



PAR LE **DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ**  
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

## Facteurs inflammatoires et œdème maculaire diabétique • Partie 2



Lors d'un traitement avec les médicaments anti-VEGF courants pour l'œdème diabétique maculaire, un pourcentage significatif des conditions ne sont pas résolues et l'acuité visuelle problématique.

### Lors de l'essai clinique Protocol I (ranibizumab)

#### Ranibizumab

- 32% des OMD persistent avec diminution de vision (entre 20/32 et 20/320);
- 40% des OMD persistent.

### Lors de l'essai clinique Protocol T

#### Aflibercept

- 16% des OMD persistent avec diminution de vision (entre 20/32 et 20/320);
- 32% des OMD persistent.

#### Bevacizumab

- 39% des OMD persistent avec diminution de vision (entre 20/32 et 20/320);
- 66% des OMD persistent.

#### Ranibizumab

- 27% des OMD persistent avec diminution de vision (entre 20/32 et 20/320);
- 41% des OMD persistent.

Depuis 2002, le DRCR.net a lancé et mené à bien 30 études multicentriques sur la RD, avec plus de 350 sites cliniques inscrits comme centres participants au cours de la durée de vie du réseau.

Ces études ont non seulement contribué à établir les agents anti-VEGF comme une alternative efficace au PRP pour les yeux atteints de rétinopathie diabétique proliférative et comme traitement de première ligne pour les yeux présentant une déficience visuelle pour l'OMD, mais elles ont également défini des algorithmes de traitement pour l'utilisation de médicaments intravitréens dans ces conditions et fourni des données essentielles pour mieux comprendre comment évaluer l'œil diabétique à l'aide de la tomographie par cohérence optique (OCT) et d'autres modalités d'imagerie<sup>1</sup>.

Le protocole I du DRRCR.net a été la première étude définitive de phase 3 portant sur l'efficacité d'un agent anti-VEGF intravitréen pour le traitement de l'OMD. Cette étude a comparé quatre traitements de l'OMD : le ranibizumab avec le laser focal/grille immédiat, le ranibizumab avec le laser maculaire administré uniquement pour l'OMD persistant après 6 mois, la triamcinolone intraoculaire plus le laser maculaire immédiat, et le laser maculaire avec des injections fictives. Cette étude a clairement montré que l'anti-VEGF administré selon le schéma de traitement prn spécifié par le protocole était très efficace pour le traitement de l'OMD. La vision s'est améliorée en moyenne de 8 ou 9 lettres dans les groupes traités par le ranibizumab, contre seulement 3 lettres dans le groupe traité par le laser, selon le critère d'évaluation principal à un an<sup>2</sup>. En outre, le suivi ultérieur des groupes traités par le ranibizumab dans le cadre du protocole I a montré une amélioration soutenue de la vision médiane et moyenne jusqu'à cinq ans avec une réduction de la charge de traitement jusqu'à une médiane de 0-1 injection au cours des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> années de suivi<sup>3</sup>. Des études menées par des sociétés pharmaceutiques ont confirmé que des traitements mensuels soutenus d'anti-VEGF sont plus efficaces que le traitement au laser seul<sup>4,5</sup>.

L'algorithme du protocole I de DRRCR.net a été le premier régime de traitement prn à être développé pour le traitement anti-VEGF de l'OMD. Avec de légères modifications, cet algorithme de traitement jusqu'à la stabilisation de l'épaisseur et de la vision a été le traitement recommandé par le DRRCR.net dans les études ultérieures. L'algorithme du réseau permet une diminution marquée du nombre d'injections de ranibizumab après une phase initiale de 6 traitements mensuels, à moins que les yeux n'obtiennent un succès au 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> mois de suivi avec une vision de 6/6 ou mieux et une épaisseur normale du sous-champ central en OCT. L'arrêt des traitements mensuels est autorisé lorsque l'acuité visuelle et l'épaisseur de l'OCT se sont stabilisées sur 2 visites ou plus. Le report des injections ne nécessite pas une macula sèche ou une vision normale. Les analyses des données du réseau ont démontré que lorsque les injections sont suspendues, même les yeux présentant un OMD persistant conservent fréquemment une bonne vision à long terme.

Bien que le bevacizumab et le ranibizumab aient été les deux premiers médicaments anti-VEGF à être largement utilisés pour l'OMD, un troisième agent anti-VEGF a été développé par Regeneron, l'aflibercept, et par conséquent, en 2011, il y avait 3 médicaments anti-VEGF intravitréens efficaces utilisés par la communauté de la rétine. Le bevacizumab était beaucoup moins cher que les deux autres, mais son efficacité relative était inconnue.

Le protocole T de DRRCR.net a comparé les trois médicaments pour l'OMD<sup>6</sup>. Compte tenu de la possibilité qu'un médicament soit plus efficace dans les yeux dont la vision est moins bonne, ce qui pourrait être associé à des taux de VEGF plus élevés et à une rétinopathie plus active, une analyse préspecifiée a été prévue pour comparer les résultats de deux sous-groupes principaux : ceux dont la vision est de 20/50 ou moins et ceux dont la vision est meilleure que 20/50. Les données du protocole T ont montré que lorsque la vision était meilleure que 20/50, l'efficacité des trois médicaments anti-VEGF pour l'OMD était similaire.

Le bevacizumab a moins aminci la rétine que le ranibizumab ou l'aflibercept, mais les acuités visuelles étaient les mêmes jusqu'à deux ans. En revanche, lorsque la vision de base était de 20/50 ou moins, l'aflibercept présentait un avantage supérieur à celui des autres traitements, avec une amélioration statistiquement significative de la vision à un an. Bien qu'au cours de la deuxième année, la marge entre les gains visuels observés avec le ranibizumab et l'aflibercept ait diminué, une analyse de l'aire sous la courbe a montré que l'aflibercept était supérieur aux deux autres médicaments sur une période de deux ans. L'algorithme de traitement du protocole T était identique pour les trois médicaments anti-VEGF, permettant de reporter les injections une fois que les yeux avaient atteint une stabilité durable. Dans ce protocole, comme dans le protocole I, un nombre décroissant d'injections a été nécessaire la deuxième année par rapport à la première année pour les trois groupes de traitement.



**Les premières études sur l'anti-VEGF dans le traitement de l'OMD ont toutes été réalisées sur des yeux dont l'acuité visuelle corrigée était de 20/32 ou moins. Cependant, de nombreux cliniciens ont généralisé les résultats de ces études aux yeux présentant des degrés de déficience visuelle plus légers et traitent systématiquement ces yeux par des injections intravitréennes d'anti-VEGF.**

## Leçons pratiques du protocole I pour la gestion de l'œdème maculaire diabétique

Le protocole I, un essai clinique randomisé multicentrique, a comparé les résultats visuels de patients traités par 0,5 mg de ranibizumab intravitréen avec laser rapide ou différé (de 24 semaines), 4 mg de triamcinolone intravitréen avec laser rapide, ou injection simulée avec laser rapide pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD). Au total, 854 patients adultes atteints de diabète de type I ou II et présentant un niveau quelconque de rétinopathie diabétique non proliférante ou de rétinopathie proliférante avec photocoagulation panrétinienne adéquate, avec une meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) de 78 à 24 lettres ETDRS (équivalent Snellen de 20/32 à 20/320) et une perte visuelle attribuée à un œdème maculaire, ou un épaississement de la rétine avec une épaisseur du sous-champ central d'au moins 250 µm par OCT ont été recrutés. Les principaux résultats pertinents pour les cliniciens praticiens sont les suivants<sup>9</sup>:

- 1) Le traitement intravitréen au ranibizumab donne des résultats visuels supérieurs à ceux du traitement au laser conventionnel.
- 2) Le traitement laser adjuvant ne semble pas apporter de bénéfice visuel substantiel par rapport au traitement par ranibizumab seul, mais peut réduire le nombre d'injections nécessaires pour résoudre l'OMD. Le report du laser est probablement bénéfique chez les patients dont l'acuité visuelle initiale est plus faible.
- 3) La triamcinolone intravitréenne offre des résultats visuels similaires à ceux du ranibizumab intravitréen chez les patients pseudophaques, mais elle est associée à un risque cliniquement important d'augmentation de la pression intraoculaire (PIO), de la nécessité de prendre des médicaments contre le glaucome et de la nécessité d'une chirurgie du glaucome.
- 4) L'initiation retardée du traitement intravitréen par le ranibizumab permet d'améliorer les résultats visuels chez les patients traités initialement par photocoagulation laser classique ou triamcinolone, mais l'ampleur de l'avantage n'est pas aussi importante que celle observée lorsque le traitement par le ranibizumab est initié rapidement.
- 5) Le nombre d'injections de ranibizumab nécessaires pour obtenir le résultat visuel souhaité diminue considérablement après la première année, la majorité des patients n'ayant plus besoin de traitement après 3 ans.
- 6) Les patients qui ne répondent pas rapidement au ranibizumab présentent tout de même des avantages à long terme à poursuivre le traitement, mais peut-être moins que ceux qui présentent une amélioration immédiate.
- 7) Le ranibizumab intravitréen est non seulement efficace pour réduire l'œdème rétinien et améliorer la BCVA chez les patients atteints d'OMD, mais il constitue également un traitement modificateur de la maladie et induit une amélioration du score de gravité de la rétinopathie diabétique de 2 échelons ou plus chez environ un tiers des patients.

L'injection de triamcinolone induit également une amélioration de la sévérité de la rétinopathie diabétique chez les patients atteints d'OMD, mais peut-être à un degré moindre.

- 8) Aucune augmentation du risque d'effets indésirables systémiques n'a été observée chez les patients traités par ranibizumab intravitréen par rapport aux témoins ayant reçu une injection simulée ou aux patients traités par triamcinolone, mais la faible fréquence des effets indésirables, les critères de recrutement restrictifs et la posologie spécifique utilisée dans cette étude limitent la généralisation de cette conclusion aux patients rencontrés couramment dans la pratique clinique.
- 9) Il n'y a pas eu d'augmentation cliniquement importante du risque de complications oculaires majeures chez les patients traités par ranibizumab intravitréen (y compris le risque de glaucome), bien que l'endophtalmie soit une issue potentiellement dévastatrice si elle se produit. En plus du risque d'endophtalmie, l'injection intravitréenne de triamcinolone a été associée à une augmentation cliniquement importante du risque de progression de la cataracte et d'augmentation de la PIO.

## Le rôle des corticostéroïdes lors de l'OMD

Certains médicaments anti-inflammatoires peuvent inhiber l'expression du gène VEGF: le triamcinolone acétonide injectable (2 formulations) et l'implant de dexaméthasone.

### Évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'implant intravitréen de dexaméthasone (Ozurdex, implant DEX) 0,7 et 0,35 mg dans le traitement des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD)

**Conception:** Deux essais cliniques de phase III, randomisés, multicentriques, masqués, contrôlés par simulation, avec des protocoles identiques ont été menés. Les données ont été regroupées pour l'analyse<sup>10</sup>.

**Participants:** Patients (n = 1048) atteints d'OMD, ayant une meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) de 20/50 à 20/200 en équivalent Snellen et une épaisseur centrale de la rétine (ECR) de  $\geq 300$  µm par tomographie par cohérence optique.

**Méthodes:** Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 pour le traitement d'étude avec l'implant DEX 0,7 mg, l'implant DEX 0,35 mg, ou la procédure simulée et suivis pendant 3 ans (ou 39 mois pour les patients traités au mois 36) lors de  $\leq 40$  visites programmées. Les patients qui répondaient aux critères d'admissibilité pour un retraitement ne pouvaient pas être traités plus souvent qu'aux 6 mois.

**Principaux critères d'évaluation:** Le critère d'efficacité primaire prédéfini par la Food and Drug Administration américaine était l'obtention d'une amélioration de la BCVA de  $\geq 15$  lettres par rapport aux valeurs de base à la fin de l'étude. Les mesures de l'innocuité comprenaient les événements indésirables et la pression intraoculaire (PIO).



**Résultats:** Le nombre moyen de traitements reçus sur 3 ans était de 4,1, 4,4 et 3,3 avec l'implant DEX 0,7 mg, l'implant DEX 0,35 mg et la simulation, respectivement. Le pourcentage de patients présentant une amélioration  $\geq 15$  lettres de la BCVA par rapport à la ligne de base à la fin de l'étude était plus important avec l'implant DEX 0,7 mg (22,2%) et l'implant DEX 0,35 mg (18,4%) qu'avec la simulation (12,0%;  $P \leq 0,018$ ). La réduction moyenne de l'ECR par rapport à la ligne de base était plus importante avec l'implant DEX 0,7 mg (-111,6  $\mu\text{m}$ ) et l'implant DEX 0,35 mg (-107,9  $\mu\text{m}$ ) que la simulation (-41,9  $\mu\text{m}$ ;  $P < 0,001$ ). Les taux d'événements indésirables liés à la cataracte dans les yeux phakiques étaient de 67,9%, 64,1% et 20,4% dans les groupes implant DEX 0,7 mg, implant DEX 0,35 mg et simulation, respectivement. Les augmentations de la PIO ont généralement été contrôlées par des médicaments ou par l'absence de traitement; seuls 2 patients (0,6%) dans le groupe de l'implant DEX 0,7 mg et 1 (0,3%) dans le groupe de l'implant DEX 0,35 mg ont dû subir une trabéculéctomie.

**Conclusions:** Les implants DEX 0,7 mg et 0,35 mg ont satisfait au critère d'efficacité primaire d'amélioration de la BCVA. Le profil d'innocuité était acceptable et conforme aux rapports précédents.

#### Niveaux aqueux d'acétonide de fluocinolone après l'administration d'inserts d'acétonide de fluocinolone ou d'implants d'acétonide de fluocinolone

**Objectif:** Comparer les niveaux aqueux d'acétonide de fluocinolone (FAC) après l'administration d'inserts de FAC ou d'implants de FAC (Retisert; Bausch & Lomb, Rochester, NY) [11].

**Conception:** Comparaison de la pharmacocinétique de 2 essais cliniques prospectifs et interventionnels.

**Participants:** Trente-sept patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD) (étude FAMOUS [Fluocinolone Acetonide in Human Aqueous], C-01-06-002) et 7 patients atteints d'uvéïte (NA-00019318).

**Méthodes:** Le FAC aqueux a été mesuré après l'administration d'implants de FAC ou d'inserts de 0,2  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (faible dose, ILUVIEN; Alimera Sciences inc., Alpharetta, GA) ou de 0,5  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (forte dose) de FAC.

**Principaux critères d'évaluation:** Le principal critère d'évaluation était les niveaux aqueux de FAC.

**Résultats:** Un mois après l'administration, pour les sujets ayant reçu 1 traitement, les niveaux aqueux moyens de FAC étaient de 2,17 (faible dose) et 3,03 ng/ml (forte dose) pour les inserts FAC et de 6,12 ng/ml pour les implants FAC, avec des niveaux maximums de 3,83, 6,66 et 13,50 ng/ml, respectivement. À 3 mois, les niveaux moyens de FAC étaient respectivement de 1,76, 2,15 et 6,12 ng/ml. Entre 6 et 36 mois après les inserts à faible dose, les niveaux aqueux de FAC étaient remarquablement stables, allant de 1,18 à 0,45 ng/ml. Après des inserts à forte dose, les niveaux moyens de FAC étaient stables entre 6 et 24 mois, allant de 1,50 à 0,84 ng/ml, puis diminuant à 0,35 ng/ml à 30 mois et 0,15 ng/ml à 36 mois. Dans les yeux contenant un implant, les niveaux moyens de FAC sont restés  $>6$  ng/ml jusqu'à 15 mois, le dernier point temporel avec des mesures d'au moins 6 yeux.

**Conclusions:** Les inserts FAC à faible et à forte dose fournissent tous deux une libération stable à long terme de FAC avec des niveaux de pointe comparables dans l'humeur aqueuse: légèrement  $>2$  ng/ml pendant environ 3 mois, suivis de niveaux stables entre 1,0 et 0,5 ng/ml jusqu'à 36 mois pour les inserts à faible dose contre des niveaux entre 1,5 et 1,1 ng/ml jusqu'à 24 mois pour les inserts à forte dose. Les niveaux aqueux à l'état stable après les implants de FAC étaient  $>6$  ng/ml. Ces résultats apportent de nouveaux éléments qui facilitent l'interprétation des essais d'efficacité et indiquent qu'il existe un effet dose pour l'hypertension oculaire induite par les stéroïdes. Chez les patients sensibles, des niveaux aqueux prolongés de FAC  $>1$  ng/ml augmentaient modérément le risque de glaucome et des niveaux  $>6$  ng/ml présentaient une augmentation marquée du risque.



#### Bénéfice à long terme des inserts vitréens de fluocinolone acétonide à libération prolongée pour l'œdème maculaire diabétique

**Objectif:** Évaluer l'efficacité et l'innocuité des inserts intravitréens libérant 0,2  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (faible dose) ou 0,5  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (forte dose) d'acétonide de fluocinolone (AF) chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD)<sup>12</sup>.

**Conception:** Deux essais cliniques multicentriques parallèles, prospectifs, randomisés, contrôlés par injection fictive, à double insu.

**Participants:** Les sujets présentant un OMD persistant malgré au moins un traitement au laser de la macula ont été randomisés 1:2:2 pour recevoir une injection placebo (n = 185), un insert à faible dose (n = 375) ou un insert à forte dose (n = 393).

**Méthodes:** Les sujets ont reçu le médicament à l'étude ou l'injection placebo au début de l'étude et après 6 semaines, ils étaient admissibles à un laser de secours. Sur la base des critères de retraitement, des injections supplémentaires du médicament à l'étude ou des injections simulées pouvaient être administrées après 1 an.

**Principaux critères d'évaluation:** Le résultat principal était le pourcentage de patients dont l'amélioration de l'acuité visuelle corrigée (BCVA) par rapport à l'acuité initiale était supérieure ou égale à 15 au 24<sup>e</sup> mois selon la méthode ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Trial). Les résultats secondaires comprenaient d'autres paramètres de la fonction visuelle et l'épaisseur de la fovéa (FTH).

**Résultats:** Le pourcentage de patients présentant une amélioration par rapport au score lettre ETDRS initial de 15 ou plus au mois 24 était de 28,7 et 28,6 dans les groupes d'inserts à faible et forte dose, respectivement, contre 16,2 dans le groupe placebo (P = 0,002 pour chacun). Un bénéfice est apparu pour les deux doses par rapport au groupe fictif à 3 semaines et à tous les points temporels ultérieurs. L'amélioration moyenne du score en lettres de la BCVA entre le début de l'étude et le mois 24 était de 4,4 et 5,4 dans les groupes à faible et à forte dose, respectivement, contre 1,7 dans le groupe fictif (P = 0,02 et P = 0,016). À tous les points temporels par rapport au groupe placebo, l'amélioration de la FTH était significativement plus importante. Les sujets nécessitant une chirurgie de la cataracte étaient plus fréquents dans les groupes avec insert, et leur bénéfice visuel était similaire à celui des sujets qui étaient pseudophakes au départ. Un glaucome nécessitant une chirurgie incisionnelle est survenu chez 3,7%, 7,6% et 0,5% des groupes à faible dose, à forte dose et placebo, respectivement.

**Conclusions:** Les inserts FA à faible et à forte dose ont amélioré de manière significative la BCVA des patients atteints d'OMD sur une période de 2 ans, et le rapport risque/bénéfice était supérieur pour l'insert à faible dose. Il s'agit du premier traitement pharmacologique pouvant être administré par injection en ambulatoire à apporter un bénéfice substantiel chez les patients atteints d'OMD pendant au moins 2 ans.

Les différents stéroïdes diffèrent en matière de pharmacologie in vitro<sup>13</sup>:

Stéroïde	Solution aqueuse (mg/mL)	Affinité pour le glucocorticoïde récepteurs - K, (nM)	Puissance relative anti-inflammatoire
Triamcinolone acétonide	21	0,7	5
Fluocinolone acétonide	5	1,0	25
Dexaméthasone	100	2,7	25

*Protocole 1:* Changement moyen de l'acuité visuelle:

Le protocole 1 a montré que le ranibizumab avec le laser différé ou rapide procurait une meilleure amélioration de l'acuité visuelle que le groupe stéroïde avec le laser rapide. Plus précisément, le groupe triamcinolone à 1 an et 2 ans

## Implant intraoculaire biodégradable de dexaméthasone

- Implant biodégradable de stéroïdes à libération prolongée;
- Anti-inflammatoire et anti-angiogénique;
- Matrice polymère solide avec 0,7 mg de dexaméthasone;
- Biodégradable en acide lactique et en acide glycolique;
- Assure une libération prolongée et localisée de la dexaméthasone. (Implant intravitréen de dexaméthasone. Notice d'emballage. Allergan; 2020)

## Essai de trois ans, randomisé, contrôlé par l'illusion, de l'implant intravitréen de dexaméthasone chez des patients souffrant d'un œdème maculaire diabétique

**Objectif:** Évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'implant intravitréen de dexaméthasone (Ozurdex, implant DEX) 0,7 et 0,35 mg dans le traitement des patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD)<sup>14</sup>.

**Conception:** Deux essais cliniques de phase III, randomisés, multicentriques, masqués, contrôlés contre l'effet de miroir, avec des protocoles identiques ont été menés. Les données ont été regroupées pour l'analyse.

**Participants:** Patients (n = 1048) présentant un DME, une acuité visuelle mieux corrigée (BCVA) de 20/50 à 20/200 en équivalent Snellen, et une épaisseur centrale de la rétine (ECR) de  $\geq 300$   $\mu\text{m}$  par tomographie par cohérence optique.

**Méthodes:** Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 pour le traitement d'étude avec l'implant DEX 0,7 mg, l'implant DEX 0,35 mg, ou la procédure simulée et suivis pendant 3 ans (ou 39 mois pour les patients traités au mois 36) lors de  $\leq 40$  visites programmées. Les patients qui répondaient aux critères d'admissibilité pour un retraitement ne pouvaient pas être traités plus souvent qu'aux 6 mois.

**Principaux critères d'évaluation:** Le critère d'efficacité primaire prédéfini par la Food and Drug Administration américaine était l'obtention d'une amélioration de la BCVA de  $\geq 15$  lettres par rapport aux valeurs de base à la fin de l'étude. Les mesures de l'innocuité comprenaient les événements indésirables et la pression intraoculaire (PIO).

**Résultats:** Le nombre moyen de traitements reçus sur 3 ans était de 4,1, 4,4 et 3,3 avec l'implant DEX 0,7 mg, l'implant DEX 0,35 mg et la simulation, respectivement. Le pourcentage de patients présentant une amélioration  $\geq 15$  lettres de la BCVA par rapport à la ligne de base à la fin de l'étude était plus important avec l'implant DEX 0,7 mg (22,2%) et l'implant DEX 0,35 mg (18,4%) qu'avec la simulation (12,0%; P  $\leq 0,018$ ). La réduction moyenne de l'ECR par rapport à la ligne de base était plus importante avec l'implant DEX 0,7 mg (-111,6  $\mu\text{m}$ ) et l'implant DEX 0,35 mg (-107,9  $\mu\text{m}$ ) que la simulation (-41,9  $\mu\text{m}$ ; P < 0,001). Les taux d'événements indésirables liés à la cataracte dans les yeux phakiques étaient de 67,9%, 64,1% et 20,4% dans les groupes implant DEX 0,7 mg, implant DEX 0,35 mg et simulation, respectivement. Les augmentations de la PIO ont généralement été contrôlées par des médicaments ou par l'absence de traitement; seuls 2 patients (0,6%) dans le groupe de l'implant DEX 0,7 mg et 1 (0,3%) dans le groupe de l'implant DEX 0,35 mg ont dû subir une trabéculéctomie.

**Conclusions:** Les implants DEX 0,7 mg et 0,35 mg ont satisfait au critère d'efficacité primaire d'amélioration de la BCVA. Le profil d'innocuité était acceptable et conforme aux rapports précédents.

## Cataracte induite par les stéroïdes

Parmi les patients phaqes au départ, 61% des sujets du groupe ayant reçu l'implant de dexaméthasone et 8% des sujets du groupe témoin ont subi une opération de la cataracte<sup>14</sup>.

L'incidence de la cataracte a augmenté après la première année de l'étude.

Les améliorations de la vision liées au traitement par l'implant de dexaméthasone ont été observées après l'ablation de la cataracte et se sont poursuivies tout au long de l'étude.

Implant intravitréen de dexaméthasone.

Notice d'emballage, Allergan; 2020.

## L'essai clinique INVICTUS

**INVICTUS: Comparaison des implants intravitréens d'anti-VEGF et de dexaméthasone pour le traitement de l'œdème maculaire diabétique: une étude de suivi sur 12 mois**

**Objectif:** Comparer l'efficacité des injections intravitréennes (IVI) de ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Bâle, Suisse; RAN), d'aflibercept (Eylea®, Bayer, Leverkusen, Allemagne; AFL) et de l'implant de dexaméthasone (Ozurdex®, Allergan, Irvine, Californie; DXI) dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique (OMD) naïf pendant un suivi de 12 mois, en vie réelle<sup>15</sup>.

**Méthodes:** Dix-neuf yeux traités par RAN, 20 par AFL et 21 par DXI ont été analysés depuis l'inclusion jusqu'à 12 mois (M12), avec une analyse intermédiaire à M6. La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), le fond d'œil et l'épaisseur centrale de la rétine (ECR) par tomographie par cohérence optique à domaine spectral (SD-OCT; Spectralis/HRA, Heidelberg Engineering, Allemagne) ont été réalisés à l'inclusion, à M3, M6 et M12.

**Résultats:** La BCVA s'est améliorée jusqu'à 67,9 lettres  $\pm$ 13,3 DS (+5,5 lettres) à M6 et 69,6 lettres  $\pm$ 12 DS (+7,2 lettres) à 12 mois pour le groupe RAN ( $p = 0,036$ ). Pour le groupe AFL, il s'est amélioré jusqu'à 63,6 lettres  $\pm$ 15,2 SD (+6,6 lettres) à M6 et 67,5 lettres  $\pm$ 12,2 SD (+8,5 lettres) à 12 mois ( $p = 0,014$ ). Enfin, le groupe DXI s'est amélioré de 66,9 lettres  $\pm$ 15,1 ET (+7,9 lettres) à M6 et de 68,4 lettres  $\pm$ 11,2 ET (+9,4 lettres) à 12 mois ( $p = 0,0023$ ). L'ECR a diminué de 124,4  $\mu$ m à M6 et 99,3  $\mu$ m à M12 dans le groupe RAN, de 144,3  $\mu$ m et 101,5  $\mu$ m dans le groupe AFL et enfin de 95,6  $\mu$ m et 162,7  $\mu$ m dans le groupe DXI.

**Conclusion:** En résumé, ces trois médicaments constituent une option thérapeutique efficace avec un rapport bénéfice risque acceptable pour le traitement des patients naïfs atteints d'OMD, que ce soit sur la BCVA ou l'ECR lors de la première année de traitement.

## Protocole U

Le protocole U a évalué l'amélioration visuelle à court terme, 6 mois après l'ajout d'une corticothérapie, chez les patients présentant un OMD persistant malgré un traitement anti-VEGF. Les patients qui présentaient un œdème persistant et avaient reçu au moins trois injections d'anti-VEGF ont été répartis au hasard pour recevoir du ranibizumab plus l'implant intravitréen de dexaméthasone 0,7 mg (Ozurdex, Allergan) ou du ranibizumab seul<sup>16</sup>.

Après 6 mois, il n'y avait pas de différence dans l'amélioration moyenne de l'AV entre les deux groupes. Il convient de noter qu'il ne s'agissait pas d'une comparaison directe des deux médicaments, mais plutôt d'une évaluation des avantages de l'ajout de l'implant intravitréen de dexaméthasone pour les patients qui continuent à recevoir un traitement anti-VEGF.

**Effet de l'ajout de la dexaméthasone au traitement continu par le ranibizumab chez les patients présentant un œdème maculaire diabétique persistant: un essai clinique randomisé de phase 2 du réseau DRCR**

**Importance:** Certains yeux présentent un œdème maculaire diabétique (OMD) persistant après un traitement par facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF) pour l'OMD. L'ajout ultérieur de corticostéroïdes intravitréens au régime de traitement pourrait donner de meilleurs résultats que la poursuite du traitement anti-VEGF seul<sup>17</sup>.

**Objectif:** Comparer la poursuite du ranibizumab intravitréen seul avec le ranibizumab plus un implant intravitréen de dexaméthasone dans les yeux présentant un OMD persistant.

**Conception, cadre et participants:** Essai clinique randomisé multicentrique de phase 2 mené dans 40 sites américains sur 129 yeux de 116 adultes diabétiques entre février 2014 et décembre 2016. Les yeux présentaient un OMD persistant, avec une acuité visuelle de 20/32 à 20/320 après au moins 3 injections d'anti-VEGF avant une phase de run-in, qui comprenait 3 injections mensuelles supplémentaires de 0,3 mg de ranibizumab. L'analyse des données a été effectuée en intention de traiter.

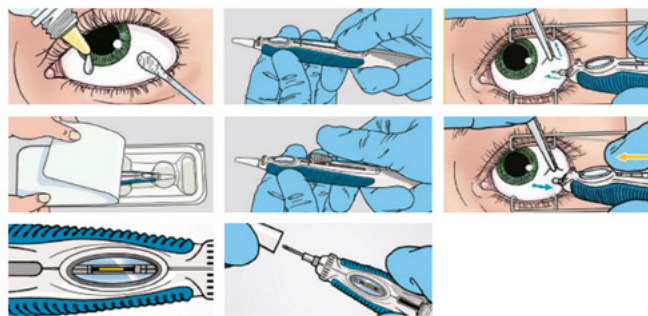
**Interventions:** Après la phase de rodage, les yeux de l'étude qui présentaient un OMD persistant et qui étaient par ailleurs admissibles ont été assignés au hasard pour recevoir 700  $\mu$ g de dexaméthasone (groupe combinaison, 65 yeux) ou un traitement fictif (groupe ranibizumab, 64 yeux) en plus de la poursuite du ranibizumab 0,3 mg dans les deux bras de traitement aussi souvent que toutes les 4 semaines sur la base d'un protocole de retraitement structuré.

**Principaux résultats et mesures:** Le principal résultat était la modification de l'acuité visuelle moyenne par lettre à 24 semaines, mesurée par l'étude électronique Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (E-ETDRS). Le principal résultat secondaire était la modification de l'épaisseur moyenne du sous-champ central, mesurée par tomographie par cohérence optique.



**Résultats:** Sur les 116 patients randomisés, l'âge médian était de 65 ans (intervalle interquartile [IQR], 58-71 ans); 50,9% étaient des femmes et 60,3% étaient blancs. L'amélioration moyenne (ET) de l'acuité visuelle par rapport à la randomisation était de 2,7 (9,8) lettres dans le groupe de l'association et de 3,0 (7,1) lettres dans le groupe du ranibizumab, avec une différence ajustée entre les groupes de traitement (association moins ranibizumab) de -0,5 lettre (IC 95%, -3,6 à 2,5; P bilatéral = 0,73). La variation moyenne (ET) de l'épaisseur du sous-champ central dans le groupe association était de -110 (86)  $\mu\text{m}$ , contre -62 (97)  $\mu\text{m}$  pour le groupe ranibizumab (différence ajustée, -52; IC 95%, -82 à -22; P bilatéral < 0,001). Dix-neuf yeux (29%) du groupe combiné ont connu une augmentation de la pression intraoculaire ou ont amorcé un traitement par collyre antihypertenseur, contre 0 dans le groupe ranibizumab (P bilatéral < 0,001).

**Conclusions et pertinence:** Bien que son utilisation soit plus susceptible de réduire l'épaisseur de la rétine et d'augmenter la pression intraoculaire, l'ajout de dexaméthasone intravitréenne à un traitement continu au ranibizumab n'améliore pas plus l'acuité visuelle à 24 semaines que le traitement continu au ranibizumab seul chez les yeux présentant un OMD persistant après un traitement anti-VEGF. Enregistrement de l'essai: clinicaltrials.gov Identifier: NCT01945866.



Micro-implant de fluocinolone acétonide 0,19 mg

### Niveaux aqueux d'acétonide de fluocinolone après l'administration d'inserts d'acétonide de fluocinolone ou d'implants d'acétonide de fluocinolone

**Objectif:** Comparer les niveaux aqueux d'acétonide de fluocinolone (FAC) après l'administration d'inserts de FAC ou d'implants de FAC (Retisert; Bausch & Lomb, Rochester, NY)<sup>20</sup>.

**Conception:** Comparaison de la pharmacocinétique de 2 essais cliniques prospectifs et interventionnels.

**Participants:** Trente-sept patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD) (étude FAMOUS [Fluocinolone Acetonide in Human Aqueous], C-01-06-002) et 7 patients atteints d'uvéite (NA-00019318).

**Méthodes:** Le FAC aqueux a été mesuré après l'administration d'implants de FAC ou d'inserts de 0,2  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (faible dose, ILUVIEN; Alimera Sciences inc., Alpharetta, GA) ou de 0,5  $\mu\text{g}/\text{jour}$  (forte dose) de FAC.

**Principaux critères d'évaluation:** Le principal critère d'évaluation était les niveaux aqueux de FAC.

**Résultats:** Un mois après l'administration, pour les sujets ayant reçu 1 traitement, les niveaux aqueux moyens de FAC étaient de 2,17 (faible dose) et 3,03 ng/ml (forte dose) pour les inserts FAC et de 6,12 ng/ml pour les implants FAC, avec des niveaux maximums de 3,83, 6,66 et 13,50 ng/ml, respectivement. À 3 mois, les niveaux moyens de FAC étaient respectivement de 1,76, 2,15 et 6,12 ng/ml. Entre 6 et 36 mois après les inserts à faible dose, les niveaux aqueux de FAC étaient remarquablement stables, allant de 1,18 à 0,45 ng/ml. Après des inserts à forte dose, les niveaux moyens de FAC étaient stables entre 6 et 24 mois, allant de 1,50 à 0,84 ng/ml, puis diminuant à 0,35 ng/ml à 30 mois et à 0,15 ng/ml à 36 mois. Dans les yeux contenant un implant, les niveaux moyens de FAC sont restés >6 ng/ml jusqu'à 15 mois, le dernier point temporel avec des mesures d'au moins 6 yeux.

**Conclusions:** Les inserts FAC à faible et à forte dose fournissent tous deux une libération stable à long terme de FAC avec des niveaux de pointe comparables dans l'humeur aqueuse: légèrement >2 ng/ml pendant environ 3 mois, suivis de niveaux stables entre 1,0 et 0,5 ng/ml jusqu'à 36 mois pour les inserts à faible dose contre des niveaux entre 1,5 et 1,1 ng/ml jusqu'à 24 mois pour les inserts à forte dose. Les niveaux aqueux à l'état stable après les implants de FAC étaient >6 ng/ml.



### Micro-implant de fluocinolone acétonide 0,19 mg

ILUVIEN® (Alimera Sciences, inc., Géorgie, États-Unis) est un micro-implant intravitréen injectable, à libération prolongée de FAC à faible dose. Il est constitué d'un matériau inerte non biodégradable à base de polyamide, fréquemment utilisé pour la fabrication de certains implants intraoculaires. Le micro-implant mesure 3,5 mm de longueur et 0,37 mm de diamètre, ce qui fait d'ILUVIEN® le plus petit implant stéroïdien disponible à ce jour<sup>19</sup>.

**Technique d'injection:** Une fois installé, l'opérateur vérifie la présence de l'implant dans l'applicateur préchargé par la fenêtre de visualisation. Le capuchon est ensuite retiré avec vérification du bon état de l'aiguille. La procédure est réalisée en deux étapes. Avant toute injection, on appuie sur le piston jusqu'à la butée. Après avoir déplacé la conjonctive, on introduit l'aiguille à 4 mm du limbe, dans le quadrant temporal inférieur, perpendiculairement à la sclère sans tunneliser. L'implant est alors poussé en faisant glisser le bouton-poussoir jusqu'à la butée. La position est maintenue environ 5 secondes avant de retirer l'aiguille, car contrairement à l'implant d'Ozurdex® qui est propulsé, l'implant d'Iluvien® est lui poussé<sup>19</sup>.

Ces résultats apportent de nouveaux éléments qui facilitent l'interprétation des essais d'efficacité et indiquent qu'il existe un effet dose pour l'hypertension oculaire induite par les stéroïdes. Chez les patients sensibles, des niveaux aqueux prolongés de FAc >1 ng/ml augmentaient modérément le risque de glaucome et des niveaux >6 ng/ml présentaient une augmentation marquée du risque.

### **Les inserts vitréens à libération prolongée d'acétonide de fluocinolone sont bénéfiques pendant au moins 3 ans chez les patients souffrant d'un œdème maculaire diabétique**

**Objectif :** Évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme des inserts intravitréens libérant 0,2 µg/j (faible dose) ou 0,5 µg/j (forte dose) d'acétonide de fluocinolone (FAc) chez les patients atteints d'œdème maculaire diabétique (OMD)<sup>21</sup>.

**Conception :** Deux essais cliniques multicentriques randomisés, contrôlés par injection simulée, à double insu.

**Participants :** Les sujets présentant un DME persistant malgré ≥1 traitement laser maculaire ont été randomisés 1:2:2 en injection simulée (n = 185), en insert à faible dose (n = 375) ou en insert à forte dose (n = 393).

**Méthodes :** Les sujets ont reçu le médicament à l'étude ou l'injection simulée et après 6 semaines, ils étaient admissibles à un laser de secours. Sur la base des critères de retraitement, des injections supplémentaires du médicament à l'étude ou des injections simulées pouvaient être effectuées après 1 an.

**Principaux critères d'évaluation :** Pourcentage de patients présentant une amélioration de ≥15 lettres par rapport à la ligne de base. Les résultats secondaires comprenaient d'autres paramètres de la fonction visuelle et l'épaisseur de la fovéa.

**Résultats :** Au mois 36, le pourcentage de patients ayant gagné ≥15 en score de lettres en utilisant la méthode de la dernière observation reportée était de 28,7% (faible dose) et 27,8% (forte dose) dans les groupes d'inserts FAc contre 18,9% (P = 0,018) dans le groupe placebo, et en ne considérant que les patients toujours dans l'essai au mois 36, il était de 33,0% (faible dose) et 31,9% (forte dose) contre 21,4% dans le groupe placebo (P = 0,030). Une analyse de sous-groupe planifiée à l'avance a démontré un doublement du bénéfice par rapport aux injections simulées chez les patients ayant déclaré une durée d'OMD ≥3 ans au départ; le pourcentage de ceux qui ont gagné ≥15 en score de lettres au mois 36 était de 34,0% (faible dose; P < 0,001) ou 28,8% (forte dose; P = 0,002) contre 13,4% (simulation). Une amélioration ≥2 échelons de l'échelle de rétinopathie de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study est survenue chez 13,7% (faible dose) et 10,1% (forte dose), contre 8,9% dans le groupe placebo. Presque tous les patients phaqes des groupes ayant reçu un insert FAc ont développé une cataracte, mais leur bénéfice visuel après une chirurgie de la cataracte était similaire à celui des patients pseudophaques. L'incidence de la chirurgie incisionnelle du glaucome au mois 36 était de 4,8% dans le groupe à faible dose et de 8,1% dans le groupe à forte dose.

**Conclusions :** Chez les patients atteints d'OMD, les inserts FAc apportent un bénéfice visuel substantiel jusqu'à 3 ans et constitueraient un complément précieux aux options disponibles pour les patients atteints d'OMD.

## **L'essai clinique PALADIN**

Identifiant [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02424019): NCT02424019

Phase 4 Signaux de la PIO associés à l'ILUVIEN® (PALADIN)<sup>22</sup>

**Résumé :** Cette étude évaluera l'innocuité chez les patients traités par ILUVIEN, en se concentrant principalement sur la PIO.

**Description détaillée :** Les objectifs spécifiques comprennent l'étude des données relatives à la pression intraoculaire (PIO) chez les patients qui ont reçu de l'ILUVIEN et la façon dont elles sont liées aux expériences des patients à la suite d'un traitement antérieur avec un corticostéroïde qui n'a pas entraîné d'élévation cliniquement significative de la PIO.

### **153 participants**

**Titre officiel :** Étude d'innocuité de phase 4 sur les signaux de la PIO chez les patients traités par ILUVIEN® (implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone) 0,19 mg

**Date réelle de début de l'étude :** 6 mai 2015

**Date réelle de fin de l'étude primaire :** 29 juillet 2020

**Date réelle de fin de l'étude :** 31 juillet 2020

### **Sécurité et efficacité sur trois ans de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone de 0,19 mg dans l'œdème maculaire diabétique : l'étude PALADIN**

**Objectif :** Évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'implant intravitréen d'acétonide de fluocinolone (FAc) de 0,19 mg (Iluvien; Alimera Sciences, inc.) chez des patients souffrant d'un œdème maculaire diabétique (OMD)<sup>23</sup>.

**Conception :** Étude observationnelle ouverte, non randomisée, de phase 4, d'une durée de trois ans.

**Participants :** Patients atteints d'OMD ayant déjà reçu un traitement aux corticostéroïdes sans augmentation cliniquement significative de la pression intraoculaire (PIO; tous les yeux, n = 202 yeux de 159 patients; après 36 mois, n = 94 yeux).

**Méthodes :** Étude prospective et observationnelle dans laquelle les patients ont reçu un implant intravitréen de FAc de 0,19 mg au début de l'étude et ont ensuite été observés pour des résultats liés à l'innocuité, à la vision, à l'anatomie et à la charge de traitement pendant 36 mois.



**Principales mesures des résultats:** Les résultats primaires d'innocuité comprenaient les changements de la PIO et les interventions pour gérer les élévations de la PIO. Les résultats secondaires comprenaient les changements de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), de l'épaisseur du sous-champ central (CST) et de la fréquence du traitement d'appoint de l'OMD.


**Résultats:** 36 mois après l'implantation de FAc, les yeux de l'étude présentaient un changement moyen de CST de  $-60,69 \mu\text{m}$  ( $P < 0,0001$ ) et un changement moyen de BCVA de  $+3,61$  lettres ( $P = 0,0222$ ) par rapport à la ligne de base. La fréquence médiane globale des traitements est passée de 3,4 traitements/an dans les 36 mois précédant l'implantation de FAc à 1 traitement/an dans les 36 mois suivant l'implantation de FAc, soit une réduction de la charge de traitement de 70,5%. De plus, dans le groupe qui a terminé les 36 mois de traitement ( $n = 94$  yeux), 25,53% des yeux sont restés sans traitement de sauvetage jusqu'à 36 mois.

La PIO moyenne est restée stable tout au long de l'étude, et des augmentations de la PIO de plus de 30 mm Hg sont survenues dans 10,89% des yeux. Les interventions liées à la pression intraoculaire étaient peu fréquentes, avec un taux de chirurgie de 2,97%, dont 1,49% attribuable à l'utilisation de stéroïdes (par rapport aux chirurgies attribuables principalement au glaucome néovasculaire).

De plus, une réponse de la PIO  $< 25$  mmHg après le test aux stéroïdes a permis de prédire que 96,92% des yeux auraient un résultat similaire à l'implantation de 0,19 mg de FAc lors de la dernière visite. Les augmentations de la pression intraoculaire qui se sont produites étaient gérables avec des traitements standards ( $n = 202$  yeux).

**Conclusions:** Chez les patients atteints d'OMD, l'implant FAc de 0,19 mg a permis d'améliorer les résultats visuels et de réduire la charge de traitement par rapport aux traitements précédents, tout en conservant un profil d'innocuité favorable.

## Conclusion

- La stéroïdothérapie peut être une alternative pour les patients qui ne répondent pas ou insuffisamment aux agents anti-VEGF.
- Elle agit en ciblant plusieurs facteurs de la cascade inflammatoire.
- C'est une option pour les patients qui ont besoin d'une plus longue durée entre les traitements, ce qui est pratique.
- Cependant, il existe des effets secondaires potentiels, tels que la cataracte et une PIO élevée. 

.....

## RÉFÉRENCES

1. Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and Its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):225-230. doi: 10.1159/000502779. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31554001.
2. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010 Jun;117(6):1064-77.e35.
3. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology.* 2015 Feb;122(2):375-81.
4. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology.* 2010;117(6):1078-86.e2.
5. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al.; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):615-25.
6. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al.; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012 Apr;119(4):789-801.
7. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015 Oct;122(10):2044-52.
8. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016 Jun;123(6):1351-9.
9. Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin MA. Practical Lessons from Protocol I for the Management of Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol.* 2017;60:91-108. doi: 10.1159/000459692. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28427069.
10. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):1904-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24907062.
11. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, Bloom S, Brown DM, Busquets M, Ciulla T, Feiner L, Sabates N, Billman K, Kapik B, Green K, Kane FE; FAMOUS Study Group. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. *Ophthalmology.* 2013 Mar;120(3):583-587. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.014. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23218184.
12. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Ciulla T, Boyer D, Holz FG, Tolentino M, Gupta A, Duarte L, Madreperla S, Gonder J, Kapik B, Billman K, Kane FE; FAME Study Group. Long-term benefit of sustained-delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011 Apr;118(4):626-635.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.028. PMID: 21459216.

13. Nehmé A, Lobenhofer EK, Stamer WD, Edelman JL. Glucocorticoids with different chemical structures but similar glucocorticoid receptor potency regulate subsets of common and unique genes in human trabecular meshwork cells. *BMC Med Genomics*. 2009 Sep 10;2:58. doi: 10.1186/1755-8794-2-58. PMID: 19744340; PMCID: PMC2749862.
14. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1904-14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24907062.
15. Comet A, Gascon P, Ramtohl P, Donnadiou B, Denis D, Matonti F. INVICTUS: Intravitreal anti-VEGF and dexamethasone implant comparison for the treatment of diabetic macular edema: A 12 months follow-up study. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Mar;31(2):754-758. doi: 10.1177/1120672120930603. Epub 2020 Jun 8. Erratum in: *Eur J Ophthalmol*. 2020 Jul 8;1120672120942974. PMID: 32507032.
16. <https://retinatoday.com/articles/2019-may-june/update-on-drcr-retina-network-protocols>
17. Maturi RK, Glassman AR, Liu D, Beck RW, Bhavsar AR, Bressler NM, Jampol LM, Melia M, Punjabi OS, Salehi-Had H, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Jan 1;136(1):29-38. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914. PMID: 29127949; PMCID: PMC5833605.
18. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0181551214003702>
19. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03275152/document>
20. Campochiaro PA, Nguyen QD, Hafiz G, Bloom S, Brown DM, Busquets M, Ciulla T, Feiner L, Sabates N, Billman K, Kapik B, Green K, Kane FE; FAMOUS Study Group. Aqueous levels of fluocinolone acetonide after administration of fluocinolone acetonide inserts or fluocinolone acetonide implants. *Ophthalmology*. 2013 Mar;120(3):583-587. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.014. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23218184.
21. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubrane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2125-32. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.030. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22727177.
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02424019>
23. Singer MA, Sheth V, Mansour SE, Coughlin B, Gonzalez VH. Three-Year Safety and Efficacy of the 0.19-mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema: The PALADIN Study. *Ophthalmology*. 2022 Jun;129(6):605-613. doi: 10.1016/j.ophtha.2022.01.015. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063472.

L'Association canadienne des optométristes lance son programme unique de formation et de certification en matière d'assistance optométrique **À LA DEMANDE**



## OUVERTURE DES INSCRIPTIONS LE 20 MARS

EN  
FRANÇAIS

**Le programme d'Assistant.e optométrique certifié.e canadien.ne (AOCC), reconnu à l'échelle du pays, est maintenant disponible en français! Il est offert exclusivement aux employé.e.s des membres de l'ACO.**

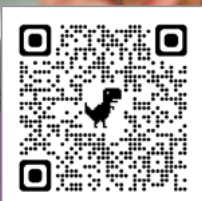
Les AO améliorent la qualité des soins que vous fournissez à vos patients et patientes.

Inscription  
en tout  
temps

Progression  
à votre rythme  
(sur 24 mois)

9 modules  
interactifs,  
un atelier de  
compétences  
pratiques et un  
examen final

C'est un  
avantage pour  
vous, pour vos  
patients et pour  
votre cabinet !



[opto.ca/fr/aocc](http://opto.ca/fr/aocc)



613-235-7924  
888-263-4676



[cco@opto.ca](mailto:cco@opto.ca)