

# Ophthalmologie<sup>MD</sup>

## Conférences scientifiques

2012  
Volume 9, numéro 6

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT  
D'OPHTALMOLOGIE ET  
DES SCIENCES DE LA VISION,  
FACULTÉ DE MÉDECINE,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## La rétinopathie diabétique : passé, présent et futur

PAR JOSHUA S. MANUSOW, M.D. ET DAVID T. WONG, M.D., FRCSC

La rétinopathie diabétique continue d'être une cause importante de perte de vision. Cependant, nous avons actuellement à notre disposition un nombre d'options plus important que jamais, telles que les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, pour traiter nos patients. Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*, nous résumons l'état actuel des connaissances sur la rétinopathie diabétique, les modalités thérapeutiques actuelles, et nous offrons des suggestions pour améliorer les soins futurs de nos patients.

Le diabète a atteint des proportions épidémiques au Canada. En 2010, l'Association canadienne du diabète (ACD) a estimé que 2,7 millions de Canadiens étaient atteints de diabète et environ 1 million supplémentaire n'étaient pas conscients de leur maladie<sup>1</sup>. Selon les projections de l'ACD, jusqu'à 4,2 millions de Canadiens souffriront de diabète d'ici 2020.

Selon l'Agence de la santé publique du Canada<sup>2</sup>, 35 % des Canadiens atteints de diabète ont rapporté qu'ils souffraient de problèmes oculaires, tels que la rétinopathie diabétique, la cataracte et le glaucome. Ce pourcentage était significativement plus élevé que pour toute autre complication liée au diabète. Environ 482 000 Canadiens souffraient d'une forme quelconque de rétinopathie diabétique en 2006 et 103 000 d'entre eux présentaient une forme de rétinopathie diabétique menaçant la vision<sup>3</sup>. D'ici 2031, ces chiffres devraient augmenter pour atteindre 777 000 et 158 000, respectivement. Dans ses lignes directrices récentes sur la rétinopathie diabétique, la Société canadienne d'ophtalmologie (SCO) estime, d'après les observations faites par Fong et ses collaborateurs<sup>4</sup>, que presque tous les patients diabétiques de type 1 et plus de 60 % des patients diabétiques de type 2 souffriront d'un certain degré de rétinopathie dans un délai de 20 ans suivant le diagnostic du diabète<sup>5</sup>.

Les estimations de la prévalence et du taux de progression de la rétinopathie diabétique chez les diabétiques varient et sont dynamiques en raison des améliorations technologiques faites au niveau des soins du diabète, telles que l'usage répandu des pompes à perfusion continue d'insuline. L'étude WESDR (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*)<sup>6</sup>, par exemple, a évalué une cohorte de patients diabétiques de type 1 ayant reçu des soins primaires dans le Wisconsin de 1979 à 1980. Le taux cumulatif pendant 25 ans de progression de la rétinopathie diabétique était de 83 %. Cependant, ce taux serait probablement plus faible dans la même cohorte diagnostiquée aujourd'hui, étant donné les progrès effectués dans la prise en charge médicale. La progression était positivement corrélée à des facteurs tels que le sexe masculin et l'augmentation du taux d'hémoglobine glycosylée et de la tension artérielle (TA) diastolique.

### Traitement médical systémique

Bien que les caractéristiques ophtalmoscopiques spécifiques de la rétinopathie diabétique soient connues depuis le 19<sup>e</sup> siècle, des traitements efficaces n'ont commencé à voir le jour que dans les années 1960. En fait, la rétinopathie diabétique proliférante était traitée autrefois par l'ablation de l'hypophyse<sup>7</sup>. Bien que les interventions médicales systémiques pour la prévention de la rétinopathie diabétique relèvent généralement du fournisseur de soins primaires ou de l'endocrinologue, il est important pour les ophtalmologistes de connaître les interventions médicales disponibles et en tant que membre de l'équipe de soins du patient, de souligner la nécessité de se conformer au plan médical global et de promouvoir la santé globale du patient.

Une étude transversale réalisée en Angleterre a révélé qu'un pourcentage significatif de patients diabétiques vus à la clinique ophtalmologique pour une rétinopathie diabétique n'est pas traité



FACULTY OF MEDICINE  
*University of Toronto*



Département  
d'ophtalmologie et des  
sciences de la vision

### Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Sherif El-Defrawy, M.D.

*Professeur et président*

Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.

*Rédacteur,*

*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*

Martin Steinbach, Ph.D.

*Directeur de la recherche*

### The Hospital for Sick Children

Elise Heon, M.D.

*Ophtalmologiste en chef*

### Mount Sinai Hospital

Jeffrey J. Hurwitz, M.D.

*Ophtalmologiste en chef*

### Princess Margaret Hospital

(Clinique des tumeurs oculaires)

E. Rand Simpson, M.D.

*Directeur, Service d'oncologie oculaire*

### St. Michael's Hospital

Alan Berger, M.D.

*Ophtalmologiste en chef*

### Sunnybrook Health Sciences Centre

Peter J. Kertes, M.D.

*Ophtalmologiste en chef*

### University Health Network

Toronto Western Hospital Division

Robert G. Devenyi, M.D.

*Ophtalmologiste en chef*

### Kensington Eye Institute

Sherif El-Defrawy, M.D.

*Ophtalmologiste en chef*

### 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

Le contenu rédactionnel d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto.

Disponible sur Internet à : [www.ophtalmologieconferences.ca](http://www.ophtalmologieconferences.ca)

médicalement de façon optimale, et a conclu que les ophtalmologistes peuvent jouer un rôle plus large en encourageant la prévention primaire chez nos patients<sup>8</sup>. Les facteurs de risque importants pris en charge médicalement incluent l'hyperglycémie, l'hypertension et la dyslipidémie<sup>5</sup>.

### Glycémie

L'étude clé multicentrique randomisée et contrôlée DCCT (*Diabetes Complications and Control Trial*)<sup>9,10</sup>, l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)<sup>11</sup> et l'étude plus récente ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)<sup>12</sup> ont démontré de façon concluante qu'un contrôle glycémique rigoureux par une insulinothérapie intensive a réduit significativement le risque de développer une rétinopathie et a ralenti la progression de la rétinopathie existante. On notera que dans l'étude DCCT, un « contrôle intensif » consistait en seulement 3 injections d'insuline par jour ou en un traitement par pompe à insuline, ce qui serait considéré comme un traitement standard dans les études plus récentes et symbolise les progrès effectués au fil du temps dans les normes de soins<sup>9,10,12</sup>.

Cependant, bien qu'il soit le facteur de risque le plus important, le taux d'hémoglobine glycosylée ne représentait que 11 % du risque de rétinopathie dans l'étude DCCT et combiné à la TA et au cholestérol sérique, il ne représentait que 9 à 10 % du risque de rétinopathie dans l'étude WESDR<sup>6</sup>. Ces observations suggèrent que d'autres facteurs de risque modifiables jouent un rôle important dans la prévention de la maladie. Les taux moyens d'hémoglobine glycosylée dans l'étude DCCT étaient de 7,2 % dans le groupe de traitement intensif et de 9,1 % dans le groupe de traitement traditionnel pendant une période moyenne de suivi de 6,5 ans<sup>9,10</sup>. Par opposition, dans l'étude ACCORD<sup>12</sup>, un contrôle glycémique intensif était défini comme un taux d'hémoglobine glycosylée < 6 %. Cependant, le bras soumis à un « contrôle glycémique intensif » a été stoppé de façon précoce en raison du taux accru d'événements hypoglycémiques sévères nécessitant une intervention médicale et du taux accru de décès toutes causes confondues, suggérant qu'il existe un seuil où les effets délétères de l'hypoglycémie l'emportent sur les effets bénéfiques d'un contrôle glycémique rigoureux sur les complications microvasculaires. Ce seuil est probablement différent pour chaque patient, et il est recommandé d'administrer un traitement personnalisé pour atteindre un juste milieu entre un contrôle glycémique rigoureux et l'innocuité du médicament.

### Tension artérielle (TA)

Le traitement antihypertenseur est largement utilisé chez les patients diabétiques pour prévenir les complications microvasculaires. Comme nous l'avons mentionné antérieurement, l'étude WESDR<sup>6</sup> a révélé qu'une TA diastolique élevée est un facteur de risque important de rétinopathie diabétique. De même, les résultats de l'étude UKPDS ont montré qu'un contrôle rigoureux de la tension artérielle (< 150/85 mm Hg) a réduit les complications cliniques de la rétinopathie diabétique<sup>13</sup>, et le groupe d'études META-EYE (*Meta-Analysis for Eye Disease*)<sup>14</sup> (35 études) a conclu que la prévalence de la rétinopathie était plus élevée

lorsque la TA était supérieure à 140/90 mm Hg. Par opposition, dans l'étude ACCORD<sup>12</sup>, un traitement antihypertenseur intensif a été associé à un taux légèrement plus élevé de progression de la rétinopathie diabétique au cours de la période de l'étude de 4 ans.

### Cholestérol

La modification du risque de rétinopathie diabétique en traitant la dyslipidémie est actuellement un domaine de recherche suscitant beaucoup d'intérêt. L'étude FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*)<sup>15</sup> a révélé que bien que le traitement par le fénofibrate n'ait pas influé significativement sur les principaux résultats cardiovasculaires, il a réduit de façon significative la nécessité d'une photocoagulation au laser comparativement au placebo. De même, l'étude ACCORD<sup>12,16</sup> a montré que l'association fénofibrate + simvastatine a réduit de 40 % le risque de progression vers une rétinopathie diabétique (6,5 % vs 10,4 % ;  $P=0,006$ ). Il est intéressant de noter que les fénofibrates semblent exercer leurs effets bénéfiques par le biais de mécanismes indépendants de la baisse des taux lipidiques<sup>15-17</sup>.

### Traitement au laser

Jusqu'à récemment, la photocoagulation au laser était la norme du traitement de la rétinopathie diabétique proliférante et de l'œdème maculaire diabétique (OMD), comme le confirment les programmes de l'étude *Diabetic Retinopathy Study* et de l'étude ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*). Il y a plus de 35 ans, la *Diabetic Retinopathy Study*<sup>18</sup> a conclu que la photocoagulation panrétinienne (PPR) pour la rétinopathie diabétique proliférante à haut risque a réduit le risque de perte de vision sévère de plus de 50 %. Depuis cette date, les ophtalmologistes utilisent la PPR pour prévenir la perte de vision sévère chez les patients atteints de rétinopathie diabétique. L'étude ETDRS<sup>19</sup> a introduit l'expression « œdème maculaire cliniquement significatif » (OMCS) et a conçu le tableau d'acuité visuelle (AV) ETDRS, qui est presque universellement utilisé dans les nouvelles études de recherche. Cette étude nous a fourni une base pour le traitement de l'OMCS au laser focal ou en grille. Le traitement au laser peut être très efficace et demeure le traitement de première ligne de la rétinopathie diabétique proliférante et de cas spécifiques d'OMD. Les lignes directrices de la SCO recommandent le laser focal comme traitement de première ligne de l'OMCS sans épaissement maculaire central<sup>5</sup>. Les résultats d'études largement publiées sur le traitement au laser sont bien connus des ophtalmologistes et dépassent la portée du présent article.

### Inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF)

L'utilisation d'un anti-VEGF intravitréen révolutionne le traitement de l'OMD et pourrait également jouer un rôle dans le traitement ou la prévention de la rétinopathie diabétique proliférante<sup>20</sup>. La SCO recommande les anti-VEGF, seuls ou en association avec le laser focal, pour traiter l'OMCS avec un épaissement maculaire central<sup>5</sup>. Actuellement, le ranibizumab, un fragment d'anticorps (Fab)

**Tableau 1 : Principaux résultats des études sur les anti-VEGF**

<b>READ-2<sup>20-22</sup></b>			
Variation moyenne de la MAVC (lettres)	6 mois (N=126)	24 mois (N=101)	36 mois (N=74)
Ranibizumab	+7,2	+7,7	+10,3
Laser	-0,4	+5,1	+1,4
Ranibizumab + laser	+3,8	+6,8	+8,9
<b>RISE/RIDE<sup>23,24</sup></b>			
Gain en pourcentage de ≥15 lettres	RISE – 2 ans (N=377)	RIDE – 2 ans (N=382)	Combinée – 3 ans (N=759)
Ranibizumab 0,3 mg	44,8 %	33,6 %	44,0 %
Ranibizumab 0,5 mg	39,2 %	45,7 %	40,9 %
Injection simulée <sup>a</sup>	18,1 %	12,3 %	20,6 %
Variation moyenne de la MAVC (lettres)			
Ranibizumab 0,3 mg	+12,5	+10,9	+12,4
Ranibizumab 0,5 mg	+11,9	+12,0	+11,2
Injection simulée <sup>a</sup>	+2,6	+2,3	+4,5
<b>DRCRnet<sup>25-27</sup></b>			
Variation moyenne de l'AV (lettres)	1 an (N=854 yeux)	2 ans (N=628 yeux)	3 ans (N=291 yeux)
Ranibizumab + laser concomitant	+9	+7	+6,8
Ranibizumab + laser différé	+9	+9	+9,7
Triamcinolone + laser concomitant	+4	+2	–
Injection simulée + laser concomitant	+3	+3	–
<b>RESOLVE<sup>28</sup></b>			
Variation moyenne de la MAVC (lettres) de la période initiale jusqu'aux mois 1 à 12			1 an (N=151)
Ranibizumab (résultats regroupés 0,3 mg et 0,5 mg)			+7,8
Injection simulée			-0,1
<b>RESTORE<sup>29,30</sup></b>			
Variation moyenne de la MAVC (lettres) de la période initiale jusqu'aux mois 1 à 12		1 an (N=345)	2 ans (N=220)
Ranibizumab + laser simulée		+6,1	+7,9
Ranibizumab + laser		+5,9	+6,7
Injection simulée + laser		+0,8	–
<b>BOLT<sup>31,32</sup></b>			
Variation moyenne de la MAVC (lettres)		1 an (N=80)	2 ans (N=80)
Bevacizumab		+5,6	+8,6
Laser		-4,6	-0,5

Les variations moyennes sont calculées à partir des taux initiaux. <sup>a</sup>Les patients témoins dans les études de prolongation RISE/RIDE ont reçu du ranibizumab 0,5 mg VEGF = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; MAVC = meilleure acuité visuelle corrigée

monoclonal mûré ayant une affinité pour le VEGF-A et le bécavizumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF-A, sont couramment utilisés au Canada. Cependant, le bécavizumab n'a pas été approuvé par Santé Canada pour une utilisation intra-oculaire et son utilisation est considérée comme étant « hors étiquette ».

Un certain nombre d'études cliniques importantes appuient l'utilisation des anti-VEGF dans le traitement de l'OMD (Tableau 1). Les résultats de l'étude READ-2<sup>20-22</sup> (N = 126) indiquent que les injections intra-oculaires de 0,5 mg

de ranibizumab ont été plus efficaces que la photocoagulation au laser (focale ou en grille) pour améliorer la MAVC (paramètre primaire). Cependant, l'amélioration des paramètres anatomiques était supérieure avec le traitement au laser et optimale avec l'association ranibizumab + laser. Une injection de ranibizumab a été administrée initialement et les 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> mois ; la photocoagulation au laser a été réalisée initialement et (si nécessaire) le 3<sup>e</sup> mois ; et le traitement d'association a été administré initialement et le 3<sup>e</sup> mois. Après 6 mois, les patients ont été évalués tous les

2 mois et le traitement a été ré-administré, au besoin. La variation moyenne de la MAVC après 6 mois était de + 7,2 lettres avec le ranibizumab, de -0,4 lettre avec le traitement au laser et de +3,8 lettres avec le traitement d'association. Après 2 ans, l'amélioration moyenne de la MAVC était de 7,7, 5,1 et 6,8 lettres, respectivement. Il faut noter qu'après la survenue du paramètre primaire au 6<sup>e</sup> mois, les patients dans le groupe traité par le laser pouvaient recevoir des injections de ranibizumab si l'épaisseur de la sous-zone maculaire était > 250 µm, et l'on pouvait considérer que l'amélioration de la MAVC sur deux ans pouvait être due à ces injections. La mesure de l'épaisseur de la sous-zone maculaire a révélé une réduction significative avec le ranibizumab au 6<sup>e</sup> mois, mais une augmentation au 12<sup>e</sup> et au 24<sup>e</sup> mois malgré la continuation des injections, alors que les groupes recevant le traitement au laser et le traitement d'association ont montré une diminution régulière de l'épaisseur de la sous-zone maculaire jusqu'au 24<sup>e</sup> mois. Étant donné qu'il n'y avait pas de différence significative dans la MAVC au cours de la 2<sup>e</sup> année, les chercheurs de l'étude READ-2 ont suggéré que l'association laser + ranibizumab a des effets bénéfiques, étant donné que cette stratégie thérapeutique a permis d'obtenir un meilleur résultat anatomique avec un moins grand nombre d'injections dans l'ensemble. Au cours de la troisième année de l'étude, les patients étaient vus tous les mois et s'ils répondaient aux critères de reprise du traitement, ils recevaient des injections intravitréennes de ranibizumab. On notera que 50 % du groupe recevant le ranibizumab avaient répondu aux critères de reprise du traitement plus de 6 fois pendant la troisième année comparativement à 8 % du groupe recevant l'association ranibizumab + laser et à 18 % du groupe recevant le traitement au laser, ce qui indique que les patients doivent être suivis plus étroitement et peuvent nécessiter des injections plus fréquentes à long terme. Ceci dit, le groupe ayant reçu le ranibizumab seul a obtenu le bénéfice le plus important en termes d'acuité visuelle<sup>22</sup>. On note également avec intérêt la réponse significativement hétérogène des patients dans chaque groupe, suggérant que le régime thérapeutique idéal est extrêmement spécifique au patient.

Les études multicentriques, à double insu, randomisées et contrôlées avec des injections simulées RISE et RIDE<sup>23,24</sup> (N = 377 et 382, respectivement) ont confirmé l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'OMD pendant 2 ans.

Les patients ont reçu le ranibizumab (0,3 mg ou 0,5 mg) ou des injections simulées mensuelles, et étaient admissibles à un traitement de secours au laser après trois mois. Un gain ≥ 15 lettres (paramètre primaire) a été observé chez 44,8 % et 39,2 % des patients recevant le ranibizumab aux doses de 0,3 mg/mois et de 0,5 mg/mois, respectivement, comparativement à 18,1 % des témoins dans l'étude RISE. Les résultats respectifs sur 24 mois dans l'étude RIDE étaient de 33,6 % (0,3 mg/mois), de 45,7 % (0,5 mg/mois) et de 12,3 % (injections simulées). Une amélioration a été observée dès le 7<sup>e</sup> jour après l'injection. Comme prévu, un plus grand nombre de patients atteints de rétinopathie diabétique proliférante traités par des injections simulées a nécessité un traitement au laser ou une PPR (1,8 et 1,6 interventions moyennes) pendant 24 mois comparativement aux patients recevant le ranibizumab (0,3 à 0,8 interventions) et un moins grand nombre de patients rece-

vant le ranibizumab ont présenté une perte de vision significative comparativement aux témoins ayant reçu des injections simulées. Le résultat anatomique était également supérieur dans les groupes traités avec le ranibizumab, et il était moins probable que les patients recevant le ranibizumab développent une rétinopathie diabétique proliférante. Les résultats en termes d'innocuité concordaient avec ceux dans d'autres études sur le ranibizumab. Les décès de cause vasculaire ou inconnue et les accidents vasculaires cérébraux étaient légèrement plus fréquents chez les patients traités avec le ranibizumab (incidence combinée 2,4 % dans les groupes recevant le ranibizumab *vs* 1,2 % chez les témoins). La prolongation de l'étude à une période de 3 ans pendant laquelle tous les patients ont reçu du ranibizumab a révélé que le gain d'AV a été préservé chez les sujets qui avaient reçu le médicament antérieurement durant l'étude (+10,5–14,2 lettres); un gain d'AV a également été observé chez les patients assignés antérieurement à des injections simulées, mais celui-ci n'était pas aussi important que celui observé initialement dans les groupes recevant le ranibizumab<sup>24</sup>.

Le *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCRnet)<sup>25-27</sup> a comparé le ranibizumab (0,5 mg) + laser concomitant ou différé à la triamcinolone (4 mg) + laser concomitant à un traitement au laser seul avec des injections simulées chez des patients atteints d'OMD impliquant le centre de la macula. Au total, 854 yeux chez 691 participants ont été étudiés. Les patients dans le groupe recevant le ranibizumab ont été traités avec des injections mensuelles jusqu'au 3<sup>e</sup> mois, puis les injections ont été administrées à la discrétion des investigateurs sur la base d'un algorithme compliqué de reprise de traitement. Des injections de triamcinolone pouvaient être administrées toutes les 16 semaines au besoin, avec des injections simulées dans l'intervalle. Lors de l'évaluation du paramètre initial à 1 an<sup>24</sup>, les investigateurs ont constaté que le ranibizumab + laser concomitant ou différé a entraîné une amélioration significativement plus efficace des scores d'acuité visuelle mesurée en lettres (+ 9 ± 11 [ $P < 0,001$ ] avec le laser concomitant et + 9 ± 12 [ $P < 0,001$ ] avec le laser différé) qu'avec le laser seul (+ 3 ± 13); la triamcinolone + laser était légèrement plus efficace (+ 4 ± 13;  $P = 0,31$ ). On notera qu'en ce qui concerne les yeux pseudophakiques, l'amélioration de l'AV dans le groupe recevant la triamcinolone était similaire à celle observée avec le ranibizumab. Cependant, on a noté une légère augmentation de la pression intraoculaire (PIO) avec la triamcinolone. Après deux ans<sup>25</sup>, les gains moyens d'acuité visuelle dans les groupes recevant le ranibizumab + laser concomitant et le ranibizumab + laser différé étaient de +4 lettres et de +6 lettres, respectivement, ce qui est supérieur aux résultats obtenus dans le groupe traité par le laser seul. Les patients recevant l'association triamcinolone + laser concomitant ont obtenu de moins bons résultats (-1 lettre) que ceux ayant reçu le laser seul, ce qui était probablement dû au développement de la cataracte chez ces patients. Les patients pseudophakiques dans le groupe recevant la triamcinolone ont gagné en moyenne 1,6 lettre de plus que ceux dans le groupe traité au laser, ce qui était une amélioration supérieure à celle observée avec le ranibizumab + laser concomitant (+0,5), mais inférieure à celle observée avec le ranibizumab + laser différé (+ 3,5 lettres). Un suivi de trois

ans<sup>27</sup> a montré que le groupe traité par le laser différé a obtenu un gain d'acuité visuelle de 2,9 lettres supplémentaires comparativement au groupe traité par le laser concomitant ( $P = 0,02$ ). Plus de la moitié (54 %) du groupe traité par le laser différé n'a jamais eu besoin d'un traitement au laser et le nombre médian d'injections requises pendant trois ans était de 12 dans le groupe recevant le traitement au laser concomitant et de 15 dans le groupe recevant le traitement au laser différé.

L'étude multicentrique à double insu RESOLVE<sup>28</sup> d'une durée de 12 mois (N=151) a comparé le ranibizumab administré mensuellement (0,5 mg et 0,3 mg) à des injections simulées (pression exercée avec l'extrémité émoussée d'une seringue sur la surface anesthésiée d'un œil). Les injections étaient administrées tous les mois jusqu'au troisième mois, puis elles étaient administrées selon un algorithme de reprise du traitement spécifique à l'étude. Il était permis de doubler la dose, et cela a été le cas chez 68,6 % des sujets dont l'épaisseur rétinienne centrale était  $>300 \mu\text{m}$  ou dont la réduction de l'œdème rétinien était  $< 50\text{-}\mu\text{m}$  après 1 mois, conformément au protocole de l'étude. La variation moyenne globale de la MAVC de la période initiale à 1-12 mois (paramètre primaire) était de 7,8 lettres dans les groupes traités par le ranibizumab comparativement à -0,1 lettre dans le groupe traité par des injections simulées ( $P < 0,0001$ ). Deux patients ont développé une endophtalmie et un patient a souffert d'un infarctus du myocarde (IM) qui était lié, pensait-on, au traitement anti-VEGF. Il est intéressant de noter que trois patients ont développé des anticorps contre le ranibizumab après le traitement.

Dans l'étude multicentrique à double insu RESTORE<sup>29</sup> (N = 345), le ranibizumab seul (laser simulé) ou associé au laser maculaire a été comparé au laser seul (injection simulée) dans le traitement de l'OMD. Les résultats concordent avec ceux des études précédentes : les patients traités avec le ranibizumab seul et avec le laser ont obtenu des résultats supérieurs à ceux avec le laser seul en termes d'amélioration moyenne de la MAVC (+6,1 et + 5,9 *vs* +0,8, respectivement ; tous deux  $P < 0,0001$ ). Une plus grande proportion des patients traités avec le ranibizumab a gagné  $> 15$  lettres, la réduction de l'épaisseur de leur rétine centrale a été significativement plus importante avec le ranibizumab et leur qualité de vie a été significativement améliorée avec le ranibizumab comparativement au laser seul, tel que mesuré par le *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*. Les patients n'ont pas souffert d'endophtalmie durant l'étude. Bien que statistiquement non significatifs, six événements thrombo-emboliques sont survenus dans le groupe recevant le ranibizumab seul comparativement à un événement dans le groupe traité par le laser seul. Étant donné qu'il est peu probable que le laser offre une protection contre ces événements, les auteurs de l'étude ont indiqué que le ranibizumab n'était pas associé à un risque accru d'événements thrombo-emboliques artériels, étant donné que le groupe traité par le ranibizumab + laser a présenté le même nombre d'événements qu'avec le laser seul. Cependant, les lecteurs devraient examiner ces événements survenus dans le groupe recevant le ranibizumab seul dans une discussion plus large sur l'innocuité systémique du traitement oculaire par des anti-VEGF. Dans l'étude de

prolongation ouverte RESTORE<sup>30</sup> (N = 240), parmi la population initiale de l'étude RESTORE, 240 patients ont été traités avec le ranibizumab 0,5 mg. Les patients étaient également admissibles à recevoir un traitement au laser conformément aux lignes directrices ETDRS. Lors d'un suivi à un an pendant la période de prolongation, les gains de MAVC moyenne ont été préservés avec le ranibizumab, et les événements indésirables concordaient avec le profil d'innocuité publié. Quatre décès ont été rapportés, dont aucun n'était lié, pensait-on, aux traitements à l'étude. Les investisseurs ont constaté qu'en moyenne, 3,8 injections suffisaient pour préserver ces gains visuels au cours de la première année de la phase de prolongation.

L'étude unicentre randomisée et contrôlée BOLT (*Bevacizumab Or Laser Therapy*)<sup>31,32</sup> d'une durée de deux ans a comparé le bévacizumab intravitréen au traitement au laser maculaire chez des sujets (N = 80) atteints d'OMCS touchant le centre de la macula. Les patients dans le groupe traité par le bévacizumab ont reçu des injections intraculaires initialement et à 6 et 12 semaines. Des injections additionnelles ont été administrées au besoin. Les sujets dans le groupe traité au laser ont été retraités si cela était cliniquement indiqué dans les lignes directrices EDTRS. À 1 et 2 ans, les gains moyens de MAVC étaient de 5,6 et 8,6 lettres, respectivement, dans le groupe traité avec le bévacizumab, et les pertes étaient de 4,6 et 0,5 lettres, respectivement, dans le groupe traité par le laser ( $P = 0,0006$  [1 an] et 0,001 [2 ans]). Le bévacizumab a davantage réduit l'épaisseur maculaire centrale moyenne que le laser ( $146 \mu\text{m}$  *vs*

**Tableau 2 : Processus systémiques dans lesquels le VEGF est impliqué<sup>33</sup>**

- Survie cellulaire
  - Cellules septales alvéolaires
  - Cellules neuronales
  - Cellules des îlots pancréatiques
- Développement cardiaque
- Vasodilatation et perméabilité vasculaire
- Néovascularisation après un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral
- Prolifération, survie et recrutement des cellules endothéliales
- Maturation pulmonaire
- Différentiation et fonction des cellules dendritiques
- Croissance osseuse et guérison des fractures
- Fonction reproductrice chez la femme
- Fonction rénale et glomérulogénèse
- Protection des cellules hépatiques contre les lésions toxiques,
- Induction enzymatique
  - Activateur du plasminogène
  - Monoxyde d'azote endothélial
  - Métalloprotéinases de la matrice
- Maintien de la microvasculature dans de nombreux organes
- Chimioattraction des monocytes/macrophages
- Régénérescence des muscles squelettiques
- Soutien trophique des choriocapillaires
- Guérison des plaies

118 µm, respectivement). Cependant, le groupe ayant reçu l'injection a nécessité un nombre médian de 13 injections comparativement à seulement 4 traitements au laser. Aucun cas d'endophtalmie n'a été rapporté dans l'étude. Deux des patients dans le groupe traité par le bévécizumab ont souffert d'un IM, alors qu'aucun n'a présenté un accident vasculaire cérébral. Dans le groupe traité par le laser, aucun IM n'a été rapporté et un accident vasculaire cérébral a été noté. Bien que des résultats positifs soient observés dans cette étude, les valeurs obtenues sont faibles et il n'existe aucune donnée concluante sur l'innocuité oculaire et systémique du bévécizumab. Cependant, cette étude est importante, car de nombreux patients canadiens sont traités avec le bévécizumab par opposition au ranibizumab en raison du spectre d'action réduit du médicament et du coût important associé à celui-ci (examiné ultérieurement).

Deux méta-analyses récentes ont évalué les données des études réalisées jusqu'à présent avec le ranibizumab et le bévécizumab dans le traitement de l'OMD. Dans la méta-analyse d'études sur le ranibizumab (4 études ; N = 1313), Wang et ses collaborateurs<sup>33</sup> ont montré que la différence moyenne dans la MAVC était significativement en faveur du ranibizumab ( $P = 0,0003$ ) comparativement aux témoins n'ayant pas reçu de médicament actif, et était en faveur du ranibizumab + laser comparativement au laser seul ( $P = 0,007$  pour les données sur 24 mois). Le ranibizumab était également plus efficace en monothérapie ou en traitement d'association avec le laser ( $P = 0,01$ ) pour réduire l'EMC. Les différences dans les effets indésirables entre les groupes de traitement par le ranibizumab et sans le ranibizumab n'étaient pas statistiquement significatives. Goya et ses collaborateurs<sup>34</sup> (4 études ; N = 484 yeux) ont montré que le traitement par le bévécizumab a réduit l'EMC de façon significativement plus importante que le traitement témoin à 6 semaines. Cependant, cet avantage a perdu sa signification à 12-24 semaines. De même, l'amélioration de la MAVC était statistiquement significative avec le bévécizumab à 6 semaines, mais non à 12 semaines. Le traitement d'association avec la triamcinolone n'a pas entraîné une augmentation significative de la MAVC. Les auteurs ont conclu que le bévécizumab est efficace à court terme, mais ses effets bénéfiques s'estompent après 6 semaines.

Nous estimons qu'il est probable qu'un anti-VEGF associé au laser sera le traitement le plus efficace, mais les résultats seront très spécifiques au patient.

## Problèmes associés au traitement anti-VEGF

### Coût

Le coût des anti-VEGF actuels est un obstacle au traitement de tous nos patients diabétiques avec ces médicaments, que les patients assument eux-mêmes les frais du traitement ou que le traitement soit remboursé par leur gouvernement provincial respectif. Bien que le traitement au laser ne nécessite que l'achat et l'entretien de l'appareil et le temps du médecin, le coût du ranibizumab peut s'élever à des milliers de dollars et celui du bévécizumab à des centaines de dollars par injection mensuelle par patient et nécessite de fréquents examens physiques et examens d'imagerie diagnostique.

Deux analyses récentes de rentabilité des anti-VEGF ont été réalisées. Le groupe DRCRnet<sup>35</sup> a constaté que le coût

supplémentaire par lettre gagnée avec le ranibizumab pendant 2 ans comparativement au traitement au laser était de 5943 \$. Chez les patients phakiques atteints d'OMD, le ranibizumab + laser différé a amélioré la MAVC de 6 lettres à un coût supplémentaire de 19 216 \$ pendant 2 ans comparativement au traitement par la triamcinolone. Selon les auteurs, ce chiffre répond à la plupart des normes de rentabilité sous réserve que ces gains soient maintenus durant les années ultérieures. Cependant, ils ont suggéré que la triamcinolone semble être le traitement de l'OMD le plus rentable chez les patients pseudophakiques. Mitchell et ses collaborateurs<sup>36</sup> ont examiné la rentabilité du ranibizumab *vs* le traitement au laser, appliquant le modèle de Markov simulant le devenir du patient à long terme et les coûts du traitement sur la base des résultats de l'étude RESTORE. Ils ont calculé un gain de 0,17 année de vie ajustée sur la qualité (QALY) avec le ranibizumab à un coût incrémental de 4191 £ (6653 \$CAD) *vs* le laser. Le rapport coût-efficacité incrémental (RCEI) était de 24 028 £ (38 139 \$ CAD), avec une probabilité de 64 % d'être rentable à un seuil de 30 000 £ (47 618 \$CAD) par QALY.

Une discussion sur le coût-efficacité de ce gain de MAVC devrait être initiée avec chaque patient.

### Innocuité

L'innocuité des anti-VEGF intraoculaires à long terme n'a pas été totalement élucidée. Aucune des études indiquées ci-dessus n'a la puissance nécessaire pour détecter correctement les effets indésirables. Les études sur les événements vasculaires ont démontré que le nombre de patients nécessaires pour détecter correctement les effets cardiaques dans une étude est de l'ordre de  $\geq 10\,000$ . Bien que le risque d'endophtalmie associé aux anti-VEGF soit similaire à celui associé à une injection intra-oculaire quelle qu'elle soit, il existe une possibilité d'absorption systémique du médicament par le biais des vaisseaux uvéaux ou de l'humeur aqueuse à la suite de la suppression systémique de la cascade VEGF<sup>37</sup>. Le VEGF agit comme un facteur de croissance pluripotent et il est impliqué dans de nombreux processus (Tableau 2)<sup>38</sup>. Les effets indésirables tels que l'hypertension, la protéinurie, l'hémorragie, les événements thrombo-emboliques et la perforation gastro-intestinale sont associés au bévécizumab intraveineux utilisé dans des régimes chimiothérapeutiques<sup>36</sup>.

Une étude récente de cas-témoins emboîtés réalisée en Ontario par Campbell et ses collaborateurs<sup>39</sup> impliquant 91378 patients atteints de maladie rétinienne a montré que les injections intravitréennes de VEGF n'ont pas augmenté les risques d'accident vasculaire ischémique, d'IM aigu, de thrombo-embolie veineuse ou d'insuffisance cardiaque congestive. L'analyse du sous-groupe diabétique a montré une association statistiquement significative entre l'IM aigu et l'utilisation exclusive du bévécizumab lorsque le ranibizumab seul a été utilisé comme médicament référent. Cependant, il faut interpréter ces informations avec prudence, car ces résultats peuvent être dus, comme les auteurs le suggèrent, à une erreur de type I.

Jusqu'à ce qu'une étude en ophtalmologie ait la puissance nécessaire pour évaluer les effets indésirables systémiques des anti-VEGF chez les patients diabétiques, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez les

patients à risque élevé de comorbidités et les patients doivent être informés de ce risque.

## Stéroïdes

L'acétate de triamcinolone intravitréen (ATIV), un glucocorticoïde synthétique, a également été utilisé avec un certain succès pour traiter l'OMD. Cependant, des séquelles telles que la formation de la cataracte et une augmentation de la PIO compliquent ce traitement. Le groupe DRCRnet a constaté que l'ATIV + laser focal/en grille concomitant était supérieur au laser seul en termes d'AV chez les patients pseudophatiques atteints d'OMD. Ces résultats étaient comparables au traitement par le ranibizumab chez les patients pseudophatiques. Il faut souligner que cet effet n'a été observé que dans le sous-groupe de patients pseudophatiques<sup>26</sup>. Une méta-analyse récente réalisée par Qi et ses collaborateurs<sup>40</sup> a révélé que l'ATIV était supérieur à l'AT par voie sous-ténonienne (ST) – reconnue par certains comme une voie d'administration moins invasive – en termes d'amélioration de l'AV et de réduction de l'épaisseur maculaire centrale 1 et 3 mois post-injection. Cependant, cet effet a été perdu dans les deux groupes de traitement à 6 mois. Bien que l'ATIV et l'ATST aient augmenté la PIO à 1 et 3 mois, celle-ci n'est restée élevée à 6 mois que dans le groupe traité par l'ATST. L'ATIV est significativement moins coûteux que le traitement par des anti-VEGF et peut être envisagé chez les patients pseudophatiques atteints d'OMD impliquant le centre de la macula.

## Objectifs futurs

Malgré les progrès importants effectués dans le traitement de la rétinopathie diabétique, la cécité touche encore les patients diabétiques. Les améliorations dans la prise en charge et la technologie ne servent à rien si le patient ne vient jamais nous consulter. Les progrès effectués dans le dépistage et la détection précoces doivent suivre le rythme de nos interventions. Actuellement, bien que des recommandations aient été faites dans les nouvelles lignes directrices de la SCO sur la rétinopathie diabétique<sup>5</sup>, il n'existe pas de programme standard de dépistage de la rétinopathie diabétique au Canada. En outre, de nombreux patients diabétiques vivent dans des communautés éloignées et peuvent ne jamais voir un ophtalmologiste. De plus, il n'est pas certain qu'il soit judicieux de dépenser des sommes importantes en soins de santé pour traiter des maladies oculaires d'origine diabétique avec des traitements biologiques à la pointe du progrès lorsque nos patients ne reçoivent pas des soins médicaux suffisamment optimisés. Si le problème sous-jacent n'est pas résolu correctement, les patients continueront à en subir les conséquences. Nous avons appris lors de notre propre étude préliminaire que même dans les centres de soins tertiaires importants, les fournisseurs de soins primaires, les endocrinologues, les cardiologues, les néphrologues, les neurologues et les ophtalmologistes collaborent peu entre eux. À moins que nous ayons de véritables équipes multidisciplinaires prenant en charge les patients diabétiques, il sera difficile de traiter correctement cette maladie multisystémique complexe. En tant qu'ophtalmologistes, nous pouvons et nous devons devenir des joueurs de premier plan dans ces équipes et

avoir pour objectif de fournir aux patients diabétiques les meilleurs soins possibles, y compris les meilleures chances d'une bonne vision et d'une excellente qualité de vie.

---

*Le Dr Manusow est un résident de 3<sup>e</sup> année en ophtalmologie dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et il est l'ancien jeune ambassadeur canadien auprès des Nations Unies (Résolution spéciale sur le diabète). Le Dr Wong est professeur agrégé d'ophtalmologie et des sciences de la vision et directeur du programme de perfectionnement, Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et de l'Hôpital St Michael, Toronto, Ontario.*

---

## References:

1. Diabète Québec et Association Canadienne du Diabète. *Diabète : Le Canada à l'heure de la remise en question – tracer une nouvelle voie*. Disponible à : [www.diabete.qc.ca/pdf/rapport/WEB\\_FR\\_CDA\\_Report.pdf](http://www.diabete.qc.ca/pdf/rapport/WEB_FR_CDA_Report.pdf). Date de consultation : 8 novembre 2012.
2. Agence de la santé publique du Canada. Faits saillants sur le diabète: Données compilées de l'Enquête sur les personnes ayant une maladie chronique au Canada de 2011. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/ff-rr-2011-fra.php>. Date de consultation : 8 novembre 2012.
3. Buhmann R, Hodge W, Beardmore J, et coll. *Foundations for a Canadian Vision Health Strategy: Towards Preventing Avoidable Blindness and Promoting Vision Health*. Toronto (ON): National Coalition for Vision Health; 2007. Disponible à : <http://www.visionhealth.ca/projects/documents/Foundations-For-A-Canadian-Vision-Health-Strategy.pdf>. Date de consultation : 8 novembre 2012.
4. Fong DS, Gottlieb J, Ferris FL 3rd, Klein R. Understanding the value of diabetic retinopathy screening. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(5):758-760.
5. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, et coll. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(2 Suppl):S1-S30.
6. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1859-1868.
7. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(13):1227-1239.
8. Higgins G, Khan J, Pearce IA. Glycaemic control and control of risk factors in diabetes patients in an ophthalmology clinic: what lessons have we learned from the UKPDS and DCCT studies? *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(7):772-776.
9. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-389.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
12. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233-244.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risks of Progression of Retinopathy and Vision Loss Related to Tight Blood Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(11):1631-1640.
14. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et coll; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564.

15. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et coll; FIELD Study Investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-1697.
16. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye*. 2011;25(7):843-849.
17. Wong TY, Simo R, Mitchell P. Fenofibrate – a potential systemic treatment for diabetic retinopathy? *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):6-12.
18. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol*. 1976;81(4):383-396.
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806.
20. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS et coll. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-2181
21. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et coll. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-2151.
22. Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et coll. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *Arch Ophthalmol*. October 8, 2012 [Epub ahead of print].
23. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et coll. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 Phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
24. Brown D. 36-month efficacy and safety results of RISE and RIDE, 2 Phase III randomized controlled clinical trials of ranibizumab for diabetic macular edema. Présenté à la 30<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Retina Specialists. Las Vegas (NV); 25 à 29 août 2012.
25. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et coll. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.
26. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et coll; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-614.
27. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et coll. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 19 septembre 2012 [Publication électronique avant impression].
28. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et coll. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study<sup>®</sup>). *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405.
29. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et coll. The RESTORE Study. Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
30. Mitchell P, RESTORE Extension Study Group. 2-year safety and efficacy outcome of ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME): an interim analysis of the RESTORE Extension Study. Présenté à la réunion annuelle 2012 de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology. Fort Lauderdale (FL): 6 à 10 mai 2012. Affiche 4667.
31. Michaelides M, Kaines A, Hamilton, et coll. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study). *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086.
32. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A. et coll. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal Bevacizumab Or Laser Therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(8):972-979.
33. Wang H, Sun X, Liu K, et coll. Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Control Trials. *Current Eye Research*; 2012;37(8):661-670.
34. Goyal S, LaValley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(1):15-27.
35. Dewan V, Lambert D, Edler J, Kymes S, Apte RS. Cost-effectiveness analysis of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1679-1684.
36. Mitchell P, Annemans L, Gallagher M, et coll. Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):688-693.
37. Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):647-656.
38. Tolentino M. Systemic and Ocular Safety of Intravitreal Anti-VEGF Therapies for Ocular Neovascular Disease. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(2):95-113.
39. Campbell RJ, Gill SS, Bronskill SE, et coll. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4203-4216.
40. Qi HP, Bi S, Wei S, et coll. Intravitreal versus subtenon triamcinolone acetonide injection for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Current Eye Research*. 2012. [Publication électronique avant impression] 1-12.

*Déclaration financière : Le Dr Manusow déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication. Le Dr Wong a reçu un soutien/une subvention de recherche d'Alcon Canada et a agi comme consultant et conférencier pour cette compagnie et comme consultant pour Novartis Pharmaceuticals Canada et Bayer Canada.*

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

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

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de  
**Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.**

© 2012 Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, seul responsable du contenu de cette publication. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto. <sup>MD</sup>Ophthalmologie – Conférences scientifiques est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration d'un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Ophthalmologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements d'ordonnance approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale se consacre à l'avancement de l'éducation médicale continue de niveau supérieur.