Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

Traitement médical de l'œdème : rôle des corticoïdes, qu'en attendre ?

RÉSUMÉ : Les corticoïdes (CT) font actuellement partie de l'arsenal thérapeutique du traitement de l'œdème maculaire diabétique sévère accompagné de baisse d'acuité visuelle. Ils agissent en diminuant le taux global des cytokines pro-inflammatoires au sein de la rétine, responsables de l'évolution de l'œdème maculaire diabétique et de la rétinopathie diabétique. Par ailleurs, en restaurant les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens, ils réduisent la rupture de la barrière hématorétinienne et assèchent l'œdème.

Les implants de dexaméthasone et de fluocinolone sont actuellement autorisés et remboursés dans cette indication et présentent l'avantage d'une libération prolongée, ce qui réduit le fardeau des injections. Les complications locales sont l'hypertonie oculaire et le développement d'une cataracte. Cependant avec l'implant de dexaméthasone, l'élévation pressionnelle est traitable localement dans la grande majorité des cas. L'implant de dexaméthasone a fait la preuve de son efficacité aussi bien pour des OMD naïfs ou résistants aux anti-VEGF, dans ce dernier cas un switch précoce peut être bénéfique sur le gain visuel.

L'implant de fluocinolone est plutôt réservé pour les cas d'OMD plus sévères répondant insuffisamment aux autres traitements disponibles. La stratégie thérapeutique consiste donc à utiliser ce dernier traitement en cas de bonne réponse fonctionnelle et anatomique à un traitement corticoïde par dexaméthasone, sans survenue d'élévation pressionnelle et nécessitant des réinjections trop fréquentes.

A. GIOCANTI-AURÉGAN
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

L'œdème maculaire diabétique (OMD) sévère est actuellement traité en cas de baisse de vision par des injections intravitréennes d'agents pharmacologiques. Deux types d'agents sont injectés en fonction du terrain du patient, en parallèle des mesures d'équilibre glycémique et tensionnel : les anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et les corticoïdes (CT). Parmi les CT, l'implant de dexaméthasone (DEX implant) et l'implant d'acétonide de fluocinolone (AF) injectables par voie intravitréenne sont les 2 traitements à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement dans l'indication de la baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD. La triamcinolone, qui n'a pas d'AMM, ne sera pas traitée dans cet article.

Rôle des corticoïdes

1. Physiopathologie de l'OMD

L'hyperglycémie induit une dégradation des éléments constitutifs des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens (occludines, claudines, JAM-A, zonula occludens-1 et V-cadhérines) par la production de cytokines telles que VEGF, TGFß et interleukine-6. Une leucostase (c'est-à-dire l'accumulation anormale de leucocytes dans les capillaires conduisant à une réduction du flux sanguin) est également induite et favorise l'hyperperméabilité capillaire. Sous l'influence du VEGF, les leucocytes adhèrent aux parois vasculaires par l'intermédiaire de la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1). La

migration des leucocytes à travers les parois capillaires favorise également la fragilisation des jonctions serrées.

Tous ces phénomènes aboutissent à la rupture de la barrière hématorétinienne (BHR) interne. L'accumulation de fluide rétinien provient d'un déséquilibre entre les entrées de fluides au sein des couches de la rétine par rupture de la BHR interne, et les capacités de réabsorption des fluides par la rétine assurée par les cellules gliales de Müller et l'épithélium pigmentaire [1]. La rétinopathie diabétique et par conséquent l'œdème maculaire diabétique ont donc une forte composante inflammatoire.

2. Rôle des corticoïdes

Les corticoïdes régulent les taux de facteurs inflammatoires (IL-1, IL-6, VEGF…) et permettent ainsi une restauration des jonctions serrées entre cellules endothéliales et un rétablissement de l'étanchéité des vaisseaux rétiniens. Par ailleurs, les corticoïdes ont une action modérée anti-VEGF. Ils diminuent également la leucostase par leur effet sur les protéines d'adhésion.

Qu'attendre des corticoïdes ?

1. L'implant de dexaméthasone

Le DEX implant est disponible dans le commerce disposé dans un injecteur préchargé stérile. Il est inséré par voie intravitréenne grâce à une aiguille de 22 G *via* la pars plana et contient 0,7 mg de dexaméthasone. Un taux initialement élevé de dexaméthasone est libéré au cours des deux premiers mois après l'injection, suivi de la libération d'une concentration plus faible jusqu'à 6 mois.

- ***Efficacité***

L'efficacité et la sécurité du DEX implant ont été démontrées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, masquée, sur trois ans (étude MEAD) [2]. Sur le plan fonctionnel, les résultats dans la littérature varient entre des gains d'acuité visuelle (AV) allant de +2 à +16 lettres en fonction des études, avec des résultats nettement supérieurs en vraie vie comparativement aux études interventionnelles. Le DEX implant a notamment prouvé sa non-infériorité sur le ranibizumab avec un nombre d'injections nettement inférieur (2,8 *versus* 8,7) à 1 an [3]. À long terme également, l'étude RELDEX [4] a montré l'efficacité du DEX implant à 3 ans avec un gain de +9,7 lettres (avec une AV initiale de 50,5 lettres) après 3,6 injections en moyenne seulement. Ce gain d'AV est comparable aux études évaluant les anti-VEGF (aflibercept ou ranibizumab à 2 ans) [5], mais avec toutefois des acuités visuelles finales inférieures.

De plus, même si le traitement par DEX implant permet une amélioration fonctionnelle à la fois pour les yeux naïfs de tout traitement et pour les yeux réfractaires, son efficacité fonctionnelle est significativement supérieure chez les patients naïfs à 24 mois (+11,3 ± 10,0 *vs* +7,3 ± 2,7 lettres, p = 0,01) et les yeux naïfs sont plus susceptibles de gagner plus de 10 lettres [6].

Sur le plan anatomique (***fig. 1***), le protocole U du DRCR.net [7] montre un assèchement supplémentaire de la combinaison ranibizumab et DEX implant

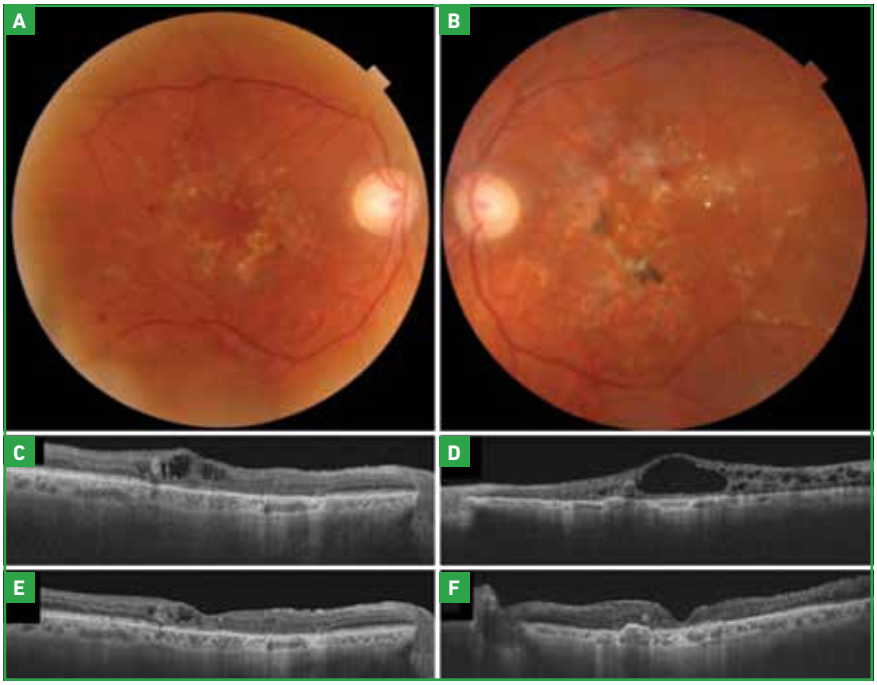

Fig. 1 : Patient de 77 ans, diabétique de type 2 depuis plus de 30 ans, hypertension artérielle traitée et syndrome d'apnée du sommeil appareillé. Sur le plan ophtalmologique, il s'agit d'un patient pseudophaque, atteint de rétinopathie diabétique stabilisée par panphotocoagulation rétinienne bilatérale. Il présente un œdème maculaire sévère bilatéral ancien, traité initialement par grid maculaire puis, lors de la mise à disposition des anti-VEGF, par bevacizumab, ranibizumab et enfin aflibercept sans assèchement de son œdème maculaire. Le patient est actuellement traité tous les 4 mois par implant de dexaméthasone, permettant ainsi le maintien de son acuité visuelle au cours des 3 dernières années. **A, B :** rétinographies du pôle postérieur. Nombreuses cicatrices de photocoagulation au pôle postérieur en grid maculaire de pigmentation variable, avec persistance de quelques microhémorragies. **C, D :** aspect de l'OCT maculaire passant par la fovéa (coupe horizontale) avant traitement par DEX implant. Œil droit : œdème intrarétinien. Acuité visuelle (OD) : 56 lettres. Œil gauche : aspect de dégénérescence cystoïde. Acuité visuelle (OG) : 19 lettres. **E, F :** aspect de l'OCT maculaire passant par la fovéa (coupe horizontale) 6 semaines après injection bilatérale de DEX implant. Assèchement quasi complet de l'œil droit et complet de l'œil gauche. Acuité visuelle OD : 70 L ; acuité visuelle OG : 45 L. Il faut noter toutefois l'aspect atrophique maculaire central de l'œil gauche. L'acuité visuelle est maintenue grâce à 3 injections annuelles au cours des 3 dernières années.

Le dossier – Œdème maculaire du diabétique

versus ranibizumab seul. Cependant, au regard des différentes données de la littérature, il ne semble pas licite de proposer aujourd'hui un traitement combiné dans les cas d'OMD. Certaines formes cliniques seraient par ailleurs plus susceptibles de répondre aux corticoïdes telles que les formes sans points hyperréflectifs intrarétiniens en tomographie en cohérence optique (OCT) ou en cas d'OMD associé à la présence d'un décollement séreux rétinien [8].

• *Compliance aux injections*

Le nombre d'injections nécessaires au cours d'un traitement CT par DEX implant étant inférieur au nombre d'injections d'anti-VEGF permettant le maintien d'un gain d'acuité visuelle prolongé, la compliance des patients aux injections intravitréennes pourrait être facilitée. Nous savons, en effet, que cette compliance est capitale au cours du traitement de l'OMD afin de favoriser le gain visuel puis de le maintenir. Par ailleurs, celle-ci fait davantage défaut chez les patients atteints d'OMD (environ 25 % de perdus de vue à 1 an) comparativement aux patients traités pour une DMLA (16 % de perdus de vue à 1 an) [9]. La multiplication des rendez-vous multidisciplinaires affecte souvent la capacité des patients diabétiques à assurer un suivi ophtalmologique mensuel.

• *Quelle est la tolérance au DEX implant?*

Les 2 principales complications de ce traitement sont :

>>> Le développement d'une cataracte qui survient généralement après 2 à 3 injections. L'étude MEAD [2] avait d'ailleurs montré que le gain visuel des patients opérés de cataracte sous traitement DEX implant était comparable aux patients initialement pseudophaques traités pour un OMD par DEX implant.

>>> Le développement d'une hypertonie oculaire (HTO) : le plus souvent maîtrisable par un traitement local. L'étude rétrospective SAFODEX [10] montre, sur 1 000 injections de DEX implant, que cette complication dépendrait largement de l'étiologie de l'œdème maculaire avec une incidence plus faible en cas d'OMD (17 % des yeux injectés) *versus* 27 à 38 % dans les autres indications (uvéites, occlusions veineuses et œdème postopératoire). Ce traitement est donc utilisable en cas de glaucome stable sous monothérapie mais n'est pas recommandé par ailleurs en cas d'atteinte glaucomateuse plus sévère ou nécessitant plus d'un traitement hypotonisant.

• *Précautions d'utilisation ?*

Les contre-indications à l'injection de DEX implant sont à respecter afin d'éviter un passage en chambre antérieure ou une récidive infectieuse : aphaquie, iridotomie large, implant clippé à l'iris, rupture capsulaire et antécédent infectieux oculaire (herpès, toxoplasmose) (***tableau I***).

En cas d'antécédent de vitrectomie, l'efficacité du DEX implant semble équivalente que les yeux soient vitrectomisés ou non [2]. En cas de grossesse, les anti-VEGF sont contre-indiqués, l'utilisation du DEX implant est possible. Cependant, l'OMD lié à la grossesse régresse le plus souvent après l'accouchement, la simple surveillance est souvent indiquée.

De plus, même si une étude récente suggère un effet des CT [11] sur le ralentissement de la progression de la RD sous traitement, il s'agit d'arguments de faible niveau de preuve pour l'instant, avec dans cette étude un groupe contrôle très différent du groupe traité par DEX implant. Il est donc préférable, en cas de situation de RD à haut risque associée à un OMD, de privilégier un traitement anti-VEGF ayant un effet avéré ponctuel sur la régression de la néovascularisation prérétinienne, en association avec une photocoagulation panrétinienne (PPR).

2. Acétonide de fluocinolone (AF)

L'AF est disponible sous la forme d'un implant non biodégradable (contrairement au DEX implant) de 190 µg d'AF, injecté par voie intravitréenne à l'aide

	En faveur d'un traitement par DEX implant	En défaveur/contre-indications au traitement par DEX implant
Glaucome	Absence, stable sous monothérapie	Évolué, non contrôlé
Statut cristallinien	Pseudophaque (implant dans le sac)	Cristallin clair, implant de sulcus, implant clippé à l'iris
Examen de l'iris	Absence d'iridotomie périphérique (IP)	IP large
Antécédents ophtalmologiques	Pas d'infection oculaire	Infection oculaire (herpès, toxoplasmose)
Antécédents généraux	Accident vasculaire cérébral ou infactus du myocarde récent < 3 mois	–
Rétinopathie diabétique	Stabilisée par PPR ou non préoccupante	Rubéose irienne, glaucome néovasculaire, rétinopathie diabétique proliférante, rétinopathie diabétique floride
Disponibilité du patient	Absence de déplacement mensuel possible	Déplacement mensuel possible

Tableau I : Éléments cliniques influençant lors du choix d'un traitement de l'œdème maculaire diabétique sévère avec baisse de vision par DEX implant (inspiré des recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie).

d'une aiguille 25 G permettant une délivrance progressive sur une durée de 36 mois. L'efficacité de ce traitement a été démontrée dans les études randomisées FAME qui ont comparé 2 doses (0,2 *vs* 0,5 µg/jour) à des injections simulées. Au total 953 yeux atteints d'OMD ont été randomisés [12]. À 3 ans, un pourcentage significativement plus élevé de patients dans les 2 groupes a gagné 15 lettres ou plus de vision comparativement au groupe *sham* (p = 0,018). Par contre, à 3 ans, quasiment tous les patients phaques ont développé une cataracte, même si l'acuité visuelle postopératoire est comparable à celle des patients pseudophaques. L'incidence d'une HTO touche plus d'un tiers des patients, la prévalence de chirurgie filtrante est de 4,8 % dans le groupe faible dose et 8,1 % dans le groupe forte dose.

L'implant d'AF 190 µg a une AMM pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle associée à un OMD chronique, lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante chez des patients qui ont été précédemment traités par corticoïdes et n'ont pas développé d'HTO. Ce traitement est remboursé en France depuis mai 2019.

Les résultats fonctionnels et anatomiques de l'étude FAME ont été confirmé en vraie vie. Par ailleurs une incidence plus faible de l'hypertonie est obtenue en sélectionnant des patients qui ne développent pas d'HTO cortico-induite sous DEX implant [13-15] avant de leur proposer l'implant d'AF.

Conclusion

Les corticoïdes ont prouvé leur efficacité fonctionnelle et anatomique dans le traitement de l'OMD. Le DEX implant peut être proposé en première intention lorsqu'un traitement anti-VEGF ne convient pas ou bien après échec d'un traitement anti-VEGF. L'AF s'adresse lui aux OMD chroniques, lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante chez des patients qui ont été précédemment traités par corticoïdes et n'ont pas développé d'HTO. Les complications oculaires de ces traitements (la cataracte et l'hypertonie oculaire) et l'effet encore peu documenté sur la rétinopathie diabétique sévère ainsi que les contre-indications locales à leur injection impliquent un choix thérapeutique après une prise en compte du patient dans sa globalité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res*, 2004;36:241-249.
2. 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.
3. 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.
4. Malclès A, Dot C, Voirin N *et al.* Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The RELDEX Study. *Retina*, 2017;37:753-760.
5. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al.* Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1351-1359.
6. Iglicki M, Busch C, Zur D *et al.* Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naive compared with refractory eyes: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study. The IRGREL-DEX Study. *Retina*, 2019;39:44-51.
7. Maturi RK, Glassman AR, Liu D *et al.* 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.
8. Zur D, Iglicki M, Busch C *et al.* OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*, 2018;125:267-275.
9. Best A-L, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S *et al.* Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *J Ophthalmol*, 2018;2018:4610129.
10. Malclès A, Dot C, Voirin N *et al.* Safety of intravitreal dexamethasone implant (ozurdex): the SAFODEX study. Incidence and Risk Factors of Ocular Hypertension. *Retina*, 2017;37:1352-1359.
11. Iglicki M, Zur D, Busch C *et al.* Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the "DR-Pro-DEX Study". *Acta Diabetol*, 2018;55:541-547.
12. 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.
13. Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A *et al.* Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye*, 2017;31:1707-1715.
14. Eaton A, Koh SS, Jimenez J *et al.* The USER Study: A Chart Review of Patients Receiving a 0.2 µg/day Fluocinolone Acetonide Implant for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Ther*, 2019;8:51-62.
15. Chakravarthy U, Taylor SR, Koch FHJ *et al.* Changes in intraocular pressure after intravitreal fluocinolone acetonide (ILUVIEN): real-world experience in three European countries. *Br J Ophthalmol*, 2019;103:1072-1077.

L'auteure a déclaré être consultante pour les laboratoires Allergan, Bayer, Novartis et Optos Plc.