bilatérale, associée à gauche à un œdème maculaire mixte et un syndrome de traction vitréomaculaire, avec

membrane épirétinienne maculaire (**fig. 19 et 20**).

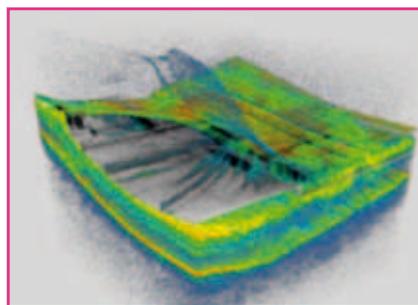
L'acuité visuelle est mesurée à 2/10 P8, la PIO à 14. Il existe une cataracte débutante.

Une intervention est proposée, associant vitrectomie 23 G, dissection de la hyaloïde postérieure, pelage de la MER et mise en place d'un implant d'Ozurdex en fin d'intervention.

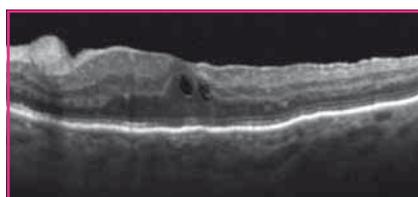
L'évolution est marquée par une régression rapide de l'OM, notée dès le premier jour postopératoire (**fig. 21**), ce



**FIG. 19 :** OM mixte avec exsudat central et MER.



**FIG. 20 :** Traction vitréomaculaire et MER.



**FIG. 21 :** J1.



**FIG. 22 :** M1.



**FIG. 23 :** M6.

qui permet une remontée visuelle progressive, mesurée à 3/10 P6 à 1 semaine de la chirurgie et 4/10 P3 à 1 mois, où l'on note une régression complète des logettes d'OM et des exsudats (**fig. 22**). Ce résultat est ensuite maintenu sans traitement complémentaire à 6 mois du traitement (**fig. 23**).

### Conclusion

Aujourd'hui, l'utilisation hors AMM de l'Ozurdex pour le traitement de l'OM diabétique peut se concevoir en cas d'échec du traitement par Lucentis (actuellement seul traitement validé dans cette indication), ou en cas d'impossibilité d'un suivi rapproché, imposé par la fréquence des injections d'anti-VEGF. Un patient présentant de lourds antécédents cardiovasculaires devra faire l'objet d'une discussion avec ses médecins référents, de façon à choisir le traitement le plus adapté.

Pour les patients déjà vitrectomisés ou en complément d'un traitement chirurgical incluant une vitrectomie, l'Ozurdex pourrait être plus efficace que les anti-VEGF [11, 12], dont la résorption pourrait être plus rapide en l'absence de support vitréen.

---

## Bibliographie

1. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.
2. STORKEBAUM E, LAMBRECHTS D, CARMELIET P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays*, 2004; 26: 943-954.
3. NISHIJIMA K, NG YS, ZHONG L *et al.* Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*, 2008; 171: 53-67.
4. BATTAGLIA PARODI M, IACONO P, CASCIVILLA ML *et al.* Sequential anterior ischemic optic neuropathy and central retinal artery and vein occlusion after ranibizumab for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2010; 20: 1 076-1 078; 20: 17.
5. HUANG ZL, LIN KH, LEE YC *et al.* Acute vision loss after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) associated with ocular ischemic syndrome. *Ophthalmologica*, 2010; 2242: 86-89.
6. GOEL N, KUMAR V, GHOSH B. Ischemic maculopathy following intravitreal bevacizumab for refractory diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*, 2011, 31: 39-42.
7. CHEN E, HSU J, PARK CH. Acute visual acuity loss following intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2009; 40: 68-70.
8. LEE SJ, KOH HJ. Enlargement of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy after adjunctive intravitreal bevacizumab (avastin) with pars plana vitrectomy. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009; 25: 173-174.
9. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R JR *et al.*; OZURDEX GENEVA STUDY GROUP. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2010; 117: 1 134-1 146.
10. 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*, 2011; 128: 289-296.
11. YANYALI A, AYTUG B, HOROZOGLU F *et al.* Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am J Ophthalmol*, 2007; 144: 124-126.
12. BOYER DS, FABER D, GUPTA S *et al.*; OZURDEX CHAMPLAIN STUDY GROUP. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011; 31: 915-923.

---

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