

Congrès

Optimisation du profil patient pour une meilleure stabilité anatomique en vie réelle

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR

A. GIOCANTI-AURÉGAN

Service d'Ophtalmologie, CHU, BOBIGNY.

Dans le cadre des Journées de Réflexions Ophtalmologiques organisées en virtuel pour cause de pandémie de COVID-19, les laboratoires Horus ont organisé un e-symposium auquel participaient les Prs S. Baillif, C. Creuzot-Garcher, R. Tadayoni, M. Weber et A. Giocanti-Aurégan. Nous vous rapportons dans cet article un compte rendu de ce symposium.

Place des corticoïdes dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et facteurs prédictifs

D'après la communication du Pr A. Giocanti-Aurégan (CHU, Bobigny)

1. Place des corticoïdes

En conditions physiologiques, la rétine est déshydratée et transparente grâce à la barrière hématorétinienne (BHR) interne qui limite l'entrée du fluide depuis les vaisseaux rétiniens vers l'espace extracellulaire rétinien. Par ailleurs, des systèmes de drainage du fluide, tels que la BHR externe composée de cellules de l'épithélium pigmentaire (EP) et les cellules gliales de Müller

(CGM), permettent d'éliminer le fluide excédentaire rétinien.

En cas de diabète, l'hyperglycémie chronique induit une cascade de mécanismes aboutissant à des altérations rétinienne tissulaires parmi lesquelles figurent des phénomènes inflammatoires (c'est le premier niveau d'inflammation au cours de la rétinopathie diabétique [RD]), qui provoquent une rupture de la BHR interne, une microangiopathie et une activation gliale. Les cellules rétinienne produisent alors des cytokines inflammatoires et du VEGF qui vont pérenniser cette condition (c'est le 2^e niveau d'inflammation au cours de la RD), et être responsables de l'entretien et de la chronicisation de l'œdème maculaire diabétique (OMD).

L'inflammation est donc au cœur du développement et de l'entretien de

l'OMD. Les corticoïdes, en l'absence de contre-indication, sont indiqués dans le traitement de l'OMD et permettent à la fois une diminution des phénomènes inflammatoires délétères participant au développement et à l'entretien de l'OMD, et une restauration de la BHR interne. Les cytokines inflammatoires produites par les cellules rétinienne diminuent significativement (**fig. 1**) dans le vitré des patients traités par acétonide de fluocinolone (FAC). Les corticoïdes permettent également de protéger les CGM en situation de stress [1].

2. Facteurs prédictifs d'un recours à un traitement additionnel après injection d'un implant de FAC

Après injection intravitréenne (IVT) d'un implant de FAC, 30 à 37 % de traitements additionnels sont nécessaires au

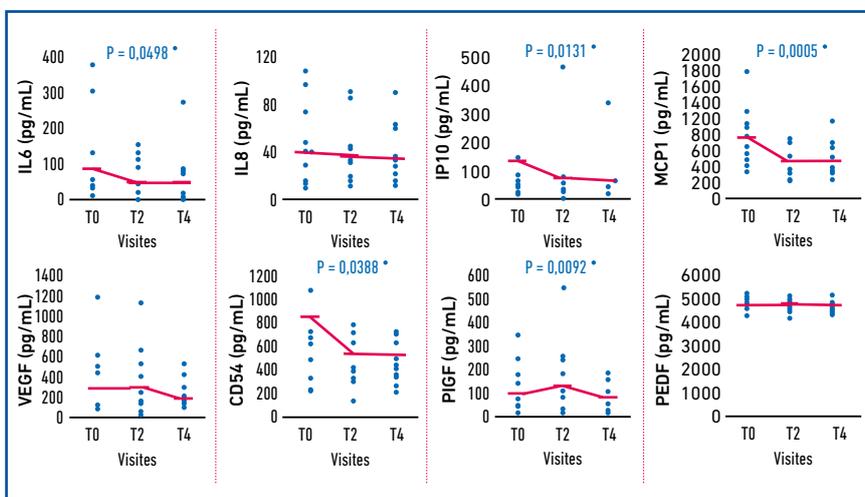


Fig. 1 : Effet de l'implant de FAC sur les concentrations vitréennes de cytokines. Une diminution statistiquement significative en IL6, IP10, MCP1, CD54 et PIGF est notée après IVT de FAC (données Euretina 2020 virtuel: Deuchler S *et al.* [Iluvit]).

Congrès

cours des 3 années suivant l'injection [2]. Les facteurs prédictifs sont :

- une épaisseur rétinienne centrale (ERC) initiale importante. Cicinelli *et al.* retrouvent que 50 % des patients avec $ERC \geq 476 \mu\text{m}$ (médiane d'ERC de leur étude) auront un traitement additionnel *versus* 12,5 % en cas d'ERC $< 476 \mu\text{m}$ au cours des 18 premiers mois après IVT de FAc [2];

- un âge élevé : les patients plus âgés nécessitent davantage de traitements additionnels après injection de FAc;
- l'absence de panphotocoagulation rétinienne (PPR) initiale.

Ainsi donc, l'inflammation intervient au cours de l'installation de l'OMD et de sa chronicisation. Les corticoïdes, en l'absence de contre-indication, sont donc adaptés et agissent sur la composante inflammatoire de l'OMD. Enfin, les facteurs associés à un risque de traitement additionnel après IVT de FAc sont un âge élevé, une ERC importante et l'absence de PPR initiale.

Quand faut-il envisager la transition de l'implant de dexaméthasone (DEX) à l'implant de FAc ?

D'après la communication du Pr M. Weber (CHU, Nantes)

1. Une bonne tolérance à l'implant de DEX est prédictive de la tolérance à l'implant de FAc

Les patients préalablement traités par DEX n'ayant pas développé d'hypertonie oculaire (HTO) n'ont pas développé d'HTO sous implant de FAc [2, 3]. Ces patients donnent un reflet de l'évolution pressionnelle après FAc.

Ce résultat est confirmé par l'étude PALADIN qui retrouve une valeur prédictive positive d'une pression intraoculaire (PIO) $\leq 25 \text{ mmHg}$ après la 1^{re} IVT de DEX de 85 % [4], ce qui veut dire que si la PIO est $\leq 25 \text{ mmHg}$ après la 1^{re} IVT de DEX, 85 % des patients suivis

pendant 2 ans après FAc maintiendront une PIO $\leq 25 \text{ mmHg}$. Le profil bénéfique/risque de l'utilisation de FAc chez les patients prétraités par DEX qui n'ont pas eu d'HTO peut être donc considéré comme satisfaisant.

2. Quid de l'ancienneté de l'OMD et des traitements précédents ?

Ce sont les études pivotales FAME qui avaient introduit la notion d'une efficacité supérieure de l'implant FAc dans les OMD chroniques (ancienneté supérieure à la médiane de l'étude). Dans ces études, débutées en 2006, la majorité des yeux avaient été prétraités par laser et peu par IVT. Ce bénéfice a été confirmé sur les OMD chroniques préalablement traités par IVT d'anti-VEGF dans l'étude de vraie vie MEDISOFT [3]. À l'inverse, l'étude européenne IRISS a retrouvé de meilleurs résultats parmi les OMD récents (< 3 ans) [5].

Ces résultats discordants sont probablement liés à l'évolution de la prise en charge des OMD, plus précoce actuellement (IRISS) que lors des études FAME qui incluaient des OMD plus anciens [6]. Il n'y a donc aucune raison d'attendre 3 ans d'évolution de l'OMD avant de recommander un traitement par FAc.

3. Que peut-on espérer après un implant de FAc par rapport à l'injection de DEX ?

L'IVT de FAc semble reproduire l'effet de l'IVT de DEX mais de façon durable [7]. Ainsi, le résultat anatomique et fonctionnel après la 1^{re} IVT de DEX semble prédire le résultat après IVT de FAc. Si la réponse anatomique et fonctionnelle après DEX est bonne, on aura donc une bonne réponse après implant de FAc [2].

Compte tenu de l'efficacité progressive de l'implant de FAc, il est conseillé de le réaliser **entre 0 et 30 jours suivant l'injection de DEX** [8]. Cependant, rien n'interdit de le faire à distance de l'IVT de DEX, il ne faudra alors pas hésiter à y adjoindre un traitement additionnel si

l'efficacité apparaît moindre par rapport à l'efficacité maximale des traitements antérieurs [7].

Le Pr M. Weber a bien entendu rappelé l'importance de l'équilibration des facteurs systémiques (HbA1c, tension artérielle, apnées du sommeil) et de la recherche de micro- ou macro- anévrysmes pouvant bénéficier d'une photocoagulation laser.

Au total, le candidat idéal à l'implant de FAc est le patient :

- qui répond bien à l'implant de DEX ;
- qui nécessite des IVT itératives de DEX (tous les 3 à 6 mois) ;
- qui est désireux d'un allègement du nombre d'IVT ;
- et qui a une bonne tolérance pressionnelle à l'implant de DEX.

Pour une meilleure stabilité anatomique

D'après la communication du Pr C. Creuzot-Garcher (CHU, Dijon)

Les critères anatomiques que nous évaluons en pratique clinique sont de 2 types :

- des facteurs quantitatifs : l'ERC (même s'il n'existe pas de corrélation linéaire avec l'acuité visuelle [AV]) et la variation de l'ERC au cours du temps ;
- des facteurs qualitatifs : le type d'OMD (sous- et intrarétinien), la désorganisation des couches internes de la rétine et la présence de points hyperréfléctifs.

La problématique est de trouver des critères anatomiques qui reflètent au mieux l'association structure (anatomie)/fonction (AV).

1. L'épaisseur centrale rétinienne dans les études de vraie vie au cours de l'OMD traité par FAc

Dans les études cliniques, l'implant de FAc permet un maintien de l'AV et a aussi un effet anatomique avec une diminution de l'ordre de 44 % à 3 ans

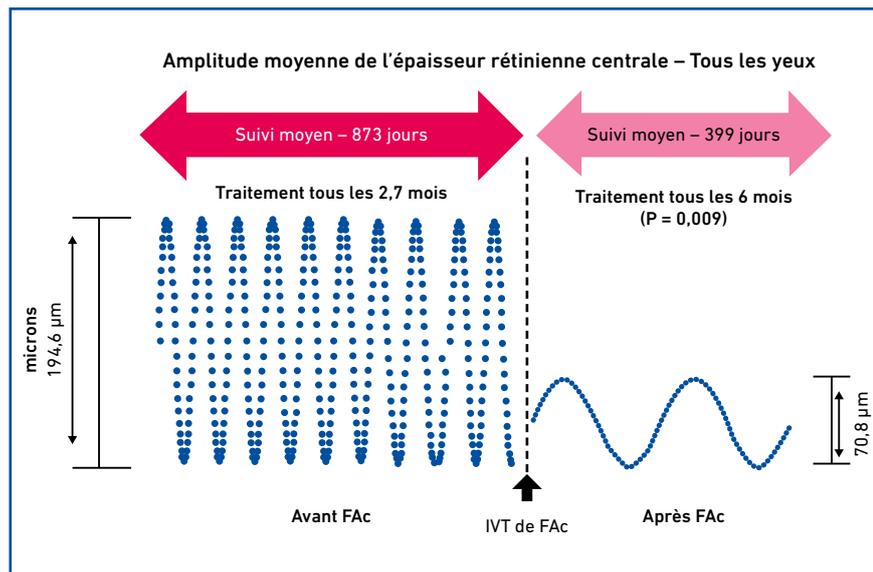


Fig. 2 : Évolution de l'amplitude de variation de l'ERC avant et après IVT de FAc, réduction nette après FAc [10].

de l'ERC. Les courbes d'évolution de l'ERC sous implant de FAc retrouvent une diminution de l'ERC rapide en 1 à 3 mois, de l'ordre de 39 %, puis un maintien prolongé dans le temps. L'ensemble des études retrouve une différence de profil anatomique avant et après IVT de FAc (fig. 2), avec une variabilité d'ERC sous DEX puis un lissage après implant de FAc.

2. Amplitude de variation de l'ERC après implant de FAc

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'amplitude de l'ERC dans l'OMD avant et après implant de FAc, et retrouvent systématiquement une réduction de cette amplitude [4, 9]. Riemann *et al.* ont également évalué l'impact de l'implant de FAc sur les fluctuations anatomiques rétinienne des patients OMD [10]. L'amplitude de variation de l'ERC passe d'une moyenne de 231 µm avant implant de FAc à une moyenne de 96 µm après FAc. Par ailleurs, il existe une corrélation modeste mais significative entre AV finale et amplitude de variation de l'ERC au cours de l'étude.

L'amplitude de variation de l'ERC est le reflet des récives de l'OMD et il appa-

raît donc logique qu'une amplitude élevée a un effet négatif sur le résultat fonctionnel.

L'analyse des critères anatomiques et notamment des fluctuations anatomiques sera probablement facilitée par l'intelligence artificielle. Les traitements avec une durée d'action prolongée pourront limiter davantage ces fluctuations. On peut donc supposer que cette stabilité anatomique aura un effet bénéfique sur l'AV au long cours.

Présentation des résultats de l'étude de vraie vie du CFSR sur l'OMD traité par FAc

D'après la communication du Pr S. Baillif (CHU, Nice)

Le Pr S. Baillif a présenté les résultats de l'étude rétrospective française de vraie vie concernant l'utilisation de l'implant FAc menée par le CFSR.

97 yeux ont été inclus dont 78 avec un suivi de 6 mois ou plus. L'âge moyen de la cohorte était de 69 ans et 21 patients avaient reçu des injections bilatérales. Les patients étaient majoritairement des femmes (55 %).

L'analyse des autres caractéristiques des patients retrouve un diabète, le plus souvent de type 2, avec une ancienneté moyenne de 24 ans, une HbA1C à 7,4 % et une HTA chez 70 % d'entre eux. L'ancienneté de l'OMD est de 70 mois. La PPR était complète pour 60 % des patients et 94 % des patients étaient pseudophaques (opérés 5 ans avant injection de l'IVT de FAc), 11 % étaient glaucomateux. Les patients avaient reçu en moyenne 6 DEX (délai moyen de 15 semaines) avant l'IVT de FAc, et 4,5 (pour l'aflibercept) à 7,7 (pour le ranibizumab) injections d'anti-VEGF. Avant injection de FAc, l'AV moyenne était de 54 lettres, la pression oculaire de 14 mmHg et l'ERC moyenne de 443 µm.

La variation d'AV et d'ERC au cours du suivi est présentée dans la figure 3. La pression intraoculaire varie sur les 12 mois mais ne dépasse pas en moyenne 17 mmHg. Le délai moyen entre l'IVT de FAc et la dernière injection de DEX était de 11 semaines (0,5-163), 40 % des yeux ont reçu l'implant de FAc moins d'un mois après la dernière IVT de DEX et ils semblent avoir de meilleurs résultats d'AV et d'ERC. Après l'implant de FAc, un 1^{er} traitement additionnel a été proposé dans 36,2 % des cas (37 yeux) avec un délai moyen de 113 jours (0-462). Il s'agissait d'implants de DEX (15/37), d'anti-VEGF (18/37), de laser (3/37) et de triamcinolone périoculaire (1/37). Parmi ces 37 yeux, 25 ont nécessité un 2^e traitement additionnel (délai moyen 99 jours), 21 d'un 3^e (74 jours) et 9 d'un 4^e (89 jours).

Les complications de l'implant de FAc dans cette étude ont été un cas de cataracte (8 mois après l'implant de FAc) et 7 ajouts de traitements hypotonisants.

Au total, l'AV semble stable sous implant de FAc et l'ERC diminue. La tolérance pressionnelle est bonne dans cette étude. Ce ne sont toutefois que des données préliminaires avec un suivi de 6 mois pour la majorité des patients.

Congrès

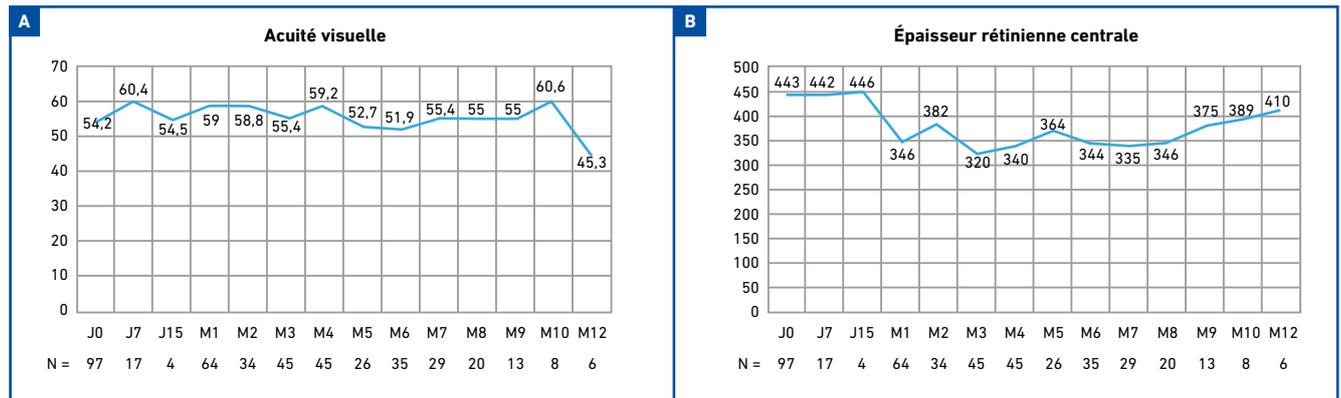


Fig. 3 : Variation de l'AV (A) et de l'ERC (B) au cours des 12 mois suivants l'IVT de FAc. À noter que le nombre de patients constituant la cohorte diminue au cours du temps.

BIBLIOGRAPHIE

- SIQUEIROS-MARQUEZ L, BÉNARD R, VACCA O *et al.* Protection of glial Müller cells by Dexamethasone in a mouse model of surgically induced blood-retinal barrier breakdown. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017;58:876-886.
- CICINELLI MV, ROSENBLATT A, GROSSO D *et al.* On behalf of the International Retina Collaborative. The outcome of fluocinolone acetonide intravitreal implant is predicted by the response to dexamethasone implant in diabetic macular oedema. *Eye*, 2021 [online ahead of print].
- BAILEY C, CHAKRAVARTHY U, LOTERY A *et al.*; for the Medisoft Audit Group. Real-world experience with 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye*, 2017;31:1707-1715.
- MANSOUR SE, KIERNAN DF, ROTH DB *et al.* Two-year interim safety results of the 0.2 µg/day fluocinolone acetonide intravitreal implant for the treatment of diabetic macular oedema: the observational PALADIN study. *Br J Ophthalmol*, 2021;105:414-419.
- 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.
- CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.* FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
- REHAK M, BUSCH C, UNTERLAUFT JD *et al.* Outcomes in diabetic macular edema switched directly or after a dexamethasone implant to a fluocinolone acetonide intravitreal implant following anti-VEGF treatment. *Acta Diabetol*, 2020; 57:469-478.
- EATON A, KOH SS, JIMENEZ J *et al.* The USER Study: a chart review of patients receiving a 0.2 g/day fluocinolone acetonide implant for diabetic macular edema. *Ophthalmol Ther*, 2019;8:51-62.
- SCHECHET SA, ADAMS OE, EICHENBAUM DA *et al.* Macular thickness amplitude changes when switching from discontinuous to continuous therapy for diabetic macular oedema. *BMJ Open Ophthalmol*, 2019;4:e000271.
- RIEMANN CD, EATON AM, CUTINO A. Reduction in retinal thickness fluctuations after treatment with fluocinolone acetonide implant for DME: a post-hoc analysis of the USER Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2020;51:298-306.

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