

Corticothérapie locale des uvéïtes du segment intermédiaire ou postérieur de l'œil non infectieuses

**Journée C3 : « Œil et Maladies Systémiques »
Paris, le 13 Octobre 2017**

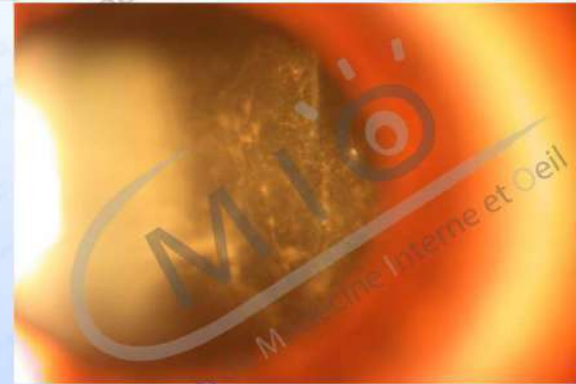
M Weber



Conflits d'intérêt

- Alcon
- Alimera
- **Allergan**
- Baush & Lomb
- Bayer
- FCI
- Novartis
- Servier
- Théa

Uvéites non infectieuses



- 65-75% des uvéites
- Mise en jeu du pronostic visuel à plus ou moins long terme
- Importance majeure de l'OM
- Corticostéroïdes : pierre angulaire du traitement

« L'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit »

Voltaire

AIS

IS

POSTERIOR
UVEITIS

Ss conj triam / IVT Ozurdex*
systemic corticosteroids

Immunosuppressive therapy
? Vitrectomy

Immunosupresseurs ont délai d'efficacité retardé de pls mois

Si uvéite ou OM réfractaire au Tt AIS + immunosuppresseur

Behcet
(panuvéite
aiguë et/ou
vascularite)

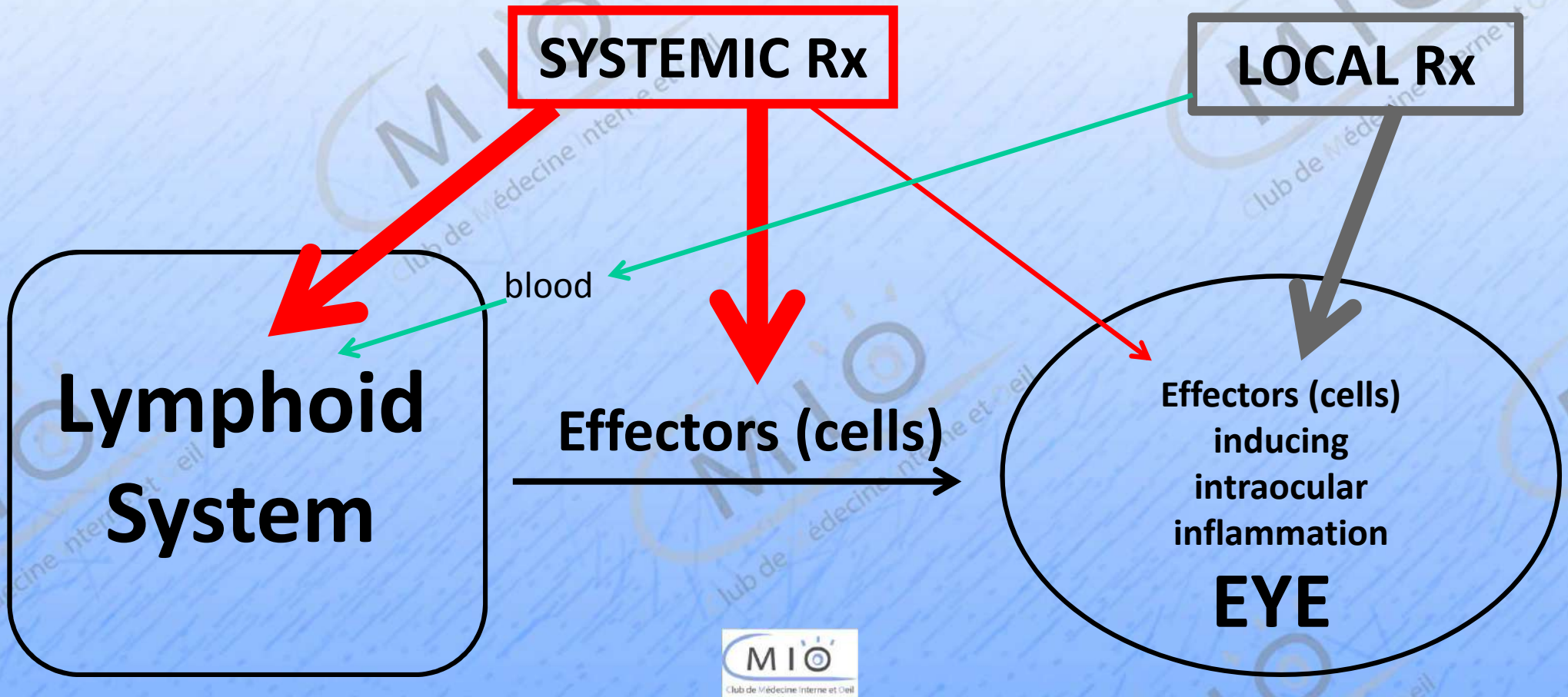
Immunomodulateurs (IFN α , anti-TNF, ...)

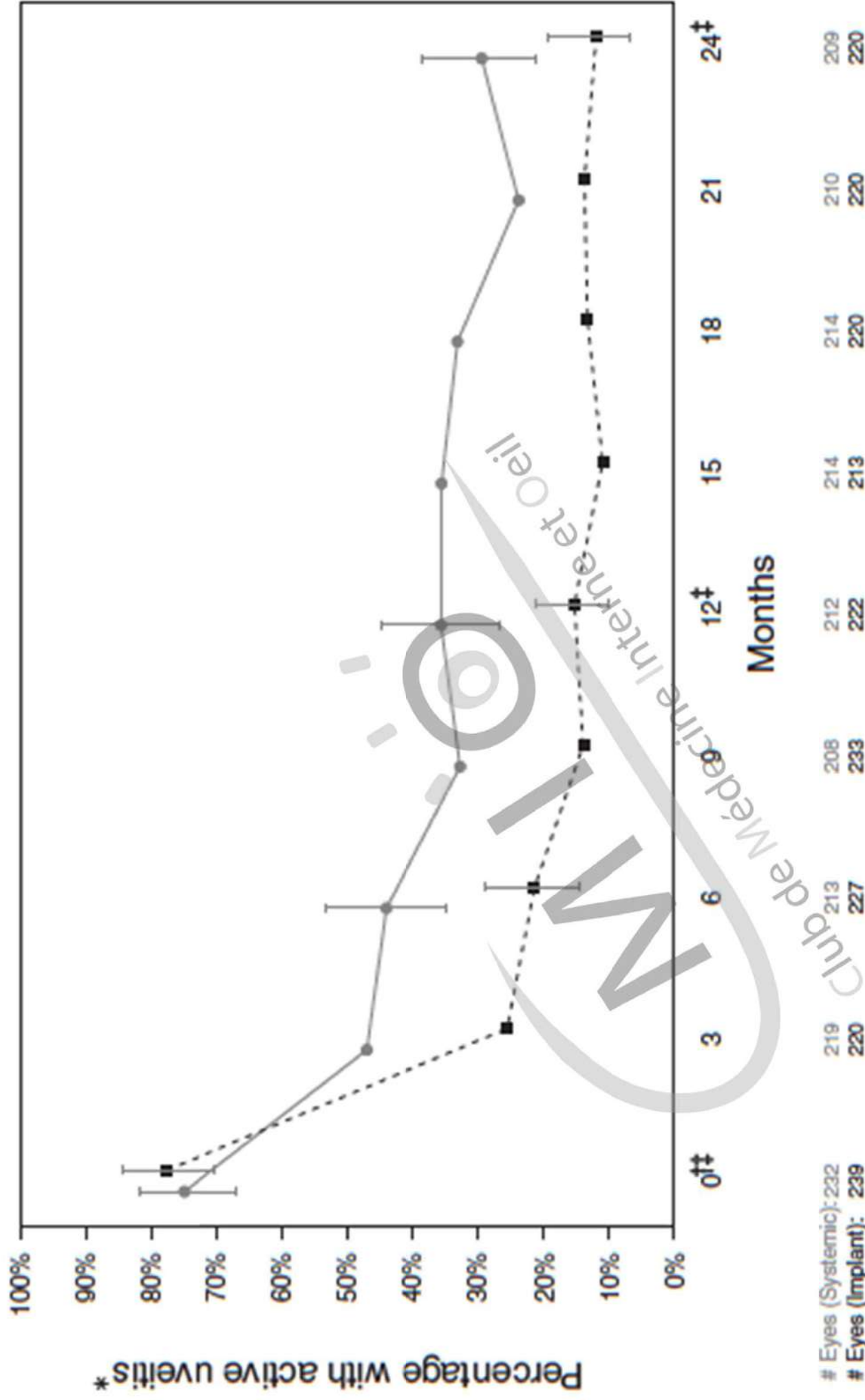
Bolus
solumédrol*

Ss conj triam /
IVT Ozurdex*

Avantages du Tt systémique

The Problem of Drug Delivery (Dr P LeHoang)





* Calculated from the subset of eyes with uveitis at enrollment

† At enrollment, the difference in the proportion with activity was 2% ($p = 0.6197$)

‡ The bootstrap was used to estimate 95% confidence intervals at enrollment, 6 months, 1 year, and 2 years

Pourquoi corticothérapie locale ?

- Parce que cela marche
- Parce que cela diminue les EI de la corticothérapie systémique

Pourquoi corticothérapie locale ?

- Parce que cela marche
- Parce que cela diminue les EI de la corticothérapie systémique

Pourquoi une corticothérapie locale ?

Inconvénients du Tt systémique

- Cushingoid state
- Osteoporosis
- Hypertension
- Hyperglycemia
- Hyperlipidemia
- Myopathy
- Peptic ulcer
- Psychosis
- Infection
- Growth retardation (children)
- Cataract, glaucoma



Pourquoi corticothérapie locale ?

- Parce que cela marche
- Parce que cela diminue les EI de la corticothérapie systémique

Nozik et al Trans Am Acad Ophthalmol 1972

Yoshikawa et al JJO 1995

Leder et al AJO 2011

Periocular Corticosteroid Injections in Uveitis

Effects and Complications 1192 yeux

H. Nida Sen, MD, MHS,¹ Susan Vitale, PhD, MHS,¹ Sapna S. Gangaputra, MD, MPH,²
Robert B. Nussenblatt, MD, MPH,¹ Teresa L. Liesegang, COT, CRC,³ Grace A. Levy-Clarke, MD,^{1,4}
James T. Rosenbaum, MD,^{3,5} Eric B. Suhler, MD, MPH,^{3,6} Jennifer E. Thorne, MD, PhD,^{7,8}
C. Stephen Foster, MD,^{9,10} Douglas A. Jabs, MD, MBA,^{11,12,13} John H. Kempen, MD, PhD^{14,15,16}

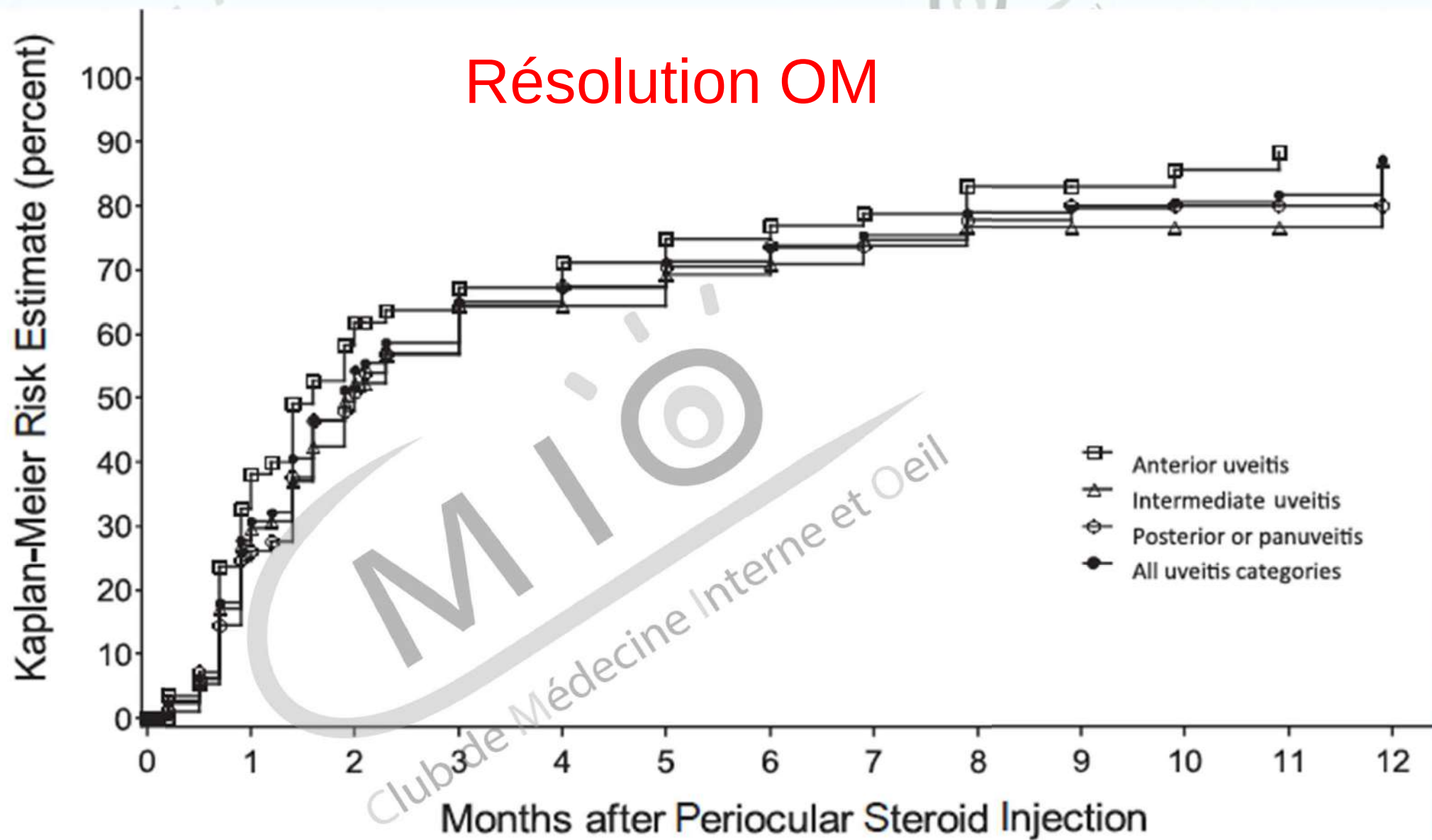
Ophthalmology nov 2014

Majorité sous ténonienne ou latérobulbaire
de 40 mg triamcinolone

Résolution complète inflammation : 72 %

TIO > 24mmHg : 34%

Résolution OM



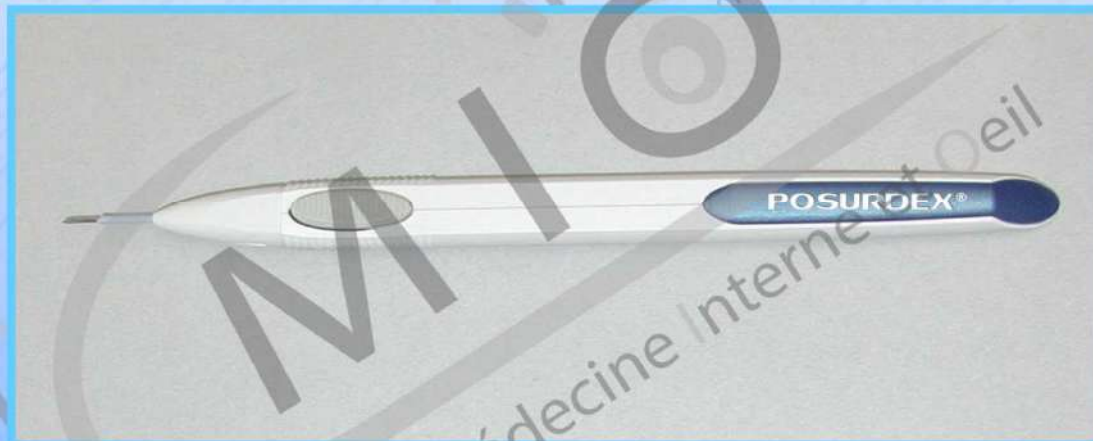
Kaplan-Meier estimation of the incidence of resolution of macular edema causing vision loss to $<20/40$ by uveitis site.

Ozurdex *

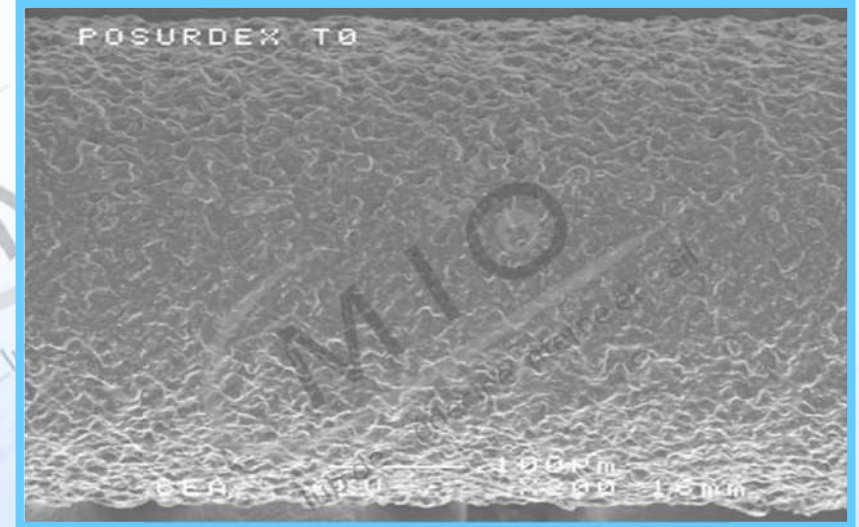
Matrice polymère

Libérant DXM

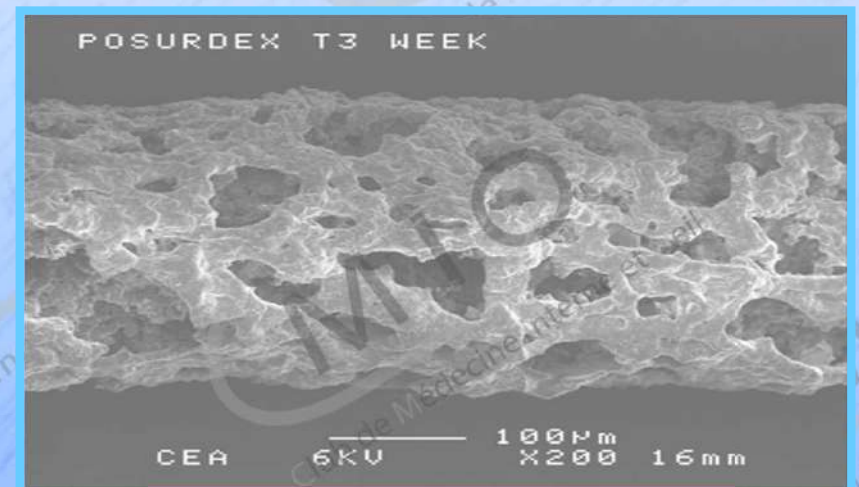
AMM & remboursement



Applicateur

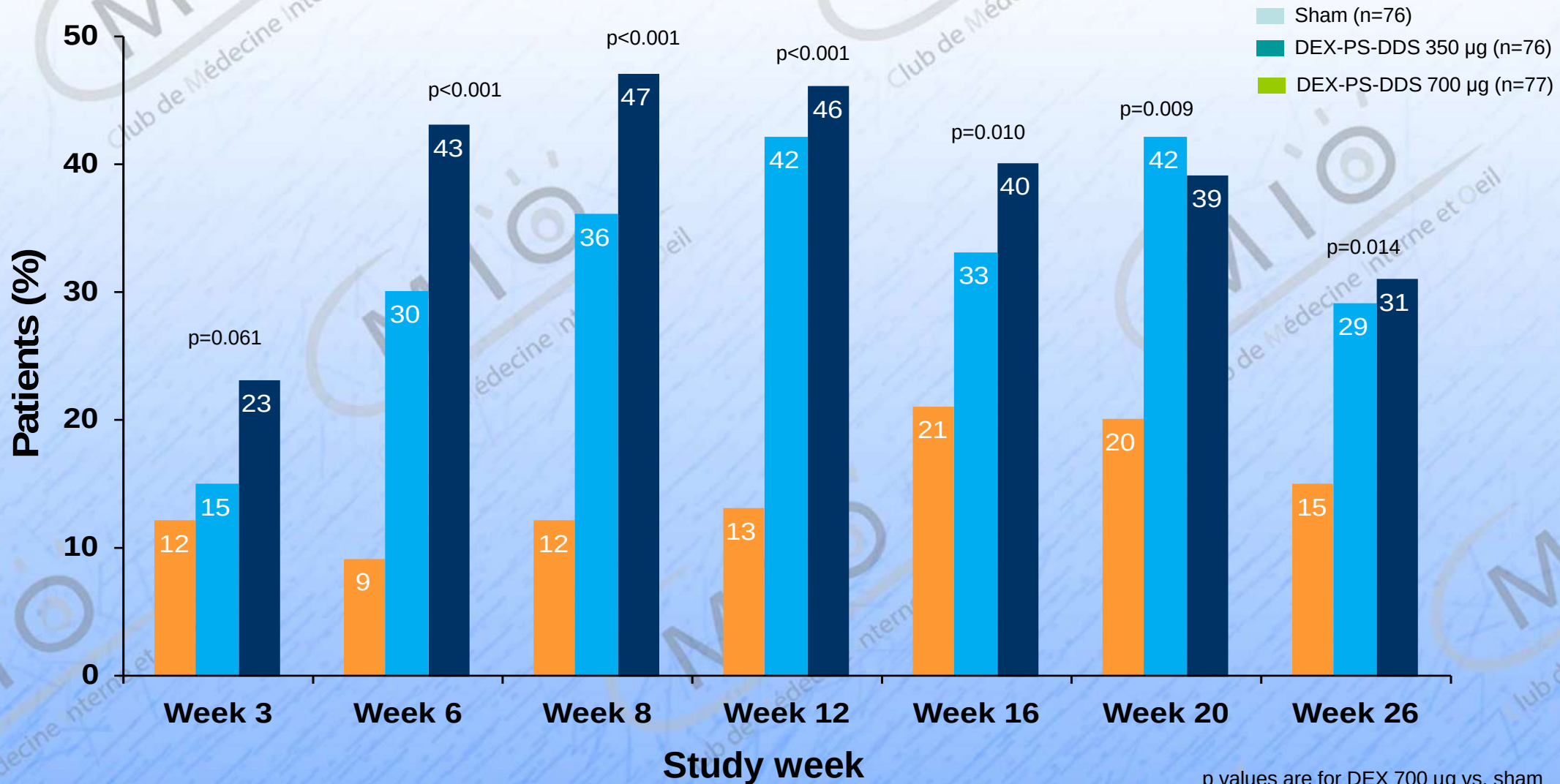


Avant l'implantation



Après 3 semaines

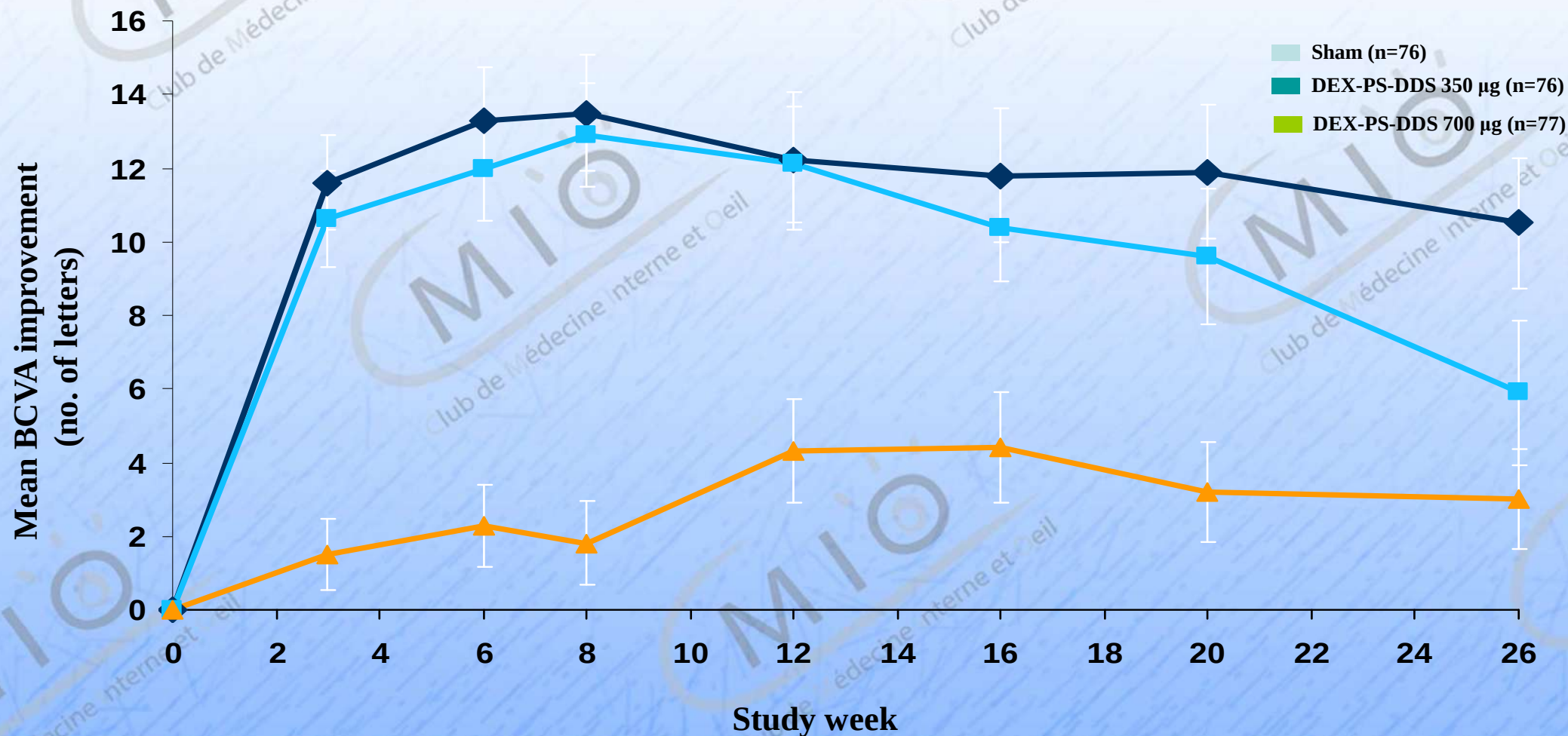
Étude HURON : Vitreous haze score of zero



p values are for DEX 700 µg vs. sham

Étude HURON

Mean BCVA change from baseline

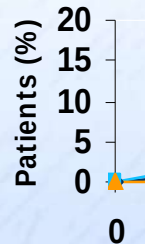


Étude HURON : IOP changes

Sham (n=75)

Patients with
IOP ≥ 35 mmHg

< 5%



Patients with
IOP ≥ 25 mmHg

< 10%

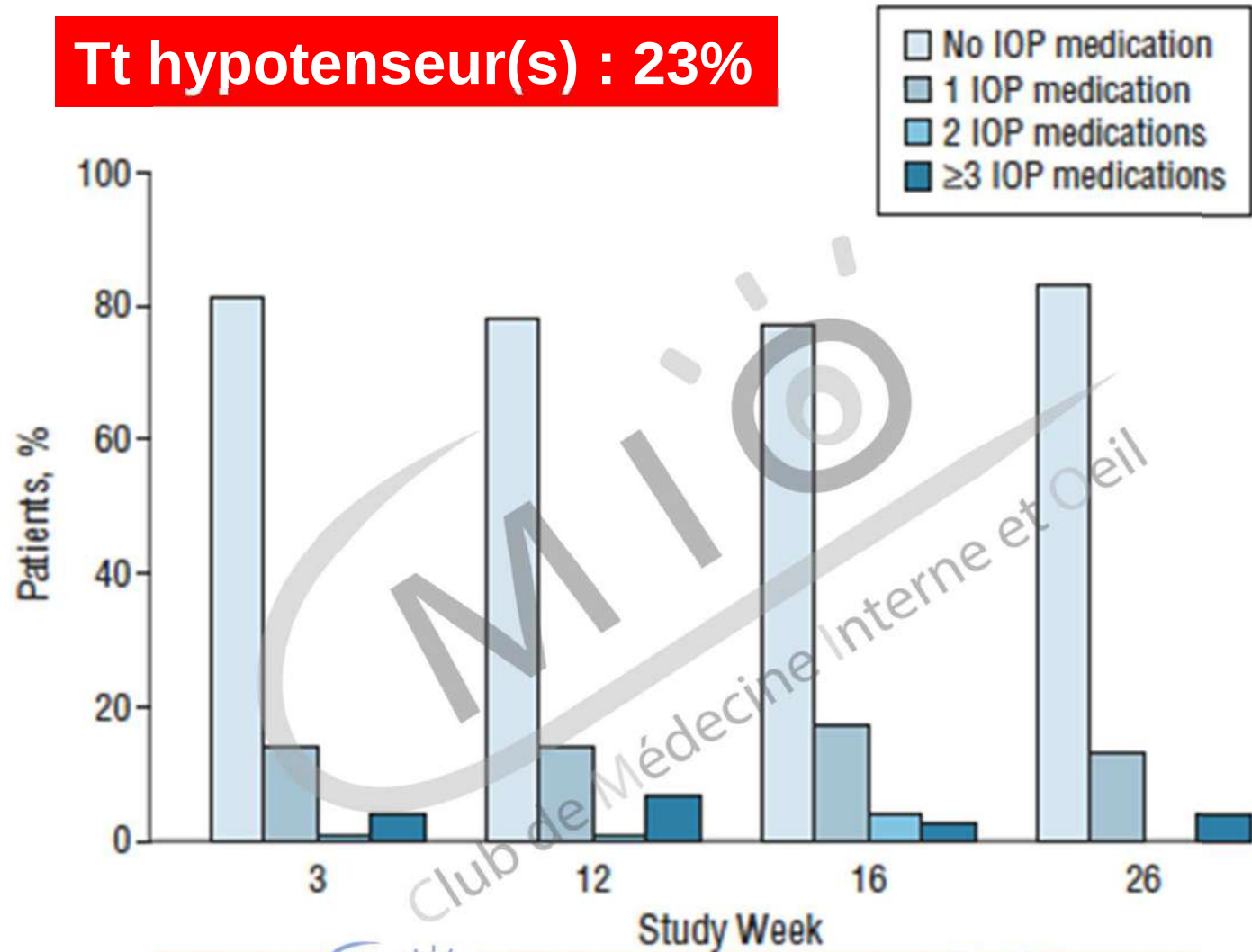


Patients with
 ≥ 10 mmHg change from
baseline

< 15%



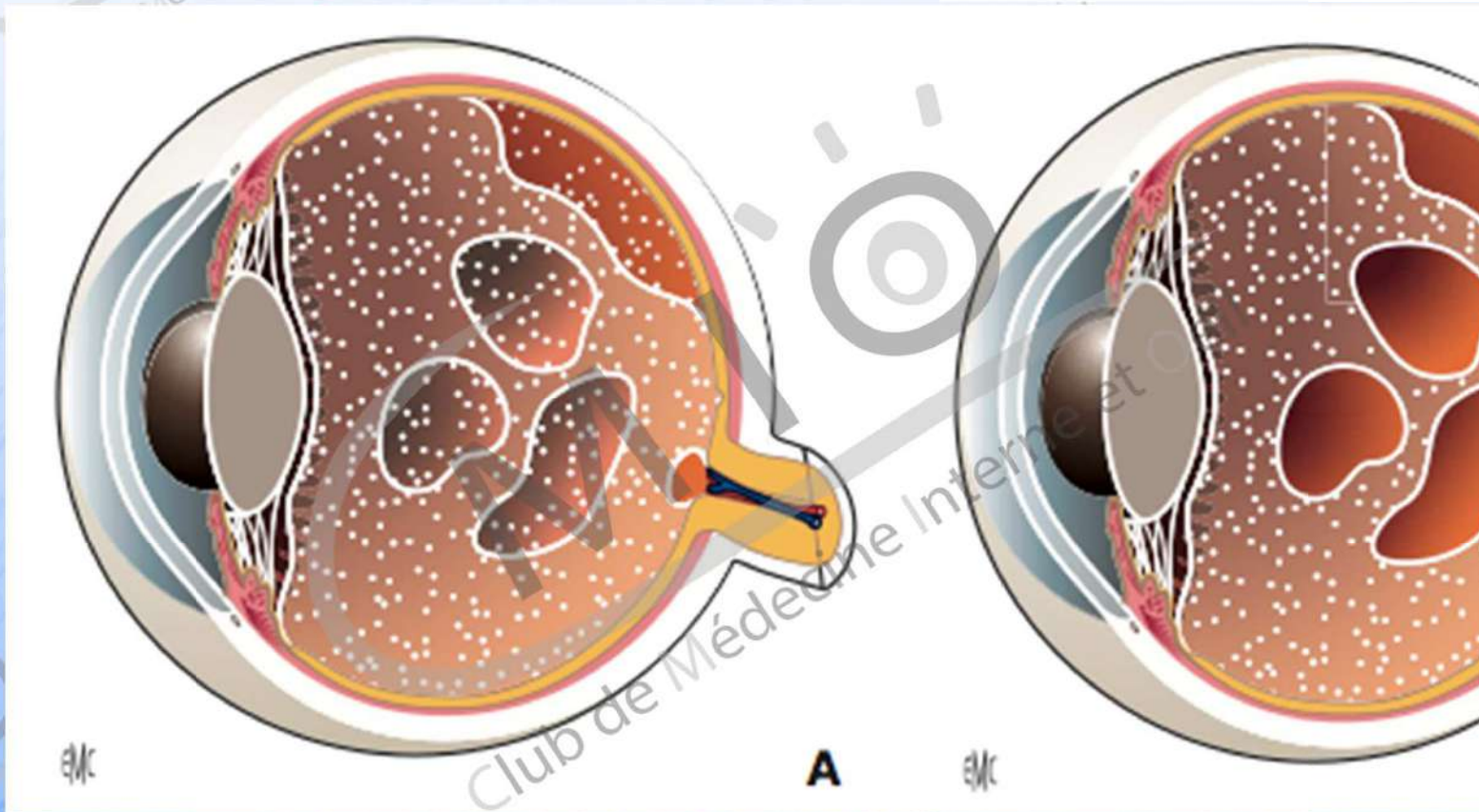
Tt hypotenseur(s) : 23%



Indications

Hyalite

OM inflammatoire



Etudes « vraie vie » OM uvéitiques

Alfredo Adan *Retina* 2013

Etude rétrospective

17 yeux suivis en moyenne 9 mois

OM réfractaires Tt systémique $\pm$ Tt local (parmi lesquels IVT triam, sous conj ou soutén AIS)

A 3 mois : **Gain de 2 lignes 52.9%**

Réinjection à une moyenne de 6.5 mois

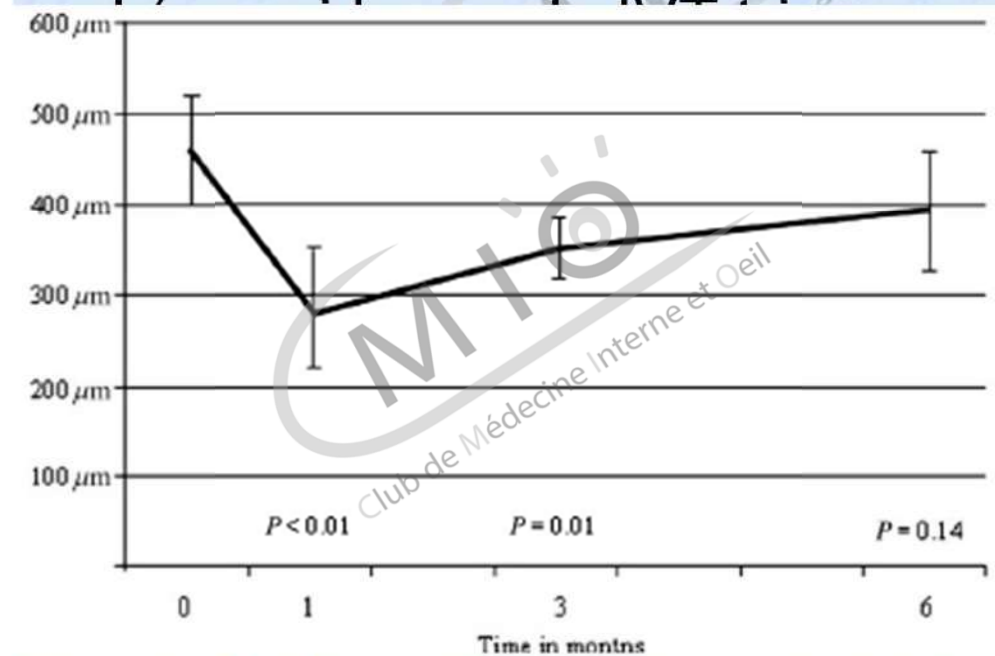
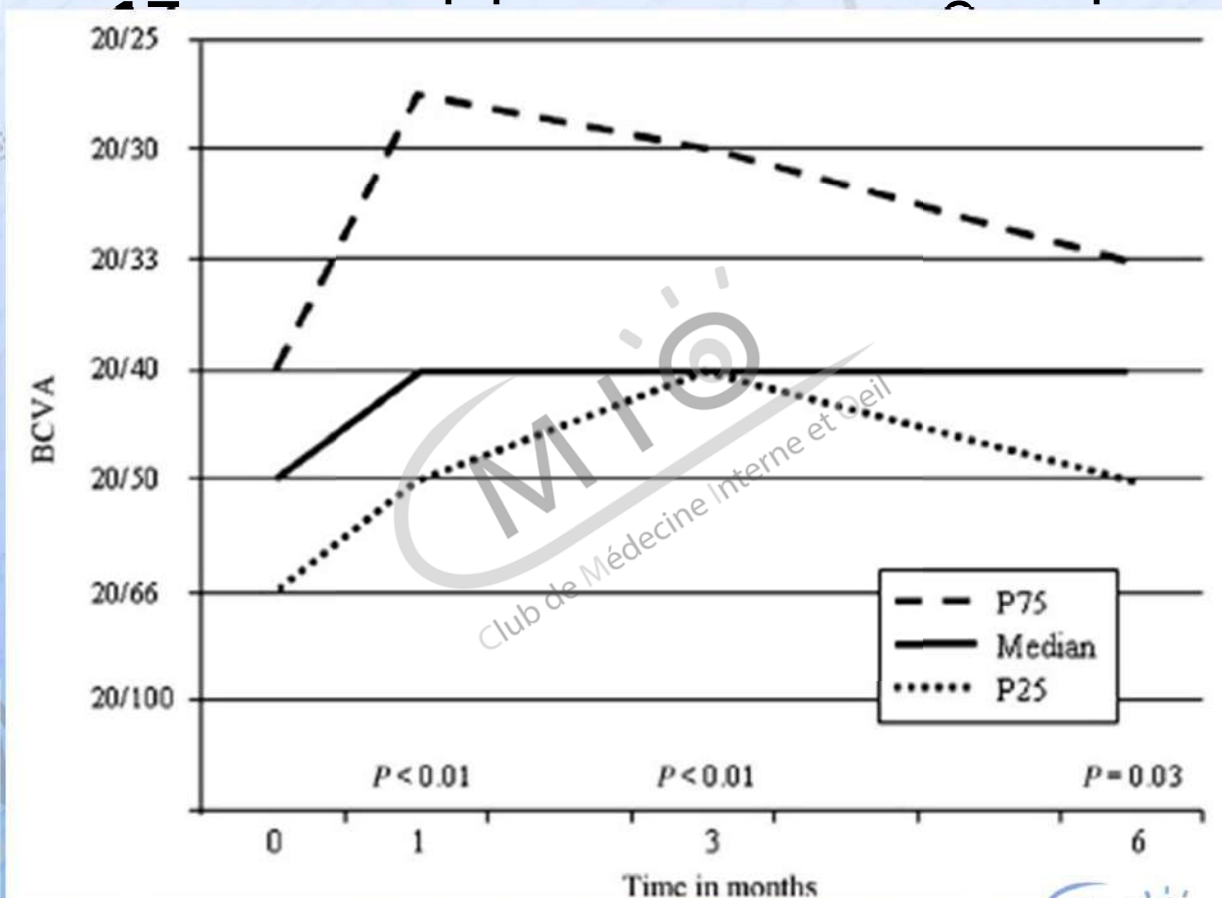
Réduction épaisseur moyenne de 184 microns

EI : hypertonie oculaire (22 à 30 mmHg) 47%,
hypertonie oculaire > 30 mmHg ds 5.9% => chir glaucome 5.9%,
un cas de déplacement en CA chez un aphake

Etudes « vraie vie » OM uvéitiques

Alfredo Adan *Retina* 2013

Etude rétrospective



z un aphake

Etudes « vraie vie » OM uvéitiques

Lariboisière (Bahram Bodaghi) : étude rétrospective
43 yeux OM uvéitiques réfractaires Tt systémique

Efficacité chez 88% yeux

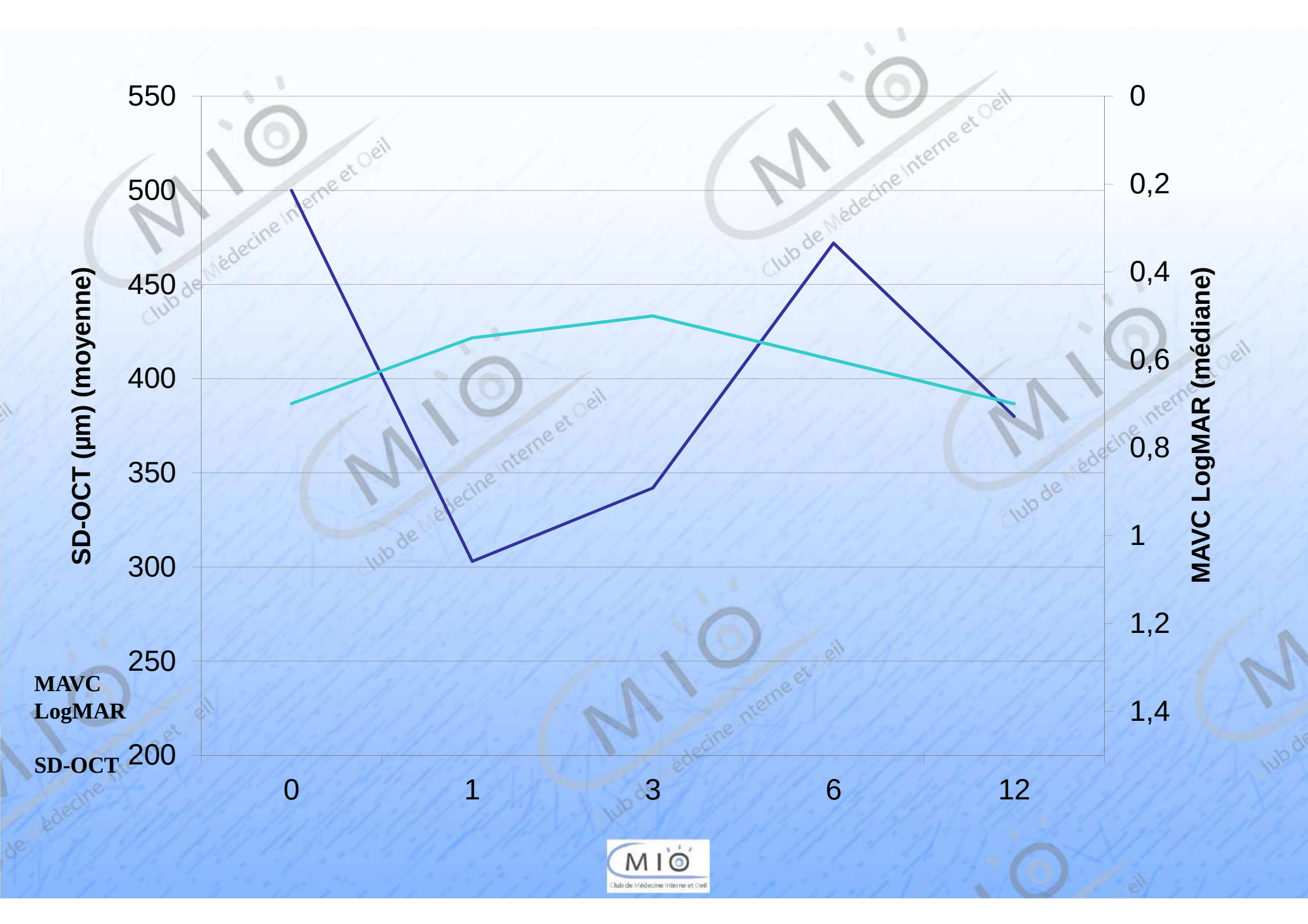
A 1 mois : **disparition OM ds 69%**

amélioration AV ds 48% yeux

Durée efficacité 6 ± 3 mois (2 à 15 mois)

EI : **35% d'hypertonie oculaire** (23 à 35 mmHg)

2% d'hypertonie oculaire > 35 mmHg



MAVC
LogMAR

SD-OCT

- L'Ozurdex® est très efficace dans le traitement des uvéites dans la pratique clinique courante
 - Très efficace sur l'OM et la hyalite
 - L'implant s'utilise couramment dans un groupe de patients différents d'HURON:
 - Œdème maculaire >>> hyalite
 - Uvéites postérieures et panuvéites >>> intermédiaires
 - Œdème maculaire dans les uvéites antérieures
- Courte durée d'action : réapparition de l'œdème dès 3 mois (sans BAV)
- 1/3 d'hypertonie oculaire > 25 mmHg
- < 5% d'hypertonie > 35 mmHg

Efficacité et tolérance de l'implant de dexaméthasone Ozurdex® dans l'Uvéite

« RUVDEX »

Real life study in Uveitis treated with Dexamethasone implant



Pr KODJIKIAN, Dr SALLIT
Pr BODAGHI, Pr WEBER



CHU de la Croix-Rousse, Lyon
CHU de la Pitié-Salpêtrière, Paris
CHU de Nantes



RUVDEX

Real life study in Uveitis treated with Dexamethasone implant

- Etude observationnelle rétrospective « **de vraie vie** », multicentrique
 - CHU Croix-Rousse Lyon
 - CHU Pitié-Salpêtrière Paris
 - CHU de Nantes
- Inclusion consécutive de tous les patients uvéitiques ayant bénéficié ≥ 1 IVT d'Ozurdex[®] entre Octobre 2010 et Octobre 2016

Objectifs :

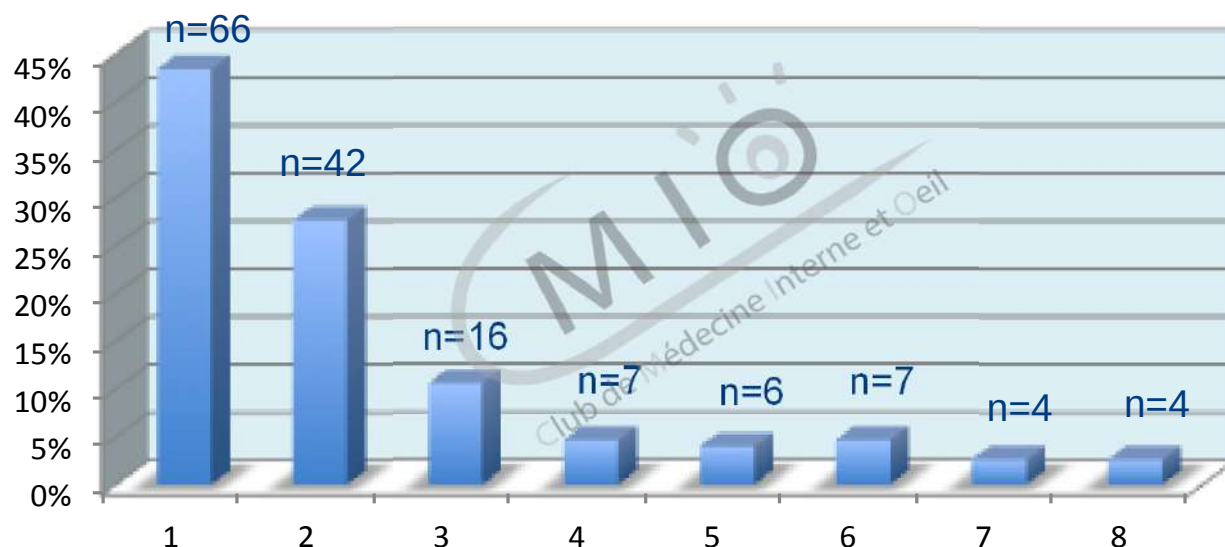
- Efficacité anatomique et fonctionnelle
- Tolérance

2. Caractéristiques générales

- **152 yeux** - 117 patients
- Suivi moyen = **19** mois
- **2,4** IVT en moyenne (1-8)
- Délai de réinjection : médian **5** mois, moyen **7** mois

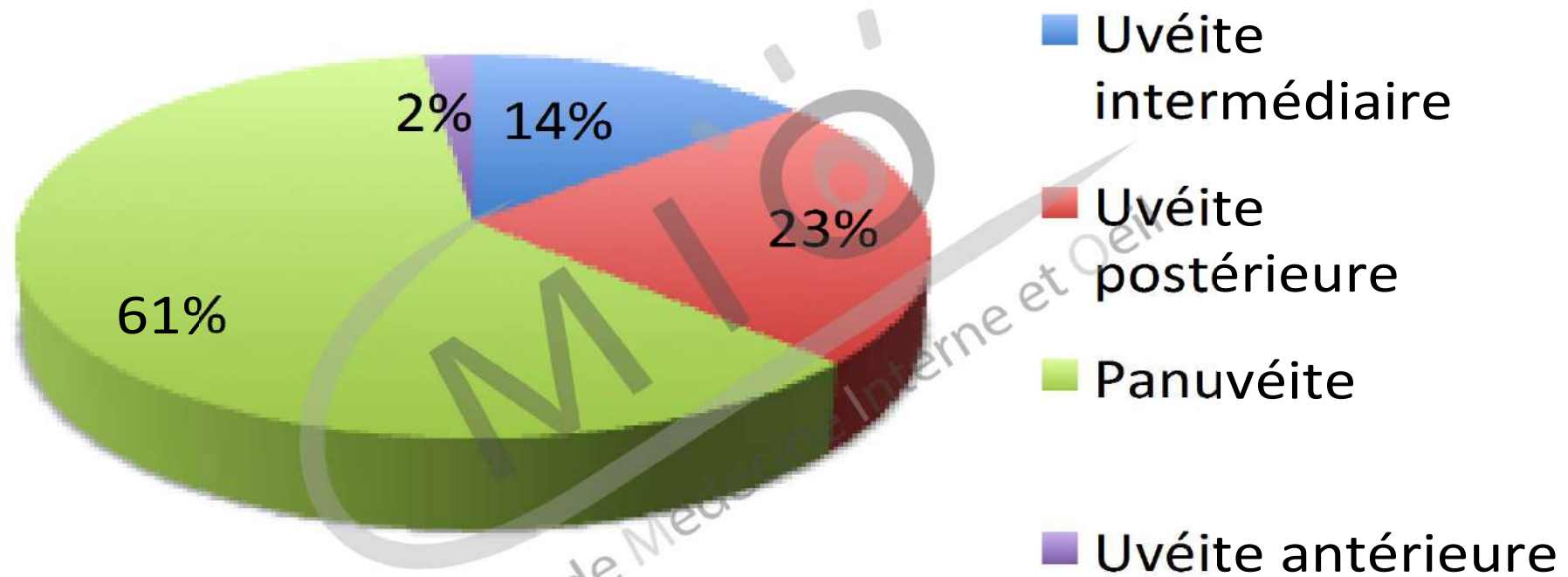
- **358 injections**
 - 43% IVT unique
 - 57% IVT multiples

Répartition du nombre d'IVT par patient



2. Caractéristiques générales

Localisation de l'uvéite



2. Caractéristiques générales

Etiologies des uvéites

Uvéite
152 YEUX

Indéterminée

n=90
59%

Sarcoïdose

n=26
17%

Birdshot

n=14
9%

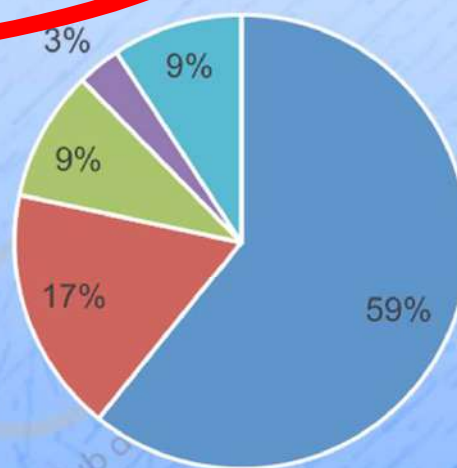
Tuberculose

n=4
3%

Autres:

n=14 9%

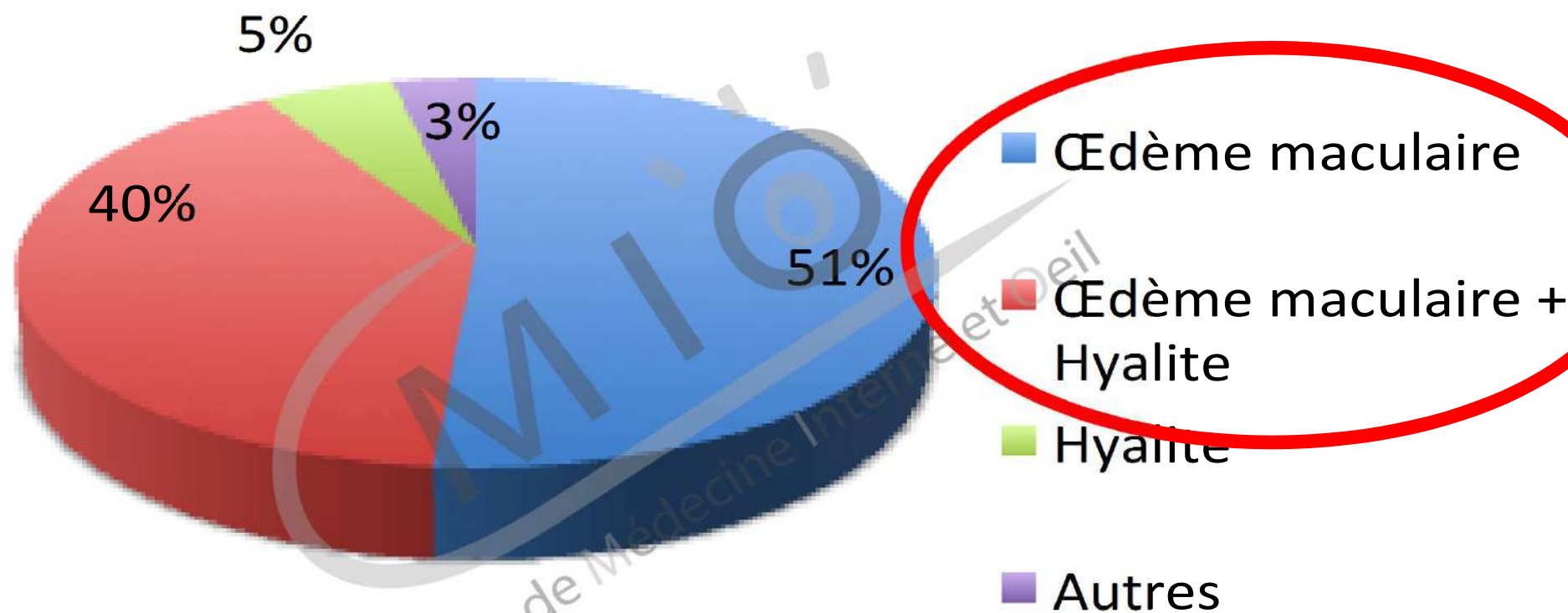
(Behcet n=4; Pars planite n=2;
Serpigineuse n=2; HLA B27 n=2;
Lyme n=1; VKH n=2;
Dystrophie rétinienne=3;
CRSC=1)



■ indéterminée ■ Sarcoïdose ■ Birdshot ■ Tuberculose ■ Autres

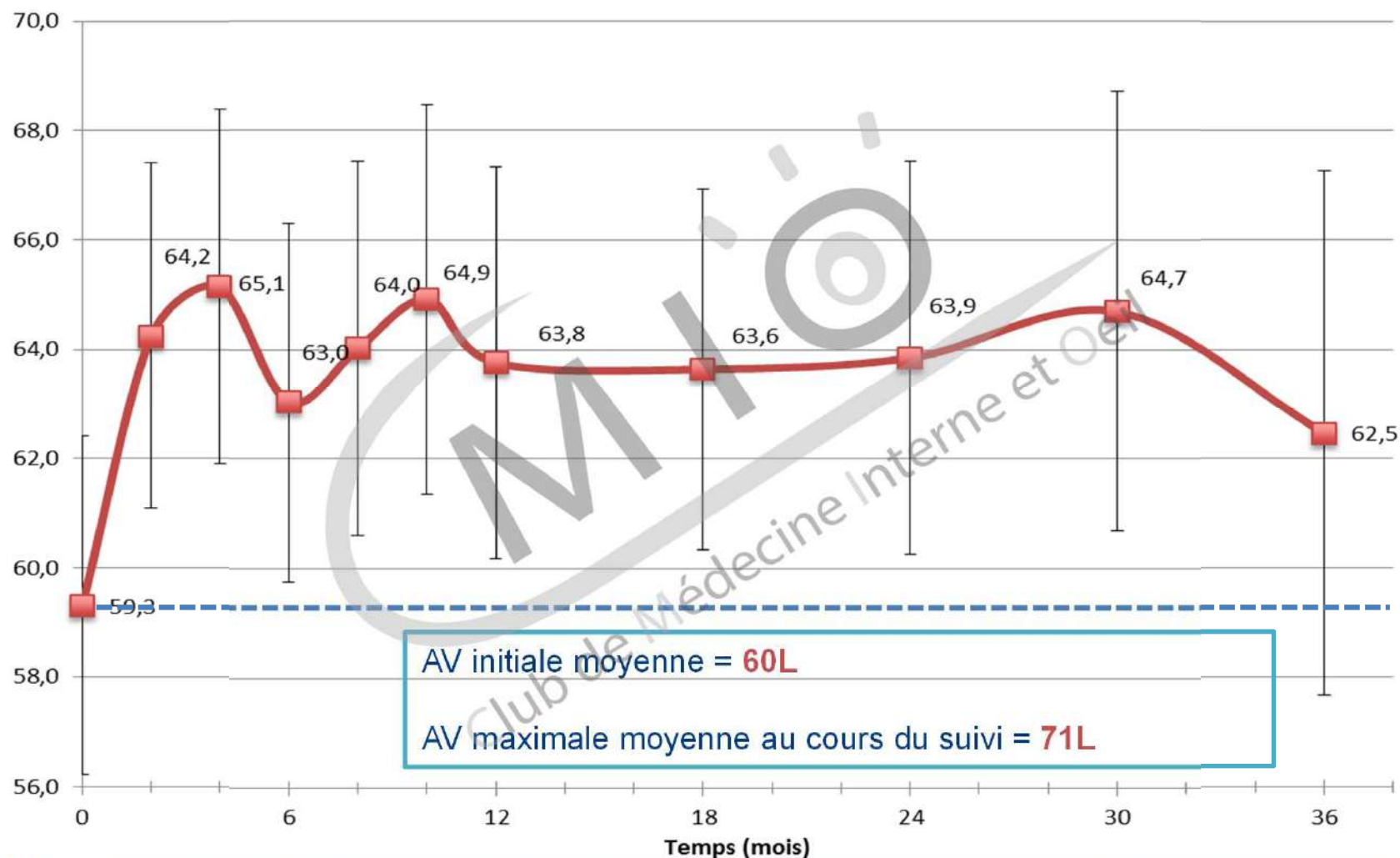
2. Caractéristiques générales

Indication du traitement



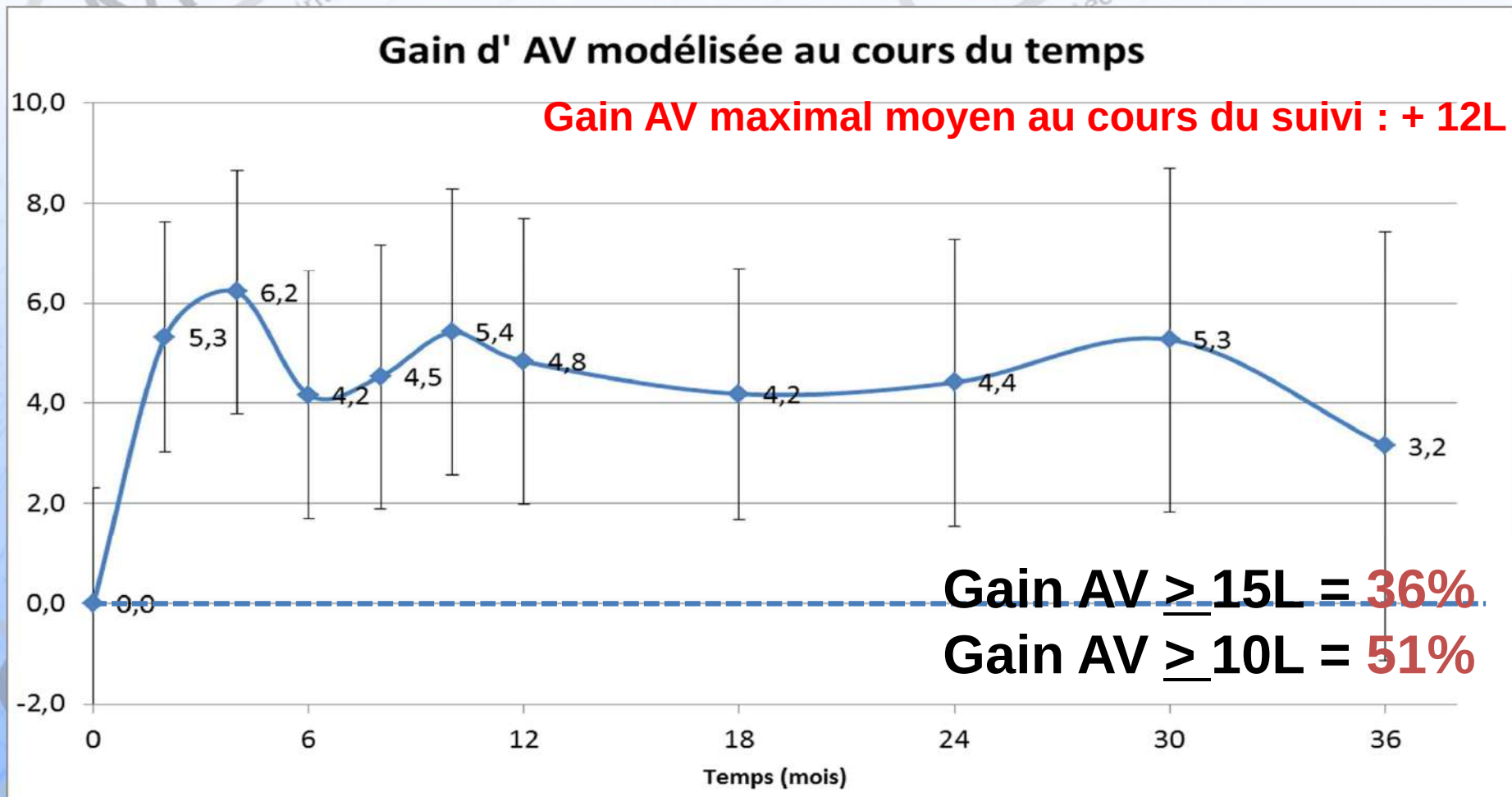
3. Efficacité : AV absolue

AV modélisée au cours du temps



Mixed effect linear model with time taken into account on a non-parametric basis

3. Efficacité : Gain AV



3. Efficacité : Gain AV

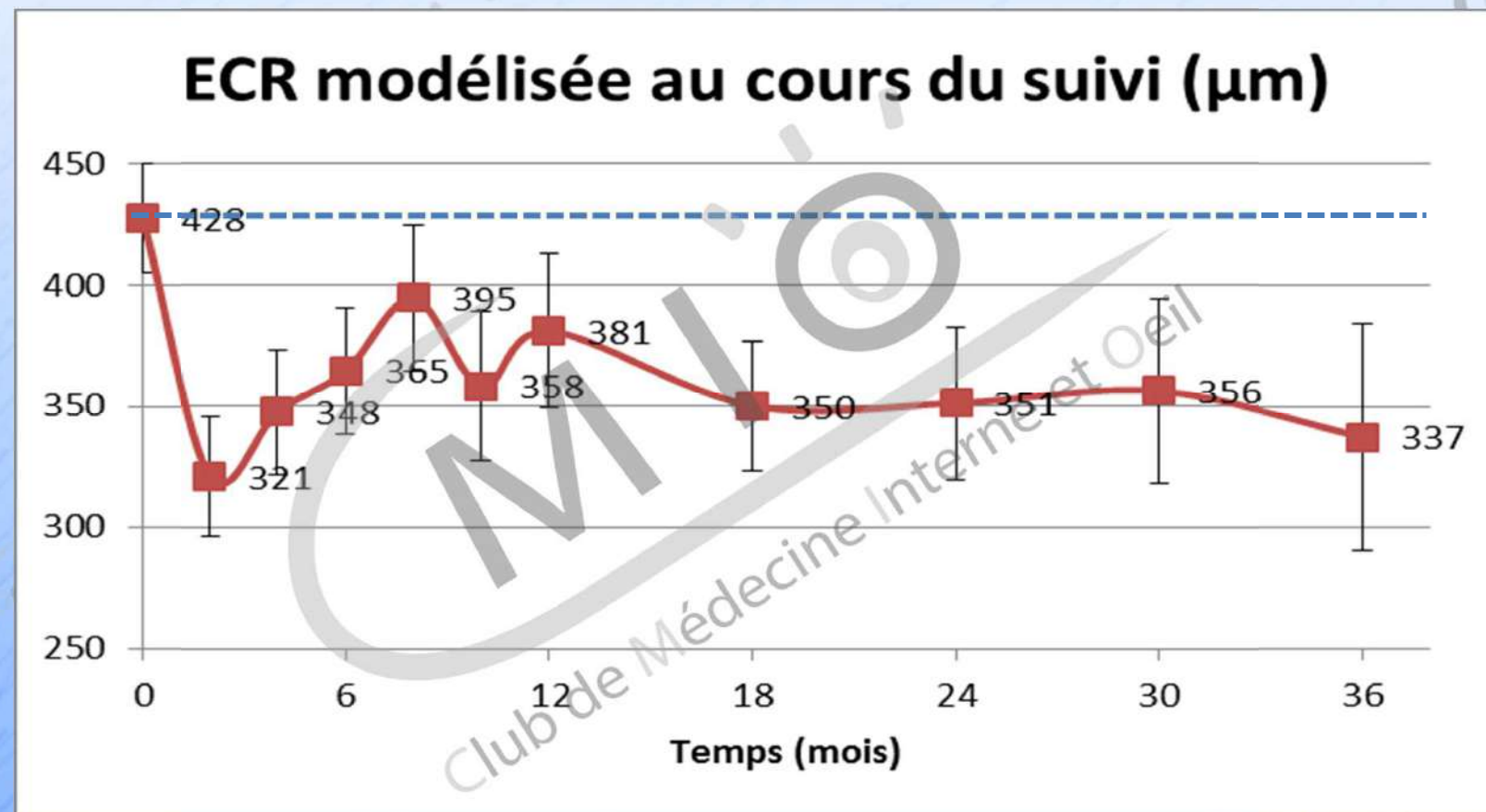
Pourcentage de gain d'acuité visuelle au cours du suivi

- Gain AV moyen max au cours du suivi = **12L**
- Gain AV $\geq 15L$ = **36%**
- Gain AV $\geq 10L$ = **51%**
- Gain $\geq 5L$ = **64%**
- Gain $< 5L$ (ou perte AV) = **36%**

3. Efficacité : Epaisseur maculaire centrale

Epaisseur maculaire centrale

- Minimale au cours du suivi = **279 μm** (peu d'atrophie Q1 230 μm et Q3 306 μm)
- $\searrow \geq 20\%$ de ECR = **55%**

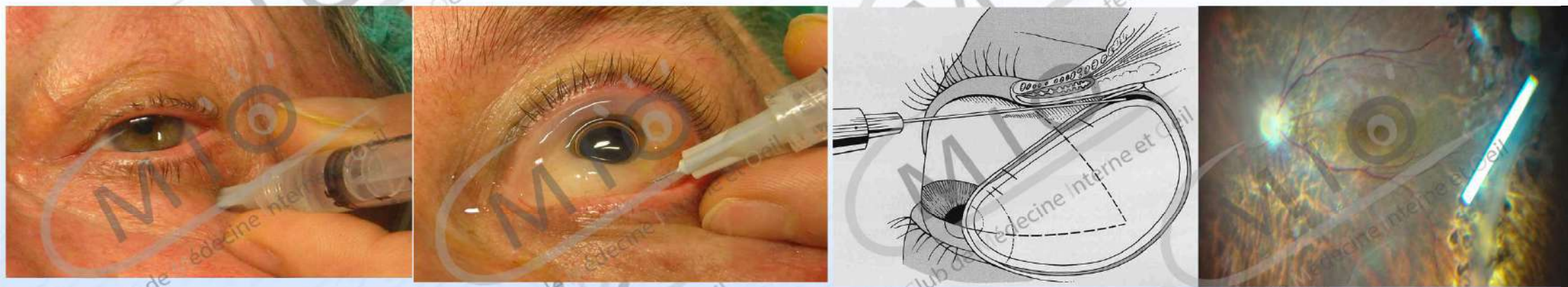


Mixed effect linear model with time taken into account on a non-parametric basis

3. Efficacité : Haze vitréen

- Haze vitréen initial = $\frac{3}{4}$ +
- Grade HYALITE à l'inclusion : (n=129)
 - < 1x n= 72
 - entre 1 et 2 x n= 54
 - $\geq 2x$ n= 3
- Proportion atteignant **grade 0** au cours du temps = **79%**
- **Amélioration** du grade de la hyalite au cours du suivi = **90%**
(n=116/129)

Quelle voie d'administration ?



Vitreous Bioavailability of Dexamethasone with Routes of Administration

Route	Dose (mg)	Cmax (ng/mL)	
		Vitreous	Serum
Topical	0.5	1.1	0.7
Oral	7.5	5.2	61.6
Peribulbar	3.8	13	60
Subconj	1.9	72.5	32.4
Intravitreal	0.4	100000	—



Comparaison ss conj vs ss téno vs IVT ozurdex

□ Réduction d'épaisseur maculaire centrale

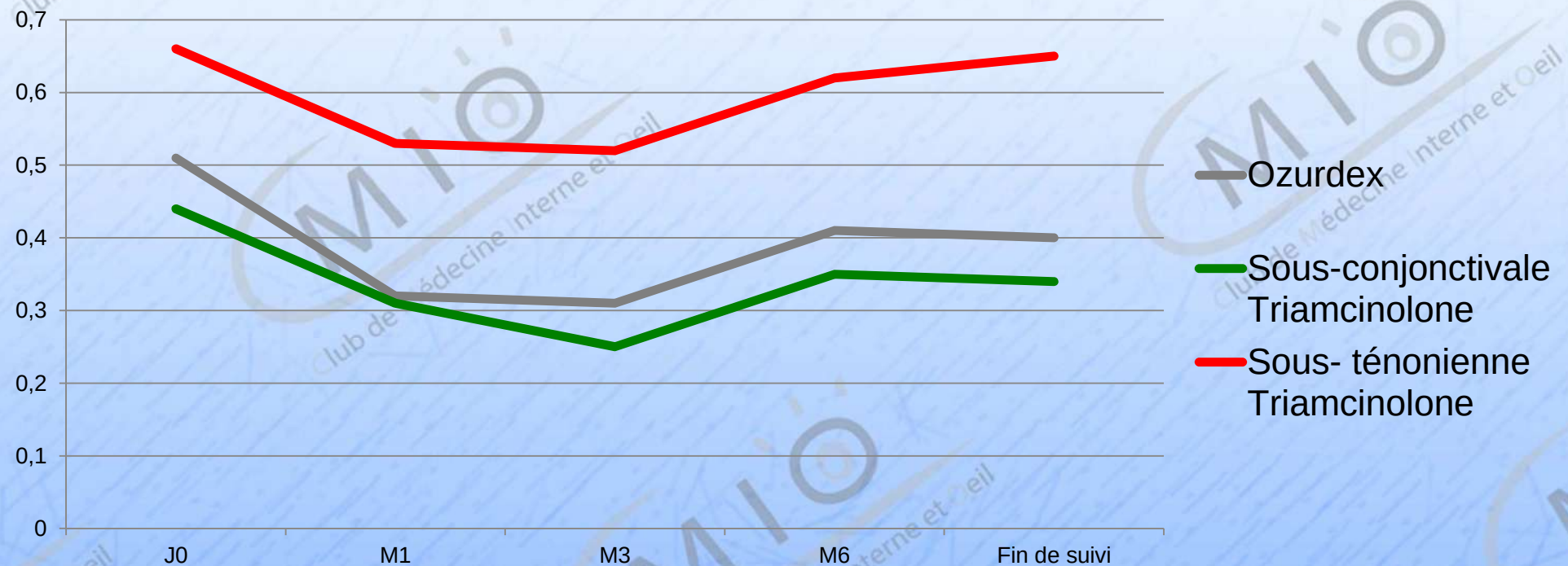


■ Significative à chaque temps pour les 3 injections

■ Différence significative seulement à M1 entre SC et Oz

Comparaison ss conj vs ss téno vs IVT ozurdex

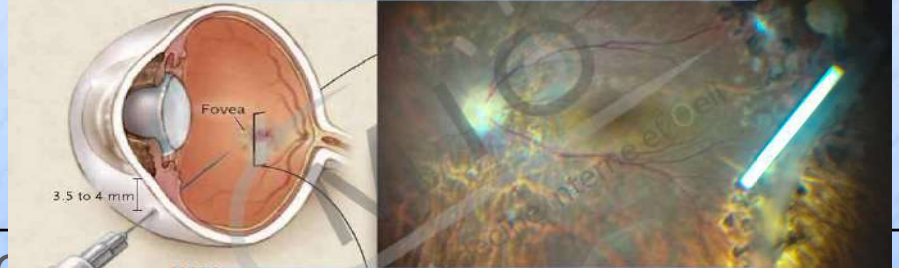
□ Gain d'AV



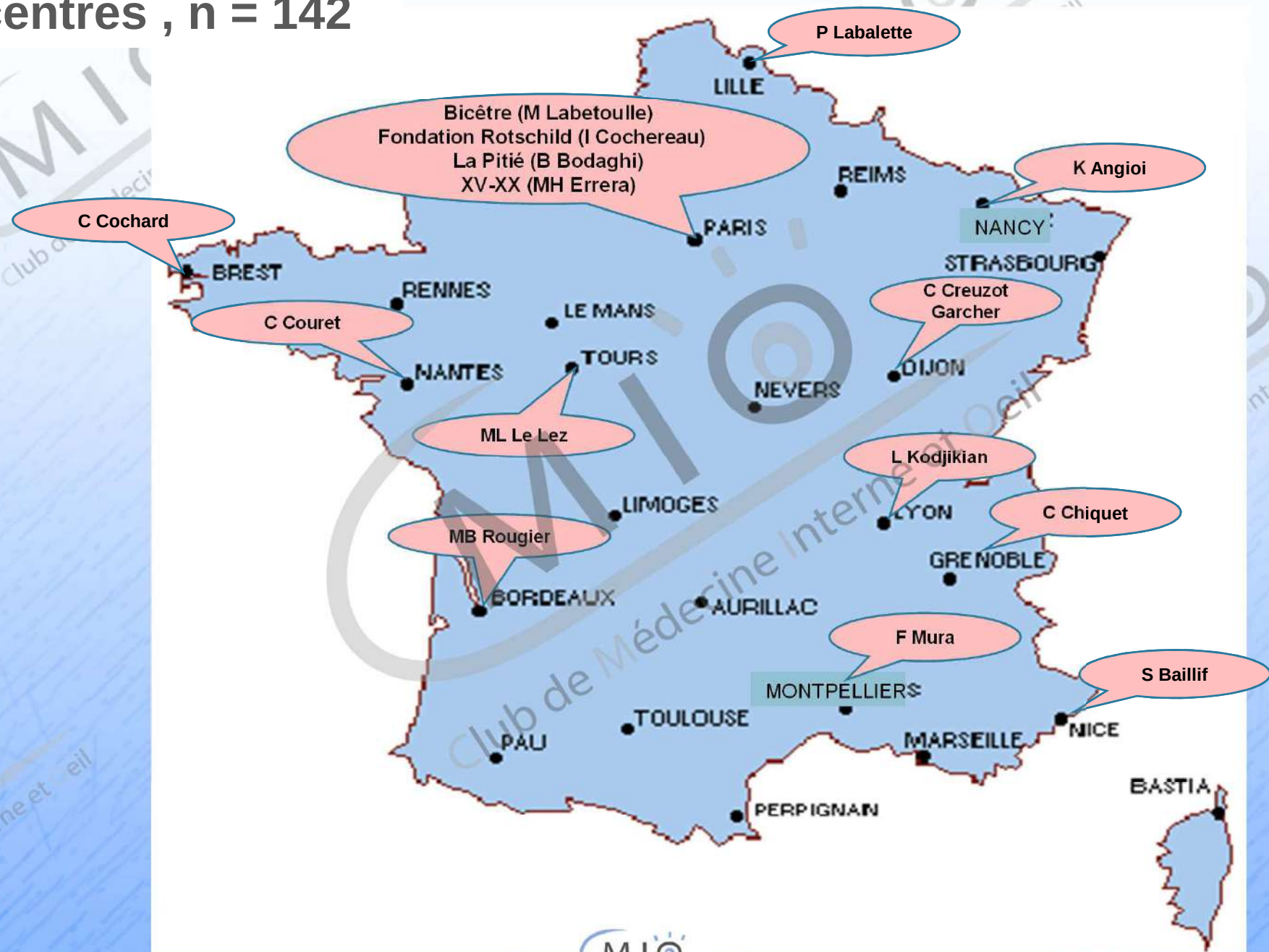
- Significatif à chaque temps pour les 3 injections
- Pas de DS entre les 3 injections

PHRC national : étude « TRIOZ »

Comparaison de l'**efficacité** et de la **tolérance** d'une **injection sous-conjonctivale de triamcinolone** et d'un **implant intravitréen de 700µg dexaméthasone** sur l'œdème maculaire inflammatoire

Triamcinolone SC	Implant 700µg dexaméthasone IVT
Utilisation courante ancienne	AMM œdème maculaire uvéitique
	
Kenacort®	Ozurdex®
Injecté en salle de consultation Possibilité de vérifier présence AIS	Injecté en salle dédiée
Pas risque d'endophtalmie	Endophtalmie 0,1% par IVT
Si hypertonie réfractaire : ablation possible & simple des cristaux	Si hypertonie réfractaire : ablation possible mais nécessite opération

15 centres , n = 142



Quel corticoïde ?

hydrocortisone

triamcinolone (Kénacort*)

betamethasone (Célestène*)

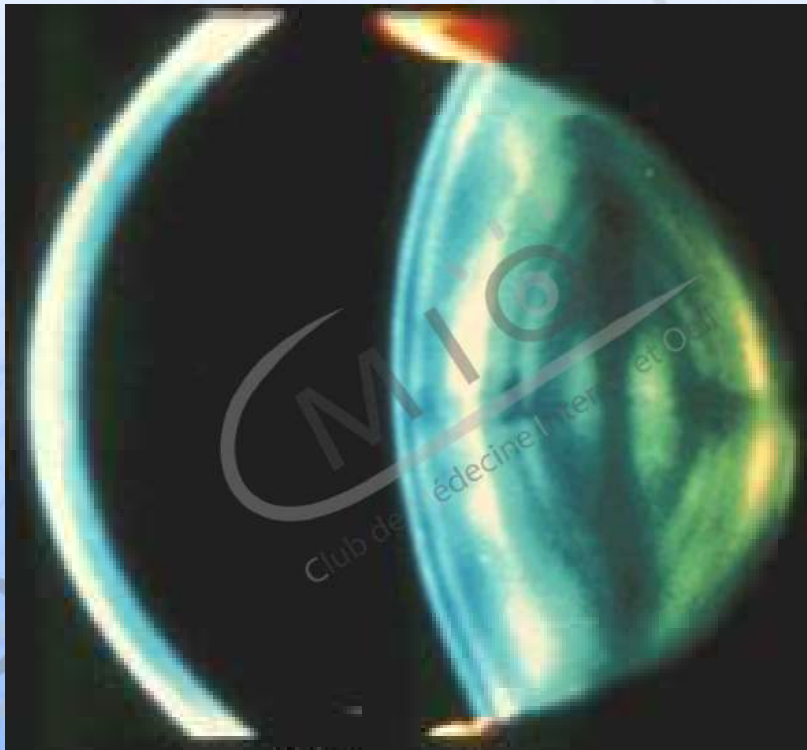
1

5

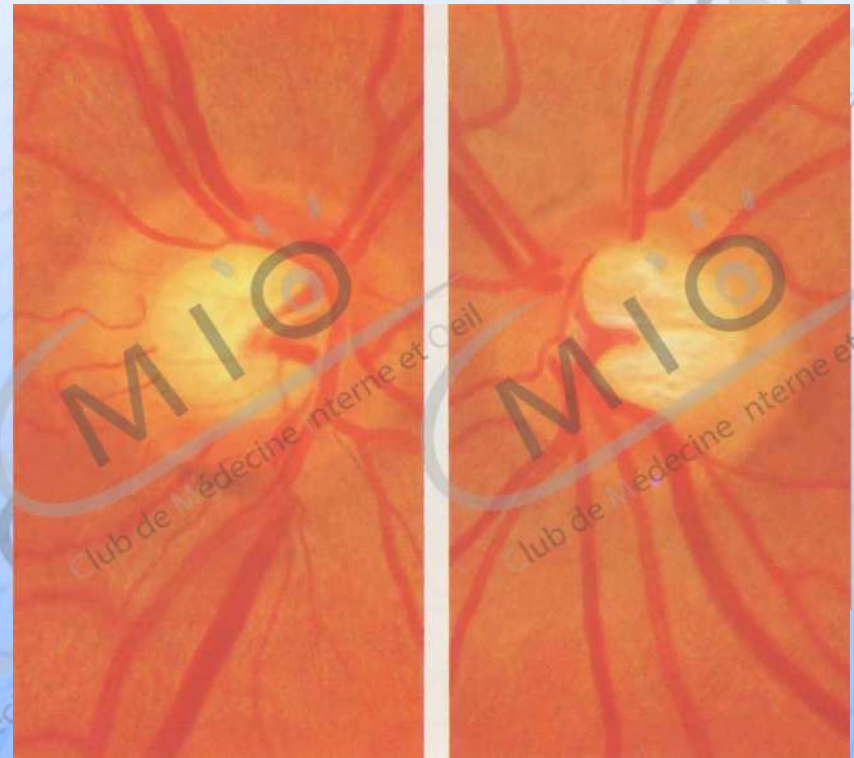
25

dexamethasone (DXM Merck*,
soludécadron*, implant Ozurdex*)

Inconvénients de la corticothérapie locale



Cataract



Quelle place pour la corticothérapie locale ?

- **En complément d'un traitement systémique** (AIS $\pm$ IS $\pm$ biothérapie) en raison d'une persistance de l'inflammation ou d'un OM
- **En lieu et place d'un tt systémique**

Quelle place pour la corticothérapie locale ?

- **En complément d'un traitement systémique** (AIS $\pm$ IS $\pm$ biothérapie) en raison d'une persistance de l'inflammation ou d'un OM
- En lieu et place d'un tt systémique

**Uvéite intermédiaire, postérieure ou totale
non infectieuse et non maligne**

**Inflammation
systémique**

**Inflammation
Intraoculaire isolée**

active

**ne nécessitant
pas de Tt**

bilatérale

unilatérale

**AIS systémique
± IS ± bioTh
puis AIS local**

**tt systémique
puis AIS local**

symétrique

assymétrique

AIS local

« Add On Therapy »

AIS

IS

POSTERIOR
UVEITIS

Ss conj triam / IVT Ozurdex*
systemic corticosteroids

Immunosuppressive therapy
? Vitrectomy

Immunosupresseurs ont délai d'efficacité retardé de pls mois

Si uvéite ou OM réfractaire au Tt AIS + immunosuppresseur

Behcet
(panuvéite
aiguë et/ou
vascularite)

Immunomodulateurs (IFN α , anti-TNF, ...)

Bolus
solumédrol*

**Ss conj triam /
IVT Ozurdex***

Traitement additionnel

Tt systémique

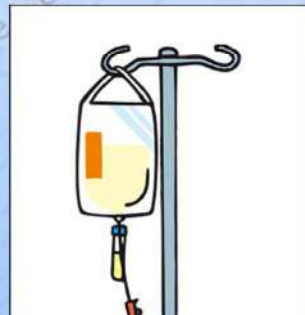
Tt local

Anti-TNF

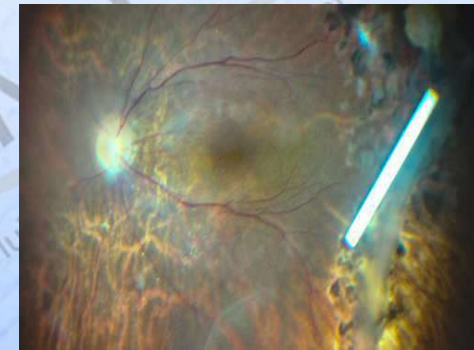


IFN

Anti IL



Ozurdex



Sirolimus

**Pas d'étude randomisée
comparative**

Quelle place pour la corticothérapie locale ?

- En complément d'un traitement systémique (AIS $\pm$ IS $\pm$ biothérapie) en raison d'une persistance de l'inflammation ou d'un OM
- En lieu et place d'un tt systémique

Uvéite intermédiaire, postérieure ou totale
non infectieuse et non maligne

Inflammation
systémique

Inflammation
Intraoculaire isolée

active

ne nécessitant
pas de Tt

bilatérale

unilatérale

AIS systémique
± IS ± bioTh
puis AIS local

tt systémique
puis AIS local

symétrique

assymétrique

AIS local

Tt local assez consensuel

Uvéite intermédiaire, postérieure ou totale non infectieuse et non maligne

Inflammation
systémique

Inflammation
Intraoculaire isolée

active

ne nécessitant
pas de Tt

bilatérale

unilatérale

symétrique

assymétrique

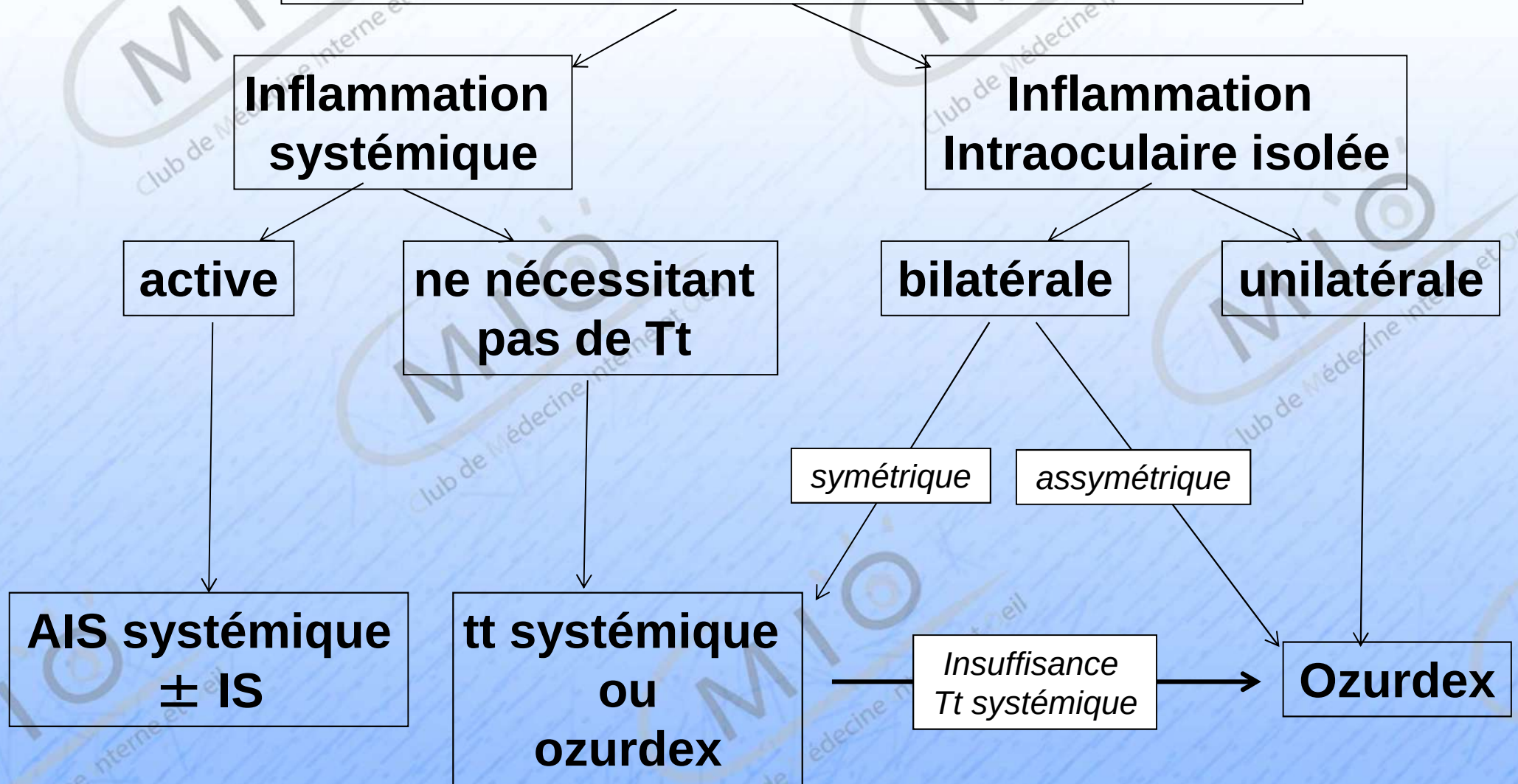
AIS systémique
± IS ± bioTh
puis AIS local

**tt systémique
ou AIS local**

AIS local

Cela dépend des «écoles» et des cliniciens

Uvéite intermédiaire, postérieure ou totale non infectieuse et non maligne



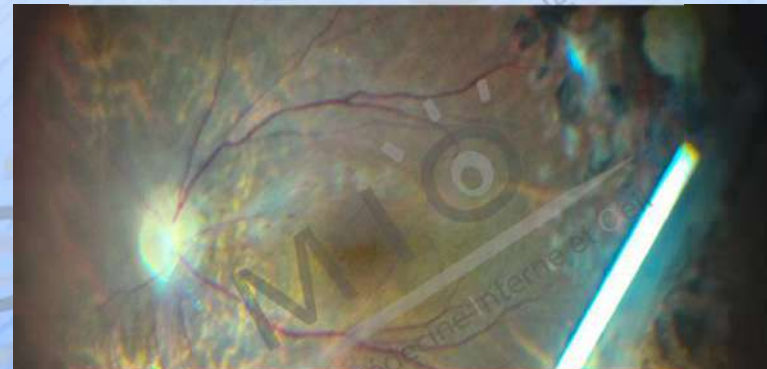
Ozurdex :  terrain HTO ou glaucome, phake non presbyte, aphake

Corticothérapie systémique vs locale

Tt systémique



Tt local



les deux traitements sont efficaces

se fera :

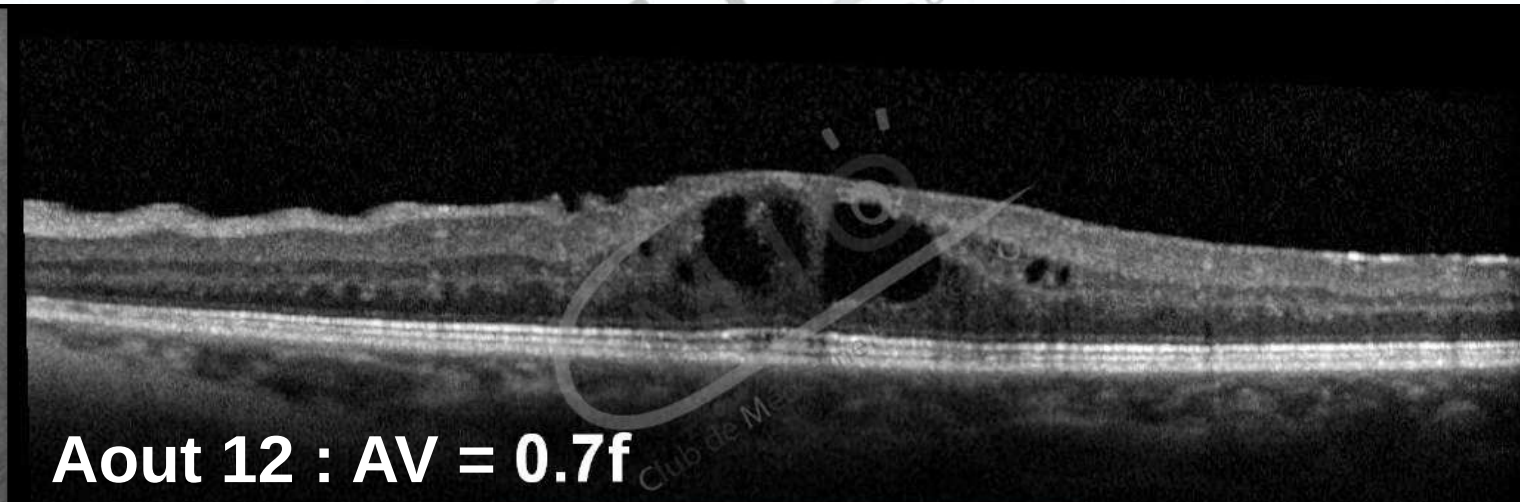
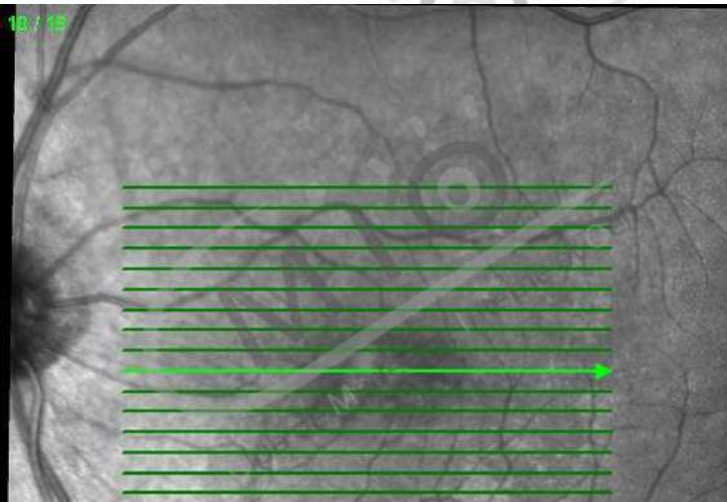
- pour un patient donné
- dans une circonstance donnée
- pour une uvéite donnée (localisation, latéralité)

en tenant compte :

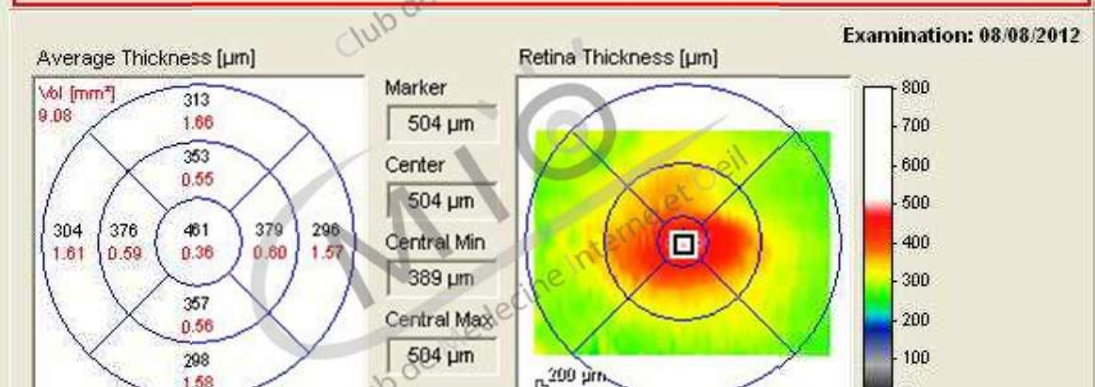
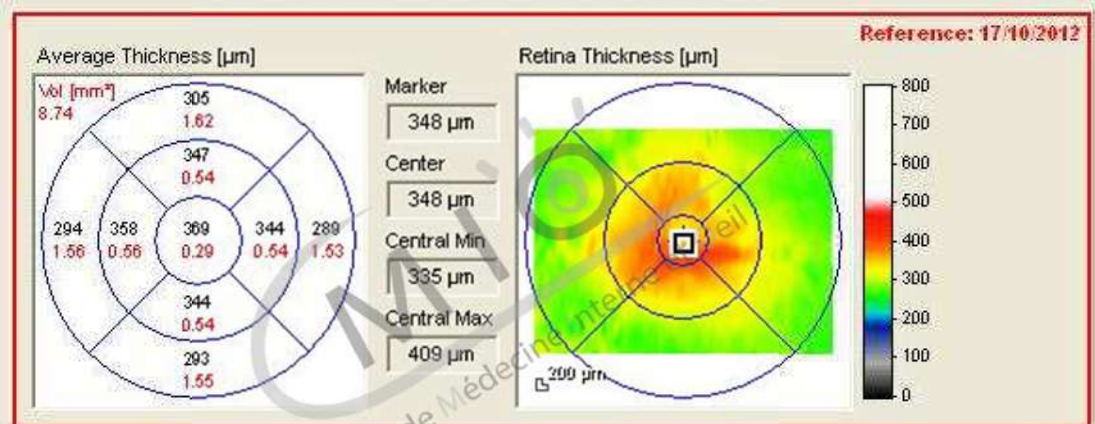
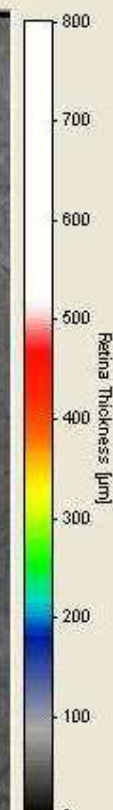
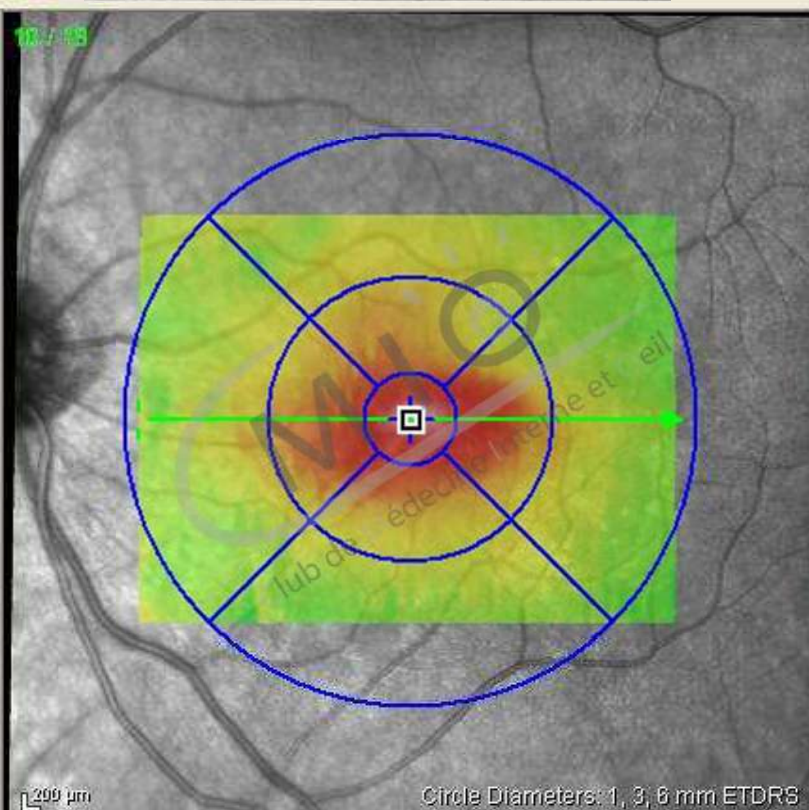
- ratio bénéfice / risque (des ≠ alternatives Th)
- facilité manipulation
- cout



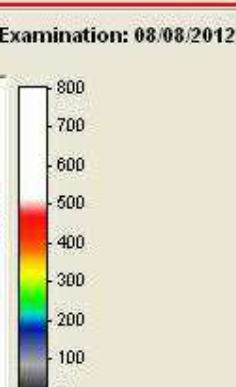
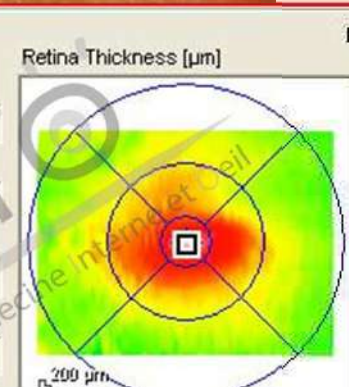
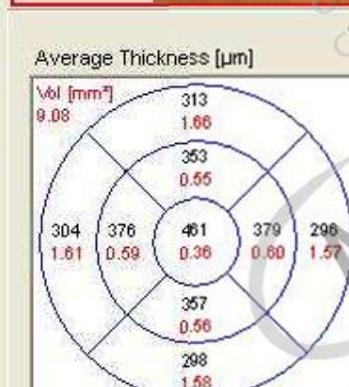
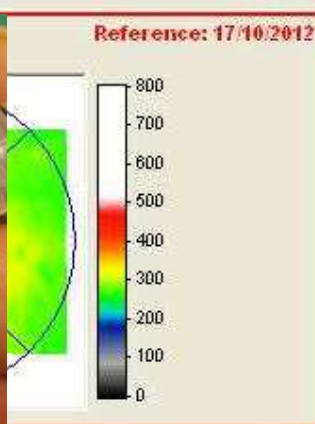
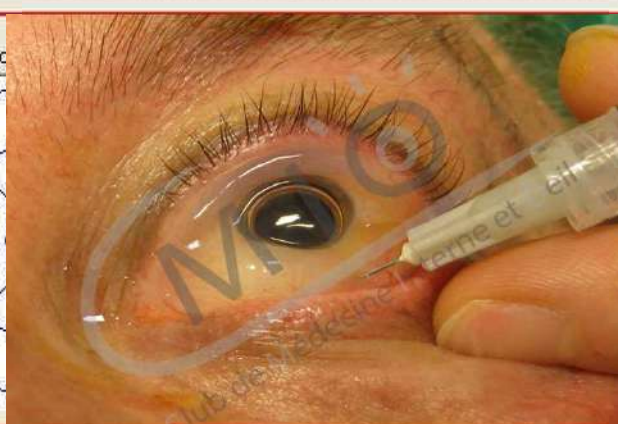
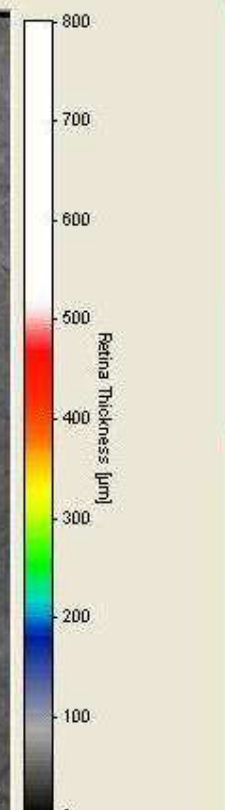
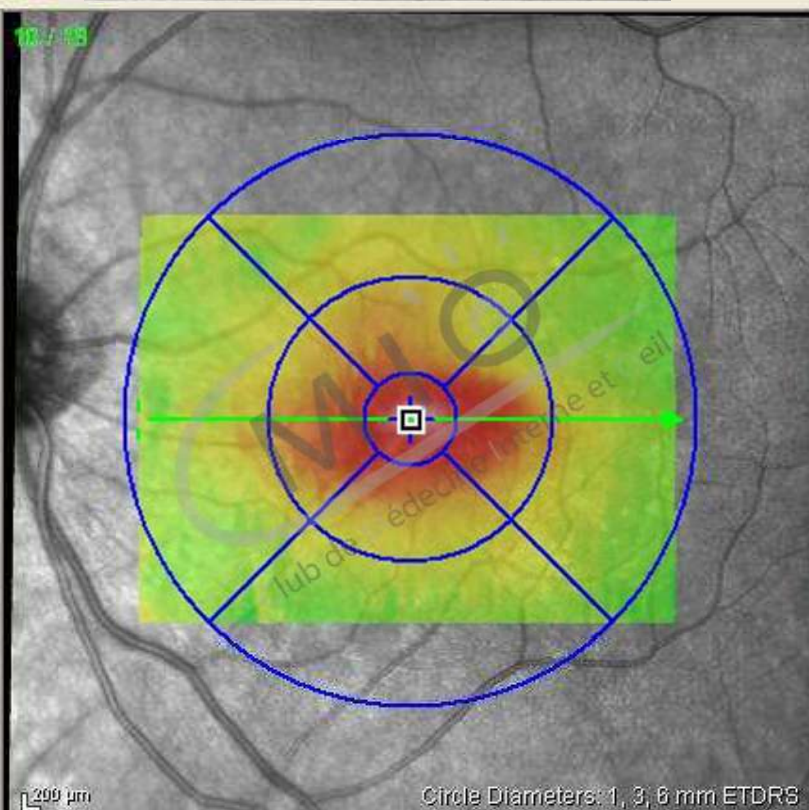
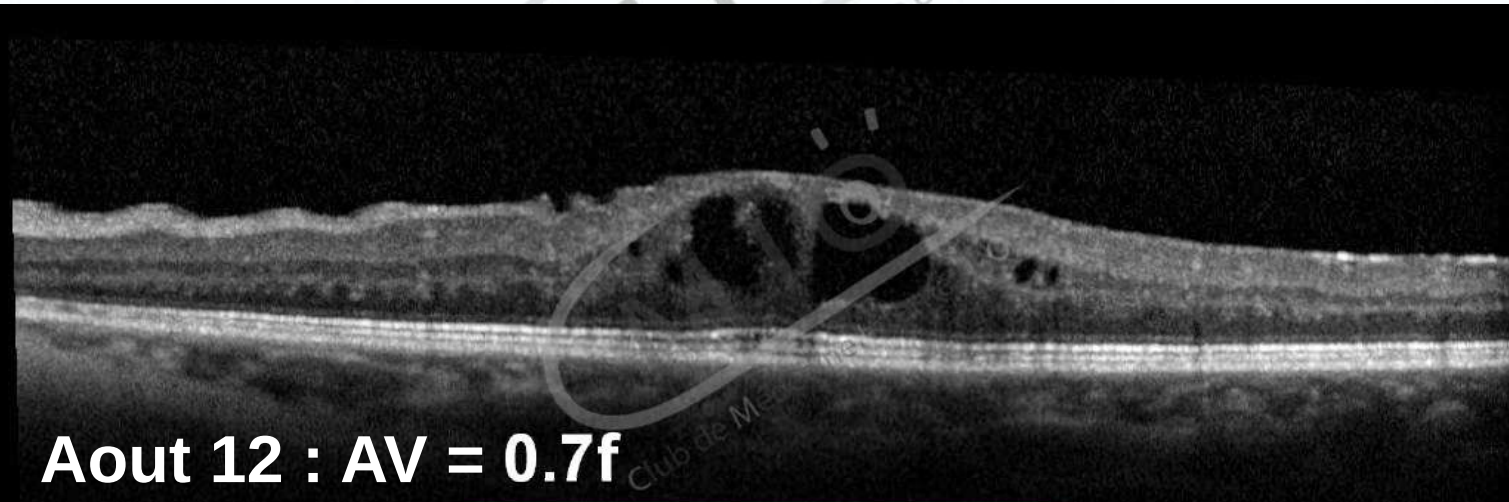
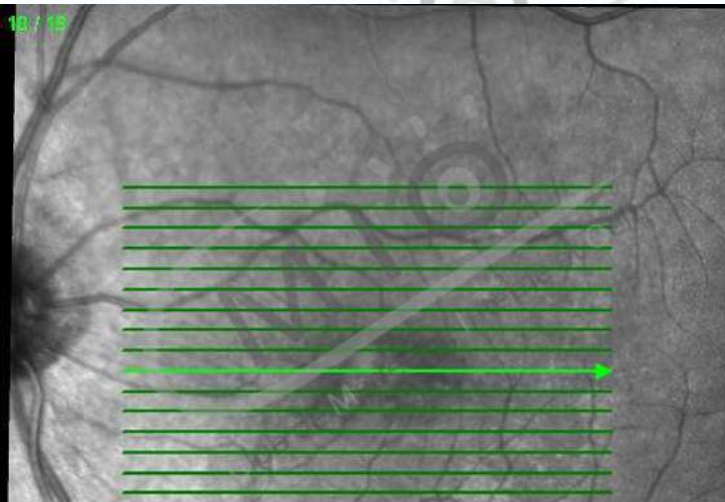
Femme 51 ans, birdshot , tt par AIS oral + azathioprine
OM OG ($\pm$ IFN + 1 ozurdex OG en 2011)

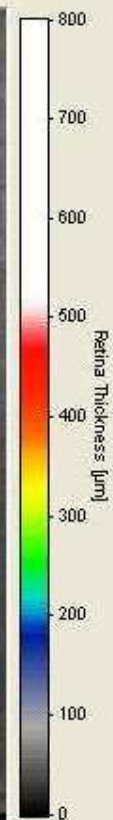
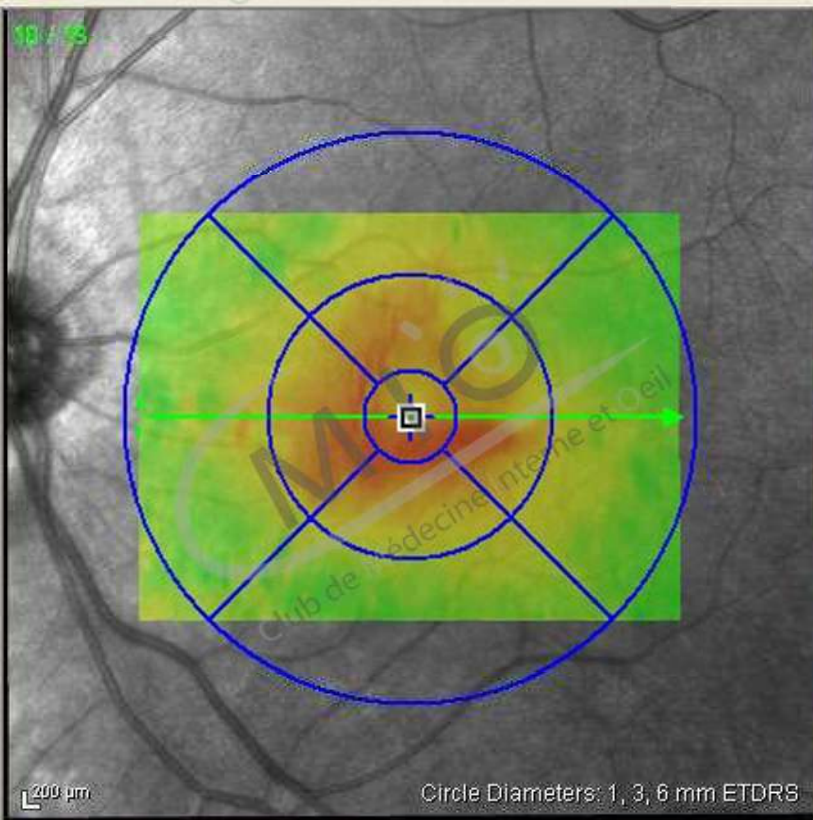
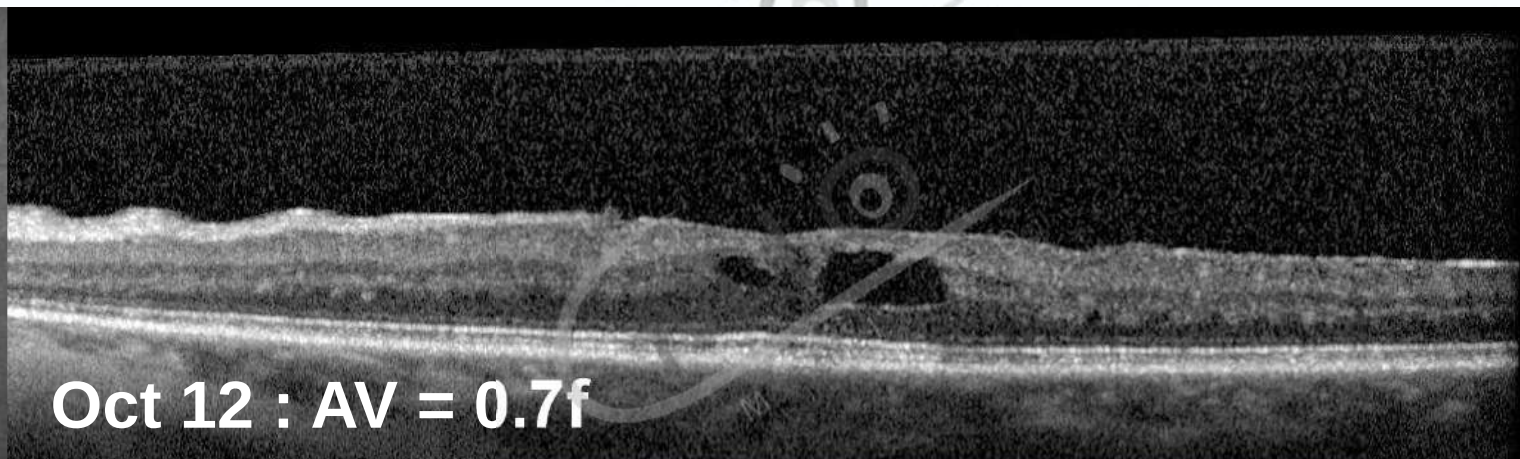
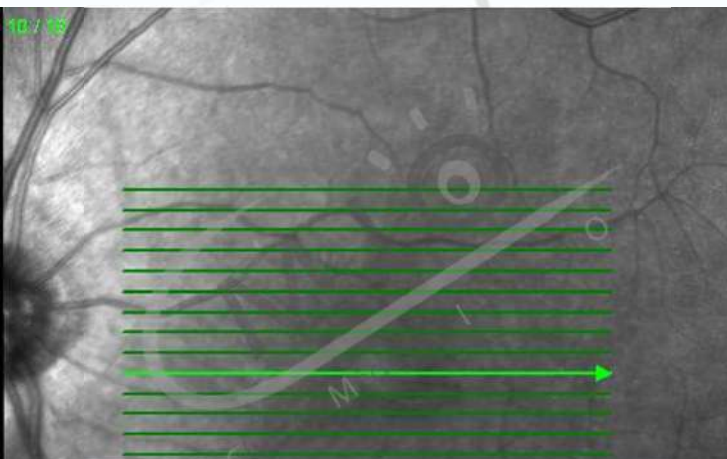


Aout 12 : AV = 0.7f



Femme 51 ans, birdshot , tt par AIS oral + azathioprine
OM OG ($\pm$ IFN + 1 ozurdex OG en 2011)

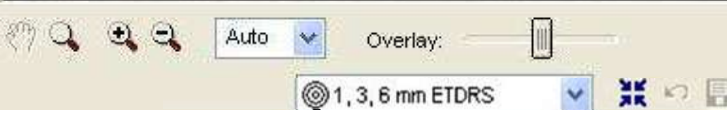
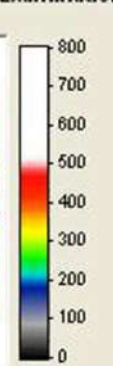
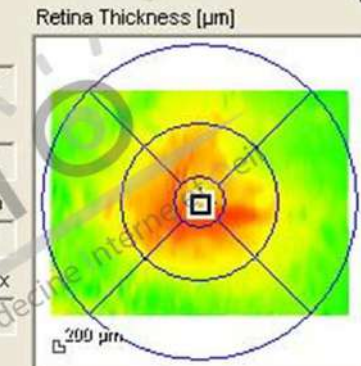
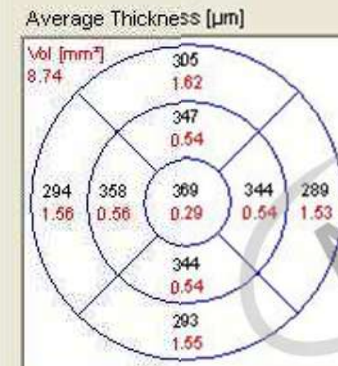




2 mois après

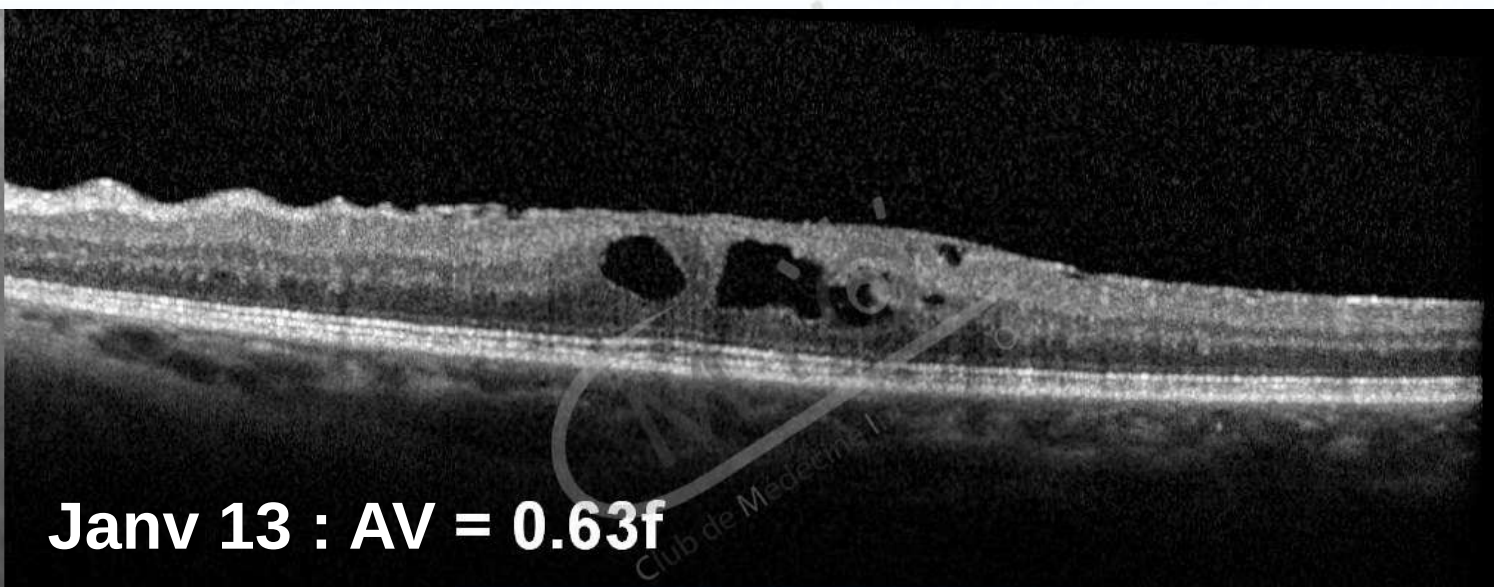
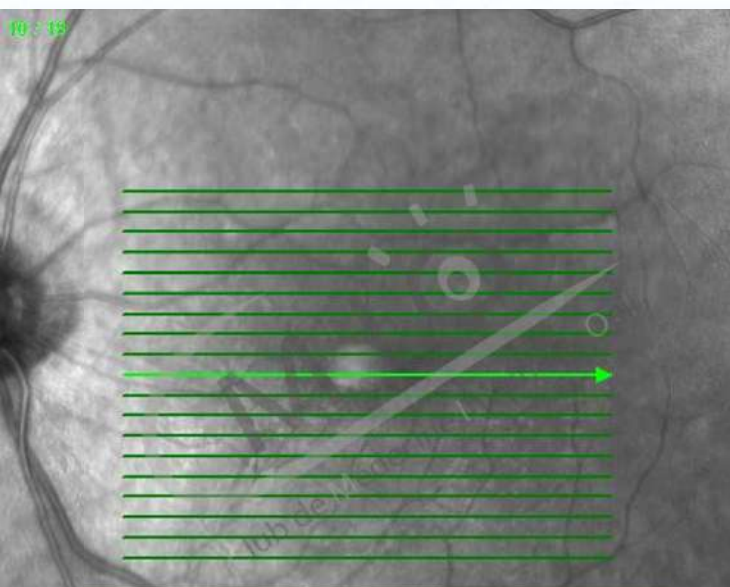


Examination: 17/10/2012

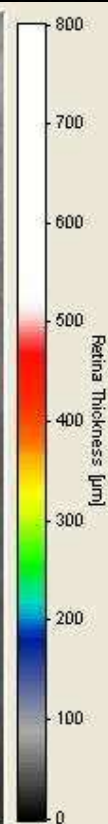
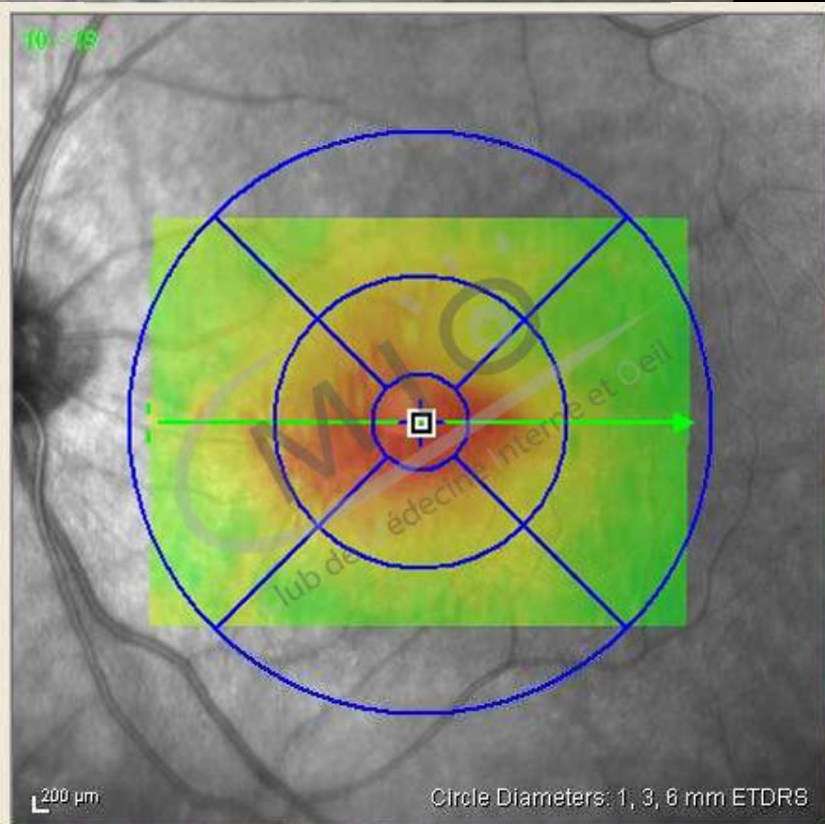


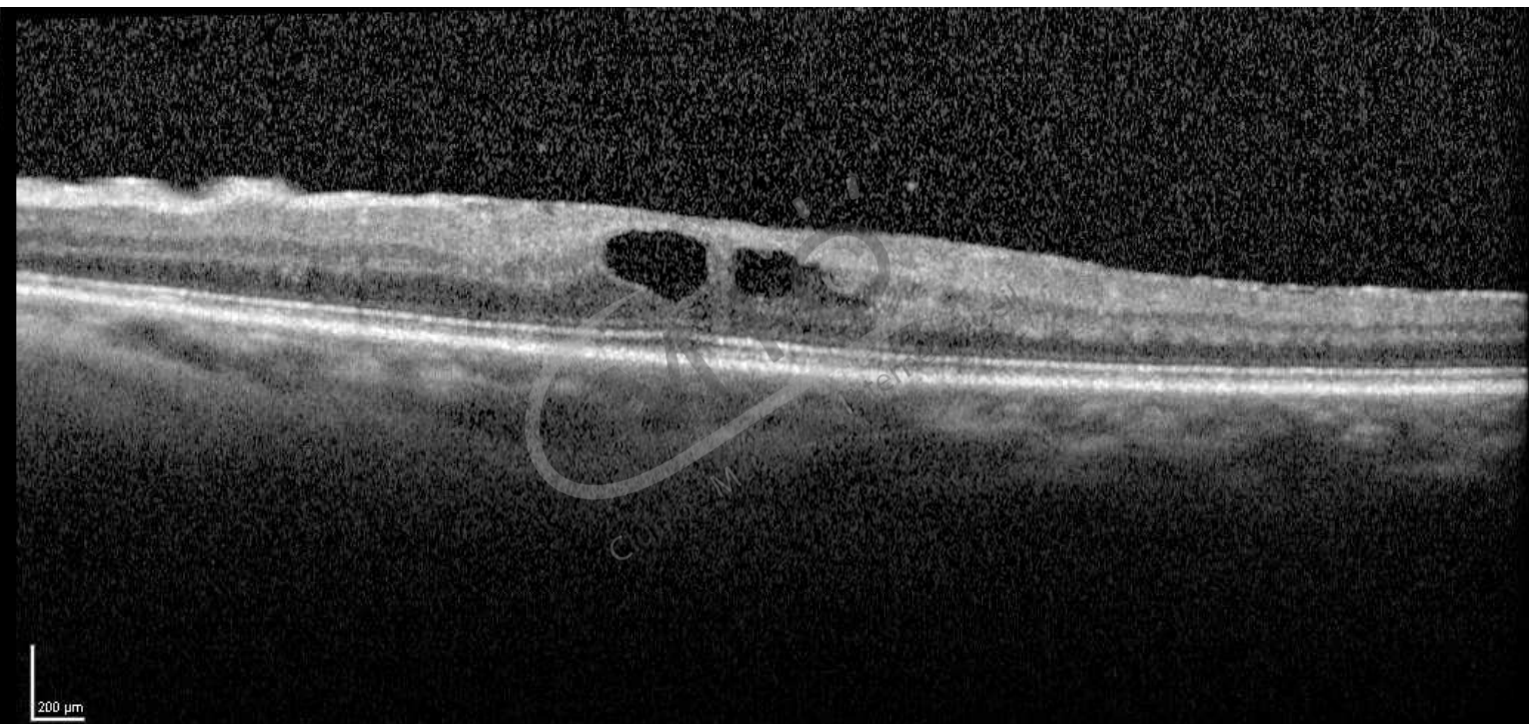
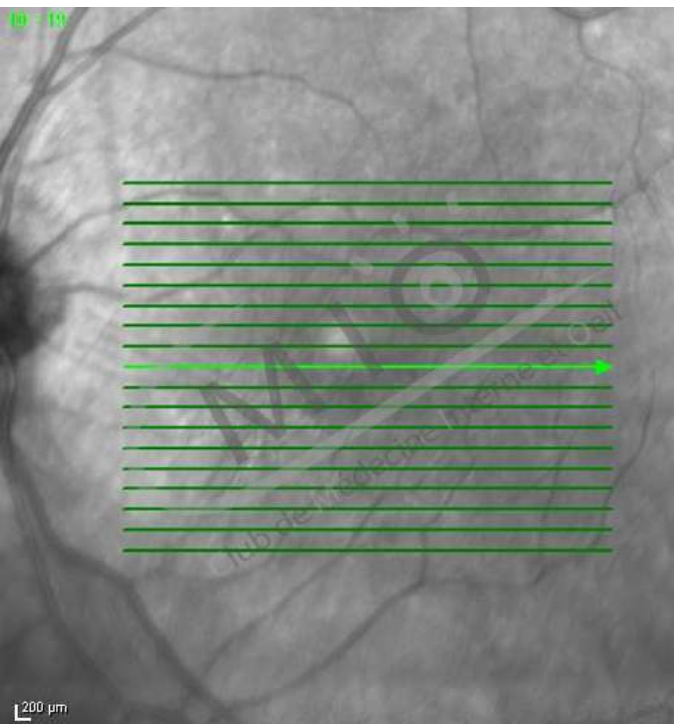
Average Change [µm]

Retina Thickness Change [µm]



Janv 13 : AV = 0.63f





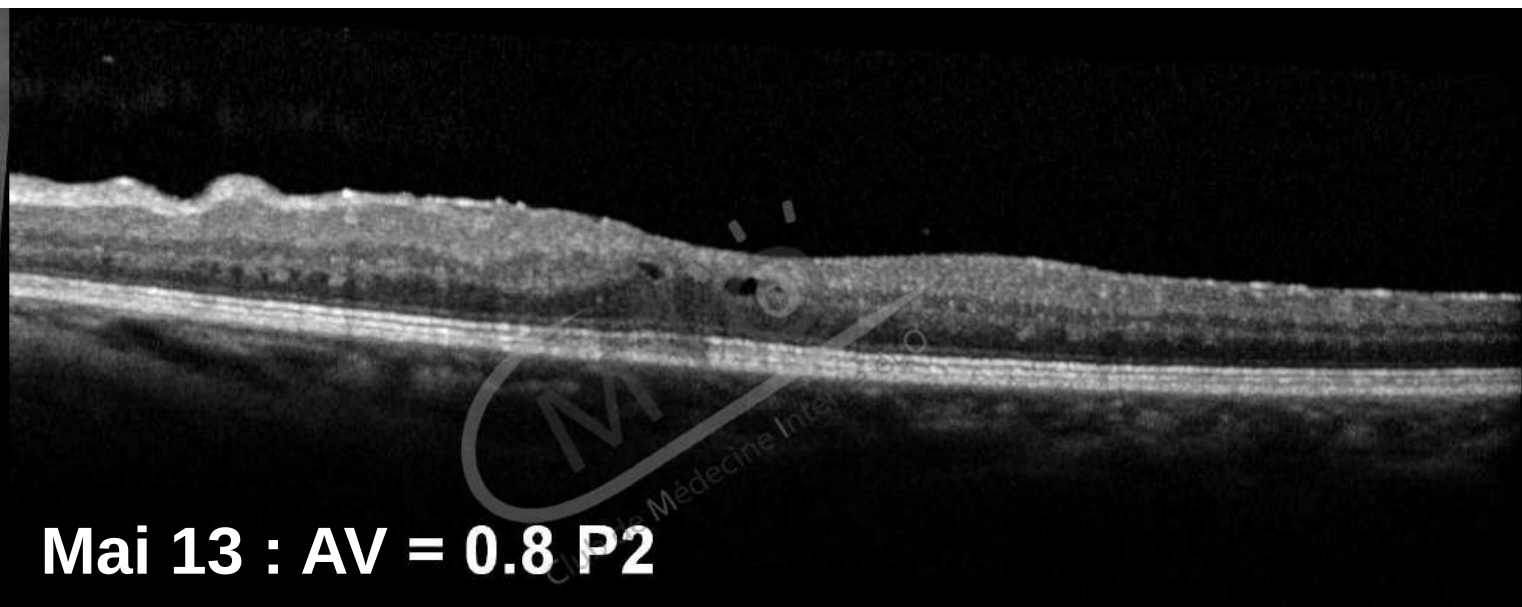
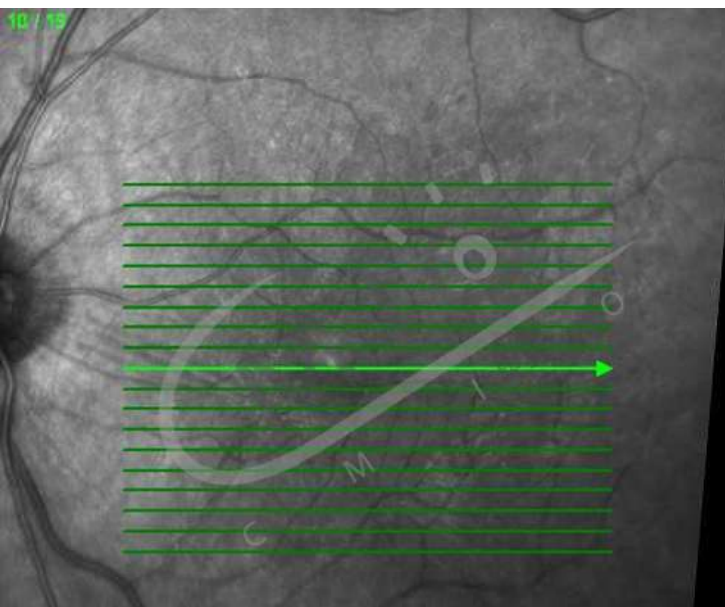
08/04/2013, OS
IR&OCT 30° [HR] ART(10) Q: 20

HEIDELBERG
ENGINEERING

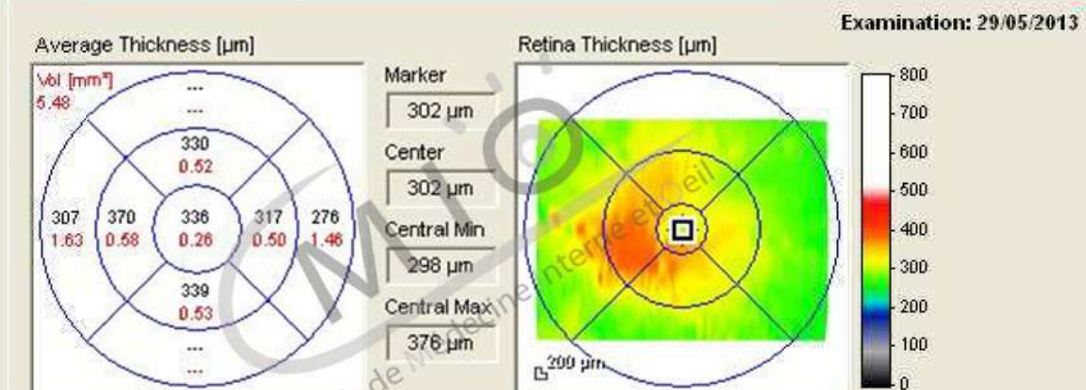
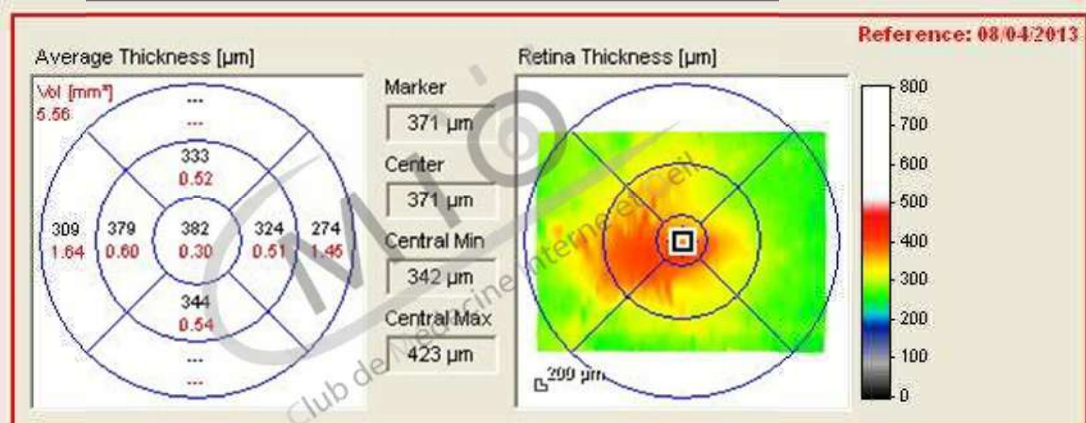
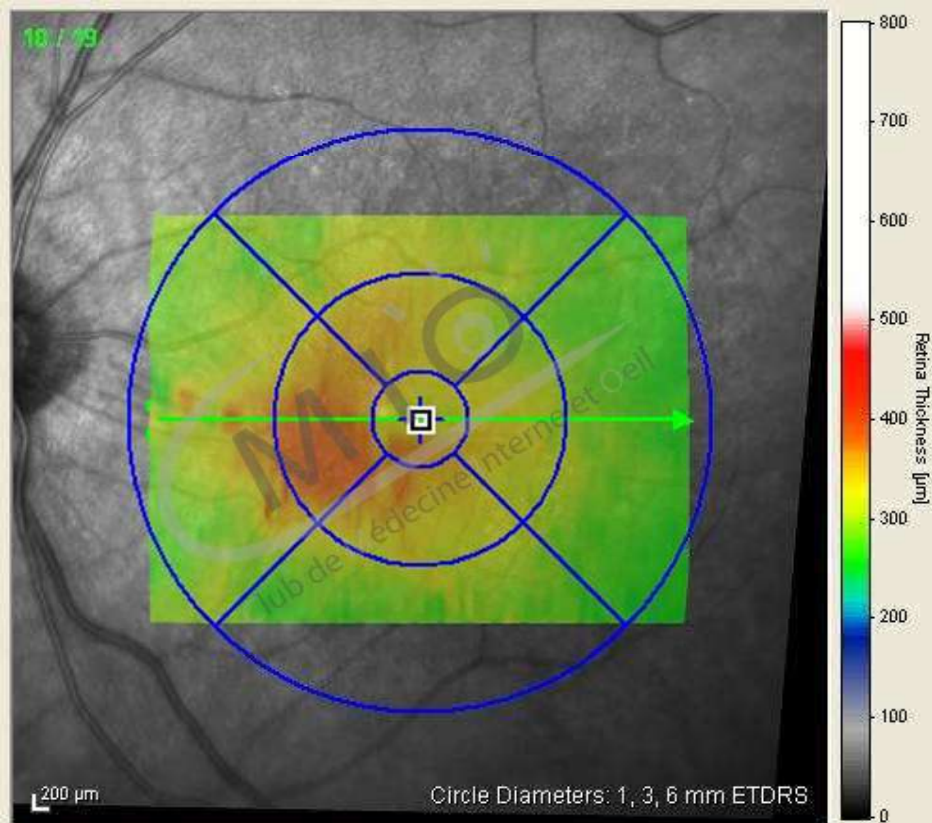
3 mois plus tard (avril 2013) : BAV OG à 0.4 P5
par cataracte sous capsulaire postérieure

➡ chir cataracte + Ozurdex* OG

10 / 13



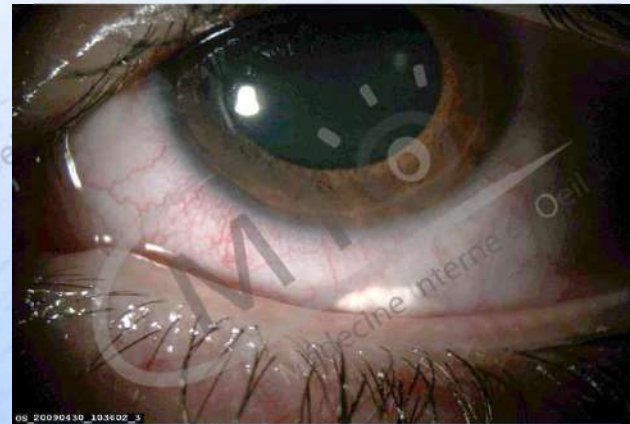
Mai 13 : AV = 0.8 P2



Pour syndrome d'Irvine Gass

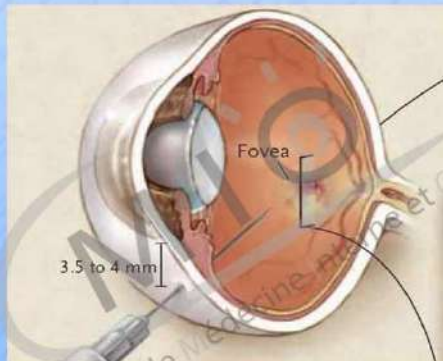
1^{ère} ligne : diamox 2X, diffuK 2X, collyres AIS et AINS (décroissance prog)

2^{ème} ligne



ss conj de triam

3^{ème} ligne

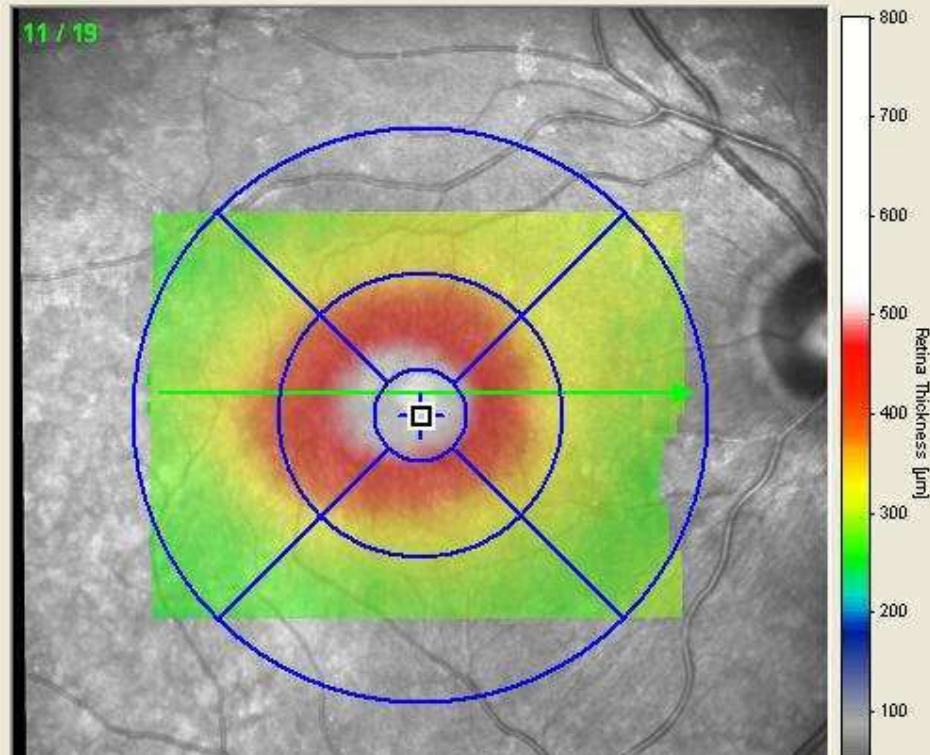


Ozurdex*

11 / 19

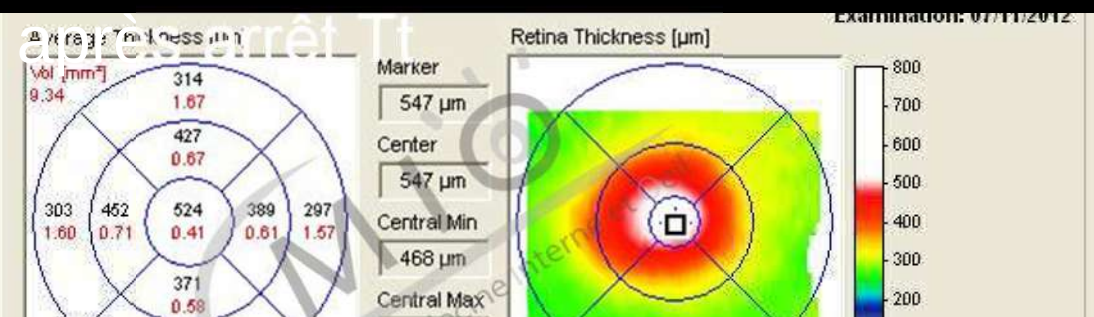


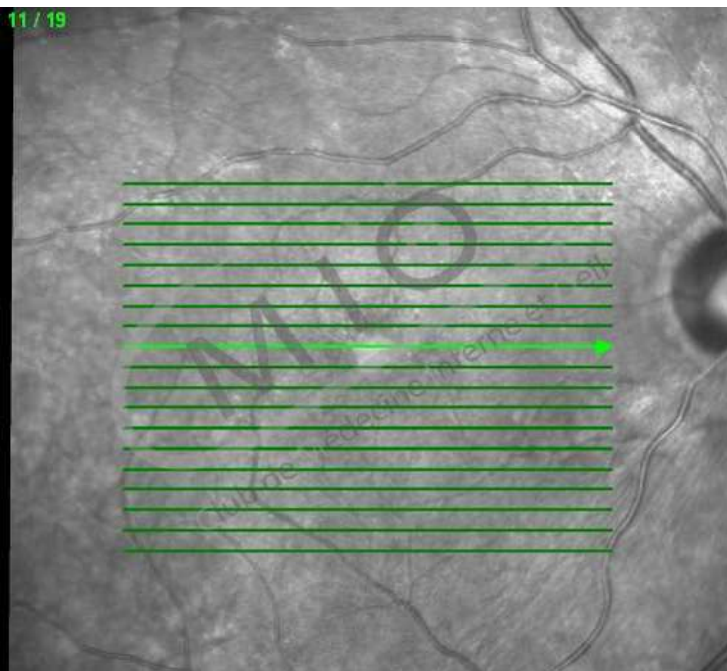
AV 0.32 P6



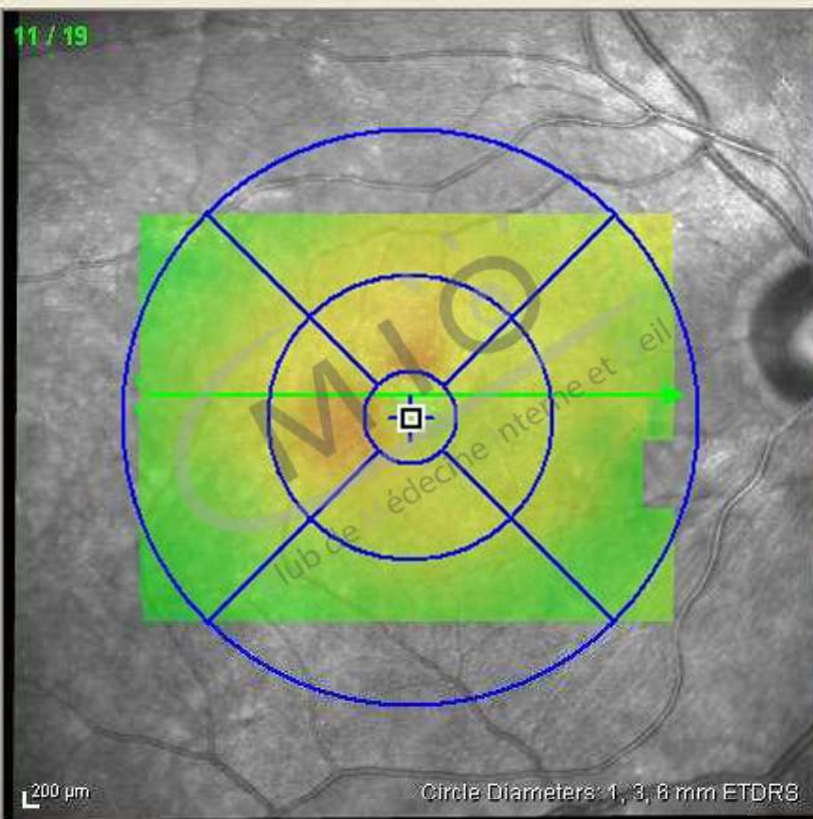
- diamox, collyre AIS & AINS collyre,
- sous conjonctivale triamcinolone

IFN efficace mais récidive qq mois





AV 0.7 P2

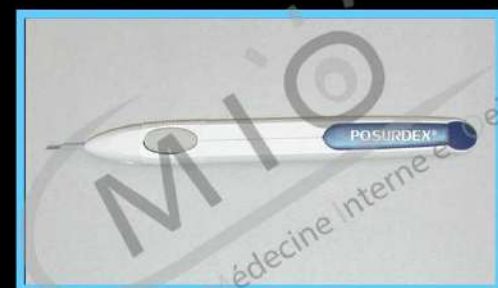


Average Thickness [μm]

Retina Thickness [μm]

Marker

3 mois après

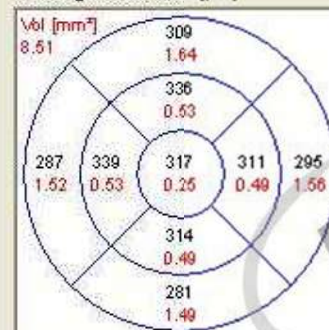


Examination: 04/03/2013

Average Thickness [μm]

Retina Thickness [μm]

Marker



Marker

295 μm

Center

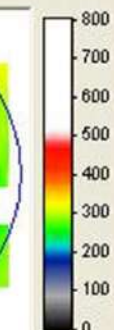
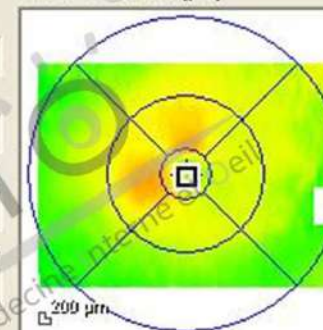
295 μm

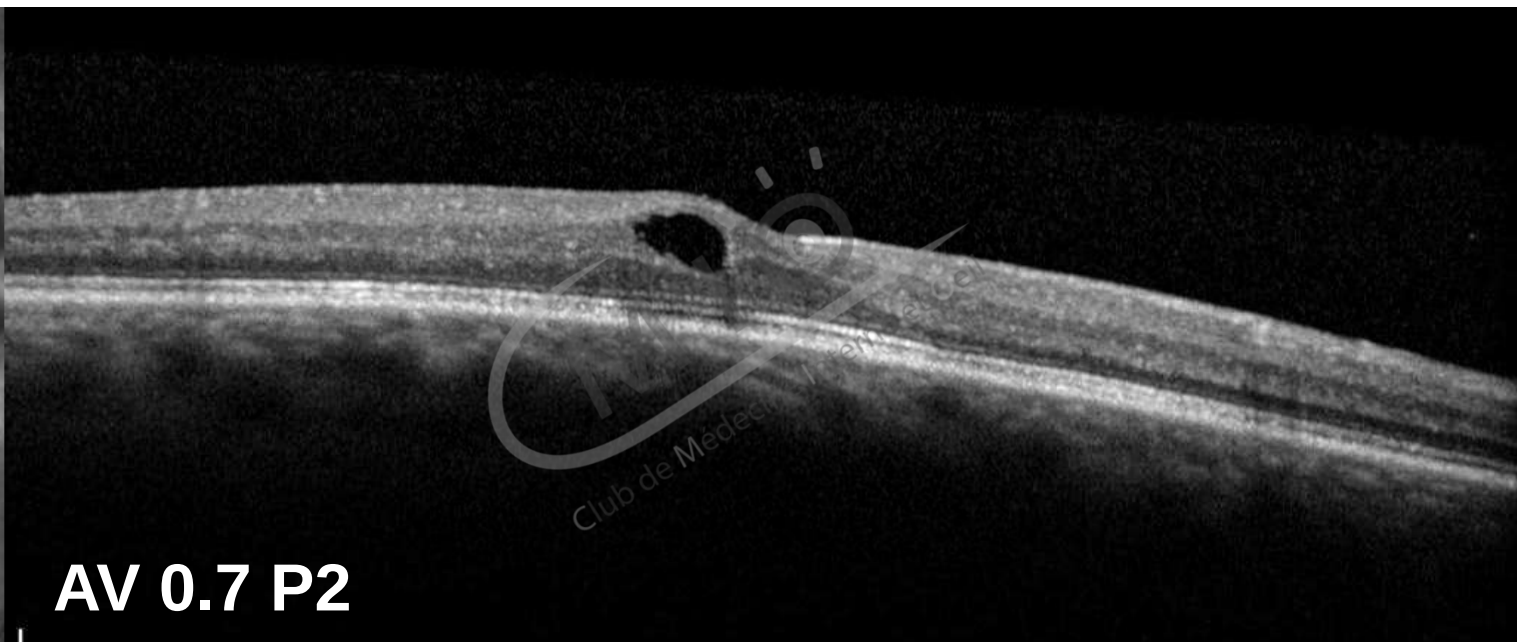
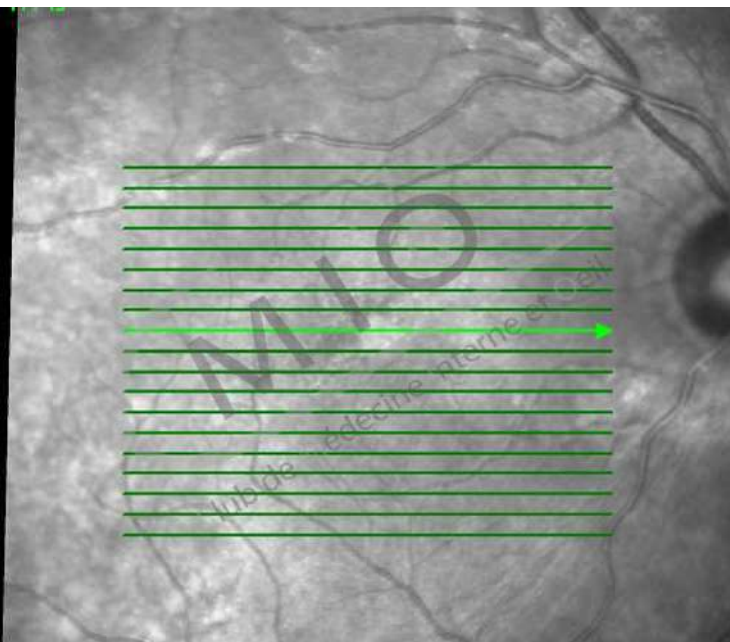
Central Min

280 μm

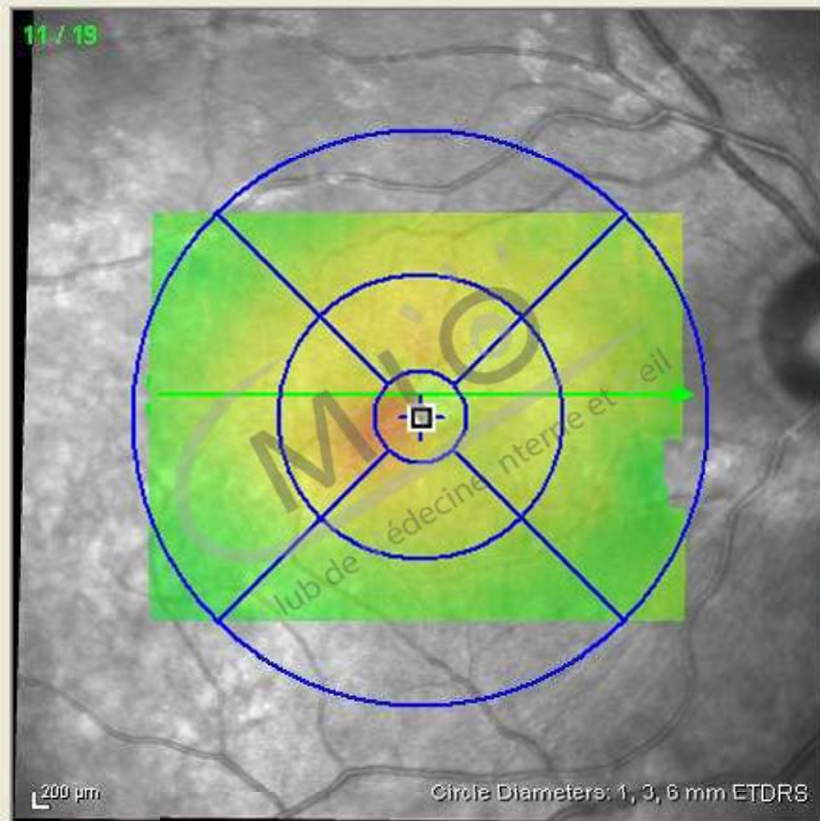
Central Max

362 μm





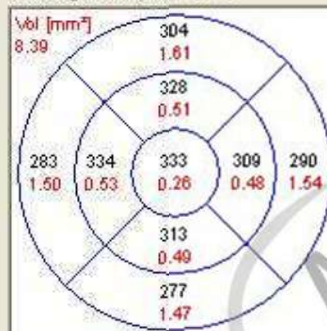
AV 0.7 P2



4.5 mois après



Average Thickness [µm]



Marker

339 µm

Center

339 µm

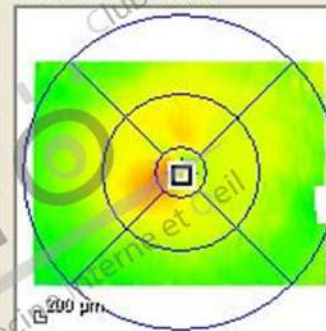
Central Min

285 µm

Central Max

379 µm

Retina Thickness [µm]



Examination: 15/04/2013



Merci pour votre attention

