La notion de tolérance : un point clé dans les thérapeutiques en ophtalmologie

RÉSUMÉ : Pour nous, ophtalmologues, les notions de pharmacologie et de pharmacovigilance sont souvent bien lointaines. Or, il est indispensable pour tout clinicien d'être à l'aise avec les différentes phases de développement de nos thérapeutiques. Un parcours long, semé d'embuches et où peu de molécules arriveront au final sur le marché avec une AMM et un remboursement. En ophtalmologie, nous avons la chance d'avoir des thérapeutiques efficaces, sûres et bien éprouvées. Pour pouvoir suivre les phases de développement des molécules à venir, il convient de garder une réserve car, pour chaque nouvelle molécule, nous devons obtenir la certitude d'une innocuité, d'une efficacité et d'une bonne tolérance. Si et seulement si ces étapes sont validées, alors les molécules se développeront dans nos pratiques cliniques.

Nous voulons, dans cet article, rappeler le parcours d'une molécule en développement au travers des différentes phases de validation. Vous trouverez ainsi des rappels sur des notions élémentaires de pharmacologie. Ces étapes seront illustrées de quelques exemples rencontrés en ophtalmologie ces dernières années. Nous ferons ensuite un point sur les thérapeutiques actuelles en rétine médicale et sur les molécules à venir.

→ **M. STREHO**
Centre Explore Vision, PARIS
et RUEIL-MALMAISON,
Hôpital Lariboisière, PARIS,
HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

Le profil de sécurité dans le développement clinique

La première caractéristique étudiée lors du développement préclinique d'une nouvelle molécule est la tolérance. Elle se définit par la capacité de l'organisme à supporter sans effet gênant l'administration de substances chimiques, dont des médicaments, ou des traitements par des agents physiques [1]. Cette capacité est fondamentale avant de lancer des études cliniques sur une plus large échelle qui permettront de valider l'efficacité de la molécule.

1. Le développement d'une molécule à travers différentes phases (*fig. 1*)

Après l'identification d'une nouvelle cible thérapeutique, c'est-à-dire en général un mécanisme essentiel à la survenue d'une maladie, des milliers de molécules susceptibles de présenter un intérêt thérapeutique sont sélectionnées. Les études précliniques peuvent durer jusqu'à 2 ans. Les différentes phases de développement clinique peuvent également prendre entre 2 et 5 ans. Finalement, sur 10 000 molécules testées dans la recherche exploratoire, seule une centaine arrivera à la phase de tests précliniques. Dix d'entre elles arriveront peut-être à la phase de tests cliniques et seulement une sera mise sur le marché.

Les essais réalisés dans le cadre du développement clinique se déroulent selon les bonnes pratiques cliniques et peuvent être réalisés en milieu hospitalier ou en cabinet médical, sous la responsabilité de médecins experts (les investigateurs) [2]. Les essais cliniques nécessitent un avis favorable du Comité de protection des personnes (CPP) et une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

>>> Phase I : tolérance ou innocuité (volontaires sains)

Des doses croissantes de la nouvelle molécule sont administrées à des volontaires sains, sous étroite surveillance. Cette phase permet d'évaluer les grandes

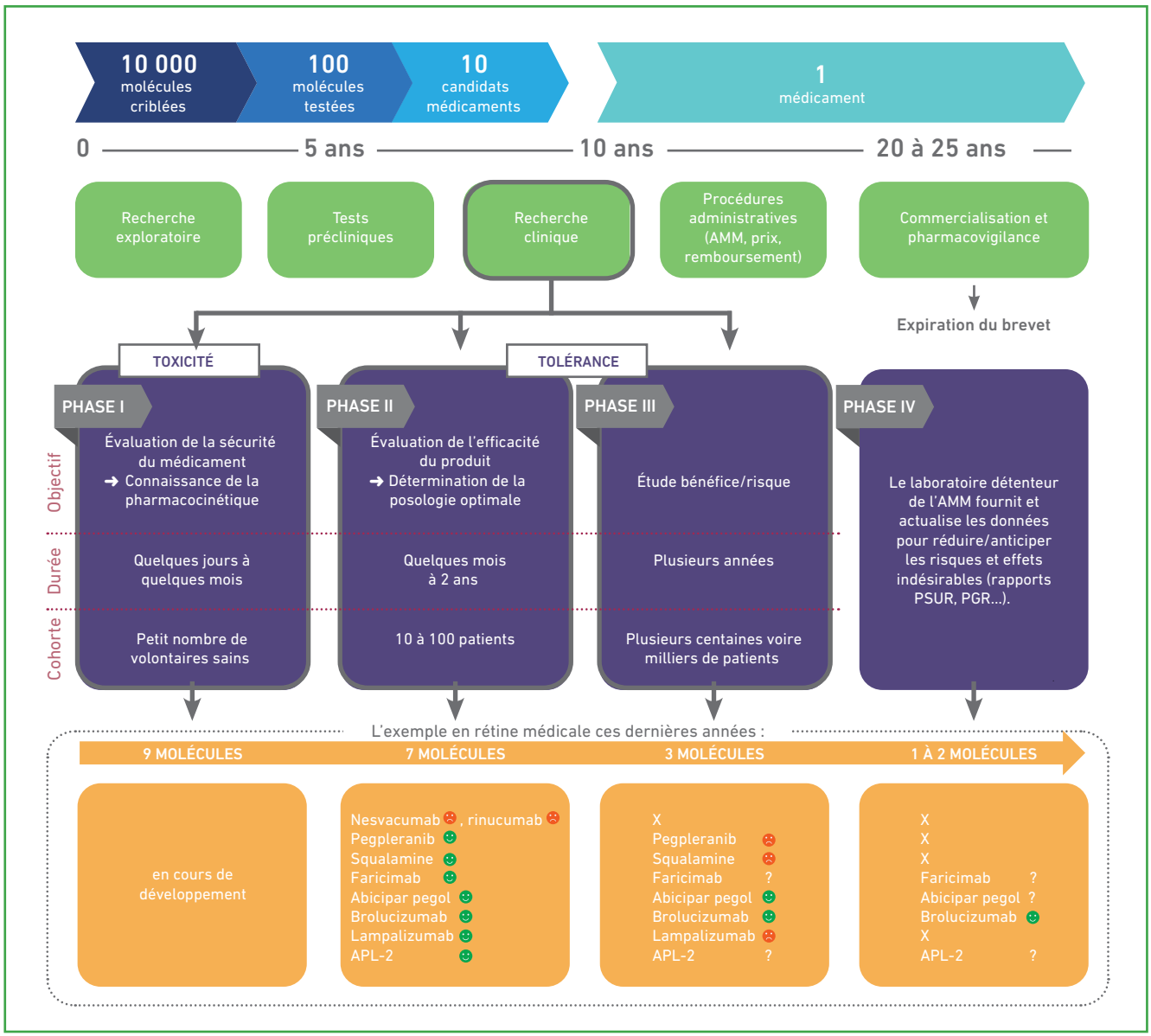


Fig. 1 : Les différentes phases de développement d'une molécule. AMM : autorisation de mise sur le marché ; PGR : plan de gestion des risques ; PSUR : rapport périodique actualisé relatif à la sécurité.

lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique, ainsi que d'évaluer sa toxicité.

>>> Phase II : efficacité du produit sur de petites populations et recherche de la dose idéale (petit nombre de patients avec une stricte sélection)

Cette phase se déroule chez un petit nombre de patients hospitalisés. Il s'agit ici de définir la dose optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur avec le moins d'effets secondaires, ainsi que les éventuels effets indésirables. Les études de preuve servent à valider une nouvelle hypothèse de traitement chez le patient.

>>> Phase III : études "pivots" (essais cliniques randomisés sur un grand nombre de patients) permettant l'évaluation du rapport bénéfice/risque des molécules

Cette phase s'adresse à un grand nombre de patients et dure plusieurs années. Les patients sont sélectionnés selon des critères précis qui permettront de répondre à la question de l'efficacité du médicament testé comme nouveau traitement standard de la maladie concernée. Les essais de phase III permettent également

d'identifier les risques potentiels du nouveau médicament.

Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop).

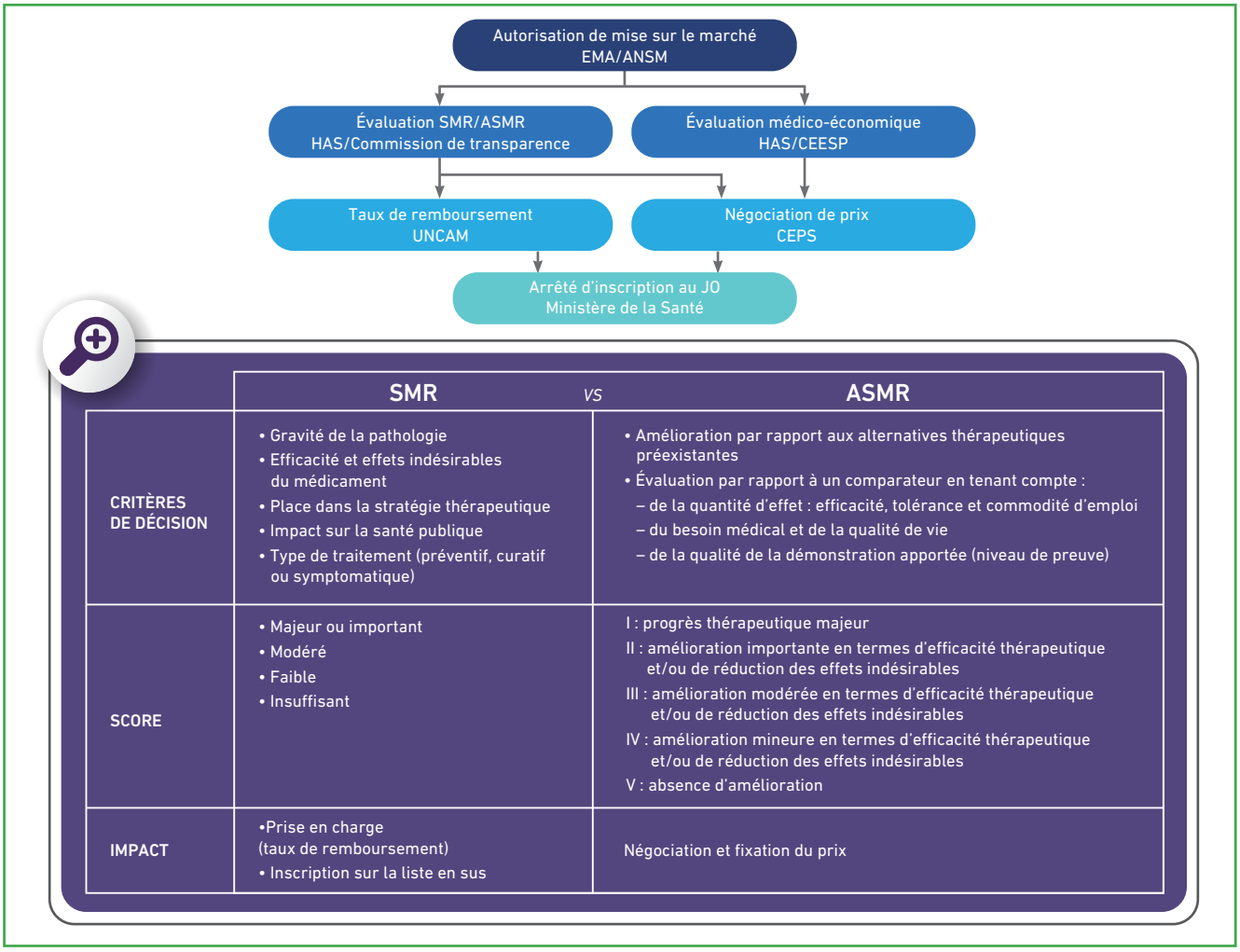
>>> Phase IV : études réalisées après la mise sur le marché

Elles permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme son efficacité et sa tolérance, ses effets dans des sous-groupes de patients spécifiques non étudiés auparavant ou en comparaison à de nouveaux produits de référence. Cette phase se déroule en parallèle du suivi de sécurité du produit par les programmes de pharmacovigilance.

De même que les professionnels de santé doivent remonter les effets indésirables aux autorités, les laboratoires pharmaceutiques sont dans l'obligation de déclarer aux autorités réglementaires toutes les informations post-commercialisation relatives à la sécurité de chaque produit pour lequel ils sont titulaires et exploitants de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ces informations sont résumées dans un rapport périodique à soumettre aux autorités de santé tous les 6 mois pendant les 2 premières années de la vie du médicament, puis tous les ans pendant les 3 années suivantes et enfin tous les 5 ans tant que ce dernier est commercialisé.

2. Accès au marché (***fig. 2***)

Suite aux différentes étapes du développement clinique, un dossier de demande d'AMM pour une nouvelle molécule est ensuite soumis aux autorités réglementaires qui en évaluent le rapport



	SMR	*VS*	ASMR
CRITÈRES DE DÉCISION	• Gravité de la pathologie • Efficacité et effets indésirables du médicament • Place dans la stratégie thérapeutique • Impact sur la santé publique • Type de traitement (préventif, curatif ou symptomatique)		• Amélioration par rapport aux alternatives thérapeutiques préexistantes • Évaluation par rapport à un comparateur en tenant compte : – de la quantité d'effet : efficacité, tolérance et commodité d'emploi – du besoin médical et de la qualité de vie – de la qualité de la démonstration apportée (niveau de preuve)
SCORE	• Majeur ou important • Modéré • Faible • Insuffisant		I : progrès thérapeutique majeur II : amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables III : amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables IV : amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables V : absence d'amélioration
IMPACT	•Prise en charge (taux de remboursement) • Inscription sur la liste en sus		Négociation et fixation du prix

Fig. 2 : Accès au marché d'une nouvelle molécule. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; CEESP : Commission évaluation économique et de santé publique ; CEPS : Comité économique des produits de santé ; EMA : Agence européenne des médicaments ; HAS : Haute Autorité de santé ; JO : journal officiel ; SMR : service médical rendu ; UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie.

bénéfice/risque. Au niveau européen, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Commission européenne (CE) sont en charge de cette évaluation.

Après l'octroi de l'AMM, la Haute Autorité de santé (HAS) réalise une évaluation approfondie en vue de l'accès au remboursement de la nouvelle molécule. La Commission de la transparence (CT) au sein de la HAS attribue ainsi un niveau de service médical rendu (SMR, d'insuffisant à important) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR, de I à V). Le SMR conditionne le taux de remboursement et l'ASMR le prix que le médicament obtiendra. Le prix est donc fixé après négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité sociale ainsi que de l'Économie.

Ces trois étapes – obtention de l'AMM, fixation du taux de remboursement et du prix – conditionnent donc la mise à disposition d'un médicament et reposent sur des décisions pouvant être décalées dans le temps. À titre d'exemple, nous avons vécu ces dernières années avec l'acétonide de fluocinolone une situation inédite, avec des délais anormalement longs pouvant impacter la disponibilité d'une molécule sur le marché français. En effet, l'AMM a été octroyée en 2012, avec un avis favorable au remboursement accordé en 2013 et le prix fixé en 2019, pour enfin une mise à disposition pour les patients en 2019.

Malgré un programme de développement clinique se déroulant sur plusieurs années, des échecs surviennent pour certaines molécules lors de la réalisation des études de phase III, ne permettant pas à ces molécules de franchir l'étape de l'obtention d'une AMM. Ces échecs sont également très difficilement vécus par les ophtalmologues qui nourrissent avec leurs patients des espoirs et des attentes, notamment dans des indications pour le moment sans traitement. Parmi des exemples récents en rétine médicale :

>>> **Le lampalizumab** est un fragment de liaison d'antigène (Fab) d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur D du complément (CFD). Il a été développé comme un traitement contre l'atrophie géographique, une forme grave de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche. L'étude de phase II (MAHALO) [3] avait montré, au bout de 18 mois, une diminution de 20 % de l'augmentation moyenne de l'aire d'atrophie géographique dans le groupe qui recevait 10 mg de lampalizumab tous les mois comparé avec le groupe placebo (p = 0,117).

Les deux essais de phase III SPECTRI et CHROMA, ayant recruté plus de 1 800 patients, avaient pour objectif primaire de démontrer la différence dans l'aire de la lésion d'atrophie géographique chez les patients traités par lampalizumab *versus* placebo, mesurée par autofluorescence du fundus à un an. Les deux études ont été interrompues en 2017 suite à leur échec (objectif primaire d'efficacité non atteint) [4].

>>> **Le pegpleranib** est une autre molécule étudiée pour la DMLA. Il s'agit d'un inhibiteur de facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF en anglais) qui a été étudié en combinaison avec un inhibiteur du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) pour le traitement de la DMLA exsudative. Les études précliniques, les études de phase I ainsi que l'étude clinique de phase II avaient montré des résultats positifs en faveur de cette thérapie combinée pour éviter la néovascularisation choroïdienne de la DMLA exsudative [5, 6]. Après une étude de sous-groupes, il a été conclu que les patients qui bénéficiaient le plus de ce combo étaient ceux qui présentaient un SHRM (*subretinal hyperreflective material*), ce qui s'associe à une forte exsudation des lésions néovasculaires avec un pronostic visuel plus défavorable.

Le design de l'essai clinique de phase III a ensuite été modifié pour inclure des patients avec des lésions néovasculaires qui présentaient un SHRM tel que défini par l'OCT. Ce changement dans les critères de recrutement basé sur une analyse rétrospective de sous-groupes de l'étude de phase II est très probablement à l'origine de l'échec des essais cliniques de phase III [7].

>>> Une troisième molécule étudiée pour la DMLA exsudative, la **squalamine** en collyre ophtalmique, n'a pas pu confirmer en phase III (MAKO) les résultats obtenus dans l'étude de phase II. En effet, la squalamine en collyre ajoutée à des injections de ranibizumab *pro renata* (PRN) avait démontré une meilleure efficacité que le ranibizumab seul chez les patients atteints de DMLA exsudative dans l'étude de phase II [8].

>>> Plus récemment, Boehringer Ingelheim et Pharmaxis Ltd ont annoncé le 7 septembre 2020 l'arrêt du développement de la molécule **BI 1467335** pour le traitement des patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférative modérée à sévère (RDNP) en raison de l'absence d'une efficacité évidente et du risque d'interactions médicamenteuses dose-dépendantes de la molécule chez les patients RDNP qui ont été identifiés dans une autre étude de phase I.

Au cours des différentes phases de développement et de commercialisation, le rapport bénéfice/risque d'un médicament, plus que l'efficacité seule, est important pour les différentes molécules. L'échec de la mise sur le marché d'une molécule peut donc également être la conséquence d'un profil de sécurité non favorable.

Que savons-nous du rapport bénéfice/risque des molécules anti-VEGF actuelles et à venir dans la DMLA exsudative ?

Pour les deux molécules actuellement disponibles dans la prise en charge de

la DMLA, le ranibizumab et l'aflibercept, nous disposons d'un recul d'utilisation et d'une expérience de plusieurs dizaines de millions d'injections qui offrent un ratio bénéfice/risque optimal pour notre pratique.

1. Les molécules actuelles : ranibizumab et aflibercept

Le **ranibizumab** est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé contre le VEGF qui inhibe toutes les isoformes de VEGF-A. Il dispose d'une AMM et est commercialisé en France depuis 2007.

L'**aflibercept** est une protéine de fusion composée de fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (VEGF-1 et VEGF-2) humain fusionnés avec une portion d'anticorps humain. L'aflibercept a obtenu une AMM en France en 2012 pour le traitement de la baisse d'acuité visuelle liée à la néovascularisation choroïdienne de la DMLA exsudative. Son remboursement a été notifié en 2013.

Le rapport bénéfice/risque de ces deux molécules est favorable et bien connu à ce jour, au travers des différentes études cliniques et du suivi de pharmacovigilance post-commercialisation [9]. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ces deux molécules regroupent l'ensemble des données de sécurité qui ont été rapportées à la fois dans les études pivotales mais aussi lors de leur utilisation en conditions réelles. Après autant d'années de commercialisation, aucun nouveau signal de tolérance majeur n'a été mis en évidence pour ces deux anti-VEGF.

Les RCP de l'aflibercept et du ranibizumab mentionnent les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection : hémorragie conjonctivale (25 %), baisse de l'acuité visuelle (11 %), douleur oculaire (10 %), cataracte (8 %), augmentation de la pression intraoculaire (8 %), décollement du vitré (7 %) et corps flottants vitréens (7 %) [10, 11]. La prise en charge des effets indésirables oculaires connus avec ces deux molécules est désormais bien intégrée dans le parcours patient et des recommandations récentes de bonnes pratiques d'injection décrivent toutes les bonnes mesures d'asepsie et d'antisepsie qui doivent toujours être appliquées pour éviter des complications liées au geste technique [12].

2. Les nouvelles molécules

Par ailleurs, des questions se posent sur le rapport bénéfice/risque des nouvelles molécules indiquées dans la prise en charge de la DMLA, notamment concernant la survenue d'effets indésirables graves et non connus à ce jour avec les anti-VEGF actuellement commercialisés.

En particulier pour l'**abicipar**, la *Food and Drug Administration* (FDA) a considéré que le rapport bénéfice/risque était négatif [13] suite à l'évaluation des résultats des études pivots de phase III CEDAR et SEQUOIA [14]. Le laboratoire a depuis retiré ses demandes d'AMM en Europe et au Japon le 20 juillet 2020. En effet, ces études montraient un taux d'inflammation intraoculaire de 15,4 %, dont 1,7 % de perte sévère d'acuité visuelle, soit des rapports beaucoup plus élevés que ceux des anti-VEGF déjà utilisés (ranibizumab et aflibercept). L'étude *a posteriori* MAPLE montrait un taux plus modéré d'endophtalmie (8,9 %) qui a été obtenu grâce à un processus de fabrication modifiée : la purification [15].

Pour le **brolucizumab**, les études cliniques de phase III HAWK et HARRIER ont évalué son efficacité et sa tolérance [16]. Il s'agissait d'études de non-infériorité par rapport à l'aflibercept pour le traitement de la DMLA humide. Ces deux études ont recruté respectivement 1 082 et 743 patients âgés de 50 ans ou plus atteints de DMLA exsudative. Concernant les résultats du critère principal d'efficacité, dans les deux études la non-infériorité des régimes de brolucizumab par rapport à l'aflibercept administré toutes les 8 semaines a été démontrée.

Pour ce qui est du profil de tolérance, une fréquence d'inflammations intraoculaires de 4 % a été observée chez les patients traités par brolucizumab par rapport à 1 % chez les patients traités par aflibercept. Après la commercialisation, des phénomènes de vascularite rétinienne occlusive, avec ou sans inflammation intraoculaire, pouvant entraîner une perte de vision irréversible ont été rapportés avec le brolucizumab [17-19]. La vascularite peut atteindre uniquement la périphérie de la rétine ou évoluer jusqu'à l'occlusion des grosses artères rétiniennes autour du nerf optique ou de la macula.

Le moment de survenue de ces effets ne semble pas prévisible, puisqu'il a été observé que cette inflammation apparaissait dans les 6 premiers mois chez la majorité des patients (74 %) alors qu'elle pouvait se présenter après 6 mois de traitement chez environ 26 % des patients, voire jusqu'à 18 mois après la première injection même si les injections préalables étaient bien tolérées. Les premiers rapports post-commercialisation concernant cet effet indésirable datent de février 2020 [20]. En mars 2020, la Société américaine des spécialistes de la rétine (ASRS) a rendu publics 26 cas de vascularite rétinienne occlusive sur la base de 70 000 injections de brolucizumab réalisées chez 37 000 patients [21]. À ce jour, le taux d'événements indésirables rapportés après commercialisation du brolucizumab correspond à 13,64 pour 10 000 injections, soit 1,36 événement pour 1 000. Ces événements indésirables incluent des vascularites rétiniennes et des occlusions vasculaires rétiniennes rapportées chez des patients traités par du brolucizumab [22].

Ces effets indésirables peuvent être la conséquence d'un événement auto-immun à l'origine d'un processus ischémique. D'autres hypothèses physiopathologiques pourraient expliquer

POINTS **FORTS**

- Sur 10 000 molécules testées dans la recherche exploratoire, seule une centaine arrivera à la phase de tests précliniques, dix d'entre elles arriveront peut-être à la phase de tests cliniques et seulement une seule sera mise sur le marché.
- Les essais réalisés dans le cadre du développement clinique se déroulent selon les bonnes pratiques cliniques et peuvent être réalisés en milieu hospitalier ou en cabinet médical, sous la responsabilité de médecins experts.
- Phase I : tolérance ou innocuité (volontaires sains) ; phase II : efficacité du produit sur de petites populations et recherche de la dose idéale (petit nombre de patients avec une stricte sélection) ; phase III : études "pivots" (essais cliniques randomisés sur un grand nombre de patients) permettant l'évaluation du rapport bénéfice/risque des molécules ; phase IV : études réalisées après la mise sur le marché.
- De même que les professionnels de santé doivent remonter les effets indésirables aux autorités, les laboratoires pharmaceutiques sont dans l'obligation de déclarer aux autorités réglementaires toutes les informations post-commercialisation.
- Le SMR (service médical rendu) conditionne le taux de remboursement et l'ASMR (amélioration du service médical rendu) le prix que le médicament obtiendra.
- Le prix est fixé après négociation avec le Comité économique des produits de santé (CEPS).
- Pour les deux molécules d'anti-VEGF actuellement disponibles dans la prise en charge de la DMLA, nous disposons d'un recul d'utilisation et d'une expérience de plusieurs dizaines de millions d'injections qui offrent un ratio bénéfice/risque optimal pour notre pratique.

aussi ce phénomène comme la conséquence d'un blocage intensif du VEGF ou de la présence d'anticorps locaux dirigés contre le traitement.

Le brolucizumab a obtenu une AMM européenne en février 2020. En France, la décision concernant son accès au remboursement est actuellement en cours d'évaluation auprès de la HAS. En juillet 2020, une mise à jour du RCP du brolucizumab a été approuvée par la FDA afin d'inclure une information relative à ces événements indésirables rapportés lors de son utilisation. En date du 14 septembre 2020, un communiqué de presse a rapporté que le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'EMA avait également approuvé une mise à jour du RCP du brolucizumab pour le traitement de la DMLA suite à la survenue rare de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, généralement en présence d'une inflammation intraoculaire [23].

Les préoccupations concernant le profil de sécurité du brolucizumab ont mis en garde également certains ophtalmologues américains qui demandent un moratoire avant la communication de nouvelles informations sur ces effets indésirables et leur gestion avant une nouvelle utilisation [24]. Ces effets indésirables, jusqu'alors inconnus avec les anti-VEGF disponibles, modifient le circuit patient dans les différents centres et demandent de réadapter le suivi et les examens.

Conclusion et perspectives

Notre pratique en rétine médicale s'est souvent concentrée sur l'évaluation de l'efficacité du traitement pour les molécules anti-VEGF. Puis, au-delà de l'efficacité, nos discussions se sont axées sur l'évolution des schémas de traitement et l'allègement du fardeau du traitement avec l'espacement des injections, tant pour le patient que pour l'optimisation de nos pratiques et de nos centres.

À l'instauration d'un traitement, plusieurs questions devront désormais être adressées pour intégrer en pratique l'équilibre que l'on pourrait renommer "rapport risque/bénéfice". Comment pourrons-nous identifier les patients éligibles à ces nouveaux traitements ? Pour ces patients éligibles, une communication précise et éclairée sur les risques et les alternatives thérapeutiques devra être instaurée. Pour le suivi de mon patient, quels examens complémentaires et à quelle fréquence devront-ils être réalisés pour anticiper les effets indésirables qui émergent, notamment en périphérie ? Dans nos pratiques, comment intégrer ces changements nécessaires dans un circuit qui tend à être optimisé et raccourci ces dernières années avec des molécules actuelles ayant un rapport risque/bénéfice favorable ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Information Hospitalière. iH Lavoisier. www.informationhospitaliere.com/pharma-11583-tolerance.html (site consulté le 05-08-2020).

2. Les bonnes pratiques cliniques : avis aux promoteurs et aux investigateurs. www.inserm.fr/sites/default/files/2017-09/ANSM_BonnesPratiquesCliniques_RecherchePersonneHumaine.pdf (site consulté le 05-08-2020).
3. Yaspan BL, Williams DF, Holz FG *et al.* Targeting factor D of the alternative complement pathway reduces geographic atrophy progression secondary to age-related macular degeneration. *Sci Transl Med*, 2017;9:eaaf1443.
4. Holz FG, Sadda SR, Busbee B *et al.* Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: CHROMA and SPECTRI phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:666-677.
5. Jaffe GJ, Eliott D, Wells JA *et al.* A Phase 1 study of intravitreous E10030 in combination with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2016;123:78-85.
6. Jaffe GJ, Ciulla TA, Ciardella AP *et al.* Dual antagonism of PDGF and VEGF in neovascular age-related macular degeneration: a phase IIb, multicenter, randomized controlled trial. *Ophthalmology*, 2017;124:224-234.
7. Rosenfeld PJ, Feuer WJ. Lessons from recent phase III trial failures: don't design phase III trials based on retrospective subgroup analyses from phase II trials. *Ophthalmology*, 2018;125:1488-1491.
8. Ohr Pharmaceuticals Press release. Ohr Pharmaceutical Presents New Data From OHR-102 Phase II IMPACT Study in Wet-AMD at American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. www.biospace.com/article/releases/ohr-pharma-presents-new-data-from-ohr-102-phase-ii-impact-study-in-wet-amd-at-american-academy-of-ophthalmology-annual-meeting-/ (site consulté le 01-10-2020).
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Recommandations pour la pratique clinique. HAS 2012. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09_reco_dmla.pdf (site consulté le 05-08-2020).
10. Avis de la commission de transparence. HAS. 2013. www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12557_EYLEA_Ins_avis3_CT12557_revuAA.pdf (site consulté le 05-08-2020).
11. Avis de la commission de transparence. HAS. 2012. www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-11934_LUCENTIS_21112012_AVIS_CT11934.pdf (site consulté le 05-08-2020).
12. Cohen SY, Kodjikian L, Devin F *et al.* Recommandation : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes. SFO/SF2H. www.sfo.asso.fr/professionnels/recommandation-actualisation-des-bonnes-pratiques-des-injections-intravitreennes (site consulté le 05-08-2020).
13. www.biospace.com/employer/401530/food-and-drug-administration-fda (site consulté le 05-08-2020).
14. Kunimoto D, Yoon YH, Wykoff CC *et al.* Efficacy and safety of abicipar in neovascular age-related macular degeneration: 52-week results of phase 3 randomized controlled study. *Ophthalmology*, 2020;127:1331-1344.
15. Allergan and Molecular Partners announce topline safety results from MAPLE study of Abicipar Pegol 2019. www.molecularpartners.com/allergan-and-molecular-partners-announce-topline-safety-results-from-maple-study-of-abicipar-pegol/ (site consulté le 01-10-2020).
16. Dugel PU, Koh A, Ogura Y *et al.* HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2020;127:72-84.
17. Haug SJ, Hien DL, Uludag G *et al.* Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;18:100680.
18. Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L *et al.* Retinal vasculitis and intraocular inflammation after intravitreal injection of brolucizumab. *Ophthalmology*, 2020;127:1345-1359.
19. Jain A, Chea S, Matsumiya W *et al.* Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020;18:100687.
20. Witkin AJ, Hahn P, Murray TG *et al.* Occlusive retinal vasculitis following intravitreal brolucizumab. *J Vitreoretin Dis*, 2020;4:269-279.
21. American Society of Retine Specialists Research and Safety in Therapeutics Committee.
22. Brolucizumab safety – information for Healthcare Professionals. www.brolucizumab.info (site consulté le 16-10-2020).
23. Communiqué de presse APMnews Bâle, 14 septembre 2020.
24. Rosenfeld PJ, Browning DJ. Is this a 737 max moment for brolucizumab? *Am J Ophthalmol*, 2020;216:A7-A8.

M. STREHO
Centre Explore Vision, PARIS et RUEIL-MALMAISON, Hôpital Lariboisière, PARIS, HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.