

# 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

### Les anti-VEGF dans le traitement des maladies rétinienne : une décennie d'expérience clinique

Un rapport des réunions annuelles 2014 de l'American Society of Retina Specialists et de l'American Academy of Ophthalmology

Par WAI-CHING LAM, M.D. FRCSC et  
EMMANOUIL MAVRIKAKIS, M.D., Ph.D.

Le traitement par les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF) a été établi comme la norme de soins pour les maladies rétinienne exsudatives, incluant la néovascularisation choroïdienne (NVC) due à la dégénérescence maculaire liée à l'âge et les affections non liées à la NVC, telles que l'œdème maculaire diabétique et l'occlusion veineuse rétinienne. Le présent numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques* met en lumière les données d'innocuité et d'efficacité issues d'essais cliniques pivots à long terme sur les anti-VEGF présentées et examinées lors des réunions annuelles de l'American Society of Retina Specialists (ASRS ; 9 au 13 août 2014 ; San Diego, Californie) et de l'American Academy of Ophthalmology (AAO ; 18 au 21 octobre 2014 ; Chicago, Illinois) qui élargissent nos connaissances cliniques et les considérations potentielles dont il faut tenir compte dans la pratique quotidienne.

#### Les résultats à long terme obtenus avec les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF) dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de forme humide

Les données récentes sur l'emploi à long terme des anti-VEGF confirment qu'ils présentent un bénéfice dans la forme néovasculaire (humide) de la DMLA. Les chercheurs ont également souligné les effets potentiels à long terme de l'emploi fréquent de ces médicaments pour les affections rétinienne liées à la néovascularisation choroïdienne (NVC), tels que la perte de réponse et le développement d'une atrophie géographique (AG).

Les résultats de l'étude SEVEN-UP ont été présentés, celle-ci ayant effectué le suivi de 65 patients traités pendant 7,3 ans en moyenne par le ranibizumab dans les études ANCHOR, MARINA et HORIZON<sup>1</sup>. Un peu plus du tiers (37 %) des yeux étudiés sont parvenus au seuil de meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 20/70 ou mieux (mesure du paramètre primaire). Cependant, cette mesure s'est aggravée et a atteint 20/200 ou moins. La réduction de la MAVC était associée à la présence d'une atrophie maculaire sous-fovéale (AM ;  $P < 0,01$ ) et à une augmentation de la zone

atrophique ( $P < 0,0001$ ). La variation moyenne du score ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) était de -8,6 lettres (intervalle de confiance à 95 % [IC] -2,9 à -14,2;  $P < 0,005$ ) (Figure 1), bien que 43 % des yeux étudiés aient obtenu un score stable ou meilleur par rapport à la valeur initiale. Bhisitkul et ses collaborateurs<sup>2</sup> ont constaté que la baisse du score ETDRS pour les yeux traités était 50 % moins élevée (-4,8 vs -9,5 lettres) que celle pour les yeux controlatéraux dans une cohorte de participants à l'étude SEVEN-UP (Tableau 1). Il est important de noter que 35 % des yeux controlatéraux ont reçu peu de traitements en dehors de ces essais, soit en moyenne 2,0 injections par yeux par année. À 7 ans, 54 % des yeux étudiés avaient une meilleure acuité ( $\geq 5$  lettres) que les yeux controlatéraux, comparativement à 43 % initialement.

Afin d'évaluer de façon plus approfondie l'impact de l'AM sur l'issue visuelle, les auteurs d'une sous-analyse rétrospective de l'étude HARBOR ont comparé l'issue visuelle de patients avec ou sans atrophie initiale<sup>3</sup>. À 24 mois, il a été démontré que chez les patients présentant initialement une AM ( $n=123$ ), l'augmentation du score ETDRS (+ 6,7 lettres) était similaire à ceux ne présentant pas une atrophie ( $n=904$ ; +9,1 lettres). La présence de kystes et d'une atrophie dans l'œil controlatéral et l'absence de liquide sous-rétinien à l'examen initial, étaient des facteurs de risque de développer une atrophie. De plus, on a constaté que l'administration mensuelle d'anti-VEGF, mais non à la dose la plus élevée (i.e., 2,0 mg), était un facteur plus significatif de développement d'une atrophie. Une observation d'une grande pertinence clinique est que tous les patients, avec ou sans atrophie, qui avaient reçu un traitement anti-VEGF ont présenté une amélioration de leur acuité visuelle pendant 2 ans.

Une étude de prolongation ouverte (EPO) de l'étude VIEW 1 ( $N=323$ )<sup>4</sup> a révélé que les patients qui avaient reçu des injections d'aflibercept (2 mg) à une fréquence au moins trimestrielle ont perdu en moyenne 3,4 lettres entre les semaines 96 et 208. Ces patients avaient reçu en moyenne 12,9 injections pendant 116,9 semaines en moyenne (variation de 4 à 267 semaines). À la semaine 208, 33 % des patients avaient maintenu le gain de  $\geq 15$  lettres par rapport à la valeur initiale obtenue, suite à l'étude VIEW 1 alors que 10 % ont perdu  $\geq 15$  lettres. Les effets indésirables (EI) oculaires graves les plus fréquents durant l'étude de prolongation étaient l'endophtalmie (0,9%) et l'hémorragie rétinienne (0,6 %). L'incidence globale des événements thromboemboliques artériels (ETA)

#### 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)  
Hatem Krema, M.D.  
Directeur, Service d'oncologie oculaire  
St. Michael's Hospital  
David Wong, M.D.  
Ophtalmologiste en chef

#### Sunnybrook Health Sciences Centre

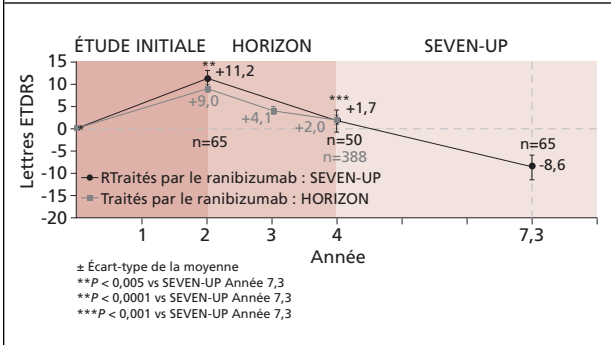
Peter J. Kertes, M.D.  
Ophtalmologiste en chef  
University Health Network  
Toronto Western Hospital Division  
Robert G. Devenyi, M.D.  
Ophtalmologiste en chef  
Kensington Eye Institute  
Sherif El-Defrawy, M.D.  
Ophtalmologiste en chef

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](http://www.ophtalmologieactualites.ca)

**Figure 1 : Étude SEVEN-UP : Variation moyenne du score ETRS (lettres) de la période initiale au suivi moyen<sup>1</sup>**



ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study  
 Reproduit avec la permission de Rofagha S et coll. *Ophthalmology*.  
 2013;120:2292-2299. Copyright © 2013, American Academy of Ophthalmology.

définis par l'Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) était de 6,2 % et l'incidence de l'inflammation intraoculaire était de 0,34 %.

Bressler et ses collaborateurs<sup>5</sup> ont mené une étude de cohorte rétrospective de 75 patients atteints de NVC qui ont reçu un traitement anti-VEGF pendant  $\geq 3,5$  ans (suivi moyen de 4,9 ans), afin d'évaluer le développement d'une AG ou de lésions principalement hémorragiques. Lors de l'instauration du traitement, une AG dans les limites de la lésion NVC était présente dans 4 yeux et elle était présente en dehors des limites de la lésion dans 8 yeux (10 %). Bien que toutes les AG initiales (dans les limites ou non d'une lésion NVC) se soient agrandies dans le temps, aucun autre œil n'a développé une AG en dehors des limites de la lésion NVC. Cependant, dans un délai de 4 ans suivant l'instauration du traitement, 5 yeux ont développé une nouvelle atrophie dans les limites de la lésion NVC initiale. Bien que toutes ces zones atrophiques se soient agrandies dans le temps, elles sont demeurées dans les limites de la lésion NVC initiale (tissu cicatriciel atrophique). Des lésions principalement hémorragiques ont été initialement identifiées dans 6 yeux, 3 autres yeux ont développé des lésions hémorragiques et de nouvelles lésions ont été notées dans 1 œil après 3,5 ans. Cette étude suggère donc que l'AG ne se développe habituellement pas à l'extérieur d'une zone touchée par une NVC, à moins que cette atrophie soit présente lorsque le traitement anti-VEGF est instauré. Ces zones progressent dans le temps de la même façon que prévu dans les yeux présentant une AG sans NVC.

**Les anti-VEGF intravitréens dans les cas de complications oculaires liées au diabète : Mise à jour des essais cliniques**

Bien que l'œdème maculaire diabétique (OMD) et la DMLA néovasculaire répondent bien aux anti-VEGF, ce sont des affections distinctes en ce qui concerne leur physiopathologie sous-jacente et leur

**Tableau 1 : Étude SEVEN-UP : scores moyens ETRS (lettres) dans le temps<sup>2</sup>**

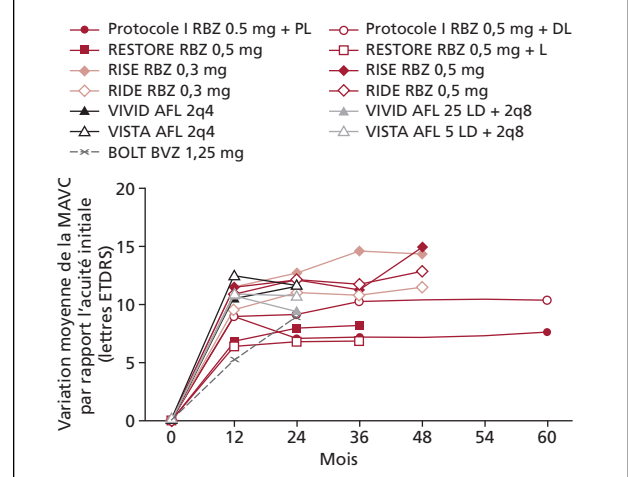
Point d'évaluation	Œil controlatéral	Œil étudié
Évaluation initiale	57,3	53,8
Année 2	58,3	65,8
Année 4	53,6	55,9
Année 7	47,8	49

histoire naturelle. C'est pourquoi, la fréquence et la durée du traitement nécessaire pour obtenir et maintenir les résultats visuels et anatomiques désirés sont différents chez les sujets atteints d'OMD comparativement à ceux atteints de DMLA. De plus, les cliniciens traitant les diabétiques doivent prendre en considération l'importance que joue le contrôle des maladies systémiques et le style de vie de ces patients sur les résultats visuels. On a beaucoup mis l'accent sur la sensibilisation de cette population à l'importance d'un style de vie sain. Cependant, les résultats de l'étude *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network's Protocol M<sup>6</sup>* n'ont pas montré qu'une éducation personnalisée sur le diabète pendant les consultations ophtalmologiques normales avait un impact sur la réduction du taux d'hémoglobine A1c après un an de suivi. Cependant, lorsqu'on interprète ces données, il est important de prendre en considération que la volonté du patient de modifier son style de vie de façon appropriée et de maintenir les modifications suggérées joue un rôle déterminant dans l'obtention de résultats positifs. Des rapports de cas anecdotiques issus de la pratique ophtalmologique quotidienne montrent clairement que la participation des patients à la prise en charge de leur affection et l'observance du plan thérapeutique peuvent avoir des résultats positifs.

Une revue complète des essais utilisant des anti-VEGF dans le traitement de l'OMD réalisée par Pieramici<sup>7</sup> a mis en lumière des données importantes sur l'efficacité et l'innocuité de ces agents thérapeutiques. Par exemple :

- On observe l'amélioration visuelle la plus importante au cours de la première année du traitement, avec un plateau dans le gain de MAVC à 55–65 lettres (Figure 2)
- Le fardeau du traitement (i.e., nombre d'injections requises) est notablement réduit après la première année
- Des gains plus importants de MAVC sont généralement obtenus chez les sujets présentant une MAVC initiale moins élevée
- Les anti-VEGF sont supérieurs au laser

**Figure 2 : Améliorations rapportées de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) dans des études utilisant des anti-VEGF (inhibiteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire)<sup>7</sup>**



AFL = aflibercept; BVZ = bêvacizumab; RBZ = ranibizumab; LD = laser différé; L = laser; DA = dose d'attaque; LI = laser immédiat.  
 Les points d'évaluation durant les études de prolongation sont moins nombreux que dans les études principales et les résultats à ces points d'évaluation reflètent ce sous-groupe de patients recrutés.

- Une posologie fixe et une posologie adaptée au besoin (PRN) entraîne des taux d'amélioration visuelle relativement égaux, ce qui signifie qu'une stratégie thérapeutique PRN est généralement aussi efficace qu'une dose fixe en utilisant significativement moins d'injections

En général, les patients diabétiques sont plus jeunes que les patients atteints de DMLA et pour eux, des injections intravitréennes fréquentes sur une base continue pourraient représenter un fardeau important. Les phases de prolongation ouverte des études RISE et RIDE ont fourni des données probantes indiquant que l'efficacité et l'innocuité des injections mensuelles initiales de ranibizumab peuvent être maintenues avec une fréquence d'injections moindre<sup>8,9</sup>. Durant les essais initiaux de phase 3 (N=759), les injections mensuelles de ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) se sont révélées significativement supérieures aux injections simulées pour améliorer la MAVC pendant 24 mois et un nombre significativement moins élevé de traitements par laser de l'œdème maculaire a été nécessaire<sup>10</sup>. La permutation croisée des participants témoins à des injections mensuelles de ranibizumab (0,5 mg) au 25<sup>e</sup> mois a révélé un bénéfice visuel supérieur chez ceux recevant le ranibizumab du début de l'étude jusqu'au mois 36, ce qui confirme le bien-fondé de l'instauration précoce du traitement anti-VEGF<sup>11</sup>.

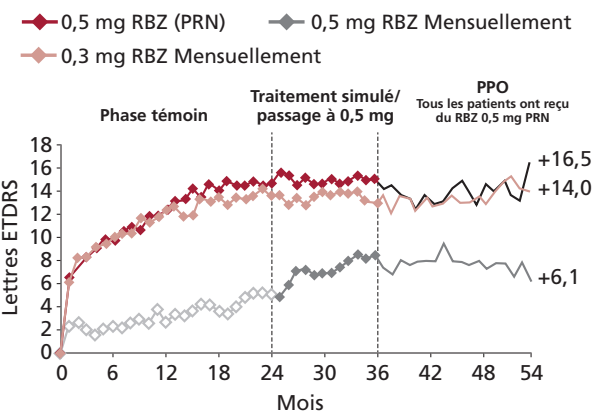
Tous les patients qui ont terminé le 36<sup>e</sup> mois des études principales étaient admissibles à participer à l'étude de prolongation ouverte<sup>8,9</sup>, conformément aux critères thérapeutiques incluant la présence de signes d'OMD en tomographie par cohérence optique (TCO) et une aggravation de la vision  $\geq 5$  lettres selon l'échelle ETDRS au mois 36. Les critères de reprise du traitement PRN ont été établis de façon à maintenir le gain de vision et la stabilité de l'anatomie maculaire obtenus avec des injections mensuelles tout en ajoutant de la souplesse aux schémas posologiques. Comme le montre la figure 3A, les gains d'AV obtenus au bout de 12 à 36 mois avec des injections mensuelles de ranibizumab ont été maintenus avec le nouveau schéma posologique PRN. Chez environ 25 % des patients, il n'a pas été nécessaire de poursuivre le traitement anti-VEGF d'après les critères du traitement PRN, et le nombre moyen d'injections pendant 12 mois était de 3,8 chez les patients qui ont nécessité la poursuite du traitement (moyenne de 4,5 injections/14,1 mois de suivi). Le passage du schéma mensuel au schéma PRN n'a pas entraîné une perte de vision, une récurrence de l'œdème ou la progression de la rétinopathie diabétique. L'épaisseur rétinienne moyenne en TCO est demeurée stable et le profil d'innocuité du ranibizumab dans l'étude de prolongation ouverte était similaire à celui observé dans les études principales contrôlées. Une autre constatation importante faite dans les études RISE et RIDE est que chez les personnes qui ont reçu un traitement continu précoce par le ranibizumab, le risque de développer un nouvel événement lié à la rétinopathie diabétique proliférante dans le temps était plus élevé comparativement aux sujets randomisés initialement à un traitement simulé (Figure 3B).

Une sous-analyse des études RISE et RIDE a évalué les caractéristiques des patients associées à la fréquence du traitement durant l'étude de prolongation ouverte<sup>12,13</sup>. Comparativement aux patients recevant > 7 injections, chez les patients ne nécessitant pas de traitement durant l'étude de prolongation ouverte, la durée du diabète était plus courte, le délai jusqu'à l'établissement du diagnostic d'OMD était plus court, la vision était meilleure et l'œdème était initialement moindre (Tableau 2). Cette analyse exploratoire a révélé qu'un diagnostic précoce et l'administration d'un traitement adéquat ont un impact positif sur l'obtention d'une rémission de l'OMD et le maintien de l'amélioration de la vision sans qu'il soit nécessaire de recourir à des injections intravitréennes continues.

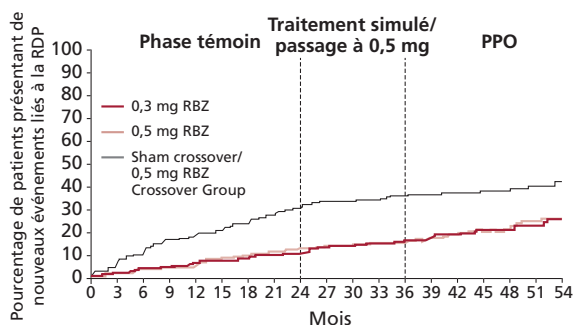
Quant à la posologie efficace pour traiter l'OMD, l'étude READ 3<sup>14</sup> (N=152 yeux) a montré que la plus faible dose de ranibizumab (0,5 mg) avait une plus grande efficacité que la dose la plus élevée (2 mg). Les vari-

**Figure 3 : Études RISE et RIDE : données provenant de la phase de prolongation ouverte (PPO)<sup>8</sup>**

**A. Données regroupées sur la variation moyenne de la MAVC par rapport à la valeur initiale**



**B. Délai jusqu'au développement d'une nouvelle rétinopathie diabétique proliférante (RDP)<sup>8,9</sup>**



MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée; RBZ = ranibizumab; PRN = au besoin

ations de la MAVC à 6 et 24 mois étaient de +7,0 et +6,8, respectivement, pour le groupe recevant 2 mg, et de +9,4 et +11,0, respectivement, pour le groupe recevant 0,5 mg. La différence au mois 24 était statistiquement plus élevée ( $P=0,02$ ) pour la dose de 0,5 mg.

Les résultats des études VIVID (N=461) et VISTA (N=402)<sup>15</sup> de phase 3 randomisés, à double insu confirment la supériorité clinique de l'affliber-

**Tableau 2 : Études RISE et RIDE : caractéristiques de base liées à un traitement plus fréquent<sup>11,12</sup>**

Caractéristiques de base	Injections par année durant la PPO	
	0 injection (n=121)	>7 injections (n=88)
MAVC lettres ETDRS, moyenne (É-T)	58,6 (10,9)	54,3 (11,6)
EFC ( $\mu$ m), moyenne (É-T)	440,5 (150,3)	525,5 (160,8)
Durée de l'OMCS (années)	2,1	2,9

É-T = écart-type; EFC = épaisseur fovéale centrale; OMCS = œdème maculaire cliniquement significatif

cept (2 mg toutes les 4 semaines [2q4] ou 8 semaines [2q8] après 5 doses mensuelles initiales) par rapport au traitement par laser. Le bénéfice visuel était similaire entre les groupes traités toutes les 4 semaines et toutes les 8 semaines (Figure 4). Les taux de mortalité et d'ETA étaient plus élevés dans les groupes recevant l'affibercept que dans le groupe recevant le traitement par laser seul. Dans l'étude VISTA, 9 patients du groupe laser (5,8 %), 11 patients du groupe affibercept 2q8 (7,2 %) et 13 patients du groupe affibercept 2q4 (8,4 %) ont subi des ETA. Pour ce qui est de l'étude VIVID, la fréquence des ETA étaient de 3 (2,3 %), 5 (3,7 %) et 8 (5,9 %), respectivement. Trois patients de l'étude VISTA (1,9 %) ayant reçu le traitement par laser sont décédés alors que 4 (2,6 %) et 8 (5,2 %) décès sont survenus dans les groupes affibercept 2q8 et 2q4, respectivement. En comparaison, l'étude VIVID a rapporté 1 (0,7 %), 6 (4,4 %) et 4 (2,9 %) décès dans les groupes laser, affibercept 2q8 et affibercept 2q4, respectivement. Il faut noter que ces études n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter une différence sur le plan de l'innocuité. Une analyse de sous-groupes dans l'essai VISTA<sup>16</sup> a également démontré que l'affibercept a une efficacité et une innocuité similaires chez les patients n'ayant jamais reçu d'anti-VEGF et chez ceux traités antérieurement par un anti-VEGF. Durant 52 semaines, les variations du score de la MAVC étaient de +10,7, +10,5 et -1,0 lettres ( $P < 0,0001$ ) pour les traitements par l'affibercept 2q4, 2q8 et par laser, respectivement, chez les patients traités antérieurement par des anti-VEGF et elles étaient de +13,8, +10,9 et +1,1 ( $P < 0,0001$ ), respectivement, chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.

#### Les anti-VEGF : Mise à jour sur leur innocuité

Dans sa présentation sur les risques et les avantages des anti-VEGF utilisés actuellement, Rosenfeld a souligné que « le bénéfice d'une meilleure vision offert par le traitement anti-VEGF dépasse de loin les risques »<sup>17</sup>. Il a souligné la faible incidence des événements définis par l'APTC dans les études pivots, tels que CATT, IVAN, MARINA, ANCHOR et VIEW. Malgré ces données probantes, on craint encore que l'inhibition du VEGF puisse entraîner une augmentation des EI systémiques et oculaires.

Une revue systématique réalisée par Major et ses collaborateurs<sup>18</sup> a évalué l'incidence des EI (inflammation intraoculaire, hypertension et événements définis par l'APTC) dans les essais cliniques réalisés avec l'affibercept par voie intravitréenne utilisé pour le traitement de la DMLA humide, de l'œdème maculaire suite à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de l'occlusion de la veine centrale de la rétine

(OBVR et OVCR) et de l'OMD. Plus de 4200 patients dans 9 essais cliniques de phases 2/3 ont contribué à 5530 patients-années de traitement. Les auteurs ont constaté que les faibles taux d'incidence de ces EI se situaient dans les limites de ceux observés dans les différents essais et qu'il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'événements pour l'affibercept et les comparateurs ou entre les posologies fixes ou autres schémas posologiques.

Selon une analyse rétrospective a posteriori de 5 études sur l'OMD utilisant le ranibizumab pendant une période allant jusqu'à 3 ans, le risque relatif par rapport aux interventions témoins pour tous les ETA était de 0,75 (IC à 95 %, 0,32–1,73) à 12 mois<sup>19</sup>. Aucun schéma suggérant une relation causale avec le ranibizumab n'était évident pour les événements cardiovasculaires et cérébro-vasculaires. Les risques relatifs d'ETA myocardiques et non myocardiques étaient de 0,70 (0,24–2,07) et de 0,98 (0,30–3,19), respectivement. À 12 mois, 2,4 % des patients recevant un traitement simulé et 1,7 % des patients traités avec le ranibizumab avaient subi un infarctus du myocarde. Le taux d'accidents cérébro-vasculaires non mortels était également plus élevé dans le groupe témoin (6,2 %) que chez les sujets traités par le ranibizumab (1,9 %).

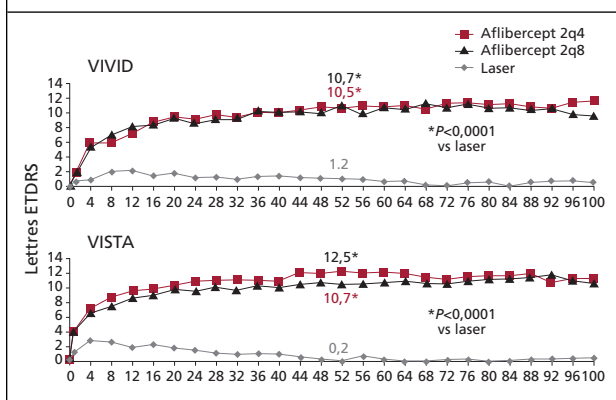
Dans leur revue rétrospective de dossiers médicaux, Fine et ses collaborateurs<sup>20</sup> ont examiné les caractéristiques, la fréquence et le traitement de l'inflammation intraoculaire après des injections intravitréennes d'affibercept effectuées de novembre 2011 à juin 2013. Les auteurs ont noté 28 cas d'inflammation intraoculaire après 5905 injections d'affibercept chez 1660 patients, ce qui équivalait à un taux d'infection de 0,47 %. Chez la majorité des patients, l'AV est retournée à la valeur initiale dans un délai d'un mois avec l'application de corticostéroïdes topiques. Des taux accrus d'inflammation oculaire avec l'affibercept comparativement au ranibizumab ont été rapportés dans l'étude PLANET – une étude clinique ouverte à l'insu de l'évaluateur menée dans un seul centre<sup>21</sup>. À la visite 1, un des 35 (2,9%) patients traités par le ranibizumab et 10 des 53 (18,9%) patients traités par l'affibercept souffraient d'une légère inflammation de la chambre antérieure ( $P = 0,04$ ), définie comme la présence de cellules ou de « flare » dans la chambre antérieure, dont la sévérité est établie selon la classification du groupe de travail sur la standardisation de la nomenclature des uvéites.

#### Leçons de l'expérience dans le monde réel

Afin de comprendre les stratégies d'utilisation des anti-VEGF pour la DMLA néovasculaire et l'OMD dans la réalité de la pratique clinique, Kiss et ses collaborateurs<sup>22</sup> ont mené une étude de cohorte rétrospective des données sur les demandes de remboursement aux États-Unis (É.-U.) pour l'affibercept (2,0 mg) ou le ranibizumab (0,5 mg) pour le traitement de la DMLA et pour le ranibizumab (0,3 mg) pour l'OMD. Une analyse de régression multivariée a révélé que ni le nombre d'injections ni leur coût ne différaient significativement entre l'affibercept et le ranibizumab lors d'un suivi à 6 et 12 mois. Le nombre d'injections pour la DMLA était de  $3,7 \pm 1,4$  pour l'affibercept et de  $3,7 \pm 1,7$  pour le ranibizumab à 6 mois et de  $5,0 \pm 2,7$  vs  $5,0 \pm 3,1$ , respectivement, à 12 mois. Le nombre moyen d'injections chez les patients atteints d'OMD traités par le ranibizumab était de 3,0 à 6 mois et de 4,3 à 12 mois. Les coûts moyens durant 6 mois étaient de 7277 \$ (ranibizumab pour l'OMD), de 6757 \$ (affibercept pour la DMLA) et de 3655 \$ (ranibizumab pour l'OMD) et les coûts équivalents pour une période de 12 mois étaient de 9894 \$, 10 288 \$ et 5217 \$, respectivement. Ces résultats initiaux indiquent un nombre moins élevé d'injections administrées aux patients atteints d'OMD par rapport à ceux atteints de DMLA.

Les données sur les demandes de remboursement et contenues dans les registres montrent une utilisation moindre des anti-VEGF dans la pratique clinique comparativement aux essais cliniques. Pour examiner l'impact que cela peut avoir sur les résultats visuels dans l'OMD, Hølekamp

**Figure 4 : Études VIVID et VISTA : variation moyenne de la MAVC jusqu'à la semaine 100<sup>15</sup>**



et ses collaborateurs<sup>23</sup> ont effectué une analyse des données provenant de dossiers médicaux électroniques d'un important régime de santé américain. À 12 mois, le nombre moyen d'injections d'anti-VEGF était de 2,6. La variation moyenne de l'AV corrigée par rapport à la valeur initiale était de +4,0 lettres à 6 mois et de +3,7 lettres à 12 mois selon la méthode de la dernière observation rapportée. À 12 mois, 18,1 % et 13,8 % des patients ont gagné 2 et 3 lignes, respectivement, alors que 11,7 % et 8,5 % ont perdu 2 et 3 lignes, respectivement. Cette étude confirme donc que des injections moins fréquentes d'anti-VEGF entraînent un gain moindre d'AV comparativement à ceux notés dans des essais pivots.

LUMINOUS est une étude multicentrique prospective, globale, observationnelle de 5 ans visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et les schémas d'utilisation à long terme du ranibizumab intravitréen 0,5 mg dans la pratique clinique courante et pour toutes les indications approuvées<sup>24</sup>. L'objectif est de recruter 30 000 patients d'ici mars 2015. Le 1<sup>er</sup> septembre 2014, 26 664 patients avaient été recrutés dans 40 pays, incluant 81,5 % atteints de DMLA humide, 12,0 % atteints d'OMD, 3,2 % atteints d'OBVR, 2,6 % atteints d'OVCR et 0,7 % atteints de NVC myopique. La variation d'âge était plus grande et la diversité ethnique et la présence de comorbidités étaient plus élevées que dans les essais pivots. Les données de suivi d'un an disponibles pour 9790 patients recrutés avant mars 2013 indiquaient que chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement, la vision s'était améliorée par rapport à la valeur initiale (variation moyenne de l'AV en lettres : DMLA humide, +4,4; OMD, +4,5; OBVR, +7,0; OVCR, +13,2). Chez les patients qui étaient déjà sous ranibizumab au moment du recrutement dans l'étude, la vision s'était améliorée ou maintenue (variation moyenne (lettres) : DMLA humide, -1,5; OMD, +3,2; OBVR, +8,0; OVCR, +1,4), avec un nombre relativement inférieur d'injections et de visites de contrôle. L'infarctus du myocarde, la pneumonie et les incidents cérébro-vasculaires étaient les EI non oculaires graves les plus fréquents, survenant chez environ 0,4 % des patients. Les EI oculaires graves les plus fréquents étaient l'endophthalmie et le décollement de la rétine rapportés chez 0,1 % des patients traités.

### Schéma de traitement individualisé vs fixe – Le dilemme continu

Au-delà du choix d'un anti-VEGF individuel, la détermination du schéma optimal de traitement pour chaque patient fait également débat depuis longtemps.

Selon une revue rétrospective du dossier médical de 109 patients atteints de DMLA humide effectuée par Peden et ses collaborateurs<sup>25</sup>, un traitement anti-VEGF continu à dose fixe à long terme ( $\geq 5$  ans) (toutes les 4 à 8 semaines; moyenne de 10,5 injections par année) est efficace pour préserver la vision. Les auteurs ont constaté que le gain maximal de lettres (16,1 lettres) était obtenu au bout de 2 ans et que l'AV diminuait lentement (moyenne de -0,54 lettres par année) au cours des 5 années suivantes. Après 5 et 7 ans de traitement, 46,8 % et 43,2 % des patients, respectivement, avaient maintenu leur aptitude visuelle à la conduite automobile.

Cependant, plusieurs présentations ont souligné les avantages du protocole TE (*treat-and-extend*). Dans une étude menée par Regillo et ses collaborateurs,<sup>26</sup> 196 patients (212 yeux) qui avaient reçu initialement un traitement mensuel par le ranibizumab ou le bécavizumab pendant  $\geq 1$  an jusqu'à l'absence de signes d'activité de la NVC ont vu l'intervalle des traitements s'allonger de 1 à 2 semaines et ce, tant et aussi longtemps qu'aucune activité de la maladie n'était notée à l'examen. L'AV moyenne s'est améliorée, passant de 20/139 initialement à 20/79 après 1 an de traitement ( $P < 0,001$ ) et est demeurée stable lors d'un suivi à 2 ans (20/69;  $P < 0,001$ ) et à 3 ans (20/65;  $P < 0,001$ ). L'épaisseur rétinienne centrale a diminué, passant de 351  $\mu$ m initialement à 285  $\mu$ m après 1 an

de traitement ( $P < 0,001$ ) et est demeurée stable lors d'un suivi à 2 et 3 ans (275  $\mu$ m et 276  $\mu$ m, respectivement;  $P < 0,001$  pour les deux mesures). Le traitement anti-VEGF selon le protocole TE permet donc d'obtenir et de maintenir une amélioration visuelle et anatomique chez les patients atteints de DMLA humide pendant une période allant jusqu'à 3 ans. Une revue systématique des études sur la DMLA humide réalisée par Yee et ses collaborateurs<sup>27</sup> a démontré que le protocole TE produisait de meilleurs résultats visuels (7 études) que le schéma PRN (85 études). À 1 an, le groupe ayant reçu le protocole TE a obtenu une amélioration moyenne de l'AV supérieure à celle du groupe ayant reçu le schéma PRN (+9,8 vs +5,4 lettres sur l'échelle ETDRS), bien qu'avec un plus grand nombre d'injections (7,6 vs 5,6). Les auteurs ont mis en garde le fait que les essais cliniques randomisés sont nécessaires pour confirmer ces observations. Eichenbaum a présenté des données portant sur 6 mois provenant de leur étude ouverte randomisée de 2 ans (N=20) comparant le ranibizumab administré selon un schéma mensuel ou TE (0,3 mg pour chaque groupe) chez des patients atteints d'OMD<sup>28</sup>. Les patients dans le groupe TE ont reçu des injections mensuelles jusqu'à l'assèchement ou la stabilité de la lésion maculaire, puis la période de traitement a allongé par incréments de deux semaines jusqu'à un maximum de 8 semaines. Les chercheurs ont identifié une tendance dans le groupe TE à un gain accru d'AV comparativement au groupe recevant le schéma mensuel (+12,6 vs +10,7 lettres) et une plus grande amélioration en TCO avec en moyenne une injection en moins.

Houston et ses collaborateurs<sup>29</sup> ont constaté que l'application de l'approche TE est entravée par l'interface vitréo-maculaire. Les patients présentant des adhérences vitréo-maculaires (AVM; n=153 yeux) ont nécessité un nombre accru d'injections à 1 an (8,4 vs 7,4;  $P = 0,001$ ) et à 2 ans (6,7 vs 5,5;  $P = 0,027$ ) comparativement aux sujets ne présentant pas d'AVM (n = 51 yeux). Les gains d'AV à 1 an et à 2 ans ( $\geq 3$  lignes) étaient similaires dans les deux groupes. L'intervalle moyen le plus long entre les injections était de 10,1 semaines pour les patients présentant des AVM comparativement à 11,8 semaines pour les sujets ne présentant pas d'AVM.

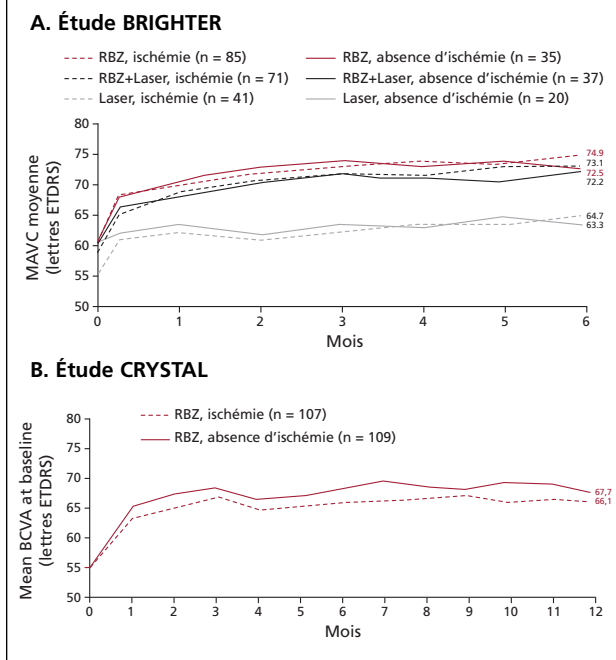
### Les données émergentes sur l'OVR et la NVC myopique OVR – Du bilan initial aux considérations thérapeutiques

Comme l'a souligné Hayreh dans le cadre du Congrès *Retina* 2014 qui précédait la réunion 2014 de l'AAO, bien que les anti-VEGF soient efficaces pour réduire l'œdème maculaire, ils ne guérissent pas la maladie. De plus, après 4 ans de retraitement par des anti-VEGF, l'œdème s'est résorbé (défini comme l'absence de liquide intrarétinien pendant  $\geq 6$  mois après la dernière injection) chez seulement 44 % des patients atteints d'OVCR<sup>30</sup>. Des recherches plus approfondies dans ce domaine thérapeutique sont donc nécessaires.

Efficacité et l'innocuité du ranibizumab pour l'OVR ont été établies dans 2 études de phase 3 de 12 mois (CRUISE et BRAVO) et dans des essais de prolongation d'une durée allant jusqu'à 4 ans<sup>30-35</sup>. BRIGHTER (OBVR) et CRYSTAL (OVCR) sont des études en cours de 24 mois conçus pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du ranibizumab 0,5 mg administré selon un schéma posologique PRN, flexible, basé sur un critère de stabilisation dans une large population de patients présentant une OVR<sup>36</sup>. Dans les études CRYSTAL et BRIGHTER, le ranibizumab avec ou sans traitement par laser a été supérieur au traitement au laser seul et a produit des gains similaires de MAVC chez les patients ischémiques et non ischémiques (Figures 5A,B). Il a également été établi que le traitement par le ranibizumab a été particulièrement efficace chez les patients dont la MAVC initiale était moins élevée initialement et dont l'ancienneté de la maladie était moindre.

Étude SHORE de phase 4<sup>37</sup> n'a pas révélé de différence significative dans le gain de MAVC avec le ranibizumab (0,5 mg) pendant

**Figure 5 : Études BRIGHTER et CRYSTAL : gains de vision en présence et en l'absence d'ischémie<sup>36</sup>**



15 mois d'un schéma PRN (21,0 lettres) vs un schéma mensuel (18,7 lettres) pour l'œdème maculaire secondaire à un OBVR ou à une OVCR. Une sous-analyse de cet essai<sup>38</sup> a évalué l'impact de l'œdème intrarétinien sur le gain de MAVC chez les patients présentant une OVR répartis au hasard entre les deux schémas posologiques. Les chercheurs ont établi que le gain moyen de MAVC chez les patients présentant un œdème était de 9,6 lettres moins élevé au mois 7 et de 9,3 lettres moins élevé au mois 15 que chez les sujets ne présentant pas d'œdème ( $P < 0,001$  pour les deux points d'évaluation). La présence d'un œdème était également associée à un taux moins élevé de gain  $\geq 15$  lettres et d'obtention d'une vision de 20/40.

Dans l'étude VIBRANT de phase 3 à double insu<sup>39</sup>, 183 patients n'ayant jamais reçu de traitement et présentant un œdème maculaire unilatéral secondaire à une OBVR ont été répartis au hasard pour recevoir l'aflibercept 2 mg par voie intravitréenne toutes les 4 semaines ou une photocoagulation au laser en damier de la période initiale à la semaine 20<sup>38</sup>. À partir de la semaine 24, les patients dans le groupe traité par l'aflibercept ont reçu l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines et si nécessaire un traitement de sauvetage par laser à la semaine 36. Les patients dans le groupe traité par laser qui ont nécessité un traitement de sauvetage pouvaient recevoir l'aflibercept 2 mg toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales. La proportion de patients qui ont gagné  $\geq 15$  lettres de la période initiale à la semaine 24 (paramètre primaire) était de 52,7 % dans le groupe aflibercept et de 26,7 % dans le groupe laser ( $P < 0,001$ )<sup>38,39</sup>. À la semaine 52, la proportion de patients qui a gagné  $\geq 15$  lettres était de 57,1 % pour les patients traités par l'aflibercept et de 41,1 % pour les patients traités par laser. Le gain de MAVC était de 17 lettres à la semaine 24 et de 17,1 à la semaine 52 lorsqu'ils ont été permutés à une posologie q8s. Chez environ un tiers des patients, la non-perfusion rétinienne avait diminué. Les EI oculaires les plus fréquents chez les patients traités par l'aflibercept étaient l'hémorragie conjonctivale

(19,8 %) et la douleur oculaire (4,4 %). La cataracte traumatique était l'unique EI oculaire grave survenu chez un patient traité par l'aflibercept. Le taux d'incidence des EI non oculaires graves étaient de 8,8 % et de 9,8 % dans les groupes aflibercept et laser, respectivement.

### NVC myopique

La NVC secondaire à la myopie pathologique (ou la NVC myopique) est une cause fréquente d'altération de la vision chez les patients âgés de moins de 50 ans. Des données récentes ont démontré que le traitement anti-VEGF présente un bénéfice par rapport à la thérapie photodynamique (TPD) dans le traitement de la NVC myopique.

Les études REPAIR<sup>41</sup> (N=65) et RADIANCE<sup>42</sup> (N=277) publiées récemment ont démontré une augmentation moyenne des scores de MAVC par rapport aux valeurs initiales de 13,8 à 14,4 lettres après 12 mois de traitement par le ranibizumab intravitréen. L'augmentation de l'AV avec la TPD par la vertéporfine dans l'étude RADIANCE (TPDv administrée le 1<sup>er</sup> jour, et traitement par le ranibizumab ou TPDv à la discrétion des chercheurs à partir du mois 3) était de 9,3 lettres. Il n'y a pas eu de rapport de décès ou de cas d'endophtalmie ou d'IM dans l'étude RADIANCE.

Dans l'étude MYRROR<sup>43</sup>, 122 patients atteints de NVC myopique ont été répartis au hasard pour recevoir des injections intravitréennes d'aflibercept ou des injections simulées selon un rapport de 3:1. Les patients assignés au groupe aflibercept ont initialement reçu une injection unique d'aflibercept 2 mg suivie d'autres injections d'aflibercept si les patients remplissaient les critères de retraitement prédéfinis (dans les cas de persistance/récidive de la NVC) ou une injection simulée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 44. Les patients dans le groupe de traitement simulé ont reçu des injections simulées jusqu'à la semaine 20, une injection unique intravitréenne d'aflibercept 2 mg à la semaine 24, suivie d'autres injections (aflibercept ou injection simulée) s'ils répondaient aux mêmes critères de retraitement prédéfinis toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 44. À la semaine 24 (paramètre primaire), les variations moyennes de la MAVC étaient de +12,1 lettres chez les patients dans le groupe de traitement par l'aflibercept et de -2 lettres dans le groupe de traitement simulé ( $P < 0,0001$ ). L'incidence des EI graves était de 7,7 % dans le groupe de traitement par l'aflibercept et de 3,2 % dans le groupe de traitement simulé.

### Au-delà de l'usage actuel des anti-VEGF intravitréens

Bien que les données soutiennent majoritairement l'efficacité des anti-VEGF dans la prise en charge des maladies rétinienne, la fréquence (souvent mensuelle) des injections intravitréennes représente un fardeau important pour les patients, les soignants, les cliniciens traitants et leur personnel ainsi que pour le système de soins de santé. Ce facteur est probablement un élément significatif qui contribue dans une grande mesure à l'insuffisance des traitements anti-VEGF<sup>23,44</sup>. Dans une analyse de 2006–2010 d'environ 500 000 bénéficiaires de l'assurance santé Medicare, les taux d'arrêt du traitement anti-VEGF étaient de 57% au cours de la première année et de 71 % au cours des deux premières années<sup>44</sup>. Une partie importante des recherches vise donc à trouver des solutions innovatrices qui réduiront le fardeau que représentent les injections (mode d'administration plus efficace, durée d'efficacité prolongée) tout en assurant les meilleurs résultats visuels possibles.

Les conférenciers ont exposé les recherches menées jusqu'à présent sur des approches innovatrices prometteuses pour traiter la DMLA, incluant la thérapie génique<sup>45</sup> et la technologie d'encapsulation cellulaire (TEC)<sup>46</sup>. Dans la thérapie génique, du matériel génétique est introduit dans des cellules pour palier à des gènes structurellement anormaux ou manquants ou pour fabriquer des protéines bénéfiques. La thérapie génique en développement pour la DMLA humide inclut une protéine qui

**Tableau 3 : Variation de la sévérité de la fibrose avec l'association anti-PDGF / anti-VEGF vs le ranibizumab en monothérapie<sup>48</sup>**

Groupe	Sévérité de la fibrose (somme des grades absolus)			Sévérité de la fibrose (valeur moyenne – grades)			Développement de la fibrose <sup>a</sup>	Progression de la fibrose	
	Période initiale	Semaine 24	Différence	Période initiale	Semaine 24	Différence		Nombre de patients	% développant une fibrose
Traitement d'association (n = 33)	21	53	32	0,63	1,6	0,97	0,1	9	0,27
Monothérapie (n = 37)	10	84	74	0,27	2,27	2	0,51	20	0,54

<sup>a</sup> % sans fibrose initialement, développant une fibrose à la semaine 24; b % présentant une augmentation de deux grades de la fibrose de la période initiale à la semaine 24

se lie au VEGF qui comprend le domaine 2 du récepteur Flt-1 (isoforme du récepteur-1 du VEGF) lié à un fragment Fc formé des résidus de chaîne lourde de l'immunoglobuline G1 humaine (sFlt01). Elle a été combinée à un vecteur de type AAV (virus adéno-associé) pour produire AAV2-sFlt01. AAV2-sFlt-01 est conçu pour stimuler les cellules rétinien-nes pour qu'elles produisent continuellement l'antagoniste du VEGF, arrêtant ainsi la production des vaisseaux sanguins anormaux et qui fuient qui sont à l'origine de la perte de vision progressive. Deux modes d'ad-ministration oculaire de l'AAV2-sFlt01 font l'objet de recherche, soit : intravitréen et sous-rétinien. La technologie TEC utilise une lignée de cel-lules épithéliales rétinien-nes génétiquement modifiées qui produisent de façon constitutive des protéines thérapeutiques<sup>46</sup>. Celles-ci sont con-tenues dans un dispositif implanté chirurgicalement dans la cavité du vitré par une incision sclérale ≤ 3 mm. Le produit candidat issu de la TEC, le NT-503, a été conçu afin de produire continuellement une protéine de fusion soluble du récepteur du VEGF pour le traitement de la DMLA humide. Ce produit fait l'objet d'études de doses progressives.

On a également observé qu'un traitement anti-VEGF prolongé peut entraîner une résistance. L'un des mécanismes de résistance aux anti-VEGF proposé implique la stimulation des péricytes avec le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) pour former une barrière pro-tectrice anti-VEGF autour du complexe néovasculaire<sup>47</sup>. Inversement, le blocage du PDGF entraîne le décollement des péricytes, ce qui à son tour augmente la sensibilité des cellules endothéliales aux anti-VEGF. De plus, le PDGF peut être associé au développement d'une fibrose contribuant à une perte de vision dans la DMLA. Ces constatations ont mené à l'asso-ciation d'un anti-PDGF et d'un anti-VEGF dans le traitement de la DMLA humide. Les résultats d'un essai de phase 2b (N=449 patients) qui éval-uait l'innocuité et l'efficacité d'un inhibiteur du PDGF (0,5 mg et 1,5 mg) en association avec le ranibizumab (0,5 mg) comparativement au ranibizumab en monothérapie ont démontré la supériorité du traitement d'association (1,5 mg) par rapport au ranibizumab en monothérapie à la semaine 24 (+10,6 vs +6,5 lettres;  $P = 0,019$ )<sup>48</sup>. Une sous-analyse de l'étude conduite par Chakravarthy et ses collaborateurs<sup>49</sup> a évalué la gravité de la fibrose (évaluée sur une échelle qualitative de 0 à 4) dans les yeux soignés par le traitement d'association (n=33) vs le ranibizumab en monothérapie (n=37). À la semaine 24, 27 % des yeux recevant le traitement d'association et 54 % des yeux traités par le ranibizumab en monothérapie ont subi une aggravation de la fibrose (stade ≥ 2). La fibrose s'est développée dans plus de la moitié (51 %) des yeux recevant la monothérapie et dans 10 % des yeux recevant le traitement d'associa-tion qui ne présentaient pas de fibrose initialement (Tableau 3).

### Conclusion

Ces réunions annuelles récentes de l'ASRS et de l'AAO ont fourni un grand nombre de preuves que le bénéfice à long terme des anti-VEGF

l'emporte sur les risques potentiels dans la prévention de la perte de vision secondaire à la NVC et aux affections rétinien-nes non liées à la NVC. Les conclusions présentées à ces réunions reflètent les progrès con-stants réalisés dans l'amélioration de la sélection de l'agent et du schéma thérapeutique appropriés, afin de maximiser l'efficacité et l'innocuité du traitement. Les études en situation réelle de plus en plus nombreuses soulignent les résultats d'essais cliniques tout en mettant en lumière l'u-tilisation insuffisante des anti-VEGF. Les nouveaux modes d'administra-tion des traitements faisant appel à la thérapie génique et à la TEC promettent une prise en charge plus efficace et moins gênante.

*Le D<sup>r</sup> Lam est professeur, vice-président de l'éducation et directeur de la for-mation professionnelle continue au Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et du Réseau universitaire de santé – Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario. Le D<sup>r</sup> Mavrikakis est chirurgien consultant spécialisé en chirurgie vitréorétinienne dans le Département d'oph-talmologie de l'Hôpital général d'Athènes "G. Gennimatas", Athènes, Grèce.*

### References:

- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11): 2292-2299.
- Bhisitkul RB, Boyer DS, Rofagha S, Sadda S. Fellow eye comparisons for 7-year vision outcomes in ranibizumab-treated AMD subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP study). Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
- Sadda S MD, Tuomi L, Ding B, Hopkins JJ. Development of atrophy in neovascular AMD treated with anti-VEGF therapy: results of the HARBOR Study. Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
- Tolentino M. Long-term follow-up of intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration after the VIEW 1 study. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
- Bressler S, Tanaka E, Bressler NM, Chaikitmongkol V. Vision-threatening lesions developing during longer-term follow-up of anti-VEGF treatment of neovascular age-related macular degeneration. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
- Jampol LM. Update on the DRCR studies. Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
- Pieramici DJ. Update on anti-VEGF trials for diabetic macular edema. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014.
- Brown DM, Stoilov I, Ehrlich JS, Zhang J, Basu, K. Ranibizumab PRN for diabetic macular edema: long-term open-label extension of the Phase 3 RIDE and RISE trials. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
- Ip MS. What is the long-term effect of anti-VEGF treatment for diabetic retinopathy? Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et coll; 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.

11. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et coll; RISE and RIDE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two Phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2013-2022.
12. Elman MJ, Ding B, Stoilov I, Lu N. Open-label extension of the Phase 3 RIDE and RISE trials – characteristics of DME patients associated with treatment frequency. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
13. Wykoff CC, Ding B, Lu N, Stoilov I. Open-label extension of the RIDE and RISE trials: association of diabetic macular edema patient characteristics with treatment frequency. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014. Résumé PA079.
14. Boyer DS. High-dose ranibizumab for diabetic macular edema: month 24 outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes, Protocol 3). Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014. Résumé PA078.
15. Nguyen QD. Two-year outcomes of the VISTA/VIVID trials of intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014. Résumé PA083.
16. Boyer DS. Intravitreal aflibercept injection in patients with prior therapy for diabetic macular edema: outcomes from VISTA. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014. Résumé PA084.
17. Rosenfeld PJ. Wet AMD treatment: risks and benefits of the 3 anti-VEGF medicines. Presentation at AAO 2014. Chicago (IL): October 18-21, 2014. Événement SYM06.
18. Major JC. Systematic review of safety across the Phase 2 and 3 clinical trials of intravitreal aflibercept injection. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
19. Zarbin MA, Bezlyak V, Margaron P. Ranibizumab in diabetic macular edema: review of arterial thromboembolic events from controlled clinical trials. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014. Résumé PA088.
20. Fine HF, Roth DB, Wheatley HM, Shah SP. Frequency and management of intraocular inflammation following aflibercept injection. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
21. Khanani AM, Cohen G, Zawadzki R. Evaluation of intraocular inflammation and pain post intravitreal injection of ranibizumab or aflibercept: the PLANET study. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
22. Kiss S, Turpcu A, Huang AS, et coll. The pattern of anti-VEGF use in neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a US claims analysis. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
23. Holekamp N, Almony A, Cole AL, et coll. Real-world vision outcomes in DME treated with anti-VEGF injections – an analysis of EMR data from a large US health system. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
24. Mitchell P. LUMINOUS study. Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
25. Peden MC, Suner JJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term visual outcomes in patients receiving continuous, fixed-interval dosing of anti-VEGF agents for wet age-related macular degeneration. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
26. Regillo CD, Ho AC, Rayess N, Gupta OP, Houston SKS. Long-term treatment outcomes for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
27. Yee DSC, Apte RS, Eck TW. A systematic review (meta-analysis) of PRN vs treat-and-extend anti-VEGF regimens for neovascular AMD. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
28. Eichenbaum DA, Billiris Findlay KK, Cohen SM. One-year results from a prospective study of ranibizumab for DME: monthly vs treat-and-extend. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
29. Houston SS, Ho AC, Regillo CD, Cohen MN, Rayess N. Influence of vitreomacular interface on anti-VEGF therapy using treat-and-extend treatment protocol for age-related macular degeneration. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
30. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, Brown DM, Boyer DS; RETAIN Study Group. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):209-219.
31. Campochiaro PA, Brown DM, Awl CC, et coll. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelvemonth outcomes of a Phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-2049.
32. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et coll. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a Phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-1112.
33. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB et coll. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: twelvemonth outcomes of a Phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-1602.
34. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et coll. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a Phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.
35. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et coll. Ranibizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-809.
36. Mones JM. BRIGHTER and CRYSTAL studies. Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
37. Campochiaro PA, Wykoff CC, Singer M, et coll. Monthly versus as-needed ranibizumab injections in patients with retinal vein occlusion: the SHORE study. *Ophthalmology*. 2014 21juillet [publication électronique avant l'impression].
38. Kitchens JW, Sternberg G, Wang P. Effect of Intraretinal edema on BCVA gains in patients with retinal vein occlusion receiving alternate ranibizumab dosing regimens in the SHORE study. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
39. Campochiaro PA. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: results of the VIBRANT study. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
40. Brown DM. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 52-week outcomes. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014. Résumé PA091.
41. Tufail A, Narendran N, Patel PJ, et coll. Ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: the 12-month results from the REPAIR study. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1944-1945.
42. Wolf S, Balciuniene VJ2, Laganovska G3, et coll. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology*. 2014;121(3):682-692.
43. Cheung GCM. The MYRROR Study: Efficacy and safety of intravitreal aflibercept for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. Présenté à la 32<sup>e</sup> réunion annuelle de l'ASRS. San Diego (CA) : 9 à 13 août 2014.
44. Lad EM, Hammill BG, Qualls LG, Wang F, Cousins SW, Curtis LH. Anti-VEGF treatment patterns for neovascular age-related macular degeneration among Medicare beneficiaries. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):537-543.
45. Heier JS. Update on gene therapy for AMD. Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
46. Boyer D. Update on encapsulated cell technology. Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
47. Reichel E. Update on anti-PDGF drugs for AMD. Présenté à la journée de sous-spécialité sur la rétine de l'AAO 2014. Chicago (IL) : 17 à 18 octobre 2014.
48. Boyer D. A Phase 2b study of Fovista™, a platelet derived growth factor (PDGF) inhibitor in combination with a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor for neovascular age-related macular degeneration (AMD). Présenté à ARVO 2013. Seattle (WA): 5 à 9 mai 2013. Résumé 2175.
49. Chakravarthy U, Jaffe GJ. Dual Antagonism of Platelet Derived Growth Factor (Fovista 1.5 mg) and Vascular Endothelial Growth Factor (Lucentis 0.5 mg) Results in Reduced Subretinal Fibrosis and Neovascular Growth. Présenté à AAO 2014. Chicago (IL) : 18 à 21 octobre 2014. Résumé PA092.

---

*Le Dr Lam a reçu des subventions de recherche d'Allergan, Novartis, et Bayer, et il a été membre des conseils consultatifs pour Alcon, Novartis, et Bayer. Le Dr Mavrikakis déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.*

---

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*. L'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.

*Les auteurs remercient sincèrement Radmila Day pour l'aide qu'elle a apportée à la rédaction de ce manuscrit.*

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