

ANNÉE 2022

N°

**DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE NEOVASCULAIRE AVEC REPONSE
THERAPEUTIQUE INSATISFAISANTE : DONNEES D'UNE ÉTUDE
OBSERVATIONNELLE EUROPEENNE DU REGISTRE FIGHT RETINAL BLINDNESS!**

***REAL-WORLD UNMET NEEDS IN THE MANAGEMENT OF POORLY RESPONSIVE NEOVASCULAR
AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN EUROPE: DATA FROM FRB! REGISTRY***

THÈSE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 14 Octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Clotilde BOUDOUSQ

Née le 19 mars 1995

À Montpellier (Hérault)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNÉE 2022

N°

**DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE NEOVASCULAIRE AVEC REPONSE
THERAPEUTIQUE INSATISFAISANTE : DONNEES D'UNE ÉTUDE
OBSERVATIONNELLE EUROPEENNE DU REGISTRE FIGHT RETINAL BLINDNESS!**

***REAL-WORLD UNMET NEEDS IN THE MANAGEMENT OF POORLY RESPONSIVE NEOVASCULAR
AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN EUROPE: DATA FROM FRB! REGISTRY***

THÈSE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 14 Octobre 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Clotilde BOUDOUSQ

Née le 19 mars 1995

À Montpellier (Hérault)

Année Universitaire 2022-2023
au 1^{er} Septembre 2022

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
(Retraite au 1 ^{er} Novembre 2022)			
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)			
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement (Disponibilité)
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
			(Disponibilité pour convenances personnelles)
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEAURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	--------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	--------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Catherine CREUZOT-GARCHER

Membres : Monsieur le Professeur Alain BRON
Monsieur le Docteur Pierre-Henry GABRIELLE
Monsieur le Docteur Florian BAUDIN
Monsieur le Docteur Anthony CHARLOT

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

À notre Présidente du Jury,

Madame le Professeur Catherine Creuzot-Garcher,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir aiguillé dans le choix de notre sujet de thèse. Nous espérons répondre à vos attentes dans cette pathologie qu'est la DMLA, que vous nous avez fait découvrir au cours de vos consultations.

Nous vous remercions pour la qualité de la formation que vous nous avez offert au sein de votre service et saluons votre engagement pour l'ophtalmologie. Nous avons apprécié assister à vos consultations, nous permettant de profiter de vos connaissances, de votre qualité d'enseignement et de votre humanité avec les patients.

Nous n'oublierons pas le semestre au bloc opératoire où vous forcez l'admiration par votre dextérité chirurgicale et vous remercions pour les précieux conseils chirurgicaux et personnels que vous nous avez transmis dès nos premiers pas au bloc.

Soyez assurée de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur Alain Bron,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous saluons l'étendue de vos connaissances ophtalmologiques et nous vous sommes reconnaissants pour votre engagement dans la transmission du savoir à travers vos consultations. Vous avez su nous transmettre de solides bases dans le domaine du glaucome.

Nous sommes reconnaissants d'avoir pu vous assister au bloc opératoire durant un semestre et d'avoir ainsi pu bénéficier de vos enseignements. Nous avons été impressionnés par votre maîtrise chirurgicale et nous vous remercions pour la justesse de vos conseils chirurgicaux.

Nous apprécions votre rigueur qui fait l'une des forces de ce service. Nous sommes conscients de l'importance de cette qualité dans notre activité professionnelle et nous vous remercions de votre engagement à nous l'inculquer.

Nous vous remercions pour votre dynamisme lors des staffs, ainsi que pour vos anecdotes culturelles multiples, variées et illimitées.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

À notre Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Pierre-Henry Gabrielle,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger et juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité lorsque notre sujet de thèse a dû être changé et la possibilité d'accéder à ce registre qu'est le FRB ! obtenu grâce à votre travail et votre investissement. Votre engagement universitaire est une richesse pour ce service.

Nous estimons la qualité de votre travail et réalisons l'importance de l'enrichissement que vous avez apporté à notre travail par votre relecture consciencieuse. Nous vous remercions pour le temps que vous avez réussi à consacrer à notre thèse.

Nous apprécions votre pédagogie en consultation ainsi que votre empathie et patience avec les patients.

Nous sommes reconnaissants pour votre partage de connaissances dans le domaine de la rétine et savons que nous pouvons nous tourner vers vous pour un avis pointu. Nous sommes ravis de pouvoir profiter de votre enseignement pendant quelques années encore

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Florian Baudin,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail et prendre part à ce jury.

Nous admirons votre passion pour l'ophtalmologie, qui est une source stimulante de motivation pour notre formation.

Nous saluons l'étendue de vos connaissances, votre dextérité chirurgicale, votre empathie avec les patients et votre gentillesse avec toute l'équipe du service, qui font de vous un ophtalmologiste brillant et un modèle inspirant que nous nous évertuons à suivre.

Nous vous remercions pour votre pédagogie et vos nombreux conseils, toujours avisés, en consultation et au bloc chirurgical.

Nous aurions aimé apprendre plus longtemps à vos côtés et regrettons votre prochain départ.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre respect.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Anthony Charlot,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous sommes heureux de partager avec vous ce travail, vous qui nous avez accompagné pendant toutes ces années d'internat.

Nous avons beaucoup apprécié vos consultations et votre enseignement de vos connaissances, mais aussi votre sens clinique et pratique qui font de vous un ophtalmologiste compétent.

Nous saluons votre humanité et votre sympathie avec toute l'équipe du service qui font de vous une pièce maîtresse de cohésion dans le service, permettant une ambiance de travail agréable et de souder les différentes générations.

Nous sommes honorés d'avoir été votre première interne au bloc et vous sommes extrêmement reconnaissant de la confiance immédiate que vous avez su nous accorder.

Nous vous remercions pour votre amitié, qui nous est précieuse, votre écoute et votre soutien tout au long de ces années.

Nous sommes heureux de vous retrouver à Dijon.

Soyez assuré de notre reconnaissance, de notre respect et de notre amitié sincère.

À mes chefs,

Au **Dr Cyril Meillon**, prêt à pousser les murs pour caler un DR. Merci pour ton humanité et ton empathie avec les patients. Merci de toujours être disponible pour un avis, mais surtout, merci pour ta bonne humeur communicative au sein du service et ton rôle de leader after-staff.

Au **Dr Ghislaine Assad**, toujours un plaisir de discuter avec toi. Merci pour les avis paupières. Je vous souhaite plein de bonheur avec vos p'tits bouts.

Au **Dr Louis Arnould**, merci pour les connaissances que tu as pu me transmettre dès mon arrivée au CHU. Je te remercie de m'avoir fait découvrir le domaine de la cornée. Merci pour ta patience et tes conseils chirurgicaux lors de mes premiers pas au bloc opératoire.

Au **Dr Inès Ben Ghezala**, je me rappelle ta thèse, la première que j'ai vue, et de l'émotion que j'avais eue de savoir qu'un jour, ce serait la mienne. Merci pour ta douceur et ton humanité dans le service. En plus d'être brillante, c'est toujours un plaisir de discuter avec toi.

Au **Dr Lucie Sigronde**, merci pour ta pédagogie dans la découverte du redouté domaine de l'ophtalmologie pédiatrique. Merci d'être capable de me faire relativiser.

Au **Dr Alicia Chemaly**, j'aurai aimé que tu fasses partie de mon jury de thèse, car tu as particulièrement marqué mon internat avec ce tournant à Chalon, où tu as su me donner de la confiance en moi au niveau médical et chirurgical. Je ne te remercierai jamais assez pour ce semestre. Je suis heureuse d'avoir eu la chance de te découvrir à l'extérieur. Je vous souhaite beaucoup de bonheur à Givry où vous m'avez toujours accueilli à bras ouverts avec Samy.

Au **Dr Marc-Antoine Hannappe**, merci pour ce semestre à Beaune où j'ai découvert l'étendue de tes connaissances ophtalmologiques, ta grande patience et ta pédagogie. Merci pour tous ces trajets avec nos discussions en boucles, ces guerres de clans entre midi et deux, ces découvertes musicales et les meilleurs cookies made by Alison.

Au **Dr Victoire Hurand**, notre tornade rose. Un plaisir de partager avec toi notre intérêt pour le domaine de la cornée. Je te remercie pour cette découverte de la contactologie, et pour ton soutien dans la réalisation de mon inter-CHU à la FOR.

Au **Dr Chloé Carré**, j'ai découvert en toi un exemple d'interne motivée, ambitieuse et appliquée qui t'a permis d'atteindre avec excellence le domaine de la paupière. Je te souhaite tous mes vœux de bonheur avec Antoine.

Le **Dr Anthony Charlot**, Antho, tu mérites bien quelques lignes de plus un peu moins soutenue, pour te remercier de l'ami formidable que tu es, de ton soutien pendant tout l'internat dans tous les domaines. J'adore ton humour noir, tes blagues et ta bonne humeur (quand tu ne joues pas à la tête de mule), et je vous souhaite plein de bonheur avec petite Marie.

A mes co-internes,

A **Petra**, je ne te remercierai jamais assez pour ce petit coup de coude lors de ma première SFO. Tu es un exemple de travail et de détermination. Toujours un plaisir de te voir en dehors quand tu n'es pas en train de crouler sous différentes études.

A **Malik**, je ne sais pas si tu mérites tes remerciements car j'attends toujours les tiens... mais merci quand même pour ton aide pour cette thèse. Et merci d'être qui tu es, avec tes pétages de câbles, ton incapacité à te concentrer, ton appétit surdimensionné, ta passion pour le fromage, ta joie de vivre et ta gentillesse incomparable. Tu seras un excellent chirurgien.

A **Sarah**, la meilleure des bricoleuses. Dans le service, tu es un modèle de bonne humeur, de joie de vivre, avec une capacité de tout gérer à la fois sans aucun stress. Toujours un plaisir de

te voir arriver avec ta trottinette, ton sourire, ta lanterne et ta dernière pièce vestimentaire digne de lady Gaga. Merci d'avoir toujours été là pour me rassurer.

A **Samuel**, un co-interne exemplaire (quand tu n'es pas en biblio) mais surtout un véritable ami. Je te remercie de m'avoir poussé à suivre tes pas à Rothschild, et pour ton soutien, que ce soit autour d'une bière ou au téléphone en numéro masqué. Tu es toujours optimiste, bon public et prêt à rire de tout, c'est toujours un plaisir d'avoir presque l'impression d'être drôle.

A **Maud**, tu as toujours été appliquée et consciencieuse dans tout ce que tu faisais. Déterminée, je te souhaite le meilleur dans la voie de la paupière que tu as choisie.

A **Caro**, ma première co-interne, merci d'avoir été à mes côtés pour la découverte de l'ophtalmologie Nivernaise. J'adore ton excentricité, ta geekitude, ton humour. Tu as d'énormes connaissances et je te souhaite tout le meilleur pour la suite.

A **Clément**, mon Germa, tu es un de ces co-internes qu'on considère comme un ami et avec qui c'est un plaisir de discuter, même si Verstappen ou les chemisettes restent un énorme sujet de discorde. Tu es ambitieux, brillant et travailleur. C'est un plaisir de travailler avec toi.

A **Déborah, Elise et Valéry**, les totally spies du service, j'admire votre entente et votre soutien mutuel. Appliquées et motivées, je vous souhaite du courage, vous êtes les prochaines !

Aux plus jeunes, **Julien**, le J c'est le S en Y, hâte d'avoir tes conseils placements en crypto ; **Brice**, toujours avec ton grand sourire quand tu viens pour « sénio un doss » ; **Eléonore**, appliquée et travailleuse ; **Lucas**, toujours surprise de tes connaissances diverses et surtout très très très variées ; **Laura**, la meilleure piqueuse d'IVT, merci pour toutes ces séances en ta compagnie ; **Cédric**, hâte que tu puisses m'expliquer les secrets des boutures ; je vous souhaite le meilleur sur le chemin de l'ophtalmologie.

A l'ensemble du service d'Ophtalmologie du CHU de Dijon,

Aux infirmières qui gèrent comme personnes dans le service, à **Eve**, merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité. J'adore nos séances de debriefing lors des IVT. A **Anne-Claude**, merci pour ton côté rigoureux et d'être toujours à 150%. A **Kiki**, merci pour ta joie de vivre et ces séances d'IVT. A **Fafa**, merci pour ton dynamisme, ta force de caractère et ton efficacité. A **Karine**, merci pour ta douceur et ton application. A **Sarah**, merci pour ta détermination et d'arriver à toujours tout gérer face à la difficulté des plannings.

Merci aux secrétaires, aux orthoptistes, aux élèves orthoptistes, aux ARC, aux infirmières de l'UPOC, de l'UCA et aux IBODE, qui tous ensemble œuvrent au mieux pour les patients

Aux anciens ophtalmologistes du service que je n'oublie pas,

Au **Dr Edouard Maupin**, ta bonne humeur communicative était un rayon de soleil dans le service. Je n'ai pas beaucoup pu accéder à tes consultations, mais j'ai eu le plaisir de te connaître à l'extérieur et de découvrir une personne au grand cœur et avec le sens de la fête.

Au **Dr Julie Blanc** et au **Dr Elsa Barrénéchéa**, vous avez mis la barre haute, ophtalmologistes douées, belles et intelligentes. Je vous souhaite l'épanouissement.

Au **Dr Lolita Lestable**, merci pour ta gentillesse et ton accueil dans le service. Ta présence dans le service était toujours agréable. Je te souhaite tout le meilleur.

Au **Dr Mélanie Tessier**, merci pour ton implication dans le service. Tu as été un modèle par l'étendue de tes connaissances et de ta dextérité chirurgicale. J'espère que tu te plais dans ta nouvelle vie.

Au **Dr Martin Guillemin**, mon premier chef d'astreinte, merci pour ta patience et ton aide. Tu as toujours été un chef présent et sérieux, je te souhaite beaucoup de bonheur à Paris.

Au **Dr Déa Haddad**, partie aussi trop tôt pour le Sud, merci pour la bonne humeur que tu mettais dans le service, et pour tes avis de « vieille interne » lors de mes sessions urgences.

Au **Dr Mohamed Houssami**, un plaisir d'avoir passé cet internat avec toi. Merci pour tous tes conseils et ta disponibilité. En grand bosseur, tu as toujours été là pour un avis ou de l'aide dans le service, mais tu as aussi un grand cœur de papa avec ton côté protecteur.

Au service d'Ophtalmologie de Nevers,

Aux **Dr Ghrer, Dr Al Allaq, Dr Mokhtari, Dr Bouillot-Goutorbe, Dr Jarroch**, merci de m'avoir accueillie dans le service de Nevers lors de ma découverte de l'ophtalmologie.

Au service d'Orthopédie de Mâcon,

Au **Dr Bernard Lacour**, merci pour ce semestre où vous avez su faire aimer l'orthopédie à une interne d'ophtalmologie. J'ai passé un très bon semestre en votre compagnie et je vous remercie pour votre humanité et votre gentillesse.

Au service d'Ophtalmologie de Chalon-sur-Saône,

Au **Dr Aurélie De Lazzer**, merci pour ce semestre à Chalon. Merci de m'avoir poussé à la curiosité ophtalmologique et de m'avoir fait profiter de tes connaissances. Je suis heureuse d'avoir enfin découvert le « fabuleux carnet d'Aurélien De Lazzer ». Ça aura été un plaisir d'avoir appris à te connaître, je vous souhaite beaucoup de bonheur en famille.

Au **Dr Youssef El Alami**, merci pour ces lundis, toujours speeds, mais toujours de bonne-humeur. Merci pour ta confiance au bloc opératoire et tes nombreux conseils. Toujours là pour ne pas laisser passer quoi que ce soit sur Instagram. J'espère que tu t'épanouis à Lyon.

A toute l'équipe de Chalon, merci d'avoir rendu ce semestre inoubliable, à **Elodie**, ma râleuse préférée ; à **Anne**, avec ta bienveillance et ta gentillesse ; à **Florence**, toujours avec ta joie de vivre ; **Pauline**, avec ton humour et ta passion des ragots ; à **Marie-Rose**, avec ta bonne humeur qui résiste même à une séance d'IVT à 40° ; à **Sylvie** ; à **Pascale** et **Séverine**.

Au Service d'Ophtalmologie de la Fondation Rothschild,

Au **Dr Damien Gatinel**, je vous remercie d'avoir accepté cet inter-CHU, qui a été une réelle opportunité pour ma formation. Je vous remercie pour votre pédagogie et la transmission de vos connaissances, dont l'étendue dépasse le domaine déjà bien étendu de l'ophtalmologie.

Au **Dr Mathieu Dubois**, un immense merci pour ce semestre où j'ai eu la chance d'être binômisée avec toi. J'admire tes connaissances en cornée, que tu t'es évertué à essayer de me transmettre pendant ce semestre, ainsi que ta dextérité chirurgicale, qui donne l'impression que tout est simple. Je te remercie encore pour tous les conseils que tu as pu me donner.

Aux **Dr Wassim Ghazal, Dr Christophe Panthier, Dr Sina Elahi, Dr Grégoire Risser, Dr Arnaud-Louis Jeannerot, Dr Adrien Mazharian, Dr Filippo Fabro, Dr Alice Grise-Dulac, Dr Alain Saad, Dr Jean-Luc Febbraro**, merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre pédagogie.

A mes co-internes, **Majda, Nicole, Manon, Léa, Roxane, Fabien, Mathieu** et **Thibault**, merci pour ces six mois passés à vos côtés.

A mes amis Clapierois, avec qui j'ai mes plus vieux souvenirs,

A **Tiffany**, déjà 14 années d'amitié. Je suis heureuse que le temps ne nous ait pas éloigné malgré nos années d'études. Je n'imaginais pas le lycée sans toi et nos retours à pied du tram. Je te remercie pour ton oreille attentive, tes conseils, ta douceur et ta joie de vivre. Je suis contente que ce semestre à Paris nous ait permis de nous voir encore plus.

A **Brianna**, l'autre membre de notre fameux PPBworld, merci pour ta vivacité d'esprit, ton côté attachant et tes passions (même celles qu'on a dû un peu subir...). Je suis contente que tu sois revenue à Montpellier. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite dans ce chemin de vie que tu as enfin trouvé et garde cette vocation à donner du sens à ce que tu fais.

A **Kévin**, à ton rire qui ne lézarde pas les murs mais qui les effondre, à nos discussions sur le sens de la vie, et à notre unique dispute entre binôme de Pékin-Express. Merci pour ta (un peu trop grande) confiance médicale. Merci pour ton soutien de toute heure du jour et surtout de la nuit, merci d'être le plus fidèle client du Cloclotour et surtout merci d'être mon ami.

A **Jonathan**, merci pour notre amitié qui nous a même valu une expulsion de cours. Merci pour ces séances de coaching sportif, ces sessions chill-piscine et ces soirées (pas en ville). Tu m'as toujours soutenue dans mes choix et j'espère pouvoir t'accompagner de même dans les tiens. Je vous souhaite l'épanouissement avec **Laurianne** dans votre nouvelle vie à Annecy.

A mes années Nîmoises,

A **Valentine**, ma Valou, tu es une amie en or, j'ai tellement de chance de t'avoir. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de l'externat, à la BU, aux diners rue de l'Aspic, aux férias (RIP nos téléphones) et merci d'être ma plus fidèle partenaire de manades. Je serai allée n'importe où avec toi et une paire de bottes en caoutchouc... Merci d'avoir toujours su me comprendre et me soutenir dans toutes les décisions de ma vie. Merci d'être toujours là.

A **Marie**, tu es une amie extraordinaire, et tellement drôle que tu pourrais remplir la salle de The Joke toute seule tous les soirs. Tu es toujours rayonnante (sauf quand il pleut et que le pont de la Calmette va être inondé) et d'un optimisme à toute épreuve. Merci d'avoir toujours été là pour me soutenir et me faire relativiser. Tu es de celles qu'on sait qu'on peut appeler n'importe quand et qui sera là. Merci d'être toi-même.

A **Marion**, toi qui t'es installée un peu trop loin de Dijon, merci pour ces années externats et la découverte de ces villages français où je n'aurai jamais mis les pieds sans toi comme Codognan ou Aboën. Tu es une fille brillante, motivée et déterminée. Je suis si heureuse pour **Pierre** et toi de l'arrivée de **Maël**, qui avec son sourire illumine notre conversation Messenger. Merci de nous faire vivre cette aventure, je vous souhaite tout le bonheur possible.

A **Jade**, ma Jadou, la plus perchée de nous toutes et toujours pleine de ressources. Tu nous en auras fait voir de toutes les couleurs (et pas que capillairement parlant). Merci de toujours nous faire autant rire, d'être toi-même, avec ta sensibilité, ta gentillesse et tes histoires rocambolesques. On s'ennuierait tellement sans toi et tes orteils pas dans la chaussure.

A **Quentin**, j'ai découvert lors de notre colloq, derrière l'image de one-man show nîmois, une personne brillante, attentionnée et d'une humanité rare. Merci de d'avoir combattu à mes côtés cette nuée de moucheron et merci de ramener ma Valou à Dijon aussi souvent !

A **Pauline**, la D4 nous aura rapprochée, merci pour ta motivation pour nos soirées LCA. Merci d'avoir fait l'infirmière et d'avoir été ma carte bleue lors de cet Interrail. Merci pour ta bonne humeur, ton positivisme et ton optimisme. Dommage que Bordeaux soit si loin.

A **Julien**, mon Z. Tu es quelqu'un d'organisé, généreux et attachant. Tu restes le meilleur en ménage que je connaisse. Merci pour m'avoir toujours faite sourire pendant cet externat.

A **Nico**, et ces années de « scandales » nîmois partagées qui resteront un très beau souvenir. Merci pour ton humour et d'avoir choisi Saint-Etienne. Hâte de te revoir, au pire à la SFO !

A **Hugo**, tu es un gars intelligent, gentil, bosseur, et surtout très drôle, merci pour ces années d'externat. Je te souhaite tout le meilleur dans ta vie Marseillaise.

Aux géocatchers, à **Laura, Théo et Audrey**. Merci pour ces heures passées en salle D3-D4. C'est toujours un plaisir de vous retrouver aux grands-buffets, dans un escape-game ou à Paris !

A mes amis Bourguignons, sans qui l'internat n'aurait jamais été le même

A la team Nivernaise,

A **Bastien**, merci pour ton optimisme et ta joie de vivre inébranlable. Merci d'avoir ensoleillé l'hivers Nivernais avec ta bonne humeur et ton humour, parfois douteux (et pas toujours au goût du père de Max), mais surtout merci de m'accompagner depuis. Merci pour notre colloc et tes planches apéro. Toujours un plaisir d'entendre ton fameux « Yo meuf » au téléphone, et surtout, tout ce qui s'en suit. Merci pour cette sincère amitié.

A **François**, à nos apéro-perrier-tranche à l'ABC, aux folles soirées de canapé musical, à nos debriefings téléphoniques. Merci pour ton humour à toute épreuve, ta capacité à toujours voir le meilleur dans les autres et tes conseils avisés. Garde ta générosité, ton empathie et je te souhaite tout le bonheur et l'épanouissement que tu mérites.

A **Maxime et Laetitia**, mes collocs Nîmois du 431, avec qui j'ai eu la chance de vivre. A **Max**, merci pour ce café tous les matins et ces heures en sarouel à philosopher avec une bière entre deux parties de Dofus. A **Laeti**, merci de m'avoir fait découvrir qu'on pouvait être à ce point fan du Mac Do et des sushis. Merci pour ta douceur quand la Dark Laeti n'est pas de sortie, ta sincérité et ton amitié, et pardon pour le faux-lapin.

A **Petra**, merci pour ton écoute et ton sens de l'amitié.

Aux Maconnais, le sang de l'aorte,

A **Alice**, merci d'avoir la place que tu as dans ma vie. J'ai découvert en toi une amie exceptionnelle sans qui la vie serait tellement fade. Merci pour ces discussions sans filtre, ces kilomètres de courses le long des Allées du Parc, ces repas clandestins, ces heures passées au téléphone. Et même si tu vis ta meilleure vie à Toulouse, j'ai hâte de te retrouver à Dijon !

A **PA**, merci de m'avoir donné une place comme amie à part entière. Merci pour ta franchise qui me permet de m'avancer, de tes conseils de vie, de bricolage, de jardinage, de musique, et surtout merci de ne pas m'avoir ramené à Lannion ! J'admire ta force de caractère, ta patience et ta bienveillance (sauf quand tu joues à Catan et que y'a plus d'amitié qui tienne).

A **Diane**, une magnifique découverte Dijonnaise. Je suis si heureuse de t'avoir rencontrée et te compter parmi mes plus proches amies. Tu es une personne douce, compréhensive, attentionnée, la seule capable de garder du self-contrôle quand un bœuf bourguignon explose. J'adore passer du temps avec toi et mettre de l'huile sur le feu de temps en temps !

A **Mehdy**, merci d'être toi. Merci pour tes rires aussi nombreux que tes éternuements, merci pour ta ponctualité lors des cours de planche à voile, merci d'être le seul avec qui je peux partager un côté psycho et merci de m'avoir inculqué les bases du bobo-parisien avant Paris !

A **Alicia**, la meilleure doublure de Céline Dion à mon grand désarroi. Tu es une fille intelligente, drôle et sensible. Tu as été un véritable pilier dans ce groupe. Amatrice de musique et de licornes, tu mérites une vie de paillette et de joie, et surtout tu mérites d'être heureuse.

A **Yolaine**, l'inarrêtable, je ne comprends toujours pas comment tu fais pour toujours garder ton sourire, ton optimisme et ton dynamisme, même quand on te demande d'aller sonder à 11 heures en pleine soirée après 5 jours d'astreinte d'affilée. Reste aussi pétillante !

A **Sophie**, Soso, notre diva, merci pour tes conseils de modeuses, de décoration, merci d'aimer et alimenter les gossips. A **Charles**, et à ta non-présence d'un bouton-off, merci pour ton humour et la découverte du Spikeball. Hâte de découvrir votre maison à Valence.

A **Camille** et **Stan**, le couple un petit peu trop parfait, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance, votre côté écolo, votre amour pour les brunchs, les gouters et les têtes de singes. Vous rayonnez. C'est toujours un plaisir de vous voir. Profitez à fond de cette dispo !

A **Arnaud**, mon DJ adoré, mon prof de Wake et mon pisciniste préféré (en espérant que les règles de propretés aient été respectées...). Merci pour ce semestre d'ortho et ces vis posées. J'attends toujours la sortie de l'album de Polynox et en attendant reste comme tu es !

A **Caro**, ta capacité à associer autant de pièces vestimentaires différentes dans une même tenue avec autant de style m'impressionnera toujours. Merci pour ta gentille et tes attentions.

A **Adrien**, merci pour ton soutien lors de ma difficile arrivée au CHU et pour les beaux moments vécus ensemble. Rappelle-toi que tu mérites d'être heureux.

A mes amis Dijonnais,

A **Camille**, une découverte qui a changé la suite de mon internat. Tu as été d'un soutien énorme depuis que je te connais. Merci pour tous ces appels pour un oui ou pour un non. Merci d'être le meilleur organisateur de vacances (de porc). Hâte qu'on puisse refaire des apéros (pas sur votre terrasse) à Dijon. Mais pas merci d'avoir gâché ma chanson au ski.

A **Nico**, après les années lycées et le derby Nîmes-Montpellier, je suis heureuse que nous nous soyons retrouvés à Dijon. Merci d'être l'homme le plus drôle de France (comme dirait Cam).

A **Auguste**, merci pour toutes ces soirées (qui ont été de vraies échappatoires tout au long de cet internat), ces litres de Spritz et ta passion partagée pour les vins du Sud.

A **Max** et **Clem**, toujours un plaisir de vous voir avec Olaf. **Max**, toujours présent pour une soirée. **Clem**, merci pour ces randonnées découverte de la Bourgogne, hâte de les reprendre !

A **Shag**, toujours apprêtée pour n'importe quelle soirée ou événement. Tu as une joie de vivre et un sourire communicatif. Reste lumineuse !

A **Théophile** et **Constance**, mes voisins, toujours chauds d'une bière et d'un apéro. J'admire votre force, votre positivisme et votre joie de vivre. Je vous souhaite tout le meilleur.

A **Tuan**, beaucoup trop Parisien pour un Dijonnais, avec toi, Tripadvisor, ne sert à rien. Merci d'avoir (presque) réussi à me faire aimer Paris, et au moins mon quartier, et ces découvertes culinaires (pas toujours concluantes). Ce semestre n'aurait pas été le même sans toi. Merci pour ton soutien lors de la rédaction de cette thèse et tout ce qui l'a entourée.

Aux Chalonnais,

A **Hortense**, tu es une personne comme il n'y en a pas beaucoup, complètement perchée. J'adore ta façon de voir la vie, ta joie de vivre, de vivre tout court. Merci pour ce semestre à Chalon, ta motivation pour les restos, les footings et les virées au yachtclub ! Reste pétillante !

A **Astrid**, j'admire ta détermination, ta passion d'achats compulsifs et ta philosophie de vie. Tu es une fille douée et réfléchie. Merci pour ces debriefs de MAPR, tes conseils toujours avisés, et tes fou-rires que ce soit au 3 bis ou autour de la découverte d'un pantalon en cuir.

A **Iman** et **Clem**, deux belles découvertes chalonnaises où j'ai compris pourquoi ma sœur vous aimait autant. J'ai adoré partager ce semestre avec vous. Iman, merci pour le sacrifice de ta tasse. Clem, merci d'avoir été toujours aussi motivée à faire la fête.

A **Flo**, le perfusionniste, le life coach, merci pour ta bonne humeur (quand tu nous faisais l'honneur de ta présence) et ces étages évités lorsque tu nous filais tes clefs en soirées.

A **Astrid**, la plus sportive et la meilleure garde-robe de Chalon, merci pour ton dynamisme pendant ce semestre.

A ma famille,

A mes grands-parents,

A **Mamie Marie-Paule** et **Papy Gérard**, merci pour votre amour toutes ces années. Je suis émue de passer ma thèse en votre présence, car je sais à quel point la recherche est importante dans votre vie. Vous êtes des modèles d'assiduité et de rigueur. J'admire votre réussite professionnelle et familiale. Merci Papy pour tous ces articles envoyés, et même si la thèse est finie, ce sera toujours un plaisir d'en recevoir. Merci Mamie de nous montrer le chemin de l'excellence. C'est toujours un plaisir de venir vous voir.

A **Mamie Monique** et **Papy Paul-Serge**, merci pour votre bienveillance et votre amour. Je vous remercie d'avoir fait de Peyriac un lieu où nous aimons nous réunir en famille, avec tous nos souvenirs, et ces paysages (et jamais assez d'eau au goût de Mamie). Vous nous avez transmis les valeurs de la famille et du travail. Mamie, je sais que tu es la seule à lire ce texte, mais j'espère que Papy serait fier, il me manque aussi. Merci de toujours penser à moi avec un petit texto et me soutenir au quotidien.

A mes parents, sans qui, rien n'aurait été possible, je vous aime.

A ma mère, **Maman**, depuis que nous sommes petites, tu as toujours fait au mieux pour nous. Tu nous as transmis des valeurs, comme l'amour, le partage, la gentillesse, le respect, et l'orthographe ! Je ne te remercierai jamais assez pour ton amour inconditionnel et les sacrifices que tu as fait pour nous. Merci d'être toujours pleine de petites attentions pour tes quatre filles préférées.

A **Nicolas**, merci de rendre notre mère aussi heureuse. J'aime votre idée de créer une nouvelle maison pour tous nous accueillir, en espérant pouvoir venir vous voir souvent, et pour des vacances cette fois, maintenant que la thèse est finie !

A mon père, **Papa**, merci de nous avoir élevé un peu à la dure, de nous avoir transmis les valeurs du travail, d'avoir essayé de nous transmettre ton « humour », malheureusement aussi ton nez, mais surtout l'importance d'être heureuses et d'avoir des rêves (même si le mien ne sera pas d'avoir un Land Rover ou un tracteur à chenilles). Merci d'avoir toujours été là dans les moments difficiles et de toujours être là au quotidien.

A **Laurence**, merci d'avoir pris une place à part-entière dans nos vies, de nous conseiller, de nous soutenir. Je te remercie de fournir autant d'effort pour nous rendre heureuse. Un immense merci pour cette relecture attentive, avec l'accent « of course ».

A **Cléa**, merci de toujours être présente pour lancer un débat houleux et pimenté. J'admire ta force de caractère, tes ambitions, ta capacité à avoir des idées et les défendre.

A **Héloïse**, mi-ange, mi-poïse, merci d'être là pour amener un peu de légèreté avec ta joie de vivre. Tu es douce et sensible et tu deviens une jeune fille qui s'épanouit.

A **Muscat**, merci d'avoir apporté de la joie, des poils et de la motivation sportive à la maison.

A ma sororité, mes sistars,

A **Elise**, ma Lisoue, avec qui je partage tous mes souvenirs d'enfance. Je suis heureuse que tu sois aussi venue te perdre à Dijon, où j'adore que gens confondent nos voix au téléphone. Malgré ton côté caractériel que seule la famille à l'honneur de connaître, tu es une personne sensible, douée et drôle. Merci d'être là, je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

A **Irène**, ma Perloue, tu es une très belle personne, attentionnée, aimante. Tu t'évertues à voir le bien dans chacun. J'aime être ta grande sœur quand tu me demandes de l'aide. J'apprends beaucoup à tes côtés, sur une autre façon de penser, de voir le monde. Petite baroudeuse, je vous souhaite tout le bonheur possible et que tous vos projets vous comblient avec **Amélie**.

A **Hemine**, ma Minouche, petit rayon de soleil quand tu n'hibernes pas dans ta chambre. Tu es une fille extraordinaire, avec d'énormes capacités, et pas seulement au Baseball. Tu es brillante et je te soutiendrai toujours pour tout ce que tu entreprendras. Tu pourras compter sur moi. Merci d'être aussi attachante. PS : tu vas tout défoncer cette année !

Je vous aime mes sœurs.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	20
LISTE DES SIGLES OU ABRÉVIATIONS	21
INTRODUCTION	22
ARTICLE	25
ABSTRACT.....	27
INTRODUCTION.....	29
METHODS.....	31
RESULTS	34
DISCUSSION.....	37
CONCLUSIONS	43
RÉFÉRENCES	45
TABLEAUX ET FIGURES	51

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

Table 1. Baseline demographics stratified by their treatment burden group	52
Table 2. Outcomes at 24 months	53
Table 3. Baseline risk predictors of high and low TBG vs tolerable using multinomial regression	54
Table 4. Summary of adverse events and rates per injection	55
Figure 1. Consort diagram showing the number of eyes at each selection criteria step	56
Figure 2. Line of graph of predicted VA according to the TBG from baseline to 24 months..	57

LISTE DES SIGLES OU ABRÉVIATIONS

AMD : age-related macular degeneration	RPE : retinal pigment epithelium
ASRS : American Society of Retina Specialists	SD : standard deviation
BCVA : best-corrected visual acuity	SE : standard error
CFH : complement factor H	SRF : subretinal fluid
CI : confidence interval	TAE : Treat-and-extend
CNV : choroidal neovascularization	TB : treatment burden
CRT : central retinal thickness	VA : visual acuity
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge	VEGF : vascular endothelium growth factor
FRB : Fight Retinal Blindness	
GA : geographic atrophy	
IC : intervalle de confiance	
IRF : intraretinal fluid	
IVT : intravitreal injection	
nAMD : neovascular age-related macular degeneration	
LogMAR : logarithm of the minimum angle of resolution	
OCT : optical coherence tomography	
OR : odds ratio	
Q1 : premier interquartile / first interquartile	
Q3 : troisième interquartile/ third interquartile	
PCV : polypoidal choroidal vasculopathy	
PRN : Pro re nata	
RCT : randomized controlled trials	

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de cécité dans les pays développés. Autour de 9% de la population mondiale est atteinte par la DMLA, toutes formes et stades confondus, et pourrait toucher 288 millions de personnes en 2040, dont 69 millions en Europe.¹ La prévalence de la forme exsudative en Europe est estimée à 2,3% dans la population de plus de 65 ans.²

L'avènement des injections intra-vitréennes (IVT) d'inhibiteurs du vascular endothelium growth factor (anti-VEGF) a marqué un tournant dans la prise en charge de la DMLA exsudative, ayant prouvé leur efficacité sur le maintien et l'amélioration de l'acuité visuelle, ainsi que leur sécurité d'emploi.^{3,4} Néanmoins, de nombreux patients présentent une réponse insuffisante aux thérapeutiques actuelles.⁵ Ils requièrent des injections intravitréennes toutes les 4 à 8 semaines pour un maintien de leur acuité visuelle, ce qui représente un fardeau thérapeutique important pour les patients ainsi que les systèmes de santé.^{6, 7} De nombreuses études de vraie-vie soulignent la différence entre le nombre d'injections recommandées par les différents régimes de traitements et celles réalisées, due au manque d'adhérence thérapeutique.⁸⁻²¹ La raison principale du manque d'adhérence est la lourdeur du traitement induite par les nombreuses visites et injections, ainsi que l'attente et le temps de trajets pour les patients et leur entourage.²²⁻²⁴

De nouvelles molécules à durée d'action prolongée ou nouveaux dispositifs sont en cours d'évaluation, tels que le Faricimab et le Brolicizumab, ayant prouvé leur non-infériorité comparé aux anti-VEGF actuels tout en autorisant un allongement des intervalles d'injection, ainsi que de meilleurs résultats anatomiques de réduction des fluides rétiens.^{5, 25-29} Leur avènement est un espoir pour la prise en charge ces patients à lourde charge thérapeutique. Cependant, les données de la littérature sont encore limitées concernant les facteurs prédictifs et la prévalence de ces patients à qui profiteraient le plus ces nouvelles molécules à

durée d'action prolongée. L'objectif de cette étude est d'évaluer la proportion de patients atteints de DMLA exsudative avec charge thérapeutique lourde à 2 ans de l'introduction d'un traitement par anti-VEGF en pratique clinique, issue données européennes du registre Fight Retinal Blindness ! (FRB !), ainsi qu'en définir les facteurs prédictifs.

ARTICLE

Real-world unmet needs in the management of poorly responsive neovascular age-related macular degeneration in Europe: data from the FRB! Registry

Clotilde Boudousq¹; Vuong Nguyen²; Mark Gillies²; Javier Zarranz-Ventura³; Malik Merad¹; Anthony Charlot¹; Vincent Boudousq⁴; Alain-Marie Bron¹; Catherine Creuzot-Garcher^{1,5}; Pierre-Henry Gabrielle^{1,2,5}

¹ Department of Ophthalmology, Dijon University Hospital, Dijon, France

² The University of Sydney, Sydney Medical School, Discipline of Ophtalmology, Save Sight Insistute, Syndey, New South Wales, Australia

³ Institut Clinic d'Oftalmologia, Hopital Clinic, Barcelona, Institut de Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain

⁴ Department of Nuclear Medicine, Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier, INSERM U1194, CHU Nîmes, Université Montpellier, Montpellier, France

⁵ Eye and Nutrien Research GrupCentre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, AgroSup Dijon, CNRS, INRAE, Université de Bourgogne Franche-Comté, Eye and Nutrition Research Group, Dijon, France

Abstract

Purpose: To evaluate the proportion, baseline predictors, and outcomes of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) patients treated with a high burden of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor intravitreal injections (IVT) at two years in routine clinical practice.

Design: European retrospective data analysis from a prospectively designed observational outcomes registry: the Fight Retinal Blindness! (FRB!) Project.

Participants: Treatment-naïve eyes (one eye per patient) initiating VEGF inhibitors IVT from January 2017 to March 2020 with 24 months of follow-up, a minimum of 3 injections, and no gap between visits exceeding 365 days. We analyzed three treatment burden (TB) groups defined by the mean interval of the three closest injections to the 24-month visit: (1) those with a high TB had injection interval ≤ 42 days, (2) those with a low TB had injection interval between >42 and <84 days and those with tolerable TB had injection interval between ≥ 84 and <365 days.

Methods: Multinomial regression was used to evaluate baseline risk predictors.

Main Outcome Measures: The proportion of patients that experienced a high TB at 2 years and its baseline predictors.

Results: We identified 2,038 eligible patients. The proportion of patients with a high TB was 25 % (514 patients) at 2 years, of which 59% (301 patients) and 41% (213 patients) had their choroidal neovascular (CNV) activity graded as “recently active” and “recently inactive” at last final visits. The proportions of patients with a low and tolerable TB were 45% (923 patients) and 29% (601 patients) at 2 years, respectively. The proportion of active CNV at 2 years were 46% (420 patients) and 47% (282 patients) in low and tolerable TB groups, respectively. Baseline risk predictors of high TB were younger age (Odds ratio [OR], 0.97; 95% CI, 0.96-0.99;

P<0.01) and isolated active subretinal fluid (SRF) (OR, 3.85; 95% CI, 1.34-11.01; P=0.01). Type 3 CNV at baseline was significantly associated with a reduced risk of high TB at 2 years (OR, 0.26; 95% CI, 0.13-0.52; P<0.01).

Conclusions: European unmet needs in nAMD were common in routine clinical practice, with a quarter of patients requiring every 6 weeks injections of conventional VEGF inhibitors at 2 years in Europe.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration, unmet needs, treatment burden, anti-VEGF injection, injection interval

Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the first cause of blindness in developed countries. Approximately 9% of the population has AMD worldwide, regardless of the stages of the disease, and recent studies predicted that 288 million people will be affected by 2040, including 69 million in Europe.¹ Prevalence of neovascular AMD (nAMD) in Europe is estimated to be around 2.3% in 65 years and older population.²

Intravitreal vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor therapy has been a game-changer for managing neovascular age-related macular degeneration (nAMD) since they have proven effective in registration trials.^{3, 4} Unfortunately, many nAMD patients are poorly responsive to approved VEGF inhibitors.⁵ They require intravitreal injections of VEGF inhibitors every 4 to 8 weeks to maintain their vision in the long term, representing a significant burden for our patients and the healthcare system.^{6, 7} Real-world observational studies highlighted the unconformity between the expected and performed number of injections due to a lack of adherence.⁸⁻²¹ The main reason for this non-adherence in daily practice is the treatment burden (TB) related to numerous visit and injection appointments associated with the waiting and travel time spent by patients and caregivers.²²⁻²⁴

Promising new long-acting drug agents or devices are under investigation, such as the port delivery system, or have been recently approved for nAMD, such as brolucizumab or faricimab, with effectiveness that is non-inferior to conventional, approved VEGF inhibitor regimen using longer injection interval and, additionally, a better drying effect on retinal fluid.^{5, 26-29} Their introduction in our practice gives hope to addressing the unmet need in managing our nAMD patients with high TB. However, real-world data are still limited in the proportion and baseline predictors of those nAMD patients that could benefit most from these new long-acting treatments in routine clinical practice. This study aimed to evaluate the proportion and

baseline predictors of nAMD patients with a high TB using conventional VEGF inhibitors at 2 years in routine clinical practice using European data from the FRB! registry.

Methods

Study Design and Setting

Eligible patients were identified from the Fight Retinal Blindness (FRB!) registry of observational outcomes. The FRB! registry tracks outcomes of nAMD patients in routine clinical practice and is compliant with the International Consortium of Healthcare Outcome Measurement's (ICHOM) minimum standard set of treatment outcomes for macular degeneration.³⁰

Patients from Austria, Belgium, France, Ireland, Italy, Lebanon, Netherlands, Portugal, Slovakia, Spain, and Switzerland were included. Institutional approval was obtained from the French Institutional Review Board (IRB) (Société Française d'Ophtalmologie IRB), Austria IRB, Belgium IRB, Lebanon IRB, Portugal IRB, Slovakia IRB, the Mater Private Hospital IRB in Dublin, Ireland, the Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, the Spanish Institutional Review Board (Comité Etico de Investigación Médica, Hospital Clínic de Barcelona, Spain) and the Cantonal Ethics Committee Zurich. Due to its non-interventional character, approval of the use of the registry was not needed, according to the Medical Ethics Committee of the Academic Medical University Centre, the Netherlands. All patients gave their informed consent. Informed consent ("opt-in consent") was obtained for each country in compliance with the European General Data Protection Regulations. This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and followed the STROBE statements for reporting observational studies.²¹

Data Sources/Measurements

Data were recorded from each clinical visit by the treating physician and included visual acuity (VA) measured in the number of read letters on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart (best of corrected, uncorrected, or pinhole), treatment given (if any),

activity of the choroidal neovascular (CNV) lesion graded as “inactive”, “active” (any combination of intraretinal fluid (IRF), subretinal fluid (SRF), or hemorrhage excluding subretinal fluid only), hereafter referred to as “active (IRF)”, or “active (SRF only)”, and adverse events. Macular atrophy and subretinal fibrosis were graded at each visit as either subfoveal, extrafoveal, or not present based on clinical examination, OCT, or dye angiography, alone or in combination. Previous treatments and angiographic lesion subtype were recorded at the baseline visit. All treatment decisions, including the re-treatment schedule, were determined by the treating physician in consultation with the patient with no intervention by the investigators.

Study Population and Groups

We identified treatment-naïve eyes with nAMD from European countries in the FRB! registry initiating treatment with anti-VEGF IVT from January 2017 to March 2020 to allow for up to 2 years of follow-up. Eyes were also required to have received a minimum of 3 injections with no gaps between visits exceeding 365 days to establish ongoing treatment. The activity of the CNV lesion was previously graded only as either “active” or “inactive” for data entered prior to January 2017. The present study only included patients whose entire visit history includes the new CNV gradings. When both eyes were being treated in a single patient, we included only the eye that received treatment first.

Patients were grouped according to their treatment burden (TB) at 24 months, defined by the mean treatment interval for the 3 injections closest to and including the 24-month visit.

The TB groups were defined as:

- Tolerable TB: Mean treatment interval between ≥ 84 days and ≤ 365 days
- Low TB: Mean treatment interval between > 42 days and < 84 days
- High TB: Mean treatment interval ≤ 42 days. This group was further divided into those whose CNV lesion was “recently active” or “recently inactive”.

Outcome Measures

The primary outcome was the proportion of eyes in the high TB group at 24 months. Secondary outcomes included the proportion of eyes in the low and tolerable TB groups, visual outcomes at 24 months, baseline predictors of high TB, and ocular adverse events.

Statistical Analysis

Descriptive statistics included mean, standard deviation (SD), median, first and third quartiles (Q1, Q3), and percentages as appropriate. Visual acuity over 24 months between TB groups were visualized using generalized additive models.

Predictive factors for the high and low TB group were analyzed using multinomial regression with gender, age, baseline VA, angiography lesion type, presence of macular atrophy or subretinal fibrosis at baseline, and baseline CNV lesion activity, with the tolerable TB group as the reference group. Univariate models for each predictor were followed by a multivariate model including all the predictors.

A p-value of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were conducted using R Statistical Software (version 4.2.1) with the mgcv package (version 1.8-40) for generalized additive models and the nnet package (version 7.3-17) for multinomial models.³¹⁻

Results

Study population

A total of 2038 patients were identified as eligible for our analysis. The number of patients at each selection criterion is shown in Figure 1. The baseline clinical and demographic characteristics are described in Table 1. Most patients were female (60%), and the mean (SD) age was 78.8 (8.2) years. The mean (SD) baseline VA was 58.4 (20.5) letters. Regarding the type of CNV lesion, 27%, 11% and 6% of patients had type 1, type 2 and type 3 CNV, respectively. Most patients did not have macular atrophy or subretinal fibrosis at the start of the treatment. Most eyes had active IRF (80%) at presentation, while 18% had SRF only (Table 1).

Treatment burden outcomes at 2 years

The proportion of patients with a high TB at 24 months was 25% (589 patients), with a median (Q1, Q3) injection interval of the last 3 injections of 32.7 (29.0, 37.3) days (Table 2). Of those patients, 59% and 41% had their choroidal neovascular (CNV) activity graded as “recently active” and “recently inactive” at the last visits before 2 years with a median injection interval of 32.7 (28.7, 37.3) days and 33.3 (29.5, 37.9) days, respectively. The proportions of patients with a low and tolerable TB at 2 years were 45% (1069 patients) and 29% (601 patients), respectively.

Overall half of the patients had CNV activity graded as inactive, whereas the other half had active CNV with IRF in 31% (623 patients) and SRF only in 19% (380 patients) at 24 months (Table 2). Among patients with high TB at 2 years, 41% (213 patients) were defined as “recently inactive”, while 59% (301 patients) were considered as “recently active” with 60% (180 patients) having IRF and 40% (121 patients) SRF only. The number of low and tolerable TB

patients with CNV activity graded as active were still common at 2 years, with 46% (420 patients) and 47% (282 patients) active CNV patients, respectively (Table 2).

Baseline risk predictors of high and low TBG using a multinomial regression model are shown in Table 3. Younger patients (odds ratio [OR], 0.97; 95% CI, 0.96-0.97; $P<0.01$) and patient with isolated SRF (OR, 3.85; 95% CI, 1.34-11.01; $P=0.01$) at baseline were significantly more likely to have a high TB at 2 years. Similar predictors were found for the risk of low TB at 2 years (Table 3). Patients with type 3 CNV at baseline were less likely to have a high TB at 2 years (OR 0.26; 95% CI, 0.13-0.52; $P<0.01$) and low (OR 0.73; 95% CI, 0.47-1.14; $P=0.17$), though this association was not significant for the low TB in the multivariate analysis (Table 3). Baseline VA and the presence of geographic atrophy or subretinal fibrosis were not significantly associated with the TB at 2 years (Table 3).

Visual and treatment outcomes at 24 months

Visual and treatment outcomes over 24 months are reported in Table 2 and Figure 2. Overall, the mean (95% CI) change in VA from baseline in all eyes was 3.1 (2.3-3.9) letters at 24 months. There was no significant difference in the visual outcomes between groups over 24 months with a mean VA change at 24 months of 4 (2.4-5.6) letters in the high, 3.6 (2.4-4.8) letters in the low and 1.5 (-0.1-3.1) letters in the tolerable TB groups (Figure 2). Forty-three percent, 40% and 34% of patients achieved a 1-line VA gain, while 22%, 22% and 26% lost the same amount at 24 months in the high, low, and tolerable TB groups, respectively (Table 2).

Overall, the median (Q1, Q3) number of injections was 13 (10, 17) at 2 years. Unsurprisingly, the median number of injections over 2 years increased according to TB groups, with 10 (8, 12) in the tolerable TB group, 14 (11, 16) in the low TB group, and 19 (14, 23) injections in the high TB group (21 [17, 24] for “recently active” subgroup vs. 16 [4, 21] for “recently inactive” subgroup). The median number of visits over 2 years followed the same trend as the number of injections in each group (Table 2).

Safety

A summary of ocular adverse events is shown in Table 4. We did not find significant discrepancies in the rate of reported ocular adverse events over 2 years between TB groups, notably in the rate of endophthalmitis.

Discussion

This study aimed to evaluate the nAMD TB in a European population 2 years after the start of VEGF inhibitor intravitreal therapy using the FRB! database registry. Our analysis showed that intensive therapy with repeated intravitreal injections, every 6 weeks or less, in treated nAMD patients remained a frequent issue in Europe in daily practice over the long term. The proportions of nAMD patients with high (i.e., injections every ≤ 6 weeks), low (i.e., injections every >6 to <12 weeks), and tolerable (i.e., injections every ≥ 12 weeks) TB at 2 years were 25%, 45% and 29%, respectively. Of those with a high TB, approximately 60% had recently active CNV lesion at 2 years, showing that a significant number of nAMD patients were poorly responsive to approved VEGF inhibitors and remained at intensive injection frequency to control exudative signs at risk of visual loss. Numerous definitions of poor-responder to VEGF inhibitors in nAMD were published in the literature with varying criteria and names, such as refractory, resistant, or recalcitrant nAMD.⁶ Most authors agreed that non-responsive nAMD is considered as eyes with persistent exudative signs on multimodal imaging after 6 months of monthly anti-VEGF injections.³⁴⁻³⁶ Similarly to our findings, the Comparison of AMD Treatments Trial (CATT) study reported a significant proportion of persistent activity at 2 years with 86% and 54.5% of patients with fluid in the bevacizumab-as-needed group and the monthly ranibizumab group, respectively.³⁷

Moreover, our study showed that approximately half of the patients with low and tolerable TB still had signs of CNV activity at 2 years, even though they had less intense injection frequency. FRB! registry database does not collect data on the treatment regimen. However, injections of eyes at $>70\%$ of visits in the overall cohort reflect a treat-and-extend (TAE) regimen, which has been widely used in the retina physician community for over a decade. The American Society of Retina Specialists (ASRS) global trends survey in 2019 reported that 66% of retina specialists in Europe were more likely to use the TAE regimen for

nAMD patients requiring chronic anti-VEGF injections.³⁸ A recent literature review reported patients' preference for the TAE regimen over than fixed regimen and perceived TB reduction.³⁹ During a TAE regimen, the interval of injections after a loading dose is extended or reduced by 1 to 2 weeks up to a maximum of 12 weeks and a minimum of 4 weeks according to the presence of signs of disease recurrence such as changes in VA or signs of retinal fluid. We may hypothesize that the treating physicians may have tolerated retinal fluid signs in some patients who did not stand a high treatment burden. A previous study of the FRB! on TEA regimen found that 34% and 15% of treated eyes had unchanged and increased injection intervals after the first CNV reactivation, respectively.⁴⁰ The ASRS global trends survey in 2021 reported that 57.1% of European retina specialists would tolerate recurrent extrafoveal SRF on a TAE protocol. Another explanation could be that CNV activity could have been recorded as falsely "active". Outer retinal tubulations or intraretinal cysts could be a sign of non-exudative AMD and could be taken inadvertently as active CNV lesion signs.^{6, 34, 41, 42}

Reasons for patient nonadherence and nonpersistence to intravitreal injections in nAMD are complex in routine clinical practice but can lead to irreversible visual loss.⁴³ Injection visits interval seemed to be a good surrogate of treatment burden in nAMD patients. Overall, treatment burden was extensively studied in terms of visit frequency, travel and total visit time and cited as one of the most significant barriers to treatment.^{23, 44, 45} It imposes a substantial time burden on patients and caregivers. A study reported that patients spent an average time per visit of 12 hours, with a significant proportion of caregivers giving personal time or time away from work to transport patients.⁴⁴ Studies assessing caregivers' quality of life found a substantial risk of depression and an average loss of time of 6 hours per month related to the support of nAMD patients.^{22, 23, 45, 46} Quality of life and psychological impact were also found as important for patients and their adherence to treatment.^{23, 47, 48}

Real-world studies reported undertreatment of patients with nAMD, receiving fewer intravitreal injections than recommended by the different treatment schema.^{18, 49, 50} During the first year, an average of 7 to 8 injections are required.^{5, 46} The TREND study showed a non-inferiority of the TAE regimen compared to a monthly regimen, with a decrease of needed injections from 11.1 to 8.7 in the first year.⁵¹ In the TAE regimen, a minimum of 4 to 5 injections are required in the second year if a 12-week interval is maintained.⁵ The observational Lucentis in Wet AMD: Evaluation of Visual Acuity and Quality of Life (WAVE) study reported 4.34 injections during the first year with a BCVA relatively stable of 0.02 LogMAR.⁵² The LUMINOUS study found a mean VA change of 3.1 letters and a mean of 5 injections at the end of the first year.⁵³ The Anti-vascular endothelial growth factor treatment Regimens in patients with AMD (AURA) study reported that 42% of patients with nAMD received less than 10 injections over 2 years, with a mean VA change of +0.6 letters at 2 years.⁵⁴ The median (SD) total injections number was 13 (10, 17) over 2 years in our study, which is relatively high compared to other observational studies such as WAVE and AURA.^{20, 49, 52, 54} Our results are more consistent with the recommended number of injections found using strict regimen protocol in randomized controlled trials (RCTs), such as the CATT study.^{37, 55} Mean VA change (95%CI) in our study was 3.1 ETDRS letters (2.3-3.9), which is higher than some observational studies, probably due to the high number of injections.^{20, 52, 54, 56, 57}

Few observational studies reported long-term treatment outcomes as proportions of mean injection intervals. Previous FRB! analyses, with smaller sample sizes, reported a higher proportion of treated nAMD eyes with a high TB at 2 years ranging from 45 to 55%.^{58, 59} The Treatment Outcome of Wet Age-Related Macular Degeneration Management in Thailand (TOWER) study, a retrospective real-world study, found an average interval of less than 8 weeks (56 days) in 51% of the patients after a 2-years follow up. Still, the mean number of

injections was lower, with less than 10 injections.⁶⁰ Our study reported that 29% of patients had tolerable TB at 2 years, which seemed concordant with existing literature ranging from 21% to 32%.^{17, 60-62}

From a multivariate multinomial model, we found that younger patients (OR, 0.97; 95% CI, 0.96-0.97; $P<0.01$) with SRF only on multimodal imaging at baseline (OR 3.85; 95% CI, 1.34-11.01; $P=0.01$) were significantly more at risk of a high TB at 2 years, while patients with type 3 CNV lesion at baseline were less likely (OR 0.26; 95% CI, 0.13-0.52; $P<0.01$). Older age had already been reported to be a predictor of poor response in nAMD.^{7, 54, 63-66} Treating physicians may have treated more aggressive younger patients who might be more compliant and adherent to intensive injection frequency. Furthermore, younger patients usually have a better visual prognosis than older patients, which might have incited physicians to treat them aggressively to maintain vision over the long term.^{50, 57, 64}

Type 3 CNV lesion, also known as retinal angiomatous proliferation (RAP), was introduced by Yannuzzi and Freund.^{67, 68} Although response to treatment was thought to be poor, studies have shown an excellent response to anti-VEGF with similar outcomes.^{7, 69-74} A previous FRB! study reported better mean VA change at 24 months than matched controls with other CNV lesion types.^{75, 76} Both groups received 13 injections over 2 years despite lower activity in the type 3 CNV group, suggesting that we tended to over-treat type 3 CNV.⁷⁶ Development of geographic atrophy (GA) is frequent in RAP, leading to vision loss.⁷⁷ Development of GA was also reported to be associated with decreased activity and fewer injections.⁷⁷⁻⁷⁹ Our results showed that recently published works may have changed physicians' treatment practice with less type 3 CNV patients in the high TB group at 2 years.^{6, 80, 81} However, this finding should be taken with caution because only 6% of patients were recorded with type 3 CNV lesion.

Subretinal fluid at baseline was a predictor of high treatment burden at 2 years in our multivariate analysis. The literature reported discrepancies between the presence of SRF and the number of injections over time.^{64, 82-84} The debate on the tolerance of SRF in nAMD is still ongoing. Authors in favor of tolerating SRF suggested that it could help decrease the treatment burden and the risk of macular atrophy secondary to VEGF inhibitors.^{37, 85-88} The FLUID study tested the hypothesis that tolerating some subretinal fluid (SRF) in nAMD patients with TAE regimen could achieve similar results with lesser injections than completely resolving SRF.⁸⁹ The results demonstrated the non-inferiority of tolerating SRF in visual outcomes than intensively treating SRF at 2 years. More eyes were achieving 12 weeks intervals in the “relaxed group” than in the intensive group (29.6 vs. 15.0%, $P=0.005$), leading to fewer injections with similar final VA. Our analysis showed that physicians did not seem to tolerate SRF when treating nAMD patients in routine clinical practice.

The rates of adverse events related to intravitreal therapy in our real-world study are consistent with the literature and did not seem to increase with a higher frequency of injections, notably for endophthalmitis.⁵⁸ Our results align with a previous study from Daien et al., which reported a similar rate of endophthalmitis and no increased risk with successive injections.⁹⁰

The limitations of the study are those inherent to observational studies. The selection of cases and treatment regimens vary among different clinicians. Treatment decisions in routine clinical practice are made without adjudication from a reading center or a specific study protocol. However, real-world studies provide data on the ability of a treatment to achieve its intended purpose in routine clinical practice and are more generalizable.⁹¹ Our data represent a wide variety of international practices and practitioners. Though there is variability in the data quality in observational studies, the FRB! system includes quality assurance measures that preclude out-of-range and missing data.⁹²

In conclusion, unmet needs remained a common issue in the management of nAMD in European daily practice after 2 years of conventional VEGF inhibitors injections, with a quarter of patients still treated every 6 weeks or less and half of which with persistent fluid. New longer-acting therapeutics under investigation, such as brolucizumab or faricimab, will have a place of choice in nAMD management in the near future.^{27-29, 93-95}

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR Mme Clotilde BOUDOUSQ

CONCLUSIONS

La DMLA est la principale cause de cécité dans les pays industrialisés et la prévalence de la forme néovasculaire est estimée à 2,3% dans la population de plus de 65 ans en Europe. Sa prise en charge thérapeutique réside en des injections intravitréennes (IVT) répétées d'anti-VEGF. De nombreuses études de vraie-vie ont montré un nombre insuffisant d'injections en raison de la lourdeur du traitement. D'autre part, certains patients malgré des injections mensuelles présentent toujours des signes d'activité de la pathologie.

Les objectifs de notre étude étaient d'évaluer, à 24 mois de l'introduction des IVT, la proportion de patients à charge thérapeutique élevée, faible et minime, l'évolution des résultats visuels et la recherche de facteurs de risque prédictifs de traitement intensif.

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant tous les yeux naïfs traités par IVT d'anti-VEGF pour une DMLA exsudative issue de la population européenne du registre FRB I ayant reçu au moins 3 IVT entre Janvier 2017 et Mars 2020.

2038 yeux ont été inclus. La proportion de patients avec une charge thérapeutique élevée, faible et minime étaient de 25%, 45% et 29% respectivement. Parmi les 25% du groupe à charge thérapeutique élevée, 59% ont été classés comme « récemment actif » et 41% comme « récemment inactif » selon l'activité du néovaisseau à l'OCT. 46% et 47% des patients du groupe à charge thérapeutique faible et minime respectivement présentaient une activité néovasculaire à 2 ans. Le nombre médian (Q1, Q3) d'IVT était de 13 (10, 17) à 24 mois. L'acuité visuelle moyenne (SD) était de 61,5 (21,5) lettres ETDRS avec un gain moyen (95%IC) de 3.1 (2,3-3,9) lettres. Un âge plus jeune (OR, 0,97 ; 95%IC ; 0,96-0,98 ; $P<0,01$) et la présence de fluide sous-rétinien isolé (OR, 3,85 ; 95%IC ; 1,3-11,01 ; $P=0,01$) ont été retrouvés comme facteur de risque de charge thérapeutique élevée. La présence d'une lésion angiographique de type 3 a été retrouvée comme facteur protecteur de charge thérapeutique élevée (OR, 0,26 ; 95%IC ; 0,13-0,52 ; $P<0,01$).

Cette étude montre qu'il existe une place de choix pour de nouveaux traitements, dont certains sont déjà en cours d'évaluation, dans la prise en charge de la DMLA exsudative afin de répondre à ces besoins insatisfaits.

Le Président du jury,



Pr. CREUZOT-GARCHER

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 20 SEPTEMBRE 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

RÉFÉRENCE

1. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
2. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529-35.
3. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8(8):Cd005139.
4. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Age-Related Macular Degeneration Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):P1-p65.
5. 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(1):72-84.
6. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1857-67.
7. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(10):1397-8.
8. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
9. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-9.
10. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
11. Richard G, Monés J, Wolf S, et al. Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2497-503.
12. Maguire MG, Martin DF, Ying GS, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-61.
13. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
14. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, et al. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):914-7.
15. Kvannli L, Krohn J. Switching from pro re nata to treat-and-extend regimen improves visual acuity in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(7):678-82.
16. Parvin P, Zola M, Dirani A, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(11):2127-34.
17. Gianniou C, Dirani A, Ferrini W, et al. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye (Lond)*. 2015;29(3):450-1.
18. Holekamp N, Liu Y, Yeh WS, et al. Clinical utilization of anti-VEGF agents and disease monitoring in neovascular age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2014;1574:825-33.e1.
19. Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, 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.

20. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *The British journal of ophthalmology*. 2015;99(2):220-6.
21. Caroline R. Bauman MD. Wet Age-Related Macular Degeneration: Treatment Advances to Reduce the Injection Burden. *Supplements and Featured Publications*. 2020;26(5).
22. Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, et al. Caregiver Burden in Patients Receiving Ranibizumab Therapy for Neovascular Age Related Macular Degeneration. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129361.
23. Biswas RK, Roy R, Moksane N, et al. Treatment Burden and Quality of Life of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD) and Their Caregivers—A Review. *International Journal of Ophthalmology & Visual Science*. 2021;6(3):164.
24. Droege KM, Muether PS, Hermann MM, et al. Adherence to ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in real life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(5):1281-4.
25. Holz FG, Dugel PU, Weissgerber G, et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1080-9.
26. Tan CS, Ngo WK, Chay IW, et al. Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD): A Review of Emerging Treatment Options. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:917-33.
27. Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89-99.
28. Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolò M. Brolucizumab: a novel anti-VEGF humanized single-chain antibody fragment for treating w-AMD. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(5):553-61.
29. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729-40.
30. Rodrigues IA, Sprinkhuizen S, Barthelmes D, et al. Defining a Minimum Set of Standardized Patient-centered Outcome Measures for Macular Degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2016;168:1-12.
31. Wood SN. Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Statistical Methodology)*. 2011;73(1):3-36.
32. Venables B, Ripley B. *Modern Applied Statistics With S*. 2002.
33. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. *MSOR connections*. 2014;1.
34. Broadhead GK, Hong T, Chang AA. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*. 2014;92(8):713-23.
35. Fung AT, Kumar N, Vance SK, et al. Pilot study to evaluate the role of high-dose ranibizumab 2.0 mg in the management of neovascular age-related macular degeneration in patients with persistent/recurrent macular fluid <30 days following treatment with intravitreal anti-VEGF therapy (the LAST Study). *Eye (London, England)*. 2012;26(9):1181-7.
36. Grewal DS, Gill MK, Saretsky D, et al. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye*. 2014;28:895-9.
37. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2020;127(4s):S135-s45.
38. Stone TW. ed. *ASRS 2019 Preferences and Trends Membership Survey*. Chicago: American Society of Retina Specialists. 2019.

39. Gale RP, Finger RP, Eldem B, et al. The management of neovascular age-related macular degeneration: A systematic literature review of patient-reported outcomes, patient mental health and caregiver burden. *Acta Ophthalmol.* 2022.
40. Essex RW, Nguyen V, Walton R, et al. Treatment Patterns and Visual Outcomes during the Maintenance Phase of Treat-and-Extend Therapy for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2393-400.
41. Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, et al. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(12):1596-602.
42. Wolff B, Maftouhi MQ, Mateo-Montoya A, et al. Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(6):e496-9.
43. Okada M, Mitchell P, Finger RP, et al. Nonadherence or Nonpersistence to Intravitreal Injection Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Mixed-Methods Systematic Review. *Ophthalmology.* 2021;128(2):234-47.
44. Prenner JL, Halperin LS, Rycroft C, et al. Disease Burden in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration: Findings From a Time-and-Motion Study. *American Journal of Ophthalmology.* 2015;160(4):725-31.e1.
45. Spooner K, Mhlana C, Hong T, et al. The burden of neovascular age-related macular degeneration: A patient's perspective. *Clinical Ophthalmology.* 2018;Volume 12:2483-91.
46. Bambara JK, Owsley C, Wadley V, et al. Family caregiver social problem-solving abilities and adjustment to caring for a relative with vision loss. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2009;50(4):1585-92.
47. Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, et al. Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Health Med.* 2018;23(2):127-40.
48. Gohil R, Crosby-Nwaobi R, Forbes A, et al. Treatment satisfaction of patients undergoing ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration in a real-life setting. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:949-55.
49. Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1430-8.
50. Ciulla T, Hussain R, Pollack J, et al. Visual Acuity Outcomes and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular AMD Patients: A "Real World" Analysis in 49,485 Eyes. *Ophthalmology Retina.* 2019;4.
51. Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology.* 2017;125(1):57-65.
52. Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, et al. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(6):540-6.
53. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, 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.
54. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(12):1623-8.
55. Ying GS, Maguire MG, Daniel E, et al. Association of Baseline Characteristics and Early Vision Response with 2-Year Vision Outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology.* 2015;122(12):2523-31.e1.
56. Schroeder M, Westborg I, Fluor C, et al. Exploration of real-world outcomes and treatment patterns in patients treated with anti-vascular endothelial growth factors for neovascular age-related macular degeneration in Sweden. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(4):e928-e35.

57. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1092-101.
58. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, et al. Two-year outcomes of "treat and extend" intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1212-9.
59. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, et al. Two year outcomes of "Treat and extend" intravitreal therapy using aflibercept preferentially for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2018;38(1):20-8.
60. Thoongsuwan S, Hanutsaha P, Chantarasorn Y, et al. Treatment Outcome of Wet Age-Related Macular Degeneration Management in Thailand: A Retrospective Real-World Study (TOWER Study). *Ophthalmol Ther*. 2022;11(2):739-57.
61. Kertes PJ, Galic JJ, Greve M, 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.
62. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):372-9.
63. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(6):850-7.
64. 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.
65. Boulanger-Scemama E, Sayag D, Ha Chau Tran T, et al. Ranibizumab and exudative age-related macular degeneration: 5-year multicentric functional and anatomical results in real-life practice. *J Fr Ophthalmol*. 2016;39(8):668-74.
66. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(3):373-80.
67. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001;21(5):416-34.
68. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2008;28(2):201-11.
69. Rouvas AA, Chatziralli IP, Theodossiadi P, et al. Long-term results of intravitreal Ranibizumab, intravitreal Ranibizumab with photodynamic therapy, and intravitreal Triamcinolone with photodynamic therapy for the treatment of Retinal Angiomatous Proliferation. *Retina*. 2012;32:1181-9.
70. Bressler NM. Retinal anastomosis to choroidal neovascularization: a bum rap for a difficult disease. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(12):1741-3.
71. Scott AW, Bressler SB. Retinal angiomatous proliferation or retinal anastomosis to the lesion. *Eye (Lond)*. 2010;24(3):491-6.
72. Gharbiya M, Parisi F, Cruciani F, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for retinal angiomatous proliferation in treatment-naïve eyes: long-term functional and anatomical results using a modified PRONTO-style regimen. *Retina*. 2014;34(2):298-305.
73. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L, et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(6):701.
74. Scott A, Bressler S. Retinal angiomatous proliferation or retinal anastomosis to the lesion. *Eye (London, England)*. 2009;24:491-6.
75. Nguyen V, Barthelmes D, Gillies MC. Neovascular age-related macular degeneration: A review of findings from the real-world Fight Retinal Blindness! registry. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(7):652-63.

76. Invernizzi A, Teo K, Nguyen V, et al. Type 3 neovascularisation (retinal angiomatous proliferation) treated with antivascular endothelial growth factor: real-world outcomes at 24 months. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(9):1337-41.
77. Kim JH, Kim JW, Kim CG, et al. Long-Term Treatment Outcomes in Type 3 Neovascularization: Focus on the Difference in Outcomes between Geographic Atrophy and Fibrotic Scarring. *J Clin Med*. 2020;9(4).
78. Baek J, Lee JH, Kim JY, et al. Geographic Atrophy and Activity of Neovascularization in Retinal Angiomatous Proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):1500-5.
79. Kim JH, Kim JW, Kim CG, et al. Focal retinal pigment epithelium atrophy at the location of type 3 neovascularization lesion: a morphologic feature associated with low reactivation rate and favorable prognosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1661-9.
80. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina*. 2012;32 Suppl 1:416-34.
81. Iranmanesh R, Eandi CM, Peiretti E, et al. The nature and frequency of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(1):75-83.
82. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, et al. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2015;123(1):60-9.
83. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, et al. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2016;123(1):60-9.
84. Kinoshita T, Mori J, Hatanaka A, et al. Visual Outcome and Treatment Frequency of Anti-VEGF Therapy Using the Treat-and-Extend and Treatment Cessation Regimen for Exudative Age-Related Macular Degeneration and Pachychoroid Neovascularopathy. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4405-18.
85. Grunwald JE, Pistilli M, Ying G-s, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015;122 4:809-16.
86. Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS, et al. Progression of macular atrophy in patients with neovascular age-related macular degeneration undergoing antivascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2016;36(10):1843-50.
87. Gonzalez-Buendia L, Delgado-Tirado S, Sanabria MR, et al. Predictive models of long-term anatomic outcome in age-related macular degeneration treated with as-needed Ranibizumab. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):147.
88. Sadda SR, Tuomi LL, Ding B, et al. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(6):878-86.
89. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, 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.
90. Daien V, Nguyen V, Essex RW, et al. Incidence and Outcomes of Infectious and Noninfectious Endophthalmitis after Intravitreal Injections for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(1):66-74.
91. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *New England Journal of Medicine*. 2016;375(23):2293-7.
92. Gillies MC, Walton R, Liong J, et al. Efficient capture of high-quality data on outcomes of treatment for macular diseases: the fight retinal blindness! Project. *Retina*. 2014;34(1):188-95.
93. Finger RP, Dennis N, Freitas R, et al. Comparative Efficacy of Brolucizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2022;39(8):3425-48.
94. Thomas CN, Sim DA, Lee WH, et al. Emerging therapies and their delivery for treating age-related macular degeneration. *Br J Pharmacol*. 2022;179(9):1908-37.
95. Khanani AM, Patel SS, Ferrone PJ, et al. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(9):964-72.

TABLEAUX ET FIGURES

Table 1. Demographics for all eyes completing 24 months of treatment follow-up, and stratified by whether their treatment burden at 24 months was high, low, or tolerable.

	Overall cohort	High treatment burden			Low treatment burden	Tolerable treatment burden
		Recently active	Recently inactive	Overall		
Eyes, n (%)	2038 (100%)	301 (15%)	213 (10%)	514 (25%)	923 (45%)	601 (29%)
Patients, n (%)	2038 (100%)	301 (15%)	213 (10%)	514 (25%)	923 (45%)	601 (29%)
Gender, n female patients (%)	1230 (60%)	168 (56%)	134 (63%)	302 (59%)	552 (60%)	376 (63%)
Smoking status, n patients (%)						
Smoker	85 (4%)	19 (6%)	8 (4%)	27 (5%)	33 (4%)	25 (4%)
Non-smoker	507 (25%)	75 (25%)	58 (27%)	133 (26%)	223 (24%)	151 (25%)
Ex-smoker	241 (12%)	60 (20%)	32 (15%)	92 (18%)	106 (11%)	43 (7%)
Unknown	1205 (59%)	147 (49%)	115 (54%)	262 (51%)	561 (61%)	382 (64%)
Baseline Age, mean (SD) years	78.8 (8.2)	76.8 (9.0)	79.1 (8.2)	77.7 (8.7)	78.7 (8.1)	79.8 (7.8)
Baseline VA, mean (SD) letters	58.4 (20.5)	61.1 (18.4)	56.3 (23.5)	59.1 (20.8)	58.6 (19.7)	57.4 (21.5)
≤35 Letters, n (%)	307 (15%)	28 (9%)	40 (19%)	68 (13%)	131 (14%)	108 (18%)
36-69 Letters, n (%)	973 (48%)	152 (50%)	94 (44%)	246 (48%)	459 (50%)	268 (45%)
≥70 Letters, n (%)	758 (37%)	121 (40%)	79 (37%)	200 (39%)	333 (36%)	225 (37%)
CNV Lesion Type, %						
Type 1	551 (27%)	104 (35%)	56 (26%)	160 (31%)	244 (26%)	147 (24%)
Type 2	230 (11%)	37 (12%)	21 (10%)	58 (11%)	96 (10%)	76 (13%)
Type 3	115 (6%)	0 (0%)	12 (6%)	12 (2%)	53 (6%)	50 (8%)
Other	72 (4%)	9 (3%)	8 (4%)	17 (3%)	30 (3%)	25 (4%)
Not Recorded	1070 (53%)	151 (50%)	116 (54%)	267 (52%)	500 (54%)	303 (50%)
Macular atrophy, n (%)						
Subfoveal	202 (10%)	22 (7%)	27 (13%)	49 (10%)	93 (10%)	60 (10%)
Extrafoveal	127 (6%)	9 (3%)	17 (8%)	26 (5%)	52 (6%)	49 (8%)
Not present	1709 (84%)	270 (90%)	169 (79%)	439 (85%)	778 (84%)	492 (82%)
Subretinal fibrosis, n (%)						
Subfoveal	229 (11%)	27 (9%)	28 (13%)	55 (11%)	111 (12%)	63 (10%)
Extrafoveal	32 (2%)	2 (1%)	5 (2%)	7 (1%)	17 (2%)	8 (1%)
Not present	1777 (87%)	272 (90%)	180 (85%)	452 (88%)	795 (86%)	530 (88%)
CNV activity, n (%)						
Active IRF	1626 (80%)	233 (77%)	164 (77%)	397 (77%)	728 (79%)	501 (83%)
Active SRF only	376 (18%)	66 (22%)	46 (22%)	112 (22%)	180 (20%)	84 (14%)
Inactive	36 (2%)	2 (1%)	3 (1%)	5 (1%)	15 (2%)	16 (3%)

Abbreviations: CNV = choroidal neovascular activity; IRF = intraretinal fluid; SD = standard deviation; SRF = subretinal fluid

Table 2. Outcomes at 24 stratified by whether their treatment burden at 24 months was high, low, or tolerable.

	Overall cohort	High treatment burden			Low treatment burden	Tolerable treatment burden
		Recently active	Recently inactive	Overall		
Eyes, n (%)	2038 (100%)	301 (15%)	213 (10%)	514 (25%)	923 (45%)	601 (29%)
Visual outcomes						
VA, mean (SD)	61.5 (21.5)	65.2 (18.4)	60.1 (25.2)	63.1 (21.6)	62.2 (20.3)	59.0 (22.9)
VA change, mean (95% CI)	3.1 (2.3, 3.9)	4.1 (2.1, 6.1)	3.9 (1.2, 6.5)	4.0 (2.4, 5.6)	3.6 (2.4, 4.8)	1.5 (-0.1, 3.1)
Gain >5 letters, n (%)	794 (39%)	139 (46%)	83 (39%)	222 (43%)	365 (40%)	207 (34%)
Gain 1-5 letters, n (%)	306 (15%)	38 (13%)	31 (15%)	69 (13%)	142 (15%)	95 (16%)
Loss 0-5 letters, n (%)	467 (23%)	62 (21%)	50 (23%)	112 (22%)	213 (23%)	142 (24%)
Loss >5 letters, n (%)	471 (23%)	62 (21%)	49 (23%)	111 (22%)	203 (22%)	157 (26%)
Loss >10 letters, n (%)	303 (15%)	44 (15%)	27 (13%)	71 (14%)	130 (14%)	102 (17%)
Loss > 15 letters, n (%)	200 (10%)	27 (9%)	19 (9%)	46 (9%)	79 (9%)	75 (12%)
CNV activity, n (%)						
Active IRF	623 (31%)	180 (60%)	0 (0%)	180 (35%)	246 (27%)	197 (33%)
Active SRF only	380 (19%)	121 (40%)	0 (0%)	121 (24%)	174 (19%)	85 (14%)
Inactive	1035 (51%)	0 (0%)	213 (100%)	213 (41%)	503 (54%)	319 (53%)
Injection frequency						
Injection interval last 3 injections, median (Q1, Q3)	64.0 (42.0, 90.3)	32.7 (28.7, 37.3)	33.3 (29.5, 37.3)	32.7 (29.0, 37.3)	63.0 (53.7, 71.2)	107.0 (93.3, 135.3)
Total injections, median (Q1, Q3)	13 (10, 17)	21 (17, 24)	16 (4, 21)	19 (14, 23)	14 (11, 16)	10 (8, 12)
Total visits, median (Q1, Q3)	18 (14, 22)	24 (21, 27)	19 (13, 24)	23 (18, 26)	18 (15, 21)	14 (12, 17)

Abbreviations: CI = confidence interval; CNV = choroidal neovascular activity; IRF = intraretinal fluid; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation; SRF = subretinal fluid

Table 3. Baseline risk predictors of the high and low treatment burden group vs tolerable using multinomial regression

Variable (reference)	High treatment burden				Low treatment burden			
	Odds ratio (95% CI) (reference tolerable)				Odds ratio (95% CI) (reference tolerable)			
	Univariate	P-value	Multivariate	P-value	Univariate	P-value	Multivariate	P-value
Gender (female)								
Male	1.17 (0.92, 1.49)	0.19	1.12 (0.87, 1.43)	0.38	1.12 (0.91, 1.39)	0.28	1.08 (0.88, 1.34)	0.46
Baseline age, per year	0.97 (0.96, 0.98)	<0.01	0.97 (0.96, 0.99)	<0.01	0.98 (0.97, 1.00)	0.01	0.98 (0.97, 1.00)	0.02
Baseline VA, per letter	1.00 (1.00, 1.01)	0.19	1.00 (1.00, 1.01)	0.58	1.00 (1.00, 1.01)	0.27	1.00 (1.00, 1.01)	0.42
CNV lesion type (Type 1)								
Type 2	0.70 (0.47, 1.05)	0.09	0.75 (0.49, 1.13)	0.17	0.76 (0.53, 1.10)	0.14	0.79 (0.55, 1.15)	0.22
Type 3	0.22 (0.11, 0.43)	<0.01	0.26 (0.13, 0.52)	<0.01	0.64 (0.41, 0.99)	0.04	0.73 (0.47, 1.14)	0.17
Other	0.62 (0.32, 1.20)	0.16	0.60 (0.31, 1.17)	0.13	0.72 (0.41, 1.28)	0.26	0.71 (0.40, 1.26)	0.24
Not recorded	0.81 (0.61, 1.07)	0.14	0.87 (0.66, 1.16)	0.34	0.99 (0.77, 1.28)	0.96	1.04 (0.81, 1.35)	0.74
Geographic atrophy (Not present)								
Subfoveal	0.92 (0.61, 1.36)	0.66	0.95 (0.62, 1.44)	0.81	0.98 (0.70, 1.38)	0.91	0.96 (0.67, 1.37)	0.80
Extrafoveal	0.59 (0.36, 0.97)	0.04	0.66 (0.40, 1.09)	0.10	0.67 (0.45, 1.01)	0.05	0.69 (0.46, 1.04)	0.08
Subretinal fibrosis (Not present)								
Subfoveal	1.02 (0.70, 1.50)	0.90	1.09 (0.72, 1.64)	0.69	1.17 (0.85, 1.63)	0.34	1.26 (0.88, 1.79)	0.21
Extrafoveal	1.03 (0.37, 2.85)	0.96	1.12 (0.39, 3.19)	0.84	1.42 (0.61, 3.31)	0.42	1.60 (0.67, 3.81)	0.29
CNV activity (Inactive)								
Active IRF	2.54 (0.92, 6.98)	0.07	2.58 (0.93, 7.18)	0.07	1.55 (0.76, 3.16)	0.23	1.68 (0.81, 3.46)	0.16
Active SRF only	4.27 (1.50, 12.11)	0.01	3.85 (1.34, 11.01)	0.01	2.29 (1.08, 4.84)	0.03	2.29 (1.07, 4.89)	0.03

Abbreviations: CNV = choroidal neovascular; IRF = intraretinal fluid; SRF = subretinal fluid; VA = visual acuity

Table 4. Summary of adverse events and rates per injection recorded during the study period.

	Adverse Events, n (rate per injection) over 24 months		
	High treatment burden	Low treatment burden	Tolerable treatment burden
Anterior uveitis	0 (0%)	1 (0.007%)	0 (0%)
Haemorrhage with loss of ≥ 15 letters	7 (0.068%)	10 (0.068%)	1 (0.015%)
Infectious endophthalmitis	1 (0.01%)	3 (0.02%)	2 (0.03%)
Non-infectious endophthalmitis	5 (0.049%)	2 (0.014%)	1 (0.015%)
Retinal detachment	2 (0.02%)	2 (0.014%)	0 (0%)
Retinal pigment epithelial tear	11 (0.108%)	21 (0.142%)	3 (0.045%)
Total injections	10224	14754	6712

Figure 1. Consort diagram showing the number of eyes at each selection criteria step

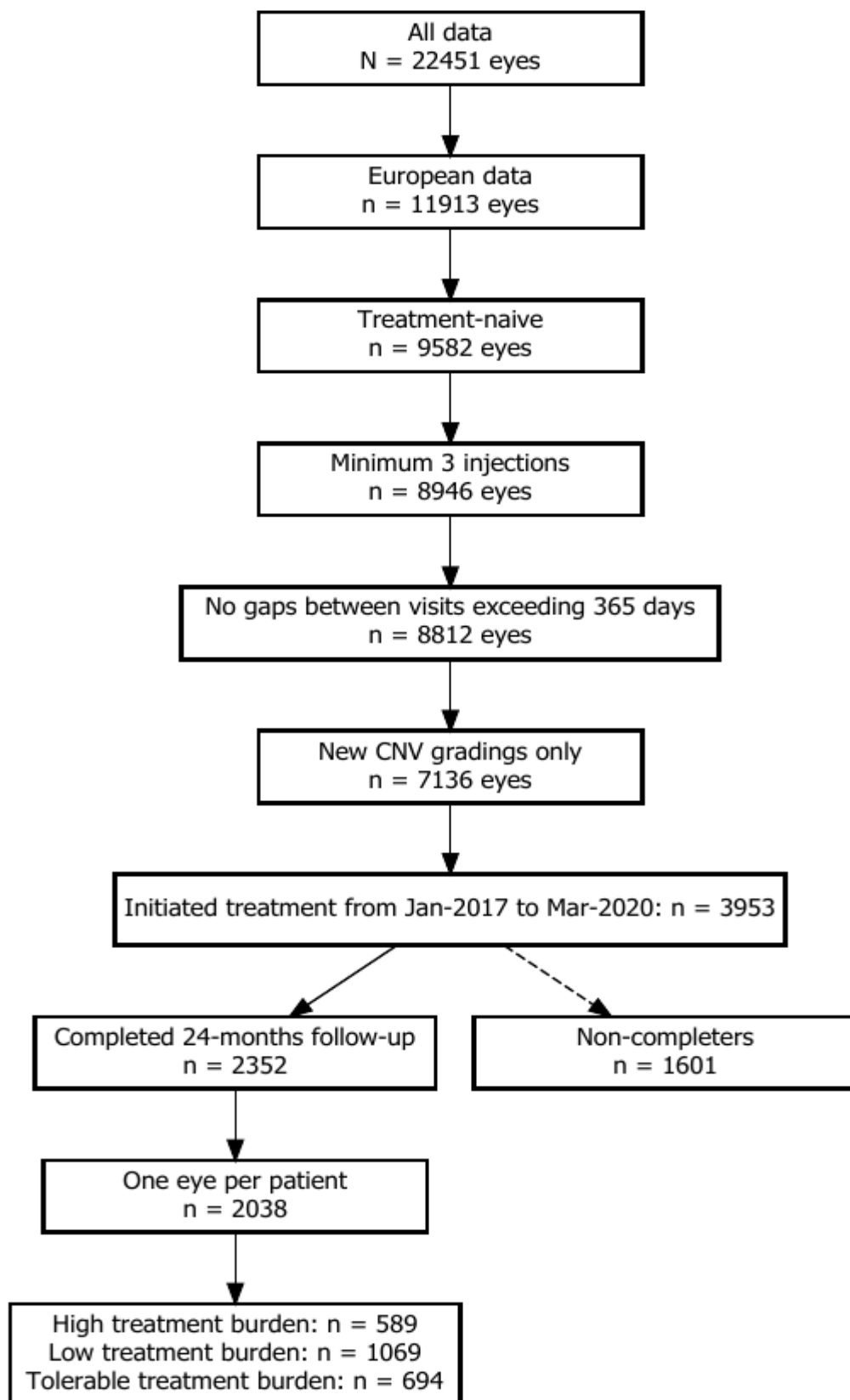
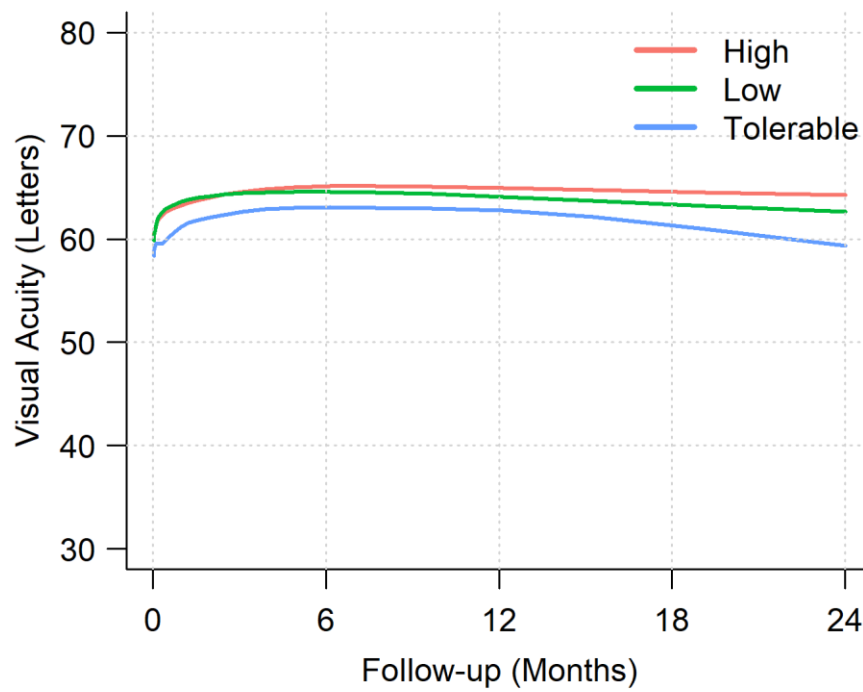


Figure 2. Line graph of the predicted VA according to the treatment burden groups from baseline to 24 months.



TITRE DE LA THÈSE :

Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire avec réponse thérapeutique insuffisante : données d'une étude observationnelle européenne du registre Fight retinal Blindness !

AUTEUR : Clotilde BOUDOUSQ

RÉSUMÉ :

OBJECTIF : Evaluer la lourdeur de traitement (élevée, faible et minime) induite par les injections intra-vitréennes (IVT) répétées d'anti-VEGF à 24 mois dans la population européenne atteinte de DMLA néovasculaire, les résultats visuels, les facteurs prédictifs d'un traitement intensif (âge, genre, acuité visuelle initiale, lésion angiographique, atrophie géographique, fibrose sous-rétinienne, activité néovasculaire) et les effets secondaires.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective incluant les yeux naïfs, ayant débuté un traitement par anti-VEGF d'au moins 3 injections entre Janvier 2017 et Mars 2020 issus des données européennes du registre Fight Retinal Blindness! Les patients ont été regroupés selon la lourdeur de traitement : élevée (intervalle moyen des 3 dernières injections ≤ 42 jours), faible (>42 et <84 jours) et minime (≥ 84 et <365 jours). Les facteurs prédictifs ont été analysés en utilisant un modèle de régression multinomiale.

RÉSULTATS : 2038 yeux ont été inclus. La proportion de patient avec une charge de traitement élevée était de 25%, dont 59% et 41% dans le sous-groupe « récemment actif » et « récemment inactif » respectivement, selon l'activité du néovaisseau à l'OCT. La proportion d'yeux dans le groupe faible et minime était de 45% et 29% respectivement. Le nombre médian (Q1, Q3) d'injections était de 13 (10, 17) à 24 mois. L'acuité visuelle moyenne (SD) était de 61.5 (21.5) lettres ETDRS avec un gain moyen (95% IC) de 3.1 (2,3-3,9) lettres. Un âge plus jeune (OR, 0,97 ; 95% IC, 0,96-0,98 ; $P<0,01$) et la présence de fluide sous-rétinien isolé (OR, 3,85 ; 95% IC, 1.34-11.01, $P=0,01$) ont été retrouvés comme facteurs prédictifs de traitement élevé. La présence d'une lésion angiographique de type 3 était moins fréquente dans ce groupe (OR, 0,26 ; 95% IC, 0,13-0,52 ; $P<0,01$).

DISCUSSION : Un quart des patients nécessitent une charge de traitement élevée, dont 59% qui malgré ce, présentent toujours une activité néovasculaire à 24 mois du début des injections d'anti-VEGF. La lourdeur de la prise en charge est responsable d'un sous-traitement des patients et d'un résultat visuel et anatomique sous-optimal, laissant la place à l'apparition de nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique de la DMLA exsudative.

MOTS-CLÉS : DMLA, Fight for Retinal Blindness, anti-VEGF, intervalle de traitement