

## Revue générale

# Cinq questions capitales pour la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique

**RÉSUMÉ :** La prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (OMD) s'est enrichie ces derniers mois de plusieurs options thérapeutiques. Différents traitements injectables sont disponibles, différentes stratégies de traitement sont à notre disposition, et le traitement par laser continue à avoir dans certains cas une réelle légitimité. Un certain nombre de questions vont donc se poser à nous face à un patient diabétique : quel traitement de première intention prescrire, quand *switcher*, quand faut-il faire du laser, faut-il attendre avant de traiter, est-il justifié d'injecter intensivement au cours des premiers mois ?

Cet article se propose d'apporter des éléments de réponse à ces interrogations en s'appuyant sur les données récentes de la littérature, sur les recommandations de la Fédération France Macula et sur les enseignements tirés de notre pratique clinique.



**F. FAJNKUCHEN**  
Centre d'Imagerie et Laser, PARIS,  
Hôpital Avicenne, Bobigny, Paris XIII.

### Quel traitement de première intention en cas d'OMD central ?

En théorie, le traitement idéal de l'œdème maculaire diabétique a pour objectif de combiner la plus grande efficacité, le nombre minimum de visites (contrôles et traitements), le plus faible taux d'effets secondaires locaux et généraux et de recueillir l'adhésion du patient.

Dans cette optique, en présence d'un OMD central, existe-t-il des arguments pour privilégier une classe thérapeutique par rapport à une autre (anti-VEGF *versus* corticoïdes) ; et au sein d'une même classe, existe-t-il des arguments pour préférer un anti-VEGF à un autre ?

#### 1. Anti-VEGF *versus* corticoïdes

À ce jour, peu d'études ont comparé un des deux anti-VEGF ayant une AMM dans l'OMD (aflibercept ou ranibizumab) et l'implant de dexaméthasone.

L'étude MAGGIORE a comparé le ranibizumab à l'implant de dexaméthasone [1]. Au terme d'un an de traitement, on observe un gain d'acuité visuelle plus important dans le groupe ranibizumab (+7,6 lettres) que dans le groupe implant de dexaméthasone (+4,3 lettres), mais la différence n'est pas statistiquement significative, et de plus, dans le groupe corticoïde, le protocole ne prévoyait pas d'injections avant le 5<sup>e</sup> mois, ce qui a probablement mené à un sous-traitement de ce groupe de patients. D'autres études comparant anti-VEGF et implant de dexaméthasone, en particulier chez le pseudo-phaque, sont donc nécessaires pour évaluer si les deux classes thérapeutiques ont la même efficacité en termes de gain fonctionnel.

#### 2. Anti-VEGF : aflibercept *versus* ranibizumab

Le protocole T [2], étude conduite par le DRCR. net, a évalué s'il existe une

## Revue générale

différence d'efficacité entre les différents anti-VEGF. Cette étude a montré à un an que l'aflibercept autorisait un gain d'acuité visuelle supérieur au ranibizumab, lorsque l'acuité visuelle initiale était inférieure à 5/10. Cependant, cette différence n'était plus retrouvée à 2 ans où les deux molécules ont un gain d'acuité visuelle équivalent [3]. De plus, la transposition de ces résultats en Europe fait débat, car la molécule utilisée dans le protocole T est du ranibizumab à 0,3 mg et non à 0,5 mg, dose utilisée notamment en France. Est-ce que la différence entre les 2 molécules observée à un an aurait été observée avec du ranibizumab à 0,5 mg... la question reste débattue.

La Fédération France Macula a publié un consensus d'expert sur les molécules de première intention [4] : *“Le choix entre les 2 anti-VEGF disponibles, ranibizumab et aflibercept 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.”*

*“Les anti-VEGF sont utilisés en première intention d'autant plus qu'il existe une rétinopathie périphérique ischémique sévère, qu'il existe une contre-indication aux corticoïdes, que le patient peut être suivi mensuellement et qu'il n'y ait pas de contre indications aux anti-VEGF (antécédents cardio-vasculaires récents)”*.

*“L'implant de DXM peut être utilisé de première intention chez le pseudo-phaque, chez les patients présentant une contre-indication aux anti-VEGF, et chez le patient chez qui un traitement non corticoïde ne convient pas (impossibilité de venir à des visites mensuelles...). Le patient phaque, jeune, doit être prévenu du risque de cataracte. Il faut respecter les contre-indications (glaucome non contrôlé, herpès, toxoplasmose, aphaquie, iridotomie périphérique)”*.

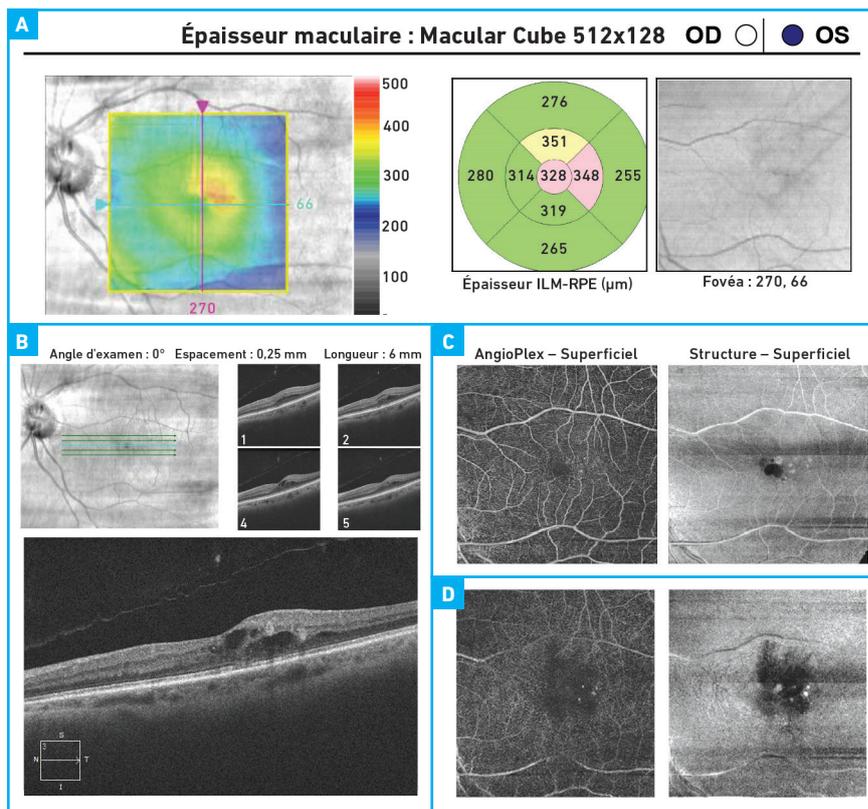
### ■ Quand réaliser un switch ?

La réalisation d'un *switch* peut se justifier par plusieurs raisons : une efficacité insuffisante, notamment sur le plan anatomique, avec absence de résolution de l'œdème, un rythme d'injections jugé trop fréquent... Cependant, actuellement il n'y a pas de consensus sur le meilleur temps pour réaliser le *switch*. Quand faut-il donc réaliser un *switch* ?

Après la phase initiale de traitement (une IVT de dexaméthasone, 3 à 5 IVT de ranibizumab ou d'aflibercept), si l'épaisseur rétinienne centrale augmente ou si elle ne diminue pas de plus de 10 % de la valeur initiale, il est alors pertinent de *switcher*. Dans ces cas, en l'absence de réponse anatomique, nous *switchons* vers une autre classe thérapeutique (**fig. 1 et 2**).

Le *switch* est également à discuter en cas de réponse anatomique partielle. En effet, lorsque l'œdème maculaire reste significatif, (et même si on constate une amélioration fonctionnelle), il est légitime de vouloir tenter d'assécher d'avantage l'œdème en changeant de traitement. Dans une série que nous avons réalisée à l'hôpital Avicenne, ont été suivis des patients qui avaient une réponse fonctionnelle non nulle sous ranibizumab ou implant de dexaméthasone (gain de + 4 lettres), mais qui présentaient une réponse anatomique jugée insuffisante. Après un *switch* vers l'aflibercept, on constate un gain supplémentaire de + 8 lettres avec conjointement une amélioration anatomique (Poster ARVO 2017, Baltimore).

Dans un article récent, Lee *et al.* soulignaient qu'en cas de réponse anatomo-



**Fig. 1 :** Patiente de 55 ans, diabétique de type 2 avec une BAV OG à 4/10. Il existe un OMD avec épaisseur rétinienne centrale à 328 microns (A), l'épaississement rétinien implique le centre et prédomine sur le versant temporal supérieur de la fovéa (B), l'OCT angiographie retrouve des microanévrismes au niveau des plexus superficiels (C) et profonds (D).

mique partielle sous un anti-VEGF, il peut être légitime de *switcher* d'un anti-VEGF vers un autre anti-VEGF [5]. À l'opposé, il valait mieux changer de classe thérapeutique, et passer vers un corticoïde, lorsque l'on ne constate pas de réponse anatomique sous anti-VEGF.

### ■ Quelle place pour le laser ?

Actuellement, compte-tenu de l'existence de traitements pharmacologiques pour traiter les OMD centraux, et de l'effet potentiellement délétère pour la fonction visuelle de faire des impacts à proximité de la fovéa, de nombreux spécialistes recommandent de ne pas faire de laser au sein d'une zone d'un diamètre papillaire centré sur la fovéa.

Mais le laser reste le traitement de première intention de tout œdème maculaire focal extra-central, menaçant la

## POINTS FORTS

- L'existence de différentes options thérapeutiques permet en cas de réponse insuffisante à un traitement d'envisager raisonnablement un *switch*.
- Le traitement par laser reste le traitement de première intention d'un œdème maculaire extra-central.
- Il convient de ne pas trop attendre avant de traiter un OMD central. En cas de grand déséquilibre des facteurs systémiques, le traitement peut être différé de 2 à 3 mois.
- Traiter intensivement au cours des 6 premiers mois est pertinent afin d'optimiser le gain d'acuité visuelle.

fonction visuelle, c'est-à-dire répondant à la définition d'un œdème maculaire cliniquement significatif telle que l'a caractérisé le groupe de l'ETDRS, et ceci quel que soit le niveau d'acuité visuelle.

On peut considérer qu'il reste légitime de proposer un traitement par laser en première intention, à :

- tout œdème focal ;
- dont une des limites est située à moins de 1000 microns du centre de la macula ;
- quelque soit le niveau d'acuité visuelle ;
- à condition que l'origine de l'œdème ne soit pas trop proche de la zone avasculaire centrale. On considère actuellement qu'il existe une zone "sanctuaire" correspondant à une surface papillaire centrée sur la macula où il ne faut pas faire d'impacts laser [6].

Ce type de traitement permet de faire régresser l'œdème focal et les exsudats dans 80 à 100 % des cas. Dans les œdèmes focaux, les lésions à l'origine de l'œdème sont le plus souvent extra-maculaires et ne posent pas de difficulté particulière à traiter. Le traitement sera réalisé avec une intensité modérée [4].

En cas d'OMD central, il convient de réaliser en première intention des IVT en monothérapie. Le laser ne doit être réalisé que secondairement et uniquement en cas de persistance, après 6 mois de

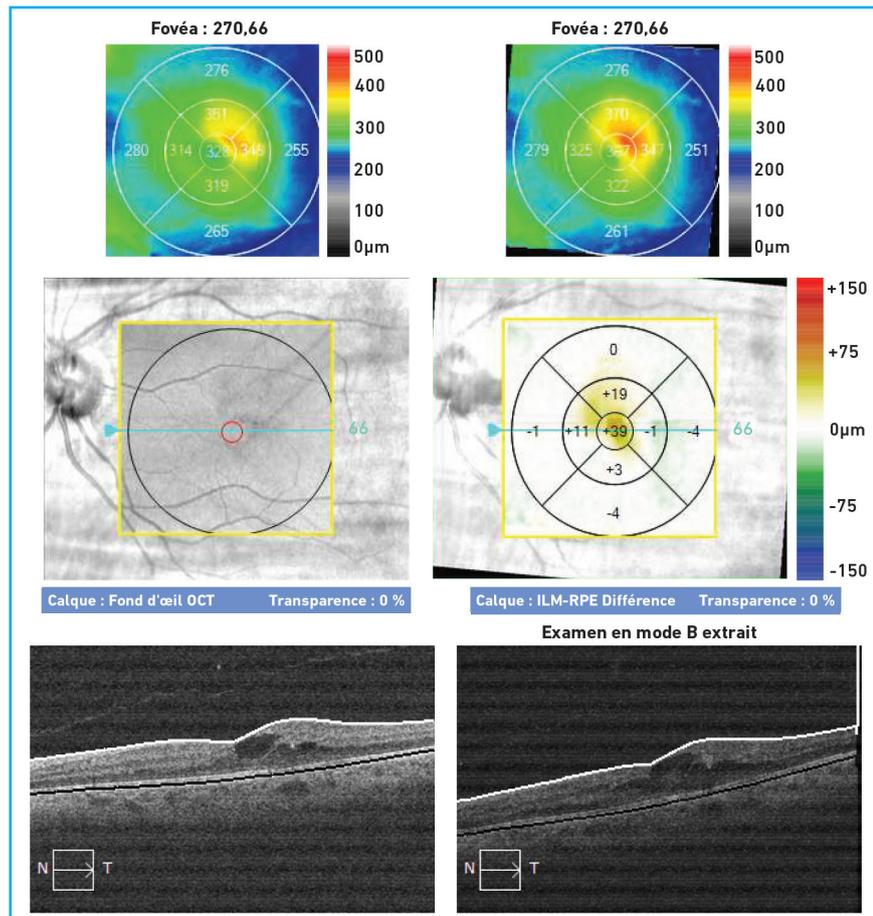


Fig. 2 : Après 4 IVT d'anti-VEGF, l'épaisseur rétinienne augmente, un *switch* vers un corticoïde injectable est décidé.

## I Revues générales

traitement par IVT, de zones résiduelles d'œdème. Le laser pouvant être alors réalisé sur ces zones d'épaississement rétinien.

### Peut-on attendre avant de traiter ?

Les résultats des différentes études nous incitent à traiter sans délai la plupart des patients ayant un OMD. Différentes études ont souligné qu'un retard au traitement pouvait entraîner un préjudice sur le résultat fonctionnel final, ainsi dans l'étude RISE and RIDE, les patients pour lequel le traitement par anti-VEGF a été retardé de 2 ans, ont un résultat visuel final en retrait de 7 à 10 lettres à 3 ans par rapport aux patients pour lesquels ce traitement n'a pas été retardé [7]. De la même manière, dans une sous-analyse récente des études VIVID et VISTA, on constate que 35 à 40 % des patients initialement non traités par IVT ont présenté une baisse d'acuité visuelle importante (> 15 lettres par rapport à l'AV initiale ou > 10 lettres au sur deux contrôles successifs) avant la mise en route d'un traitement par aflibercept et qu'au final ces patients ne gagnent que 2,2 à 3,8 lettres à 100 semaines [8].

Par ailleurs, les résultats du protocole T nous montrent que les patients qui ont une acuité visuelle à l'inclusion non encore dégradée de façon importante (avec acuité visuelle supérieur à 5/10) sont les patients qui, au final, auront l'acuité visuelle la plus élevée [2]. À l'opposé, trop attendre peut compromettre la fonction visuelle. Dans une série récente de vraie vie, Hrarat *et al.* montrent que lorsque l'acuité visuelle initiale est inférieure à 40 lettres EDTRS, la récupération visuelle est limitée par rapport au groupe chez qui le traitement est instauré avant que le niveau visuel passe en dessous de ce seuil [9].

Il convient donc de ne pas retarder le traitement d'un OMD constitué. Ce que résument les recommandations de la FFM [4]:

*“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 IVT, sinon, même s'il n'y pas d'urgence, il est recommandé de ne pas trop attendre”*

### Est-il important de traiter intensivement au départ ?

Dans les études du DRCR. net, les patients sont injectés de façon intensive au cours des 6 premiers mois. Ainsi, dans le protocole T, il convenait de réaliser des injections mensuelles au cours des 24 premières semaines de traitement tant que l'AV n'avait pas atteint 20/20 et que l'œdème maculaire central avait régressé [2].

Dans l'étude VIVID VISTA, les patients ont eu initialement et de façon systématique 5 IVT.

Dans notre expérience personnelle (données présentées à l'occasion de la prochaine SFO), les patients ayant un protocole de traitement initial de type 3 IVT puis PRN ont un gain d'AV inférieur à ce qui est observé lorsque l'on réalise de façon systématique 5 IVT au cours de 6 premiers mois. Dans un article récent, Ziemssen *et al.* ont mené une analyse *post-hoc* des séries VIVID et VISTA et constatent qu'il existe, en cas d'OMD, une amélioration fonctionnelle qui s'installe dans la durée au cours des 6 premiers mois avec 15 % et 14 % des patients qui continuent à gagner plus de 5 lettres d'acuité visuelle après la 4<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> injection [10], incitant à injecter de façon systématique 5 fois au cours des 6 premiers mois.

### BIBLIOGRAPHIE

1. CALLANAN DG, LOEWENSTEIN A, PATEL SS *et al.* A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016.
2. WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*, 2015;372:1193-1203.
3. WELLS JA, GLASSMAN AR, AYALA AR *et al.* Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*, 2016;123:1351-1359.
4. MASSIN P, BAILLIF S, CREUZOT C, *et al.* Société française d'ophtalmologie, Traitement de l'œdème maculaire diabétique. *J Fr Ophthalmol*, 2015;38:191-197.
5. LEE JH, LEE WK, KIM SE. Short-Term Outcomes of Switching to Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Patients with Persistent Fluid After Bevacizumab Therapy. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016;32:659-664.
6. FAJNKUCHEN. Laser et OMD. In Pascale Massin, Catherine Creuzot-Garcher. "Les œdèmes maculaires", rapport SFO 2016, 315-323.
7. 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.
8. WYKOFF CC, MARCUS DM, MIDENA E *et al.* Intravitreal Aflibercept Injection in Eyes With Substantial Vision Loss After Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Subanalysis of the VISTA and VIVID Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*, 2016.
9. HRARAT L, FAJNKUCHEN F, BOUBAYA M *et al.* Outcomes after a 1-Year Treatment with Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in a Clinical Setting. *Ophthalmologica*, 2016;236:207-214.
10. ZIEMSSSEN F, SCHLOTTMAN PG, LIM JJ *et al.* Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. *Int J Retina Vitreous*, 2016;11:2:16.

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