

Place de l'implant de dexaméthasone dans la prise en charge de l'œdème maculaire du diabétique en 2014

RÉSUMÉ : L'œdème maculaire est la principale cause de malvoyance chez les patients diabétiques. Sa prise en charge thérapeutique repose en premier lieu sur le contrôle des facteurs systémiques. Chez un certain nombre de patients cependant, un traitement ophtalmologique associé est nécessaire. À ce jour, le ranibizumab, administré en intravitréen, demeure le seul traitement pharmacologique à avoir l'AMM et le remboursement dans cette indication, mais d'autres molécules arrivent sur le marché. Parmi celles-ci, les corticoïdes à libération prolongée semblent constituer une alternative de choix car ils ciblent les différents mécanismes physiopathogéniques de l'OM diabétique et non exclusivement la voie du VEGF.

L'implant de dexaméthasone, utilisé depuis de nombreuses années dans les occlusions veineuses et les uvéites non infectieuses, semble offrir une efficacité comparable à celle du ranibizumab en termes de gain d'acuité visuelle et permet une réduction significative de l'épaisseur rétinienne. Le nombre d'injections nécessaires pour atteindre ce résultat est moindre qu'avec le ranibizumab, autorisant donc un suivi moins strict, même si un contrôle régulier de la pression oculaire reste recommandé.



→ M.-N. DELYFER
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Pellegrin, CHU BORDEAUX.

L' apparition d'un œdème maculaire (OM) au cours de l'évolution de la maladie diabétique est fréquente, surtout chez les diabétiques de type 2. La prise en charge thérapeutique actuelle associe le contrôle des facteurs généraux (glycémie, hypertension artérielle, apnées du sommeil, facteurs de risque vasculaires) à un traitement ophtalmologique si l'équilibre des paramètres systémiques est insuffisant. La photocoagulation laser focale et/ou en grille, longtemps réalisée en première intention, est actuellement souvent supplantée par les traitements pharmacologiques administrés par voie intravitréenne. Les anti-VEGF ont en effet démontré une efficacité certaine dans

l'OM diabétique, au prix d'un suivi mensuel et d'injections répétées [1, 2].

Fin 2014, en France, seul le ranibizumab a l'AMM et le remboursement pour le traitement en première intention de l'OM diabétique. Les corticoïdes, administrés en intravitréen, constituent une alternative intéressante aux anti-VEGF par leur mode d'action et leur durée d'efficacité [3, 4]. L'acétate de fluocinolone a obtenu l'AMM en deuxième intention dans le traitement de l'OM chronique, mais il n'est toujours pas disponible en France. L'implant de dexaméthasone, déjà utilisé dans les occlusions veineuses et les uvéites, vient d'obtenir l'AMM européenne pour le traitement de l'OM du diabétique.

Bases physiopathogéniques de l'œdème maculaire diabétique

La physiopathogénie de l'œdème maculaire diabétique est complexe et d'origine multifactorielle. L'œdème maculaire diabétique est secondaire à la rupture de la barrière hématorétinienne (BHR). La BHR interne est constituée par les cellules endothéliales des vaisseaux rétinien reliées entre elles par des jonctions serrées qui permettent, en conditions physiologiques, de filtrer le passage des éléments du flux sanguin circulant vers le tissu neurosensoriel. Les cellules endothéliales reposent sur une membrane basale et sont entourées par des péricytes qui régulent la multiplication de ces cellules endothéliales. La BHR externe repose, quant à elle, sur des jonctions serrées au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien isolant la rétine du flux sanguin de la chorio-capillaire.

Chez le diabétique, l'hyperglycémie chronique induit la formation de produits avancés de glycation (AGE), un stress oxydatif par accumulation de radicaux libres et l'activation de la protéine kinase C. Ces modifications métaboliques vont altérer la BHR rétinienne par le biais de cytokines pro-inflammatoires favorisant la leucostase (interleukines 6 et 8, MCP-1, ICAM-1, IP-10...) et de cytokines pro-angiogéniques (notamment le VEGF, mais aussi le PDGF-AA). De la libération de ces cytokines vont résulter : une altération des cellules endothéliales, une altération des jonctions serrées, une hypoxie cellulaire, une perte des péricytes, une augmentation du transport vésiculaire avec, finalement, pour conséquence une hyperperméabilité au niveau des capillaires rétinien et de l'épithélium pigmentaire. La rupture de la BHR sur ses versants interne et externe aboutit ainsi à une extravasation passive et non sélective d'éléments du flux sanguin circulant dans le tissu rétinien

dépassant les possibilités endogènes de réabsorption.

Intérêt des corticoïdes dans l'OM diabétique

L'avantage théorique des corticoïdes dans la prise en charge thérapeutique de l'OM diabétique vient de leur action cumulée, contrairement aux anti-VEGF, sur les différents mécanismes de l'OM diabétique chronique. Outre leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-œdémateuses, ils ont en effet une activité anti-apoptotique et anti-angiogénique [5, 6]. Une étude interventionnelle prospective, réalisée en 2011, a ainsi démontré que l'administration intravitréenne de corticoïdes (triamcinolone) chez des patients présentant un OM diabétique permet de diminuer les concentrations dans l'humeur aqueuse des différentes cytokines impliquées dans la pathogénie de l'OM diabétique (IL6, IP-10, MCP-1, PDGF-AA et VEGF), alors que l'injection du bévacicumab ne modifie que la concentration en VEGF (de manière cependant plus importante que la triamcinolone) [7]. De fait, plusieurs corticoïdes sous des différentes formes ont été proposés dans le traitement de l'OM diabétique : la triamcinolone, la fluocinolone et la dexaméthasone.

La triamcinolone, utilisée hors AMM, a montré une certaine efficacité dans le traitement de l'OM diabétique mais moindre, à 3 ans, que le traitement laser et avec des effets secondaires non négligeables (hypertonie dans un tiers des cas et 83 % de cataracte à 3 ans) [8].

Deux implants de fluocinolone ont été étudiés :

- le premier implant, suturé chirurgicalement à la paroi oculaire, a démontré une certaine efficacité sur l'acuité visuelle (30 % de gain d'acuité visuelle à 3 ans comparé à 20 % dans le groupe contrôle), mais a été abandonné dans

cette indication en raison d'un taux élevé d'effets secondaires lors de l'essai de phase III (33 % de chirurgie pour hypertonie non contrôlée à 4 ans et 91 % de chirurgie de la cataracte) et des risques associés au geste chirurgical lui-même [9] ;

- un autre implant de fluocinolone, non suturé, injectable en intravitréen, a démontré une efficacité comparable : 28,7 % de gain de 15 lettres d'acuité visuelle ETDRS à 3 ans contre 18,9 % dans le groupe contrôle, avec une tolérance acceptable (4,8 % de chirurgie filtrante et de 80 % de chirurgie de la cataracte) [3]. Le bénéfice d'acuité visuelle était encore meilleur dans le sous-groupe de patients présentant un œdème maculaire ancien de plus de 3 ans à l'inclusion, avec un gain supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS chez 34 % des patients contre 13,4 % dans le groupe contrôle [3].

Compte tenu de son efficacité sur l'œdème maculaire chronique et de ses effets secondaires, l'implant injectable de fluocinolone a obtenu l'AMM en deuxième intention dans l'OM chronique. Les discussions sur le prix de cet implant de fluocinolone entre la firme pharmaceutique et les autorités n'ont pas abouti, retardant sa commercialisation en France contrairement à d'autres pays européens comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne.

OMD et implant de dexaméthasone retard

L'implant de dexaméthasone à libération prolongée est largement utilisé en France depuis 2011 dans l'OM des occlusions veineuses et des uvéites non infectieuses. Dans l'OM diabétique, plusieurs études réalisées sur quelques mois de suivi ont montré une efficacité de l'implant de dexaméthasone à 3 mois sur l'acuité visuelle, l'épaisseur rétinienne et la diffusion angiographique y compris chez les patients vitrectomisés.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

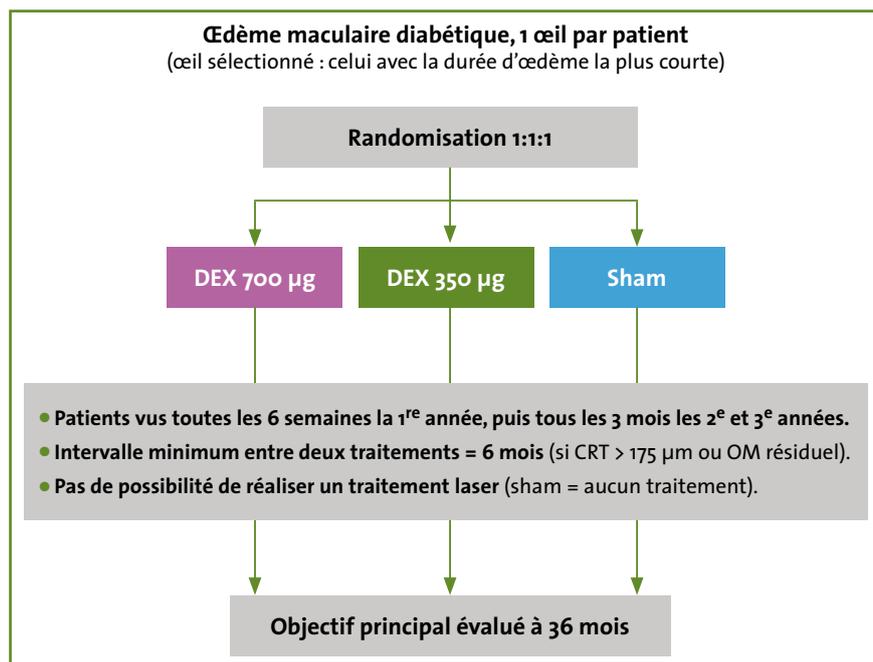


FIG. 1 : Schéma de l'étude MEAD. Les 1 048 patients inclus ont été randomisés dans trois groupes de taille équivalente et ont reçu soit un implant contenant 350 µg de dexaméthasone, soit un implant en contenant 700 µg, soit aucun traitement. Le suivi a duré 3 ans, et l'objectif principal a été évalué au bout de ces 3 années de suivi.

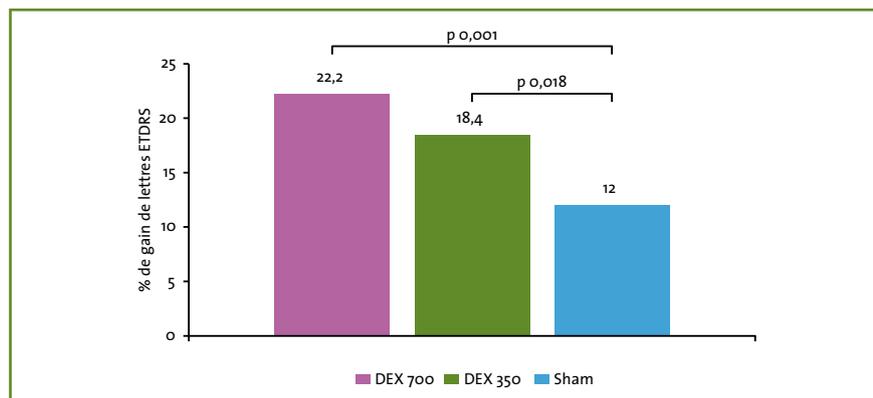


FIG. 2 : Évaluation de l'objectif principal à 3 ans : gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS dans les trois groupes. Un gain d'acuité visuelle significatif a été observé à 3 ans dans les groupes traités contre 12 % dans le groupe contrôle.

L'effet au-delà du 4^e mois est variable selon ces études [10-13].

L'étude en double insu, prospective, randomisée, multicentrique MEAD (*Macular Edema Assessment of Implantable Dexamethasone in Diabetes*) a étudié, dans l'OM diabétique, l'efficacité d'implants injectables

de dexaméthasone et leur tolérance sur 3 ans [4]. Deux dosages de dexaméthasone ont été évalués : un implant contenant 350 µg de dexaméthasone et un implant en contenant 700 µg (l'implant utilisé en France depuis 2011 et disponible en pharmacies est celui dosé à 700 µg). 1 048 patients diabétiques, âgés de 62,4 ans en moyenne

et présentant une acuité visuelle entre 1/10^e et 4/10^e, ont été inclus et randomisés en trois groupes : implant de 350 µg, implant de 700 µg et contrôle (aucun autre traitement n'était possible pendant toute la durée de l'étude et suivis pendant 3 ans (**fig. 1**). À l'inclusion, l'ancienneté moyenne de l'OM était évaluée à 24,9 mois et un quart des patients étaient pseudophaques. Un peu plus de 70 % des patients avaient déjà bénéficié d'un ou de plusieurs traitements au préalable (laser, triamcinolone, anti-VEGF). L'intervalle minimum entre deux traitements était de 6 mois. Un retraitement était indiqué en cas d'épaississement rétinien persistant. Les patients étaient suivis toutes les 6 semaines la première année puis tous les 3 mois les 2^e et 3^e années. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de gain d'acuité visuelle supérieur ou égal à 15 lettres ETDRS à 3 ans. Le gain d'acuité visuelle ainsi observé à 3 ans a été de 22,2 % dans le groupe traité contre 12 % dans le groupe contrôle ($p \leq 0,001$), sans différence significative observée entre les pseudophaques et les phaques (**fig. 2**) [4].

L'analyse de la courbe d'évolution de l'acuité visuelle sur les 3 ans de suivi montre cependant des fluctuations dans de l'acuité visuelle des patients traités par la dexaméthasone (**fig. 3A**) [4]. Après une efficacité rapide dans le mois suivant l'injection, l'acuité visuelle diminue progressivement jusqu'à 24 mois (pic de décompensation de la cataracte) et remonte au-delà au fur et à mesure que les patients sont opérés. Si on restreint l'analyse au seul groupe des patients pseudophaques à l'inclusion, on remarque, en revanche, une absence de décroissance de l'acuité visuelle à la fin de la première année et un maintien du gain d'acuité visuelle jusqu'au terme de l'étude (**fig. 3B**) [4]. La dexaméthasone est également efficace pour réduire de manière significative l'épaisseur rétinienne avec, à 3 ans, une diminution moyenne de 112 µm

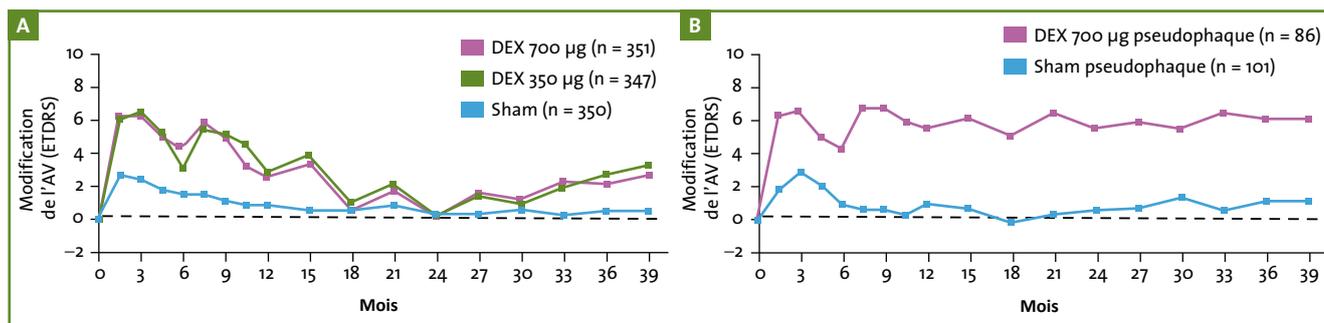


FIG. 3 : Évolution de l'acuité visuelle sur les 3 ans de suivi. **A.** Après une efficacité rapide dans le mois suivant l'injection, l'acuité visuelle diminue progressivement jusqu'à 24 mois (pic de décompensation de la cataracte) et remonte au-delà au fur et à mesure que les patients sont opérés. **B.** Si on restreint l'analyse au seul groupe des patients pseudophaques à l'inclusion, on remarque, en revanche, une absence de décroissance de l'acuité visuelle à la fin de la première année et un maintien du gain d'acuité visuelle jusqu'au terme de l'étude.

dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle ($p \leq 0,001$) (fig. 4) [4]. Le nombre d'injections nécessaires dans le groupe dexaméthasone 700 µg a été de 5 en moyenne sur 3 ans, avec de grandes disparités puisque 29 % des patients n'ont eu besoin que de 1 à 2 injections alors que 30 % ont eu besoin de 6 injections ou plus.

En termes de tolérance, 3/4 des patients étaient initialement phaques. 85 % d'entre eux présentaient une cataracte débutante à l'inclusion. Le délai entre le diagnostic de cataracte et la chirurgie (6 mois en moyenne) explique la durée de l'infléchissement de la courbe d'évolution de l'acuité visuelle chez les patients phaques avant l'amélioration de celle-ci après la chirurgie (fig. 3A). Le taux de chirurgie de la cataracte à 3 ans a été de 59,2 % contre 7,2 % dans le groupe contrôle. En ce qui concerne la pression intraoculaire, les données sont assez proches de celles observées dans l'étude GENEVA pour les occlusions veineuses [14]. La pression intraoculaire moyenne de toute la cohorte sur les 36 mois de suivi était de 21 mmHg. Chez certains patients, un pic d'hypertonie oculaire a été observé 2 mois après l'injection avant de diminuer. Ces pics d'hypertonie ont le plus souvent été transitoires et contrôlés par un traitement médical (30 % de collyres seuls). Le taux de trabéculéctomie lié au traitement a été très bas : 0,3 % (1 cas) dans

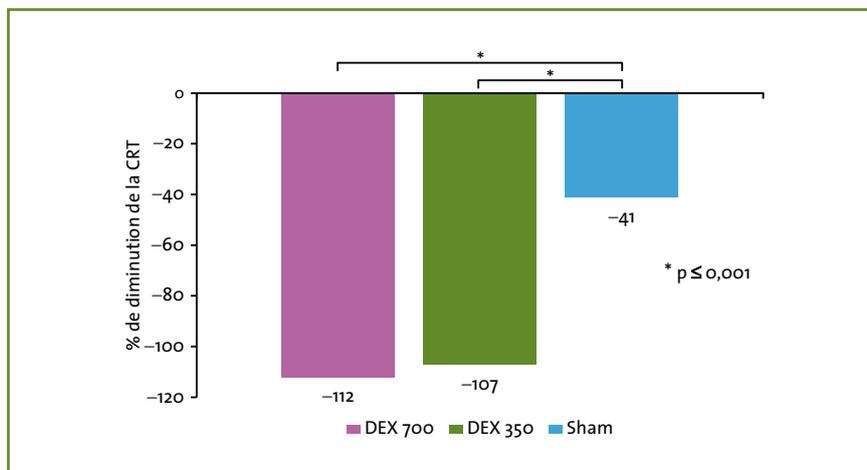


FIG. 4 : Diminution de l'épaisseur centrale rétinienne à 3 ans. La dexaméthasone est également efficace pour réduire de manière significative l'épaisseur rétinienne avec, à 3 ans, une diminution moyenne de 112 µm dans le groupe traité avec l'implant contenant 700 µg de dexaméthasone par rapport au groupe contrôle ($p \leq 0,001$).

chaque groupe recevant un implant de dexaméthasone (1 cas dans le groupe 350 µg et 1 cas dans le groupe à 700 µg). Il est cependant à noter que parmi les critères d'exclusion figuraient la neuropathie optique glaucomateuse, l'antécédent d'hypertonie sous corticoïdes et l'hypertonie non contrôlée. Sur un total de 2 928 injections réalisées sur 3 ans, d'autres rares complications ont été rapportées : deux décollements de rétine, deux endophtalmies (une imputable à l'injection, l'autre apparue au décours de la chirurgie de la cataracte), une luxation cristallinienne et une rétinite nécrosante ont été observés dans le groupe dexaméthasone 700 µg.

L'implant de dexaméthasone semble donc efficace dans l'OM diabétique à la fois sur l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne, avec une tolérance acceptable à 3 ans (0,3 % de trabéculéctomie et 59,2 % de chirurgie de la cataracte).

Place de l'implant de dexaméthasone retard dans la prise en charge thérapeutique de l'OMD en 2014 ?

Les anti-VEGF ont démontré une efficacité incontestable dans le traitement de l'OM diabétique [1, 2]. Le ranibizumab

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

ma est pour l'instant le seul à avoir l'AMM et le remboursement dans cette indication, mais l'aflibercept, qui a l'AMM dans cette indication, devrait également obtenir le remboursement prochainement dans l'OM diabétique. Leur action sur l'acuité visuelle est particulièrement notable alors qu'inconstante ou incomplète sur l'épaisseur rétinienne. Il existe cependant un certain nombre de patients "mauvais" ou "non répondeurs" aux anti-VEGF, des patients chez qui les anti-VEGF n'auront qu'une action très brève et donc insuffisante (patients vitrectomisés notamment), d'autres pour lesquels l'utilisation des anti-VEGF pourrait sembler à risque sur le plan général (antécédents cardiovasculaires très récents), ou encore des patients dans l'impossibilité de s'astreindre à un suivi mensuel.

Dans ces cas, l'utilisation des corticoïdes pourrait revêtir un grand intérêt (fig. 5). La place des différents implants cortisoniques dans cette indication reste cependant à définir. L'acétate de fluocinolone, de par son action particulièrement notable sur l'OM chronique de plus de 3 ans d'évolution et ses effets secondaires non négligeables (à 3 ans : 4,8 % de trabéculotomies, 80 % de chirurgies de la cataracte) [3], a obtenu une AMM en deuxième intention dans l'OM chronique, soit actuellement après échec ou impossibilité de continuer les anti-VEGF. En ce qui concerne l'implant de dexaméthasone, il est, contrairement à celui de fluocinolone, biodégradable et assez bien toléré (à 3 ans : 0,3 % de trabéculotomie et 59,2 % de chirurgies de la cataracte) [4]. Les patients traités par implants de dexaméthasone requièrent un nombre d'injections intravitréennes nettement inférieures (5 injections à 3 ans) que ceux traités par ranibizumab (approximativement 14 injections à 3 ans [13,5 à 14,2 selon les groupes]) pour obtenir une amélioration de l'acuité visuelle comparable à 3 ans [1, 4]. Anti-VEGF et dexaméthasone ont donc chacun des avantages et des inconvénients qu'il convient de mesurer afin de choisir la bonne option thérapeutique de première intention adaptée à chaque patient (tableau I). Seules de grandes études comparatives

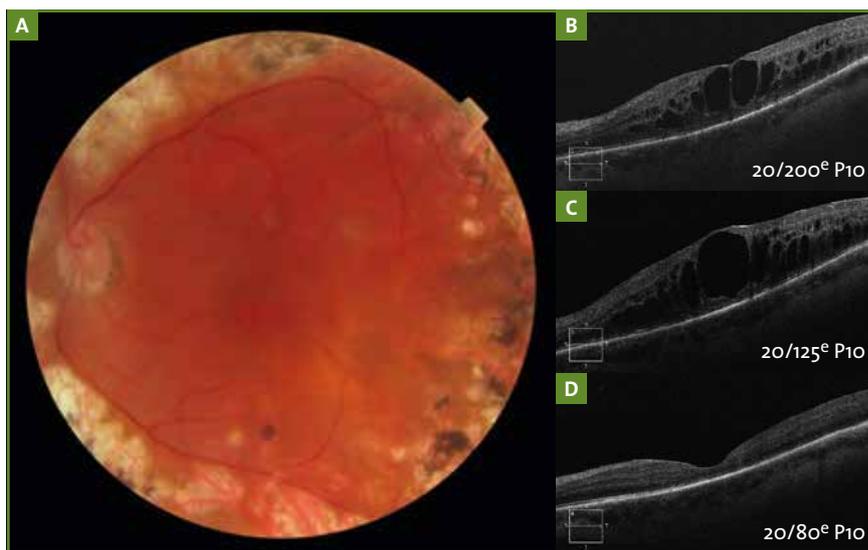


FIG. 5 : Cas clinique d'une patiente diabétique de 62 ans présentant un œdème maculaire diabétique résistant aux anti-VEGF. Il s'agit d'un OM chronique de type diffus persistant malgré une hémoglobine glyquée maintenue entre 6,4 et 6,8 % et une hypertension artérielle équilibrée. **A.** Rétinographie de l'œil gauche. **B.** Coupe OCT horizontale avant tout traitement intravitréen : épaissement rétinien et logettes intrarétiniennes. L'acuité visuelle est mesurée à 20/200^e P10. **C.** Coupe OCT horizontale après trois injections intravitréennes de ranibizumab, une phacoémulsification du cristallin et à nouveau trois injections de ranibizumab : l'aspect OCT demeure inchangé pendant tout le suivi. L'acuité visuelle est mesurée à 20/125^e P10. **D.** Coupe OCT horizontale 1 mois après l'injection de l'implant de dexaméthasone : l'épaisseur rétinienne a diminué de manière significative, les logettes ont disparu et l'entonnoir fovéolaire est réapparu. L'acuité visuelle est mesurée à 20/80^e P6.

		Ranibizumab [1]	Implant de dexaméthasone (700 µg) [4]	Implant de fluocinolone (0,2 µg/j) [9]
Efficacité à 3 ans (vs contrôle)	Gain d'acuité visuelle ≥ 15 lettres ETDRS	27,7 % ou 30,1 % (± laser) vs 21,6 %	22,2 % vs 12 %	28,7 % vs 18,9 %
	Nombre d'injections	14,2 ou 13,5 (± laser)	5	1
Tolérance à 3 ans (%)	Chirurgie de la cataracte	-	59,2 %	80 %
	Chirurgie filtrante	-	0,3 %	4,8 %

TABLEAU I : Efficacité et tolérance des différents traitements intravitréens. Les trois études pivotales – évaluant à 3 ans l'efficacité dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique et la tolérance du ranibizumab (RESTORE extension), de l'implant de dexaméthasone (MEAD) et de l'implant de fluocinolone (FAME) – n'ont pas suivi la même méthodologie notamment en termes de groupe contrôle. Seule l'étude MEAD a eu un groupe contrôle sans aucun traitement administré pendant toute la durée du suivi ; les patients des groupes contrôles des études RESTORE et FAME ont pu bénéficier d'un traitement.

randomisées avec un suivi prolongé sur plusieurs années permettront de comparer réellement les bénéfices de chacun de ces traitements sur l'acuité visuelle et l'épaisseur rétinienne, ainsi que leur tolérance.

Seules de grandes études comparatives

POINTS FORTS

- ⇒ Fin 2014, le seul traitement pharmacologique de l'OM diabétique administré par voie intravitréenne à avoir l'AMM en première intention et le remboursement demeure le ranibizumab. D'autres molécules ont obtenu l'AMM et sont en attente de prise en charge du remboursement : les implants de dexaméthasone et de fluocinolone. Un autre anti-VEGF, l'aflibercept devrait également bientôt être disponible.
- ⇒ L'implant de dexaméthasone est efficace dans le traitement de l'OM diabétique. Il agit rapidement et permet un gain d'acuité visuelle significatif à 3 ans, avec une moyenne de 5 injections intravitréennes.
- ⇒ Il est biodégradable.
- ⇒ Son principal effet secondaire est la progression de la cataracte qui reste cependant moins rapide qu'avec les autres corticostéroïdes (triamcinolone, fluocinolone).
- ⇒ L'effet de l'implant de dexaméthasone sur la pression intraoculaire est transitoire, sans effet cumulatif et répond dans la grande majorité des cas à un traitement purement médical.
- ⇒ L'implant de dexaméthasone semble particulièrement adapté dans le traitement de l'OM diabétique en première intention chez les patients vitrectomisés, pseudophaques, répondant mal ou insuffisamment au traitement bien conduit par anti-VEGF, ne pouvant se soumettre à un suivi mensuel strict ou ayant des antécédents cardiovasculaires sévères récents.

En attendant les résultats de ces larges études randomisées dont particulièrement ceux de l'étude MAGGIORE, sponsorisée par les laboratoires Allergan et qui compare le ranibizumab et l'implant de dexaméthasone dans le traitement de l'OM diabétique, l'étude BEVORDEX nous apporte les premiers éléments de réponses. L'étude BEVORDEX est le premier essai thérapeutique randomisé comparant de manière frontale l'efficacité ainsi que la tolérance, à 1 an, d'un anti-VEGF (bevacizumab) et de l'implant de dexaméthasone dans l'OM diabétique [15]. Il apparaît que, à 1 an, l'amélioration d'acuité visuelle est comparable entre les deux traitements avec un meilleur résultat anatomique et moins d'injections dans le groupe traité par la dexaméthasone (2,7 injections dans le groupe dexaméthasone contre 8,6 dans le groupe bevacizumab). En termes de tolérance, une majoration de la pro-

gression de la cataracte a été observée dans le groupe dexaméthasone et des hypertopies transitoires toutes contrôlées par un traitement médical ont été rapportées chez un quart des patients du groupe recevant le corticoïde. Les études randomisées à plus large échelle et avec un suivi plus prolongé devront confirmer et préciser ces premiers résultats. La publication des résultats de l'étude MAGGIORE serait prévue pour courant 2015.

Conclusion

L'implant de dexaméthasone est efficace dans le traitement de l'OM diabétique. Il agit rapidement et permet un gain d'acuité visuelle significatif à 3 ans, avec une moyenne de 5 injections intravitréennes. Il est biodégradable contrairement à l'implant de fluocinolone. Son principal impact secondaire

est la progression de la cataracte qui reste cependant moins rapide qu'avec les autres corticostéroïdes (triamcinolone, fluocinolone).

L'administration d'un implant de dexaméthasone nécessite malgré tout un monitoring régulier de la pression oculaire, mais son impact sur la pression intraoculaire est transitoire, sans effet cumulatif et répond dans la grande majorité des cas à un traitement purement médical.

La définition du "bon candidat" à l'injection de dexaméthasone reste à définir, mais il est probable que l'implant de dexaméthasone soit particulièrement adapté en première intention chez les patients vitrectomisés, pseudophaques, ne répondant pas ou insuffisamment au traitement par anti-VEGF, ne pouvant se soumettre à un suivi mensuel ou ayant des antécédents cardiovasculaires sévères récents.

Bibliographie

1. SCHMIDT-ERFURTH U, LANG GE, HOLZ FG *et al*. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*, 2014;121:1045-1053.
2. KOROBELNIK JF, DO DV, SCHMIDT-ERFURTH U *et al*. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2014 July 8. pii: S0161-6420(14)00426-6. doi: 10.1016/j.
3. CAMPOCHIARO PA, BROWN DM, PEARSON A *et al*. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2012;119:2125-2132.
4. BOYER DS, YOON YH, BELFORT R J *et al*. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, 2014 June 4.
5. NAUCK M, KARAKULAKIS G, PERRUCHOUD AP *et al*. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 1998;341:309-315.
6. NAUCK M, ROTH M, TAMM M *et al*. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997;16:398-406.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

7. SOHN HJ, HAN DH, KIM IT *et al.* Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2011;152:686-694.
8. BECK RW, EDWARDS AR, AIELLO LP *et al.* Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:245-251.
9. PEARSON PA, COMSTOCK TL, IP M *et al.* Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*, 2011;118:1580-1587.
10. 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.
11. BOYER DS, FABER D, GUPTA S *et al.* Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, 2011;31:915-923.
12. ZUCCHIATTI I, LATTANZIO R, QUERQUES G *et al.* Intravitreal dexamethasone implant in patients with persistent diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 2012;228:117-122.
13. 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.
14. HALLER JA, BANDELLO F, BELFORT R J *et al.* Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results. *Ophthalmology*, 2011;118:2453-2460.
15. GILLIES MC, LIM LL, CAMPAIN A *et al.* Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab versus Intravitreal Dexamethasone for Diabetic Macular Edema: The BEVORDEX Study. *Ophthalmology*, 2014 Aug. 21.

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