



Actualités scientifiques^{MC}

RAPPORT DU DÉPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE ET DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE, UNIVERSITÉ DE TORONTO

Faits saillants relatifs à la rétine tirés des réunions du WOC et de la SCO

Une revue des présentations faites au *World Ophthalmology Congress (WOC)*

5 – 8 juin 2010 Berlin (Allemagne)

Présenté initialement par : L. Aiello, M.D.; G. Lang, M.D.; P. Mitchell, M.D.

et de la

Réunion annuelle de la Société canadienne d'ophtalmologie (SCO)

26 – 29 juin 2010 Québec (Québec)

Présenté initialement par : E. Tourville, M.D.; D. Wong, M.D.; B. Leonard, M.D.; G. Katz, M.D.;

P. Kertes, M.D.; T. Sheidow, M.D.; D. Chow, M.D.; P. Hooper, M.D. ; E. Chew, M.D.

Rapporté et discuté par:

Wai-Ching Lam, M.D., FRCS(C) et
Peter J. Kertes, M.D., CM, FRCS(C)

Juin 2010 a marqué le 10^e anniversaire de la mise sur le marché canadien de la vertéporfine thérapie photodynamique (TPD) – premier agent pharmacothérapeutique destiné au traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). A partir de cette date, des progrès significatifs ont été accomplis dans la prise en charge de la DMLA, dans les options thérapeutiques pour d'autres maladies oculaires (comme par exemple, l'œdème maculaire diabétique [OMD]) et dans la connaissance que nous avons des phénomènes génétiques et pathogéniques qui sous-tendent ces maladies de l'œil. D'autres études ont mis en lumière l'importance du rôle que joue l'apport alimentaire en vitamines et en antioxydants sur la santé de l'œil. Ces sujets et d'autres ont été présentés au *World Ophthalmology Congress (WOC)* qui s'est tenu cette année à Berlin et à la Réunion annuelle de la Société Canadienne d'Ophtalmologie (SCO) qui s'est tenue à Québec et qui constituent la base scientifique de ce numéro d'*Ophthalmologie Conférences Scientifiques*.

Actualisation du traitement de l'OMD, d'après les conclusions du WOC

Bien qu'il y ait des limitations à l'usage de la photocoagulation au laser focal / grille pour traiter l'OMD, certaines idées fausses répandues ont été réfutées dans des études récentes. Ainsi, par exemple, on sait, à présent, que le traitement au laser est meilleur pour traiter l'OMD que les stéroïdes intravitréens, qu'on peut l'utiliser chez les patients ayant une rétine plus épaisse et que des

traitements multiples sont possibles, si nécessaire. La photocoagulation au laser peut, également, améliorer l'acuité visuelle (AV) chez de nombreux patients. Il existe, toutefois, des données indiquant que la photocoagulation au laser a un usage limité en monothérapie. Ainsi, Michaelides et coll.¹ ont comparé des patients recevant bevacizumab hors indications approuvées, au temps 0, à la semaine 6 et à la semaine 12, à des patients soumis à une photocoagulation au laser aux semaines 16, 32 et 48. Ils ont rapporté que 31 % des patients traités au bevacizumab avaient gagné ≥ 10 lettres d'AV par rapport à 7,9 % dans le groupe laser. En outre, plus de patients traités au bevacizumab avaient perdu ≤ 15 lettres et avaient une diminution plus importante de l'épaisseur de leur macula centrale.

Dans une étude de Phase III en cours², portant sur des patients traités par pegaptanib à 0,3 mg ou par un produit placebo, pendant un an, puis par photocoagulation au laser, pendant un an de plus, on a montré que l'association pegaptanib / laser était supérieure à l'association placebo / laser, bien que les résultats n'aient pas été remarquables (à savoir: amélioration de l'AV de 5,2 et 6,1 lettres à 1 et 2 ans, respectivement). Les risques d'élévation significative de la pression intra-oculaire (PIO) étaient aussi plus grands chez les patients sous pegaptanib.

Le *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net)*³ a étudié 691 patients (854 yeux) recevant un traitement au laser précoce (administré dans la semaine suivant le diagnostic) ou tardif (administré 24 semaines après le diagnostic), plus 4 mg de triamcinolone intravitréenne, une injection de 0,5 mg de ranibizumab ou de placebo. Après un an, les patients traités au ranibizumab montraient des améliorations de leur AV d'environ 9 lettres ($p < 0,001$), par rapport aux patients traités par placebo / laser rapide (~ 3 lettres). Les patients traités par triamcinolone intravitréenne / laser rapide ont

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.,
Rédacteur

Professeur et président
Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

The Hospital for Sick Children
Elise Heon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital
Jeffrey J. Hurwitz, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital
(Clinique des tumeurs oculaires)
E. Rand Simpson, M.D.
Directeur, Service d'oncologie oculaire

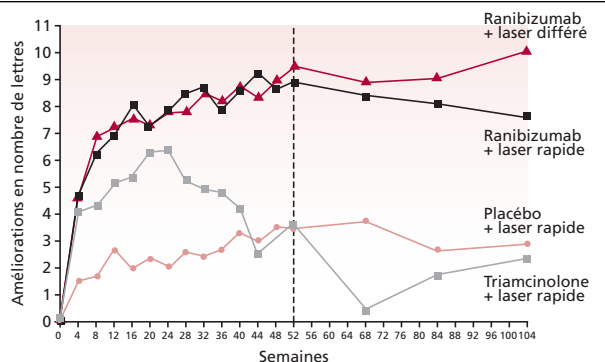
St. Michael's Hospital
Alan Berger, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre
Peter J. Kertes, M.D.
Ophtalmologiste en chef

University Health Network
Toronto Western Hospital Division
Robert G. Devenyi, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, du commanditaire ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel relatif au contenu de cette publication. *Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Figure 1 : Variation moyenne de l'acuité visuelle après un an de traitement au laser précoce, au laser retardé, au laser retardé plus une injection intravitréenne de triamcinolone, de ranibizumab ou de placebo³



*Les valeurs qui étaient à ± 30 lettres ont reçu une valeur de 30
 Valeurs de p pour la différence de variation moyenne de l'acuité visuelle entre
 « placebo + laser rapide » à la visite de la semaine 52; ranibizumab + laser rapide < 0,001;
 ranibizumab + laser différé < 0,001; et triamcinolone + laser rapide = 0,31.

montré des améliorations de ~6 lettres pendant les 4-6 premiers mois, mais cette amélioration a disparu avec le temps et, à un an, les résultats n'étaient pas meilleurs qu'avec le placebo (Figure 1). Les analyses de sous-groupes n'ont pas montré de résultats cliniquement importants, en fonction du degré d'OMD du patient, avant le traitement de l'OMD, de l'AV initiale, ou de l'épaisseur initiale. Cette étude a montré un taux plus élevé que prévu d'endophtalmies chez les patients traités au ranibizumab (risque cumulé = 1 % par patients à 2 ans). On n'a pas noté d'augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires. Près de la moitié des sujets traités par triamcinolone intravitréenne ont subi une augmentation significative de leur PIO, après 2 ans et 54 % ont eu un risque accru de chirurgie de la cataracte après 2 ans.

Il existe un besoin pressant de nouveaux traitements pour l'OMD dans la mesure où 6 % à 10 % des patients atteints du diabète présentent un OMD cliniquement significatif. Il en résulte qu'environ 3,5 millions de diabétiques dans le monde ont une perte de vision significative. Dans une petite étude de Phase II (RESOLVE) 151 patients ont été traités par ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) en 3 doses de charge, suivies de retraitement en fonction des besoins (PRN) ou recevaient des injections de placebo. Les patients recevant ranibizumab étaient autorisés à avoir une dose double après la première injection, si on le jugeait nécessaire. Ainsi, sur une période de 12 mois, les patients qui avaient débuté le traitement avec ranibizumab 0,3 mg recevaient 4,4 injections en moyenne, à la dose initiale, et 5,8 injections en moyenne à 0,6 mg, alors que ceux qui avaient débuté le traitement avec ranibizumab 0,5 mg recevaient, en moyenne, 4,9 injections à la dose faible et 5,2 injections en moyenne à 1,0 mg. L'AV s'est améliorée de 10,3 lettres, en moyenne, par rapport à l'AV initiale (résultats regroupés) chez les patients traités au ranibizumab, par rapport à une perte moyenne de 1,4 lettres chez les patients n'ayant pas reçu de traitement additionnel. La diminution moyenne de l'épaisseur de la rétine centrale (ERC) était de 194 μm chez les patients sous ranibizumab, par rapport à 48 μm chez les patients recevant leur traitement habituel. Deux patients faisant partie des groupes de l'étude ont développé une endophtalmie et trois des événements athérotrombotiques.

Une autre étude plus vaste, de Phase III, multicentrique, (RESTORE) a enrôlé 345 patients répartis sur 6 sites au Canada. Cette

étude a comparé 0,5 mg de ranibizumab seul, 0,5 mg de ranibizumab plus photocoagulation au laser et laser en monothérapie. Le ranibizumab a été administré au départ et aux mois 1 et 2, alors que le laser a été pratiqué au départ, puis tous les 3 mois, si nécessaire. Après 1 an, les modifications d'AV étaient peu différentes entre les groupes recevant le ranibizumab seul et ceux qui recevaient ranibizumab plus laser (6,1 versus 5,9 lettres, avec, pour les 2, un $p < 0,0001$), alors que les patients sous laser en monothérapie gagnaient, en moyenne < 1 lettre. Près de 40 % des patients sous ranibizumab obtenaient des gains d'AV de ≥ 10 lettres, alors que 20 % des patients sous laser en monothérapie perdaient de 1 à 15 lettres. Presque tous les gains d'AV observés chez les patients recevant ranibizumab se sont produits dans les 3 premiers mois. Plusieurs analyses de sous-groupes ont montré qu'il n'y avait pas de différences dans les résultats en fonction de l'ERC initiale, que l'OMD fût focale ou diffuse, ou que le patient ait reçu, auparavant, des traitements au laser.

Cette étude a conclu que le ranibizumab était bien toléré, que ce soit en monothérapie ou associé au laser. Aucun événement indésirable (EI) non oculaire n'a été observé. L'EI oculaire le plus fréquent a été une hémorragie subconjonctivale (chez 7 % à 8 % des patients sous ranibizumab), mais chez aucun des patients traités au laser seul.

Discussion sur le traitement laser / OMD en continu, lors de la Réunion Annuelle du SCO

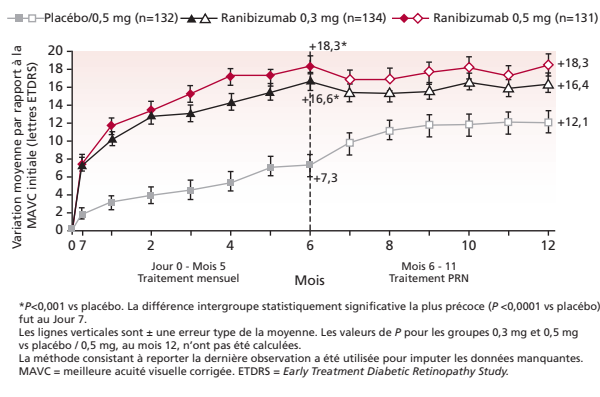
Comme l'a fait remarqué Eric Tourville, M.D., FRCS(C) de l'Université Laval, « Il reste encore beaucoup d'utilisation pour les lasers ». Alors que les patients présentant un OMD et traités par la triamcinolone intravitréenne 4 mg peuvent obtenir une augmentation spectaculaire de leur AV au cours des premiers mois de traitement, ce bénéfice peut disparaître dans la première année. On a montré, d'autre part, que le traitement au laser procurait un bénéfice plus durable⁴. En fait, la photocoagulation semble constituer une meilleure option, si l'on ne tient pas compte de la situation en matière de cataracte et si l'œil est pseudophakique ou non. Quant au traitement par laser rapide ou retardé, il n'y a pratiquement aucune différence entre laser / placebo, et laser / triamcinolone intravitréenne (gains de 3 et 4 lettres respectivement). De plus, des données sur 2 ans ont montré, récemment, que les gains obtenus avec soit ranibizumab / laser ou laser seul ont été maintenus à deux ans alors que les gains observés avec laser / triamcinolone intravitréenne étaient perdus après 2 ans.

Le laser continue de jouer un rôle important dans la prise en charge des OMD. La triamcinolone intravitréenne ne devrait pas être utilisée en monothérapie, mais seulement en association avec la photocoagulation au laser. Quand on utilise la triamcinolone intravitréenne, 1 mg devrait être la dose maximum, surtout chez les patients pseudophakiques. Le ranibizumab et le bevacizumab utilisés hors indications approuvées sont, tous les deux, supérieurs au laser seul et tous les deux meilleurs que le laser / triamcinolone intravitréenne chez les patients pseudophakiques. La vitrectomie a toujours un rôle à jouer dans le traitement de l'OMD, bien qu'en général, ses résultats ne soient pas aussi favorables que ceux que l'on a observés avec l'un ou l'autre des traitements anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV).

Traitement des occlusions de la veine rétinienne

Soixante quatorze pour cent des patients qui développent une occlusion de la branche veineuse rétinienne (BRAVO) récupèrent spontanément 2 lignes d'AV dans les 6 mois. A 12 mois, la récupération moyenne est d'environ 1,7 lignes⁵. L'œdème maculaire est,

Figure 2 : Résultats de l'étude BRAVO – Variation moyenne par rapport à la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) initiale avec le temps, à 12 mois⁶



toutefois, un problème qui affecte près de 5 % des patients à 6 mois et 15 % dans les 12 mois, < 20% d'entre eux montrant une sorte de résolution spontanée. L'étude BRAVO⁶, présentée au dernier WOC, a montré que les patients traités mensuellement par ranibizumab 0,3 mg ou 0,5 mg avaient gagné 16,4 et 18,3 lignes d'AV, respectivement, sur une période de 6 mois (Figure 2). Ces gains étaient maintenus presque inchangés à 12 mois. Les patients ayant reçu, initialement, des injections de placebo montraient un gain moyen de 12,1 lettres d'AV à la fin de la période de suivi. L'étude BRAVO a également montré des améliorations significatives au niveau de l'épaisseur du centre de la fovéa (ECF) atteignant, en moyenne, 340 µm.

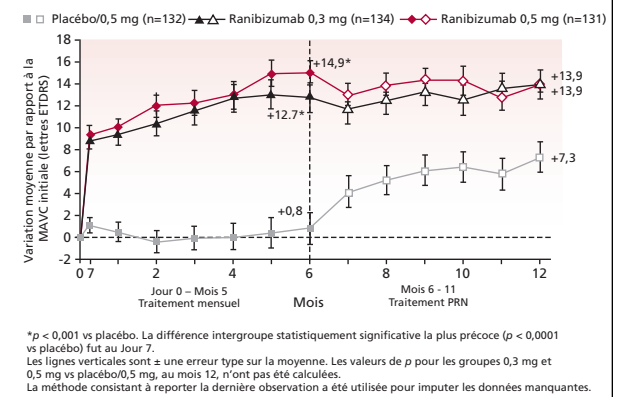
A ce jour, le standard de soin pour BRAVO a été la photocoagulation au laser en grille. L'étude SCORE⁷ a suivi 411 patients traités par la triamcinolone intravitréenne 1 mg, triamcinolone intravitréenne 4 mg ou photocoagulation au laser, tous les 4 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre les 3 bras, en ce qui concerne les améliorations d'AV par rapport à la ligne de base, les modifications de l'épaisseur au point central ou le pourcentage de patients ayant gagné ≥15 lettres en AV. Les effets indésirables, dont des pics de PIO allant jusqu'à ≥35 mmHg, ont été plus fréquents dans le groupe triamcinolone intravitréenne 4 mg, que dans chacun des deux autres bras. A partir de ces données, le laser devrait demeurer le standard de soin pour les patients de l'étude BRAVO.

Les implants injectables biodégradables contenant 0,7 mg de dexaméthasone ne sont pas encore disponibles au Canada. Dans une étude de Haller et coll⁸, des gains statistiquement significatifs ont été démontrés sur l'AV, par rapport à la ligne de base, à 30, 60, 90 et 180 jours. Un total de 16 % des patients ont également développé des pics de PIO allant jusqu'à ≥25 mmHg.

Une enquête menée par l'American Society of Retinal Specialists a révélé que >50 % de ses membres utilisent, à présent, le blocage d'un anti-FCEV pour traiter l'occlusion de la veine rétinienne centrale (OVRC). Toutefois, les injections d'anti-FCEV connaissent d'importantes limitations: en effet, elles nécessitent des injections répétées, elles ne favorisent pas la reperfusion de la pathologie sous-jacente et certains pensent qu'elles pourraient empêcher cette reperfusion.

Néanmoins, des données issues de l'étude CRUISE présentées au WOC et publiées quelques jours à peine avant la réunion du SCO⁹ offrent une vision plus positive des médicaments anti-FCEV. Cette étude de Phase III était semblable à l'étude BRAVO: elle a suivi 392

Figure 3 : Etude CRUISE – Variation moyenne par rapport à la MAVC initiale avec les différents traitements sur une période de 12 mois⁹



patients présentant un œdème maculaire (OM) secondaire à une OVRC. Ces patients ont reçu 6 injections mensuelles de ranibizumab (0,3 mg et 0,6 mg) ou des injections mensuelles de placebo.

Des retraitements au ranibizumab ont été proposés PRN, pour une période supplémentaire de 6 mois. A 6 mois, les changements moyens d'AV, par rapport à l'AV initiale, ont été de 14,9; 12,7; et 0,8 lettres pour les patients dans les 3 bras, respectivement (Figure 3). Les améliorations observées sur les patients traités au ranibizumab sont restées inchangées, pour l'essentiel, au cours des 6 mois suivants (AV finale = 13,9 lettres dans les deux groupes). Les patients ayant reçu le placebo ont obtenu une amélioration de 7,3 lettres entre l'AV initiale et le mois 12. L'ECF moyenne a diminué de 452 µm dans le bras ranibizumab 0,5 mg et de 434 µm dans le bras ranibizumab 0,3 mg, à 6 mois de suivi. Les comparaisons directes des résultats entre les bras placebo et ranibizumab n'ont pas été faites car les données relatives aux patients recevant le placebo pendant la phase de maintien étaient incomplètes.

Dans les deux études portant sur une OVRC, les patients traités par le ranibizumab intravitréen ont éprouvé des améliorations rapides et spectaculaires de leur ECF et de leur AV dans les 7 jours de leur première injection. Les patients ayant reçu le placebo ont également connu des améliorations de leur ECF et de leur AV, mais ces gains ont été lents et progressifs et pas aussi importants que ceux que l'on a observés dans les bras ranibizumab. De plus, bien que les patients traités, initialement, par le placebo, aient obtenu des améliorations cliniquement importantes de leur AV, une fois qu'ils furent mis sous ranibizumab, ces améliorations n'atteignirent pas le niveau que l'on avait observé chez les patients traités, plus tôt, par le ranibizumab. Ceci permet de penser que les traitements précoces entraînent des gains d'AV plus importants et que les traitements retardés peuvent être préjudiciables car plus la perte d'AV est de longue durée, plus elle est difficile à récupérer.

Un traitement controversé de l'OVRC non ischémique utilise un laser à haute intensité pour ponctionner la membrane de Bruch et créer une anastomose choroïdienne. On l'utilise pour créer un canal de dérivation qui permet au sang d'entrer dans la choroïde, en court-circuitant le site de l'occlusion et en entraînant une décompression de l'obstruction de la circulation veineuse rétinienne. Cette technique a été proposée pour la première fois en Australie, il y a 15 ans¹⁰, mais elle a été associée à un taux élevé d'effets indésirables.

Brian Leonard, M.D., FRCS(C), et coll. de l'Institut de l'oeil de l'Université d'Ottawa ont développé une version modifiée de cette technique qui utilise un laser d'intensité moindre, avec une durée d'exposition plus longue. Au cours des 48 mois de suivi, l'AV a été améliorée de 1 – 11 lignes (amélioration moyenne: 5 lignes), dans 16 des 19 yeux; aucune modification n'a été observée sur 3 des 19 yeux. Les auteurs tentent, à présent, de combiner cette méthode avec un traitement anti-FCEV, puisqu'il est possible d'obtenir une anastomose et de protéger la macula en associant l'inhibition du FCEV à cette technique au laser modifiée.

L'expérience canadienne

Le blocage du FCEV

Bien que les inhibiteurs du FCEV soient les produits de référence pour traiter la DMLA au Canada, les ophtalmologistes canadiens pourraient ne pas obtenir les mêmes résultats avec ces médicaments que leurs collègues, dans d'autres pays. Peter Kertes, M.D., FRCS(C), au Sunnybrook Health Sciences Centre, a comparé les résultats de patients traités par ranibizumab, dans 3 cabinets spécialisés dans les soins de la rétine, situés au Canada, avec les données issues de 3 essais multicentriques qui ont imposé l'usage du ranibizumab dans le monde. (MARINA¹¹, ANCHOR¹², et PrONTO¹³)¹⁴. Les médecins canadiens citent souvent ces résultats lorsqu'ils affirment qu'un tiers ou plus de leurs patients peuvent s'attendre à des gains d'AV significatifs et que la grande majorité ne perdra pas ces gains d'AV. En se basant sur les données de l'étude PrONTO, on peut dire aux patients canadiens que les résultats obtenus avec des programmes de traitements intermittents sont comparables à ce que l'on pouvait voir avec des injections mensuelles; toutefois, ces résultats ne se sont pas répliqués dans les cabinets canadiens.

Les chercheurs de Sunnybrook ont procédé à un examen rétrospectif des dossiers de 94 patients (avec 95 traitements d'yeux naïfs) traités dans 3 cabinets médicaux torontois et pour lesquels on disposait d'un suivi de 1 an. Les scores moyens d'AV ont été améliorés d'une AV initiale de 20 / 100 à 20 / 77 à 3 mois et à 20 / 74 à 6 mois. On a, toutefois, observé un léger déclin à 20 / 83 à 12 mois. Les yeux dont l'AV initiale était de <20 / 320 ont obtenu les meilleurs résultats, avec une amélioration moyenne de l'AV de 16,5 lettres. D'autre part, les yeux dont l'AV initiale se situait entre 20 / 40 et 20 / 320 (paramètres utilisés dans les essais MARINA et ANCHOR) avaient une perte moyenne de 2,5 lettres à 12 mois. De plus, dans chacun des 3 essais majeurs, >90 % des patients avaient perdu ≤15 lettres, par rapport à 82 % des patients dans la revue de

Sunnybrook. Alors que MARINA, ANCHOR et PrONTO rapportaient que 33,8 %, 40,3% et 35 % des patients, dans chacun des bras ranibizumab respectivement, avaient gagné ≥15 lettres d'AV (Figure 4) seuls 25 % des patients canadiens avaient atteint ce niveau d'amélioration. Parmi les patients dont l'AV initiale était de 20 / 320, 46 % avaient gagné au moins 3 lignes d'AV. Parmi les explications possibles des différences observées au niveau des résultats, citons:

- La tomographie en cohérence optique (TCO) n'était pas remboursée par l'équivalent de l'assurance maladie de l'Ontario, au moment de l'étude. Ainsi, dans PrONTO, les patients avaient une TCO par mois, alors que les patients de Sunnybrook n'avaient, en moyenne, que 3,5 TCO sur les 12 mois de suivi. Cette surveillance moins rigoureuse pourrait être à l'origine des moins bons résultats.
- Les patients de Sunnybrook n'avaient, en moyenne, que 1,4 injections pendant la seconde période de 6 mois de suivi, c'est-à-dire moins que ce que l'on a vu dans PrONTO. Bien que PrONTO ait montré que les gains d'AV pouvaient être maintenus quand l'administration PRN suivait une phase d'induction d'au moins 3 injections, les résultats étaient encore meilleurs quand l'administration était mensuelle.
- L'hiver torontois peut tenir de nombreux patients éloignés de la clinique, de sorte qu'ils recevaient, globalement, moins d'injections. Ceci pourrait également expliquer la perte d'AV au cours de la seconde période de 6 mois du traitement commencé en octobre.

La TCO est, à présent, un service universellement couvert en Ontario et cela pourra influencer sur les futurs résultats, dans la mesure où une surveillance plus étroite pourrait conduire à une plus grande stabilisation de l'AV et, on peut l'espérer, à reprendre moins d'AV qu'il n'en a été gagné. Suite à cette étude, les cliniciens pourront donner à leurs patients une idée plus réaliste de ce l'on peut attendre des traitements anti-FCEV.

Administration mensuelle plutôt qu'intermittente de ranibizumab

Gabriel Katz, M.D., à l'hôpital St. Michael a discuté de l'administration mensuelle versus intermittente de ranibizumab. Dans l'étude des dossiers de patients qui recevaient soit 12 injections mensuelles de ranibizumab, soit 3 doses de charge suivies de retraitements PRN, les patients du groupe à posologie intermittente ont reçu, en moyenne, de 8 injections sur 12 mois.

Chez les patients des deux groupes, l'AV s'est améliorée de manière significative au cours des 4 premiers mois et, bien que les différences entre les groupes, à la fin des 12 mois, aient été en faveur

Figure 4 : Comparaison des résultats obtenus avec ranibizumab dans MARINA, ANCHOR et PrONTO¹⁴

	MARINA	ANCHOR	PrONTO	Tous yeux	20 / 40 - 20 / 320	<20 / 320	>20 / 40
Yeux ayant perdu <15 lettres (%)	94,6	96,4	95	82	75	93	100
Yeux ayant gagné ≥15 lettres (%)	33,8	40,3	35	25	11	46	0
Nombre d'injections	12	12	5,6	5,2 ± 2,85	5,0 ± 2,80	5,4 ± 3,16	5,5 ± 2,07
Nombre de visites de suivi	12	12	12	9,4 ± 2,27	9,3 ± 2,38	9,4 ± 1,94	10 ± 2,76
Nombre de TCO par patient	n/a	n/a	12	3,5 ± 2,66	4,0 ± 2,92	2,3 ± 1,76	4,2 ± 1,47

TCO = tomographie en cohérence optique

de l'administration mensuelle, la différence n'était pas statistiquement significative ($P=0,53$). Ainsi, la différence n'était pas significative en ce qui concerne le pourcentage de patients ayant perdu ou gagné ≤ 3 lignes d'AV; on n'a pas noté, non plus, de différence significative entre les deux groupes, pour ce qui est des modifications de l'ERC. Cela permet de penser que les deux traitements peuvent être bénéfiques, mais cela ne signifie pas que l'un de ces traitements soit supérieur à l'autre. Il faudra donc demander aux patients de choisir entre un traitement mensuel et un traitement intermittent, au moment d'établir leur schéma thérapeutique, et leur dire qu'au cours des essais, (SUSTAIN¹³ et EXCITE¹⁶, par exemple) on a montré que l'administration mensuelle améliore globalement plus l'AV et que ces améliorations étaient plus durables.

Passer du bevacizumab au ranibizumab

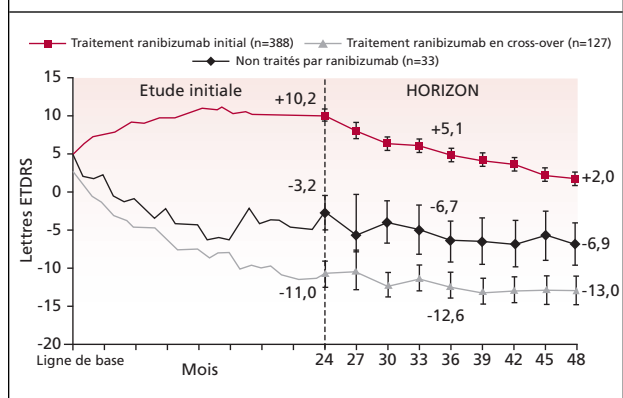
En mars 2008, quand le programme des médicaments de l'Ontario a commencé à couvrir les dépenses occasionnées par le ranibizumab, de nombreux patients traités auparavant par bevacizumab hors indications approuvées, passèrent au ranibizumab. Selon Jerrod Kent, M.D., résident au *Ivey Eye Institute* de Londres, cela a donné l'occasion inattendue de voir l'impact que pourrait avoir le passage des patients d'un médicament à l'autre, au sein de la même classe de médicaments. Globalement, on n'a pas noté de différence significative au niveau de l'AV, entre les deux bloqueurs du FCEV. Toutefois, dans une analyse de sous-groupes, on a constaté que les patients qui recevaient auparavant ≥ 3 injections de bevacizumab avant de passer au ranibizumab montraient une amélioration additionnelle de leur AV de 20 / 77 à 20 / 66 ($P=0,009$). Cependant, les modifications de l'AV, chez les patients ayant reçu, auparavant, ≤ 2 injections de bevacizumab, n'étaient significatives ni cliniquement, ni statistiquement. Une différence statistiquement significative au niveau de la meilleure VA enregistrée a été observée quand les patients sont passés au ranibizumab: 0,63 logMAR avec bevacizumab contre 0,45 logMAR avec ranibizumab (équivalent Snellen: 20 / 85 et 20 / 57, respectivement; $P < 0,0001$). L'épaisseur rétinienne moyenne a été significativement améliorée dans chaque sous-groupe, tout comme dans l'ensemble de la population de l'étude, lorsque les patients sont passés au ranibizumab.

Les résultats ont été statistiquement significatifs en faveur du traitement par le ranibizumab, dans 4 des 5 paramètres mesurés dans cette revue; ie, l'AV dans les sous-groupes recevant < 3 et ≥ 3 injections de bevacizumab et l'épaisseur de la rétine chez tous les patients et dans les 2 sous-groupes mentionnés ci-dessus. Cette supériorité peut être attribuable aux patients qui recevaient plus d'injections de ranibizumab (5,38 en moyenne), sur une période plus longue (515 jours en moyenne), par rapport au traitement par bevacizumab (3,84 injections en moyenne sur 329 jours).

Les traitements actuels et émergents de la DMLA

Tom Sheidow, M.D., FRCS(C), également de l'*Ivey Eye Institute*, commença par résumer les études MARINE et ANCHOR qui démontraient que des injections en intravitré de ranibizumab, non seulement contrôlaient la progression de la néovascularisation choroïdienne, mais entraînaient également une amélioration significative de l'AV chez environ un tiers des patients. La question est: « que peut-on faire pour améliorer les deux tiers restants ? » Bien que ces deux études pivotales aient montré des gains d'AV significatifs dans les 3 premiers mois, les améliorations étaient plus progressives au cours des 9 mois suivants. Il est également important de

Figure 5 : HORIZON – administration mensuelle versus PRN de médicaments anti-FCEV¹⁷



garder à l'esprit que 6% - 7% des patients subissent une perte initiale d'AV au cours des 3 premiers mois, mais montrent un gain à la fin des 12 mois. Par conséquent, tous les patients n'ont pas été améliorés dans les 3 premiers mois. L'utilisation de traitements associés et de schémas posologiques variés constituent des options thérapeutiques qui évoluent, ce qui soulève la question de savoir quelle devrait être la durée optimale du traitement.

L'étude HORIZON¹⁷ a montré que lorsque les patients reçoivent une administration mensuelle pendant 2 ans et passent ensuite à une administration PRN, les gains initiaux d'AV diminuent nettement au cours des deux ans suivants (Figure 5). De même, l'étude EXCITE a comparé ranibizumab en administration mensuelle à deux doses différentes administrées trimestriellement et a montré que l'administration mensuelle était supérieure (gains de 8,3 lettres à 12 mois vs gains de 4,9 et 3,8 lettres dans les 2 bras à administration trimestrielle). (Figure 6).

Bien que le principal critère de l'étude SUSTAIN fut la sécurité de ranibizumab sur une période de 1 an, cette étude a montré, également, que l'administration intermittente, PRN, pouvait être efficace. SUSTAIN a impliqué 513 patients ranibizumab naïfs qui ont reçu 3 administrations mensuelles initiales du produit (0,3 mg ou 0,5 mg) suivies d'administrations PRN, fondées sur des critères, pendant 9 mois de plus. (Figure 7) L'amélioration moyenne de l'AV a été de 5,8

Figure 6: EXCITE – modification moyenne de l'acuité visuelle depuis la ligne de base, avec différents schémas posologiques de ranibizumab¹⁶

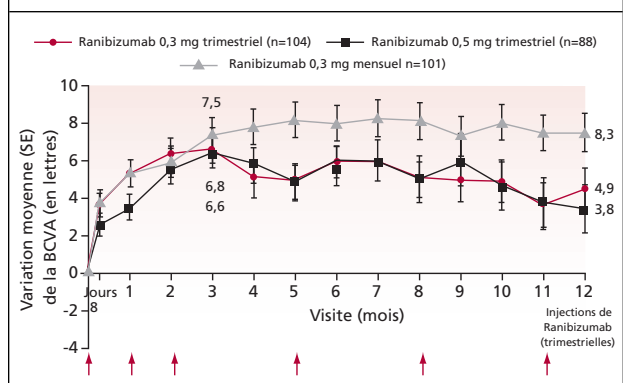
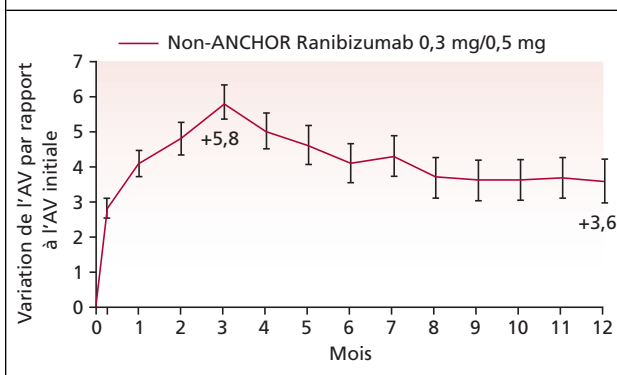


Figure 7 : SUSTAIN – Moyenne des variations de la MAVC sur des patients ranibizumab naïfs, sur une période de 12 mois¹⁵



lettres après 3 mois, (c.à.d. au cours de la phase de charge) et de 3,6 lettres à la fin de l'étude. L'amélioration moyenne de l'ERC au cours de cette période a été de 91,5 µm, ce que l'on considère comme une amélioration « tout à fait substantielle ». Une analyse des données de sécurité a mis en évidence un total de 41 EIs, dont on pense qu'ils sont imputables au médicament de l'étude: parmi ces EIs, on a observé 19 cas d'hypertension et d'événements athérotrombotiques. On a compté 6 cas d'EIs oculaires sérieux, dont 2 hémorragies rétiniennes et un cas chacun de formation de cataracte, de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, de perte d'AV et d'hémorragie du vitré. Globalement, le profil de sécurité observé dans l'essai SUSTAIN était semblable à celui que l'on a observé dans d'autres essais de Phase III, y compris MARINA, ANCHOR, PIER et EXCITE. Outre qu'elle démontre la sécurité de ranibizumab, l'étude SUSTAIN a conclu qu'une phase de charge initiale comportant 3 injections mensuelles de ranibizumab est optimale et que les traitements individualisés pratiquant des administrations PRN fondées sur des critères peuvent être efficaces. Toutefois, les patients perdaient, en général, une partie de l'AV qu'ils avaient gagnée pendant la phase de charge, lorsqu'ils passaient à l'administration PRN. Cela peut donc valoir la peine d'envisager de poursuivre, quand cela est possible, une administration mensuelle.

Le problème des associations thérapeutiques se clarifie. Les données issues de l'étude DENALI, présentées au cours du dernier WOC, permettent de penser que la monothérapie est réellement supérieure aux traitements associés quand les patients reçoivent ranibizumab tous les mois, par rapport à ranibizumab avec une TPD à fluence réduite ou à fluence standard comme premier traitement. Ceci pourrait avoir des implications sur la façon dont le traitement est dispensé au Canada, puisque, dans l'étude DENALI, les patients du bras TPD à fluence standard recevaient, en moyenne, 2,2 injections dans la phase PRN et 5,1 traitements sur 12 mois, soit nettement plus que ce que recevaient les patients dans le bras TPD à fluence réduite, ou dans le bras ranicizumab / placebo. Lorsque les organismes payeurs de la santé examineront les résultats de DENALI, ils auront l'occasion de comparer les résultats et les analyses de coûts et de voir s'il y a une différence significative.

Bien que bevacizumab ne soit pas approuvé pour le traitement de la DMLA au Canada, il ne devrait pas tarder à l'être, d'après le Dr Sheidow. Un essai récemment publié, prospectif, randomisé, contrôlé¹⁷, qui, bien qu'ayant utilisé des critères dépassés (à savoir que le pegaptanib était considéré comme le traitement de référence,

lorsque l'essai a été conçu), a montré une « preuve de concept », avec 32 % de patients traités par bevacizumab gagnant ≥ 15 lettres. Des EIs non oculaires ont été détectés que l'on avait encore jamais vus dans les autres études; ainsi, 2 patients sur 65 ont eu un infarctus du myocarde, sous bevacizumab; un en est mort. En revanche, aucun événement s'est produit dans les bras pegaptanib ou TPD.

Le tout dernier acteur sur cette scène est représenté par l'inhibition des bloqueurs du FCEV. Dans une étude non publiée¹⁹, ce traitement a montré des gains significatifs d'AV par rapport à l'AV initiale, avec nettement moins d'injections nécessaires au cours des 9 mois de la phase PRN. Deux études de Phase III, contrôlées, en double masqué, sont en cours: afin de comparer 3 traitements différents dont un inhibiteur de FCEV-bloqueur contre ranibizumab mensuellement, en monothérapie

Des anti-FCEV en développement

Un nouveau venu, dans le domaine des anti-FCEV, est l'aflibercept, communément connu comme FCEV-bloqueur; il s'agit d'une protéine de fusion recombinante qui comprend des sections des récepteurs humains 1 et 2 du FCEV fusionnées avec le domaine Fc de l'immunoglobuline G humaine. Dans une étude de Phase II (CLEAR-IT) présentée lors du dernier WOC, 2 cohortes de patients ont reçu ce médicament, soit tous les mois, pendant 12 semaines (c.à.d. 4 doses), soit au départ, puis à 12 semaines (2 doses). Une administration PRN était proposée pour 40 semaines de plus. L'étude CLEAR-IT rapporte que les patients qui recevaient 2 mg en 4 doses de charge, suivis par une administration PRN pendant 9 mois de plus, obtenaient une augmentation de leur AV de 9 lettres ($P < 0,0001$), par rapport au placebo. L'étude a été étendue par la suite sur 12 mois de plus, au cours desquels on proposait aux patients, une administration PRN en ouvert à 2 mg. Au cours de cette période d'extension, l'amélioration moyenne de l'AV initiale, a été de 7,1 lettres à 18 mois et de 6,1 lettres à 24 mois. Pendant ces 21 mois d'administration PRN, les patients ont reçu une moyenne de 4,6 injections supplémentaires, en plus de leurs injections de la phase d'induction; ce qui signifie 1 injection en moyenne tous les 4,6 mois.

L'expérience FCEV-bloqueur a été fractionnée en 2 études séparées de Phase III: l'étude VIEW-1, qui a enrôlé 1217 patients au Canada et aux Etats-Unis, et l'étude VIEW-2 qui a enrôlé 1240 patients dans le reste du monde. Les patients vont recevoir soit 0,5 mg soit 2,0 mg, tous les mois pendant 24 mois, soit 3 doses de charge de 2,0 mg, suivies par 2 mg toutes les 8 semaines, pendant 2 ans. Ils seront comparés à une cohorte recevant, tous les mois, 0,5 mg de ranibizumab, pendant la même période de suivi. Le critère principal sera le pourcentage de patients perdant ≤ 15 lettres ETDRS.

Génétique et DMLA sèche

En plus des présentations extensives faites sur la DMLA humide, au WOC et à la réunion du SCO, il y eut également des discussions sur la prise en charge de la DMLA sèche. David Chow, M.D., FRCS(C), de l'Université de Toronto, a déclaré que la recherche permettant d'identifier les patients qui pourraient développer une DMLA sèche, ou qui pourraient passer de la forme sèche à la forme humide de la maladie en était encore à un stade très précoce. On pense, à présent, que la grille Amsler – jadis la pierre angulaire de la détection précoce – n'est pas fiable, dans de nombreux cas. La TCO en domaine spectral est utilisée plus fréquemment et peut donner des images de haute précision des modifications de l'épaisseur de la rétine et des élévations de l'ép-

ithélium pigmentaire rétinien. Sa principale limite, c'est qu'elle détecte les changements une fois qu'ils se sont produits et ne permet donc pas de prédire une future maladie. Elle est toutefois utile pour surveiller les patients présentant déjà une maladie rétinienne et pour suivre leur réponse à un traitement;

Le périmétrie hyperacuité préférentielle (PHP) est un test en bureau qui est 10 fois plus sensible que les tests standard d'AV et qui offre 82 % de sensibilité par rapport aux 8 % de sensibilité que l'on observe avec la grille Amsler. Cependant, pour ce qui est de la surveillance de la DMLA sèche, le véritable avenir, pourrait se situer dans les tests génétiques. Ainsi, le *macula risk*, un test en bureau basé sur la salive, est une méthode de criblage génétique qui teste 11 polymorphismes de nucléotide unique. Il incorpore également des données sur l'historique du patient en matière de tabagisme et d'obésité et calcule le risque du patient de développer une DMLA.

Le Dr Chow a recommandé que les enfants et les fratries de patients atteints de DMLA se fassent tester. De plus, les patients présentant actuellement une DMLA sèche devraient se faire tester régulièrement pour que l'on puisse prévoir avec plus de précision leur risque de progression de la maladie et de perte de vision. On pourrait conseiller aux patients identifiés comme étant à haut risque de modifier leur style de vie (problèmes d'obésité, de tabagisme et d'habitudes alimentaires) et intensifier leur surveillance de sorte que l'on puisse détecter précocement tout signe de conversion vers la forme humide. Deux études récentes ont utilisé le phénotypage pour identifier les sous-groupes de patients susceptibles de répondre au bevacizumab²⁰ et à la TPD²¹.

Prise en charge de l'uvéïte

Selon Phil Hooper, M.D., FRCS(C), également de l'*Ivey Eye Institute*, plusieurs questions demeurent sans réponse à propos du traitement de l'uvéïte postérieure, parmi lesquelles, par exemple: est-ce qu'un traitement systémique préserve mieux la vision qu'un traitement local; quel est le traitement systémique le plus efficace et quelle est la meilleure façon de traiter l'œdème maculaire cystoïde (OMC). Une étude non publiée²² ayant portée sur 9250 patients a montré que le methotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mifétil, la cyclosporine A et le cyclophosphamide peuvent, chacun, aider environ un tiers des patients à réduire leur consommation de stéroïdes et entraîner une immunosuppression chez 20 % - 65 % des patients. Le cyclophosphamide s'est montré le traitement le plus efficace, mais il a connu, également, le taux d'abandons le plus élevé, du fait de ses effets indésirables. Les inhibiteurs du facteur alpha de nécrose tumorale (l'infliximab, par exemple), utilisés hors indications approuvées, peuvent aider un à deux tiers des patients à réduire, voire supprimer le recours aux stéroïdes et sont associés à un taux de rémission de 80 % à 6 mois, diminuant à environ 70 % environ à 1 an. L'inconvénient avec ces produits, c'est que leur profil de sécurité demeure inconnu et que la question de savoir quand il faut interrompre le traitement demeure sans réponse.

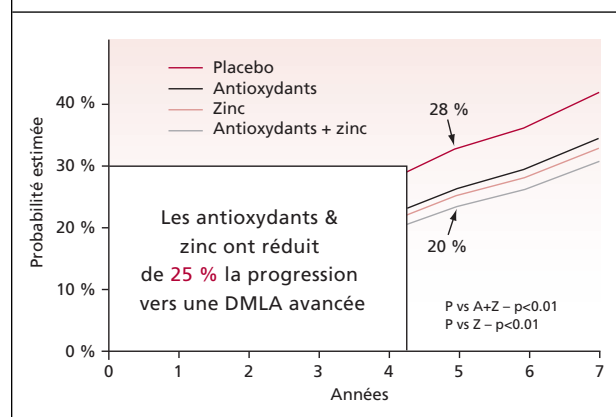
L'implant au fluocinolone est un traitement local relativement nouveau. Dans une étude sur 2 ans, on a comparé cet implant aux « traitements habituels »: aucune différence n'a été mise en évidence dans la période précédant la rechute. Mais la réduction de l'incidence de l'OMC a été plus importante (75 % versus 65 %). Il y avait, toutefois, également, un risque significativement plus élevé de développer une PIO élevée. Une question demeure: est-ce qu'un bon contrôle local à long terme est supérieur à un traitement systémique en ce qui concerne les résultats sur une maladie durable ? Plusieurs études randomisées sont en cours: elles étudi-

ent de nouveaux traitements (eg, voclosporine, adalimumab et dexaméthasone en implants intravitréens) pour la prise en charge de l'uvéïte. Un essai de Phase III sur 28 semaines, pratiqué sur 4 sites au Canada, est à présent en cours et va comparer 3 doses de AIN 457 en sous-cutanée à un placebo dans le traitement de l'uvéïte postérieure et de la panuvéïte²³.

Les études AREDS – Est-ce que le régime alimentaire peut prévenir la DMLA

Cette année, la conférence de E.A. Baker à la réunion de la SCO a été présentée par Emily Chew, M.D., Directeur adjoint de recherche clinique au *National Eye Institute* à Bethesda, Maryland. Elle a résumé la première phase de l'étude bien connue sur la maladie de l'œil liée à l'âge (AREDS)²⁴ qui a montré que des compléments contenant des vitamines C, E et du bêta carotène, plus du zinc, entraînaient une baisse de 25 % du risque de progression de la dégénérescence maculaire, du stade modéré au stade sévère, sur une période de 5 ans (Figure 8). Toutefois, malgré les résultats de AREDS, on n'a pas constaté de prévention primaire pour la DMLA. La supplémentation en vitamines et en antioxydants ne semble bénéfique que pour les patients qui avaient, déjà, soit des drusen étendus dans les deux yeux, soit une DMLA avancée dans un œil et dont le risque de progression était donc déjà très élevé. Les fumeurs, même si leur risque est plus élevé, ne devraient pas utiliser ces produits supposés salvateurs, compte tenu du risque accru de cancer chez les fumeurs prenant du bêta carotène. Dans le même temps, une nouvelle recherche a montré que la prise alimentaire de produits tels que la lutéine et les acides gras oméga 3 (huiles de poissons) peut améliorer l'état de santé de la rétine et pourrait être associée à une réduction du risque de développer une DMLA, une atrophie géographique ou la formation de drusen de taille intermédiaire ou importante²⁵. L'AREDS II ne recrute que les patients porteurs, au moment de l'enrôlement, de drusen importantes ou présentant une DMLA avancée. Ces patients (n=4203) seront randomisés de sorte qu'ils recevront soit lutéine / zéaxantine, soit acides gras oméga 3, soit une association des deux produits, avec ou sans les types de compléments ou de vitamines utilisés dans la recherche AREDS d'origine. On attend les résultats de cette étude fin 2012.

Figure 8 : AREDS – les compléments alimentaires contribuent à faire baisser de 25 % la progression de la dégénérescence maculaire sur 5 ans.



Le D^r Lam est le Directeur du programme de résidence et Directeur de formation médicale continue, Département d'ophtalmologie, Université de Toronto, et le Directeur de l'Association rétinienne, Réseau universitaire de santé, Toronto (Ontario). Le D^r Kertes est Ophthalmologiste en chef, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto (Ontario).

Références:

1. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et coll. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086.
2. A Multi-Center Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of Pegaptanib Sodium (Macugen) Injected Into The Eye Every 6 Weeks For Up To 2 Years For Macular Swelling Associated With Diabetes, With An Open-Label Macugen Year Extension. Clinicaltrials.gov Identifier NCT 00605280.
3. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-1077.
4. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmology* 2009;127(3):245-251.
5. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117:1094-1101.
6. Quan Dong Nguyen, for the BRAVO Study Group. Safety and efficacy of intravitreal ranibizumab (LUCENTIS®) in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 12 month outcomes. Présenté au World Ophthalmology Congress, Berlin (Allemagne), 5-8 juin 2010.
7. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1115-1128.
8. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2010;117:1134-1146.
9. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary endpoint results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.
10. McAllister IL, Constable IJ. Laser-induced chorioretinal venous anastomosis for treatment of nonischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(4):456-462.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS. MARINA: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
12. Brown DM, Kaiser PK, Michels M. ANCHOR: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.
13. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.
14. Galbinur T, Bandukwala T, Muni RH, Schwartz C, Eng KT, Kertes PJ. The effectiveness of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD) in a Canadian retina practice. Présenté au congrès annuel de 2010 de la SCO, Québec (Québec), 26-29 juin 2010. Résumé A-00083.
15. Holz FG. Flexibly dosed ranibizumab in patients with neovascular AMD: twelve-month interim results of the SUSTAIN Trial. Présentation orale à la réunion annuelle de l'American Academy of Ophthalmology, Atlanta, GA, É.-U., 11 novembre 2008. PA 078.
16. Schlingemann RO, Schmidt-Erfurth U, Eldem B. Safety and efficacy of quarterly vs. monthly ranibizumab injections in patients with neovascular age-related macular degeneration: 12-months results of the EXCITE Study. Présenté à la réunion annuelle de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, FL, É.-U., 2-5 mai 2009. Affiche 2382/D1115.
17. HORIZON – Présentation orale à la réunion annuelle de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, FL, É.-U., 2-5 mai 2009.
18. Tufail A, Patel PJ, Egan C. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double-masked study. *BMJ*. 2010;340:c2459.
19. Victor Chong on behalf of the CLEAR-IT 2 Study Group. VEGF-Trap-Eye in Wet AMD, présentation orale, Euretina, 2009, Nice (France).
20. Brantley MA Jr, Fang AM, King JM. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*. 2007; 114(12):2168-2173.
21. Brantley MA Jr, Edelstein SL, King JM. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):626-631.
22. Communiqué de presse : Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study. 5 juin 2010. Distribué au World Ophthalmology Congress, Berlin (Allemagne).
23. Safety and Efficacy of AIN457 in Patients With Active Non-infectious Uveitis (INSURE). Clinicaltrials.gov. Clinical Trial Identifier: NCT01095250.
24. The Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1417-1436.
25. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoids, vitamin E, and vitamin C with age-related macular degeneration: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study. AREDS Report Number 22. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1225-1232.

Le D^r Lam a été membre d'un Comité avisé pour Allergan, et il a reçu des honoraires de présentateur de Novartis. Le D^r Kertes a reçu de l'appui pour ses recherches d'Alimera Sciences, Bausch and Lomb, Novartis et Pfizer, et des honoraires d'Allergan, Bausch and Lomb, Novartis, Alcon et Pfizer.

SNELL Communication Médicale reconnaît qu'elle a reçu une subvention à l'éducation sans restrictions de Novartis Pharmaceuticals Canada pour la publication de ce numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques*. Leoctroi de cette subvention était fonction de l'acceptation par le commanditaire de la politique établie par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision et par SNELL Communication Médicale garantissant le but éducatif de la publication. Cette politique garantit que l'auteur et le rédacteur jouissent en tout temps d'une indépendance scientifique rigoureuse totale sans l'interférence de toute autre partie.

La version française a été révisée par le professeur Pierre Lachapelle, Montréal.