



HAL
open science

Consensus d'experts français sur les critères de choix d'un traitement de 1(re) intention dans la DMLA néovasculaire et importance du ratio bénéfique/risque à long terme

A. Couturier, L. Kodjikian, S. Baillif, J. B. Conart, C. Dot, Marie-Noelle Delyfer, F. Matonti, V. Caillaux, E. Bousquet, A. Robinet, et al.

► To cite this version:

A. Couturier, L. Kodjikian, S. Baillif, J. B. Conart, C. Dot, et al.. Consensus d'experts français sur les critères de choix d'un traitement de 1(re) intention dans la DMLA néovasculaire et importance du ratio bénéfique/risque à long terme. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2021, 10.1016/j.jfo.2021.01.001 . hal-03287252

HAL Id: hal-03287252

<https://hal.science/hal-03287252>

Submitted on 16 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Consensus d'experts français sur les critères de choix d'un traitement de
1^e intention dans la DMLA néovasculaire et importance du ratio
bénéfice/risque à long terme

*Treatment of exudative age-related macular degeneration: Consensus of
French experts for first-line treatment selection and the importance of
long-term risk/benefit ratio*

Dr Aude Couturier, Pr Laurent Kodjikian, Pr Stéphanie Baillif, Dr Jean-Baptiste
Conart, Pr Corinne Dot, Pr Marie-Noëlle Delyfer, Pr Frédéric Matonti, Dr Violaine
Caillaux, Dr Elodie Bousquet, Dr Anne Robinet, Dr Hélène Massé, Dr Joel Uzzan, Dr
Sarah Mrejen, Dr Oudy Semoun*

¹Université de Paris, Service d'Ophtalmologie, Assistance Publique Hôpitaux de
Paris, Hôpital Lariboisière, Paris, France

²Service d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Croix-Rousse, Hospices Civils de
Lyon, Université Lyon I, Lyon, France ; CNRS UMR 5510 Mateis, Villeurbanne,
France.

³Service d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Pasteur 2, Nice, France ; Université
Côte d'Azur, Nice, France

⁴Service d'Ophtalmologie, CHRU Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France ; Institut de
la Vision, INSERM, UMR_S 968, CNRS, Sorbonne Université, Paris, France.

⁵Service d'Ophtalmologie, Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, 69003
Lyon, France. Ecole du Val de Grâce, Paris, France.

⁶Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux,
France ; Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research
Centre, team LEHA, UMR 1219, 33000 Bordeaux, France.

⁷Centre Monticelli Paradis, 433 bis rue Paradis, 13008 Marseille, France ; Aix
Marseille Univ, CNRS, INT, Inst Neurosci Timone, Marseille, France

⁸Centre Explore Vision Paris, Rueil Malmaison, France ; Service d'Ophtalmologie,
Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Lariboisière, Paris, France

⁹OphtalmoPôle de Paris, Hôpital Cochin, Assistance Publique Hôpitaux de Paris,
Université de Paris, Paris, France

¹⁰Centre ophtalmologique Ophtasiam, Brest, France ; Clinique Pasteur-Lanrose,
Brest, France

¹¹Service d'ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes,
France

¹²Clinique Mathilde, Rouen, France.

¹³Centre d'Imagerie et de Laser, Paris, France.

¹⁴Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France ; Centre
Ophtalmologique du Panthéon, Paris, France

***AUTEUR CORRESPONDANT** : Dr Oudy Semoun

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Intercommunal de Créteil,
Université Paris Est Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France
oudy.semoun@hotmail.com

Tél : 01 45 17 52 22

Fax : 01 45 17 52 27

TITRE COURT : Critères de choix d'un traitement de 1^{er} intention dans la DMLA :
consensus d'experts français.

RESUME EN FRANÇAIS

Le choix d'un traitement de 1^{ère} intention pour optimiser les résultats à long terme est un enjeu majeur de la prise en charge des patients atteints de DMLA néovasculaire. Dans un contexte actuel de molécules en développement est apparue la nécessité d'identifier les critères indispensables à prendre en compte lors de la mise en place d'un traitement chez un patient naïf atteint de DMLA néovasculaire afin de garantir un rapport bénéfice/risque optimal à long terme. Cet article propose un consensus établi selon la méthodologie de type Delphi (en intégrant une gradation dans les consensus en fonction de l'analyse du taux de convergence des réponses) qui pourrait constituer une aide pour les ophtalmologistes pour l'initiation et le suivi du traitement des patients atteints de DMLA néovasculaire. Quatorze questions ont été soumises à un panel de 93 experts rétiniologues français. Treize questions (93%) ont obtenu un consensus (≥ 50 % de réponses consensuelles). Les experts recommandent ainsi de prendre en compte en priorité l'efficacité et la rapidité d'action respectives des molécules, leur sécurité d'utilisation ainsi que leur capacité d'espacement des injections. Le critère d'efficacité attendu en priorité d'une molécule est la combinaison de l'amélioration de l'acuité visuelle et de l'assèchement des fluides. En matière de sécurité d'utilisation, les experts recommandent une surveillance supplémentaire pour les molécules actuellement en développement, et ce à toutes les visites programmées, visant à détecter précocement d'éventuels effets indésirables tels que l'inflammation intraoculaire et accordent une place importante au conditionnement de la molécule. La capacité d'espacement des injections est importante à prendre en compte et il est recommandé d'atteindre un intervalle maximal compris entre 12 et 16 semaines. La stabilité de l'intervalle maximal atteint par les patients est également un critère de choix important.

MOTS-CLES

Dégénérescence maculaire liée à l'âge, Delphi, consensus, première intention, critères de choix, traitement, efficacité, tolérance, espacement, intervalle.

SUMMARY

Choosing a first-line treatment to optimize long-term outcomes is a major challenge for treating patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD). The development of several new molecules makes it critical to identify the relevant factors to consider so as to provide an optimal risk-benefit ratio when initiating a treatment in naïve patients with neovascular AMD. This paper proposes a consensus established with the Delphi method (which includes a gradation in a consensus based on an analysis of the convergence rate of answers) to provide criteria that guide the ophthalmologist's decision for treatment initiation and follow-up in neovascular AMD patients. Fourteen questions were submitted to 93 French retina experts. Thirteen (93%) of the questions reached a consensus ($\geq 50\%$ of answers consensual). The criteria recommended to take into account were both efficacy and onset of action of the molecules, their safety, and the ability to decrease injection frequency. The primary criterion of expected efficacy of a molecule is a combination of the gain in visual acuity and resorption of retinal fluid. With regard to safety, experts recommend tighter follow-up for molecules currently in development, and at every scheduled visit, patients should be screened to identify early any potential adverse effects such as intraocular inflammation, retinal vasculitis or vascular occlusion. Experts also emphasize the importance of the packaging of the biological, with a preference toward prefilled syringes. Injection frequency is a key factor, and the authors recommended aiming for a maximal injection interval of 12 to 16 weeks. The stability

of that maximum interval is also an important factor to consider in treatment selection.

KEY-WORDS

Age-related macular degeneration, Delphi, consensus, first-line, treatment selection, treatment, efficacy, safety, extend, interval

INTRODUCTION

En 2020, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) affecte 200 millions de patients au niveau mondial (1). Elle est responsable de 8,7 % des cas de cécité dans le monde et de 50 à 60 % des nouveaux cas de cécité chaque année (2). Sa prévalence pourrait atteindre 300 millions de personnes en 2040 (1). L'âge est le principal facteur de risque, l'incidence de la DMLA sur 5 ans augmentant de 60 % à chaque génération (1). La DMLA néovasculaire (3) serait la forme la plus fréquente (ratio 56 % de formes néovasculaires / 44 % de formes atrophiques). (4) L'impact sur la vie quotidienne est important pour les patients : la perte de la vision centrale liée à la DMLA entraîne l'impossibilité d'effectuer certaines tâches de la vie quotidienne telles que la lecture ou la conduite et multiplie par un facteur 3 à 13 le risque de dépendance. (5) Les conséquences sur la qualité de vie sont également bien établies. (6) L'arrivée des inhibiteurs de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) a cependant permis de réduire l'incidence de la cécité légale liée à la DMLA néovasculaire. (1,7) Les ophtalmologistes disposent désormais d'un certain recul sur les anti-VEGF et leur utilisation avec, depuis le milieu des années 2000, une évolution constante des protocoles de traitement pour alléger le fardeau de la prise en charge sans compromettre sur l'efficacité des traitements. Cette évolution a conduit vers l'avènement des régimes proactifs dans la DMLA néovasculaire, avec notamment le *treat-and-extend* (T&E) dont l'objectif est d'anticiper la récurrence, faciliter l'organisation et permettre l'absence de « verdict » de l'injection pour le patient car il est injecté à chaque visite.(8) Aujourd'hui, le paysage thérapeutique est modifié avec l'arrivée de nouvelles molécules et de nouveaux protocoles de traitements. Face à cet élargissement de l'arsenal thérapeutique, comment choisir un traitement en 1^{ère} intention ? Pour tenter d'y répondre, un consensus a été établi selon la méthodologie de type Delphi. Cette méthode d'élaboration de consensus permet d'obtenir un avis

final unique et convergent d'un groupe d'experts du domaine étudié, et d'en évaluer le degré de convergence, en interrogeant ces derniers sur la base d'un questionnaire, auto-administré et anonyme, de manière itérative et interactive (9). Ce consensus a permis de s'accorder sur la combinaison de critères importants pour le choix d'un traitement anti-VEGF chez un patient naïf diagnostiqué d'une DMLA néovasculaire. L'application de ces critères de choix thérapeutique dans la pratique doit permettre d'offrir aux patients le meilleur ratio bénéfice/risque à court et à long terme, un retour à l'autonomie et une meilleure qualité de vie.

METHODOLOGIE

Le consensus d'experts a été élaboré selon une méthodologie de type Delphi comprenant 2 tours de cotation (figure 2). Le panel d'experts était composé de 105 ophtalmologistes rétiniologues ayant une expertise dans la prise en charge des patients atteints de DMLA néovasculaire. Au cours de la phase préparatoire, le comité scientifique de pilotage a identifié les questions à poser concernant les critères indispensables à prendre en compte lors de la mise en place d'un traitement par anti-VEGF chez un patient naïf atteint de DMLA néovasculaire (en conditions sanitaires « normales » hors COVID-19) et pour lesquelles la littérature ne permettait pas de guider la pratique clinique de manière unique. Les questions ainsi identifiées ont été soumises au panel de 105 experts rétiniologues (sélectionnés sur la base de leur activité clinique en rétine médicale) lors d'un premier tour de cotation du 18 au 25 mai 2020, dont le résultat a été soumis au comité de pilotage du projet. Les experts répondaient en ligne de manière anonyme. Pour certaines questions, il s'agissait d'établir des priorités sur un ensemble de critères proposés à prendre en compte en priorité pour chacune (les annexes 1 et 2 reprennent l'ensemble des

questions posées aux participants et des propositions de réponse). Les critères qui ne sont pas classés aux rangs 1, 2 ou 3 restent néanmoins des paramètres à évaluer pour l'initiation d'un traitement anti-VEGF chez un patient naïf atteint de DMLA néovasculaire. L'analyse des réponses pour l'obtention du consensus et le degré de consensus a reposé sur le pourcentage de réponses convergentes (10–12) : le consensus était arbitrairement qualifié de « fort » si 80 à 100 % des répondants s'accordaient sur une proposition donnée, de « modéré » entre 60 et 79,9 %, de « faible » entre 50 et 59,9 % et on estimait qu'il existait une absence de consensus si la proportion s'établissait entre 0 à 49,9 %. Dans un second tour de cotation proposé du 5 au 15 juin 2020, les questions pour lesquelles un consensus n'était pas atteint étaient à nouveau présentées au panel d'experts au sein d'un nouveau questionnaire en ligne. Les résultats obtenus lors du premier tour de cotation étaient précisés dans les questions et les experts du panel ayant voté au premier tour de cotation étaient invités à préciser la motivation de leur réponse selon qu'ils conservaient leur choix du premier tour ou non. Les résultats des 2 tours de cotation ont été analysés, puis présentés et discutés lors de 8 boards régionaux, tenus entre le 30 juin et le 9 juillet 2020, réunissant les rétinaologues ayant reçu le questionnaire.

RESULTATS ET DISCUSSION

Quatorze questions ont été rédigées par le comité scientifique et soumises au vote des experts lors du premier tour de cotation. Sur les 105 experts du panel, 94 ont répondu lors de ce premier tour de cotation. Les résultats des votes sont indiqués dans l'annexe 1. Huit questions présentaient des résultats consensuels ($\geq 50\%$). Six questions présentaient des réponses non consensuelles et ont été soumises à nouveau au vote lors d'un second tour de cotation. Pour ce second tour, en accord

avec la méthodologie Delphi et le comité de pilotage scientifique, il a été convenu de supprimer les propositions de réponses ayant eu < 10% de votes au 1^{er} tour pour simplifier la question posée. De même, certaines propositions ont été reformulées pour plus de clarté. Quatre-vingt-treize experts du panel ont répondu au second questionnaire, et 88 d'entre eux avaient participé au premier tour de cotation. A l'issue du second tour de cotation, seule une question demeurait en partie non consensuelle. Les réponses aux questions du second tour de cotation sont indiquées dans l'annexe 2.

Préambule

Les experts ont tout d'abord recommandé que le choix d'un traitement par anti-VEGF pour un patient naïf atteint de DMLA néovasculaire puisse prendre en compte 3 critères majeurs et prioritaires : l'efficacité et la rapidité d'action (92 %, consensus fort), la sécurité d'utilisation (61 %, consensus modéré) et enfin la durabilité et les possibilités d'extension (65 %, consensus modéré).

Efficacité et rapidité d'action

Le critère d'efficacité attendu en priorité d'une molécule anti-VEGF est la recherche d'une efficacité combinée sur les paramètres fonctionnels (amélioration de l'acuité visuelle) et anatomiques (assèchement des fluides) (74,5 %, consensus modéré).

En termes d'évaluation de l'efficacité fonctionnelle du traitement anti-VEGF, les experts recommandent d'évaluer et de prendre en compte en priorité le gain moyen d'acuité visuelle mesuré (91 %, consensus fort) et l'acuité visuelle atteinte de près ou de loin (50 %, consensus faible). L'amélioration ressentie par le patient et

l'amélioration de son autonomie ont suscité des discussions mais n'ont pas abouti à un consensus. On retrouve le gain d'acuité visuelle parmi les critères d'évaluation des études de vraie vie évaluant l'efficacité et la sécurité d'utilisation des traitements anti-VEGF : études RAINBOW (13,14) pour l'aflibercept (gain moyen de + 5 lettres après 1 an de traitement), études TWIN (15) (gain moyen de +4,3 lettres après 1 an de traitement) et LUMINOUS (16) pour le ranibizumab (gain moyen de + 3,1 lettres après 1 an de traitement). Les experts soulignent que l'amélioration de l'acuité visuelle de près est un élément capital pour améliorer la qualité de vie et l'autonomie du patient. Une étude menée chez 30 patients atteints de DMLA néovasculaire montrait qu'après 3 mois de traitement par anti-VEGF l'acuité visuelle de près était améliorée de 33 %, la vitesse de lecture de 44 % et la qualité de vie liée aux activités nécessitant une bonne vision de près de 29 %. (17)

En termes d'évaluation de l'efficacité anatomique du traitement anti-VEGF, les experts recommandent d'évaluer et de prendre en compte en priorité les critères selon le classement suivant : diminution du fluide intrarétinien (89 %, consensus fort), puis diminution du fluide sous-rétinien (78 %, consensus modéré) et diminution du gris sous-rétinien (63 %, consensus modéré). Les experts soulignent l'importance du gris sous-rétinien (également nommé décollement sous-rétinien (DSR) gris, ou *subretinal hyperreflective material* (SHRM) en anglais) comme signe d'activité de la maladie, mais indiquent que c'est un critère qui reste méconnu, ce qui entraîne une identification et un suivi moins efficaces. Les différents types de fluides ont été décrits (18–23) et sont illustrés dans la figure 1. Dans les analyses post hoc de l'étude VIEW (24) (à l'inclusion, à la semaine 4, 12, 24 et 52) et de CATT (21) (à l'inclusion, à l'année 1, 2 et 5), la présence de fluide intrarétinien résiduel (fovolaire

ou non fovéolaire) était associée à un gain d'acuité visuelle moins élevé qu'en l'absence de fluide intrarétinien, alors que la présence de fluide sous-rétinien fovéolaire lors d'un traitement bien conduit ne semblait pas influencer négativement l'acuité visuelle tout au long du suivi sous traitement anti-VEGF. Il semblerait également qu'un assèchement plus important du fluide sous-rétinien ne soit pas corrélé à un meilleur gain d'acuité visuelle, d'après les données des études HAWK et HARRIER menées sur le brolucizumab et l'aflibercept (2 ans de suivi) (25) et les données de l'étude FLUID menée sur le ranibizumab (26). Cependant, ce lien entre la localisation du fluide et les résultats fonctionnels ne peut être interprété comme une relation de causalité car ceux-ci sont étroitement liés au type de néovaisseau choroïdien. En effet, la présence de fluide sous-rétinien semble plus souvent associée à des néovaisseaux de type 1 (sous-épithéliaux), qui sont eux-mêmes associés à un moindre risque d'évolution vers l'atrophie et à un meilleur pronostic visuel final.(27,28) A l'inverse, les néovaisseaux de type 2 néovaisseaux (pré-épithéliaux) et de type 3 (anastomoses chorio-rétiniennes) sont plus souvent associés à une présence de fluide intrarétinien et présentent un risque d'évolution vers l'atrophie ou la fibrose plus important. Le pronostic fonctionnel n'est donc pas simplement lié à la localisation du fluide rétinien mais également au type de néovaisseau choroïdien associé. (27,28)

Concernant la tolérance des fluides résiduels, les experts recommandent d'essayer d'assécher tous les fluides durant la première année de traitement. Cependant, chez un patient présentant une acuité visuelle satisfaisante, il est possible de tolérer le fluide sous l'épithélium pigmentaire après la phase d'induction (52 %, consensus faible). Après un an d'un traitement, si l'acuité visuelle est stable et le traitement bien

conduit, les experts s'accordent pour tolérer le fluide sous l'épithélium pigmentaire (70 %, consensus modéré) et le fluide sous-rétinien (72 %, consensus modéré). Les experts précisent qu'il faut essayer d'éradiquer systématiquement tout type de fluides mais qu'en cas de fluide sous-rétinien persistant malgré un traitement intensif bien conduit, celui-ci peut être toléré si l'acuité visuelle et la quantité de ce fluide sont stables. Cependant, il n'existe pas actuellement de recommandation visant à déterminer une quantité précise de fluide qui orienterait l'ajustement de l'intervalle de réinjection. Dans l'étude FLUID (26), les résultats fonctionnels lors d'un traitement par ranibizumab administré selon le régime T&E étaient comparables entre une gestion « *intensive* » avec résolution complète du fluide intrarétinien et sous-rétinien et une gestion « *relaxed* » permettant la tolérance du fluide sous-rétinien (seul le fluide sous-rétinien > 200 µm au centre de la fovéa était considéré comme un critère de retraitement). Une tolérance vis-à-vis du fluide sous-rétinien ne semblait pas délétère pour l'efficacité fonctionnelle chez des patients présentant une persistance de ce fluide malgré des injections mensuelles, cependant les experts précisent que l'étude FLUID présente plusieurs limitations et invitent à nuancer ces résultats notamment selon le type de patients et leurs réponses à la phase d'induction. La valeur seuil de tolérance de fluide sous-rétinien pour le critère de réinjection était de 200 µm dans l'étude. Des seuils différents ont été utilisés dans d'autres publications : dans l'étude ARIES, une quantité de fluide sous-rétinien >50 µm était l'un des critères d'ajustement du *Treat-and-Extend* (T&E) avec aflibercept (29). Dans cette étude, la variation moyenne de la MAVC (lettres ETDRS) par rapport à l'inclusion dans le bras T&E d'emblée était de + 6,8 à 1 an et + 4,3 à 2 ans (30). Face à ces données, les experts proposent de prendre en compte davantage la cinétique et l'évolution du fluide sous-rétinien et d'envisager un maintien de l'intervalle de

réinjection uniquement en cas de fluide sous-rétinien résiduel stable ou en diminution par rapport à la dernière visite lorsqu'il persiste malgré un traitement bien conduit et en particulier lorsqu'il épargne la région fovéale. Ce processus d'ajustement avait été utilisé dans l'étude ALTAIR avec aflibercept en régime T&E où était retrouvé un gain d'acuité visuelle (variation moyenne de la MAVC par rapport à l'inclusion, lettres ETDRS) de + 9,0 à un an et + 7,6 à deux ans en cas d'ajustement toutes les 2 semaines, et de + 8,4 à un an et + 6,1 à deux ans en cas d'ajustement toutes les 4 semaines. (8)

Sécurité d'utilisation

Avec les molécules anti-VEGF actuellement commercialisées, les experts recommandent une surveillance visant à détecter d'éventuels effets indésirables, précoces ou à long terme (81,9 %, consensus fort) à toutes les visites programmées (64 %, consensus modéré). La surveillance sera axée notamment sur l'hypertonie (HTO) (84 %, consensus fort) et l'endophtalmie (52 %, consensus faible).

Les augmentations cliniquement significatives de la pression intraoculaire concernent 5,6 % des patients après un an de traitement par anti-VEGF et 8,8 % après deux ans de traitement. (31) Les experts soulignent que l'HTO immédiate (aigüe) est liée au volume injecté, l'HTO chronique à moyen et long terme (retardée) pourrait incriminer l'effet mécanique répété de l'HTO immédiate à chaque IVT sur le trabeculum. Les hypertonies retardées concernent 3 à 12 % des patients avec un effet cumulatif des injections intravitréennes, principalement après la première année de traitement.(32) La surveillance de la pression intraoculaire doit s'effectuer à toutes les visites programmées en particulier pour les patients glaucomateux, plus à risque d'élévation

pressionnelle. La pratique d'un OCT des fibres optiques (RNFL) est recommandée en cas d'HTO tous les 6 à 12 mois, associé si possible à un champ visuel (31,32).

Les experts rappellent que le ranibizumab et l'aflibercept présentent un profil de sécurité d'utilisation éprouvé après des années de commercialisation, la majorité des effets indésirables rapportés après l'administration étant liés à la procédure d'injection intravitréenne (33,34), la tolérance des deux produits étant comparables (35).

Concernant les molécules en cours de développement, les experts recommandent une surveillance supplémentaire visant à détecter précocement d'éventuels effets indésirables après l'initiation de traitement (86,2 %, consensus fort) et durant au moins la première année de traitement, accompagnée d'une adaptation du parcours patient. Par exemple, malgré le faible recul actuel, de nouvelles données de tolérance du brolucizumab rapportées par le *Safety Review Committee* (36) (cas de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion artérielle rétinienne) montrent que trois quarts de ces événements indésirables se produisent les 6 premiers mois mais que le quart restant peut survenir jusqu'à 18 mois après l'initiation de traitement. Depuis la commercialisation du brolucizumab et jusqu'au 20 novembre 2020, 15,47 événements indésirables d'intérêt pour 10 000 injections ont été rapportés dans les pays commercialisant la molécule, avec un taux de cécité établi à 5,57/10 000 injections (la cécité est définie par les praticiens ayant observé chez les patients traités : une perte de vue totale, ou encore unilatérale, transitoire ou centrale uniquement) (37). Dans l'attente de données complémentaires et du retour d'expériences d'autres pays, les experts recommandent une surveillance à toutes les visites programmées (83 %, consensus fort).

En cas d'utilisation de molécules nouvellement commercialisées, les experts recommandent de surveiller particulièrement les événements indésirables suivants : l'inflammation intraoculaire (100 %, consensus fort), la survenue de vascularites rétiniennes (69 %, consensus modéré), l'augmentation de la pression intraoculaire (67 %, consensus modéré), l'occlusion vasculaire rétinienne (63 %, consensus modéré) et la progression de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire (51 %, consensus faible). Les experts recommandent également de surveiller l'endophtalmie 54 % (consensus faible) mais indiquent que, par opposition aux autres événements indésirables chroniques cités par le consensus, l'endophtalmie est un événement aigu qui peut survenir dans l'urgence, quelques jours après l'injection, mais qui ne nécessite pas une surveillance régulière en routine.

Les évaluations en cours par les autorités de santé permettront de mieux connaître le profil de sécurité d'utilisation de ces nouvelles molécules. Au moment des boards, deux molécules en cours de développement pouvaient être discutées (brolocizumab et abicipar). Entretemps, la FDA a refusé l'AMM de l'abicipar compte tenu des taux d'inflammation oculaire et donc du rapport bénéfice/risque non favorable. Par la suite, le dossier de soumission d'AMM de l'abicipar en Europe et au Japon a été retiré par le laboratoire. Concernant le brolocizumab, un avis d'experts a préconisé un suivi rigoureux et régulier lors de son utilisation afin de détecter des effets indésirables oculaires de type inflammations intraoculaires, vascularites, occlusions rétiniennes notamment artérielles (ces deux derniers étant inconnus avec les anti-VEGF actuels). Les recommandations de l'ESCRS à paraître mentionnent également l'importance de réaliser un examen à la lampe à fente avant chaque injection de brolocizumab.(38) (39). En décembre 2020, la Commission de Transparence de la

HAS a estimé que le service médical rendu par le brolocizumab était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Afin de garantir la sécurité du patient en termes de tolérance, les experts recommandent de prendre en compte en priorité les données issues des études pivotales et de vraie vie (86 % et 82%, consensus forts) et également les données de pharmacovigilance (68 %, consensus modéré). Après la mise à disposition et la commercialisation d'un produit, les auteurs rappellent l'importance des données de vraie vie et de pharmacovigilance pour avoir davantage de recul sur l'utilisation d'un produit et sa sécurité à long terme, dans des conditions plus proches de la réalité clinique que lors des études randomisées. Dans le contexte actuel, les données de pharmacovigilance post-commercialisation seront capitales pour évaluer la sécurité d'utilisation des molécules à venir.

Enfin, les experts recommandent d'accorder de l'importance au conditionnement de la molécule (78,7 %, consensus modéré), en premier lieu pour limiter le risque infectieux (53 %, consensus faible) et rappellent l'actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes proposées récemment par la Société Française d'Ophtalmologie et de la Société Française d'Hygiène Hospitalière.(40) Les auteurs soulignent également les bénéfices de la seringue pré-remplie d'un point de vue organisationnel.

Durabilité et possibilités d'extension

La capacité d'espacement des injections semble prendre de plus en plus d'ampleur dans le choix d'une molécule en première intention pour les rétiniologues interrogés. Les experts recommandent d'accorder de l'importance à la capacité d'espacement

des injections lors du choix d'une molécule anti-VEGF en 1^e intention chez un patient naïf atteint de DMLA néovasculaire (66 %, consensus modéré). Près de 96% des répondants jugent ce paramètre comme « important » voire « très important ».

Concernant l'intervalle maximal de réinjection, 97 % des répondants estiment que l'intervalle maximal doit égalier ou dépasser 12 semaines (entre 12 et 16 semaines : consensus modéré à 78% ; supérieur à 16 semaines : 18,7 %) pour alléger le fardeau du traitement lié au nombre d'injections. Lors des discussions, les experts s'accordent sur l'objectif d'atteindre un espacement de 16 semaines lorsque c'est possible, selon les résultats anatomiques et fonctionnels et selon le ressenti du patient. Cette décision est à prendre avec l'accord du patient.

L'analyse des intervalles dans les publications suivantes a cherché à évaluer l'efficacité et la durabilité de l'aflibercept et du ranibizumab et montre que des intervalles longs de 12 et 16 semaines peuvent être atteints chez une forte proportion de patients. Dans l'étude ALTAIR, le taux de patients avec un prochain intervalle de réinjection d'aflibercept planifié ≥ 12 semaines était de 57 % à 1 an et de 60 % à 2 ans. Ces taux étaient de près de 38 % à 1 an et de plus de 40 % à 2 ans pour un prochain intervalle planifié de 16 semaines. (8) A la fin de l'étude ARIES (2 ans de traitement), environ 50 % des patients avaient un dernier intervalle d'injection d'aflibercept ≥ 12 semaines et environ 30 % avaient un dernier intervalle d'injection ≥ 16 semaines (41). Dans l'étude TREND, 22,3 % des patients traités par ranibizumab avaient atteint un intervalle ≥ 12 semaines au cours de la 1^{ère} année de traitement (2) et dans l'étude CANTREAT, 29,9 % des patients traités par ranibizumab recevaient une injection toutes les 12 semaines après un an de traitement, 41,3 % après deux ans de traitement (42,43). Dans l'étude LUCAS (ranibizumab), 37,1 % des patients

avaient atteint un intervalle de 12 semaines à un an de traitement (44) et cette proportion descendait à 17 % à 2 ans de traitement (45).

L'objectif des molécules en développement est d'étendre ces intervalles d'injection et les experts restent attentifs aux possibilités de ces nouvelles molécules tout en gardant à l'esprit que cela ne doit pas se faire au détriment de l'efficacité et de la tolérance.

Dans le choix d'une molécule anti-VEGF en 1^e intention chez un patient naïf atteint de DMLA, la stabilité de l'intervalle maximal atteint est un critère jugé « important » ou « très important » pour 97,8 % (consensus modéré). Les experts ont réalisé une revue de la littérature concernant le maintien de l'intervalle maximal atteint à 2 ans. Pour l'aflibercept, l'étude ALTAIR montre que 68,2 % des patients qui avaient atteint un intervalle de réinjection \geq 12 semaines à 1 an de traitement ont maintenu cet intervalle à la fin des 2 ans, cette proportion passant à 85,8 % pour le maintien de l'intervalle de réinjection de 16 semaines. (8) Dans l'étude de Trainor et collaborateurs, 46,9%, 49,2% et 48,4% des patients traités par aflibercept selon un schéma T&E présentaient un intervalle de traitement \geq 12 semaines à la fin de la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} année (46). Dans les études HAWK et HARRIER, durant la 1^{ère} année, 56% et 51% des patients du bras brodalumab 6 mg ont été traités avec des intervalles de 12 semaines. Durant la 2^{ème} année, ces taux s'élevaient à 45% et 39% (25). Ces différences dans les capacités d'extension et de maintien pourraient s'expliquer par des modes d'action et des propriétés moléculaires spécifiques aux divers anti-VEGF : demi-vie de la molécule dans l'œil, affinité de liaison au VEGF, poids moléculaire et effet-dose...

Les experts s'accordent sur l'importance de faire le choix d'une molécule anti-VEGF permettant d'atteindre des intervalles longs pour améliorer l'observance des patients à long terme (74 %, consensus modéré). Pour favoriser l'observance et le suivi des patients à long terme, les experts recommandent également de privilégier les schémas proactifs (58 %, consensus faible) et d'optimiser le parcours patient dans les centres (51 %, consensus faible). L'émergence d'outils technologiques et connectés suscitent l'intérêt pour participer à cette optimisation mais reste difficile à mettre en place dans la pratique. Enfin, les experts rappellent que l'intégration du vécu du patient serait susceptible d'améliorer l'adhésion au traitement et l'observance sur le long terme.

CONCLUSION

Cet article présente les résultats d'un consensus français selon la méthodologie de type Delphi réalisé auprès d'un groupe d'experts rétinologues français. Il apporte des éléments guidant le choix d'un traitement de 1^{ère} intention chez le patient naïf atteint de DMLA néovasculaire, notamment en termes d'amélioration de l'acuité visuelle et d'efficacité sur l'assèchement des fluides (avec un intérêt porté à la cinétique des fluides plutôt qu'à des valeurs seuils, sans toutefois tolérer la présence de fluide intrarétinien) ; de sécurité d'utilisation (avec une attention particulière vis-à-vis des inflammations intraoculaires, vascularites et occlusions artérielles rétiniennes pour les molécules nouvellement commercialisées); de capacité d'espacement des injections et de son maintien dans le temps. Les études complémentaires menées sur les nouveaux traitements ainsi que les données de vraie vie restent nécessaires pour compléter l'optimisation des pratiques (47-49).

REMERCIEMENTS

Cet article a été rédigé avec le soutien du laboratoire Bayer.

Nous remercions le comité scientifique de pilotage, composé du Pr Baillif, Dr Bousquet, Dr Caillaux, Dr Couturier, Dr Conart, Pr Delyfer, Pr Dot, Pr Kodjikian, Dr Massé, Pr Matonti, Dr Mrejen, Dr Robinet, Dr Semoun et Dr Uzzan, qui a participé à l'élaboration du questionnaire ainsi qu'à l'animation des boards et aux discussions.

Nous remercions également l'ensemble des rétinologues ayant répondu au questionnaire et participé aux boards régionaux.

DECLARATION DE LIENS D'INTERET

Dr Elodie Bousquet : Bayer, Novartis

Pr Stéphanie Baillif : Allergan, Bausch&Lomb, Bayer, Horus, Novartis

Dr Violaine Caillaux : Bayer, Novartis.

Dr Jean-Baptiste Conart : Bayer, Novartis.

Dr Aude Couturier : Abbvie, Allergan, Bayer, Novartis

Pr Marie-Noëlle Delyfer : Allergan, Bayer, Novartis, Horama, Horus Pharma

Pr Corinne Dot : Abbvie, Bayer, Horus, Novartis

Dr Hélène Massé : Allergan, Bayer, Novartis

Pr Laurent Kodjikian : Abbvie, Alimera, Allergan, Bayer, Horus, Novartis, Roche,

Théa

Pr Frédéric Matonti : Abbvie, Allergan, Bausch&Lomb, Bayer, Horus, Novartis, Optos, Roche, Théa

Dr Sarah Mrejen : Bayer, Novartis

Dr Anne Robinet : Allergan, Bayer, Novartis

Dr Oudy Semoun : Allergan, Bayer, Horus, Novartis, Théa

Dr Joel Uzzan : Allergan, Bayer, Novartis

REFERENCES

1. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology* 2018;125(1):57-65.
2. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology* 2020;127(5):616-66.
3. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018;392(10153):1147-1159.
4. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol* 2012;153(2):209-13.e2.
5. Haute Autorité de Santé. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Recommandation de bonne pratique. Argumentaire scientifique, juin 2012.
6. Gopinath B, Liew G, Burlutsky G, Mitchell P. Age-related macular degeneration and 5-year incidence of impaired activities of daily living. *Maturitas* 2014;77(3):263-6.
7. Mitsuko Y, Fujita K, Wittrup-Jensen K, Norenberg C, Zeitz O, Adachi K et al. Improvement in vision-related function with intravitreal aflibercept: data from

- phase 3 studies in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015;122(3):571-8.
8. Waggoner J, Carline JD, Durning SJ. Is there a consensus on consensus methodology? Descriptions and recommendations for future consensus research. *Acad Med* 2016;91:663-68.
 9. Weber M, Kodjikian L, Coscas L, Faure C, Aubry I, Dufour I et al. Impact of intravitreal aflibercept dosing regimens in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in France: results from the RAINBOW study. *BMJ Open Ophth* 2020;5(1):e000377.
 10. Weber M, Dominguez M, Coscas F, Faure C, Baillif S, Kodjikian L et al. Impact of intravitreal aflibercept dosing regimens in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of RAINBOW. *BMC Ophthalmology* 2020;20(1):206.
 11. Weber M, Velasque L, Coscas F, Faure C, Aubry I, Cohen SY. Effectiveness and safety of intravitreal aflibercept in patients with wet age-related macular degeneration treated in routine clinical practices across France: 12-month outcomes of the RAINBOW study. *BMJ Open Ophth* 2019;4:e000109.
 12. Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, Cohen SY, Quere S, Derveloy A et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice. The TWIN Study. *Retina* 2015;35(9):1743-9.
 13. Holz FG, Figuero MS, Bandello F, Yang Y, Ohki M, Dai H et al. Ranibizumab treatment in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration:

Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *Retina* 2020;40(9):1673-85.

14. Frennesson C, Nilsson UL, Peeboo BB, Nilsson SEG. Significant improvements in near vision, reading speed, central visual field and related quality of life after ranibizumab treatment of wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;88(4):420-5.
15. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:1-24.
16. Klimscha S, Waldstein SM, Schlegl T, Bogunovic H , Sadeghipour A , Philip AM et al. Spatial Correspondence Between Intraretinal Fluid, Subretinal Fluid, and Pigment Epithelial Detachment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(10):4039-48.
17. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120(9):1860-70.
18. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE , Martin DF et al. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2019;126(2):252-60.
19. Lee H, Jo A, Kim HC. Three-Dimensional Analysis of Morphologic Changes and Visual Outcomes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(2):1337-45.
20. Ashraf M, Souka A, Adelman RA. Age-related macular degeneration: using morphological predictors to modify current treatment protocols. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):120-33.

21. Singer M. Presentation at the 42nd Annual Macula Society Meeting; Bonita Springs, FL, USA, 13-16 février 2019.
22. Jaffe GJ, Ying G-S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF et al. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2019;126:252-60.
23. Dugel PU et al. Presentation at the 13th Congress of the Asia Pacific Vitreo retina Society (APVRS); Shanghai, China, 22-24 novembre 2019.
24. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ et al. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat and Extend Regimen: FLUID Study 24 Month Results. *Ophthalmology* 2019;126(5):723-34.
25. Mrejen S, Jung JJ, Chen C, Patel SN, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi N et al. Long-Term Visual Outcomes for a Treat and Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Regimen in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med* 2015;4(7):1380-402.
26. Chae B, Jung JJ, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi NA, Patel SN et al. Baseline Predictors for Good Versus Poor Visual Outcomes in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5040-7.
27. Mitchell P et al. Presentation at the 18th European Society of Retina Specialists (EURETINA) Congress; Vienna, Austria, Septembre 2018.
28. Bayer. Data on file [EYL028]; ARIES study design.
29. Ohji M et al. Presentation at the 17th European Society of Retina Specialists (EURETINA) Congress; Barcelona, Spain, Septembre 2017.

30. Ohji M et al. Presentation at the 18th European Society of Retina Specialists (EURETINA) Congress; Vienna, Austria Septembre, 2018
31. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 2020;37(3):1173-87.
32. Gabrielle PH, Nguyen V, Wolff B, Essex R, Young S, Hunt A, Ming Gemmy Cheung C et al. Intraocular Pressure Changes and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor Use in Various Retinal Diseases: Long-Term Outcomes in Routine Clinical Practice: Data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina* 2020;4(9):861-870.
33. Poli M, Denis P, Dot C, Nordmann JP. Conduite à tenir face au risque d'hypertonie oculaire après une injection intra-vitréenne. Recommandations de la Société Française du Glaucome (SFG) et de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO). 2017.
34. Résumé des caractéristiques du Produit Lucentis® 10 mg/ml, solution injectable.
35. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence, avis du 21 février 2018 sur Eylea® 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie et Eylea® 40 mg/ml, solution injectable en flacon.
36. ASRS: Novartis Appointed Safety Review Committee Reports Initial Brolucizumab Findings, 4 juin 2020.
37. Brolucizumab.info. Site internet, consulté le 16 décembre 2020.
38. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, Tadayoni R, Albini TA, Kaiser PK et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with

- brolocizumab: post-hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology* 2020;S0161-6420(20)31075-7.
39. Baomal CR, Bodaghi B, Singer M, Tanzer DJ, Seres A, Joshi MR et al. Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and/or Vascular Occlusion after Brolocizumab Treatment. *Ophthalmol Retina* 2020;S2468-6530(20)30400-0.
40. Cohen SY, Kodjikian L, Devin F, Delyfer M-N, Dot C, Oubraham H et al. Avis d'experts : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes. Recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie et de la Société Française d'Hygiène Hospitalière. *Journal Français d'Ophtalmologie* 2020;43(1):59-62.
41. Mitchell P, Souied E, Midena E, Holz FG, Hykin P, Wolf S et al. Etude ARIES : Efficacité de l'aflibercept administré par voie intravitréenne dans un régime T&E durant 2 ans chez des patients naïfs atteints de DMLA néovasculaire. Free Paper session ; EURETINA 2019.
42. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams RG, Rampakakis E, Scarino A et al. Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study. *Ophthalmology* 2019;126(6):841-8.
43. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(3):244-50.

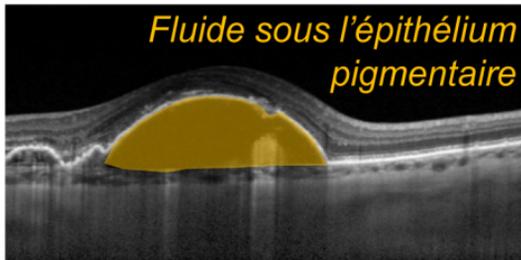
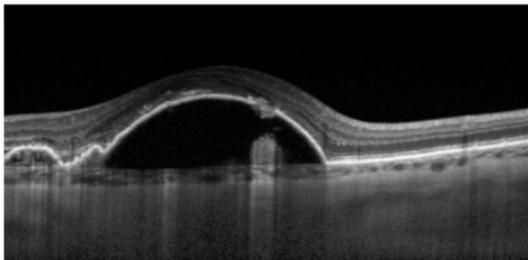
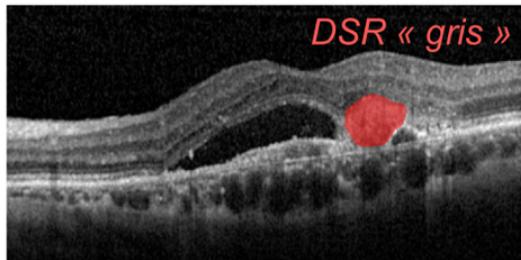
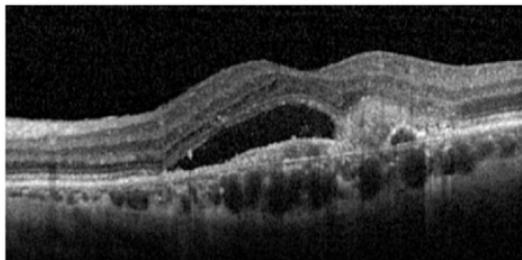
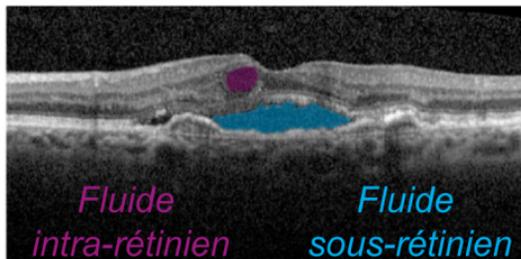
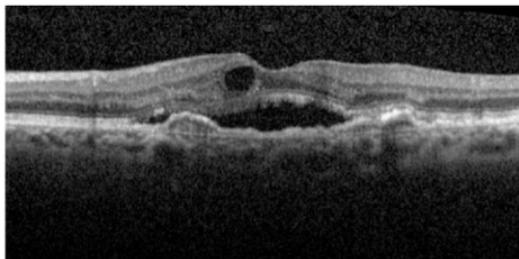
44. Taipale C, Lindholm J-M, Laine I, Tuuminen R. Comparison of two different treat-and-extend protocols with aflibercept in wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2020;98(3):267-73.
45. Taipale C, Lindholm J-M, Kaaniranta K, Tuuminen. Comparison of Two Different Treat-and-Extend Protocols with Aflibercept in Wet Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Adv Ther* 2020;37(5):2256-66.
46. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;122(1):146-52.
47. Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol: Two-Year Results. *Ophthalmology* 2016;123(1):51-9.
48. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration *Ophthalmology* 2020;127(1):72-84
49. European Medicines Agency. Brolucizumab Assessment report. EMA/23630/2020, 12 décembre 2019.

Annexe 1 : Résultats des votes du 1^{er} tour de cotation

Annexe 2 : Résultats des votes du 2^{eme} tour de cotation

FIGURE 1 : Les différents types de fluides réiniens

FIGURE 2 : Résumé des résultats du consensus après analyse des 2 tours



DSR : décollement sous-rétinien

EN SYNTHÈSE :

Les critères de choix pour un traitement de 1^{ère} intention chez le patient naïf atteint de DMLA néovasculaire

Trois critères majeurs et prioritaires : la rapidité d'action et l'efficacité ✓, la sécurité d'utilisation ✓, et enfin la durabilité et les capacités d'extension ✓

RAPIDITÉ D'ACTION ET EFFICACITÉ	SÉCURITÉ D'UTILISATION	DURABILITÉ ET CAPACITÉ D'EXTENSION
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Critère d'efficacité attendu en priorité d'un anti-VEGF = amélioration de l'acuité visuelle + assèchement des fluides 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Avec les molécules anti-VEGF actuellement disponibles : surveillance d'éventuels effets indésirables 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Capacité d'espacement des injections : importante
<p>Pour évaluer l'efficacité fonctionnelle, prendre en compte en priorité :</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ à toutes les visites programmées pour : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Augmentation de la pression intraoculaire ✓ Endophtalmie 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Intervalle maximal : compris entre 12 et 16 semaines ✓ Stabilité de l'intervalle maximal atteint : importante
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 1. Le gain moyen d'acuité visuelle (en lettres ou en lignes) ✓ 2. L'acuité visuelle de près et/ou de loin 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilisation d'une molécule nouvellement commercialisée : surveillance supplémentaire visant à détecter précocement d'éventuels effets indésirables 	<p>Amélioration de l'observance et/ou du suivi de vos patients à long terme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1. Choix d'une molécule à intervalle long ✓ 2. Schémas proactifs ✓ 3. Optimisation parcours patient
<p>Pour évaluer l'efficacité anatomique, prendre en compte en priorité la diminution :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1. Du fluide intra-rétinien ✓ 2. Du fluide sous-rétinien ✓ 3. Du gris sous-rétinien 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ à toutes les visites programmées pour : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inflammation intraoculaire ✓ Vascularite rétinienne ✓ Occlusion vasculaire rétinienne ✓ Augmentation de la pression intraoculaire ✓ Progression de l'atrophie de l'épithélium pigmentaire ✓ Endophtalmie 	
<p>Tolérance du fluide résiduel pour un patient avec une acuité visuelle satisfaisante :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Après la phase d'induction : Seul le fluide sous l'épithélium pigmentaire peut être toléré. 	<p>Pour garantir la sécurité du patient, prendre en compte en priorité :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1. Les données issues des études pivotales ✓ 2. Les données issues des études de vaine ✓ 3. Les données de pharmacovigilance (RCP, ANSM, Vidal, ...) 	<div style="border: 1px solid #0070C0; border-radius: 15px; padding: 10px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">LÉGENDE</p> <p style="margin: 5px 0;">Entre 50 et 59,9 % ✓ Consensus faible</p> <p style="margin: 5px 0;">Entre 60 et 79,9 % ✓ Consensus modéré</p> <p style="margin: 5px 0;">Entre 80 et 100 % ✓ Consensus fort</p> </div>
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Après 1 an malgré un traitement bien conduit : le fluide sous l'épithélium pigmentaire et le fluide sous-rétinien peuvent être tolérés 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Accorder une place importante au conditionnement de la molécule <ul style="list-style-type: none"> ✓ en premier lieu pour limiter le risque infectieux 	