

## Traitement de l'œdème maculaire diabétique

Rédigé avec l'aide de Pascale MASSIN, Stéphanie BAILLIF, Catherine CREUZOT-GARCHER, Franck FAJNKUCHEN, Laurent KODJIKIAN, validé par la Fédération France Macula (FFM) et le Club Francophone des Spécialistes de la Rétine (CFSR)

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques (1). Pendant longtemps, le seul traitement de l'OMD, outre l'équilibration des facteurs systémiques, était la photocoagulation au laser. En 2012, le ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Bâle, Suisse), a obtenu une AMM pour le traitement de l'OMD associé à une baisse de la vue significative, et est, depuis cette date, devenu le traitement de première intention dans cette indication. En 2013 et 2015, trois autres traitements ont obtenu une AMM pour le traitement de l'OMD, l'implant d'acétonide de fluocinolone (Iluvien®, Alimera Sciences, Inc, Alpharetta, GA, USA), l'aflibercept (Eylea®, Bayer, Leverkusen, Allemagne), et l'implant de dexamétasone (Ozurdex, Allergan Inc, Irvine, California)®. L'objet de ces recommandations est de proposer un schéma thérapeutique pour l'OMD, applicable lorsque ces remboursements seront obtenus.

### ARSENAL THERAPEUTIQUE

L'arsenal thérapeutique de l'OMD comprend, en 2015, l'équilibre des facteurs systémiques, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes (IVT) d'anti Vascular Endothelial Growth Factors (VEGFs) et de corticoïdes, la vitrectomie.

#### 1/ L'équilibre des facteurs systémiques

Les facteurs de risque majeurs de l'OMD sont la durée d'évolution du diabète, la qualité du contrôle glycémique et l'hypertension artérielle (2). Le rôle central du contrôle glycémique et tensionnel a été confirmé dès les années 1990 par de grandes études d'intervention comme le *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) aux Etats-Unis et la *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), qui ont montré que l'équilibre de ces facteurs permettait de réduire l'incidence de l'OMD (3-5). D'autres facteurs jouent un rôle probablement plus modeste, tel que la dyslipidémie (notamment une élévation du cholestérol plasmatique), la néphropathie, l'anémie, l'apnée du sommeil, les glitazones et la grossesse (2). Le bilan de ces facteurs, et leur équilibration est essentiel dans le traitement de l'OMD.

#### 2/ La photocoagulation au laser.

Le traitement par laser a été pendant de nombreuses années le seul traitement disponible pour l'OMD, et est longtemps resté le traitement de référence de l'OMD. L'étude de l'ETDRS avait montré que le laser permettait de réduire de 50% la baisse d'acuité visuelle à 3 ans des yeux présentant un OMD « cliniquement significatif », c'est à dire menaçant ou atteignant le

centre de la macula . Une amélioration de l'acuité visuelle était rarement observée et environ 15% des yeux à 3 ans continuaient à perdre de la vision malgré le traitement par laser (5). Récemment, le DRCR.Net a montré des résultats plus favorables du laser que ceux de l'ETDRS, puisque environ 25% des yeux traités par laser ont présenté un gain de 2 lignes ou plus après 2 ans de suivi, mais l'effet bénéfique du traitement par laser est retardé et n'apparaît que plusieurs mois après le traitement (6-8). Néanmoins, d'une part la distinction entre laser focal et laser en grille maculaire n'a pas été faite dans ces études, d'autre part la réalisation du laser en grille n'est pas standardisée entre les études, rendant difficile toute conclusion formelle.

L'association de la photocoagulation au laser au traitement par anti-VEGFs n'a pas démontré d'effet supérieur par rapport au traitement par anti-VEGFs seul (10). Dans le DRCR.Net, les yeux traités par ranibizumab ont obtenu un gain d'acuité visuelle moindre que ceux traités par ranibizumab associé à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (*la grande majorité de ce groupe de patients n'a pas reçu de traitement de laser*) (8,9). Le seul bénéfice retrouvé dans cette étude à l'adjonction d'un traitement par laser immédiat est la diminution du nombre d'IVT avec une différence du nombre médian d'IVT de 4 IVT en moins en faveur du traitement avec laser immédiat, à 5 ans (11).

A la différence des lasers conventionnels émettant un faisceau laser en continu, les lasers micropulse (le plus souvent laser diode infra-rouge à 810nm) délivrent des durées de pulse courtes (de l'ordre de la milliseconde ou de la microseconde) regroupées dans une enveloppe de tir. Plusieurs études, dont une méta-analyse réalisée sur 4 études, ont suggéré que ce type de laser était aussi efficace que le laser conventionnel avec un meilleur profil de tolérance locale (12).

Enfin, des complications du traitement par laser ont été décrites : scotomes paracentraux, impacts fovéolaires accidentels, néovascularisation choroïdienne développée à partir d'une cicatrice de photocoagulation, extension progressive des cicatrices de photocoagulation au pôle postérieur et en l'occurrence au niveau de la fovéola, entraînant une baisse d'acuité visuelle sévère.

### **3/ La vitrectomie**

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique anatomique et fonctionnel de la vitrectomie en cas d'OMD associée à une traction vitréo-maculaire avérée, ou à une membrane épimaculaire épaisse et rétractile (13). En l'absence de traction, les résultats de la vitrectomie ne sont pas probants. Plusieurs études randomisées ont été réalisées, utilisant des protocoles de traitement variables. Mais les résultats sont discordants. Une méta analyse récente sur l'effet de la vitrectomie sur l'OMD a conclu ainsi (13): « *Il y a peu de preuve en faveur d'une intervention chirurgicale pour œdème maculaire diabétique en l'absence de membrane épirétinienne ou de traction vitréo-maculaire. Bien que l'effet de la vitrectomie semble supérieur à celui du laser sur la structure de la rétine à 6 mois, il n'y a plus de bénéfice prouvé à 12 mois. De plus, il n'y a aucune preuve suggérant une supériorité de la vitrectomie sur le laser en termes de résultats visuels.* »

### **4/ Les anti-VEGFs**

Deux anti-VEGFs ont une AMM pour le traitement de l'OMD atteignant la région centrale, associé à une baisse de l'acuité visuelle, le ranibizumab et l'aflibercept.

– L'efficacité du ranibizumab a été démontrée dans plusieurs études randomisées, notamment les études RESTORE, DRCR.Net, et les études RISE and RIDE (8-10, 14). Dans les études RESTORE et du DRCR.Net, le ranibizumab (0,5 mg) en monothérapie (RESTORE) ou en

association à un traitement par laser différé d'au moins 6 mois (DRCR.Net) a été comparé à l'association de ranibizumab (0,5 mg) et de laser immédiat, versus un traitement par laser seul (8-10). Ces études ont montré une supériorité des bras avec ranibizumab par rapport au laser, avec un gain moyen de + 7,9 et 7,1 lettres à un an dans RESTORE, + 9 lettres à un an dans le DRCR.Net, versus un gain de 2,3 lettres (RESTORE) et de 4 lettres (DRCR.Net) pour les patients traités par laser seul, un résultat statistiquement significatif. Ce résultat a été obtenu avec un nombre moyen de 7,4 injections dans RESTORE et 8 à 9 injections dans le DRCR.Net pendant la première année ; il s'est maintenu au cours de la deuxième et troisième année dans les deux études avec un besoin décroissant d'injections. A 5 ans, dans l'étude du DRCR.Net, plus de 50% des patients traités par ranibizumab n'avaient plus besoin d'injections (11).

Les études RISE et RIDE ont comparé deux doses de ranibizumab en monothérapie (0,3 et 0,5 mg) en injections mensuelles au traitement par laser (14). Les deux groupes de patients traités par ranibizumab ont obtenu un gain moyen de 11 lettres à 24 mois, sans différence entre les 2 doses, significativement supérieur au gain obtenu par le laser.

Dans toutes les études, la tolérance au ranibizumab a été bonne, notamment sans d'excès d'accidents cardio-vasculaires.

Ces études ont montré également qu'un délai à l'initiation du traitement par ranibizumab s'accompagnait d'une moindre amélioration de l'acuité visuelle : dans les études RESTORE, RISE et RIDE, l'instauration d'un traitement par ranibizumab chez les patients initialement traités par laser, respectivement une et deux années après le début des études, a permis une amélioration de l'acuité visuelle chez ces patients, mais inférieure à celle des patients traités par ranibizumab dès le début de l'étude (15,16).

Enfin, l'étude RETAIN a évalué un schéma thérapeutique « Treat and Extend », après avoir atteint la phase de stabilisation de l'acuité visuelle : les patients ont été traités par injections intravitréennes avec des intervalles progressivement croissants (17). Ce schéma thérapeutique a été comparé à un schéma PRN, avec des résultats fonctionnels comparables.

Enfin, il a été montré un ralentissement de la progression de la RD chez les patients traités par ranibizumab pour leur œdème maculaire diabétique (18).

- A la suite de l'étude RESTORE, le ranibizumab (Lucentis®), a obtenu une AMM européenne en 2012, révisée en 2014. D'après cette AMM, le Lucentis® est indiqué en cas d'OMD atteignant la région centrale, associée à une baisse de l'acuité visuelle significative. Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu.
- Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques
- Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, le Lucentis® devra être arrêté.

- L'affibercept.

L'efficacité de l'affibercept pour l'OMD a été démontrée par les études VIVID et VISTA (19). Dans ces études, deux schémas thérapeutiques (injections intravitréennes mensuelles de 2 mg d'affibercept, ou série de 5 injections mensuelles suivies d'une injection de 2 mg tous les 2 mois) ont été comparées au traitement par laser : les deux groupes de patients traités par affibercept ont eu une amélioration rapide de l'acuité visuelle avec un gain moyen de 10 à 11 lettres à un an, significativement supérieur au gain obtenu avec le laser. Ce résultat s'est maintenu au cours de la deuxième année. Aucune différence n'a été observée entre les 2

schémas thérapeutiques. Une moindre progression de la RD a été observée chez les patients traités par aflibercept.

L'aflibercept (Eylea®) a obtenu en 2015 une AMM dans le traitement de l'OMD :

- Indiqué pour la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD
- La dose recommandée d'Eyléa® est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres.
- A l'instauration du traitement, Eyléa® est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.
- Après les 12 premiers mois de traitement par Eyléa®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

Le DRCCR.Net a comparé l'efficacité de 3 anti-VEGFs, le ranibizumab 0,3 mg, l'aflibercept 2 mg, et le bevacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique dans une étude dénommée protocole T (20). Globalement, une efficacité clinique équivalente a été obtenue pour les 3 traitements. Mais, des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 20/40, l'efficacité des trois traitements était identique. En revanche, lorsque l'acuité visuelle était inférieure à 0,5, l'aflibercept était plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou que le bevacizumab (+19, +14, et +12 lettres respectivement à un an).

#### **4/ Les corticoïdes**

Deux corticoïdes ont une AMM pour le traitement de l'OMD : l'Ozurdex® (implant de dexaméthasone biodégradable) et l'Iluvien® (acétonide de fluocinolone).

L'Iluvien® est un implant non biodégradable de 190 µg d'acétonide de fluocinolone, injecté dans la cavité vitréenne à l'aide d'une aiguille 25G. Il permet la délivrance progressive de la fluocinolone sur une durée de 36 mois. Les études randomisées FAME A et B ont démontré l'efficacité de ce traitement par rapport à un placebo pour améliorer l'acuité visuelle chez des patients atteints d'OMD réfractaire au laser (21). Une sous-analyse a montré un bénéfice visuel plus important chez les patients rapportant une durée d'OMD supérieure à 3 ans.

Des effets secondaires ont été rapportés. Presque tous les patients phaqes ont développé une cataracte à 3 ans. L'incidence d'une augmentation de la PIO (37,1% et 45,5%, pour les faible et haute doses respectivement), le besoin d'un traitement hypotonisant (38,4% et 47,3%, respectivement), la nécessité d'une chirurgie filtrante (4,8% et 8,1%, respectivement), et une trabéculoplastie (1,3% et 2,5%, respectivement) ont été supérieurs dans les 2 groupes traités par fluocinolone par rapport au groupe placebo.

L'Iluvien® a une AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante.

L'Ozurdex® est un implant biodégradable, contenant 700 µg de dexaméthasone, à libération progressive. Sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois.

L'étude MEAD, comprenant deux essais multicentriques, randomisés, de phase III, et de design similaire a évalué l'efficacité et la tolérance d'un implant intravitréen comprenant deux doses de dexaméthasone pour traiter l'OMD, soit 0,7 mg de dexaméthasone (DEX 0,7), soit 0,35 mg de dexaméthasone (DEX 0,35), par rapport à un groupe placebo (22). Le pourcentage de patients présentant une augmentation de l'acuité visuelle de 3 lignes ou plus à 3 ans a été significativement plus important avec DEX 0,7 (22%) et DEX 0,35 (18.4%) que dans le groupe contrôle (12%, p≤ 0,018). Le taux de cataracte a été de 67,9% et de 64,1% pour DEX

0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement. Une augmentation de la PIO  $\geq$  10 mmHg a été observée dans 27,7% et 24,8% des yeux traités par DEX 0,7 mg et DEX 0,35 mg respectivement, et un patient dans chaque groupe ayant reçu de la dexaméthasone a eu besoin d'une chirurgie filtrante pour le glaucome.

L'Ozurdex® a obtenu une AMM pour l'OMD. Il est indiqué chez les patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un œdème maculaire diabétique pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, chez les pseudophaques, et chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

## RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

### 1. Quand traiter l'OMD ?

- **En l'absence de baisse de l'acuité visuelle** : la prévention primaire par l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable (notamment équilibre glycémique et de la pression artérielle). Outre l'équilibration des facteurs systémiques, le seul traitement recommandé lorsque l'acuité visuelle est normale, est le traitement par laser, indiqué en cas d'OMD modéré
- **S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative** :
  - S'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par injections intravitréennes, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD
  - Sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise en route du traitement par injections étant délétère.

### 2. Comment traiter ?

#### **En l'absence de baisse d'acuité visuelle significative :**

Outre l'équilibre des facteurs systémiques, le seul traitement à envisager est le **laser**

- OM sans atteinte centrale : le traitement par laser est indiqué en cas d'OM modéré. Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée, et à distance prudente du centre de la macula. Seules les lésions (notamment les microanévrismes) situées à plus de 750 à 1000 microns du centre de la macula seront traitées. L'application d'impacts de laser plus proches du centre de la macula, n'est pas recommandée.
- OM sévère (avec atteinte centrale) : si l'OMD est surtout secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes, un traitement par laser peut être réalisé, en respectant les précautions énoncées ci dessus. Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

***En cas de baisse d'acuité visuelle significative due à un OMD sévère (c'est à dire avec atteinte centrale) :***

- Une **vitrectomie** peut être proposée en cas d'OMD tractionnel : c'est à dire s'il existe une traction vitréo-maculaire évidente en OCT, ou une membrane épimaculaire épaisse
- S'il existe un doute sur l'existence d'une traction, une vitrectomie pourra être proposée devant l'échec des traitements par injections intravitréennes.
- En l'absence de traction, un **traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention**. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.

**Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab et aflibercept) ou l'implant de dexaméthasone.**

**Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle,**

- D'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère, et à fortiori une rubéose irienne
- en l'absence de contre indications aux anti-VEGFs : antécédents cardio-vasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois théoriquement), grossesse
- mais, à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année
- ce traitement sera proposé également en cas de contre-indications à l'Ozurdex®

**Le choix entre les 2 anti-VEGFs disponibles, Lucentis® et Eyléa® sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe.**

**Le traitement par injections intravitréenne d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM**

- chez le patient pseudophaque
- chez le patient phaque, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant, ou ne souhaitant pas venir tous les mois), ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGFs. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte.
- ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose..).

**Un traitement par laser pourra être associé secondairement** au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périfovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées.

**En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement par une des autres molécules pourra être réalisé, en respectant les contre indications respectives.**

Enfin, le traitement par ILUVIEN® pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée, et n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous Ozurdex®.

### **3/ Schéma thérapeutique et de surveillance**

**Traitement par Lucentis®** : il sera réalisé selon le schéma suivant

- traitement d'induction par 3 à 4 injections mensuelles
- s'il existe une amélioration de l'acuité visuelle et/ou une diminution de l'épaisseur maculaire à l'issue de cette phase, le traitement sera poursuivi mensuellement jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale ainsi que la réduction maximale de l'épaississement rétinien maculaire soient atteints, c'est à dire jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de modification de l'acuité visuelle et de l'épaisseur maculaire centrale pendant trois évaluations mensuelles successives.
- Après cette phase, deux stratégies sont possibles : soit suivi mensuel (ProReNata, PRN), et reprise des injections en cas de diminution de l'acuité visuelle et /ou augmentation de l'épaisseur maculaire, soit stratégie « Treat and extend » comprenant des injections fixes réalisées avec des intervalles croissants et une reprise des injections plus fréquentes en cas de récurrence de l'OMD.
- Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par Lucentis® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

**Traitement par Eyléa®** : il sera réalisé selon le schéma fixe de l'AMM. A l'instauration du traitement, Eyléa® est injecté une fois par mois pendant 5 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. L'AMM d'Eylea® indique qu'il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections durant la première année. Il est recommandé néanmoins de s'assurer d'une réponse fonctionnelle et/ou anatomique au traitement après 3 à 4 injections.

Ultérieurement, il peut être utile en fonction du contexte clinique de réaliser, un bilan fonctionnel et morphologique supplémentaire entre les injections.

Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la phase d'induction, le traitement par Eyléa® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eyléa®, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

**Traitement par Ozurdex®** : après la première injection, des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé dans les 15 jours suivant l'injection, uniquement après la 1<sup>ère</sup> injection. Ultérieurement, des contrôles plus espacés seront possibles. Si aucun gain d'acuité visuelle et aucune réduction de l'épaisseur maculaire ne sont observés après la première injection, ou si une hypertonie oculaire sévère non contrôlable survient, le traitement par Ozurdex® sera interrompu, et un traitement utilisant une autre molécule pourra être entrepris.

**Traitement par Iluvien®** : des visites de contrôle à 1, 2 et 4 mois sont recommandées pour contrôler l'efficacité du traitement et surveiller la tension oculaire. En cas d'hypertonie oculaire > 21 mmHg à l'initiation du traitement, un contrôle supplémentaire est recommandé au septième jour. Le contrôle de la pression oculaire sera poursuivi ultérieurement tous les trois mois.

#### 4/ Cas particuliers

- Grossesse : un OMD peut survenir au cours de la grossesse, lors de l'aggravation de la RD. Celle-ci peut survenir, en fin de deuxième trimestre de grossesse, notamment lorsque la grossesse n'a pas été programmée et qu'une équilibration rapide de la glycémie a été nécessaire. Il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui-ci disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGFs doivent être évités pendant la grossesse.
- Rétinopathie diabétique floride et OMD : la RD floride est une forme rare mais grave de RD survenant chez le sujet jeune diabétique, remarquable par son évolutivité très rapide. Elle se caractérise par une ischémie rétinienne sévère, pouvant se compliquer très rapidement de néovascularisation, pouvant même atteindre le pôle postérieur. Une photocoagulation panrétinienne (PPR) rapide est indiquée dans ces formes graves de RD floride. La présence d'un OMD est habituelle en cas d'aggravation rapide de la RD. Cet OMD est principalement lié à l'ischémie rétinienne sévère et donc probablement au taux élevé de facteurs de croissance dans la cavité vitréenne. Si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD, même si l'injection d'anti-VEGFs permet de réaliser plus lentement et donc avec moins de risque la PPR. Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement de choix est le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs. En cas de fibrose associée à la néovascularisation, on sera vigilant sur le risque de rétraction de la fibrose induite par les anti-VEGFs.
- La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD pré-existant. L'aggravation survient en général environ 6 semaines après la chirurgie. En cas d'OMD pré-existant atteignant la région centrale, un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs ou par Ozurdex® sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en post opératoire. En cas d'apparition d'un OMD atteignant la région centrale après la chirurgie, le traitement de choix est l'Ozurdex® en l'absence de contre-indications, du fait de la composante inflammatoire.
- Oeil vitrectomisé : du fait de l'absence de gel vitréen, une clairance plus rapide des produits injectés dans le vitré peut être observée. Avec l'implant de dexaméthasone, les études ont montré des concentrations vitréennes de dexaméthasone équivalentes



dans les yeux vitrectomisés et non vitrectomisés (23). Peu de données sont disponibles concernant les anti-VEGFs.

### Facteurs influençant le choix des traitements

Outre le contrôle des facteurs systémiques, le choix du traitement dépendra :

- de l'acuité visuelle et de la gêne fonctionnelle ressentie par le patient, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment du besoin de conduire
- du type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...)
- de la présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD
- de la sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne
- de l'état du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaquie, implant à fixation irienne, aphaquie
- de la pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome
- de la possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient
- de l'existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)

	SURVEILLANCE	LASER	ANTI-VEGFs	OZURDEX®
<b>Pas de baisse visuelle</b>				
OM modéré		+		
OM sévère, microanévrismes loin du centre		+		
OM sévère, microanévrismes peu nombreux ou près du centre	+			
<b>Baisse visuelle significative</b>				
Absence de cataracte			+	+/-
Pseudophaquie			+	+
Suivi mensuel non possible				+
Glaucome évolué ou non contrôlé			+	
Ischémie rétinienne sévère			+	
ATCD cardio-vasculaires récents				+
Grossesse	+			
Pré et Post chirurgie de la cataracte			+/-	+
ATCD oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)			+	
Œil vitrectomisé			+/-	+

### Principaux facteurs influençant le choix du traitement de première intention d'un OMD

#### Conflit d'intérêt :

Pascale Massin :consultant ou investigateur clinique ou orateur pour les laboratoires Alimera, Allergan, Bayer, Novartis

Stéphanie Baillif : investigateur clinique ou orateur ou consultant pour Alcon, Allergan, Bayer, Novartis

Franck Fajnkuchen: consultant Allergan , Bayer, Novartis

Laurent Kodjikian : consultant ou investigateur clinique ou orateur pour les laboratoires Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis, Théa

Catherine Creuzot : consultant ou investigateur clinique ou orateur pour les laboratoires Alcon, Allergan, Bayer, Bausch &Lomb, Novartis, Théa

## REFERENCES

1. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*. 2003;26:2653-64.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556-64.
3. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*. 1998;352:837-853.
5. UK prospective diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713
6. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009 Mar;127(3):245-51.
8. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-77.e35.
9. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):609-14.
10. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
11. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):375-81.
12. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices*. 2012 Mar;9(2):189-

97.

13. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014 ;49:188-195
14. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al, RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789–801.
15. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al, RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22.
16. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, et al; RESTORE Extension Study Group. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1045-53.
17. Fajnkuchen F, Prünke C, Massin P. Efficacité et tolérance du traitement par ranibizumab administré selon un protocole treat-and-extend versus pro re nata pour une baisse d'acuité visuelle due à un oedème maculaire diabétique: étude RETAIN. Communication orale à la Société Française d'Ophtalmologie, mai 2013, Paris .
18. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):367-74.
19. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247–54.
20. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193-203.
21. 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(10):2125–213
22. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014 Oct;121(10):1904-14
23. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31(5):915–923.