

Ophthalmologie^{MD}

Conférences scientifiques



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



Ophthalmology & Vision Sciences
UNIVERSITY OF TORONTO

La prise en charge actuelle de l'œdème maculaire associé à une occlusion de la veine centrale de la rétine et de branche veineuse rétinienne

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

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) dont la prévalence estimée est de 1 à 2 % dans la population générale âgée de 40 ans ou plus, sont une cause importante d'altération significative de la vision. Les études clés intitulées *branch vein occlusion* et *central vein occlusion* ont servi pendant de nombreuses années de référence pour la prise en charge clinique des OVR. Cependant, de nouvelles données appuient d'autres options thérapeutiques, notamment les corticostéroïdes intravitréens et les inhibiteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire. Dans le présent numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*, nous présentons les données les plus récentes sur ces traitements prometteurs.

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) sont une présentation clinique courante d'une pathologie vasculaire rétinienne, leur incidence et la prévalence se situant au deuxième rang seulement derrière la rétinopathie diabétique. La perte de vision est le plus fréquemment due à un œdème maculaire (OM), bien que les patients puissent également présenter une perte visuelle en raison de complications néovasculaires. L'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) caractérisée par des hémorragies rétinienne dans les 4 quadrants de la rétine associées à une tortuosité veineuse rétinienne, a une prévalence estimée de 1,6 % chez les patients âgés de 49 ans ou plus¹ et une incidence cumulative après 15 ans de 2,3 %. L'OM dû à une OVCR (OMOVCR) peut entraîner une perte visuelle significative et est généralement associé à un mauvais pronostic visuel. Plus de la moitié des patients souffrant d'OVCR avaient une vision inférieure à 20/100 après 3 ans³.

Le traitement de l'OM associé à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) et à une OVCR a fait l'objet d'études cliniques approfondies au cours des dix dernières années. Avant les études récentes démontrant que les inhibiteurs du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et les corticostéroïdes administrés par voie intravitréenne jouent un rôle important, l'observation et la photocoagulation au laser de la macula étaient les deux principales méthodes disponibles dans l'arsenal thérapeutique utilisé pour l'OMOVCR et l'OMOBVR, respectivement.

Les études clés BVOS (*Branch Vein Occlusion Study*)^{4,5} et CVOS (*Central Vein Occlusion Study*)⁶, réalisées il y a plus de 20 ans, ont établi des normes de soins pour le traitement de l'OM associé à une OVR qui n'ont été remises en question que récemment. L'étude BVOS, qui a effectué le suivi de 139 yeux assignés au hasard à un traitement par photocoagulation au laser argon ou aucun traitement pendant une période moyenne de 3,1 ans, a clairement démontré que la photocoagulation au laser était efficace pour le traitement des yeux présentant un OMOBVR qui réduisait la vision à 20/40 ou moins. Un nombre significativement plus élevé d'yeux traités par le laser avait maintenu un gain de ≥ 2 lignes ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) lors de deux visites consécutives ($p = 0,0005$) comparativement au traitement fictif. L'étude CVOS, qui a effectué le suivi de 155 yeux assignés à une photocoagulation en grille de la macula ou à aucun traitement pendant trois ans ou jusqu'à la fin de l'étude, a conclu que la photocoagulation au laser a réduit l'étendue de l'OMOVCR, mais n'a pas entraîné un gain d'acuité visuelle (AV) statistiquement significatif. Les études BVOS et CVOS ont également établi l'efficacité de la photocoagulation panrétinienne sectorielle et plein champ pour la néovascularisation associée à l'OBVR et l'OVCR, respectivement. Sur la base des résultats de l'étude BVOS, il a été recommandé d'effectuer une angiographie à la fluorescéine chez les patients dont la vision était réduite à 20/40 ou moins, afin de déterminer si la perte de vision était attribuable à une ischémie maculaire ou à un OM. Si l'ischémie maculaire était considérée comme la cause de la perte de vision, il était recommandé de ne pas administrer de traitement. Cependant, si la perte de vision était attribuable à un OM, un traitement par photocoagulation au laser argon en grille de la macula était recommandé si l'œdème persistait après une période d'observation de 3 mois.

Bien que plusieurs autres traitements médicaux et chirurgicaux aient été proposés pour l'OBVR et l'OVCR, aucune de ces options n'est appuyée par un niveau de preuve 1. Ces traitements incluent

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Sherif El-Defrawy, M.D.
Professeur et président
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.
Rédacteur,
Ophthalmologie – Conférences scientifiques
Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

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

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

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

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

Sunnybrook Health Sciences Centre
Peter J. Kertes, M.D.
Ophtalmologiste en chef

University Health Network
Toronto Western Hospital Division
Robert G. Devenyi, M.D.
Ophtalmologiste en chef

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

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

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

l'anastomose chorioretinienne au laser et la neurotomie optique radiale pour l'OVCR et l'adventicectomie (sheathotomy) pour l'OBVR. D'autres traitements proposés incluent les anticoagulants, les fibrinolytiques, l'acétazolamide, l'hémomodulation isovolémique⁷, les anastomoses rétinocoroïdiennes chirurgicales⁸, la vitrectomie avec ou sans pelage de la membrane limitante interne^{9,10} et le bevacizumab intravitréen. Des variations dans le traitement de l'OMOVCR ont été mises en lumière dans une enquête récente de la *German Retinal Society*¹¹, qui a révélé les niveaux suivants de recommandation par les spécialistes de la rétine, et ce malgré l'absence de preuves solides à l'appui de ces modalités de traitement : hémomodulation isovolémique (64 %), perfusions de pentoxifylline (32 %), neurotomie optique radiale (43 %), triamcinolone intravitréenne (TIV ; 58 %) et bevacizumab intravitréen (72 %).

Au cours des dernières années, plusieurs essais de phase III ont présenté d'importantes données à l'appui de nouvelles options thérapeutiques dans la prise en charge de l'OBVR et de l'OVCR, en particulier les corticostéroïdes intravitréens et les anti-VEGF.

Corticostéroïdes intravitréens

La TIV est un corticostéroïde synthétique dont l'usage ophtalmologique a été étudié depuis longtemps^{12,13}. La TIV est utilisée pour traiter l'OM dû à de nombreuses étiologies incluant la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinopathie diabétique, l'OBVR et les télangiectasies juxtafovéales. L'utilisation de la TIV a été rapportée pour la première fois par Greenberg et ses collaborateurs¹⁴ pour traiter un OMOVCR. Depuis ce rapport de cas initial, de nombreuses autres séries de cas publiées ont démontré que la TIV permettait d'obtenir des résultats visuels¹⁵⁻¹⁷ et anatomiques^{18,19} prometteurs documentés par tomographie à cohérence optique (TCO) pour le traitement de l'OMOVCR.

Malgré les avantages apparents de la TIV, d'autres études ont constaté que les gains anatomiques et fonctionnels étaient temporaires²⁰⁻²³. De plus, la TIV s'est révélée moins efficace dans les cas d'OVCR ischémique^{18,24,25} et dans les études qui incluaient des cas de perte sévère de vision due à une ancienne OVCR²⁶. Ozdek et ses collaborateurs²⁷ ont constaté une amélioration anatomique similaire des OVCR ischémiques et non ischémiques documentée par TCO. Cependant, comme prévu, les résultats fonctionnels étaient supérieurs dans les cas d'OVCR non ischémique. Les risques potentiels associés à la TIV incluent un risque de 20 à 50 % de pression intraoculaire (PIO) accrue^{17,26,28} nécessitant un traitement médicamenteux et un faible risque de devoir avoir recours à la chirurgie filtrante pour élévation persistante de la PIO, malgré un traitement médical maximal toléré. De plus, les patients traités par la TIV présentent un risque accru de développer une endophtalmie stérile ou infectieuse, un décollement de la rétine ou une hémorragie du vitré, comme c'est le cas pour tous les patients recevant des injections intra-oculaires.

L'étude multicentrique à répartition aléatoire SCORE (*Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion*) a comparé l'innocuité et l'efficacité de 2 doses (1 mg et 4 mg) de TIV sans agent de conservation à un traitement standard pour la prise en charge des OM associés à une OVCR et à une OBVR. Dans l'étude SCORE-CRVO²⁹, 271 patients qui souffraient d'OM atteignant la région centrale secondaire à une OVCR, qui avaient un score de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) de 19 à 79 (acuité visuelle en équivalent de Snellen d'environ 20/40 à 20/400) et une épaisseur centrale moyenne de la rétine ≥ 250 μm , ont été assignés au

hasard à 3 groupes de traitement. Le critère de jugement principal – gain de MAVC ≥ 15 lettres ETDRS de la période initiale au 12^e mois – a été satisfait par 6,8 %, 26,5 % et 25,6 % des participants dans les groupes d'observation, TIV 1 mg et TIV 4 mg, respectivement (Tableau 1). Les patients dans l'un ou l'autre des groupes TIV avaient 5 fois plus de chance d'obtenir une amélioration de leur MAVC de 15 lettres que les patients dans le groupe d'observation ($p = 0,001$), après ajustement en fonction de la vision de base. On n'a noté aucune différence statistiquement significative dans l'amélioration de la MAVC entre les groupes recevant 1 mg et 4 mg de TIV. En termes d'innocuité, aucun cas d'endophtalmie infectieuse ou non infectieuse ou de décollement de la rétine n'a été observé dans l'un des groupes au 12^e mois. Dans l'ensemble, les événements indésirables étaient comparables entre le groupe recevant 1 mg de TIV et le groupe d'observation. Quatre interventions chirurgicales de la cataracte ont été réalisées chez des patients du groupe recevant 4 mg de TIV et aucune n'a été réalisée dans le groupe recevant 1 mg de TIV ou dans le groupe d'observation. La fréquence de prescription d'un traitement réduisant la PIO dépendait de la dose (35 % des patients dans le groupe recevant 4 mg, 20 % dans le groupe recevant 1 mg et 8 % dans le groupe d'observation; $p = 0,02$ pour le groupe recevant 1 mg vs le groupe d'observation et pour les groupes recevant 1 mg vs 4 mg, et $p < 0,001$ pour le groupe recevant 4 mg vs le groupe d'observation). Cependant, aucun participant à l'étude n'a reçu une chirurgie filtrante au cours de la période d'étude de 12 mois.

Dans l'étude SCORE-BRVO³⁰, les deux doses de TIV ont été comparées au traitement standard (i.e., photocoagulation en grille) chez 411 patients (même critères d'inclusion que dans l'étude SCORE-CRVO). On n'a noté aucune différence significative dans le critère de jugement principal entre les groupes : un gain ≥ 15 lettres a été obtenu par 28,9 %, 25,6 % et 27,2 % des participants recevant la photocoagulation et 1 mg et 4 mg de TIV, respectivement (Tableau 2). Un traitement réduisant la PIO a été instauré chez 41 % des patients dans le groupe recevant 4 mg de TIV comparativement à 7 % des patients dans le groupe recevant 1 mg de TIV et 2 % des patients dans le groupe recevant la photocoagulation ($p = 0,03$ pour le groupe recevant 1 mg vs des soins standards, et $p < 0,001$ pour le groupe recevant 4 mg vs des soins standards et le groupe recevant 1 mg).

SCORE-CRVO est la première étude publiée à rapporter que tous les traitements de l'OVCR de forme bien perfusée ont eu un effet bénéfique en termes d'AV. Bien que la TIV 4 mg ait été largement utilisée dans la pratique clinique pour l'OVCR depuis sa description initiale par Greenberg et ses collaborateurs¹⁴, cette étude fournit des données concluantes à l'appui de l'utilisation de 1 mg de TIV en unidose stérile sans agent de conservation. Les auteurs recommandent également d'utiliser une aiguille avec cône de Luer plutôt qu'une aiguille fixe pour réduire le risque de gouttelettes d'huile de silicone dans la cavité du vitré après le traitement.

D'autres méthodes d'administration de corticostéroïdes dans l'œil ont également été évaluées. Des études utilisant des stéroïdes en injections sous-ténoniennes postérieures ont obtenu des résultats prometteurs en termes de gains de vision et de réduction de l'épaisseur rétinienne centrale mesurée par TCO³¹. Ramchandran et ses collaborateurs³² ont publié récemment les résultats au 12^e mois de l'utilisation d'un dispositif de délivrance de l'acétonide de fluocinolone à libération prolongée pour l'OVCR chronique pendant trois ans dans une série prospective de cas. Ils ont rapporté une amélioration de la vision (de 20/126 à 20/80) et de l'épais-

Tableau 1: Résultats à 12 mois de l'étude SCORE-CRVO

	TIV, 1 mg (n=83)	TIV, 4 mg (n=82)	Observation (n=73)
Gain ≥ 15 lettres (%)	26,5	25,6	6,8
Perte ≥ 15 lettres (%)	25,3	25,6	43,8
Variation moyenne par rapport au score de base (lettres) ^a	-1,2	-1,2	-12,1
Chance de satisfaire le critère de jugement principal (vs l'observation) ^b	5,0	5,0	–

^a Modification du score d'acuité visuelle (AV) en lettres ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*); TIV 1 mg et 4 mg vs observation : $p = 0,004$.

^b Odds ratio (OR) de la TIV 1 mg vs l'observation : 5,0; intervalle de confiance (IC) à 95 % 1,8–14,1; $P = 0,001$; OR de la TIV 4 mg vs l'observation : 5,0; IC à 95 % 1,8–14,4; $p = 0,001$

SCORE-CRVO = *Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion – Central Retinal Vein Occlusion*; TIV = triamcinolone intravitréenne

seur centrale moyenne de la rétine mesurée par TCO (de 622 µm à 307 µm) au 12^e mois. Dans cette étude, tous les patients aux yeux phaqes ont développé une cataracte et 13 des 14 patients ont nécessité une prise en charge médicale ou chirurgicale pour élévation de la PIO.

L'étude GENEVA (*Global Evaluation of Implantable Dexamethasone in Retinal Vein Occlusion With Macular Edema*)³³ est une évaluation multicentrique, à l'insu, à répartition aléatoire, contrôlée avec un traitement fictif d'un implant de dexaméthasone intravitréen (0,35 mg et 0,7 mg) chez 1267 patients souffrant d'OM associé à une OBVR et à une OVCR. Les données provenant des deux études individuelles d'une durée de 6 mois (BRVO et CRVO) ont été regroupées et le critère de jugement principal était le temps écoulé pour obtenir une amélioration de la MAVC ≥ 15 lettres. Le temps pour obtenir cette amélioration et le pourcentage d'yeux ayant obtenu cette amélioration après 30 et 90 jours étaient significativement supérieurs dans les deux groupes ayant reçu l'implant comparativement au traitement fictif ($p < 0,001$ pour les deux mesures). De plus, l'amélioration moyenne de la MAVC était significativement supérieure avec l'implant comparativement aux injections fictives ($p \leq 0,006$). Cependant, aucune amélioration notable n'a été notée avec l'implant comparativement aux injections fictives au 180^e jour. En termes d'innocuité, l'augmentation de la PIO de ≥ 25 mm Hg était maximale (16 %) au 60^e jour pour les deux doses de dexaméthasone et la PIO est retournée au niveau observé avec les injections fictives au 180^e jour.

Inhibiteurs du VEGF

Bevacizumab

Comme nous l'avons mentionné antérieurement, le bevacizumab a été étudié dans plusieurs petits essais pour le traitement de l'OMOVCR et l'OMOBVR. Rosenfeld et ses collaborateurs³⁴ ont constaté qu'une injection unique (1,0 mg) a amélioré l'AV qui est passée de 20/200 à 20/50 et la TCO a montré que la maculopathie kystique qui avait persisté pendant au moins 4 semaines, s'était résolue. Des effets bénéfiques similaires ont été observés avec des injections répétées pendant 3 à 12 mois³⁵⁻³⁹, et une méta-analyse récente réalisée par Zhu et ses collaborateurs⁴⁰ a permis de conclure que le bevacizumab avait notablement amélioré l'AV et l'épaisseur maculaire centrale chez les patients souffrant d'une OBVR.

Cependant, le bevacizumab n'a pas été approuvé par Santé Canada pour cette indication.

Tableau 2: Résultats à 12 mois de l'étude SCORE-BRVO³⁰

	IVT, 1 mg (n=121)	IVT, 4 mg (n=125)	Traitement standard (n=121)
Gain ≥ 15 lettres (%)	25,6	27,2	28,9
Perte ≥ 15 lettres (%)	11,6	12,0	14,9
Modification moyenne par rapport au score de base (lettres) ^a	5,7	4,0	4,2

^a Modification du score d'AV en lettres ETDRS

SCORE-BRVO = *Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion – Branch Retinal Vein Occlusion*

Ranibizumab

CRUISE⁴¹ (*A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion*; N = 392) et BRAVO⁴² (*Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety*; N = 397) étaient des études multicentriques prospectives, à répartition aléatoire, contrôlées comparant les doses de 0,3 mg et de 0,5 mg de ranibizumab à des injections fictives chez des patients souffrant d'OM secondaire à une OVCR et à une OBVR, respectivement. Dans les deux études, les participants ont reçu un traitement de 6 mois, suivi d'une période d'observation de 6 mois, pendant laquelle les patients étaient admissibles à un traitement mensuel selon les besoins (prn) par le ranibizumab et/ou un traitement unique par photocoagulation au laser en grille dans l'étude BRAVO, s'ils répondaient à des critères spécifiés au préalable. Le critère de jugement principal dans ces études était la modification moyenne du score de la MAVC en lettres au 6^e mois par rapport à la valeur de base.

Dans l'étude CRUISE, la modification moyenne des scores de la MAVC en lettres au 6^e mois par rapport aux valeurs de base était de 12,7 et de 14,9 dans les groupes recevant les doses de 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab, respectivement, comparativement à 0,8 dans le groupe recevant le traitement fictif ($p < 0,0001$ pour les deux groupes recevant le ranibizumab vs le groupe recevant le traitement fictif; Tableau 3). Une amélioration ≥ 15 lettres ETDRS a été observée chez 46,2 %, 47,7 % et 16,9 % des patients dans les groupes recevant 0,3 mg de ranibizumab, 0,5 mg de ranibizumab et des injections fictives, respectivement. Les résultats sur le plan anatomique, en particulier l'amélioration de l'épaisseur fovéale centrale (ÉFC) mesurée par TCO, sont apparus rapidement, conjointement à l'amélioration de l'AV. Les résultats au 12^e mois ont démontré que le ranibizumab intravitréen avait un effet bénéfique soutenu⁴³. La modification moyenne (intervalle de confiance à 95 %) des scores de la MAVC en lettres au 12^e mois par rapport aux valeurs de base était de 13,9 (11,2–16,5) et de 13,9 (11,5–16,4) dans les groupes recevant les doses de 0,3 mg et de 0,5 mg, respectivement, et de 7,3 (4,5–10,0) dans le groupe recevant l'injection fictive/0,5 mg ($p < 0,001$ pour chaque groupe recevant le ranibizumab vs le groupe recevant l'injection fictive/0,5 mg). Il a été établi lors de l'étude de suivi que chez les patients dans les groupes recevant le ranibizumab, l'effet bénéfique sur l'AV s'est maintenu. Il est intéressant de noter que les résultats en termes d'AV dans le groupe recevant le traitement fictif étaient similaires à ceux obtenus dans la cohorte désignée pour l'étude de l'histoire naturelle de l'OVCR dans l'essai CVOS, et on notera également qu'en recevant le ranibizumab prn durant les 6 derniers

Tableau 3: Résultats à 6 mois de l'étude CRUISE⁴¹

	Ranibizumab, 0,3 mg (n=132)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=130)	Traitement fictif (n=130)
Gain ≥ 15 lettres (%)	46,2	47,7	16,9
Perte ≥ 15 lettres (%)	3,8	1,5	15,4
Modification moyenne par rapport au score de base (lettres) ^a	12,7	14,9	0,8

^a IC à 95 % : 9,9–15,4 (ranibizumab 0,3 mg), 12,6–17,2 (ranibizumab 0,5 mg), -2,0–3,6 (traitement fictif); différence dans les valeurs moyennes : 11,9 (ranibizumab 0,3 mg vs traitement fictif), $p < 0,0001$; 14,1 (ranibizumab 0,5 mg vs traitement fictif), $p < 0,0001$.

CRUISE = A Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab Injection in Patients With Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion

mois, le groupe de traitement fictif a obtenu un gain d'AV. Cependant, leur AV n'a pas atteint le même niveau que dans les groupes recevant le ranibizumab. Chez les patients du groupe recevant le traitement fictif/0,5 mg, on a observé une réduction de l'ÉFC après la première injection prn qui était similaire à celle notée dans les groupes recevant le ranibizumab. Il n'existe pas de différences significatives dans les taux d'événements indésirables oculaires ou systémiques entre les trois groupes.

Dans l'étude BRAVO, le critère de jugement principal (i.e., la modification moyenne du score de la MAVC en lettres au 6^e mois par rapport à la valeur de base) était une modification de 16,6 et 18,3 lettres dans les groupes recevant 0,3 mg et 0,5 mg de ranibizumab, respectivement, comparativement à 7,3 lettres dans le groupe recevant le traitement fictif ($p < 0,0001$ pour les deux groupes recevant le ranibizumab vs le traitement fictif; Tableau 4). Ces effets bénéfiques étaient maintenus à 12 mois avec les doses de 0,3 mg et de 0,5 mg (16,4 et 18,3, respectivement) et cette variation était de 12,1 dans le groupe recevant le traitement fictif/0,5 mg ($p < 0,01$ pour les groupes recevant le ranibizumab vs le traitement fictif)⁴³. Le pourcentage de patients qui a obtenu un gain de MAVC ≥ 15 lettres par rapport à la valeur de base initiale au 6^e mois était de 55,2 % (0,3 mg) et de 61,1 % (0,5 mg) et de 28,8 % dans le groupe recevant un traitement fictif; au 12^e mois, ce pourcentage était de 56,0 %, 60,3 % et 43,9 %, respectivement. Malgré le traitement prn au cours des 6 autres mois, le groupe recevant le traitement fictif/0,5 mg a obtenu des résultats inférieurs en termes de vision et d'ÉFC par rapport aux groupes traités par le ranibizumab. Aucun nouvel événement oculaire ou non oculaire relatif à l'innocuité des traitements n'a été identifié. Il est également intéressant de noter que dans l'étude BRAVO, les patients dans les groupes recevant le ranibizumab ont vu leur hémorragie intrarétinienne se dissiper plus rapidement. Les améliorations anatomiques et en termes de qualité de vie mesurées par TCO et par le *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* à 25 items (NEI-VFQ25) reflétaient les résultats obtenus pour l'AV.

Malgré les résultats obtenus dans ces études, il faut faire preuve de prudence en ce qui concerne la

Table 4: Résultats à 6 mois de l'étude BRAVO⁴²

	Ranibizumab, 0,3 mg (n=134)	Ranibizumab, 0,5 mg (n=131)	Traitement fictif (n=132)
Gain ≥ 15 lettres (%)	55,2	61,1	28,8
Perte ≥ 15 lettres (%)	0	1,5	4,5
Modification moyenne par rapport au score de base (lettres) ^a	16,6	18,3	7,3

^a IC à 95 % : 14,7–18,5 (ranibizumab 0,3 mg), 16,0–20,6 (ranibizumab 0,5 mg), 5,1–9,5 (traitement fictif); différence dans les valeurs moyennes : 9,3 (ranibizumab 0,3 mg vs traitement fictif), $p < 0,0001$; 11,0 (ranibizumab 0,5 mg vs traitement fictif), $p < 0,0001$.

BRAVO = Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety

suppression répétée et potentiellement à long terme du VEGF chez les patients atteints de vasculopathie. La nécessité d'injections répétées même après 6 injections mensuelles de ranibizumab semble indiquer que le médicament ne modifie pas le processus physiopathologique sous-jacent, mais qu'il contrôle plutôt le résultat final, c'est-à-dire l'œdème. D'autres approches thérapeutiques seront nécessaires pour modifier la physiopathologie de l'œdème persistant et récurrent. L'occlusion veineuse rétinienne peut entraîner une perfusion artérielle réduite avec une ischémie subséquente et la production accrue du VEGF. Une série de cas récente (N = 20 yeux) a été présentée lors de la réunion annuelle 2012 de l'*American Society of Retina Specialists*⁴⁴, dans laquelle les patients résistants au ranibizumab ont subi plusieurs anastomoses chorioretiniennes chirurgicales qui a produit de bons résultats anatomiques.

De plus, la durabilité de cet effet thérapeutique et de la fréquence des injections n'a pas encore été établie. HORIZON, une étude de prolongation ouverte de 12 mois faisant suite aux études CRUISE et BRAVO (N = 608; 304 patients dans chaque étude)⁴⁵ a révélé que le nombre moyen d'injections de 0,5 mg de ranibizumab pendant la période de l'étude était de 2,1 et de 3,5 dans les groupes présentant une OBVR et une OVCR, respectivement. Les modifications moyennes de la MAVC par rapport aux scores initiaux avec des injections de 0,5 mg de ranibizumab jusqu'à la fin des 12 mois (i.e., 2 ans de traitement) était de -0,7 pour les patients présentant une OBVR et de -4,1 pour ceux présentant une OVCR.

Aflibercept

Étude multicentrique, prospective, à répartition aléatoire COPERNICUS (*Controlled Phase 3 Evaluation of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Central Retinal Vein Occlusion: Utility and Safety*)⁴⁶ a évalué 6 injections mensuelles d'aflibercept à une dose de 2 mg comparativement à des injections fictives dans 189 yeux avec OMOVCR. Un pourcentage significativement plus élevé d'yeux traités par l'aflibercept comparativement à ceux traités par des injections fictives (56,1 % vs 12,3 %; $p < 0,001$) a répondu au

critère de jugement principal – la proportion des yeux ayant obtenu un gain de MAVC ≥ 15 lettres à la 24^e semaine. L'aflibercept a également été supérieur en termes de gain moyen de lettres (17,3 vs -4,0; $p < 0,001$) et a réduit l'épaisseur rétinienne centrale (réduction de 457,2 μm vs 144,8 μm ; $p < 0,001$). Les événements indésirables oculaires graves étaient plus fréquents dans le groupe recevant les injections fictives (13,5 %) que dans celui recevant l'aflibercept (3,5 %) et les événements indésirables non oculaires graves ont été équivalents dans les deux groupes.

Dans l'étude de prolongation de 1 an faisant suite à l'étude COPERNICUS⁴⁷, tous les patients étaient admissibles au traitement prn par l'aflibercept (2 mg) au besoin selon les critères de reprise du traitement. Le pourcentage de participants ayant gagné ≥ 15 lettres et le gain moyen de lettres par rapport à la valeur initiale sont demeurés significativement plus élevés avec l'aflibercept (55,3 % vs 30,1 % et 16,2 vs 3,8 lettres, respectivement; $p < 0,001$ pour chaque groupe ; Tableau 5).

Bien que l'aflibercept ait été approuvé par la Food and Drug Administration américaine pour l'OMOVCR, il n'a pas reçu l'approbation de Santé Canada au moment de cette publication.

Traitement combiné

Il est compréhensible que l'étude SCORE n'ait pas inclus un groupe recevant un anti-VEGF, et il en va de même pour les études CRUISE ou COPERNICUS, étant donné qu'aucun des médicaments actifs dans ces études ne s'est révélé supérieur à l'observation ou au traitement fictif au moment où elles ont été conçues. Cependant, les résultats des études CRUISE et COPERNICUS mettent en lumière des effets prometteurs potentiels des anti-VEGF dans la prise en charge de l'OMOVCR. Des études comparant ces médicaments seront nécessaires. Plusieurs petites études⁴⁸⁻⁵⁰ comparant la TIV et le bevacizumab ont révélé que les deux médicaments ont significativement amélioré la MAVC,

sans différence notable entre eux. Bien qu'il y ait probablement un chevauchement dans les mécanismes d'action, la combinaison de la TIV et d'un anti-VEGF semble raisonnable d'après les résultats d'essais cliniques réalisés récemment, et d'autres études seront nécessaires pour examiner cette possibilité.

Il est également possible que la combinaison d'un anti-VEGF et d'un traitement au laser soit supérieure à l'un ou l'autre de ces traitements seuls. L'anti-VEGF permettrait peut-être de dissiper plus rapidement l'hémorragie intrarétinienne et le traitement au laser pourrait donc être administré de façon plus précoce et plus précise.

Conclusion

Plusieurs essais de phase III récents, notamment SCORE, CRUISE, BRAVO et COPERNICUS, ont montré des résultats prometteurs dans la prise en charge de l'OMOVCR et de l'OMOBVR. Les effets bénéfiques sur l'AV n'ont pas été associés à une incidence élevée d'événements indésirables graves. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour confirmer l'efficacité à long terme de ces médicaments, afin d'établir le choix du moment optimal et la durée optimale du traitement, de comparer ces traitements dans des études comparatives bien conçues et d'évaluer l'utilité des traitements combinés.

Le D^r Muni est professeur adjoint dans le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision de l'Université de Toronto et à l'Hôpital St Michael 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 au Sunnybrook Health Sciences Centre de l'Université de Toronto, Ontario.

Références:

- Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1243-1247.
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(4):513-518.
- Orth DH. The Branch Vein Occlusion Study. Dans : Kertes PJ, Conway MD (réds.). *Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1998:113-127.
- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 1984; 98(3):271-282.
- Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(1):34-41.
- The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1425-1433.
- Douat J, Ancelet E, Cournot M, Pagot-Mathis V, Mathis A, Quintyn JC. Treatment of central retinal vein occlusion by isovolemic hemodilution [French]. *J Fr Ophthalmol*. 2007;30(10):1007-1012.
- Kang JH, Kim JH, Kim JI, Kang SW. Induction of retinochoroidal venous anastomosis in central retinal vein occlusion with macular edema via a full-thickness retinochoroidal incision. *Retina*. 2008; 28(3):477-484.
- Mandelcorn MS, Mandelcorn E, Guan K, Adatia FA. Surgical macular decompression for macular edema in retinal vein occlusion. *Can J Ophthalmol*. 2007;42(1):116-122.
- Furukawa M, Kumagai K, Ogino N, Uemura A, Larson E. Long-term visual outcomes of vitrectomy for cystoid macular edema due to nonischemic central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16(6):841-846.
- Hoh AE, Schaal KB, Dithmar S. Central and branch retinal vein occlusion. Current strategies for treatment in Germany, Austria and Switzerland. *Ophthalmologie*. 2007;104(4):290-294.

	6 mois		12 mois	
	Aflibercept, 2 mg (n=114)	Traitement fictif (n=73)	Aflibercept, 2 mg (n=114)	Traitement fictif ^a (n=73)
Gain ≥ 15 lettres (%) ^b	56,1	12,3	55,3	30,1
Perte ≥ 15 lettres (%)	1,8	27,4	5,3	15,1
Modification moyenne par rapport au score de base (lettres) ^c	17,3	-4,0	16,2	3,8

^a Les patients dans le groupe de traitement fictif étaient admissibles à recevoir l'aflibercept selon les besoins s'ils répondaient aux critères spécifiés dans le protocole lors de l'évaluation mensuelle; ^b $p < 0,001$ pour l'aflibercept vs le traitement fictif pour les données recueillies à 6 et 12 mois; ^c Données recueillies à 6 mois : $p < 0,001$; déviations standards l'aflibercept $\pm 12,8$ lettres, le traitement fictif $\pm 18,0$ lettres. Données recueillies à 12 mois : $p < 0,001$.

COPERNICUS = Controlled Phase 3 Evaluation of Repeated Intravitreal Administration of VEGF Trap-Eye in Central Retinal Vein Occlusion: Utility and Safety

12. Tano Y, Chandler D, Macherer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1980;90(6):810-816.
13. Penfold PL, Gyory JF, Hunyor AB, Billson FA. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone. A pilot study. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1995;23(4):293-298.
14. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):247-248.
15. Bashshur ZF, Ma'luf RN, Allam S, Jurdi FA, Haddad RS, Nouredin BN. Intravitreal triamcinolone for the management of macular edema due to non-ischemic central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(8):1137-1140.
16. Cheng KC, Wu WC, Lin CJ. Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion in Taiwan. *Eye (Lond).* 2009;23(4):849-857.
17. Goff MJ, Jumper JM, Yang SS, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Retina.* 2006;26(8):896-901.
18. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(8):1131-1136.
19. Ip M, Kahana A, Altaweel M. Treatment of central retinal vein occlusion with triamcinolone acetonide: an optical coherence tomography study. *Semin Ophthalmol.* 2003;18(2):67-73.
20. Krepler K, Ergun E, Sacu S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83(1):71-75.
21. Moschos MM, Brouz D, Loukianou E, et al. Intraocular triamcinolone acetonide for macular edema due to CRVO. A multifocal-ERG and OCT study. *Doc Ophthalmol.* 2007;114(1):1-7.
22. Ramezani A, Entezari M, Moradani S, et al. Intravitreal triamcinolone for acute central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(12):1601-1606.
23. Williamson TH, O'Donnell A. Intravitreal triamcinolone acetonide for cystoid macular edema in nonischemic central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):860-866.
24. Cekic O, Chang S, Tseng JJ, et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion. *Retina.* 2005;25(7):846-850.
25. Karacorlu M, Karacorlu SA, Ozdemir H, Senturk F. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of serous macular detachment in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2007;27(8):1026-1030.
26. Gregori NZ, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. One-year safety and efficacy of intravitreal triamcinolone acetonide for the management of macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina.* 2006;26(8):889-895.
27. Ozdek SC, Aydin B, Gürelik G, Bahçeci U, Hasanreisioğlu B. Effects of intravitreal triamcinolone injection on macular edema and visual prognosis in central retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol.* 2005;26(1-2):27-34.
28. Gelston CD, Olson JL, Mandava N. Macular oedema in central retinal vein occlusion treated with intravitreal triamcinolone. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(3):314-318.
29. Ip MS, Scott IU, VanVeldhuisen PC, et al; 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.
30. Scott IU, Ip MS, VanVeldhuisen PC, et al; SCORE Study Research Group. A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(9):1115-1128.
31. Lin JM, Chiu YT, Hung PT, Tsai YY. Early treatment of severe cystoid macular edema in central retinal vein occlusion with posterior sub-tenons triamcinolone acetonide. *Retina.* 2007;27(2):180-189.
32. Ramchandran RS, Fekrat S, Stinnett SS, Jaffe GJ. Fluocinolone acetonide sustained drug delivery device for chronic central retinal vein occlusion: 12-month results. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(2):285-291.
33. Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, et al; OZURDEX GENEVA Study Group. Randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1134.e3-1146.e3.
34. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36(4):336-339.
35. Priglinger SG, Wolf, AH, Kreutzer, TC, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina.* 2007;27(8):1004-1012.
36. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina.* 2006;26(3):279-284.
37. Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF. Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):864-871.
38. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomical, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):601-606.
39. Pourmaras JA, Nguyen C, Vaudaux JD, Konstantinidis L, Ambresin A, Wolfensberger T. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (avastin): preliminary results. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2008;225(5):397-400.
40. Zhu D, Jin ZY, Tao Y, Jonas JB. Meta-analysis of the effect of intravitreal bevacizumab in branch retinal vein occlusion. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(6):523-529.
41. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al; CRUISE Investigators. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1124-1133.
42. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1102-1112.
43. Ho AC, Gray S, Rundle A, Li Z, Murahashi WY, Rubio R. Ranibizumab in patients with macular edema following retinal vein occlusion: 12-month outcomes of BRAVO and CRUISE. Présenté à ARVO 2012. Fort Lauderdale (FL) : 6 mai 2010. Affiche 6452/D1070.
44. Luttrull JK. A cohort study of surgical transvenous chorioretinotomies for macular edema due to retinal vein occlusion. Présenté à la 30e réunion annuelle de l'American Society of Retina Specialists. Las Vegas (NV) : 26 août 2012.
45. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology.* 2012;119(4):802-809.
46. Boyer D, Heier J, Brown DM, et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1024-1032.
47. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):429-437.
48. Cheng K-C, Wu W-C, Chen K-J. Intravitreal triamcinolone acetonide vs bevacizumab for treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eye.* 2009;23(11):2023-2033.
49. Guthoff R, Meigen T, Hennemann K, Schrader W. Comparison of bevacizumab and triamcinolone for treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion - a matched-pairs analysis. *Ophthalmologica.* 2009;224(2):126-132.
50. Tao Y, Hou J, Jiang YR, Li XX, Jonas JB. (2009). Intravitreal bevacizumab vs triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Eye (Lond).* 2010;24(5):810-815.

Divulgation : Le D^r Muni a reçu un soutien à la recherche de Novartis. Le D^r Kohly a déclaré qu'il 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.

La publication d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce au soutien éducatif de
Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. et Alcon Canada

© 2013 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.