

OPHTALMOLOGIE

Actualités scientifiques



Ophthalmology & Vision Sciences
UNIVERSITY OF TORONTO

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

Prise en charge des maladies rétiniennees à l'ère des thérapies anti-VEGF

Rapport de la 31^e réunion annuelle de l'American Society of Retina Specialists (ASRS)

24 au 28 août 2013 Toronto, Ontario

Rapporté et commenté par
EFREM D. MANDELCORN, M.D., FRCSC

Il y a pratiquement une décennie que les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) ont été introduits dans l'arsenal thérapeutique des maladies rétiniennees. Depuis lors, les anti-VEGF sont rapidement devenus le traitement de référence dans la prise en charge de maladies, telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les occlusions veineuses rétiniennees, la rétinopathie diabétique et l'œdème maculaire diabétique. À mesure que l'enthousiasme initial suscité par les nouveaux traitements qui préservent la vision diminue et que les cliniciens acquièrent de plus en plus d'expérience dans leur utilisation, de nombreuses questions pratiques commencent à apparaître, notamment l'optimisation de la posologie et des schémas thérapeutiques, la conduite à tenir chez les patients qui obtiennent une réponse thérapeutique sous-optimale, l'innocuité oculaire et systémique, la durée du traitement et l'efficacité à long terme. Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques*, nous fournissons un résumé des présentations effectuées à la 31^e réunion annuelle de l'American Society of Retina Specialists qui seront examinées dans le contexte de la pratique canadienne en ophtalmologie pour les cliniciens qui traitent des patients atteints de maladies rétiniennees.

Mise à jour sur les aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques des traitements anti-VEGF Les thérapies et leur pertinence clinique

Les trois inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) utilisés actuellement pour traiter diverses affections rétiniennees présentent des différences significatives au niveau de leur structure moléculaire, de leur poids moléculaire et de leur affinité pour le VEGF. Le bécavizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé pleine longueur qui est approuvé par Santé Canada pour une utilisation systémique en oncologie, mais non pour une administration intra-oculaire¹. Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé conçu spécifiquement pour un usage intravit-

réen^{2,3}. L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante anti-VEGF qui cible non seulement le VEGF, mais également le facteur de croissance placentaire (PlGF)⁴. On se pose donc actuellement la question de savoir si et dans quelle mesure leurs différences structurelles affectent la pharmacocinétique de ces médicaments, en particulier leur transport de l'œil dans la circulation systémique. Une question plus importante est l'impact de ces médicaments sur le taux de VEGF systémique et si cet impact est corrélé avec un risque d'événements indésirables systémiques. L'essai IVAN, qui compare le ranibizumab et le bécavizumab en Europe, par exemple, a révélé un taux sérique de VEGF significativement plus faible après le traitement par le bécavizumab comparativement au ranibizumab⁵.

Afin de fournir un plus grand nombre d'informations sur l'exposition systémique aux anti-VEGF administrés par voie intravitreuse, Robert Avery, M.D., a présenté des données comparant les taux sériques de médicament et les taux plasmatiques de VEGF chez 90 patients non traités atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA; n = 45) et d'occlusion veineuse rétinienne (OVR; n = 45) après l'administration intravitreuse de ranibizumab, de bécavizumab et d'aflibercept⁶. Le bécavizumab, suivi de l'aflibercept et du ranibizumab, a engendré l'exposition systémique la plus élevée (Figure 1). Le type d'exposition était similaire chez les patients atteints de DMLA et d'OVR. Le Dr Avery a émis l'hypothèse que cela était dû à la liaison Fc associée à l'aflibercept et au bécavizumab. Après une dose, l'aflibercept a réduit dans la plus grande mesure le taux plasmatique de VEGF et après 3 doses, l'aflibercept et le bécavizumab ont entraîné une réduction importante du taux plasmatique de VEGF pendant 30 jours après l'injection. L'effet des anti-VEGF administrés par voie intravitreuse sur les événements indésirables systémiques continue d'être une source de spéculation scientifique, étant donné que les essais cliniques importants menés avec ces médicaments n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer leur innocuité. C'est pourquoi, le Dr Avery a rappelé à l'auditoire une récente méta-analyse qui incluait 4 essais (IVAN, CATT, MANTA et GEFAL), présentée à la réunion annuelle 2013 de l'Association for Vision and Ophthalmology (ARVO) par Laurent Kodjikian, M.D., Ph.D.⁷. Bien que ces essais aient été menés à des différentes périodes et dans différents pays, ils montrent tous un risque relatif simi-

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Sherif El-Defrawy, M.D.
Professeur et président
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.,
Rédacteur, *Ophthalmologie – Actualités scientifiques*
Valerie Wallace, Ph.D.
Directrice de la recherche
The Hospital for Sick Children
Agnes Wong, 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

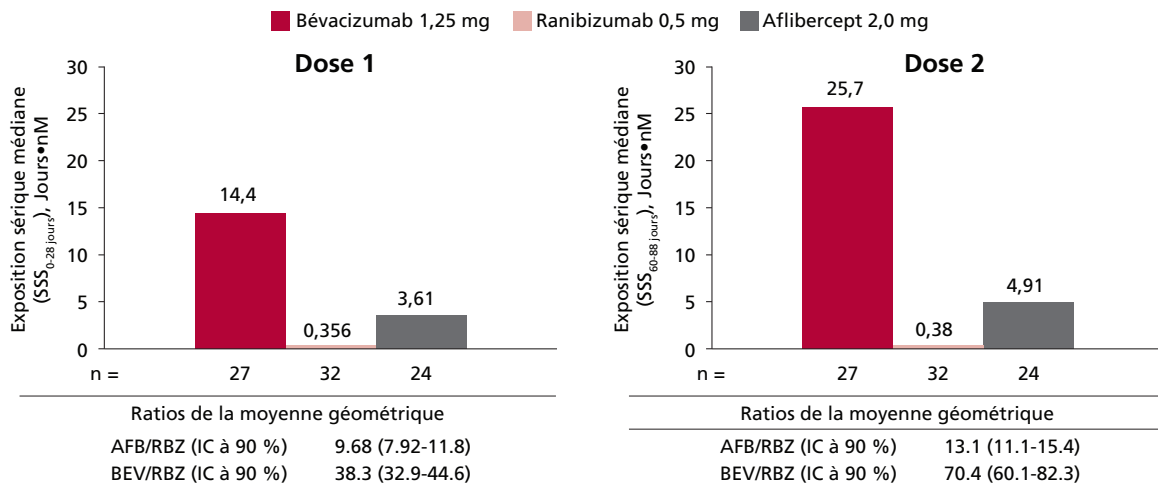
Kensington Eye Institute
Sherif El-Defrawy, M.D.
Ophtalmologiste en chef

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 – Actualités scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, 60 Murray St. Bureau 1-003, Toronto (Ontario) M5G 1X5

Disponible sur Internet : www.ophtalmologieactualites.ca

Figure 1 : Comparaison de la pharmacocinétique systémique après injections intravitréennes d'anti-VEGF (ranibizumab, bévacizumab et aflibercept)⁶



VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; AFB = aflibercept ; RBZ = ranibizumab ; BEV = bévacizumab ; SSS = surface sous la courbe ; IC = intervalle de confiance

laire d'environ 1,34 d'événements indésirables systémiques avec le bévacizumab comparativement au ranibizumab (Figure 2).

Les données présentées par Gerhard Kieselbach, M.D., ont confirmé que les taux plasmatiques de VEGF diminuent significativement durant la période de 4 semaines suivant une injection unique de bévacizumab chez les patients atteints de DMLA et d'œdème maculaire diabétique (OMD)⁸. Les taux plasmatiques médians de VEGF chez les patients atteints de DMLA et d'OMD avant la prise de bévacizumab étaient de 89,7 pg/mL et

de 72,2 pg/mL, respectivement. Une diminution significative de ces taux a été notée dans les groupes atteints de DMLA (25,1 pg/mL) et d'OMD (13,7 pg/mL) 1 semaine après l'injection. Un mois après, les taux étaient de 22,8 pg/mL et de 17,1 pg/mL chez les patients atteints d'OMD.

Ces données confirment que la structure moléculaire joue un rôle dans l'exposition systémique aux anti-VEGF administrés par voie intravitréenne. Cependant, la pertinence clinique de cette observation demeure inconnue.

Figure 2 : Méta-analyse de l'innocuité à 1 an comparant le bévacizumab et le ranibizumab⁷

Événement indésirable systémique grave

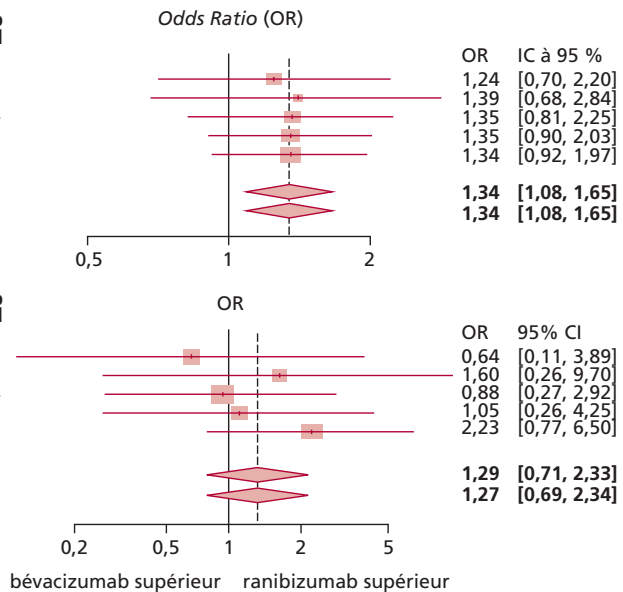
Étude	Bévacizumab		Ranibizumab	
	Événements	Total	Événements	Total
GEFAL	30	246	24	239
MANTA	19	154	15	163
IVAN (traiter, comparaison)	37	296	30	314
CATT (mensuellement)	64	286	53	301
CATT (au besoin)	77	300	61	298

Modèle à effet fixe 1282 1315
 Modèle à effets aléatoires
 Hétérogénéité: I-carré = 0 %, tau-carré = 0, P = 0,9993

Deaths

Étude	Bévacizumab		Ranibizumab	
	Événements	Total	Événements	Total
GEFAL	2	246	3	239
MANTA	3	154	2	163
IVAN (traiter, comparaison)	5	296	6	314
CATT (mensuellement)	4	286	4	301
CATT (au besoin)	11	300	5	298

Modèle à effet fixe 1282 1315
 Modèle à effets aléatoires
 Hétérogénéité: I-carré = 0 %, tau-carré = 0, P = 0,7173



Les effets locaux des anti-VEGF ont également été examinés. Pour comprendre les effets inflammatoires locaux potentiels des différents anti-VEGF administrés par voie intravitréenne, Nneka Brooks, M.D., et ses collègues ont comparé la modification de la turbidité de la chambre antérieure⁹. On a noté une augmentation statistiquement, mais non cliniquement significative, de la turbidité après l'injection de bévacizumab (n = 26 yeux) comparativement au ranibizumab (n = 21 yeux), mais aucune différence statistiquement significative au niveau de la turbidité entre l'aflibercept (n = 14 yeux) et les deux autres médicaments.

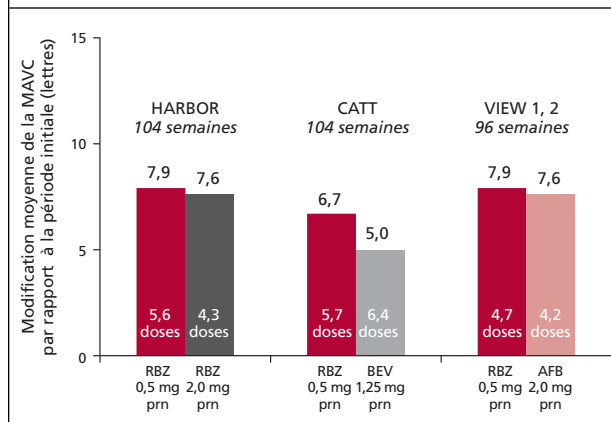
Sophie Bakri, M.D., a examiné la pénétration et le transport du bévacizumab et du ranibizumab intravitréens dans le nerf optique du deuxième œil¹⁰. Elle a indiqué que son groupe a détecté le bévacizumab et le ranibizumab intravitréens dans le nerf optique de l'œil traité et du deuxième œil de six lapins Dutch-Belted un mois après l'injection intravitréenne. Ces constatations contrastaient avec les résultats publiés antérieurement par son groupe¹¹, qui n'a observé aucune pénétration du ranibizumab intravitréen au cours de la période de l'étude de 29 jours, quel que soit le point d'évaluation. Ils ont également établi dans ce modèle de lapin que le ranibizumab 0,5 mg a une demi-vie vitréenne significativement plus courte (2,88 jours) que celle du bévacizumab 1,25 mg (4,32 jours). Ces nouveaux résultats supposent la présence éventuelle de mécanismes spécifiques qui transportent les médicaments intravitréens par le biais du nerf optique vers le deuxième œil. L'examen plus approfondi du transport et la localisation du médicament après son administration intravitréenne contribuera à comprendre certains des effets à long terme des anti-VEGF.

Prise en charge de la DMLA humide avec anti-VEGF : Accent mis sur le traitement individualisé

Leçons tirées de l'essai HARBOR – la posologie de 0,5 mg de ranibizumab au besoin est suffisante pour la plupart des patients

Plusieurs présentations effectuées lors de la réunion 2013 de l'ASRS ont examiné la pertinence clinique de toutes dernières données de l'essai HARBOR de phase III multicentrique, avec répartition aléatoire et double placebo d'une durée de 24 mois évaluant la réponse aux doses administrées¹². Dans cet essai, 1097 patients n'ayant pas reçu de traitement atteints de DMLA humide sous-fovéale ont été assignés au hasard à des injections intravitréennes de ranibizumab (2,0 mg ou 0,5 mg) administrées mensuellement ou au besoin (prn) après trois doses d'attaque mensuelles. Selon Brandon Busbee, M.D., le chercheur principal de l'essai HARBOUR, l'amélioration importante et cliniquement significative de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) observée dans les 4 groupes de traitement à 12 mois (paramètre primaire) a été maintenue à 24 mois (Tableau 1)¹³. Durant la deuxième année de traitement, le groupe traité par 0,5 mg prn a reçu en moyenne 5,6 injections, 93 % de

Figure 3 : Fréquence inférieure à mensuellement : HARBOR, CATT et VIEW¹³



Le schéma posologique clinique du ranibizumab et l'aflibercept, mais non du bévacizumab, a entraîné des résultats cliniques similaires
RBZ = ranibizumab; prn = au besoin

ces patients ne nécessitant pas une administration mensuelle, et l'intervalle thérapeutique moyen pour ce groupe était de 9,9 semaines après trois doses d'attaque mensuelles. Cela signifie qu'une approche thérapeutique individualisée avec le ranibizumab 0,5 mg prn pourrait être appropriée pour la plupart des patients atteints de DMLA humide. En ce qui concerne l'innocuité, il n'a pas été démontré que la réponse ou l'exposition à la dose étaient liées à des événements indésirables oculaires ou non oculaires importants. Après 24 mois, le profil d'innocuité oculaire et systémique du ranibizumab était similaire à celui rapporté dans des essais antérieurs et constant dans tous les groupes de traitement. Les événements indésirables oculaires graves étaient rares.

Afin de mettre ces données en perspective, le Dr Busbee a comparé les modifications moyennes de la MAVC par rapport aux valeurs de base chez des patients qui avaient reçu une posologie moins élevée qu'une dose mensuelle durant la 2^e année des essais HARBOR, CATT¹⁴ et VIEW^{15,16} (Figure 3). Il a souligné que malgré des différences de base entre ces essais (i.e. les essais ont été menés à des périodes différentes et incluaient des populations de patients et des critères différents), on a noté des similitudes dans les résultats oculaires et la fréquence des injections.

Neil Bressler, M.D., a présenté les résultats du traitement sur la fonction visuelle rapportés par les patients, mesurés au moyen du *National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* (NEI VFQ-25)¹⁷. Le questionnaire a été administré initialement et au 12^e et 24^e mois à des groupes de

Tableau 1 : Essai HARBOR : gains de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) sur 2 ans¹³

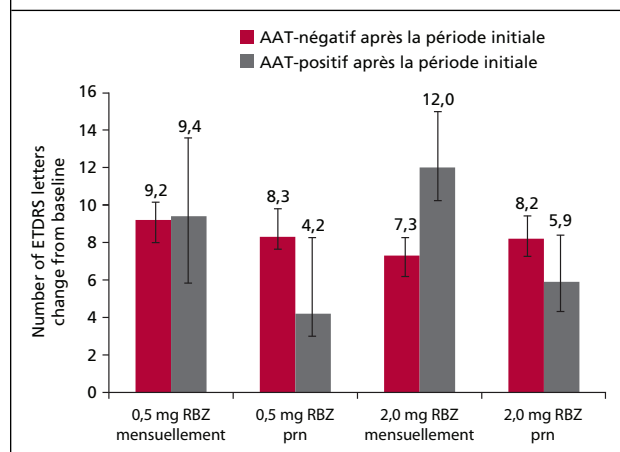
Groupe	Modification du nombre de lettres	Patients qui ont gagné ≥ 15 lettres	Nombre moyen d'injections	Modification du nombre de lettres du 12 ^e au 24 ^e mois
Ranibizumab 0,5 mg mensuellement	+9,1	34,5 %	21,4	-1,0
Ranibizumab 2,0 mg mensuellement	+8,0	37,6 %	21,6	-1,2
Ranibizumab 0,5 mg prn	+7,9	33,1 %	13,3	-0,3
Ranibizumab 2,0 mg prn	+7,6	34,8 %	11,2	-1,0

patients recevant le ranibizumab 0,5 mg mensuellement (n = 275) ou prn (n = 275) et le ranibizumab 2,0 mg mensuellement (n = 274) ou prn (n = 273)¹⁸. Le score obtenu au NEI VFQ-25 variait de 75,2 à 77,2, indiquant une fonction visuelle médiocre. Après 2 ans de traitement, les scores composites moyens avaient augmenté dans les 4 groupes de 4,8, 2,6, 3,6 et 2,7 points, respectivement. Une amélioration significative (≥ 10 points) du score global, de vision de près, de vision de loin et de dépendance visuelle spécifique a été observée chez 20 à 30 % des patients dans les 4 groupes. Ainsi, comme l'a conclu le Dr Bressler, la perception qu'avaient les patients de leur fonction visuelle correspondait aux résultats d'acuité visuelle dans tous les groupes posologiques. Ces données sont conformes à l'article récent de Mitchell et ses collaborateurs¹⁹ démontrant les effets positifs du ranibizumab sur la fonction visuelle rapportées par les patients chez les sujets atteints de DMLA.

Une autre sous-analyse de l'essai HARBOR a été présentée par Karl Csaky, M.D., Ph.D., dont le groupe a évalué la relation entre la présence d'anticorps antithérapeutiques (AAT) et la réponse au traitement²⁰. Les pourcentages de patients AAT-positifs au 12^e et 24^e mois étaient de 6 à 8 % pour le ranibizumab 0,5 mg et de 9 à 12 % pour le ranibizumab 2,0 mg, avec un taux légèrement plus élevé dans le groupe recevant une posologie mensuelle vs prn. Cependant, la présence d'AAT n'a eu aucun effet sur l'AV au 24^e mois, et on n'a noté aucune différence remarquable dans l'AV moyenne entre les patients AAT-négatifs et les patients AAT-positifs (Figure 4). La présence d'AAT n'a pas affecté la pharmacocinétique du médicament ni le pourcentage de patients qui a gagné ≥ 3 lignes de lettres au 24^e mois. Le Dr Csaky a conclu que le développement d'AAT chez les patients traités par le ranibizumab ne semble pas affecter la réponse pharmacocinétique, visuelle ou anatomique au traitement et ainsi, ne peut être utilisé comme explication de la perte de réponse au ranibizumab observée chez certains patients. Cela suggère que d'autres facteurs sont probablement impliqués.

À l'instar des essais ANCHOR²¹ et MARINA²², les données de l'essai HARBOR ont également démontré que le traitement par le ranibizumab entraîne une régression constante de la zone néovasculaire choroïdienne (NVC) classique et de la zone NVC totale par rapport aux valeurs initiales, comme l'indique John Kitchens, M.D., dans sa présentation²³. De plus,

Figure 4 : Essai HARBOR : Le statut des anticorps antithérapeutiques (AAT) n'a aucun effet apparent sur la MAVC au 24^e mois²⁰



Le statut des AAT n'a pas semblé avoir un effet constant sur le nombre de lettres ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) gagné par rapport à la période initiale dans tous les schémas thérapeutiques, étant donné l'importante variabilité des résultats.

dans l'essai HARBOR, la NVC classique était la plus sensible au traitement par le ranibizumab : chez presque tous les patients, on a observé une régression de 100 % après 12 mois de traitement. Le ranibizumab a également réduit l'épaisseur de la zone de NVC en tomographie par cohérence optique en domaine spectral (TCO-DS) et a entraîné la régression de la zone totale de NVC par rapport à la période initiale, comme le montre l'angiographie à la fluorescéine (AF).

En résumé, l'essai HARBOR a suggéré qu'un schéma posologique systématique n'est pas nécessaire pour traiter les patients atteints de DMLA humide avec le ranibizumab. Bien que certains patients atteints de DMLA humide nécessitent un traitement minimal pour améliorer leur AV, d'autres nécessitent un traitement plus fréquent pour être traités de façon optimale. Une approche thérapeutique individualisée fournit de bons résultats visuels tout en réduisant le fardeau des injections. Jusqu'à ce que les caractéristiques des patients qui ont besoin d'injections fréquentes soient mieux définies, une surveillance et un suivi attentifs sont nécessaires pour assurer que l'activité anti-VEGF est adéquate pour maîtriser la maladie.

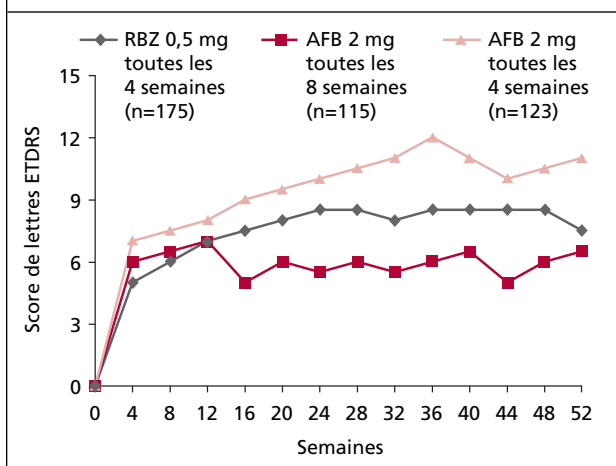
Leçons tirées des essais VIEW – effet du liquide rétinien sur les résultats visuels

Les essais VIEW¹⁵⁻¹⁶ comprenaient deux études de phase III de la DMLA néovasculaire conçues selon un plan similaire qui comparaient une posologie mensuelle et une posologie tous les deux mois d'affibercept intravitréen à une posologie mensuelle de ranibizumab. L'étude VIEW 1 a été menée en Amérique du Nord et l'étude VIEW 2 a été menée en Europe, en Asie et en Amérique latine. Dans les deux études, les patients ont été assignés au hasard à 0,5 mg d'affibercept toutes les 4 semaines (0,5q4), à 2 mg d'affibercept toutes les 4 semaines (2q4), à 2 mg d'affibercept toutes les 8 semaines (2q8) après 3 injections mensuelles initiales, ou au ranibizumab 0,5 mg toutes les 4 semaines (Rq4) durant la première année de traitement. Durant la deuxième année, les patients ont été évalués mensuellement pour déterminer la nécessité d'un traitement et ont été traités au moins toutes les 12 semaines.

Le gain moyen de MAVC à la 52^e semaine (paramètre primaire) était similaire parmi les 4 groupes de traitement, allant de 8,3 lettres dans le groupe 0,5q4 à 9,3 lettres dans le groupe 2q4¹⁵. Durant la deuxième année, on a noté une légère diminution de la MAVC dans les 4 groupes de traitement, allant de 0,8 lettre dans le groupe Rq4 à 1,7 lettre dans le groupe 2q4¹⁶. La proportion de patients qui a maintenu un gain de 3 \geq lignes de MAVC à la 96^e semaine était de l'ordre de 30 à 33 %.

Deux sous-analyses des essais VIEW ont évalué l'effet de la présence précoce et persistante de liquide rétinien sur les résultats visuels et anatomiques subséquents. La persistance de liquide était définie comme la présence de liquide lors de toutes les visites faites dans le cadre de l'étude jusqu'à la 12^e semaine (mesurée initialement et les 4^e, 8^e et 12^e semaines). L'analyse présentée par Glenn Jaffe, M.D., incluait 1759 patients dont le statut du liquide était connu après 3 injections mensuelles dans les groupes Rq4, 2q4 et 2q8 des études VIEW²⁴. À la 12^e semaine, chez 29,4 %, 18,8 % et 20,3 % des patients dans les groupes Rq4, 2q4 et 2q8, respectivement, on a observé la persistance de liquide rétinien (risque relatif associé au ranibizumab vs l'affibercept 1,51 [1,27 à 1,78]). L'amélioration de l'AV pour le groupe 2q4 de la 12^e semaine à la 52^e semaine (Figure 5) était constamment supérieure à celle dans les groupes 2q8 et Rq4 ($P = 0,002$ et $P = 0,033$, respectivement); la modification moyenne de l'AV pendant cette période dans les groupes 2q8 et Rq4 ne différait pas ($P = 0,19$). Des schémas similaires ont été observés pour la proportion de patients gagnant 5, 10 ou 15 lettres ou pour ceux perdant 5 ou 10 lettres. La modification de l'AV ne différait pas entre les groupes de traitement dans les yeux ne présentant pas de liquide rétinien persistant. Sur la base de ces données, les chercheurs ont conclu que chez les patients dont on a noté la présence précoce et persistante de liquide qui étaient traités par l'affibercept toutes

Figure 5 : Essais VIEW : modification moyenne de la MAVC à la 52^e semaine chez les patients présentant une persistance de liquide* 24



* La persistance du liquide était définie comme la présence de liquide initialement et à toutes les visites faites dans le cadre de l'étude jusqu'à la 12^e semaine

les 8 semaines, l'AV aurait pu s'améliorer davantage s'ils avaient reçu sub-séquentement des injections mensuelles. Ces constatations font ressortir encore plus clairement la nécessité d'individualiser le traitement des patients atteints de DMLA humide et le fait qu'une fréquence de traitement toutes les 8 semaines peut ne pas être une approche optimale pour tous les patients traités par l'aflibercept.

La deuxième sous-analyse des essais VIEW, présentée par Seenu Hariprasad, M.D., examinait l'association entre le statut du liquide rétinien à la 12^e semaine et à la 52^e semaine. Leurs données ont révélé que comparativement au traitement Rq4, le risque relatif (intervalle de confiance à 95 % [IC]) de présence de liquide à la 12^e semaine était de 0,74 (0,63 à 0,88) pour 2q4, 1,18 (1,03 à 1,36) pour 0,5q4 et 0,80 (0,68 à 0,94) pour 2q8. Cela donne à penser que la dose plus forte d'aflibercept était associée à un risque relatif moins élevé de présence de liquide, mais le risque était similaire pour les groupes de traitement toutes les 4 et 8 semaines. Chez les patients présentant du liquide à la 12^e semaine, les risques relatifs non ajustés (IC à 95 %) de ne pas présenter de liquide à la 52^e semaine (comparativement au traitement Rq4) était de 1,34 (1,08 à 1,67) pour 2q4, 1,07 (0,86 à 1,33) pour 0,5q4 et 1,34 (1,08 à 1,66) pour 2q8. Par conséquent, les groupes recevant la dose plus forte d'aflibercept ont une meilleure chance de ne pas présenter de liquide, et les résultats étaient les mêmes pour les groupes de traitement toutes les 4 et 8 semaines. Cependant, la présence de liquide n'a pas eu d'impact sur la modification moyenne de la vision de la 12^e à la 52^e semaine. Le pourcentage non ajusté de patients présentant du liquide ayant gagné 3 lignes de la 12^e à la 54^e semaine était de 32 % (Rq4), 32 % (2q4), 27 % (0,5q4) et 30 % (2q8). Il est important de noter que l'on a observé une fluctuation de l'épaisseur rétinienne centrale moyenne dans le temps avec la posologie 2q8 d'aflibercept, indépendamment de la présence de liquide à la 12^e semaine.

Passage à d'autres anti-VEGF

Plusieurs présentations examinaient les résultats anatomiques et visuels chez des patients que l'on a fait passer d'un anti-VEGF à un autre. Notamment, étant donné que l'aflibercept est disponible aux États-Unis (É.-U.) depuis < 2 ans (pas encore approuvé par Santé Canada), toutes les

données présentées portaient sur le passage unilatéral à un autre médicament : i.e. du traitement standard en cours par le ranibizumab ou le bévacizumab hors indication à l'aflibercept. Les données préliminaires de ces analyses rétrospectives indiquaient que le passage à l'aflibercept chez les patients atteints de DMLA chez qui l'on a noté la présence persistante de liquide en dépit du traitement par d'autres anti-VEGF peut entraîner des améliorations anatomiques, mais non visuelles. De plus, la plupart des patients nécessite un traitement toutes les 4 à 6 semaines.

Hyung Cho, M.D., a présenté un examen rétrospectif des dossiers médicaux de patients atteints de DMLA humide et qui avaient obtenu une réponse sous-optimale (i.e. présence persistante de liquide rétinien malgré 6 traitements mensuels au minimum) au ranibizumab 0,5 mg, au bévacizumab 1,25 mg ou au deux et que l'on a fait passer à l'aflibercept 2,0 mg²⁶. Du groupe initial de 353 yeux, les chercheurs ont examiné 28 yeux (28 patients). Après une injection unique d'aflibercept, 89 % (25 yeux) ont montré une amélioration anatomique et 18 % (5 yeux) étaient secs. On a noté une amélioration significative de l'épaisseur sous-fovéale centrale par rapport à la période initiale de 295 µm à 272 µm. À 6 mois, l'amélioration s'était maintenue à 274 µm ($P = 0,008$). Cependant, le passage à l'aflibercept n'a pas entraîné une amélioration de l'AV, bien qu'après 6 mois de traitement, 64 % des yeux aient montré une amélioration anatomique et un quart d'entre eux aient été secs.

Theodore Leng, M.D., MS a présenté une analyse rétrospective de patients dans un seul centre universitaire de référence que l'on a fait passer du ranibizumab (103 patients, moyenne de 14,3 injections avant le passage à un autre médicament) ou du bévacizumab (27 patients, moyenne de 11,9 injections avant le passage à un autre médicament) à l'aflibercept (entre novembre 2011 et février 2013)²⁷. Ils n'ont constaté aucune différence clinique dans les résultats visuels ou anatomiques.

Dans une troisième étude rétrospective de dossiers médicaux, Ashish Sharma, M.D., FACS a fait rapport sur 93 yeux chez 83 patients atteints de DMLA qui, malgré de multiples injections de ranibizumab ou de bévacizumab (en moyenne 19 injections par œil [gamme de 6 à 34]), présentaient un œdème maculaire, du liquide sous-rétinien ou un décollement de l'épithélium pigmentaire²⁸. Après le passage à l'aflibercept, une amélioration anatomique a été observée dans 20 % des yeux, aucun changement dans 14 % et une aggravation dans 14 % des yeux après 14 mois. Le suivi était insuffisant pour les 10 % des yeux restants. L'épaisseur fovéale centrale moyenne s'est améliorée de 368 µm initialement à 297 µm à 1 mois, et s'est maintenue à 316 µm à 1 an. On notera que la vision s'est améliorée pour 40 % des yeux traités par l'aflibercept, est restée la même pour environ 30 % des yeux et s'est aggravée pour 27 %. De plus, lors de l'allongement de la période de traitement à 8 semaines, une récurrence du liquide qui s'était antérieurement résorbé a été notée dans 33 yeux.

Franco Recchia, M.D., a décrit l'obtention d'une macula sèche pour deux tiers des yeux avec un œdème résiduel de la rétine, malgré un traitement anti-VEGF antérieur (62 yeux chez 57 patients; moyenne de 17 injections anti-VEGF antérieures) après 12 mois de traitement par l'aflibercept²⁹. Cependant, la plupart de ces patients nécessitait des injections toutes les 4 à 6 semaines pour maintenir la sécheresse. Le traitement a été prolongé à toutes les 8 semaines chez moins de 20 % des patients.

Une analyse de 42 yeux a confirmé que les yeux qui présentaient une DMLA humide réfractaire au traitement antérieur par le bévacizumab, le ranibizumab ou les deux ont montré une amélioration statistiquement significative de l'épaisseur fovéale centrale moyenne après 3 injections consécutives d'aflibercept (de 261 µm en moyenne à 244 µm³⁰). Après trois doses d'attaque mensuelles, les patients ont été traités selon un schéma prn et leur vision était stable pendant la période de l'étude de 6 mois.

Enfin, Eric Nudleman, M.D., Ph.D. a présenté une analyse rétrospective de 8 patients atteints de DMLA qui ont répondu médiocrement

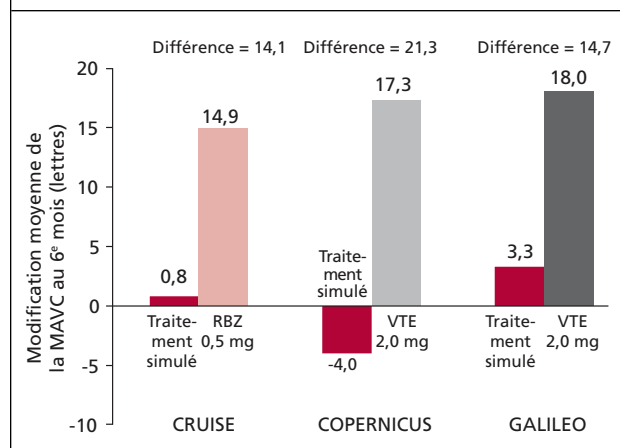
au passage à l'aflibercept³¹. Lorsqu'ils sont passés à l'aflibercept, tous les patients ont rapporté des symptômes subjectifs de vision réduite. La MAVC s'était aggravée de 1 à 2 lignes, d'une moyenne de 20/55 avant l'injection à une moyenne de 20/64 après l'injection. L'épaisseur maculaire centrale moyenne avait également augmenté de plus de 70 %. Cependant, après leur passage au ranibizumab, tous les patients ont rapporté une amélioration subjective de la vision et un retour à leur AV initiale.

Les anti-VEGF pour le traitement de l'occlusion veineuse de la rétine

Selon une sous-analyse des études COPERNICUS et GALILEO, le statut du liquide après 6 injections mensuelles d'aflibercept est un prédicteur important du nombre futur d'injections prn chez les patients présentant une occlusion de la veine rétinienne centrale (OVRC), comme l'a indiqué dans sa présentation David Boyer, M.D.³². Les études COPERNICUS et GALILEO incluaient une phase similaire de 6 mois, durant laquelle les patients ont été répartis pour recevoir l'aflibercept (2 mg) ou une injection simulée tous les mois³³. Durant une seconde phase de 6 mois dans l'étude GALILEO, les patients dans le groupe de traitement ont été traités par l'aflibercept selon un schéma prn, alors que les patients dans le groupe placebo ont continué les injections simulées. Durant la seconde phase de 6 mois dans l'étude COPERNICUS, tous les patients ont été traités par l'aflibercept selon un schéma prn. Le traitement par l'aflibercept a entraîné une amélioration de l'AV ≥ 15 lettres chez 55,3 % (COPERNICUS) et 60,2 % (GALILEO) des patients. Cependant, on a noté une légère diminution du gain d'AV du 6^e au 12^e mois avec le passage au schéma prn. Le nombre moyen d'injections entre le 6^e et le 12^e mois était similaire dans les deux essais et dépendait du statut du liquide au 6^e mois³². Il y avait une différence d'environ 1,75 injection entre les groupes de patients atteints de DMLA sèche et humide (2,64 vs 4,39 injections, respectivement). Le diabète était également un facteur important qui a influencé le nombre de traitements.

Tout en reconnaissant les limites des comparaisons entre les essais, Pravin Dugel, M.D., a comparé les données publiées de l'essai CRUISE sur le ranibizumab contrôlé par traitement simulé et des essais COPERNICUS et GALILEO sur l'aflibercept³⁴. Les données provenant des trois essais étaient statistiquement et cliniquement significatives et en faveur du traitement actif comparativement au traitement simulé (Figure 6). Les résultats à 6 mois étaient également comparables entre les médicaments : un gain \geq

Figure 6 : Études COPERNICUS and GALILEO : Statut du liquide et diabète en tant que prédicteurs du nombre d'injections d'aflibercept³²



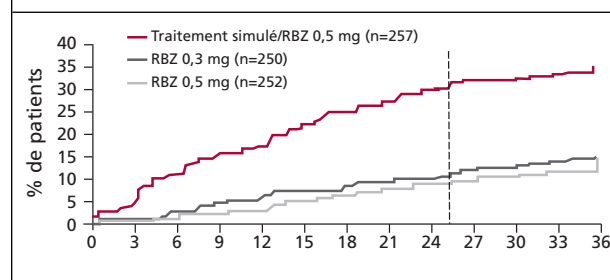
15 lettres a été obtenu par 48 % des patients dans l'essai CRUISE, 56 % des patients dans l'essai COPERNICUS et 60 % des patients dans l'essai GALILEO. On notera que comme le mentionne le Dr Dugel, les différences sont probablement dues aux critères d'inclusion et aux caractéristiques initiales des patients, qu'il a soulignés lorsqu'il a examiné la réponse thérapeutique des patients recevant le traitement simulé dans ces essais. Le nombre moyen d'injections prn entre le 6^e et le 12^e mois était similaire dans les trois études avec une moyenne de 3 injections.

Rétinopathie diabétique (RD) et œdème maculaire diabétique (OMD)

Mise à jour sur les essais RISE et RIDE

RISE et RIDE sont des essais multicentriques de phase III, avec répartition aléatoire, contrôlés par traitement simulé qui ont la même méthodologie et évaluent l'efficacité et l'innocuité du ranibizumab intravitréen (0,3 mg ou 0,5 mg) dans l'OMD³⁵. Tous les patients ont reçu des injections mensuelles pendant 2 ans et les participants dans le groupe de traitement simulé étaient admissibles à passer à 0,5 mg de ranibizumab durant la troisième année. Les données de ces essais cumulées pendant trois ans ont été présentées par W Lloyd Clark, M.D.³⁶. Les patients traités par le ranibizumab présentaient un risque environ 3 fois moins élevé de développer une RD proliférante (Figure 7). Pendant 36 mois, 33,9 % des yeux ayant été initialement assignés au hasard à un traitement simulé ont développé une RD proliférante, comparativement à 12,8 % et 15,1 % des yeux traités par 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab, respectivement. La présence d'une perte de l'intégrité des capillaires de la macula était associée à la progression de la RD dans les yeux traités par le ranibizumab ($P = 0,0024$). Dans les groupes recevant le traitement simulé, une RD initialement sévère ($P < 0,0001$) et la présence de liquide sous-rétinien ($P = 0,04$) étaient associées à une aggravation de la RD.

Figure 7 : Études RISE et RIDE : temps écoulé jusqu'au développement d'une rétinopathie diabétique proliférante (RDP)³⁶



Risque de RDP environ 3 fois moins élevé dans les yeux traités par le ranibizumab

Taux de cytokines dans la chambre antérieure et leur association à la sévérité de l'OMD

Deux présentations examinaient le rôle de diverses cytokines dans la pathogenèse de l'OMD. David Wong, M.D., FRCSA a démontré une association statistiquement significative entre la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) aqueuse, l'interleukine-10 (IL-10) et l'IL-6 et la sévérité de la maladie déterminée par l'AV, le volume maculaire (VM) et les mesures obtenues en TCO³⁷. Rajeev Muni, M.D., M.Sc., FRCSA a démontré que le traitement par le ranibizumab non seulement abaisse les taux de VEGF intraoculaire, mais il diminue également les taux d'autres cytokines présentes dans la chambre antérieure, incluant l'ICAM-1, l'IL-6, le PlGF et la protéine chimiotactique monocyttaire-1 (MCP-1)³⁸. De plus,

on a constaté que l'ICAM-1 est un prédicteur de la réponse au traitement par le ranibizumab. La réponse au traitement était définie comme une réduction de 10 % du VM (au 2^e mois vs initialement).

Les deux présentations suggèrent que non seulement le VEGF, mais également d'autres cytokines, jouent un rôle important dans la pathogenèse de la DMLA et permettent de prédire la réponse thérapeutique subséquente au traitement anti-VEGF intravitréen. La modulation spécifique des taux de cytokines présents dans la chambre antérieure pourrait donc avoir un effet thérapeutique chez les patients atteints d'OMD.

Mise à jour sur l'innocuité

Ranibizumab

Baruch Kuppermann, M.D., Ph.D. a présenté les résultats d'une méta-analyse importante comparant les données sur l'innocuité systémique disponibles pour le ranibizumab intravitréen³⁹. L'analyse incluait 14 essais de phases II et III et 6504 patients représentant 7544 patients-années. Les chercheurs ont examiné les doses de 0,5 mg et de 0,3 mg de ranibizumab vs un traitement simulé ainsi que 0,5 mg de ranibizumab vs 0,3 mg de ranibizumab, dans le traitement de la DMLA humide, de l'OVV et de l'OMD. Les paramètres présélectionnés incluaient les événements thromboemboliques artériels, la mort, les fistules, la perforation gastro-intestinale, l'hémorragie du système nerveux non central, l'hypersensibilité, l'hypertension, la protéinurie, les complications au niveau de la guérison des plaies et les complications thromboemboliques veineuses non oculaires. Aucun déséquilibre n'a été observé dans la DMLA humide ou l'OVV en ce qui concerne ces paramètres systémiques présélectionnés. Les taux globaux d'événements étaient également faibles pour l'OMD, et la majorité des paramètres présélectionnés n'ont pas montré d'écart. Cependant, les comparaisons par paire montrent des écarts numériques dans les taux de :

- Décès dans le groupe ranibizumab 0,3 mg vs contrôle (traitement simulé/laser)
- Décès, AVC et complications au niveau de la guérison de la plaie pour le ranibizumab 0,5 mg vs le contrôle (traitement simulé/laser)
- AVC pour le ranibizumab 0,5 mg vs le ranibizumab 0,3 mg

Il a été souligné que les écarts dans les taux de décès et d'AVC pour le ranibizumab étaient observés durant la deuxième année du traitement, pendant laquelle les données étaient issues uniquement des études RISE et RIDE dans lesquelles le ranibizumab était administré mensuellement pendant 2 ans³⁵. Indépendamment du traitement, les patients atteints d'OMD qui présentaient certaines comorbidités étaient exposés à un risque plus élevé d'EI graves. Par exemple, certains patients ayant des antécédents d'AVC, présentaient un risque plus élevé d'AVC. Dans l'ensemble, les taux d'événements étaient faibles pour tous les groupes et concordait avec le profil d'innocuité connu du ranibizumab.

Les limites notées dans cette méta-analyse comprennent l'inclusion de patients ayant différentes fréquences posologiques et thérapies concomitantes (certains patients ont reçu une thérapie photodynamique). De plus, les études variaient au niveau du plan, des facteurs de risque, de la définition des paramètres systémiques, de la collecte des données, de la population de patients, des critères d'inclusion et d'exclusion et de la région. L'évaluation des événements indésirables systémiques peu fréquents peut également être difficile, car ces événements sont également observés dans les populations de patients cibles (i.e. les sujets âgés et les patients diabétiques).

Suber Huang, M.D., MBA a examiné le risque d'élévation soutenue de la pression intraoculaire (PIO) avec le ranibizumab intravitréen chez des patients atteints de DMLA⁴⁰. Conformément au protocole de l'essai de phase III du réseau de recherche clinique sur la rétinopathie diabétique⁴¹, les yeux atteints de DMLA et ayant une PIO \leq 24 mm Hg ont été

assignés au hasard à un traitement immédiat simulé par laser (n = 260) ou à un traitement par le ranibizumab conjointement au laser immédiat ou différé (n = 322). Au cours de la première année de l'étude, tous les yeux ont été évalués toutes les 4 semaines et la PIO a été mesurée à chaque visite. Après 1 an, les patients ont été évalués tous les 4 mois. Au cours de la première année, une élévation persistante de la PIO ou l'initiation d'un traitement anti-hypertenseur oculaire ont été notées chez 10 (4 %) des patients dans le groupe de traitement simulé vs 20 (7 %) dans le groupe de traitement par le ranibizumab (rapport de risque [HR] 1,6, IC à 95 % 1,1-3,3, P = 0,03).

Ces données indiquent qu'il est peu probable que les injections intravitréennes de ranibizumab pour l'OMD touchant le centre de la macula augmentent le risque d'élévation soutenue de la PIO ou nécessitent des antihypertenseurs pendant au moins 1 an. Cependant, l'incidence plus élevée de l'augmentation de la PIO observée chez les patients traités avec le ranibizumab pendant 3 ans est notable et devrait probablement faire l'objet de recherche plus approfondie.

Aflibercept

Plusieurs présentations examinaient la fréquence et les caractéristiques de l'inflammation intraoculaire stérile survenant après une injection intravitréenne d'aflibercept. Dans une série de cas rétrospective qui évaluait 4867 injections d'aflibercept (novembre 2011 à décembre 2012) dans une seule pratique médicale de groupe importante regroupant des spécialistes de la rétine, Deborah Chong, M.D., a rapporté que l'incidence de l'inflammation intraoculaire stérile était de 0,33 % (16 des 4867 injections)⁴². Le temps moyen écoulé entre l'injection et l'apparition des symptômes était de 1,9 jour. Cependant, le groupe de travail de l'ASRS a rapporté des taux d'environ 0,05 % (15 événements rapportés pour environ 30 000 injections dans un délai de 3 mois de l'approbation du médicament)⁴³. Ces taux sont similaires à ceux observés avec le ranibizumab (0,02 % à 0,10 %) dans les essais ANCHOR²¹, MARINA²² et CATT^{13,44}.

Conclusion

Les efforts pour mieux comprendre la physiopathologie des maladies rétiniques et de découvrir de meilleures approches thérapeutiques se poursuivent. Nous avons fait beaucoup de progrès en quelques années seulement et sommes parvenus au point où il est désormais possible d'arrêter la progression de la DMLA, de l'OMD et de l'OVV et même d'améliorer la vision chez les patients atteints de ces maladies. Les rapports de la réunion de l'ASRS examinés dans cet article suggèrent que nos stratégies anti-VEGF actuelles sont sûres et peuvent améliorer la fonction visuelle de nos patients. Ils illustrent également que nos stratégies thérapeutiques actuelles ont encore des lacunes pour les patients qui n'obtiennent qu'une réponse thérapeutique partielle. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires pathologiques spécifiques dans la DMLA, l'OMD et l'OVV, notamment du rôle du VEGF conjointement à d'autres médiateurs inflammatoires, nous permettra d'améliorer nos approches thérapeutiques et de les cibler davantage. Il est probable que notre approche thérapeutique individualisée actuelle évoluera également de façon similaire, étant donné qu'il est possible que nous puissions adapter nos choix thérapeutiques au profil moléculaire ou des cytokines de chaque patient, ce qui améliorera encore davantage les résultats.

Le D^r Mandelcorn est professeur adjoint dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et dans le Réseau universitaire de la santé, Toronto Western Hospital.

Références:

- Hoffmann-La Roche Limited. Avastin (bevacizumab) Product Monograph. Date of authorization: August 6, 2013
- Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(8):859-870.
- Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Lucentis (ranibizumab) Product Monograph. Date of authorization: December 13, 2011.
- Frampton JE. Aflibercept for intravitreal injection: in neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging*. 2012;29(10):839-846.
- IVAN Study Investigators; Chakravarthy U, Harding SP, Rogers et coll. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411.
- Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et coll. Comparison of systemic pharmacokinetics post anti VEGF intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab and aflibercept. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Kodjikian L. GEFAL study. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2013 Annual Meeting, Seattle (WA): May 7, 2013.
- Kieselbach GF, Zehetner C, Huber S, Kirchmair R, Kralinger MT. VEGF plasma level after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age related macular degeneration and diabetic macular edema. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Brooks NO, Marx JL, Chang J, et coll. Changes in flare following intravitreal injection of three different anti-VEGF medications. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Bakri SJ, Bradley E, Lewis GP, Fisher S. Penetration and transportation of intravitreal bevacizumab and ranibizumab into the optic nerve of the fellow eye. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et coll. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*. 2007;114(12):2179-2182.
- Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et coll; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-1056.
- Busbee BG, Lai P, Li Z. HARBOR 2-year results support individualized dosing in patients with wet age-related macular degeneration. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et coll. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548.
- Heier JS, VIEW 1 and VIEW2 Investigators. 96 weeks results from the VIEW 1 and VIEW 2 studies: intravitreal aflibercept injection versus ranibizumab for neovascular AMD shows sustained improvements in visual acuity. Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual Meeting, Fort Lauderdale (FL): May 6-9, 2012. Abstract 6962.
- Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, et coll. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050-1058.
- Bressler N, Ward J, Verma R, et coll. Effect of monthly vs prn ranibizumab on patient-reported visual function for subfoveal neovascular age-related macular degeneration over 24 months. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Mitchell P, Bressler N, Tolley K, et coll. Patient-reported visual function outcomes improve after ranibizumab treatment in patients with vision impairment due to diabetic macular edema: randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Aug 22. [Epub ahead of print]
- Csaky KG, Sternberg G, Le K, et coll. Anti-therapeutic antibody status does not appear to impact treatment response to ranibizumab in the HARBOR study. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et coll. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et coll; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
- Kitchens JW, Nau J, Shapiro H. Ranibizumab leads to regression or elimination of choroidal neovascular membranes in most eyes with AMD: a HARBOR subanalysis. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Jaffe G, Heier JS, Slakter JS, Rosenfeld PJ, Kaiser PK. The effect of early, persistent fluid on subsequent visual acuity in the VIEW 1 and VIEW 2 studies of neovascular AMD. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Hariprasad SM, Moshfeghi DM, Marx JL, Heier JS. Association between retinal fluid status at weeks 12 and 52 in wet AMD patients treated with intravitreal aflibercept injection in the VIEW studies. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Cho H, Heier JS, Shah CP, Weber ML. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Leng T, He L, Silva RA, Moshfeghi DM. What happens when you switch wet-AMD patients to aflibercept? Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Sharma AG, Walker JB, Ghuman T, et coll. Response of aflibercept in patients with neovascular AMD and persistent fluid on OCT. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Recchia FM, Sonkin PL, Awh CC, Busbee B, Recchia CC. Longer-term results of aflibercept in cases of neovascular AMD incompletely responsive to other anti-VEGF agents. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Haug SJ, Stewart PJ, Cunningham ET, et coll. Long-term follow-up on the use of aflibercept for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Nudleman E, Williams GA, Hassan TS. Worsening of macular edema after aflibercept injection for exudative ARMD in eyes previously well controlled with ranibizumab. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Boyer DS. Factors associated with the number of intravitreal aflibercept injections (IAI) during the prn phase of CRVO studies. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Figuerola MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs*. 2012;72(16):2063-2071.
- Dugel PU. Ranibizumab and aflibercept for the treatment of retinal vein occlusion (RVO): a cross-trial comparison. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et coll for RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
- Clark WL, Ehrlich JS, Chen D. Intravitreal ranibizumab modifies the natural history of diabetic retinopathy: 36-month data from the RISE and RIDE Phase III trials. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Wong DTW, Kertes PJ, Berger AR, et coll. A prospective study of anterior chamber cytokine levels and their association with disease severity in diabetic macular edema. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Muni RH, Altomare F, Kohly RP. Anterior-chamber cytokine level changes in diabetic macular edema after treatment with intravitreal ranibizumab. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Kuppermann BD, Lai P, Tuomi L, Francom S, Reshef D, et coll. Systemic safety profile of intravitreal ranibizumab in wet AMD, RVO, and DME: a meta-analysis of 14 Phase II/III clinical trials. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Huang SS. Effect of ranibizumab injections for diabetic macular edema on risk of sustained IOP elevation or initiation of ocular anti-hypertensive drugs. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et coll; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012;119(11):2312-2318.
- Chong DY, Anderson LS, Solley W, Callanan D, Williams PD. Characterization of sterile intraocular inflammatory reactions after intravitreal aflibercept injection. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Hahn P, Mahmoud TH, Stinnett SS, et coll. A cluster of sterile inflammation associated with aflibercept intravitreal injections – an ASRS Therapeutic Surveillance Committee report. Presented at the ASRS 31st Annual Meeting, Toronto (ON): August 24-28, 2013.
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et coll; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398.

Le D^r Mandelcorn a reçu des honoraires de conférencier de la part de Novartis lors d'événements de FMC.

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*. Octroi 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.

Le D^r Mandelcorn remercie Radmila Day pour sa contribution à la rédaction de ce manuscrit.

La version française a été révisée par le D^r Alain Grégoire, Sherbrooke.