

Congrès

Prise en charge de l'œdème maculaire diabétique traité par implant de dexaméthasone

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

A. COUTURIER

Hôpital Lariboisière, PARIS.

Le symposium Rétine du Laboratoire Allergan organisé lors de la Journée nationale de la Société Française de Rétine a présenté les résultats d'un consensus d'experts français concernant la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (OMD) traité par implant de dexaméthasone. Ce consensus a fait l'objet de la rédaction d'un article scientifique actuellement soumis pour publication.

Méthodologie Delphi du consensus d'experts

La méthodologie Delphi, utilisée pour ce consensus, est une méthode structurée de vote systématique s'appuyant sur un panel d'experts. Un comité de pilotage a été réuni afin de juger de la pertinence des études déjà publiées sur le sujet et a proposé des assertions à soumettre au panel d'experts.

Un groupe de cotation de professionnels intervenant au quotidien auprès des patients atteints d'OMD a été ensuite constitué pour répondre au questionnaire en deux tours. À chaque tour, le comité de pilotage a fourni un résumé anonyme des votes aux experts.

Pour chacun des items du questionnaire, les experts devaient répondre sur une échelle de Likert à 9 points. Les règles d'interprétation de la méthodologie Delphi sont variables et, dans ce consensus d'expert, il a été prédéterminé qu'un consensus serait atteint pour un énoncé selon deux critères :

- 75 % ou plus des scores étaient supérieurs ou égaux à 7 sur l'échelle de Likert ;
- le score moyen obtenu était de 8 ou 9.

Lorsque les deux critères ci-dessus étaient respectés, le consensus était qualifié de "consensus fort" tandis que, si un seul des deux paramètres était respecté, il était qualifié de "bon consensus". En l'absence de l'un de ces critères, il était considéré une "absence de consensus" pour l'énoncé proposé.

Un panel de 87 ophtalmologistes a été invité à participer à cette étude par mail, et 39 experts ont finalement réalisé les deux tours de cotation et constitué le panel d'experts.

Physiopathogénie de l'OMD

Des assertions concernant la physiopathogénie de l'OMD et le rôle de l'inflammation ont été proposées au panel d'experts. Le rôle de l'inflammation dans l'OMD a fait consensus et les assertions ayant obtenu un consensus fort sont présentées dans le **tableau I**. En effet, plusieurs études ont montré que les facteurs augmentés dans le vitré des sujets atteints d'OMD étaient multiples (VEGF, IL1, IL6, IL8, IL10, TNF alpha, MCP1...) et les modèles de diabète chez l'animal ont montré la présence d'une activation des cellules microgliales (qui sont les macrophages résidents de la rétine) ainsi que des cellules gliales de Müller après exposition à l'hyperglycémie, et ce de façon très précoce [1, 2].

Si le rôle de l'inflammation dans la genèse et la persistance de l'OMD fait consensus parmi les experts, la présence de marqueurs de l'inflammation sur l'imagerie en OCT, tels que les points

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
1	L'inflammation est impliquée dans le développement de l'OMD	Consensus fort
2	On retrouve des marqueurs biologiques de l'inflammation (cytokines...) dans l'œil des patients avant l'apparition des signes cliniques de la rétinopathie diabétique	Consensus fort
3	L'inflammation est présente aussi bien au stade aigu qu'au stade chronique de l'OMD	Consensus fort
4	La dexaméthasone ne possède pas seulement des propriétés antiangiogéniques mais aussi anti-inflammatoires et stabilisatrices de la barrière hématorétinienne	Consensus fort

Tableau I.

hyperréfectifs ou le décollement séreux rétinien, reste encore discutée. Ces biomarqueurs en OCT ont été démontrés comme pouvant influencer le pronostic fonctionnel après traitement [3], mais leur lien direct avec l'inflammation est difficile à démontrer et ils ne semblent pas être utilisés actuellement par les experts en pratique pour le choix du traitement. Des équipes ont émis l'hypothèse que certains points hyperréfectifs (de taille < 30 µm, plus isoréfectifs) pourraient correspondre à des cellules microgliales activées, mais leur origine reste aujourd'hui controversée [4].

Utilisation en 1^{re} ligne de l'implant de dexaméthasone

Concernant l'utilisation en 1^{re} ligne de l'implant de dexaméthasone, les assertions qui ont été validées par l'ensemble des experts sont présentées dans le **tableau II**. Celles-ci sont en adéquation avec les récentes recommandations européennes qui placent l'implant de dexaméthasone en 1^{re} ligne pour les

patients pseudophaques, vitrectomisés, avec antécédents cardiovasculaires de moins de 3 mois ou en cas de difficulté d'observance des visites mensuelles [5].

Suivi des patients traités par implant de dexaméthasone

Le Pr F. Matonti a exposé les assertions validées par les experts concernant le suivi des patients traités pour un OMD par implant de dexaméthasone. Les assertions concernant la fréquence des injections ayant fait consensus sont présentées dans le **tableau III**. Plusieurs études, dont l'étude PREDIAMEX, ont montré que la récurrence anatomique de l'œdème précédait d'environ 2 semaines la récurrence fonctionnelle et il y a donc un consensus fort pour renouveler l'injection d'implant de dexaméthasone dès la réapparition de logettes intrarétiniennes, sans attendre la baisse d'acuité visuelle [6].

La possibilité d'injecter sur une rétine dite sèche (sans logettes intrarétiniennes) n'a pas obtenu de consensus.

Néanmoins, une majorité d'experts (64 %) était en faveur d'injecter avant même la récurrence de l'œdème si le délai de récurrence est déjà connu. En effet, ce type de schéma dit "proactif" est de plus en plus utilisé avec les molécules anti-VEGF et est en cours d'évaluation avec l'implant de dexaméthasone.

Concernant l'évaluation de l'efficacité du traitement par implant de dexaméthasone dans l'OMD, les assertions validées par tous les experts sont résumées dans le **tableau IV**.

Les assertions concernant les taux plus faibles de non-répondeurs fonctionnels et anatomiques à 1 an avec l'implant de dexaméthasone par rapport à ceux obtenus avec les anti-VEGF n'ont pas obtenu de consensus. À noter que dans l'étude INVICTUS, une étude de vraie vie, le taux de *switch* de traitement pour non-réponse anatomique ou fonctionnelle était de 0 % dans le groupe traité par implant de dexaméthasone et de 15,4 % dans le groupe traité par anti-VEGF à 1 an de suivi [7].

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
7	Le traitement de l'OMD par implant de dexaméthasone permet d'obtenir rapidement une bonne réponse anatomique chez une proportion élevée de patients naïfs	Consensus fort
8	Le traitement par anti-VEGF est plutôt à éviter comme traitement de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients avec antécédent cardiovasculaire de moins de 3 mois	Consensus fort
9	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients avec antécédent de vitrectomie	Consensus fort
10	L'implant de dexaméthasone est à privilégier comme traitement de 1 ^{re} ligne chez les patients OMD peu disponibles (difficulté d'observance, de suivi, de rythme d'injection)	Consensus fort
11	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients présentant un décollement séreux rétinien	Bon consensus
12	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients présentant des points hyperréfectifs	Bon consensus
13	L'implant de dexaméthasone peut être une option thérapeutique de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients présentant de nombreux exsudats secs en OCT	Bon consensus
14	L'implant de dexaméthasone est à privilégier comme traitement de 1 ^{re} ligne de l'OMD chez les patients sans RDP pour lesquels une chirurgie de la cataracte est planifiée	Bon consensus
15	L'implant de dexaméthasone peut être un traitement de 1 ^{re} ligne chez les patients naïfs pseudophaques	Consensus fort
16	En association avec la PPR, l'implant de dexaméthasone peut être une alternative thérapeutique chez les patients OMD avec rétinopathie diabétique proliférante lorsque le traitement anti-VEGF n'est pas possible	Consensus fort

Tableau II.

Congrès

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
17	Après une injection d'implant de dexaméthasone, il ne faut pas attendre une baisse de la vision supérieure à 5 lettres ou une récurrence anatomique majeure avant de retraiter	Consensus fort
18	Après plusieurs injections d'implants de dexaméthasone, le retraitement peut être envisagé dès la réapparition de signes exsudatifs sans attendre la baisse de vision	Consensus fort
20	Le plus souvent, l'intervalle entre deux injections d'implant de dexaméthasone est compris entre 3 et 5 mois la 1 ^{re} année	Consensus fort

Tableau III.

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
22	Un patient OMD doit être considéré comme non-répondeur aux anti-VEGF en cas d'efficacité absente ou incomplète après 3 à 6 mois de traitement mensuel bien conduit	Bon consensus
23	Un patient avec un OMD récent peut être considéré comme non-répondeur à l'implant de dexaméthasone en cas d'absence d'efficacité après 2 injections	Bon consensus
25	La non-réponse fonctionnelle se définit en général par un gain d'acuité visuelle inférieur à 5 lettres ETDRS	Consensus fort
26	La non-réponse anatomique se définit par une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale à l'OCT < 20 % et/ou l'absence de modification notable de kystes intrarétiniens	Consensus fort

Tableau IV.

	Assertions soumises au panel d'experts	Niveau de consensus obtenu
30	Dans la très grande majorité des cas, le traitement hypotonisant local suffit à contrôler l'hypertonie oculaire potentiellement induite par l'implant de dexaméthasone	Consensus fort
31	Un contrôle de la PIO est nécessaire environ 1 à 2 mois après chacune des 2 premières injections de dexaméthasone	Consensus fort
32	En cas d'absence d'hypertonie oculaire après les 2 premières injections d'implant de dexaméthasone, le contrôle de la PIO peut être allégé (non obligatoire après chaque injection) mais doit rester régulier	Consensus fort
33	Avec l'implant de dexaméthasone, le risque d'hypertonie est moindre dans l'OMD que dans l'uvéïte ou l'occlusion veineuse rétinienne	Consensus fort
34	Le risque de glaucome cortisonique* est moindre avec la dexaméthasone qu'avec la triamcinolone * Le glaucome cortisonique se définit par une hypertonie oculaire avec atteinte des fibres optiques qui persiste après l'arrêt de la corticothérapie	Consensus fort
35	Pour les patients OMD qui doivent se faire opérer de la cataracte, l'implant de dexaméthasone est à privilégier quelques semaines avant ou le jour de la chirurgie afin d'améliorer l'acuité visuelle postopératoire et d'éviter l'aggravation anatomique postopératoire de l'œdème	Consensus fort
37	En raison du fort taux de faux négatifs, un test à la dexaméthasone collyre (<i>topical steroid loading test</i>) n'est pas nécessaire avant l'injection d'implant de dexaméthasone	Consensus fort
38	En cas de chirurgie filtrante efficace, il n'y a pas de contre-indication à utiliser l'implant de dexaméthasone	Bon consensus

Tableau V.

Tolérance de l'implant de dexaméthasone dans l'OMD

Le Pr L. Kodjikian a présenté les résultats du consensus d'experts concernant la tolérance de l'implant de dexaméthasone chez les patients traités pour un OMD. Les assertions validées par tous les experts sont présentées dans le **tableau V**.

Les experts confirment le risque plus faible d'hypertonie cortico-induite dans l'OMD par rapport aux autres indications (uvéïte, occlusions veineuses) du traitement par implant de dexaméthasone. En effet, l'étude SAFODEX-2 a évalué à long terme la tolérance de l'implant de dexaméthasone chez 494 patients (1 371 injections) avec un suivi moyen de 30 mois et a retrouvé une hypertonie cortico-induite dans 33 % des cas toutes indications confondues, avec un risque plus faible dans l'OMD [8]. Dans cette étude, un traitement topique seul a été suffisant pour contrôler l'hypertonie cortico-induite dans 97 % des cas toutes indications confondues. Cette étude a également montré que les injections répétées d'implant de dexaméthasone n'entraînent pas de risque cumulatif d'hypertonie oculaire. En l'absence d'hypertonie oculaire détectée après la 1^{re} ou la 2^e injection, la probabilité de développer une hypertonie oculaire sévère était de moins de 5 % chez les patients glaucomateux ou non glaucomateux.

L'assertion qui n'a pas fait consensus concerne le risque de développer une cataracte jusqu'à deux injections de dexaméthasone en l'absence d'opacité cristallinienne préexistante. Néanmoins, une majorité des experts était en faveur d'un risque faible.

Conclusion

Ce consensus d'experts réalisé en France selon la méthode Delphi rejoint les consensus déjà établis dans d'autres pays européens et a montré un très bon niveau

de consensus sur la prise en charge de l'OMD par injections d'implant de dexaméthasone (58 % de consensus fort et 18 % de bon consensus, donc un consensus total de 76 %). En accord sur le rationnel physiopathologique, son efficacité clinique globale, sa fréquence d'injections et son profil d'innocuité, les experts ont recommandé l'utilisation préférentielle de l'implant de dexaméthasone comme traitement de 1^{re} intention chez certains patients, notamment les patients non disponibles, les patients nécessitant une chirurgie de la cataracte ou ayant des antécédents cardiovasculaires récents. Ils le recommandent également comme une alternative thérapeutique aux anti-VEGF de 1^{re} intention dans d'autres situations telles que chez les patients naïfs pseudophaques, les patients ayant des antécédents de vitrectomie, ou en présence d'un décollement séreux rétinien, de points hyperreflectifs ou de nombreux exsudats en OCT.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHUNG YR, KIM YH, HA SJ *et al.* Role of inflammation in classification of diabetic macular edema by optical coherence tomography. *J Diabetes Res*, 2019;2019:8164250.
2. RUNGGER-BRÄNDLE E, DOSSO AA, LEUENBERGER PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41: 1971-1980.
3. 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.
4. VUJOSEVIC S, BINI S, TORRESIN T *et al.* Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes. *Retina*, 2017;37: 1092-1103.
5. KODJIKIAN L, BELLOCQ D, BANDELLO F *et al.* First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*, 2019;29:573-584.
6. BELLOCQ D, AKESBI J, MATONTI F *et al.* The pattern of recurrence in diabetic macular edema treated by dexamethasone implant: The PREDIAMEX Study. *Ophthalmol Retina*, 2018;2:567-573.
7. COMET A, GASCON P, RAMTOHUL P *et al.* INVICTUS: Intravitreal anti-VEGF and dexamethasone implant comparison for the treatment of diabetic macular edema: A 12 months follow-up study. *Eur J Ophthalmol*, 2020 [online ahead of print].
8. REZKALLAH A, MATHIS T, ABUKHASHABAH A *et al.* Long-term incidence and risk factors of ocular hypertension following Dexamethasone-implant injections. The SAFODEX-2 study. *Retina*, 2020 [online ahead of print].

L'auteur a déclaré être consultante pour Allergan, Bayer, Horus et Novartis.