

JIFRO – Controverses dans le segment postérieur



B. DUPAS
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Lariboisière,
PARIS.

Corticoïdes en première intention dans l'œdème maculaire diabétique : pourquoi ? Pour qui ?

Depuis 2014, l'implant de dexaméthasone a obtenu l'AMM dans le traitement de l'OMD avec baisse visuelle, et peut donc être utilisé en première intention chez les patients pseudo-phaqes, ou pour lesquels un traitement par anti-VEGF ne convient pas. Nous détaillons ci-dessous le rationnel de l'utilisation d'un corticoïde en première intention.

■ Une efficacité certaine

1. Efficacité anatomique

Malgré l'efficacité des anti-VEGF, il existe fréquemment un œdème maculaire résiduel sous traitement, comme l'a montré l'étude du DRCRnet (Protocole I), qui retrouvait à 12 mois entre 25 % et 30 % de mauvaise réponse anatomique ou réponse insuffisante sous ranibizumab (Bressler S. *Arch Ophthalmol*, 2012).

L'implant de dexaméthasone permet une réduction significative de l'épaisseur maculaire chez la plupart des patients traités : sur une série pilote de 40 patients, on notait à 2 mois une réduction de l'OMD dans 100 % des yeux (diminution moyenne de $-220 \mu\text{m} \pm 112 \mu\text{m}$) avec un assèchement total obtenu dans 46 % des cas (Bonnin S. *EJO*, 2015). L'implant de dexaméthasone permet en outre d'obtenir un assèchement supplémentaire en adjonction au ranibizumab par rapport au ranibizumab en monothérapie dans l'OMD persistant (Maturi RK. *JAMA Ophthalmol*, 2018). De plus, certaines formes présentant des critères anatomiques précis en OCT,

seraient considérées comme particulièrement répondeuses à l'implant de dexaméthasone, notamment la présence d'un décollement séreux rétinien et l'absence de points hyperréfléctifs intrarétiniens (Zur D. *Ophthalmology*, 2017) ; la résorption des exsudats serait par ailleurs plus rapide avec l'implant de dexaméthasone qu'avec un anti-VEGF comme le bevacizumab (Metha H. *BJO*, 2016). Enfin, une efficacité équivalente de l'implant de dexaméthasone est observée dans les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés (Boyer. *AJO*, 2014).

2. Efficacité fonctionnelle, notamment chez le pseudophaque et le patient naïf

L'étude MAGGIORE (Callanan DG. *Graefe's Arch Ophthalmol*, 2016) évaluant de manière prospective randomisée l'implant de dexaméthasone vs le ranibizumab a montré la non infériorité de l'implant de dexaméthasone à 12 mois (+4,3 L pour 2,8 IVT vs 7,6 L pour 8,7 IVT). L'étude RELDEX a quant à elle montré un gain d'AV de +9,5 L à 3 ans pour un nombre total de 3,6 IVT (Malclès, *Retina*, 2017), gain équivalent à celui obtenu avec les anti-VEGF (ranibizumab ou aflibercept) dans le protocole T, avec une moyenne de 15 IVT à 2 ans (Wells JA. *Ophthalmology*, 2016).

L'étude MEAD a montré que le gain d'AV obtenu en postopératoire de cataracte était identique à celui des patients initialement pseudophaques (Boyer DS. *Ophthalmology*, 2014). Par ailleurs, les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients naïfs (Escobar-Barranco/Guigou). De manière intéressante, le gain d'AV obtenu après implant de dexamé-

thasone à 3 mois est fortement corrélé au gain d'AV à 2 ans (Mehta. H *BJO*, 2017).

■ Une compliance au traitement facilitée par moins d'injections

La compliance aux injections intravitréennes est une problématique chez le patient diabétique, comme le souligne une récente publication (Weiss, *Retina*, 2017), qui rapporte que 46 % des patients traités par anti-VEGF manquent au moins une injection durant les 2 premières années de traitement.

Même si le nombre d'IVT diminue au cours du temps dans les 2 classes thérapeutiques, le nombre d'IVT de corticoïdes est inférieur à celui des anti-VEGF sur les 2 premières années (nombre médian d'IVT à 3 ans : 3,6 vs 15 IVT d'anti-VEGF soit espacement la 1^{re} année : 5,7 mois/2^e année : 7,5 mois/3^e année : 10 mois) (Maclès A, *Retina*, 2017).

■ Une utilisation sûre mais chez des patients sélectionnés

Que le patient soit pseudophaque ou non, il reste impératif de toujours évaluer la sévérité de la RD périphérique, et en cas de RD proliférante, il faut s'assurer que la prolifération néovasculaire a été préalablement stabilisée par une PPR ou qu'il n'existe pas de rubéose avant d'utiliser un corticoïde. L'implant de dexaméthasone n'induit pas de rétraction de la prolifération fibrovasculaire donc expose à moins de risque de décollement de rétine tractionnel.

I JIFRO – Controverses dans le segment postérieur

Si l'implant de dexaméthasone est contre-indiqué chez le patient glaucomateux, l'hypertonie oculaire (HTO) est une complication globalement bien gérée. Dans l'étude SAFODEX portant sur 421 yeux traités par implant de dexaméthasone et suivis pendant 16 mois, une HTO est survenue dans 28 % des cas (PIO > 25 mmHg ou augmentation PIO > 10 mmHg). Elle a été jugulable par des collyres dans 97 % des cas. Il n'existait pas de risque majoré d'HTO même si les réinjections étaient réalisées à moins de 4 mois. De manière globale, si une HTO survient, elle se révèle en général dans 75 % après la 1^{re} IVT et permet d'adapter la suite du traitement.

Enfin, si la cataracte se développe dans 70 % des cas au cours de la 1^{re} année, on ne note pas d'aggravation de l'OMD en postopératoire de cataracte, si celle-ci est encadrée d'IVT 2 à 4 semaines avant la chirurgie (Boyer DS. *Ophthalmology*, 2014).

Même si le passage systémique des anti-VEGF est faible, le principe de précaution prévaut, et les anti-VEGF restent fortement déconseillés en cas d'accident cardiovasculaire récent ou d'infarctus du myocarde de moins de 3 mois. L'implant de dexaméthasone n'a aucun passage systémique, et peut donc être utilisé en toute sécurité chez ces patients, dont le terrain est fragilisé, et à haut risque cardiovasculaire. Rappelons que l'infarctus du myocarde reste la première cause de mortalité chez les patients diabétiques, et que la présence d'un OMD augmente de 2,5 fois la mortalité cardiovasculaire (Nguyen-Khoa B *et al. Ophthalmol*, 2012).

Conclusion

En dehors des situations suivantes où il est contre-indiqué : glaucome avéré, présence d'une iridotomie large, aphaquie, implant clippé à l'iris, antécédent infectieux (herpès, toxoplasmose), l'implant de dexaméthasone peut être proposé

comme alternative de première intention à un anti-VEGF dans de nombreux cas, particulièrement chez les patients pseudophaques et/ou ayant présenté un accident cardiovasculaire récent. Le nombre réduit d'IVT d'implant de dexaméthasone en fait une thérapie intéressante chez le sujet polypathologique dont la compliance est compliquée. On privilégiera toutefois les anti-VEGF en première intention chez les sujets jeunes et/ou avec cristallin clair en l'absence de rubéose irienne. L'évaluation régulière de la périphérie rétinienne doit toujours rester systématique, afin de ne pas méconnaître un passage vers une forme sévère nécessitant une PPR +/- un *switch* vers un anti-VEGF. L'algorithme décisionnel devra toujours reposer sur l'évaluation du patient dans sa globalité.

POUR EN SAVOIR PLUS :

- BONNIN S, DUPAS B, SANHARAWI ME *et al.* Efficacy of dexamethasone intravitreal implant for the treatment of diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2015;25:448-453.
- MATURI RK, GLASSMAN AR, LIU D *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:29-38.
- BRESSLER SB, QIN H, BECK RW *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Arch Ophthalmol*, 2012;130:1153-1161.
- WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1351-1359.
- ZUR D, IGLICKI M, BUSCH C *et al.* Retina Group. OCT Biomarkers as

Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*, 2018;125:267-275.

- MEHTA H, FRASER-BELL S, YEUNG A *et al.* Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*, 2016;100:1000-1004.
- MEHTA H, FRASER-BELL S, NGUYEN V *et al.* Short-term vision gains at 12 weeks correlate with long-term vision gains at 2 years: results from the BEVORDEX randomised clinical trial of bevacizumab versus dexamethasone implants for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 2017.
- ESCOBAR-BARRANCO JJ, PINA-MARÍN B, FERNÁNDEZ-BONET M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, 2015;233:176-185. doi: 10.1159/000371770. Epub 2015 Feb 6. PubMed PMID: 25661239
- GUIGOU S, HAJJAR C, PARRAT E *et al.* [Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study]. *J Fr Ophtalmol*, 2014;37:480-485.
- CALLANAN DG, LOEWENSTEIN A, PATEL SS *et al.* A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017;255:463-473.
- BOYER DS, YOON YH, BELFORT R *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2014;121:1904-1914.
- WEISS M, SIM DA, HEROLD T *et al.* Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina*, 2017.
- MALCLÈS A, DOT C, VOIRIN N *et al.* Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The Reldex Study. *Retina Phila Pa*, 2017.
- NGUYEN-KHOA BA, GOEHRING EL, WERTHER W *et al.* Hospitalized cardiovascular events in patients with diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*, 2012;12:11.

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