

Ophthalmologie^{MD}

Conférences scientifiques

2011
Volume 9, numéro 2

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

L'œdème maculaire diabétique : traitement actuel et options futures

PAR RAJEEV H. MUNI, M.D., M.Sc. (CLIN EPI), FRCSC ET RADHA P. KOHLY, M.D., FRCSC

L'œdème maculaire diabétique (OMD) est la principale cause de perte de vision modérée chez les personnes en âge de travailler dans les pays développés¹⁻³. Un contrôle strict de la glycémie et de la tension artérielle (TA) demeure jusqu'à présent les interventions les plus efficaces^{4,5}. Jusqu'à récemment, la photocoagulation au laser dans la région maculaire (PLM) était le traitement de référence de l'OMD. La PLM réduit le risque de perte de vision modérée de 50 % (de 24 % à 12 %) après 3 ans chez les patients souffrant d'œdème maculaire cliniquement significatif, comme le démontre l'étude clé ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), publiée il y a plus de 25 ans⁶⁻⁸. Cependant, chez une importante proportion de patients traitée par la PLM, la perte de vision a persisté, 20 % des patients perdant ≥ 2 lignes de vision après 2 ans. Par conséquent, d'autres approches thérapeutiques ont été considérées, et plus particulièrement l'utilisation intravitréenne de l'acétonide de triamcinolone et des inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF). Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les résultats des études cliniques menées avec ces thérapies.

La triamcinolone intravitréenne (TIV)

La TIV a été utilisée de façon très répandue au cours de la dernière décennie, en dehors de ses indications autorisées pour l'OMD et l'œdème maculaire dû à d'autres affections rétinienne. La TIV a montré des propriétés anti-inflammatoires, de contrôle de la perméabilité vasculaire et anti-angiogéniques⁹. Certaines de ces actions peuvent être dues en partie à la réduction de la sécrétion de VEGF induite par ce stéroïde. Au cours de la dernière décennie, la TIV a été utilisée principalement comme traitement d'appoint à la PLM chez des patients qui étaient résistants au traitement par laser seul. Sa capacité à réduire l'épaisseur maculaire centrale (EMC) démontrée à l'examen par tomographie à cohérence optique (TCO) et ainsi, à améliorer l'acuité visuelle (AV), a conduit les chercheurs à émettre l'hypothèse que l'on pouvait potentiellement considérer la TIV comme le traitement primaire de l'OMD atteignant la région centrale⁹. Cependant, dans une étude récente menée par le Réseau de recherche clinique sur la rétinopathie diabétique (DRCR.net) dans laquelle la monothérapie par la TIV était comparée à la PLM pour l'OMD atteignant la région centrale, il a été clairement démontré que la PLM demeurait supérieure en termes de gain d'AV comparative-ment à la monothérapie par TIV¹⁰. Cependant, cette étude ne comprenait pas un groupe recevant ces deux traitements combinés, et il est possible que la TIV combinée à la photocoagulation au laser focale/en grille soit plus efficace que le laser seul. En théorie, la TIV pourrait rapidement réduire l'œdème maculaire, permettant ainsi un traitement au laser plus efficace lorsque la rétine est moins œdémateuse. Les effets bénéfiques à long terme de la PLM pourraient, à leur tour, réduire le nombre d'injections répétées de TIV requis. Ce traitement combiné a été étudié dans un article plus récent du réseau DRCR.net portant sur le ranibizumab intravitréen, où il a été démontré que dans les yeux pseudophakes, la TIV combinée à un traitement au laser immédiat est plus efficace que le laser seul (examiné en détail ci-dessous)^{11,12}.

Les anti-VEGF intravitréens

Les anti-VEGF intravitréens ont révolutionné le traitement de nombreuses maladies rétiniennes. On a observé un taux accru de VEGF dans le vitrée et la rétine des yeux de patients atteints de rétinopathie diabétique¹³. Le VEGF est connu pour augmenter la perméabilité vasculaire possiblement par l'augmentation de la phosphorylation des protéines des jonctions serrées¹⁴. Les anti-VEGF intravitréens incluent le pegaptanib, le bevacizumab et le ranibizumab. Le pegaptanib est un oligonucléotide d'acide ribonucléique (ARN) (aptamère sélectif contre le VEGF 165), qui inhibe l'interaction du VEGF 165 avec son récepteur. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal



FACULTY OF MEDICINE
University of Toronto



Département
d'ophtalmologie et des
sciences de la vision

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D., Rédacteur
Professeur et président
Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

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

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

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

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

Sunnybrook Health Sciences Centre
William S. Dixon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

University Health Network
Toronto Western Hospital Division
Robert G. Devenyi, 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

recombinant humanisé entier qui neutralise toutes les isoformes actives du VEGF-A. Le ranibizumab est constitué uniquement de la partie Fab de l'anticorps. Le pegaptanib a été le premier anti-VEGF à montrer un effet bénéfique potentiel chez des patients atteints d'OMD¹⁵. Cependant, les chercheurs se sont davantage intéressés à l'inhibition du pan-VEGF-A par le ranibizumab et le bevacizumab qui s'est montrée prometteuse. Un autre anti-VEGF, l'aflibercept, est une protéine de fusion soluble entièrement humaine comportant des domaines des récepteurs du VEGF qui se lie à toutes les formes de VEGF-A ainsi qu'au facteur de croissance placentaire apparenté.

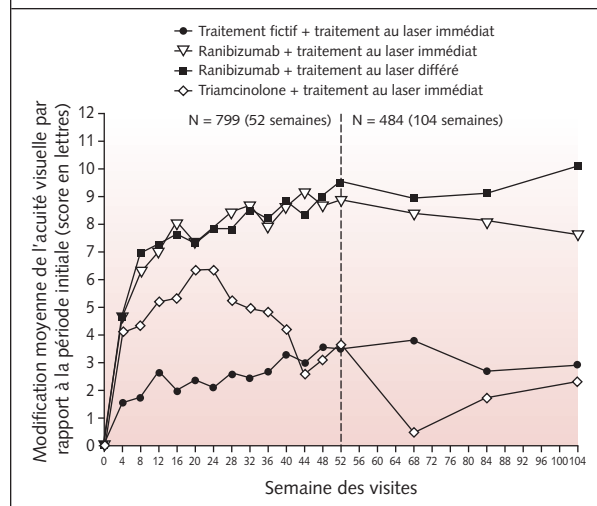
Revue des récentes études cliniques à répartition aléatoire évaluant le ranibizumab dans l'OMD

Étude du réseau DRCR.net

Dans l'étude du réseau DRCR.net commanditée par le National Eye Institute^{11,12}, 854 yeux de 691 participants présentant un OMD atteignant la fovéa, ayant une AV de 20/32 à 20/320 (en équivalent Snellen approximatif) ont été répartis au hasard pour recevoir une injection fictive conjointement à un traitement au laser immédiat (dans un délai de 3 à 10 jours après l'injection), le ranibizumab 0,5 mg combiné à un traitement au laser immédiat, le ranibizumab 0,5 mg combiné à un traitement au laser différé (≥ 24 semaines) ou la triamcinolone 4 mg combinée à un traitement au laser immédiat. Les patients ont été traités par des injections répétées de ranibizumab toutes les 4 semaines pendant les 12 premières semaines, puis un algorithme détaillé de reprise du traitement a été suivi pendant la première année. Les patients dans le groupe traité par la triamcinolone pouvaient recevoir des injections répétées toutes les 16 semaines (avec des injections fictives toutes les 4 semaines). Dans le groupe recevant le traitement au laser et injection fictive, un algorithme de reprise du traitement a été suivi, selon lequel le traitement au laser pouvait être réadministré aux patients au moins 13 semaines après leur dernier traitement au laser.

Après un an, les chercheurs ont constaté que la modification moyenne (\pm écart-type [E-T]) du score d'acuité visuelle en lettres par rapport à la période initiale était significativement plus importante dans le groupe traité par le ranibizumab combiné à un traitement au laser immédiat ($+ 9 \pm 11$; $P < 0,001$) et par le ranibizumab combiné à un traitement au laser différé ($+ 9 \pm 12$; $P < 0,001$), mais non dans le groupe traité par la triamcinolone combinée à un traitement au laser immédiat ($+ 4 \pm 13$; $P = 0,31$), comparativement au groupe recevant le traitement fictif combiné à un traitement au laser immédiat ($+ 3 \pm 13$) (Figure 1). Les résultats en termes d'AV après deux ans étaient similaires à ceux après un an, et un moins grand nombre d'injections (médiane de 2 à 4 injections de ranibizumab ou d'une injection de triamcinolone) a été nécessaire au cours de la deuxième année. La réduction de l'épaisseur moyenne de la rétine centrale (ERC) documentée par TCO était similaire dans le groupe traité par la triamcinolone combiné à un traitement au laser immédiat à celle dans les deux groupes traités par le ranibizumab, et elle était plus importante que dans le groupe recevant le traitement fictif combiné à un traitement au laser immédiat. Dans l'ensemble, on a noté une proportion plus élevée d'yeux présentant une amélioration importante ≥ 10 lettres et ≥ 15 lettres et une plus faible proportion d'yeux présentant une aggravation importante ≥ 10 lettres et ≥ 15 lettres dans les deux groupes traités par le ranibizumab comparativement au groupe recevant un

Figure 1 : Étude du réseau DRCR.net : Modification moyenne de l'acuité visuelle observée aux visites de suivi démontrant les résultats supérieurs en termes d'acuité visuelle obtenus dans les deux groupes traités par le ranibizumab



Reproduit avec la permission du Réseau de recherche clinique sur la rétinopathie diabétique (DRCR.net). *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077. Copyright © 2010 American Academy of Ophthalmology, publié par Elsevier Inc.

traitement fictif combiné à un traitement au laser immédiat. De plus, comme le montrent les Figures 1 et 2, l'amélioration globale de l'AV moyenne et de la proportion de patients ayant obtenu une amélioration ≥ 10 lettres par rapport à la période initiale dans les groupes traités par le ranibizumab a été observée principalement lors de la visite à la 8^e semaine de l'étude, avec une amélioration continue jusqu'à la visite prévue après un an pour mesurer le paramètre primaire, et l'AV s'est stabilisée par la suite.

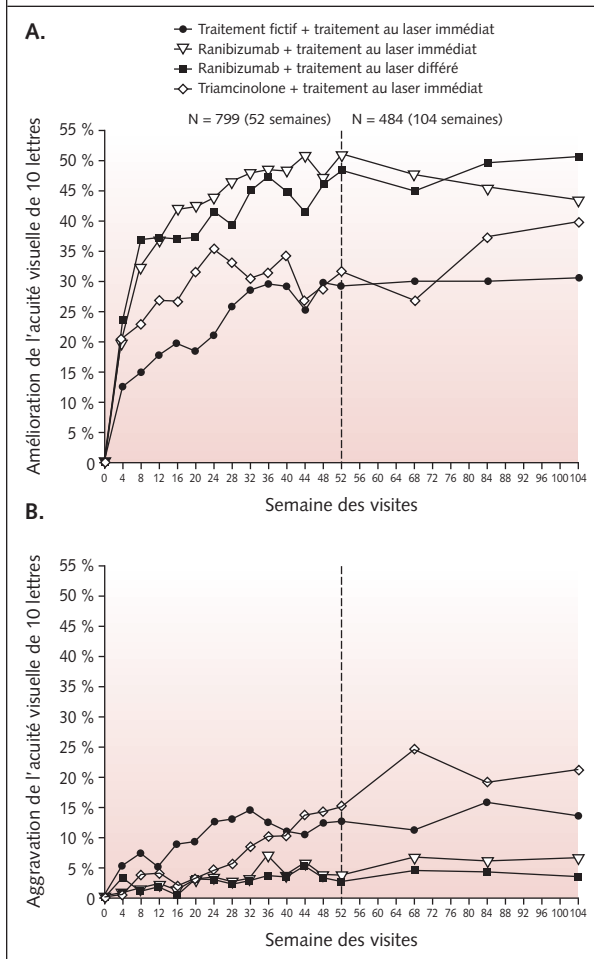
Il est intéressant de noter que dans une analyse de sous-groupes,¹¹ les patients pseudophaques dans le groupe traité par la triamcinolone ont obtenu un gain d'AV similaire à celui des patients dans les deux groupes traités par le ranibizumab. Cependant, dans l'ensemble, chez les patients du groupe traité par la triamcinolone 4 mg, l'incidence de la cataracte et d'une pression intra-oculaire accrue était plus élevée.

Le nombre médian d'injections avant la visite prévue après un an pour mesurer le paramètre primaire était de 8 dans le groupe traité par le ranibizumab combiné à un traitement au laser immédiat, de 9 dans le groupe traité par le ranibizumab combiné à un traitement au laser différé et de 3 dans le groupe traité par la triamcinolone combinée à un traitement au laser immédiat.

Aucun problème d'innocuité systémique attribuable au traitement à l'étude n'est apparu. Plus précisément, on n'a noté aucune augmentation du taux d'événements cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires dans les groupes traités par le ranibizumab comparativement aux autres groupes. Cependant, cette étude n'était pas conçue pour évaluer l'innocuité de ces traitements et la taille de l'échantillon était trop petite pour que l'on puisse tirer des conclusions précises sur l'innocuité à long terme d'injections répétées de ranibizumab chez des patients diabétiques.

L'étude du réseau DRCR.net apporte un argument fort en faveur du ranibizumab combiné à un traitement au laser immédiat ou différé dans le traitement de l'OMD atteignant la région centrale. Bien que les patients pseudophaques traités par la TIV aient semblé obtenir des résultats similaires à ceux obtenus par les patients des groupes traités par le rani-

Figure 2 : Étude du réseau DRCR.net : amélioration de l'acuité visuelle ≥ 10 lettres (A) et perte d'acuité visuelle ≥ 10 lettres (B) observées aux visites de suivi dans les 4 groupes



Reproduit avec la permission du Réseau de recherche clinique sur la rétinopathie diabétique (DRCR.net). *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077. Copyright © 2010 American Academy of Ophthalmology, publié par Elsevier Inc.

bizumab, on a noté dans l'ensemble un risque plus élevé de complications avec la TIV. Il est possible que certaines de ces complications aient pu être évitées avec une efficacité similaire si une plus faible dose de TIV avait été utilisée dans l'étude, comme c'était le cas lorsque la TIV a été utilisée dans le traitement des occlusions de la veine centrale de la rétine¹⁶.

Les études RESOLVE, RESTORE et READ-2

D'autres données démontrant l'efficacité du ranibizumab dans le traitement de l'OMD atteignant la fovéa sont issues de l'étude RESOLVE (une étude multicentrique de phase II à répartition aléatoire, à double insu évaluant l'innocuité et l'efficacité de deux concentrations de ranibizumab [injections intravitréennes] comparativement à l'absence de traitement dans un groupe témoin pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique atteignant la région centrale) et d'études publiées plus récemment, RESTORE (une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée avec un traitement au laser évaluant l'efficacité et l'innocuité du ranibizumab [injections intravitréennes] en traitement d'appoint et en monothérapie chez des patients présentant une déficience

visuelle due à un œdème maculaire diabétique) et READ-2 (le ranibizumab pour l'œdème de la macula dans le diabète).

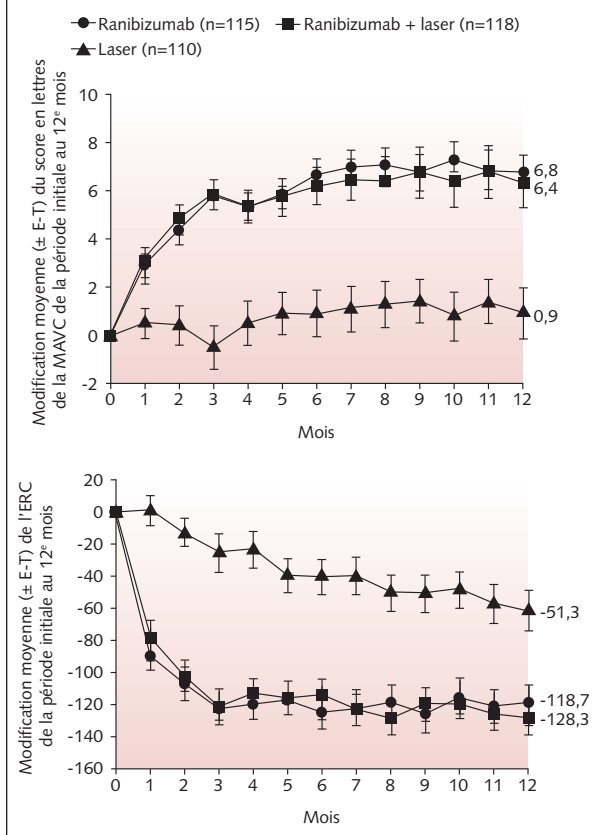
L'étude RESOLVE¹⁷ est une étude de phase II à répartition aléatoire et contrôlée, qui démontre que la monothérapie par le ranibizumab a été bien tolérée et s'est montrée significativement plus efficace que les injections fictives (avec un traitement au laser de secours) pour améliorer rapidement et de façon continue la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) pendant 12 mois (+ 10,3 lettres pour le ranibizumab contre -1,4 lettre pour le traitement fictif ; $P < 0,0001$).

L'étude RESTORE¹⁸ est une étude de phase III à répartition aléatoire d'une durée de 12 mois menée auprès de 345 patients souffrant d'OMD atteignant la région centrale ayant une AV en équivalent Snellen de 20/32 à 20/160. Les patients ont été assignés au hasard pour recevoir le ranibizumab 0,5 mg combiné à un traitement au laser fictif, le ranibizumab 0,5 mg combiné à un traitement au laser ou des injections fictives combinées à un traitement au laser. Les patients dans le groupe traité par le ranibizumab combiné à un traitement au laser fictif ont reçu un traitement mensuel par le ranibizumab pendant 3 mois, suivi d'un schéma posologique selon les besoins (PRN), basé sur un algorithme détaillé de reprise du traitement. Les patients dans le groupe traité par des injections fictives/laser ont reçu le traitement au laser initialement, suivi de traitements au laser selon les besoins. Le paramètre primaire était la modification moyenne du score de la MAVC en lettres de la période initiale à 1-12 mois, et l'innocuité a également été évaluée.

Le ranibizumab seul et combiné à un traitement au laser a été plus efficace que la monothérapie au laser pour améliorer la modification moyenne de la MAVC (+6,1 et +5,9 vs 0,8, respectivement ; les deux groupes $P < 0,0001$). On notera qu'aucune différence statistiquement significative n'a été détectée entre les deux groupes de traitement par le ranibizumab ($P = 0,61$). De même, la modification moyenne (\pm ÉT) du score de la MAVC en lettres de la période initiale au 12^e mois était de $6,8 \pm 8,3$ ($P < 0,0001$) dans le groupe traité par le ranibizumab, de $6,4 \pm 11,8$ ($P = 0,0004$) dans le groupe traité par le ranibizumab combiné à un traitement au laser et de $0,9 \pm 11,4$ dans le groupe traité par laser (Figure 3). Dans les deux groupes traités par le ranibizumab, on a noté une amélioration significative de la MAVC après un mois, avec une amélioration continue jusqu'au 3^e mois et une amélioration soutenue jusqu'au 12^e mois. Dans le groupe traité par laser, la MAVC moyenne s'est stabilisée autour de la valeur de base et les patients ont obtenu un gain de 0,9 lettre au 12^e mois.

Les deux groupes traités par le ranibizumab ont également obtenu de meilleurs résultats en termes de gain de MAVC en lettres de ≥ 5 , ≥ 10 et ≥ 15 lettres et de proportion de patients ayant obtenu une MAVC en équivalent de Snellen de 20/40 comparativement à la valeur initiale, d'amélioration de l'épaisseur rétinienne documentée par TOC, de résolution de la fuite documentée par angiographie à la fluorescéine injectée par voie intraveineuse (AFIV) et de qualité de vie liée à la santé (QdVLS) mesurée au moyen du *National Eye Institute-Visual Function Questionnaire* à 25 items. Il est important de noter que l'étude RESTORE incluait un groupe recevant une monothérapie par le ranibizumab et elle était la première étude à inclure les résultats relatifs à la QdVLS. Elle incluait également un examen d'AFIV initialement, au 6^e mois et au 12^e mois.

Figure 3 : Étude du RESTORE : amélioration de l'acuité visuelle ≥ 10 lettres (A) et perte d'acuité visuelle ≥ 10 lettres (B) observées aux visites de suivi dans les 4 groupes



Reproduit avec la permission de Mitchell P, et coll; RESTORE Study Group. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625. Copyright © 2011 American Academy of Ophthalmology, publié par Elsevier Inc.

Les critères de reprise du traitement à compter du 3^e mois exigeaient de poursuivre les injections mensuelles si l'on n'obtenait pas une AV stable. Le traitement était interrompu si a) selon l'avis des chercheurs, aucune autre amélioration de la MAVC attribuable au traitement par injections intravitréennes n'était observée lors des deux dernières visites consécutives, ou si b) un score de MAVC en lettres ≥ 84 (équivalent de Snellen approximatif de 20/20) était obtenu lors des deux dernières visites consécutives. Dans ces cas, les injections étaient réinitiales si l'on notait une diminution de la MAVC due à la progression de l'OMD, confirmée par une évaluation clinique et/ou une évaluation par TCO ou d'autres évaluations anatomiques et cliniques, à la discrétion du chercheur. Ainsi, les patients ont été retraités à des intervalles mensuels jusqu'à ce qu'ils obtiennent à nouveau une AV stable. Les patients chez qui les injections intravitréennes ont été réinitiales ont donc reçu ≥ 2 traitements mensuels consécutifs. Les traitements au laser ont été réadministrés conformément aux lignes directrices de l'ETDRS à des intervalles d'un minimum de 3 mois à partir du traitement précédent si le chercheur chargé de l'évaluation le jugeait nécessaire.

Le nombre moyen d'injections de ranibizumab ou d'injections fictives était similaire dans les trois groupes. Après la phase d'attaque de 3 mois, les patients dans le groupe traité par le ranibizumab ont reçu en moyenne 4,1 injec-

tions, 3,8 injections dans le groupe traité par le ranibizumab combiné au laser et 4,5 injections fictives dans le groupe traité par le laser. Une plus grande proportion de patients dans les groupes traités par le ranibizumab comparativement au groupe traité par le laser a bénéficié d'une période sans traitement en raison de l'amélioration de la maladie.

Aucun cas d'endophtalmie n'a été observé dans l'étude RESTORE. Dans les groupes traités par le ranibizumab, le risque d'événements indésirables (EI) cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires n'a pas augmenté.

En résumé, l'étude RESTORE a démontré que les patients traités par le ranibizumab seul ou combiné à un traitement au laser ont obtenu une meilleure AV et de meilleurs résultats anatomiques (fuite documentée par AFIV et épaisseur rétinienne centrale mesurée par TOC) comparativement aux patients recevant un traitement au laser seul. La supériorité du ranibizumab s'est également maintenue dans tous les sous-groupes d'OMD, y compris chez les patients atteints d'OMD focal ou diffus. Le traitement par le ranibizumab n'a pas eu un effet négatif sur les résultats en termes d'AV ou sur la progression de l'ischémie maculaire, comme cela a été confirmé par l'évaluation de la MAVC au 12^e mois dans les sous-groupes qui présentaient ou ne présentaient pas une ischémie initialement documentée par AFIV ainsi que par le degré de perte de capillaires dans la sous-région centrale de la période initiale au 12^e mois. Il est important de noter que l'étude RESTORE a utilisé un protocole de reprise du traitement PRN qui semblait maintenir le gain d'AV obtenu après la phase d'attaque comprenant 3 injections de ranibizumab. Cependant, nous ne savons pas encore si des injections mensuelles de ranibizumab permettraient d'obtenir de meilleurs résultats. Les études cliniques en cours sur le ranibizumab, telles que l'étude RISE¹⁹ (*Ranibizumab Injection in Subjects with clinically significant macular Edema with centre involvement secondary to diabetes mellitus*) et l'étude RIDE²⁰ (*Ranibizumab Injection in subjects with clinically significant macular Edema in Diabetes mellitus*), dans lesquelles une injection mensuelle de ranibizumab sera administrée pendant 24 mois, fourniront des données sur les gains maximaux d'AV dans l'OMD obtenus avec des traitements mensuels.

L'étude READ-2^{21,22} était une plus petite étude comparant une monothérapie par le ranibizumab, une monothérapie par le laser ou les deux traitements combinés. L'amélioration moyenne de la MAVC pour les groupes traités par le ranibizumab seul, les deux traitements combinés et le laser seul était d'environ 7 lettres, 0,5 lettre et 4 lettres après 6 mois (paramètre primaire), respectivement, comparativement à 8 lettres, 5 lettres et 7 lettres après 24 mois (paramètre primaire).

Malgré les résultats positifs obtenus dans ces études utilisant le ranibizumab, il y a des raisons de faire preuve de prudence. Tout d'abord, les injections intravitréennes répétées augmentent le risque qu'un patient donné développe finalement une endophtalmie ou d'autres complications oculaires. Trois patients (0,8 %) dans les groupes traités par le ranibizumab dans l'étude du réseau DRCR.net, la plus importante des trois études, ont développé une endophtalmie. De plus, un patient dans le groupe traité par le ranibizumab combiné à un traitement au laser différé a présenté un décollement tractionnel de la rétine.

Deuxièmement, les patients atteints d'OMD appartiennent souvent à un groupe d'âge plus jeune comparativement aux patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Les injections répétées dans ce groupe

seront un fardeau financier important pour le patient et la société, étant donné que les injections sont souvent effectuées pendant les heures de travail. Cependant, le point positif est que dans l'étude du réseau DRCR.net, les patients n'ont reçu en moyenne que 2 à 4 injections au cours de la deuxième année. Nous pouvons donc indiquer à nos patients que bien qu'ils aient probablement besoin d'injections répétées, surtout pendant la première année, ce besoin semble diminuer avec le temps.

Troisièmement, bien qu'aucun effet secondaire systémique ne soit apparu dans ces études, nous n'avons pas la garantie que le ranibizumab est d'utilisation sûre chez les diabétiques (déjà connus pour présenter un risque accru d'événements cérébro-vasculaires ou cardiovasculaires comparativement aux témoins appariés en fonction de l'âge). Le faible risque accru d'EI systémiques mortels ou non mortels ne peut pas être exclu, car ces études ne peuvent raisonnablement pas avoir la puissance suffisante pour détecter ces différences. Comme on l'a souligné dans les cas peu fréquents où des médicaments ont été ultérieurement associés à un risque accru d'effets secondaires cardiovasculaires rares, des données observationnelles recueillies pendant des années sont nécessaires pour assurer que le ranibizumab intravitréen n'est pas associé à un risque significativement accru de rares événements indésirables. L'utilisation de ce médicament chez les patients ayant de récents antécédents d'accident vasculaire cérébral, d'angine instable ou d'infarctus du myocarde nécessite une évaluation minutieuse, incluant une consultation avec ses autres prestataires de soins de santé, afin de déterminer si les avantages l'emportent sur le risque potentiel.

Quatrièmement, le risque d'ischémie maculaire diabétique associé à l'utilisation prolongée (pendant de nombreuses années) du ranibizumab intravitréen n'est pas connu. Étant donné que le protocole de l'étude du réseau DRCR.net ne prévoyait pas d'effectuer une AFIV, il était impossible de déterminer les effets d'injections intravitréennes répétées de ranibizumab sur la perfusion maculaire dans cette étude. Cependant, on notera que très peu de patients dans les groupes traités par le ranibizumab ont perdu ≥ 10 lettres de vision, ce qui suggère que cette complication est rare, et même si elle est présente, elle ne l'emporte pas sur les avantages du traitement sur une période de 2 ans. De plus, l'étude RESTORE dont le protocole incluait la réalisation d'une AFIV ne fournit aucune preuve de l'aggravation de l'ischémie maculaire pendant un an de traitement.

Enfin, bien que ces études fournissent des preuves de l'efficacité du ranibizumab chez les sujets recrutés dans le groupe traité par ce médicament, sa véritable efficacité peut différer dans des situations de vie réelle. Bien que les principes des algorithmes de reprise du traitement soient relativement simples et permettent de différer les injections, la complexité de ces algorithmes augmente la possibilité de variations de la réponse de chaque patient au traitement par le ranibizumab et de perte potentielle de son efficacité. Ces protocoles de reprise du traitement exigeaient également de fréquentes visites de suivi tout au long des deux années, bien qu'il soit encourageant qu'au cours de la deuxième année de l'étude du réseau DRCR.net, les visites des patients dans les groupes traités par le ranibizumab pouvaient être espacées de 8, puis de 16 semaines.

Malgré les problèmes potentiels et les questions qui demeurent sans réponse, il existe des preuves flagrantes

indiquant que le ranibizumab intravitréen seul ou combiné au laser dans le traitement de l'OMD atteignant la fovéa a des effets bénéfiques.

Revue des récentes études cliniques à répartition aléatoire sur le bevacizumab dans l'OMD

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé entier qui se lie à toutes les isoformes actives du VEGF-A. Son utilisation en ophtalmologie demeure en dehors de ses indications autorisées et les données dans la littérature sur son innocuité et son efficacité dans diverses affections rétinienne sont significativement moins nombreuses. Néanmoins, le bevacizumab est le médicament le plus utilisé pour le traitement de la DMLA néovasculaire aux États-Unis (É.-U.) en raison de son coût moins élevé que celui du ranibizumab (environ 1/40)²³.

Les résultats de l'étude CATT (*Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials*)²⁴ ont révélé que le bevacizumab administré mensuellement n'était pas inférieur au ranibizumab administré mensuellement en termes de gain d'AV dans le traitement de la DMLA exsudative. Les taux de décès, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral étaient similaires pour les patients traités par le ranibizumab ou le bevacizumab. Cependant, une proportion plus élevée de patients dans le groupe traité par le bevacizumab a subi des EI systémiques graves (principalement des hospitalisations) comparativement au groupe traité par le ranibizumab (24,1 % vs 19,0 % ; rapport de risque, 1,29, intervalle de confiance à 95 %, 1,01 à 1,66). Il faut souligner que les EI systémiques graves additionnels survenus dans le groupe traité par le bevacizumab appartenaient globalement à des catégories de maladies qui n'étaient pas antérieurement identifiées comme suscitant des préoccupations, même chez les patients qui recevaient un traitement systémique intraveineux par le bevacizumab et par conséquent, des études et un suivi additionnels seront nécessaires pour déterminer si ce risque accru est plus qu'un événement fortuit. Bien que l'étude CATT n'ait pas la puissance nécessaire (à l'instar de toutes les études cliniques utilisant le ranibizumab) pour déterminer l'innocuité du médicament par rapport aux rares EI systémiques, elle fournit néanmoins une certaine orientation quant à l'efficacité et l'innocuité relatives des deux médicaments dans la DMLA.

Le bevacizumab intravitréen ou le traitement au laser dans la prise en charge de l'œdème maculaire diabétique (Étude BOLT)

L'étude BOLT²⁵ était une étude unicentrique prospective à répartition aléatoire de 80 yeux de 80 patients présentant un œdème maculaire cliniquement significatif atteignant la fovéa et ayant reçu antérieurement au moins un traitement au laser de la macula (TLM). Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir le bevacizumab intravitréen toutes les 6 semaines (minimum de 3 injections et maximum de 9 injections au cours des 12 premiers mois) ou un TLM tous les 4 mois (minimum de 1 traitement et maximum de 4 traitements au cours des 12 premiers mois). Le paramètre primaire était la différence dans la MAVC après 12 mois entre les groupes traités par le bevacizumab et le laser. De la période initiale au 12^e mois, les patients dans le groupe traité par le bevacizumab ont montré un gain médian de 8 lettres ETDRS, alors que le groupe traité par le laser a montré une perte médiane de 0,5 lettre ETDRS ($P = 0,0002$) avec

une réduction correspondante de l'épaisseur maculaire centrale documentée par TOC. Le nombre médian d'injections était de 9 dans le groupe traité par le bevacizumab et le nombre médian de traitements au laser était de 3 dans le groupe recevant un TLM. Le bevacizumab s'est révélé sûr, n'ayant pas provoqué de décès, d'événements thromboemboliques ou de modifications électrocardiographiques dans le groupe traité par ce médicament.

Revue des récentes études cliniques à répartition aléatoire sur l'aflibercept dans l'OMD

Lafibercept (VEGF Trap-Eye) est une protéine de fusion soluble entièrement humaine comportant des domaines des récepteurs du VEGF qui se lie à toutes les formes du VEGF-A ainsi qu'au facteur de croissance placentaire apparenté. Lafibercept peut potentiellement induire un gain d'AV similaire à celui induit par d'autres anti-VEGF, avec potentiellement moins d'injections.

L'étude DA VINCI

Les résultats préliminaires de l'étude DA VINCI (*DME and VEGF Trap-Eye : Investigation of Clinical Impact*) ont été divulgués au Congrès mondial d'ophtalmologie en 2010²⁶. Dans cette étude multicentrique prospective de phase II à répartition aléatoire, à double insu sur l'aflibercept dans le traitement de la DMLA, 219 patients atteints d'OMD atteignant la fovéa ont été répartis au hasard dans 5 groupes. Le groupe témoin a reçu un TLM la 1^{re} semaine et des traitements au laser répétés à des intervalles de 16 semaines selon les besoins. Deux groupes ont reçu un traitement mensuel par l'aflibercept 0,5 mg ou 2 mg pendant 6 mois. Les deux autres groupes ont reçu l'aflibercept 0,5 mg ou 2 mg mensuellement pendant 3 mois, suivi d'une reprise du traitement toutes les 8 semaines ou PRN sur la base de critères spécifiques de reprises. Les patients dans les 4 groupes traités par l'aflibercept ont obtenu une amélioration statistiquement significative de l'AV (gain d'AV de 8,5 à 11,4 lettres) comparativement aux patients dans le groupe traité par le laser (gain d'AV de 2,5 lettres) après 24 semaines ($P < 0,01$ pour chaque groupe *vs* le groupe traité au laser). Aucun EI systémique lié au médicament n'a été rapporté.

Bien que les résultats de l'étude DA VINCI soient prometteurs, nous ne pourrions pas tirer des conclusions précises sur le rôle de l'aflibercept dans le traitement de l'OMD jusqu'à ce que les résultats d'une année entière soient publiés et soient confirmés par des données issues d'une étude clinique de phase III.

Autres traitements pour l'OMD

Implants de stéroïdes à libération prolongée

En plus des anti-VEGF, les implants de stéroïdes à libération prolongée pourraient jouer un rôle dans le traitement de l'OMD. L'étude FAME (*Long-term Benefit of Sustained-Delivery Fluocinolone Vitreous Inserts for Diabetic Macular Edema*)²⁷ a évalué l'innocuité et l'efficacité des implants intravitréens assurant la libération de 0,2 µg/jour ou de 0,5 µg/jour d'acétonide de fluocinolone (AF) chez des patients atteints d'OMD. Les patients atteints d'OMD persistant malgré au moins un traitement au laser de la macula ont été répartis au hasard selon un ratio de 1:2:2 pour recevoir une injection fictive, un implant à faible dose ou un implant à forte dose. Les patients étaient admissibles à un traitement de secours au laser six semaines après avoir reçu une injection du médicament à l'étude ou une injec-

tion fictive, et le traitement pouvait être réadministré après un an.

Le paramètre primaire était le pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration du score de la MAVC en lettres ETDRS ≥ 15 après 24 mois par rapport à la période initiale. Le pourcentage de patients ayant obtenu ce résultat après 24 mois était de 28,7 % et de 28,6 % dans les groupes traités par un implant à faible dose et un implant à forte dose, respectivement, comparativement à 16,2 % dans le groupe traité par une injection fictive ($P = 0,002$ pour chaque groupe). L'amélioration moyenne du score de la MAVC en lettres entre la période initiale et le 24^e mois était de 4,4 et de 5,4 dans les groupes traités par une faible dose et une forte dose, respectivement, comparativement à 1,7 dans le groupe traité par une injection fictive ($P = 0,02$ et $P = 0,016$). Cependant, les patients dans les groupes traités par un implant ont eu besoin d'un plus grand nombre de chirurgies de la cataracte et de chirurgies incisionnelles du glaucome.

L'autre implant à libération prolongée potentiel est le système de délivrance de dexaméthasone, un implant intravitréen biodégradable visant à libérer de façon prolongée 700 µg de dexaméthasone sans conservateur. Cet implant a été approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'œdème maculaire (OM) persistant après une occlusion de la veine rétinienne²⁸ ainsi que pour traiter une uvéite postérieure non infectieuse aux É.-U. et en Europe. Une étude récente menée par le Groupe d'étude Ozurdex CHAMPLAIN²⁹ a évalué le rôle de l'implant intravitréen de dexaméthasone pour le traitement de l'OMD chez des patients ayant subi une vitrectomie. C'était une étude prospective ouverte d'une durée de 26 semaines menée auprès de 55 patients ayant des antécédents de vitrectomie par la pars plana et d'OMD dans l'œil étudié. Les patients ont reçu une injection unique de 0,7 mg de dexaméthasone. Le paramètre primaire était la modification de l'épaisseur rétinienne centrale de la période initiale à la 26^e semaine mesurée par TCO. Les chercheurs ont noté une réduction statistiquement significative de l'épaisseur rétinienne centrale à la 8^e et à la 26^e semaine. D'autres études seront nécessaires pour établir le rôle de l'implant de dexaméthasone dans le traitement de l'OMD.

Vitrectomie

En outre des anti-VEGF et de diverses préparations de stéroïdes, la vitrectomie avec ou sans pelage de la membrane limitante interne a également été suggérée comme traitement potentiel, en particulier pour l'OMD réfractaire. L'étude TIME (*Triamcinolone versus Inner-limiting Membrane Peeling in Persistent Diabetic macular Edema*) est actuellement en cours en Europe³⁰. Cependant, la vitrectomie est actuellement considérée comme une option raisonnable chez les patients atteints d'OMD réfractaire persistant avec signe de traction à l'examen clinique et par TCO (figure 4).

Conclusions

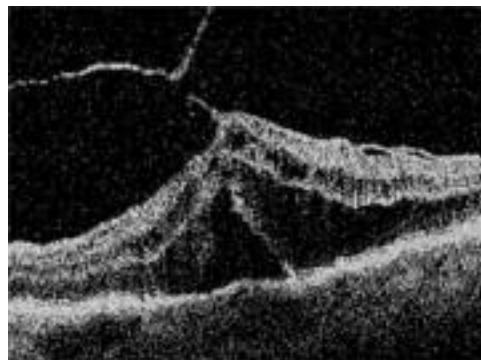
Ces dernières années ont été témoin d'importants progrès dans le traitement des patients atteints d'OMD et notamment d'un regain d'intérêt pour les stéroïdes intravitréens et de l'introduction d'anti-VEGF intravitréens. Malgré les données rapportées ci-dessus, il faut souligner que bien que le ranibizumab, le bevacizumab et la triamcinolone administrés par voie intravitréenne sont utilisés de façon routinière dans la pratique clinique comme traitements de

l'OMD, seul le ranibizumab a reçu l'approbation de Santé Canada pour cette indication. Il ne faut pas oublier non plus les effets bénéfiques démontrés d'un bon contrôle de la glycémie et de la TA dans le traitement de la rétinopathie diabétique et de l'OMD. Des données récentes provenant de l'étude ACCORD-EYE (*The Action of Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Eye Study*)³¹ à répartition aléatoire menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 ont démontré une diminution significative du risque de progression de la rétinopathie diabétique avec le fénofibrate (agent hypolipidémiant) lorsqu'on l'ajoutait à une statine. Il est intéressant de noter qu'un contrôle intensif de la TA n'a pas eu d'effets positifs. De plus, une récente étude a démontré qu'un blocage précoce du système rénine-angiotensine avec l'énalapril ou le losartan a réduit le risque de progression de la rétinopathie, indépendamment des modifications de la TA³².

La monothérapie par la TIV s'est révélée moins efficace que la PLM comme traitement primaire de l'OMD atteignant la région centrale, et elle est associée à des risques accrus de glaucome et de cataractes. Cependant la TIV combinée à un traitement au laser immédiat a produit des résultats similaires à ceux obtenus avec le ranibizumab combiné au laser, et de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le laser seul chez des patients pseudophaques atteints d'OMD.

Les anti-VEGF ont élargi notre arsenal des traitements de l'OMD. Plusieurs études ont maintenant démontré que le ranibizumab intravitréen a un effet bénéfique certain à court terme et n'est pas associé à des problèmes d'innocuité systémique évident. Le bevacizumab intravitréen administré toutes les 6 semaines a également été supérieur à des traitements répétés au laser chez des patients atteints d'OMD persistant malgré un traitement antérieur au laser.

Figure 4 : Image de tomographie à cohérence optique chez un patient atteint d'OMD avec signe de traction vitréomaculaire.



Dans des études de phase II, l'affibercept intravitréen a eu des effets bénéfiques au 6^e mois comparativement au traitement au laser. D'autres études seront nécessaires pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du bevacizumab et de l'affibercept dans l'OMD.

Il est probable que la PLM continuera de jouer un rôle important, probablement pas comme traitement primaire, mais plutôt comme appoint au traitement intravitréen dans l'OMD atteignant la région centrale en réduisant, espérons-le, le nombre d'injections à long terme. La PLM demeure le traitement de référence de l'œdème maculaire cliniquement significatif n'atteignant pas la région centrale.

Les implants à libération prolongée sont un moyen efficace de délivrance des stéroïdes intra-oculaires. D'autres développements dans le domaine des implants visant à permettre la libération lente d'autres agents thérapeutiques,

Étude de cas

Une femme âgée de 41 ans atteinte de diabète de type 1 (diagnostiqué il y a 10 ans), d'hypertension et d'hypercholestérolémie présente depuis 6 mois une perte de vision dans les deux yeux et a des difficultés à conduire. Elle est traitée actuellement avec de la metformine, du gliclazide, du candésartan, de l'amlodipine, de l'atorvastatine et de l'acide acétylsalicylique à faible dose. Son taux d'hémoglobine A_{1c} selon les dernières analyses était de 7,1 %. Sa MAVC était de 20/50 OD et 20/80 OG. L'examen du segment antérieur a révélé une légère sclérose nucléaire dans les deux yeux avec des pressions intraoculaires normales. Le fond d'œil avec dilatation de la pupille a révélé une rétinopathie diabétique non proliférative sévère dans les deux yeux avec un OMD atteignant la région centrale (Figure 5A).

On a demandé à la patiente d'effectuer une visite de suivi chez son médecin de famille, afin d'assurer que sa glycémie, sa tension artérielle et son taux de cholestérol étaient optimisés. Après examen des risques et des avantages, la décision a été prise d'utiliser le ranibizumab intravitréen dans les deux yeux (œil droit et œil gauche traités lors de visites séparées). Elle a été traitée par des injections mensuelles pendant 3 mois et l'on a observé une amélioration significative de l'OMD ainsi qu'une amélioration de la MAVC qui est passée à 20/25 dans l'œil droit et à 20/30 dans l'œil gauche (Figure 5B).

La patiente a ultérieurement présenté une récurrence de l'œdème, et a répondu positivement à d'autres injections

Figure 5A

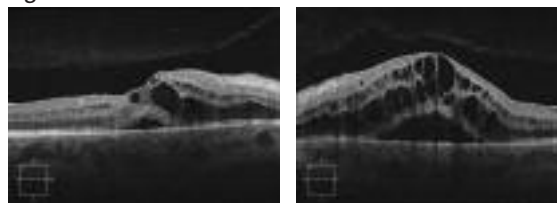
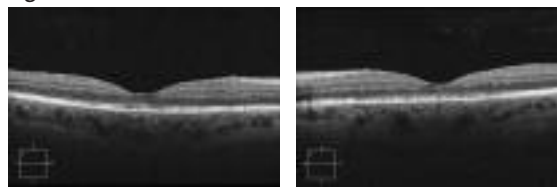


Figure 5B



intravitréennes de ranibizumab tout en maintenant l'amélioration de sa vision. Une angiographie à la fluorescéine a été réalisée et un traitement focal au laser a été administré dans les deux yeux, et la patiente a été suivie mensuellement, le ranibizumab étant administré selon les besoins sur la base des critères de reprises du traitement du réseau DRCR.net. L'amélioration de la vision et une épaisseur rétinienne normale documentée par tomographie à cohérence optique ont été maintenues.

tels que les anti-VEGF, permettront probablement d'élaborer dans les années à venir un paradigme thérapeutique plus facile à appliquer.

Le D^r Muni est professeur adjoint dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et dans le Service vitréo-rétinien de l'Hôpital St. Michael's et de l'Hôpital pour enfants malades à Toronto, Ontario. Le D^r Kohly est professeur adjoint dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et spécialiste médical de la rétine au Sunnybrook Health Sciences Centre de l'Université de Toronto, Toronto, Ontario.

Références :

1. Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1061-1070.
2. Paulus YM, Gariano RF. Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population. *Geriatrics*. 2009;64(2):16-20.
3. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116:497.
4. 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.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713.
6. 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.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology*. 1987;94(7):761-774.
8. Chew EY, Ferris FL 3rd, Csaky KG, et coll. The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1683-1689.
9. Golan S, Loewenstein A. Steroids and the management of macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(Suppl 1):31-40.
10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Raden RZ, Sloan MD, et coll. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-1449.
11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, 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.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et coll. 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.
13. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et coll. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-1487.
14. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens 1: a potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999;274(33):23463-23467.
15. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et coll; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006;113(1):23-28.
16. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et coll; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(9):1101-1114.
17. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et coll. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405.
18. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et coll; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
19. Ehrlich J, et coll. A study of ranibizumab injection in subjects with clinically significant macular edema with center involvement secondary to diabetes mellitus (RISE). ClinicalTrials.gov identificateur NCT00473330.
20. Ehrlich J, et coll. A study of ranibizumab injection in subjects with clinically significant macular edema with center involvement secondary to diabetes mellitus (RIDE). ClinicalTrials.gov identificateur NCT00473382.
21. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et coll; READ-2 Study Group. 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.
22. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et coll; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146-2151.
23. Brechner RJ, Rosenfeld PJ, Babish JD, Caplan S. Pharmacotherapy for neovascular age-related macular degeneration: an analysis of the 100% 2008 Medicare fee-for-service Part B claims file. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):887-895.
24. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908.
25. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et coll. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086.
26. Do D. VEGF Trap-Eye for Diabetic Macular Edema: The DA VINCI Study. Présenté au 2010 World Ophthalmology Congress (WOC). Berlin (Allemagne) : 5-9 juin 2010. Résumé WE-38-01.
27. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et coll; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):626-635.
28. Allergan Inc. Ozurdex™ (dexamethasone) monographie de produit. 9 février 2011.
29. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et coll; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011 9 avril [Publication électronique avant l'impression].
30. Jousseaume AM, Weiss C, Bauer D, Hilgers RD; TIME Study group. Triamcinolone versus inner-limiting membrane peeling in persistent diabetic macular edema (TIME study): design issues and implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;45(12):1781-1787.
31. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et coll. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363(3):233-244.
32. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et coll. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(1): 40-51.

Déclaration financière : Le D^r Muni a reçu un soutien à la recherche de Novartis. Le D^r Kohly a déclaré qu'elle n'a aucune divulgation à faire en relation avec le contenu de cette publication.

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.

© 2011 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. ^{MD}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.