Congrès – Société Française de Rétine

Œdèmes maculaires : questions pratiques sur la prise en charge par corticostéroïdes

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR
A. GIOCANTI-AURÉGAN
Hôpital Avicenne, Université Sorbonne Nord, BOBIGNY.

Le symposium Allergan qui s'est tenu lors de la Société Française de Rétine en janvier 2022 abordait les œdèmes maculaires sous la forme de 9 questions pratiques discutées par les Drs Oudy Semoun, Jad Akesbi et moi-même, que nous nous proposons de synthétiser dans cet article.

Le fardeau de la maladie et la qualité de vie sont-ils des facteurs déterminants dans la stratégie thérapeutique ?

Nous le constatons dans notre pratique quotidienne et les études cliniques le confirment, le maintien d'un suivi et d'un rythme d'injections soutenu est difficile à obtenir sur une période très prolongée, et les patients perdent environ 5 lettres entre les années 2 et 5 de suivi. Par ailleurs, les patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD) sont plus à risque de rupture de suivi et de non-adhésion aux injections intravitréennes (IVT) que ceux porteurs de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou d'occlusion veineuse rétinienne (OVR). Les raisons de ce manque d'adhésion sont multiples : présence de problèmes de santé associés au diabète, facteurs socio-économiques, conséquences de leur trouble visuel, des traitements reçus ou facteurs individuels dépendant de chaque patient. Ces éléments sont donc à prendre en considération lors du choix thérapeutique et du régime de traitement des patients atteints d'OMD.

Dans quel cadre peut-on prescrire des corticostéroïdes chez un patient glaucomateux ou hypertone ?

Les facteurs de survenue d'une hypertonie oculaire (HTO) après IVT de corticoïdes sont bien connus :
– antécédent personnel ou familial de glaucome traité par bithérapie (ou plus) ;
– pression intraoculaire (PIO) basale > 15 mmHg ;
– antécédent d'HTO cortisonique ;
– myopie forte ;
– âge élevé ;
– contexte uvéitique ou d'OVR.

La surveillance des patients glaucomateux recevant un implant de dexaméthasone (DEX-i) est bien codifiée [1] et comprend une surveillance de la PIO, une imagerie des fibres optiques et un champ visuel (***fig. 1***). Les plus à risque sont ceux qui bénéficient d'une bi- voire d'une trithérapie hypotonisante dans leur traitement habituel avant l'IVT de DEX-i. Environ un tiers bénéficiera d'un renforcement transitoire du traitement après DEX-i.

Enfin, quel que soit le statut, glaucomateux ou non, 80 % des hypertonies induites le seront dès le 2e DEX-i et la probabilité de développer une HTO sera < 5 % en l'absence d'HTO après la 2e injection.

Quel seuil de PIO pour initier un corticostéroïde chez un patient glaucomateux ou hypertone ?

Chez le patient glaucomateux ou hypertone, un bilan complet est recommandé avant l'injection de dexaméthasone

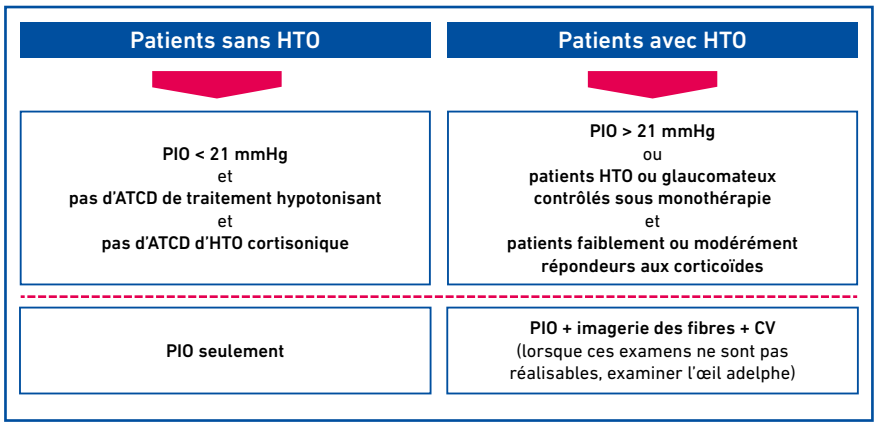

Fig. 1 : Algorithme de surveillance des patients après implant de dexaméthasone.

Congrès – Société Française de Rétine

lorsque les examens sont réalisables et non influencés par la présence d'un œdème maculaire, comprenant :
– une imagerie des fibres optiques ;
– un champ visuel.

Il n'y a pas vraiment de seuil de PIO car HTO et glaucome ne constituent pas des contre-indications formelles au DEX-i si la PIO est maîtrisée, si le glaucome est contrôlé médicalement et s'il n'existe pas de menace du point de fixation sur le champ visuel. En revanche, le glaucome est une contre-indication à l'utilisation de l'implant d'acétonide de fluocinolone.

Composante inflammatoire : que faut-il prendre en compte dans le choix thérapeutique ?

L'inflammation est au cœur de la physiopathogénie de l'OMD. Il serait idéal de déterminer des biomarqueurs d'imagerie nous permettant, lors du phénotypage initial d'un OMD, de pouvoir préciser s'il s'agit d'un œdème inflammatoire ou vasogénique et ainsi de s'orienter en première intention vers un traitement par corticoïdes ou vers un traitement par anti-VEGF.

Deux biomarqueurs potentiels d'inflammation dans le cadre de l'OMD ont été particulièrement étudiés : les points hyperréflectifs (PHR) et le décollement séreux rétinien (DSR). Le caractère inflammatoire du DSR a été évoqué car une augmentation des taux d'interleukine 6 dans le vitré des patients présentant des OMD avec DSR avait été mise en évidence par rapport aux OMD sans DSR. Il existe plusieurs études dans la littérature comparant les deux classes thérapeutiques en présence d'un DSR. L'amélioration anatomique en présence d'un DSR semble meilleure dans la plupart des études sous DEX-i, sans que l'acuité visuelle ne diffère selon le traitement. Il faut toutefois souligner le caractère le plus souvent rétrospectif de ces études et la difficulté de définir un temps d'évaluation optimal : en effet, il s'agit de la comparaison de deux traitements avec des pics d'efficacité différents et des schémas de traitement variables.

Les PHR correspondent à des points de taille < 30 µm, sans cône d'ombre postérieur et ayant la réflectivité de la couche des fibres optiques. Leur valeur pronostique est très controversée dans la littérature. Même si ces PHR semblent diminuer davantage sous DEX-i que sous anti-VEGF, il ne semble pas y avoir de différence en termes de gain visuel en fonction des traitements. Les orateurs n'utilisent pas ces biomarqueurs dans leur décision thérapeutique initiale, certains experts recommandent toutefois d'utiliser en première intention le DEX-i en cas de PHR ou en présence d'un DSR [2].

Dans les OVR, l'inflammation est également au cœur de la physiopathogénie. Les PHR semblent là aussi diminuer davantage sous DEX-i que sous anti-VEGF et particulièrement lorsque les œdèmes sont présents depuis plus de 3 mois.

Quand réévaluer l'efficacité d'un traitement de première intention ?

La réévaluation d'un traitement initial de l'OMD va dépendre en premier lieu du traitement de première intention.

Lorsqu'un traitement par anti-VEGF est initié, il a été montré que l'acuité visuelle à 3 mois était prédictive des résultats visuels. Les études de vraie vie confirment en effet que les proportions de patients qui gagnent plus de 10 lettres, entre 5 et 10 lettres et moins de 5 lettres sont relativement identiques 3 mois et 1 an après l'initiation d'un traitement. La réévaluation de l'efficacité anatomique et fonctionnelle d'un traitement après une phase d'initiation sous anti-VEGF paraît licite. Les orateurs utilisent l'algorithme publié dans le *Journal Français d'Ophtalmologie* par Couturier *et al.* en 2020 afin de proposer un switch thérapeutique quand cela s'avère nécessaire, après réalisation d'un bilan à la recherche d'un facteur entretenant l'OMD [3] (***fig. 2***).

Quand le traitement par DEX-i est proposé en première intention, l'évaluation de l'efficacité fonctionnelle et anatomique se fait au pic d'efficacité du traitement, qui se situe 2 mois après une première injection de DEX-i (80 % des patients répondeurs anatomiques et fonctionnels le sont après la première injection) ou éventuellement après la deuxième en cas de réponse anatomique initiale incomplète.

Quels critères pour retraiter ?

Les orateurs estiment que les critères de retraitement sont principalement anatomiques, avec pour objectif d'assécher l'œdème. L'évaluation de la réponse anatomique dépend du temps d'évaluation, l'exigence d'assèchement ne sera pas la même en fonction du moment selon que l'on se situe après la phase d'initiation ou durant la phase d'extension au cours d'un régime *Treat and Extend* (T&E) avec des intervalles ≥ 12 à 16 semaines. Le critère que l'on va évaluer est la présence de fluide en OCT et l'objectif du traitement est d'éviter les fluctuations de l'épaisseur rétinienne centrale au cours du suivi. En effet, ces fluctuations ont un effet délétère à long terme sur l'acuité visuelle.

Lorsque le traitement initial est le DEX-i, l'évaluation de la réponse anatomique et fonctionnelle se fait entre 6 et 8 semaines après l'injection, puis l'évaluation de la récidive au 4e mois. La réinjection dépend d'une part de l'efficacité du traitement et d'autre part du profil de tolérance pressionnelle du patient. Là encore, l'objectif est d'éviter les fluctuations de l'épaisseur rétinienne centrale.

Dorénavant, afin d'éviter les fluctuations d'épaisseur rétinienne centrale, les schémas de retraitement préférés sous anti-VEGF par les orateurs sont proactifs (le traitement est administré même

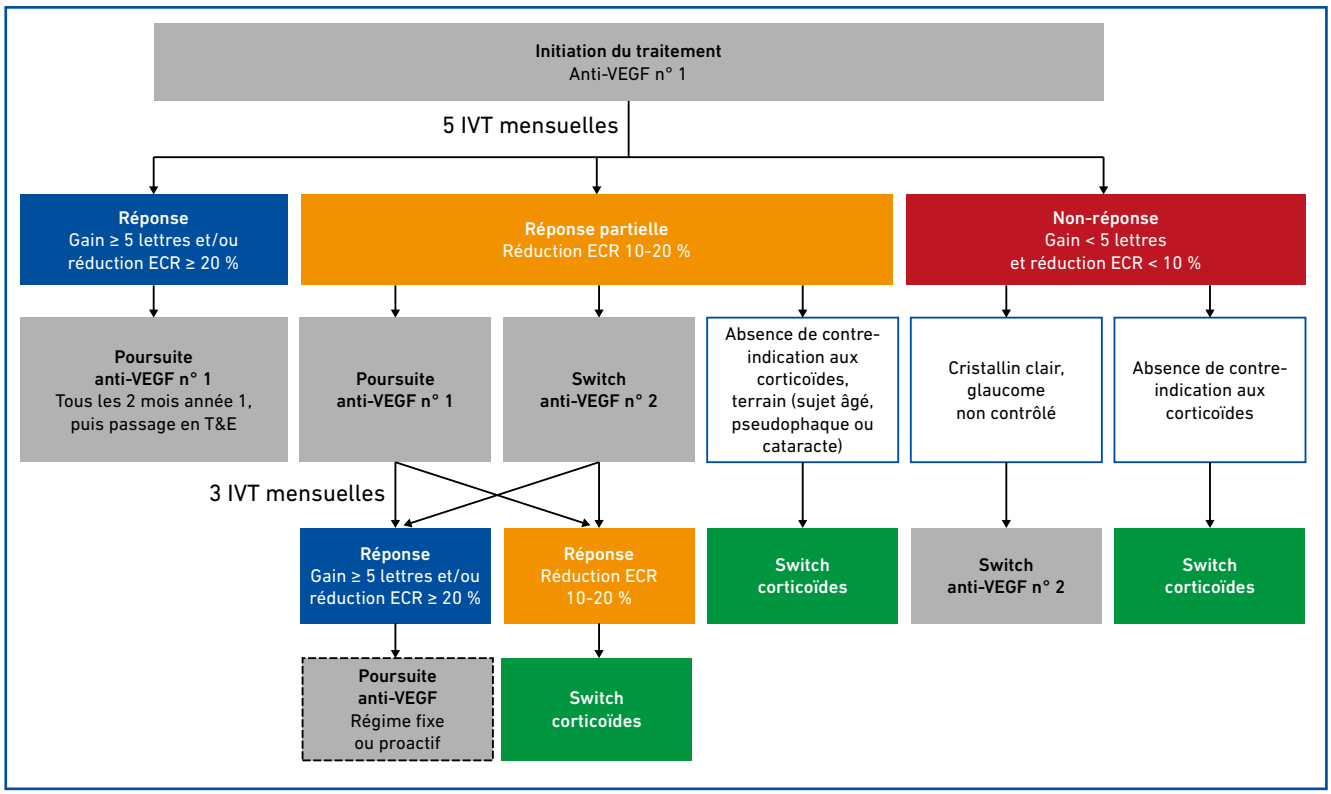

Fig. 2 : Algorithme décisionnel en cas de réponse partielle ou de non-réponse à un traitement anti-VEGF initial au cours de l'OMD issu du *Journal Français d'Ophtalmologie* [3].

si la rétine est sèche, mais la récidive ou son absence guide le choix de l'intervalle de surveillance et de traitement) et ils utilisent notamment le régime T&E. Pour le traitement par dexaméthasone, les régimes proactifs sont en cours d'évaluation.

Si on connaît le délai de récidive du patient, doit-on attendre la récidive de son œdème ?

Une étude prospective, observationnelle, multicentrique et sur 6 mois s'est intéressée au délai de récidive des yeux de patients traités par DEX-i (PREDIAMEX) [4]. Le délai moyen de récidive anatomique se situe entre 4,2 et 4,7 mois, précédant le délai de récidive fonctionnelle qui est de 4,9 mois. Il apparaît également que les fluctuations de l'épaisseur rétinienne sont délétères sur l'acuité visuelle finale. L'impact des larges fluctuations sur l'acuité visuelle à 2 ans est responsable d'une perte de –3,59 lettres ($p < 0,001$) au cours du protocole T et de –2,35 lettres ($p < 0,0005$) au cours du protocole V.

Il semble donc adapté de retraiter les patients avant la survenue d'une récidive anatomique de l'OMD (et il en est de même concernant les œdèmes maculaires secondaires aux OVR) et d'utiliser des protocoles de retraitement de type proactif, d'autant plus si l'on connaît le délai de récidive d'un patient.

Peut-on utiliser les corticostéroïdes en parallèle d'une PPR chez un patient OMD avec une RD proliférante ?

Au cours d'une étude rétrospective, observationnelle, multicentrique portant sur 109 patients présentant une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) avec OMD traité par DEX-i (n = 60) ou sans OMD (n = 49), une amélioration ou stabilisation de la rétinopathie diabétique chez 93 % des patients sous DEX-i *vs* 12 % dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$) est notée [5]. La panphotocoagulation rétinienne (PPR) est réalisée dans cette étude pour 5 % des patients sous DEX-i *vs* 88 % du groupe contrôle ($p < 0,0001$). Ces résultats sont bien sûr à interpréter avec précaution compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude.

Le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) étant la PPR, l'utilisation concomitante du DEX-i pour le traitement de l'OMD associé et de la PPR est possible. En revanche, dans les cas de RDP à haut risque et de rétinopathie diabétique floride, les experts recommandent l'utilisation d'anti-VEGF pendant la PPR pour leur effet antiangiogénique afin de limiter l'évolution vers des complications cécitantes.

Congrès – Société Française de Rétine

Quelle stratégie adopter chez les patients avec OMD pour lesquels une chirurgie de la cataracte est programmée ?

Rationnel : la chirurgie de la cataracte est pourvoyeuse d'inflammation intraoculaire et potentiellement d'aggravation de l'OMD. En cas d'OMD préopératoire, il convient de l'assécher préalablement à la chirurgie. De plus, l'évaluation du stade de rétinopathie diabétique préopératoire guidera la réalisation d'une PPR préopératoire en cas de RDNP sévère si la densité cristallinienne le permet et, dans le cas contraire, les anti-VEGF comme traitement de l'OMD seront à privilégier pour leur effet antiangiogénique, permettant ainsi d'attendre une PPR postopératoire.

Dans la littérature, il apparaît qu'en cas de RDNP avec OMD, le DEX-i injecté *via* la pars plana dans le quadrant inférotemporal à la fin de la phacoémulsification serait associé à une amélioration significative de l'acuité visuelle et une réduction de l'épaisseur rétinienne centrale dès le 1er mois postopératoire comparativement à une chirurgie seule. Concernant le moment de l'injection de DEX-i, il semble qu'une injection concomitante de la chirurgie (injection peropératoire) ou 1 mois avant la chirurgie afin d'obtenir une couverture anti-inflammatoire au moment de la chirurgie permette dans les deux cas un bénéfice visuel.

Le DEX-i semble être un traitement de choix chez les patients diabétiques atteints d'OMD naïfs de traitement nécessitant une chirurgie de la cataracte en l'absence de contre-indication. En effet, l'injection de DEX-i améliore les résultats visuels et fonctionnels postopératoires chez les patients atteints d'OMD. Il faut toutefois se méfier des cas où s'associe une RDNP sévère, voire une RDP sans PPR préopératoire pour lesquels un traitement antiangiogénique est à privilégier en attendant une visualisation de la rétine permettant la PPR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Poli M, Denis P, Dot C *et al.* Ocular hypertension after intravitreal injection: Screening and management. *J Fr Ophtalmol*, 2017;40:e77-e82.
2. 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.
3. Couturier A, Giocanti-Auregan A, Massin P. Treatment switch in diabetic macular edema: Literature review and management algorithm. *J Fr Ophtalmol*, 2020;43:710-717.
4. 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.
5. 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.

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