

Étude MOZART

Implant intravitréen à libération prolongée de dexaméthasone dans l'œdème maculaire diabétique

RÉSUMÉ : La prise en charge de l'œdème maculaire a bénéficié, ces dernières années, des avancées en thérapeutique, avec le développement des anti-VEGF et des corticostéroïdes en dispositifs intravitréens. L'œdème maculaire diabétique (OMD), qui, jusqu'à il y a peu, ne bénéficiait que du classique traitement laser comme référence, voit sa prise en charge thérapeutique révolutionnée par ces nouveaux produits.

Pour l'heure, seuls le ranibizumab et la fluocinolone ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Cependant, une AMM dans cette indication est en cours pour l'Ozurdex, qui semble être un traitement efficace de la baisse d'acuité visuelle secondaire à l'OMD, avec un rapport bénéfice/risque acceptable. Le suivi des patients doit être adapté à la durée d'action du produit, avec une consultation à M1 pour dépister les éventuelles hypertonies et une à M5 pour objectiver les récurrences d'OMD avec baisse d'acuité visuelle.



→ F. MATONTI, S. POMMIER,
C. HAJJAR, E. PARRAT,
P.Y. MERITÉ,
O. PROST-MAGNIN,
F. MEYER, S. GUIGOU,
COLLECTIF P1.5
Service d'ophtalmologie,
hôpital Nord, MARSEILLE.

Le diabète, et en particulier l'œdème maculaire diabétique (OMD), est l'une des principales causes de malvoyance et de handicap visuel dans les pays industrialisés. Cependant, sa prise en charge a bénéficié ces dernières années de l'apparition de thérapies nouvelles, qui ont amélioré les résultats fonctionnels et apporté un meilleur pronostic à cette pathologie. Si la prise en charge des facteurs systémiques (équilibre de la pression artérielle, de la glycémie et du bilan lipidique) reste fondamentale dans la stratégie thérapeutique de l'OMD, le laser et les injections intravitréennes (IVT) gardent une place essentielle et jouent un rôle complémentaire dans sa gestion globale.

Traitement de l'OMD

Le laser conserve une place centrale dans le traitement de l'œdème focal,

mais a perdu sa place dominante dans la gestion de l'œdème diffus au profit des IVT d'anti-VEGF auxquelles il peut parfois être associé. Les anti-VEGF comme le ranibizumab (Lucentis) permettent souvent d'apporter un réel bénéfice fonctionnel au patient, au prix cependant d'injections itératives. Se pose alors la question des effets secondaires cumulés, induits par les molécules injectées : endophtalmie, déchirures rétinienne... De plus, le risque d'effets secondaires systémiques (cardiovasculaires) des anti-VEGF peut être accentué chez ces sujets déjà à risque. L'utilisation de molécules à longue durée d'action, comme les corticostéroïdes de forme retard, trouve alors un réel intérêt. Les IVT d'acétonide de triamcinolone sont proposées depuis plusieurs années pour traiter les OMD réfractaires au traitement par laser. Plusieurs études randomisées ont démontré l'efficacité, au moins à court terme, de ces IVT de triamcino-

REVUES GÉNÉRALES

Macula

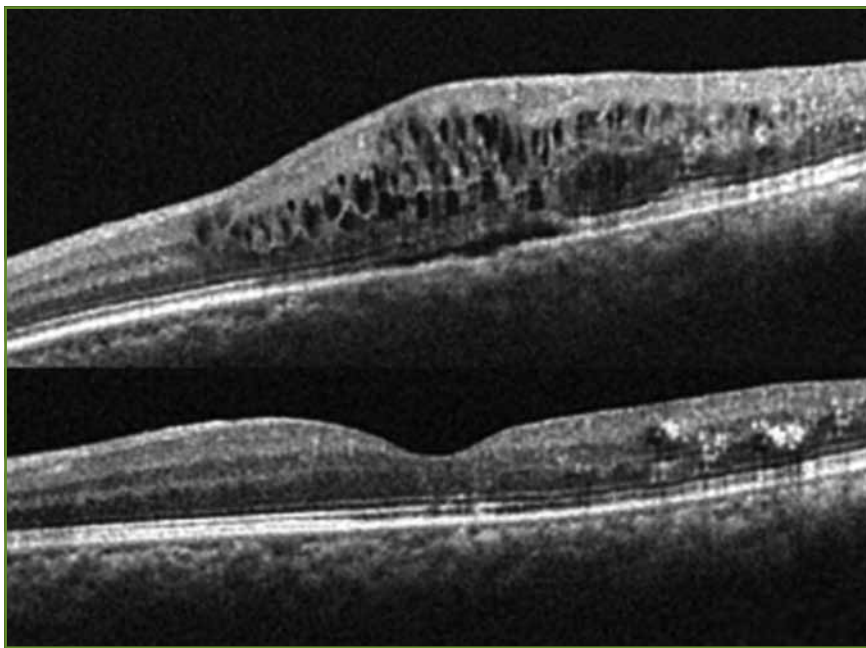


Fig. 1 : Œdème maculaire diabétique diffus avant (haut) et 1 mois après (bas) une injection d'Ozurdex.

lone pour réduire l'OMD et améliorer l'acuité visuelle avec un important taux de réponses. Cependant, cette thérapeutique ne bénéficie d'aucune AMM en ophtalmologie.

La fluocinolone en dispositif à libération prolongée (Iluvien) est le seul corticostéroïde ayant l'AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'OMD chronique lorsque la réponse aux autres traitements disponibles est jugée insuffisante. Il a l'avantage d'être actif 2 à 3 ans avec une seule injection, de permettre un bénéfice anatomique et fonctionnel dans les OMD chroniques, mais présente des effets secondaires non négligeables (> 97 % de cataractes opérées à 3 ans et 4,8 % de chirurgies filtrantes du fait de glaucomes induits) [1].

L'Ozurdex, qui a actuellement l'AMM dans les occlusions veineuses rétiniennes et les uvéites postérieures non infectieuses, est en cours d'obtention d'une AMM dans l'OMD. Son efficacité fonctionnelle et anatomique a déjà

été constatée (**fig. 1**) dans différents essais cliniques [2, 3 et MEAD Study] et devrait aboutir à une AMM dans cette indication. Il présente un taux d'effets secondaires beaucoup plus faible que les autres corticostéroïdes intravitréens.

Étude MOZART

L'étude MOZART (*Multicenter Ozurdex Assessment for Diabetic Macular Edema Treatment*) est une étude rétrospective, non comparative, multicentrique ayant pour but d'analyser l'efficacité et la tolérance de l'Ozurdex chez les patients présentant une baisse d'acuité visuelle secondaire à un OMD. L'objectif principal était d'évaluer le gain d'acuité visuelle au cours du suivi. Les objectifs secondaires étaient l'évolution de l'épaisseur rétinienne centrale et l'analyse des effets secondaires.

74 yeux atteints d'OMD suivis pendant au moins 6 mois (suivi moyen 9,8 mois) ont été inclus dans 5 centres ophtalmologiques français (collectif P1,5). La

meilleure acuité visuelle selon l'ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), l'épaisseur rétinienne centrale (CRT) en SD-OCT, la pression intra-oculaire et la progression de la cataracte ont été étudiées à l'inclusion puis à 1, 2, 4 et 6 mois.

Critères d'inclusion : meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) entre 25 lettres (20/320) et 70 lettres (20/40), OMD pur (ni tractionnel ni ischémique) avec une CRT > 350 μ m.

Critères d'exclusion : HbA1c > 10 %, TA > 160/100 mmHg, patients en cours d'équilibration du diabète (< 4 mois), patients non naïfs de traitement (< 2 mois IVT anti-VEGF, < 6 mois IVT triamcinolone et < 6 mois pour un laser maculaire).

Résultats

À l'inclusion, la MAVC était de 54,8 lettres ETDRS, la CRT de 525 μ m et la pression intraoculaire (PIO) de 14,5 mmHg en moyenne. Parmi les 74 patients, 19 % étaient naïfs, 15 % étaient atteints de diabète de type 1 contre 85 % atteints de diabète de type 2. La TA (138 ± 15 mmHg) et HbA1c ($7,35 \pm 0,1$ %) à l'inclusion ne variaient pas au cours du suivi ($p = 0,4$ et $0,3$).

Le nombre moyen d'injections en 9,8 mois a été 1,2, avec un délai de réinjection de $5,4 \pm 0,2$ mois.

1. Résultats fonctionnels

Pour l'ensemble des patients, la MAVC augmentait dès le premier mois, pour atteindre un plateau entre 2 et 4 mois ($+ 8,5 \pm 11$ lettres) puis redescendre progressivement à 6 mois ($+ 7,6 \pm 14$ lettres), $p < 0,05$ (**fig. 2**). Un gain de plus de 5 lettres était maintenu tout au long du suivi, $p < 0,05$. À noter que 27 % des patients présentaient encore un gain de plus de 15 lettres à 6 mois (**fig. 3**).

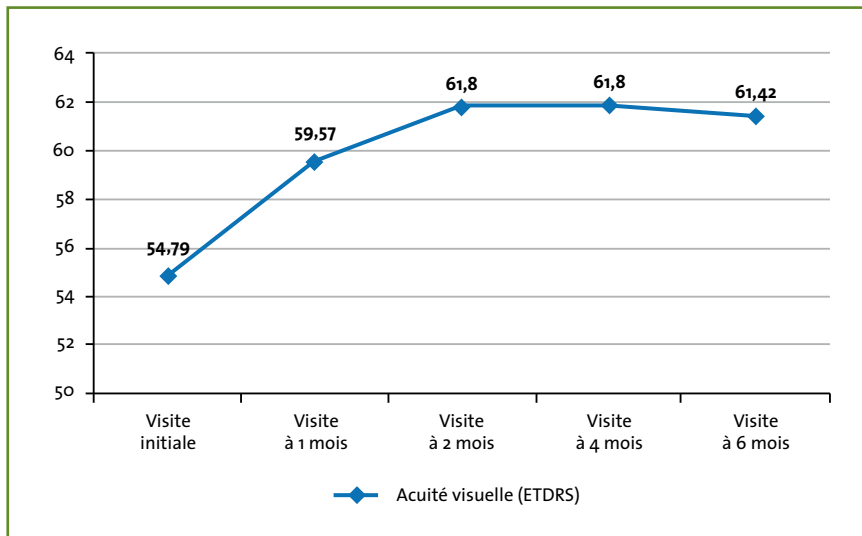


FIG. 2 : Évolution de la mesure d'acuité visuelle corrigée.

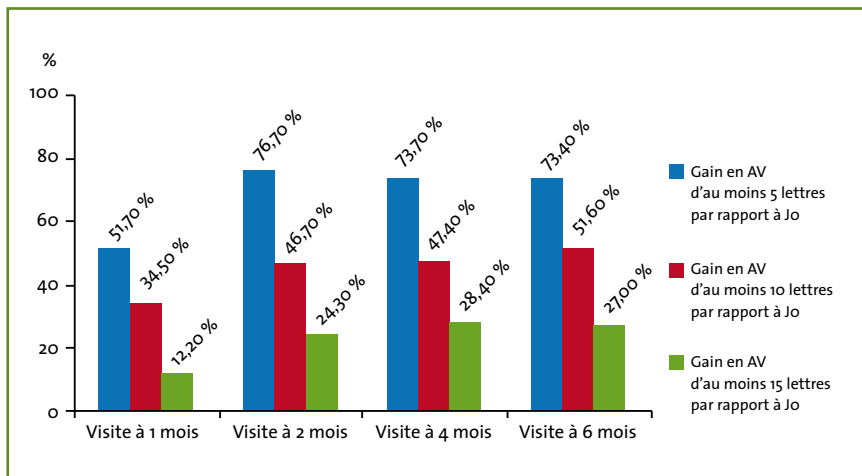


FIG. 3 : Gain d'acuité visuelle (AV) en lettres (échelle ETDRS).

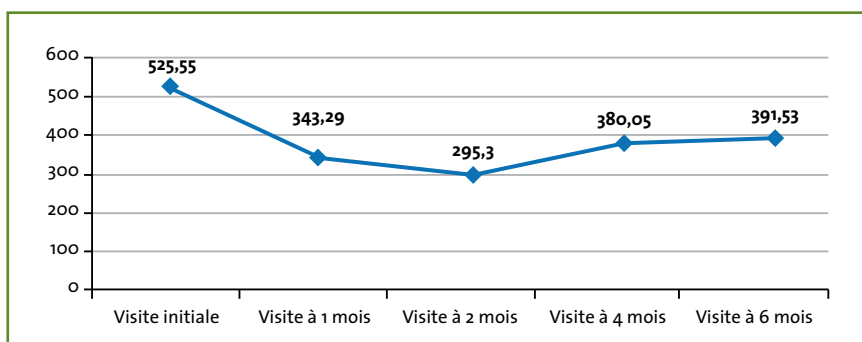


FIG. 4 : Évolution de l'épaisseur rétinienne centrale (en µm).

2. Résultats anatomiques

La CRT diminuait rapidement : $-239 \mu\text{m}$ au deuxième mois et $-135 \mu\text{m}$ à 6 mois ($p < 0,01$). Un minima pour la CRT de $295 \mu\text{m}$ était atteint à 2 mois ($p < 0,05$) (fig. 4). L'efficacité anatomique de la molécule est remarquable, puisque tous les patients ont présenté une diminution de la CRT ($p < 0,01$). 53 % des patients ont même rejoint une épaisseur inférieure à $290 \mu\text{m}$ au cours du suivi ($p < 0,01$).

3. Sous-groupes

Chez les 14 patients naïfs, on obtenait au 4^e mois une MAVC de $71,2 \pm 5,8$ lettres, contre $60,3 \pm 13,8$ pour les autres ($p < 0,05$). L'efficacité supérieure se retrouvait aussi sur le plan anatomique, avec une CRT moyenne à 6 mois de $362 \pm 125 \mu\text{m}$, contre $398 \pm 140 \mu\text{m}$ ($p < 0,05$).

Les patients avec une MAVC inférieure à 60 lettres sont ceux qui présentaient le plus de gain de 15 lettres à 6 mois : 47 % contre 12,5 % ($p < 0,01$). Pour autant, une MAVC importante au départ (> 60 lettres) demeurait un meilleur facteur pronostique avec une MAVC finale à 6 mois.

Les patients ayant une CRT inférieure à $500 \mu\text{m}$ à l'inclusion présentaient aussi de meilleurs résultats fonctionnels et anatomiques.

4. Tolérance

Les effets indésirables liés à l'injection sont bien connus, avec 20 patients ayant présenté une hémorragie sous-conjonctivale (27 %) et 2 une hémorragie intravitréenne (2,7 %). Au cours du suivi, il n'y a eu ni endophtalmie ni réaction inflammatoire.

Concernant les effets indésirables de la dexaméthasone, nous n'avons pas retrouvé d'aggravation de la cataracte en 6 mois, mais le suivi est probablement trop court pour conclure.

REVUES GÉNÉRALES

Macula

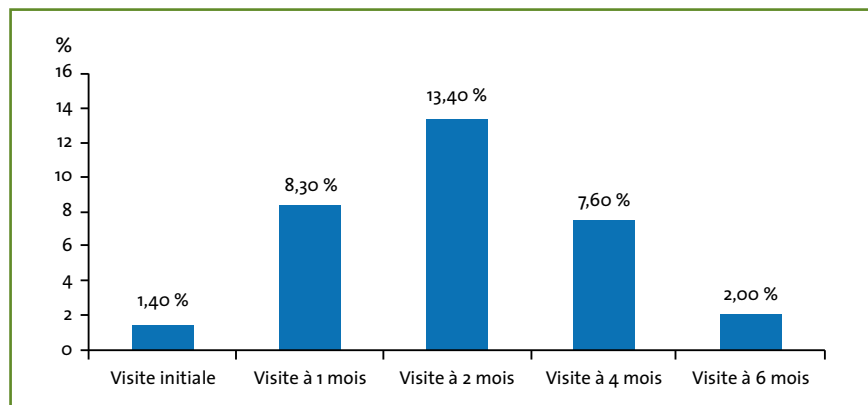


FIG. 5 : Proportion de patients avec une hypertension oculaire supérieure à 25 mmHg.

L'expérience obtenue dans le traitement des œdèmes maculaires des occlusions veineuses montre une cataracte significative après 3 injections d'Ozurdex. Cependant, ces patients présentent souvent une cataracte préexistante du fait d'un diabète mal équilibré. Ceci laisse envisager des cataractes plus précoces que dans le traitement des occlusions veineuses rétinienues.

Une PIO > 25 mmHg était présente chez 13,4 % des patients à 2 mois et 2 % des patients à 6 mois (fig. 5) ($p < 0,05$). 15 % des patients ont présenté une montée pressionnelle > 10 mmHg à 2 mois et aucun à 6 mois. Ces cas d'hypertension oculaire (HTO) ont tous été contrôlés par un traitement topique (mono ou bithérapie). Une majorité de ces cas étaient retrouvés chez des sujets présentant une PIO initiale > 15 mmHg.

5. Résultats des études pivotales

>>> **Étude de phase II** [2]. Il a été observé une amélioration de la MAVC > 10 lettres dans 33,3 % des cas à 3 mois, et encore chez 30 % des sujets à 6 mois. Cette amélioration a été associée à une réduction significative de la CRT. Une PIO $\geq$ 25 mmHg a été observée chez 7,5 % des sujets durant le suivi. Ces cas ont tous été contrôlés par traitement local.

>>> **Étude de phase III** (Étude MEAD : *Macular Edema Assessment of Implantable Dexamethasone in Diabetes*) : cette étude a suivi pendant 3 ans 1 048 patients répartis en 3 bras (700 μ g, 350 μ g et *sham*). Il a été mis en évidence une amélioration de la MAVC > 15 lettres dans 22,2 % des cas à 36 mois, avec une moyenne de 4,1 injections sur cette période. 59 % des patients ont été opérés de cataracte à la fin de l'étude. Moins de 10 % des patients ont présenté une HTO > 25 mmHg contrôlée par traitement local, sauf pour 1 patient (0,3 %) ayant nécessité une chirurgie filtrante.

>>> **L'étude CHAMPLAIN** [3], étude prospective, multicentrique, a évalué les résultats de l'Ozurdex sur des patients vitrectomisés. Les auteurs ont rapporté que 21,4 % des sujets gagnaient au moins 10 lettres de MAVC et que la CRT était réduite de 27 % à 3 mois.

>>> **L'étude PLACID** [4] a comparé l'efficacité du laser seul ou associé à une IVT d'Ozurdex chez des sujets présentant un OMD. Il a été retrouvé que la MAVC a été améliorée de plus de 10 lettres dans 17,3 % des cas traités par laser seul et dans 31,7 % des cas lorsque le laser était associé à l'Ozurdex. La tolérance était bien entendu supérieure dans le groupe laser seul.

>>> Enfin, l'étude **MAGGIORE** de non-infériorité entre Ozurdex et Lucentis dans le traitement de l'OMD devrait bientôt nous permettre de comparer véritablement les résultats et bénéfices respectifs de ces molécules.

L'Ozurdex dans le traitement de l'OMD

Le rôle de l'équilibre glycémique et tensionnel dans la genèse et l'aggravation de l'OMD est bien connu chez les diabétiques de type 2 [5] comme chez les diabétiques de type 1 [6]. La physiopathologie de l'OMD est complexe. Outre l'augmentation des facteurs de perméabilité capillaire (VEGF dépendant), on retrouve une production de facteurs inflammatoires (IL-1, IL-6...). Les corticostéroïdes peuvent agir sur toutes ces voies avec une grande efficacité [1, 7]. Le profil de tolérance oculaire de la dexaméthasone est maintenant bien connu [8]. Il diffère de ses prédécesseurs, notamment en termes pressionnels, et permet d'envisager son utilisation chez les patients diabétiques [2].

Une amélioration significative de l'acuité visuelle se produit dès le premier mois et se maintient au-delà du quatrième avec une injection. Cette courbe est tout à fait comparable avec celle observée dans l'occlusion veineuse [8] et le diabète [2].

L'efficacité anatomique est remarquable, avec 100 % de patients répondeurs. La baisse de la CRT est précoce et se maintient à 4 mois. On remarque que plus de la moitié des patients ont une épaisseur fovéolaire normale au pic d'efficacité de 2 mois. Même si les courbes de MAVC et de CRT paraissent symétriques, on ne retrouve pas de corrélation significative entre elles. Effectivement, la CRT seule ne permet pas de bien évaluer le pronostic visuel. Les remaniements intrarétiniens (altération de la couche des photorécepteurs, exsudats), voire l'altération fonctionnelle des cellules de Müller, peuvent expliquer cette dissociation [9].

Le dispositif de libération prolongée de l'Ozurdex permet un maintien d'efficacité au-delà du quatrième mois avec une seule injection. Ces résultats sont concordants avec l'expérience acquise dans l'occlusion veineuse rétinienne avec un délai de réinjection de 5,4 mois. Cette longue demi-vie est particulièrement adaptée pour cette population de patients diabétiques peu observants. Au-delà de l'efficacité rapide qui permet une meilleure adhésion au traitement, la perspective de 2 ou 3 injections annuelles rend acceptable le projet thérapeutique au long cours. En effet, les injections mensuelles d'anti-VEGF sont difficiles à maintenir dans la vraie vie pour une population plus jeune et moins compliant dans la DMLA.

Les critères de réinjection restent à définir. Le traitement de référence mensuel par ranibizumab est basé sur un critère d'acuité visuelle [10]. Le critère fonctionnel reste bien entendu primordial pour cette pathologie chronique. Cependant, notre expérience de la DMLA montre que la présence de fluide au long cours est délétère pour la rétine. Ce critère s'est imposé dans le suivi des DMLA en raison du décalage entre MAVC et CRT [11]. Dans le diabète, il faut de multiples injections d'anti-VEGF pour obtenir progressivement un assèchement intrarétinien. Or, la dexaméthasone permet un assèchement intrarétinien très rapide et prolongé en une seule injection. On pourrait ainsi se rapprocher des régimes de surveillance des autres pathologies maculaires (DMLA, occlusion veineuse) utilisant la MAVC mais aussi la présence de fluide intrarétinien en OCT. Une combinaison des critères fonctionnels mais aussi anatomiques est probablement souhaitable dans l'OMD traité par Ozurdex.

Conclusion

L'Ozurdex semble donc intéressant dans le traitement de l'OMD. Il ne possède malheureusement pas d'AMM pour l'heure dans cette indication. On peut souligner

POINTS FORTS

- ➔ Meilleure efficacité anatomique et fonctionnelle si :
 - patient naïf ;
 - OMD récent ;
 - CRT < 500 µm ;
 - MAVC > 60 lettres (20/63).
 - ➔ Contrôles indispensables à :
 - 1 mois : contrôle de la PIO pour dépister les HTO (13,4 % PIO > 25 mmHg) ;
 - 5 mois : contrôle de la MAVC et OCT (recherche des signes de récurrence).
- } Intérêt de traiter précocement les patients

sa remarquable efficacité sur la CRT. Les résultats fonctionnels favorables dépendent aussi des remaniements anatomiques préexistants. Le profil de tolérance est intéressant pour un corticostéroïde, puisque l'hypertonie est peu fréquente, transitoire et contrôlée par le traitement topique. À long terme, on peut s'attendre à une densification de la cataracte.

La demi-vie d'environ 5 mois permet, chez le patient diabétique, d'avoir un suivi élargi avec 2 visites en 6 mois : contrôle de la PIO à 1 mois, contrôle de la MAVC et de l'OCT à 5 mois.

L'équilibre des paramètres généraux (pression artérielle, glycémie, lipémie) reste cependant le traitement essentiel pour espérer une amélioration fonctionnelle au long cours.

Bibliographie

1. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al.* Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:626-635.
2. HALLER JA, KUPPERMANN BD, BLUMENKRANZ MS *et al.* Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2010;128:289-296.
3. BOYER DS, FABER D, GUPTA S *et al.* Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011;31:915-923.
4. CALLANAN DG, GUPTA S, BOYER DS *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2013;120:1843-1851.
5. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, 1998;317:703-713.
6. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *New Engl J Med*, 1993;329:977-986.
7. DIABETIC RETINOPATHY CLINICAL RESEARCH NETWORK, ELMAN MJ, AIELLO LP *et al.* Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2010;117:1064-1077.
8. MATONTI F, MEYER F, GUIGOU S *et al.* Ozurdex in the management of the macular edema following retinal vein occlusion in clinical practice. *Acta Ophthalmol*, 2013;91:584-586.
9. ZHAO M, BOUSQUET E, VALAMANESH F *et al.* Differential regulations of AQP4 and Kir4.1 by triamcinolone acetonide and dexamethasone in the healthy and inflamed retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:6340-6347.
10. MITCHELL P, BANDELLO F, SCHMIDT-ERFURTH U *et al.* The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118:615-625.
11. GRUNWALD JE, DANIEL E, HUANG J *et al.* Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 2014;121:150-161.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.