

Ophthalmologie^{MC}

Conférences scientifiques

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

Mise à jour sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge

PAR EFREM MANDELCORN, M.D., FRCSC, ET MARK MANDELCORN, M.D., FRCSC

Dans les pays développés, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité irréversible chez l'adulte âgé de 65 ans et plus. Si l'on tient compte de l'augmentation actuelle de l'espérance de vie et de l'augmentation prévisible de la moyenne d'âge de la population, la DMLA est en passe de devenir un problème majeur de santé publique. En effet, après la soixantaine, la prévalence de la DMLA augmente à chaque décennie, de sorte que, rien qu'au Canada, on enregistre près de 17 000 nouveaux cas de DMLA avec néo-vaisseaux et 180 000 nouveaux cas de DMLA sans néo-vaisseaux, tous les ans. Aux États-Unis, plus de 500 000 adultes présentent une forme de DMLA avec néo-vaisseaux, dont 12 % risquent, chaque année, de voir se développer une néovascularisation choroïdienne (NVC) dans l'autre œil¹. Ce numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* passe en revue les traitements actuels et futurs de la DMLA.

D'après les concepts physiopathologiques actuels, le site de développement de la DMLA se situe dans le complexe « épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) - membrane de Bruch (MB) – Choriocapillaires (CC) ». Dans la forme atrophique de DMLA, connue également sous le nom de DMLA « sèche », des drusens se forment et sont associés à un degré variable d'atrophie dans les cellules de l'EPR avoisinantes, ce qui peut impliquer, ou non, la fovéa. La MB et les CC sous-jacentes finissent par être impliquées à leur tour, entraînant des lésions au niveau des récepteurs sus-jacents. Selon la localisation exacte de ces modifications atrophiques, par rapport à la fovéa, ce processus peut provoquer ou non une distorsion et / ou une perte de la vision centrale. Au cas où le complexe sub-fovéal EPR - MB - CC se trouverait impliqué de manière importante, l'effet sur l'acuité visuelle (AV) peut s'avérer très sérieux, au point de provoquer une cécité légitime, même dans la forme atrophique de DMLA.

Dans la forme de DMLA avec néo-vaisseaux, de nouveaux vaisseaux sanguins se développent à partir des vaisseaux choroïdiens préexistants sous la MB et commencent à croître en direction de la membrane. S'il y a des fissures dans la MB, ces nouveaux vaisseaux vont pouvoir envahir l'espace sous EPR ou même l'espace sub-rétinien, si ces fissures sont également présentes dans la couche d'EPR. Les parois des vaisseaux sanguins formées par ces canaux néovasculaires choroïdiens sont de mauvaise qualité et, de ce fait, laissent souvent fuir du sang et du liquide dans les espaces sub-rétinien et sub-ERP (Figure 1), ce qui peut provoquer des lésions secondaires des photorécepteurs sur une large surface de la macula et entraîner une perte de vision sévère (PVS). Ces canaux néovasculaires choroïdiens finissent par arrêter de se développer et de s'étendre, subissent une cicatrisation progressive, et tendent à présenter moins de fuites liquidienne ou sanguines. Au lieu de cela, une grosse cicatrice sub-rétinienne et sub-ERP va se former, que l'on appelle parfois fibrose sub-rétinienne, qui provoquera une perte de la vision centrale permanente et totale.

À partir de 1962, avec les premières descriptions de la néovascularisation choroïdienne observées en angiographie à la fluorescéine (AF), la pratique standard a été de distinguer 3 types principaux de NVC – le type « classique », le type « occulte » et le type associant les deux – en fonction de l'aspect, à l'AF, du complexe néovasculaire et des caractéristiques de ses fuites. On pense que ces modèles de fuites sont suffisamment spécifiques pour indiquer, de manière fiable, la localisation du complexe de NVC, soit dans l'espace sub-rétinien, (fuites « classiques »), soit dans l'espace sub-EPR (fuites « occultes ») soit dans ces deux espaces, (Figure 2). Cette classification a été utilisée, initialement, dans les études d'efficacité de la thérapie photodynamique (TPD), + visudyne, dans la DMLA, études qui regroupaient les patients en fonction du type et du degré des signes de NVC « classiques », tels qu'observés en AF. On a appelé ces sous-catégories « classiques », « à prédominance classique » « très peu classiques » ou « occultes » (c'est-à-dire n'ayant pas de caractéristiques classiques). Les essais cliniques récents ont continué à



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.

Figure 1 : Photo rétinienne d'une DMLA avec néo-vaisseaux, montrant une membrane néovasculaire choroïdienne (MNVC) sub-maculaire partiellement entourée de sang sub-rétinien.



utiliser cette différenciation, même si l'on pensait qu'elle n'était plus d'une grande valeur².

Actuellement, la prise en charge de la DMLA porte, à la fois, sur la prévention et sur le traitement. La prévention des stades avancés de la DMLA avec néo-vaisseaux est fondée sur l'usage quotidien d'une supplémentation en vitamines et en sels minéraux, en particulier chez les patients qui ont déjà développé une DMLA avec néo-vaisseaux dans un œil.

Les méthodes de traitement ont évolué rapidement au cours des 10 dernières années, surtout depuis que l'on a mis en évidence des améliorations spectaculaires, sur un pourcentage significatif de patients atteints de DMLA avec néo-vaisseaux que l'on avait traités par des inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV), administrés par voie intravitréenne. Par ailleurs, d'autres options thérapeutiques, encore plus nombreuses, pointent à l'horizon et les très récentes avancées dans le traitement de la NVC ont créé une ambiance d'optimisme, suscitant des attentes très fortes en matière d'amélioration visuelle, tant chez les patients que chez les médecins traitants. La définition du succès d'un traitement a considérablement évolué depuis la première étude sur la DMLA. Ainsi, dans l'étude sur la photocoagulation maculaire réalisée dans les années 80, on considérait une non amélioration de l'AV et une perte de l'AV inférieure à 30 lettres comme un succès. Les études utilisant la TPD ont porté la définition du succès au niveau d'une perte inférieure à 15 lettres. À l'heure actuelle, les essais cliniques randomisés étudiant différents protocoles thérapeutiques comportant des injections intravitréennes périodiques de médicaments anti-FCEV, considèrent qu'il y a succès lorsqu'on obtient, au minimum, une stabilisation de la vision sur plus de 95 % des patients traités et des améliorations de la vision dans au moins 30 à 40 % des cas.

L'étude AREDS (Age Related Eye Disease Study)

Au cours des dernières années, la presse non spécialisée et les rapports anecdotiques tirés de la littérature médicale publiaient des recommandations sur le type de régime alimentaire et / ou de suppléments nutritionnels qui étaient nécessaires pour favoriser la prévention ou pour retarder l'apparition de la DMLA chez les personnes

Figure 2 : Angiographie à la fluorescéine d'une DMLA avec néo-vaisseaux (même cas) montrant une MNVC sub-rétinienne partiellement obscurcie par du sang sub-rétinien.



âgées. L'essai AREDS a été conçu pour étudier une association particulière de vitamines, d'antioxydants et de sels minéraux dans certains groupes bien définis de patients atteints de DMLA, afin d'élaborer des recommandations. Plus spécifiquement, l'AREDS a étudié la capacité de cette associations de produits à faire baisser la vitesse de progression de la DMLA vers des stades plus avancés d'atrophie géographique (AG) centrale ou néovasculaire. Les patients ont été randomisés afin de recevoir le placebo, les antioxydants seuls, le zinc / cuivre seuls, ou une association d'antioxydants, de zinc et de cuivre. Cette étude a conclu que, chez les patients de plus de 55 ans, présentant une DMLA déjà avancée dans un œil, soit de catégorie 3 (drusens étendues de taille intermédiaire, au moins un gros drusen, une AG non centrale, dans l'un ou les deux yeux) ou de catégorie 4 (DMLA avancée ou perte de vision dans un œil, due à une DMLA), les antioxydants, plus le zinc, étaient à l'origine de la plus forte diminution du risque de perte de vision et de développement d'une DMLA avancée. La mesure d'efficacité a montré une réduction de 25 % du risque de progression vers une DMLA avancée et une réduction de 27 %, du risque de perte d'AV, telle que mesurée par une perte de plus de 15 lettres sur la charte ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*). Les patients qui prenaient les antioxydants seuls ou le zinc seul en ont retiré également un certain bénéfice, quoique dans une moindre mesure. En se fondant sur ces observations, l'étude AREDS a recommandé la supplémentation en zinc et en antioxydants, telle qu'elle figurait dans la formule AREDS, pour les patients présentant une DMLA de catégorie 3 et 4. Etant donné que l'usage du beta carotène augmente la fréquence du cancer du poumon chez les fumeurs de cigarettes, une formule AREDS sans beta carotène (à savoir AREDS-S) a été développée et est disponible dans le commerce.

Suite au succès de l'étude AREDS, une étude AREDS-2 examine, à l'heure actuelle, le rôle des lipides alimentaires dans la prophylaxie de la DMLA, chez certains patients sélectionnés parce qu'ils présentaient un risque de DMLA sévère. On a émis l'hypothèse selon laquelle le fait de consommer plus de légumes verts contenant de la lutéine et de la zéaxanthine et de certaines espèces de

poissons contenant des acides gras omega-3 polyinsaturés à longues chaînes, pouvait également permettre de réduire le risque de DMLA avancée⁴⁻⁵. De plus, compte tenu des préoccupations relatives à l'augmentation du risque de cancer chez les fumeurs de cigarettes consommant du beta carotène, et des préoccupations concernant un lien éventuel entre le zinc et l'hypertrophie bénigne de la prostate et, peut-être, la maladie d'Alzheimer, l'étude AREDS-2 examine les effets possibles de la suppression du beta carotène et de la diminution du zinc à 25 mg au lieu de 80 mg, sur la réduction du risque dans les résultats primaires. Les résultats d' AREDS-2 sont attendus en 2012.

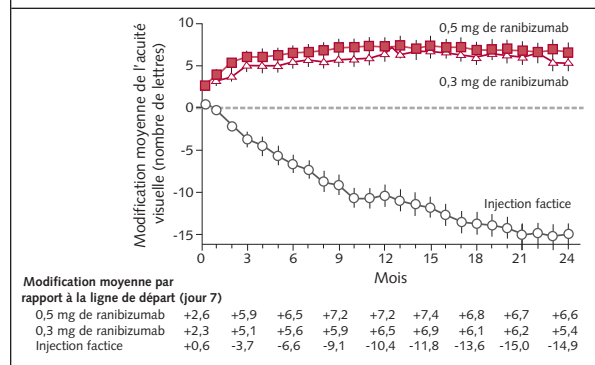
Les traitements anti FCEV

Le traitement de base actuel de la DMLA avec néo-vaisseaux consiste à injecter, en intravitréen, des médicaments qui agissent comme des antagonistes du FCEV circulant dans l'œil. Ce traitement a pour objectif de neutraliser 2 propriétés du FCEV-A, à savoir : sa capacité à augmenter la perméabilité vasculaire et son rôle favorisant la NVC. Il existe de nombreuses isoformes du FCEV-A, et celle dont l'action pathogène dans l'œil est la plus forte est le FCEV-A 165. Seuls deux médicaments anti-FCEV ont été approuvés jusqu'à présent, en injections intravitréennes : le pegaptanib, qui cible spécifiquement le FCEV-A 165 et le ranibizumab qui cible toutes les isoformes du FCEV-A, de manière non spécifique. Un troisième médicament, le bevacizumab, produit à partir duquel le ranibizumab a été développé, n'a pas été approuvé, bien qu'il soit largement utilisé en dehors de ses indications autorisées, comme substitut du ranibizumab, parce qu'il coûte moins cher. Bien que ces 3 médicaments soient efficaces pour neutraliser les effets du FCEV-A présent dans l'œil, au moment de l'injection intravitréenne, leur durée d'action est brève et des injections répétées sont nécessaires pour traiter la DMLA jusqu'à ce que le cycle naturel de néovascularisation et de perméabilité diminue.

Pegaptanib : Le pegaptanib est un acide ribonucléique (ARN) oligonucléotide. Dans l'essai VISION (*VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization*), le pegaptanib, administré en injection intravitréenne toutes les 6 semaines, jusqu'à 24 mois, a permis de réduire la perte de vision modérée (PVM) et la PVS chez des patients présentant une NVC de tous types et de toutes tailles⁶. Les patients ayant reçu du pegaptanib ont perdu moins de 3 lignes de vision dans 65 à 71 % des cas, contre 55 % avec le placebo. L'AF a mis en évidence une diminution de la croissance de la NVC et des fuites chez les patients sous pegaptanib, par rapport au placebo. Les événements oculaires indésirables, comme les endophtalmies, les décollements de la rétine et les lésions du cristallin n'ont été observés que rarement. En revanche, du pegaptanib s'est avéré incapable d'améliorer l'AV. Seul 4 à 7 % des patients du groupe pegaptanib ont gagné plus de 3 lettres d'AV, contre 2 % dans le groupe placebo. Il en résulte que pegaptanib n'est que rarement utilisé comme traitement de première intention dans la DMLA avec néo-vaisseaux.

Ranibizumab : Le ranibizumab est un fragment d'anticorps (Fac) monoclonal recombinant humanisé, de poids moléculaire (pm) égal à 48 kDa, dérivé du bevacizumab, un composé plus gros, de pm = 149 kDa. Le ranibizumab

Figure 3 : MARINA : modifications moyennes de l'acuité visuelle par rapport à la ligne de base, sur 24 mois⁷.

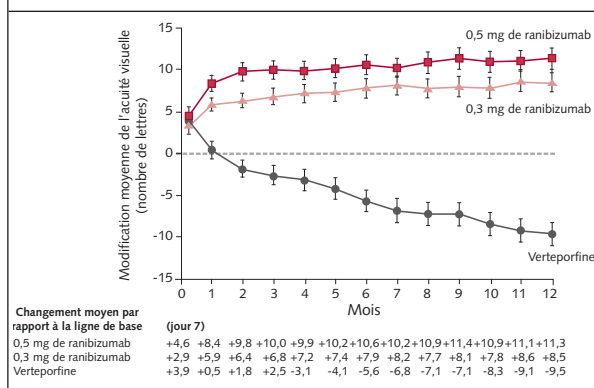


À chaque évaluation mensuelle, $p < 0,001$, pour la comparaison entre chaque groupe ranibizumab et le groupe injection factice. Le jour 7, $p = 0,006$ pour les patients recevant 0,3 mg de ranibizumab et $p = 0,003$ pour ceux qui en recevaient 0,5 mg.

a été développé à partir de sa molécule « mère », en tant que petite molécule capable de pénétrer plus facilement dans la rétine, à partir du vitré et donc, de gagner plus facilement la NVC sub-rétinienne, où se trouvent les concentrations les plus élevées de FCEV. L'étude MARINA⁷ (*Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab*) est un essai d'évaluation de Phase III, sur 2 ans, multicentrique, prospectif, randomisé, contrôlé contre factice, ayant porté sur 716 patients qui recevaient, tous les mois, du ranibizumab en injection intravitréenne, pour une DMLA « très peu classique » ou « occulte ». Cette étude de référence a montré que le ranibizumab était efficace, indépendamment du type de lésion, de la ligne de base et de la taille de la lésion. En outre, 2 ans après le début des injections, 92 % et 90 % des patients recevant, respectivement, 0,3 et 0,5 mg de ranibizumab, avaient perdu moins de 3 lignes de vision, contre 52,9 % dans le groupe placebo. On a également observé une différence significative au niveau de la prévention d'une PVS : ainsi, seuls 3,4 % et 2,5 % des groupes à 0,3 mg et 0,5 mg ont eu une PVS au mois 24, par rapport à 22,7 % dans le groupe placebo. Plus remarquable encore, à 2 ans, 26,1 % et 33,3 % des patients des groupes sous 0,3 mg et 0,5 mg, ont gagné respectivement 3 lignes d'AV, contre 3,8 %, chez ceux qui avaient reçu une injection factice (Figure 3). Le gain moyen d'AV, chez les patients sous le ranibizumab était de 6,6 lettres, par rapport au groupe ayant reçu une injection factice, qui a perdu, en moyenne, 14,9 lettres. Cette différence de 21,0 lettres représente presque 4 lignes de différence d'AV en faveur du ranibizumab, par rapport au placebo. De plus, 34,5 % et 42,1 % des groupes de patients ayant reçu 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab ont obtenu, respectivement, une vision de 20/40 ou plus à 2 ans. Dans les deux groupes, l'AF a montré que le ranibizumab réduisait la taille des lésions et les fuites à 2 ans. Les événements systémiques indésirables et les taux de mortalité étaient comparables dans les groupes ranibizumab et placebo.

L'étude ANCHOR⁸ (*Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD*), est une deuxième étude de référence portant sur le ranibizumab. C'est une étude de Phase III sur 2 ans, multicentrique, randomisée, traitée de manière active, contrôlée en double insu, ayant porté sur 423

Figure 4 : ANCHOR : modifications moyennes du nombre de lettres lues, en tant que mesure de l'acuité visuelle, entre la ligne de base et 12 mois⁸.



$p < 0,001$ pour toutes les comparaisons mensuelles de chaque dose de ranibizumab avec verteporfine.

patients présentant une DMLA à néovascularisation de type « classique », qui compare des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab (0,3 et 0,5 mg), la TPD et des injections de placebo. À 24 mois, 90 % des patients des deux groupes à 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab avaient perdu moins de 15 lettres, par rapport à la ligne de départ, par rapport à 66 % des patients ayant reçu une TPD. À 2 ans, 34 % et 41 % des patients ayant reçu respectivement 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab avaient gagné plus de 15 lettres, contre seulement 6 % dans le groupe TPD.

Le gain moyen était de 8,1 et 10,7 lettres, respectivement, dans les groupes ranibizumab 0,3 mg et 0,5 mg, contre une perte moyenne de 9,8 lettres dans le groupe TPD (Figure 4). Dans l'analyse d'un sous-groupe de patients qui étaient entrés dans l'étude avec une vision comprise entre 20 / 80 et 20 / 200, et des patients dont les lésions étaient plus petites (< 2 fois la surface papillaire), 50 % ont obtenu des gains d'AV de plus de 15 lettres. Il n'y a eu aucun cas de PVS dans les groupes sous le ranibizumab ; en revanche, on a constaté une PVS chez 13,3 % des patients du groupe TPD. Le ranibizumab s'est également montré plus efficace que la TPD dans toutes les mesures étudiées en AF. Les événements indésirables ont été équivalents entre les 2 groupes.

L'étude FOCUS⁹ (*rhuFAB v2 Ocular Treatment Combining the Use of visudyne to evaluate Safety*) est la troisième étude de référence impliquant le ranibizumab. Cette étude de Phase I/II de deux ans, multicentrique, a randomisé 162 patients présentant une NVC à « prédominance classique » en un groupe traité par le ranibizumab plus TPD verteporfine et un groupe TPD verteporfine seuls. Tous les patients ont reçu, au départ, un TPD initial, suivi d'une injection de ranibizumab ou de factice, 7 jours après le TPD. Ces patients furent retraités par TPD à 3 mois d'intervalle, en fonction des fuites en AF, déterminées par le médecin traitant. Au cours de la première année, on a observé un nombre relativement important d'uvéites transitoires (environ 9 %), ce qui a amené à modifier le protocole, au cours de la seconde année et à utiliser une formule liquide de ranibizumab, plutôt que la formule lyophilisée. À 24 mois, 25 % des patients recevant le ranibizumab plus TPD ont gagné plus de 3 lignes, contre 7 % de patients, sous TPD seul; la différence moyenne

d'AV entre les deux bras de l'étude a été de 12,4 lettres. Cette étude a conclu que l'association ranibizumab + TPD était plus efficace que TPD seul et que la fréquence des événements indésirables associés était faible. Depuis peu, l'idée selon laquelle l'association ranibizumab plus TPD peut réduire le nombre de retraitements nécessaires fait, actuellement, l'objet d'études, dans un certain nombre d'essais cliniques en cours.

Une quatrième étude ayant porté sur le ranibizumab – l'étude PIER¹⁰ (*Phase IIIB Multicenter Randomized Double-Masked Sham Injection Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab*) – a porté sur des schémas posologiques alternatifs de ranibizumab en intravitréen. PIER avait pour but de déterminer si des injections pratiquées à des intervalles plus longs que les standards précédents de 4 semaines, avaient la même efficacité que les injections mensuelles pratiquées dans les études MARINA et ANCHOR. Cette étude de 2 ans a analysé les résultats de 184 patients ayant reçu 1 injection intravitréenne de ranibizumab par mois, pendant 3 mois consécutifs, suivies d'autres injections trimestrielles. À un an, 83 % et 90 % des patients recevant 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab, respectivement, ont perdu moins de 3 lignes d'AV, par rapport au groupe placebo (49%); toutefois, l'amélioration de l'AV a été plutôt rare. Une amélioration initiale de l'AV a été constatée au cours des 3 premiers mois de traitement, 13,1 % des patients du groupe ranibizumab 0,5 mg ayant gagné ≥ 15 lettres, contre 9,5 % dans le groupe factice. Cependant, comme dans les autres études, cet effet thérapeutique ne s'est pas retrouvé après un an de suivi, l'AV tendant à revenir à sa valeur de départ, avec un gain observé de 0,2 lettres. Ainsi, avec des intervalles de 3 mois entre les injections, le bénéfice thérapeutique constaté avec des intervalles de 4 semaines a été perdu. Les auteurs en ont conclu que le schéma posologique PIER, consistant à porter à 3 mois les intervalles de traitements, procurait un bénéfice thérapeutique moindre que la posologie mensuelle continue.

Autre étude ayant porté sur le ranibizumab : l'étude PrONTO¹¹ (*Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD, with Intravitreal Lucentis*). Cette étude en ouvert, non randomisée, a porté sur 40 patients recevant des injections intravitréennes de ranibizumab à 0,5 mg. Ces patients ont d'abord été traités pendant 3 mois consécutifs. Par la suite, les retraitements étaient basés sur la présence de certains critères : augmentation de l'épaisseur de la rétine > 100 μm , en tomographie à cohérence optique (TCO), perte de 5 lettres ETDRS au test d'AV, récurrence de liquide en TCO, nouvelle apparition d'une NVC « classique » ou nouvelle hémorragie maculaire. Cet algorithme de traitement s'est traduit par une amélioration moyenne de l'AV de 10,7 lettres, à 24 mois, avec une amélioration de ≥ 15 lettres chez 43 % des patients. Les patients recevaient une moyenne de 5,6 injections, la première année de l'étude, et de 9,9 injections sur la période de 2 ans. Un intervalle moyen de 4,5 mois sans injection était décidé lorsque la macula ne présentait plus de liquide subrétinien. Cette étude a montré qu'un contrôle mensuel, ainsi que l'utilisation de critères de retraitement particuliers donnaient des résultats semblables à ceux qui ont été obtenus dans les études MARINA et ANCHOR, mais avec moins d'injections.

Résumé des études sur le ranibizumab

Il est maintenant possible d'obtenir des améliorations significatives de l'AV, dans la DMLA à néo vaisseaux; toutefois, l'obtention et le maintien de ces améliorations de l'AV, semblent nécessiter des injections mensuelles. De nombreux protocoles ont été conçus pour essayer de diminuer cette exigence, parmi lesquels, la preuve d'une activité continue de la DMLA avec néo-vaisseaux, avant les retraitements et un traitement sur mesure, en fonction des modifications dans les mesures de l'épaisseur de la rétine, en TCO, des modifications de l'AV et des observations de la macula à l'examen clinique. Cependant, ces algorithmes thérapeutiques sont souvent difficiles à suivre, car il existe de nombreuses observations contradictoires; ainsi, par exemple, l'accumulation de fluide, telle qu'on la voit en TCO, n'est pas toujours corrélée à une perte de vision, ce qui laisse supposer que la perte de vision, dans la DMLA, peut être due à d'autres facteurs plus difficile à mesurer et qui n'ont rien à voir avec l'accumulation de liquide.

L'étude SAILOR¹² (*The Ranibizumab Safety in Previously Treated and Newly Diagnosed Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration study*) est une autre étude prospective, non contrôlée, visant à déterminer si la fréquence des retraitements, après un programme de charge de 3 injections mensuelles consécutives de ranibizumab, pouvait être basée sur des mesures, en TCO, d'une augmentation de 100 µm de l'épaisseur de la rétine, ou laissée à la discrétion du médecin. Avec ces critères pour le retraitement, SAILOR n'a pas, non plus, réussi à obtenir les gains de vision observés dans MARINA et ANCHOR. Par conséquent, les changements anatomiques ne peuvent, à eux seuls, déterminer de manière fiable, s'il y a besoin de retraitement, et d'autres facteurs peuvent être également impliqués, (comme, par exemple, une inflammation, des lésions cellulaires ou même une interruption synaptique). Ces autres facteurs peuvent être médiés par le FCEV et peuvent provoquer des lésions, de manière continue, chaque fois que le traitement anti-FCEV sera supprimé, du fait que la TCO aura montré qu'il n'y a pas de nouvelle accumulation de liquide.

Le fait de se fier aux seules mesures de l'épaisseur de la rétine, en TCO, ne permet pas de prévoir avec certitude la nécessité de retraiter et les mécanismes précis qui sont à l'origine de la dégradation des mesures d'AV restent à élucider. Le niveau actuel de compréhension de ces mécanismes ne permet pas d'affirmer, avec certitude, qu'un traitement anti-FCEV est nécessairement le meilleur traitement possible pour un patient en particulier, dont l'AV s'est détériorée, après l'amélioration initiale qui a suivi l'administration standard de 3 injections mensuelles consécutives de ranibizumab.

Bevacizumab : Le bevacizumab a été le premier médicament anti-FCEV à être utilisé dans la néoangiogénèse. Cette immunoglobuline, anticorps sur toute sa longueur, d'un poids moléculaire de 149 kDa, a été conçue, à l'origine, pour le traitement du cancer colorectal métastatique, en se fixant sur le FCEV pour empêcher le développement de nouveaux vaisseaux sanguins au sein de la tumeur. On a pensé qu'ainsi, l'apport de sang devenant insuffisant, la tumeur ne serait plus viable et se nécro-

serait. Compte tenu de sa capacité à bloquer le FCEV, on a pensé que le bevacizumab, en inhibant le développement de la NVC stimulé par le FCEV, serait utile dans la DMLA. Pour sa première utilisation en ophtalmologie, dans la DMLA, le bevacizumab fut administré, en injection intraveineuse, comme pour le cancer colorectal; mais les effets indésirables, tels que des accidents vasculaires cérébraux et des thromboses ont représenté un risque inadmissible pour les patients âgés atteints de DMLA. On a alors envisagé d'administrer le bevacizumab en injection intravitréenne, mais on a pensé que la grande taille de la molécule empêcherait sa pénétration, à partir du vitré, dans l'espace sub-rétinien, où se trouve le FCEV. Malgré cela, on l'a testé et, dans un certain nombre d'essais non contrôlés, on a pu démontrer son efficacité dans la DMLA. Il en résulte que l'on utilise à présent, couramment, le bevacizumab en dehors de ses indications autorisées, dans un certain nombre de pathologies dont la DMLA avec néo-vaisseaux. Plusieurs études rétrospectives ont fait état de bons résultats; ainsi, par exemple, dans une étude ayant porté sur 51 yeux atteints de DMLA et ayant reçu le bevacizumab en injections, on a constaté une amélioration moyenne de l'AV de 7,4 lettres à 12 mois, ce qui est semblable aux résultats obtenus avec le ranibizumab¹³. Un essai comparatif, l'essai CATT¹⁴ (*Comparison of AMD Treatment Trial*) conduit par le *National Eye Institute*, est actuellement en cours : il a pour objectif de comparer directement le bevacizumab au ranibizumab .

Les stéroïdes intraoculaires

Les corticostéroïdes possèdent certaines propriétés qui peuvent s'avérer utiles dans le traitement de la DMLA avec néo-vaisseaux. En effet, la pathogenèse de la NVC implique à la fois, une angiogénèse et des mécanismes inflammatoires mettant en jeu le complément. La propriété que possèdent les corticostéroïdes d'agir comme des agents anti-angiogéniques et anti-inflammatoires permet de penser qu'ils auront des effets bénéfiques dans la DMLA avec néo-vaisseaux. Dans certains modèles animaux, les corticostéroïdes ont diminué la production de FCEV. Les effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes peuvent réduire la migration des cellules endothéliales à partir des vaisseaux choroïdiens et peuvent également supprimer les métalloprotéinases de la matrice présentes dans la NVC. On pense que ces métalloprotéinases matricielles aggravent les lésions de la NVC en altérant les membranes basales et les composants de la matrice extracellulaire qui pourraient, autrement, limiter l'invasion de la NVC dans les espaces sub-rétinien et sub-EPR.

L'acétonide de triamcinolone

Les études sur l'acétonide de triamcinolone en intravitréenne (IVTA) dans la DMLA à néo vaisseaux ont montré une amélioration à court terme de l'AV. Un essai prospectif, non randomisé, ayant porté sur une série de 187 patients traités avec 25 mg d'IVTA (c'est-à-dire, une dose relative-ment élevée) a mis en évidence une amélioration de l'AV, 1 et 3 mois après l'injection, bien que ce bénéfice thérapeutique ne se retrouvait plus au sixième mois de suivi¹⁵. Des études similaires ont conclu que l'IVTA pouvait présenter un intérêt passager dans la DMLA avec néo-vaisseaux, notamment en monothérapie. De plus, l'IVTA possède de

nombreux effets indésirables bien connus, dont le glaucome, la cataracte et l'endophtalmie. Le risque d'induire une augmentation de la pression intraoculaire nécessitant un traitement médical est de 28 % à 52 %, avec un risque de 1 % que cette augmentation de la pression nécessite une intervention chirurgicale. De même, le risque de formation d'une cataracte peut atteindre 45% à un an.

Traitements associés

Etant donné que la pathogenèse de la NVC dans la DMLA est multifactorielle, qu'elle implique une inflammation mettant en jeu le complément, une néoangiogénèse induite par le FCEV ainsi qu'une altération de la matrice extracellulaire EPR – MB – CC, il existe une base théorique pour l'utilisation d'une association de produits possédant des propriétés thérapeutiques contre chacun de ces mécanismes. Par conséquent, de nombreuses d'associations ont été mises au point. Ainsi, par exemple, une trithérapie va comporter une TPD pour fermer les canaux néovasculaires existants, des stéroïdes en intravitréenne pour réduire la composante inflammatoire de la NVC et un médicament anti FCEV pour réduire la stimulation par le FCEV de l'angiogénèse et des fuites. Une telle série prospective a examiné cette association thérapeutique sur 104 patients; on a pratiqué une TPD à dose semi fluente (42 j/cm²); puis on a administré les injections intravitréennes de dexaméthasone (800 µg) puis de bevacizumab (1,5 mg)¹⁶. L'augmentation moyenne de l'AV a été de 1,8 lignes ($p < 0,01$), sur une période moyenne de suivi de 40 semaines. Spaide et coll.¹⁷ ont montré qu'il y avait une amélioration de l'AV dans une NVC sub fovéale, avec moins de retraitements, quand ils associaient la TPD avec l'IVTA. D'autres études ont fourni des résultats similaires¹⁸⁻²⁰. L'effet bénéfique de l'association semble résider dans sa capacité à diminuer la fréquence des retraitements plutôt que dans sa capacité à donner de meilleurs résultats en termes de vision, par rapport à une monothérapie qui utiliserait un produit anti FCEV seul.

Les nouveaux traitements de la DMLA avec néo-vaisseaux

Bien que la pratique courante qui consiste à pratiquer des injections intravitréennes fréquentes de médicaments anti-FCEV, tels que le ranibizumab, soit efficace, à la fois pour stabiliser la perte de la vision et pour améliorer la vision, sur 30% environ des patients, un certain nombre de défauts subsiste avec ce type de traitement. En effet, la nécessité de poursuivre ces injections sur de longues périodes vient du fait que les médicaments anti-VEGF ne font qu'inactiver le VEGF présent dans le tissu subrétinien, au moment du traitement. En revanche, les événements qui induisent, en amont, la production de VEGF ne sont pas traités par cette approche thérapeutique.

Différentes approches thérapeutiques sont en cours d'étude et sont conçues pour agir sur les sites ou au cours des étapes du processus de développement de la NVC, afin d'apporter un bénéfice à plus long terme, pour une intervention thérapeutique donnée. L'un des axes de la recherche actuelle porte sur la limitation de l'angiogénèse, en ciblant les cellules endothéliales à l'aide de produits connus comme des perturbateurs microtubulaires. Par ailleurs, les inhibiteurs intracellulaires, parmi lesquels les inhibiteurs de la protéine kinase et les traitements à base

d'acide nucléique, peuvent être utilisés pour bloquer les voies de transmission des signaux cellulaires, qui induisent une augmentation de la production de FCEV. D'autres produits pourraient agir dans l'espace extracellulaire, en bloquant la fixation au récepteur (dont celui du FCEV) ou en bloquant d'autres composants cellulaires, parmi lesquels les intégrines, le facteur de croissance d'origine plaquettaire (FCOP), les compléments et les cytokines. La recherche dans ces domaines a entraîné une augmentation de la production du nombre de molécules actuellement à l'étude, pour une éventuelle utilisation clinique.

Bevasiranib: Un petit acide ribonucléique interférent (ARNsi) induit la destruction catalytique d'un fragment d'ARN messager, en ciblant une séquence de codon spécifique utilisée par cet ARNm pour la synthèse de la protéine FCEV. En théorie, ce type de traitement, en induisant le silence d'un gène, devrait empêcher la production de FCEV à long terme et s'avérer plus efficace, pour diminuer la quantité de VEGF produite dans la zone de la NVC, que le simple fait d'éliminer le FCEV disponible. De nombreuses questions pratiques doivent être traitées quand on développe des agents thérapeutiques de ce type, parmi lesquelles la difficulté d'incorporation de cet ARNsi dans les cellules rétinienne qui sont des cellules qui ne se divisent pas. L'étude CARE (*Cand5 Anti-VEGF RNAi Evaluation*) a évalué la sécurité et l'efficacité de l'ARNsi, bevasiranib, en intravitré, sur des patients atteints de DMLA avec néo-vaisseaux. Ces patients ont été randomisés pour recevoir différentes doses (0,2, 1,5, ou 3,0 mg) de bevasiranib en intravitré et ont été suivis pendant 12 semaines. Globalement, 78% des patients ont perdu <15 lettres à la semaine 12, alors que 6% des patients du groupe 3,0 mg ont gagné > 5 lettres d'AV. Ces résultats sont cohérents avec les bénéfices obtenus par les médicaments anti-FCEV comme le ranibizumab, mais de nouvelles études seront nécessaires avant que cet ARNsi puisse être recommandé pour un usage en clinique.

Produits piègeant le FCEV : Dans cette approche, un récepteur soluble est utilisé comme un "leurre" pour se fixer sur toutes les isoformes du FCEV-A. Ce piège du FCEV va se fixer sur les FCEV-A, avec une affinité plus forte que d'autres médicaments anti-FCEV. Un produit a été étudié dans un essai masqué, multicentrique, dans lequel les sujets ont été randomisés avec 5 doses de produit piègeant le FCEV, dans l'œil de l'étude²¹. Le groupe A a reçu 0,5 mg toutes les 4 semaines; le groupe B a reçu 2,0 mg toutes les 4 semaines; le groupe C a reçu 0,5 mg toutes les 12 semaines; le groupe D a reçu 2,0 mg toutes les 12 semaines; et le groupe E a reçu 4,0 mg toutes les 12 semaines. On a pu observer une diminution moyenne significative de l'épaisseur rétinienne après 12 semaines, par rapport à la situation de départ. La vision de presque tous les patients (99 %) est restée constante ou s'est améliorée à 12 semaines.

Autres approches : Un certain nombre d'événements situés en amont de la production de FCEV et d'autres facteurs déterminant l'intégrité des canaux néovasculaires, dans la DMLA, sont ciblés comme des sites potentiels pour une intervention pharmacologique. Ainsi, les inhibiteurs de la tyrosine kinase peuvent être utilisés pour bloquer les signaux intracellulaires, en inhibant la tyrosine kinase, afin de réduire l'énergie cellulaire disponible pour le transport de l'ARN et la synthèse des protéines. Le complément joue

un rôle dans la composante inflammatoire de la DMLA avec néo-vaisseaux, et les inhibiteurs du complément, dont la petite molécule C5aR du peptide inhibiteur C, ainsi que l'anticorps C5, sont à l'étude en tant que cibles possibles dans le traitement de la DMLA. Les inhibiteurs micro-tubulaires, dont les gouttes de combretastatine et les gouttes d'une petite molécule inhibant la tubuline, telle que la cible mammifère de rapamycine (m TOR), s'avèrent prometteurs comme produits susceptibles de bloquer la production de FCEV. Le facteur de croissance d'origine plaquettaire (FCOP) est nécessaire à la production des cellules endothéliales péricyaires qui se développent autour des cellules endothéliales afin d'augmenter l'intégrité des canaux néovasculaires produits par stimulation du FCEV. Un aptamère du FCOP, qui met à nu les péricytes des canaux néovasculaires nouvellement formés, peut rendre ces canaux néovasculaires plus sensibles aux autres agents thérapeutiques et, de ce fait, réduire la néovascularisation.

Problèmes de sécurité

Le risque de provoquer des lésions en injectant fréquemment des antagonistes du FCEV par voie intravitréenne peut être divisé en deux catégories : le risque lié à l'injection elle-même, d'une part, et, d'autre part, le risque lié à une éventuelle absorption systémique du produit injecté, à partir du dépôt vitréen.

Toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour s'assurer que le risque d'infection intraoculaire soit le plus faible possible. Un consensus s'est fait autour de la nécessité d'utiliser un spéculum palpébral afin d'éviter tout contact entre les cils et le site de l'injection; par ailleurs, des médicaments topiques (comme les collyres à base d'iodure de polyvidone ou de fluoroquinolone, par exemple,) sont indiqués afin de réduire le nombre d'agents infectieux éventuellement présents dans les larmes, au moment de l'injection. D'autres mesures telles que la stérilisation de la peau des paupières, l'utilisation de collyres antibiotiques plusieurs jours avant et / ou après le traitement, l'usage de gants, ne sont pas universellement acceptées, car elle n'ont pas fait la preuve de leur utilité. Ces précautions se traduisent par un risque d'infection intraoculaire de l'ordre de 1/1000, pour chaque injection. D'autres complications telles qu'hémorragie du vitré, augmentation aiguë de la pression intraoculaire et décollement de la rétine sont aussi rares.

Du point de vue cardiovasculaire, le principal risque est l'accident vasculaire cérébral (AVC). Ainsi, les rapports de la Food and Drug Administration (FDA) sur les Phase III, établis à partir des essais initiaux de ranibizumab, ont mis en évidence une légère augmentation du taux d'AVC, si l'on compare les doses de 0,3 mg (0,7 %) et de 0,5 mg (3,3%). Néanmoins, ces taux d'AVC restent plus faibles que les taux d'AVC enregistrés dans de nombreuses autres études épidémiologiques sur des maladies non oculaires. Par conséquent, il est difficile d'affirmer que le ranibizumab, administré en intravitréen, augmente le risque d'AVC plus que le risque lié à l'âge pris isolément. Pour les patients ayant des antécédents d'AVC, l'incidence d'un nouvel AVC était bien plus élevée (9 %), même si, dans ces études, les valeurs absolues restaient faibles. Pour les patients diabétiques atteints de DMLA, les données mon-

trrent que le risque d'AVC augmente avec le bevacizumab, mais pas avec pegaptanib ou le ranibizumab. Par conséquent, il est important de prendre en compte les antécédents d'AVC, lorsque l'on prescrit des injections intravitréennes d'antagonistes de FCEV.

À l'heure actuelle, les rapports sur les événements cardiovasculaires indésirables sont contradictoires. L'incidence des AVC, des infarctus du myocarde (IM) et des hémorragies non oculaires dans ANCHOR et dans MARINA n'a pas atteint le seuil de significativité statistique. Toutefois, une méta-analyse effectuée par Genentech sur des patients ayant des antécédents d'AVC a montré une fréquence d'AVC supérieure, de manière statistiquement significative, chez les patients recevant des injections intravitréennes de ranibizumab.

La difficulté qu'il y a à déterminer avec certitude si les patients recevant des injections intravitréennes d'antagonistes du FCEV courent un risque systémique accru est accentuée par le fait que les patients enrôlés dans les études MARINA et ANCHOR étaient en meilleure santé que le groupe de patients, appariés pour l'âge, représenté dans la base de données Medicare. Ainsi, les patients de la base de données Medicare qui n'avaient pas de DMLA, présentaient un risque d'IM à 2 ans de 3,5 %, alors que ceux du groupe factice de MARINA présentaient un risque d'IM de 1,7 %. Les patients de ces deux études qui étaient atteints d'une DMLA avec néo-vaisseaux présentaient un taux d'IM de 4,38 %, alors que chez les patients atteints de DMLA sans néo-vaisseaux, ce taux était de 4,09 %. De plus, le taux moyen annuel de mortalité était <2 % dans MARINA et ANCHOR, contre 5 % dans la base de données Medicare.

En plus des complications cardiovasculaires, il peut y avoir des effets à long terme provenant de l'absorption systémique des antagonistes du FCEV actuellement utilisés et affectant d'autres systèmes de l'organisme. On sait, par exemple, que le FCEV a des propriétés neuroprotectrices, et donc, le fait de le bloquer peut favoriser un état neurodégénératif. Mais si ce risque existe, il n'est jamais apparu dans aucune des données examinées à ce jour par la FDA. Il doit donc ressortir de la pharmacovigilance et des rapports soumis à la FDA ou aux firmes pharmaceutiques par les médecins traitants.

Traitement chirurgical de la DMLA avec néo-vaisseaux

Il y a eu, pendant un certain temps, un grand enthousiasme pour le traitement chirurgical de la DMLA. Plusieurs approches ont été décrites, parmi lesquelles, l'ablation chirurgicale de la membrane choroïdienne néovasculaire (MCNV), le refoulement pneumatique du sang sous rétinien avec ou sans injection d'AtP (activateur tissulaire du plaminogène) et une chirurgie de translocation maculaire.

L'ablation chirurgicale de la MCNV a semblé prometteuse après son introduction par de Juan et Machemer en 1988²². Cette procédure comportait une incision de la partie postérieure du vitré permettant d'accéder à la macula. On pratiquait alors, immédiatement, une petite rétinectomie près de la macula, où se situe la MCNV, puis on injectait une solution salée équilibrée (SSE) dans l'espace sub-rétinien, pour enlever, en toute sécurité, la MCNV au forceps. L'essai *Sub-macular Surgery Trial*²³, qui a porté sur 336 patients atteints de DMLA et présentant

une MCNV, n'a montré aucun bénéfice avec la chirurgie; on a, en effet, constaté un résultat primaire positif dans 41 % des cas, dans le bras témoin, contre 44 % dans le bras chirurgie. De nos jours, cette procédure n'est plus que rarement mise en œuvre.

La chirurgie de translocation maculaire (CTM) est une autre procédure chirurgicale utilisée dans la DMLA; elle a été rapportée pour la première fois par Machemer et Steinhorst en 1993²⁴. Comme la procédure initiale impliquait une section complète de la rétine, au niveau de la périphérie, puis une rotation de la rétine, notamment de la macula, loin de la MCVN sub-maculaire, de nombreux chirurgiens ont essayé de développer une méthode moins étendue de translocation. Cette procédure de translocation maculaire, aussi bien dans sa forme complète, que dans sa forme limitée, a donné des résultats mitigés, mais aucune de ces techniques n'a suscité beaucoup d'enthousiasme et la chirurgie de translocation maculaire n'est que rarement pratiquée dans la DMLA avec néo-vasseaux.

Traitements des visions basses

Pour les patients non répondeurs ou inadaptés aux traitements actuels de la DMLA, il reste l'option de l'assistance aux visions basses. Plusieurs nouvelles approches ont été développées, parmi lesquelles des améliorations des dispositifs de grossissement, aussi bien pour la vision proche que pour la vision lointaine, une rééducation de la vision visant à aider les patients à utiliser de préférence un locus rétinien non fovéal, un grossissement de textes assisté par ordinateur et même l'insertion d'implants intraoculaires utilisant les principes de grossissement télescopique, soit dans l'implant lui-même, soit en associant l'implant à une correction optique. La théorie et la pratique de ces traitements des visions basses sortent du cadre de cet article, mais elles sont importantes car elles constituent des méthodes de rééducation pour de nombreux patients atteints de DMLA, sur qui aucune autre méthode thérapeutique n'a marché.

Références

1. Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:477-485.
2. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: TAP report 1. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1329-1345.
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1417-1436.
4. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD, Yannuzzi L, et coll. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1191-1199.
5. San Giovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:87-138.
6. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:1508-1521.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et coll. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-1431.

8. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et coll. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-1444.
9. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:862-874.
10. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et coll. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
11. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et coll. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:566-583.
12. Boyer DS. SAILOR: Meta-analysis of APTC Events in key phase II and III studies with ranibizumab in wet AMD. Présenté à : American Academy of Ophthalmology, Retinal Sub-specialty Day; November 7, 2008; Atlanta, GA.
13. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et coll. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:249-256.
14. Martin DF, Fine SL, Maguire MG, et coll; National Eye Institute. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials: Lucentis-Avastin Trial. Disponible à : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593450?term=Comparison+of+Age-related+Macular+Degeneration+Treatments+Trial&rank=1>. Date de consultation : 28 juillet 2009.
15. Conti S, Mavrikakis E, Eng K, Kertes J. The medical management of age-related macular degeneration. *Clin Surg Ophthalmol*. 2008;26:7.
16. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina*. 2007;27:133-140.
17. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2005;112:301-314.
18. Gilles MC, Simpson JM, Luo W, et coll. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:667-673.
19. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ, et coll. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:988-993.
20. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1179-1185.
21. O'Shaughnessy D. Safety and efficacy study of small interfering ribonucleic acid (RNA) molecule (Cand5) to treat wet age-related macular degeneration. Disponible à : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00259753?term=acuity+AND+cand5&rank=2>. Date de consultation : 7 octobre 2009.
22. Nguyen QD, Shah SM, Hafiz G, et coll. A Phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:1522-1532.
23. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et coll. Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739.
24. Duan Y, Mo J, Klein R, et coll. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114(4):732-737.
25. de Juan E Jr, Machemer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(1):25-29.
26. Hawkins BS, Bressler NM, Miskala PH, et coll; Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 11. *Ophthalmology*. 2004;111(11):1967-1980.
27. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macula relocation. II: A surgical approach for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;31:635-641.

Les Drs Mandelcorne déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association 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.

© 2009 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.