



**HAL**  
open science

## Consensus d'experts français sur la mise en œuvre pratique du régime Treat-and-Extend par anti-angiogéniques chez les patients atteints de DMLA exsudative

Stéphanie Baillif, Catherine Creuzot-Garcher, Corinne Dot, Laurent Kodjikian, Frédéric Matonti, Sarah Mrejen, Sylvia Nghiem-Buffer, Oudy Semoun, Ramin Tadayoni

### ► To cite this version:

Stéphanie Baillif, Catherine Creuzot-Garcher, Corinne Dot, Laurent Kodjikian, Frédéric Matonti, et al.. Consensus d'experts français sur la mise en œuvre pratique du régime Treat-and-Extend par anti-angiogéniques chez les patients atteints de DMLA exsudative. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2021, 44 (1), pp.30461-30467. 10.1016/j.jfo.2020.03.017 . hal-03040352

**HAL Id: hal-03040352**

**<https://hal.inrae.fr/hal-03040352>**

Submitted on 3 Feb 2023

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Consensus d'experts français sur la mise en œuvre pratique du régime Treat-  
and-Extend par anti-angiogéniques chez les patients atteints de DMLA  
exsudative

Treat-and-extend anti-angiogenic protocol in clinical practice for patients with  
exudative age-related macular degeneration: consensus of French experts

Pr Stéphanie Baillif<sup>1\*</sup>, Pr Catherine Creuzot-Garcher<sup>2</sup>, Pr Corinne Dot<sup>3</sup>, Pr Laurent  
Kodjikian<sup>4</sup>, Pr Frédéric Matonti<sup>5</sup>, Dr Sarah Mrejen<sup>6</sup>, Dr Sylvia Nghiem-Buffer<sup>6</sup>, Dr  
Oudy Semoun<sup>7</sup>, Pr Ramin Tadayoni<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Département d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire Pasteur 2, Université Nice  
Sophia, France

<sup>2</sup>Département d'Ophtalmologie, Hôpital universitaire de Dijon, France.

<sup>3</sup>Service d'ophtalmologie, Hôpital d'Instruction des Armées Desgenettes, 108,  
boulevard Pinel, 69003 Lyon, France. Ecole du Val de Grâce, Paris, France.

<sup>4</sup>Département d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire Croix-Rousse, Hospices Civils  
de Lyon, Université Lyon I, 69004 Lyon, France ; CNRS UMR 5510 Mateis, 69621  
Villeurbanne, France.

<sup>5</sup>Centre Monticelli Paradis, Marseille. Aix Marseille Univ, CNRS, INT, Institut des  
Neurosciences de la Timone, Marseille, France.

<sup>6</sup>Centre d'Imagerie et de Laser, Paris, France.

<sup>7</sup>Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France.

<sup>8</sup>Département Ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Université Paris 7 -  
Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

**\*AUTEUR CORRESPONDANT** : Pr Stéphanie Baillif

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalier Pasteur 2, Consultations 1er étage  
secteur C, 30 avenue de la voie romaine, 06000 Nice France.

baillif.s@chu-nice.fr

Tél : 04 92 03 27 08

Fax : 04 92 03 34 02

## **RESUME EN FRANÇAIS**

L'optimisation des schémas de traitement des anti-angiogéniques est aujourd'hui un enjeu majeur de la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative. L'évolution des approches a conduit les rétiniologues à privilégier des régimes d'administration dit proactifs, permettant d'anticiper la récurrence et de planifier à l'avance les injections intravitréennes d'anti-angiogénique, tel que le Treat-and-Extend. Néanmoins, un réel besoin d'uniformiser l'application de ce schéma a été identifié. Cet article propose un consensus établi selon la méthodologie de type Delphi qui pourrait constituer un guide pour la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative selon le schéma d'administration T&E aux ophtalmologistes. Si certains aspects restent à ce jour non consensuels, cet article apporte des éléments guidant la mise en œuvre du régime T&E. Les experts recommandent ainsi de réaliser une dose de charge comprenant 3 IVT mensuelles en amont de la mise en place du T&E. Ils recommandent aussi d'ajuster les intervalles de réinjections de +/- 2 semaines de manière standard. Les intervalles sont alors diminués en cas de dégradation anatomique et/ou fonctionnelle, ils sont maintenus lorsque l'intervalle de récurrence est déterminé, et ils sont augmentés lorsqu'une amélioration anatomique et/ou fonctionnelle est observée. Un intervalle maximal entre 3 et 4 mois est recommandé par les experts avec un maintien de l'intervalle maximal durant 1 an avant d'envisager une éventuelle sortie du T&E. En cas de baisse d'acuité visuelle importante liée à la pathologie et d'aggravation anatomique importante, il est recommandé de repartir sur des injections mensuelles. En cas d'atteinte bilatérale, lorsqu'une synchronisation des rythmes d'injection des deux yeux est réalisée, les experts recommandent de prendre l'intervalle le plus court.

**MOTS-CLES :** Dégénérescence maculaire liées à l'âge, Delphi, consensus, Treat-and-Extend

## **RESUME EN ANGLAIS**

Optimizing treatment regimens for anti-angiogenic drugs is now a major issue in the management of patients with exudative AMD. The evolution of these approaches has led retinologists to favor so-called proactive administration regimens, such as Treat-and-Extend (T&E), which make it possible to anticipate recurrence and to plan intravitreal injections of anti-angiogenic drugs in advance. Nevertheless, a real need to standardize the application of this regimen has been identified. This article

proposes a consensus based on the Delphi methodology, which might provide a guide for ophthalmologists to manage patients with exudative AMD using the T&E protocol.

While some aspects remain debated to date, this article provides elements to guide the implementation of T&E. The experts recommend that a loading dose of 3 monthly injections should be administered before starting T&E. They also recommend adjusting the reinjection intervals by +/- 2 weeks in a standardized fashion. The intervals are then decreased in the presence of anatomical and/or functional deterioration, maintained when the interval of recurrence is identified, and increased when anatomical and/or functional improvement is observed. A maximum interval between 3 and 4 months is recommended by the experts, with maintenance of the maximum interval for 1 year before considering a possible exit from the T&E protocol. In the event of a significant decrease in visual acuity related to the disease along with significant anatomical degradation, it is recommended to restart monthly injections. In the case of bilateral disease, when synchronized timing of injections for both eyes is desired, the experts recommend using the shorter of the two intervals.

**MOTS-CLÉS EN ANGLAIS** : Age-related macular degeneration, Delphi, consensus, Treat-and-Extend

## **INTRODUCTION**

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de la cécité dans tous les pays développés [1-3]. En 2014, sa prévalence mondiale était estimée à 8,7% [4]. La prise en charge de la DMLA exsudative connaît depuis l'arrivée des inhibiteurs de facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) une véritable révolution, permettant une diminution de moitié de la survenue de la cécité légale liée à cette pathologie [5]. L'optimisation des schémas de traitement des anti-VEGF est aujourd'hui un enjeu majeur de la prise en charge de ces patients. En effet ces traitements étaient initialement administrés selon le régime d'administration réactif pro re nata (PRN), consistant à traiter le patient après identification d'une récurrence. Cependant, ce schéma est contraignant à mettre en œuvre en pratique quotidienne [6] et en particulier le suivi mensuel strict indispensable pour l'obtention de bons résultats fonctionnels. Ainsi, l'évolution des approches thérapeutiques a conduit les rétiniologues à utiliser des régimes d'administration dit proactifs, basés sur le fait d'injecter avant la survenue d'une récurrence et de planifier à l'avance les injections. Le schéma de traitement Treat and Extend (T&E) consiste, après la phase d'induction, à allonger ou réduire l'intervalle de retraitement selon certains critères fonctionnels et anatomiques évalués par le praticien. Dans la première étude utilisant un mode d'administration T&E, l'intervalle minimum entre deux injections était de 4 semaines et l'intervalle maximum de 12 semaines [7]. De plus, dans la littérature l'ajustement des intervalles de réinjection peut varier de +/- 1 semaine à +/- 4 semaines et cette modification peut être réalisée selon la localisation et la quantité de fluide [8,9]. Il existait donc un besoin pour éclaircir certains points afin de mieux guider la mise en œuvre du T&E en vraie vie dans l'optique de maximiser les résultats. Fort de ce constat, un consensus a été établi selon la méthodologie de type Delphi. Cette méthodologie est une méthode d'élaboration de consensus qui permet d'obtenir un avis final unique et convergent d'un groupe d'experts du domaine étudié, et d'en évaluer le degré de convergence, en interrogeant ces derniers sur la base d'un questionnaire, auto-administré, de manière itérative et interactive [10]. Ce consensus pourrait constituer un guide pour la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative selon le schéma d'administration T&E par les ophtalmologistes.

## **METHODOLOGIE**

Le consensus d'experts a été élaboré selon une méthodologie de type Delphi comprenant 2 tours de cotation. Le panel d'experts était composé de 83 ophtalmologistes rétiniologues ayant une expertise dans la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative. Au cours de la phase préparatoire, le comité scientifique de pilotage (composé du Pr Baillif, Pr Creuzot-Garcher, Pr Dot, Pr Kodjikian, Pr Matonti, Dr Mrejen, Dr Nghiem-Buffer, Dr Semoun et Pr Tadayoni) a identifié les questions à poser, concernant l'application du régime Treat-and-Extend chez les patients atteints de DMLA exsudative, et pour lesquelles la littérature ne permettait pas de guider unanimement la pratique clinique. Les questions identifiées ont été soumises au panel d'experts lors d'un premier tour de cotation. Ces derniers répondaient en ligne de manière anonyme. Le consensus était établi si au moins 66% des répondants s'accordaient sur une proposition donnée. Dans un second tour de cotation, les questions pour lesquelles le consensus n'était pas atteint, étaient à nouveau présentées au panel d'experts au sein d'un nouveau questionnaire en ligne. Les résultats obtenus lors du premier tour de cotation étaient précisés dans les questions et les experts du panel ayant voté au premier tour de cotation étaient invités à préciser la motivation de leur réponse selon qu'ils conservaient leur choix du premier tour ou non. L'ensemble des résultats des votes a été présenté au panel d'experts lors de 6 réunions régionales ayant eu lieu du 24 juin au 11 juillet 2019, afin de recueillir leurs commentaires sur les résultats, et afin que les membres du comité scientifique de pilotage puissent préciser l'ensemble des résultats, notamment les points non consensuels.

## **RESULTATS ET DISCUSSION**

18 questions ont été soumises au vote lors du premier tour de cotation. Sur les 83 experts du panel, 58 ont répondu lors de ce premier tour de cotation. Les résultats des votes sont indiqués dans le tableau 1. 12 questions présentaient des résultats consensuels ( $\geq 66\%$ ). 6 questions présentaient des réponses non consensuelles et ont été soumises à nouveau au vote lors d'un second tour de cotation. 58 experts du panel ont répondu au second questionnaire, et 40 d'entre eux avaient participé au premier tour de cotation. A l'issue du second tour de cotation, les réponses des 6 questions resoumises demeuraient non consensuelles. Les réponses aux questions du second tour de cotation sont indiquées dans le tableau 2. L'ensemble des résultats est résumé dans la figure 1.

## **Mise en place du T&E**

Chez un patient atteint de DMLA exsudative naïf de traitement, lors de la mise en place d'un traitement anti-VEGF, le panel d'experts recommande l'application d'une dose de charge de 3 injections intravitréennes mensuelles (100% des répondants).

Aucun consensus concernant le délai à appliquer après la phase d'induction pour mettre en place un régime d'administration T&E n'a été obtenu après deux tours de cotation. Les experts indiquent que l'extension des intervalles du schéma T&E peut être appliquée directement après la dose de charge (36% des répondants), dès lors que le patient ne présente plus de signe d'exsudation. A noter que si l'organisation du centre/service permet la mise en place d'une surveillance mensuelle des patients, le délai de récurrence du patient peut éventuellement être estimé (64% des répondants) durant 6 mois.

53% des experts du panel estiment que le type de néovascularisation n'a pas à être pris en compte dans le choix du régime traitement, le T&E ayant démontré son efficacité par rapport au schéma d'administration réactif [11] tandis que 47% d'entre eux précisent que certains néovaisseaux influencent le choix du schéma utilisé. Les membres du comité scientifique de pilotage précisent qu'en effet, certains néovaisseaux ayant une tendance plus importante à développer une atrophie géographique (proliférations angiomateuses rétiniennes (RAP) notamment), il est préférable de ne pas appliquer le régime T&E. A l'inverse, certains néovaisseaux étant plus agressifs, il conviendra de privilégier pour ces derniers un mode d'administration plus « préventif » de type proactif comme le T&E.

## **Réalisation du T&E**

Lors de l'administration d'anti-VEGF selon un régime T&E les experts du panel recommandent d'ajuster les intervalles de réinjection par pallier de plus ou moins deux semaines de manière standard (83% des répondants). Si une flexibilité entre la date d'examen et la date de réalisation de l'injection est reconnue par les membres du comité scientifique de pilotage, aucun consensus n'a été obtenu concernant le délai maximal que l'on peut tolérer entre ces deux étapes de la prise en charge pour considérer appliquer correctement le schéma d'administration T&E. 1,7% des répondants considèrent qu'il n'y a pas de délai possible, 3,4% recommandent de le réaliser dans les 24h, 20,7% dans les 2 jours, 62,1% dans les 4 jours et 12,1% dans



les 7 jours. Au total, peu d'experts du panel recommandent de dépasser un délai de 4 jours entre l'examen et l'injection. Les membres du comité scientifique de pilotage précisent qu'il convient cependant de rappeler que l'application d'un tel délai doit rester exceptionnelle et que dans la majorité des cas, l'injection intravitréenne doit être réalisée idéalement le jour de l'examen pour respecter le schéma d'administration T&E ou le plus proche de la consultation. Ainsi, si l'organisation de la structure d'exercice ne permet pas de respecter ce délai, il est préférable de programmer le rendez-vous d'examen avant la date d'injection souhaitée afin de respecter l'intervalle défini.

### **Adaptation des intervalles en pratique**

Afin de guider les pratiques cliniques, les critères à utiliser pour adapter les intervalles de réinjection ont été identifiés par les experts du panel. Ils considèrent qu'une détérioration fonctionnelle est significative lors d'une perte d'acuité visuelle supérieure ou égale à 5 lettres ETDRS (76% des répondants). Les membres du comité scientifique de pilotage précisent qu'en pratique clinique l'échelle Monoyer est principalement utilisée par les ophtalmologistes. Néanmoins, dans le cas de basse vision l'échelle ETDRS reste l'échelle à privilégier pour l'évaluation de l'acuité visuelle des patients [12].

Les experts du panel recommandent de diminuer les intervalles de réinjection systématiquement en cas de réapparition ou d'augmentation de fluide intra-rétinien (98% des répondants), de réapparition ou d'augmentation de décollement séreux rétinien (DSR) (91% des répondants) ou encore d'apparition ou d'augmentation d'hémorragie rétinienne (98% des répondants). Selon les données de la littérature, la présence de fluide sous-rétinien initiale ne semble pas impacter négativement le gain d'acuité visuelle apporté par les anti-angiogéniques comme cela a été montré dans des analyses post hoc de l'étude CATT à 1, 3 et 5 ans [13-15]. Plus récemment, l'étude FLUID s'est intéressée à démontrer l'absence de bénéfice fonctionnel lié à la résolution complète du fluide intra-rétinien et sous-rétinien (gestion « intensive ») par rapport à une résolution du fluide intra-rétinien mais permettant la tolérance du fluide sous-rétinien (gestion « relaxed » ; tolérance de fluide sous-rétinien jusqu'à 200 µm) sous traitement par ranibizumab en régime T&E. Cette étude a montré que sur le critère primaire à 24 mois le bras gestion « relaxed » s'est montré non inférieur au bras gestion « intensive » en termes de variation moyenne de l'acuité visuelle [16].

En revanche, la présence de fluide intra-rétinien a un impact négatif sur le gain d'acuité visuelle des patients traités par anti-angiogéniques. Ainsi, plusieurs études ont montré que les patients présentant du fluide intra-rétinien bénéficiaient de gains d'acuité visuelle inférieurs [14 ; 17]. Outre ces cas ci-dessus cités, les experts du panel recommandent également de réduire les intervalles de réinjection en présence de dégradation anatomique avec (90% des répondants) ou sans (97% des répondants) détérioration fonctionnelle. Dans certaines situations exceptionnelles, si l'intervalle est devenu particulièrement long (de l'ordre de 12 semaines), il sera recommandé de revenir à un intervalle de réinjection de 4 semaines : lorsque le patient présente une aggravation anatomique exceptionnelle et particulièrement importante (74% des répondants), comme par exemple l'apparition d'un hématorne ou d'une nouvelle lésion néo-vasculaire, ou encore lorsque le patient présente une baisse d'acuité visuelle liée à la DMLA exsudative et significative (>5 lettres) (91% des répondants).

Le panel d'experts recommande de maintenir l'intervalle de réinjection (98% des répondants) : lorsque le délai de récurrence a été identifié (93% des répondants) ; et lorsqu'une récurrence (réapparition ou augmentation de fluide) apparaît dès que l'intervalle est augmenté (76% des répondants).

Les experts du panel recommandent d'augmenter l'intervalle de réinjection en cas d'amélioration anatomique avec ou sans amélioration fonctionnelle significative (90% des répondants).

76% des experts du panel recommandent d'utiliser un intervalle de réinjection maximal mais aucun consensus concernant la valeur de cet intervalle n'a été obtenu. 45,4% des experts du panel recommandent d'espacer les injections à un intervalle de 3 mois maximum, et 40,9% à 4 mois maximum. Récemment l'étude ALTAIR a montré qu'il était possible d'espacer les intervalles de réinjection à 12 semaines et plus avec aflibercept en T&E chez 57% des patients à 1 an et 60% à 2 ans. De plus 35% des patients avaient atteint un espacement à 16 semaines à 1 an et 40% à 2 ans et cela sans compromettre l'efficacité fonctionnelle et anatomique chez ces patients [9].

### **Sortie du T&E et surveillance**

Lorsque le délai maximal de réinjection est atteint, 73% des experts du panel recommandent d'attendre 1 an avant de sortir du T&E et donc, arrêter le traitement.

Néanmoins, ils précisent qu'il est nécessaire de mettre en place une surveillance adaptée du patient, qu'il s'agisse d'une surveillance mensuelle, recommandée par 57% des experts du panel, d'un contrôle tous les 2 mois (21% des répondants), tous les 4 mois (14% des répondants), ou encore tous les 6 mois (9% des répondants). Cette surveillance est d'autant plus importante que plusieurs études récentes ont montré que l'arrêt du traitement pouvait être délétère pour les patients. En effet une étude du FRB montre que 41% des patients récidivent 1 an après l'arrêt du traitement, et 79% dans les cinq ans [18]. Dans la littérature, certains auteurs recommandent même de ne pas suspendre le traitement, la perte d'acuité visuelle associée pouvant ne jamais être récupérée [19]. Une attention particulière devra être apportée à un patient monophthalme, pour lequel les membres du comité scientifique de pilotage préconisent de ne jamais arrêter le traitement.

### **Cas particulier : l'atteinte bilatérale**

La mise en place du T&E chez un patient présentant une atteinte bilatérale peut également être complexe en pratique et les approches recommandées par les experts du panel ne sont pas consensuelles. En effet, une approche, préconisée par 20,7% des répondants, consiste à traiter les deux yeux de manière indépendante l'un de l'autre. L'intervalle de réinjection est alors adapté à chaque œil. Cependant, cette approche en pratique quotidienne peut parfois devenir compliquée pour le patient. Ainsi, certains experts du panel recommandent plutôt de synchroniser le rythme de réinjection pour les deux yeux, quel que soit l'écart entre ces rythmes de réinjection (48,3% des répondants). Une approche intermédiaire de certains experts du panel consiste à synchroniser les deux yeux des patients uniquement lorsque l'écart entre les rythmes d'injection ne dépasse pas une certaine valeur : 1 semaine (29,3% des répondants), 4 semaines (1,7% de répondants). Dans tous les cas, lorsqu'une synchronisation des rythmes d'injection des deux yeux est réalisée, les experts du panel recommandent d'utiliser l'intervalle de réinjection le plus court entre les deux (93,5% des répondants).

### **CONCLUSION**

Cet article présente les résultats d'un consensus français selon la méthodologie de type Delphi réalisé auprès d'un groupe d'experts rétinologues français. Bien que certains aspects restent à ce jour non consensuels, il apporte des éléments guidant

la mise en place, le suivi, l'adaptation et la sortie éventuelle du T&E chez les patients atteints de DMLA exsudative aux praticiens. Des études complémentaires pour répondre aux questions non consensuelles restent aujourd'hui nécessaires et permettraient de compléter l'optimisation des pratiques. Ces études à venir doivent améliorer aussi la connaissance que nous avons des molécules disponibles et de leurs capacités thérapeutiques afin d'en tirer le meilleur tant en termes d'efficacité que de durabilité.

#### **LIENS D'INTERETS :**

Pr Stéphanie Baillif : Allergan, Bayer, Horus Pharma, Bausch et Lomb, Novartis

Pr Catherine Creuzot-Garcher : Consultante pour Allergan, Horus et Roche ;

Consultante et oratrice pour Bayer, Bausch & Lomb, Novartis, Théa.

Pr Corinne Dot : Consultante et oratrice pour Allergan, Bayer, Novartis, et Zeiss ;

Oratrice pour Thea et Horus.

Pr Laurent Kodjikian : Allergan, Bayer, Novartis, Roche, Thea, Horus, Alcon

Pr Frédéric Matonti : Consultant et orateur pour Alcon, Allergan, Bayer, Bausch & Horus, Novartis ; Consultant pour Théa et Lomb.

Dr Sarah Mrejen : Consultante et oratrice pour Allergan, Bayer et Novartis

Dr Sylvia Nghiem-Bufferet : Consultante et oratrice pour Allergan, Bayer et Novartis

Dr Oudy Semoun : Consultant et orateur pour Allergan, Bayer et Novartis ;

Consultant pour Théa.

Pr Ramin Tadayoni : Consultant pour Alcon, Moria, Zeiss, Allergan, Bayer, Novartis, Oculis, Genentech, Roche, Thea

## **REMERCIEMENTS**

Cet article a été rédigé avec le soutien du laboratoire Bayer

Nous remercions l'ensemble des personnes ayant participé au DELPHI : Dr Mickaël AFRIAT, Dr Yacine AILEM, Dr Jad AKESBI, Dr Isabelle AKNIN, Dr François AMELOOT, Dr Karim ATMANI, Dr Christophe BAETEMAN, Dr Mounir BENZERROUG, Dr Sophie BONNIN, Dr Elise BOULANGER-SCEMAMA, Dr Elodie BOUSQUET, Dr Violaine CAILLAUX, Dr Alban COMET , Pr Aude COUTURIER, Dr Arie DANAN, Dr Stéphane DELAGE , Pr Marie-Noëlle DELYFER, Dr Michel DI NOLFO, Dr Marcel DOMINGUEZ, Dr Catherine FAVARD, Dr Joël GAMBRELLE, Dr Jean-François GIRMENS, Dr Vincent GUALINO, Dr Jérémie HALFON, Dr Ruxandra HERA, Dr Hélène JANIN, Dr Edouard KOCH, Dr Valérie KRIVOSIC, Dr Caroline LAURENT CORIAT, Dr Mathieu LEHMANN, Dr Laurence MAHIEU, Dr Chetrit MARDOCHE, Dr Violaine MARTHELOT, Dr Hélène MASSE , Dr Wilfried MINVIELLE, Dr Nicolas NABHOLZ, Dr Chaker NEFZAOUI , Dr Hassiba OUBRAHAM, Dr Elise PHILIPPAKIS, Dr Camille PHILIPPE-ZECH, Dr Alexandra PIERRU, Dr Pierre Raphaël ROTHSCHILD, Dr Franck RUMEN , Dr Boris RYSANEK, Dr Henrik SAGNIERTES, Dr Nabil SALAME, Dr Claire SCEMAMA-TIMSIT, Dr Christelle SCHNEIDER, Dr Alain SIMONI, Pr Vincent SOLER, Dr Mayer SROUR, Dr Maté STREHO, Dr Raphaël THOUVENIN , Dr Sara TOUHAMI , Dr Joël UZZAN , Dr Benjamin WOLFF , Dr Hatem ZEGHIDI, Dr Jennyfer ZERBIB.

## REFERENCES

- [1] Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Munoz B, Friedman DS, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:477-85.
- [2] Bressler NM, Chang TS, Suner IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology* 2010; 117:747-56.
- [3] Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA* 2004; 291:1900-1
- [4] Wong W.L. et al, Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, vol. 2, no. 2, pp.271-281, 2010.
- [5] Bloch S.B., Larsen M., Munch I.C., Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010, *Am J Ophthalmol* 153(2) (2012) 209-213 e2
- [6] Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1175-83.
- [7] Spaide R. Ranibizumab According to Need: A Treatment for Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):679-80.
- [8] Freund KD, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations 2017. *Retina*. 2015 Aug;35(8):1489-506.
- [9] Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat and- Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020 Feb 3.
- [10] Waggoner J, Carline JD, Durning SJ. Is there a consensus on consensus methodology? Descriptions and recommendations for future consensus research. *Acad Med*. 2016;91:663–668
- [11] Okada M, et al. Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2018; 192:184–197

- [12] Nicolas C., Debellemanière G., Boissier F. et al. Reproductibilité des mesures de l'acuité visuelle par échelle ETDRS en pratique quotidienne. *Journal français d'ophtalmologie* (2016) 39, 700-705.
- [13] Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, et al. Macular Morphology and Visual Acuity in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2013;120:1860-1870
- [14] Sharma S, Toth CA, Daniel E, et al. Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2016;123:865-875
- [15] Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA et al. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2019;126:252-260
- [16] 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 May;126(5):723-734.
- [17] Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1296-1304.
- [18] Nguyen V, Vaze A, Fraser-Bell S, et al. Outcomes of Suspending VEGF Inhibitors for Neovascular Age-Related Macular Degeneration When Lesions Have Been Inactive for 3 Months. *Ophthalmol Retina*. 2019 Aug;3(8):623-628.
- [19] Khurana RN. Long-Term Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: To Suspend or Not to Suspend? *Ophthalmol Retina*. 2019 Aug;3(8):621-622.

**TABLEAU 1 : RESULTATS DES VOTES DU 1<sup>ER</sup> TOUR DE COTATION**

Questions	Réponses	Résultats % (N)
<b>Q1</b> - Recommandez-vous de mettre en place une dose de charge systématique de 3 IVT mensuelles pour initier un traitement par anti-VEGF chez un patient naïf atteint de DMLA exsudative ?	Oui	100% (58)
	Non	0% (0)
<b>Q2</b> - Après une phase d'induction, recommandez-vous de mettre en place directement un régime d'administration T&E ?	Oui	47% (27)
	Non	53% (31)
<b>Q3</b> - Faut-il prendre en compte le type de néovascularisation pour le choix d'un schéma d'administration des anti-VEGF en T&E ?	Oui	47% (27)
	Non	53% (31)
<b>Q4</b> - Lors de la réalisation d'un traitement par anti-VEGF en régime T&E, quelle ampleur d'ajustement d'intervalle recommandez-vous de réaliser de manière standard après chaque visite ?	+/- 1 semaine	14% (8)
	+/- 2 semaines	83% (48)
	+/- 3 semaines	0% (0)
	+/- 4 semaines	3% (2)
	+/- > 4 semaines, préciser	0% (0)
<b>Q5</b> - Après l'examen de votre patient, dans quel délai maximal faut-il réaliser l'injection intravitréenne afin de respecter le schéma d'administration en T&E ?	Il n'y a pas de délai, il faut le faire immédiatement	12% (7)
	Dans les 24h	9% (5)
	Dans les 2 jours	31% (18)
	Dans les 4 jours	38% (22)
	Dans les 7 jours	10% (6)
	Dans les 10 jours	0% (0)
	> 10 jours	0% (0)
	Autres délais, préciser	0% (0)
<b>Q6</b> - A partir de la perte de combien de lettres, faut-il considérer qu'une détérioration fonctionnelle est significative ?	1 lettre	3% (2)
	2 lettres	3% (2)
	3 lettres	5% (3)
	4 lettres	12% (7)
	5 lettres	76% (44)



	> 5 lettres, préciser	0% (0)
<b>Q7</b> - En présence de quelle(s) dégradation(s) anatomique(s) par rapport à la visite précédente faut-il systématiquement diminuer les intervalles de réinjection ? (Plusieurs réponses possibles)	Réapparition ou augmentation de fluide intra-rétinien	98% (57)
	Réapparition ou augmentation de fluide sous l'épithélium pigmentaire	57% (33)
	Réapparition ou augmentation du DSR	91% (53)
	Apparition ou augmentation d'hémorragie rétinienne	98% (57)
<b>Q8</b> - Dans quelle(s) situation(s) recommandez-vous de réduire l'intervalle de réinjection ? (Plusieurs réponses possibles)	En cas de détérioration fonctionnelle significative sans dégradation anatomique	19% (11)
	En cas de dégradation anatomique sans détérioration fonctionnelle	97% (56)
	En cas de détérioration fonctionnelle significative et de dégradation anatomique	90% (52)
<b>Q9</b> - Recommandez-vous dans certaines circonstances de conserver temporairement un intervalle de réinjection donné ?	Oui	98% (57)
	Non	2% (1)
<b>Q10</b> - Si oui à la question 9, dans quelle(s) situation(s) recommandez-vous de conserver l'intervalle de réinjection précédent fixé ? (Plusieurs réponses possibles)	Lorsque l'intervalle précis de récurrence du patient est identifié.	93% (54)
	Lorsqu'il y a une récurrence (réapparition ou augmentation de fluide) dès que l'intervalle est augmenté	79% (46)
	A la demande du patient	19% (11)
<b>Q11</b> - Dans quelle(s) situation(s) recommandez-vous d'augmenter l'intervalle de réinjection ? (Plusieurs réponses possibles)	En cas d'amélioration fonctionnelle significative sans amélioration anatomique	7% (4)
	En cas d'amélioration anatomique sans amélioration fonctionnelle significative	90% (52)
	En cas d'amélioration anatomique <u>et</u> fonctionnelle significative	90% (52)
<b>Q12</b> - En cas d'atteinte bilatérale et de rythmes d'injections différents entre les 2 yeux, jusqu'à quel écart de rythme acceptez-vous de synchroniser les IVT ?	Je recommande de traiter chaque œil indépendamment dans la majorité des cas	20,7% (12)
	Je recommande de synchroniser les 2 yeux quel	34,5% (20)

	que soit l'écart dans la majorité des cas	
	1 semaine	6,9% (4)
	2 semaines	27,6% (16)
	3 semaines	1,7% (1)
	4 semaines	6,9% (4)
	> 4 semaines, préciser	1,7%* (1)
<b>Q13</b> - Sauf si vous avez coché la 1 <sup>ère</sup> réponse à la question 12, en cas d'atteinte bilatérale et de synchronisation des deux yeux, l'intervalle de réinjection de quel œil guide habituellement le choix de l'intervalle de réinjection ?	Celui de l'œil qui présente l'acuité visuelle la plus faible	2,2% (1)
	Celui de l'œil qui nécessite l'intervalle de réinjection le plus court	93,5% (43)
	Autre, préciser	4,3%** (2)
<b>Q14</b> - Recommandez-vous un intervalle maximal de réinjection ?	Oui	76% (44)
	Non	24% (14)
<b>Q15</b> - Si oui à la question 14, quel intervalle maximal de réinjection recommandez-vous ?	2 mois	2,3% (1)
	3 mois	45,4% (20)
	4 mois	40,9% (18)
	5 mois	2,3% (1)
	6 mois	9,1% (4)
	> 6 mois, préciser	0% (0)
<b>Q16</b> - Si oui à la question 14, combien de temps maintenez-vous l'intervalle maximal de réinjection avant de sortir du régime d'administration T&E si le patient ne présente aucun signe d'activité à chaque visite ?	6 mois	14% (6)
	1 an	73% (32)
	2 ans	7% (3)
	3 ans	0% (0)
	Toujours	2% (1)
	Autre, préciser	5%*** (2)
<b>Q17</b> - Si vous sortez du T&E chez un patient contrôlé, quel régime de surveillance recommandez-vous de mettre en place ?	Contrôle mensuel	57% (33)
	Contrôle tous les 2 mois	21% (12)
	Contrôle tous les 4 mois	14% (8)
	Contrôle tous les 6 mois	9% (5)
	Contrôle tous les > 6 mois	0% (0)

	Extension progressive des intervalles de surveillance	0% (0)
<b>Q18</b> - Dans quelle(s) situation(s) recommandez-vous de revenir directement à un intervalle de réinjection de 4 semaines ?	Jamais	3% (2)
	Lorsque le patient présente une aggravation anatomique particulièrement importante	74% (43)
	Lorsque le patient présente une baisse d'AV liée à la DMLA exsudative particulièrement importante (aux moins 3 lignes)	91% (53)
	Lorsque le patient a été perdu de vue	47% (27)

\* 6 semaines

\*\* - Celui de l'œil qui nécessite l'intervalle de réinjection le plus court et le meilleur œil  
- Celui de l'œil qui présente l'acuité visuelle la plus haute, et/ou celui de l'œil qui nécessite l'intervalle de réinjection le plus court

\*\*\* - 1 an environ si l'œil adelphe est sain mais si le patient est monoptalme, pas d'arrêt  
- 1q12 puis 1q14 puis 1q16 puis tentative arrêt

**TABLEAU 2 : RESULTATS DES VOTES DU 2<sup>EME</sup> TOUR DE COTATION**

Questions	Réponses	Résultats % (N)
<b>Q1</b> – Avez-vous voté lors du tour de cotation 1 ?	Oui	68,9% (40)
	Non	31,1% (18)
<b>Q2</b> - A la question « Après une phase d'induction, recommandez-vous de mettre en place directement un régime d'administration T&E ? » les répondants avaient indiqué <i>a. Oui : 46,5%</i> <i>b. Non : 53,5%</i> Aux vues de ces résultats, après une phase d'induction, recommandez-vous de mettre en place directement un régime d'administration T&E ?	Oui	36% (21 dont 14 ayant voté au tour 1)
	Non	64% (37 dont 26 ayant voté au tour 1)
<b>Q3</b> - (Si oui à la question 1) Par rapport au premier tour de cotation	J'ai maintenu mon vote car, préciser	NP
	J'ai changé mon vote car, préciser	NP
<b>Q4</b> - A la question « Faut-il prendre en compte le type de néovascularisation pour le choix d'un schéma d'administration des anti-VEGF en T&E ? » les répondants avaient indiqué <i>a. Oui : 46,5%</i> <i>b. Non : 53,5%</i> Aux vues de ces résultats, faut-il prendre en compte le type de néovascularisation pour le choix d'un schéma d'administration des anti-VEGF en T&E ?	Oui	47% (27 dont 17 ayant voté au tour 1)
	Non	53% (31 dont 23 ayant voté au tour 1)
<b>Q5</b> - (Si oui à la question 1) Par rapport au premier tour de cotation	J'ai maintenu mon vote car, préciser	NP
	J'ai changé mon vote car, préciser	NP
<b>Q6</b> - A la question « Après l'examen de votre patient, dans quel délai maximal faut-il réaliser l'injection	Il n'y a pas de délai, il faut le faire immédiatement	1,7% (1 ayant voté au tour 1)

<p>intravitreuse afin de respecter le schéma d'administration en T&amp;E ? » les répondants avaient indiqué</p> <p><i>a. Il n'y a pas de délai, il faut le faire immédiatement : 12,1%</i></p> <p><i>b. Dans les 24h : 8,6%</i></p> <p><i>c. Dans les 2 jours : 31%</i></p> <p><i>d. Dans les 4 jours : 37,9%</i></p> <p><i>e. dans les 7 jours : 10,4%</i></p> <p><i>f. dans les 10 jours : 0%</i></p> <p><i>g. &gt; 10 jours : 0%</i></p> <p><i>h. Autres délais, préciser _____ : 0%</i></p> <p>Aux vues de ces résultats, après l'examen de votre patient, dans quel délai maximal faut-il réaliser l'injection intravitreuse afin de respecter le schéma d'administration en T&amp;E ?</p>	Dans les 24h	3,4% (2 dont 1 ayant voté au tour 1)
	Dans les 2 jours	20,7% (12 dont 8 ayant voté au tour 1)
	Dans les 4 jours	62,1% (36 dont 26 ayant voté au tour 1)
	Dans les 7 jours	12,1% (7 dont 4 ayant voté au tour 1)
	Dans les 10 jours	0%
	> 10 jours	0%
	Autres délais, préciser	0%
	<p><b>Q7 - (Si oui à la question 1) Par rapport au premier tour de cotation</b></p>	
<p><b>Q8 - A la question « En cas d'atteinte bilatérale et de rythmes d'injections différents entre les 2 yeux, jusqu'à quel écart de rythme acceptez-vous de synchroniser les IVT ? » les répondants avaient indiqué</b></p> <p><i>a. Je recommande de traiter chaque œil indépendamment dans la majorité des cas : 20,7%</i></p> <p><i>b. Je recommande de synchroniser les 2 yeux quel que soit l'écart dans la majorité des cas : 34,5%</i></p> <p><i>c. 1 semaine : 6,9%</i></p>	Je recommande de traiter chaque œil indépendamment dans la majorité des cas	20,7% (12 dont 7 ayant voté au tour 1)
	Je recommande de synchroniser les 2 yeux quel que soit l'écart dans la majorité des cas	48,3% (28 dont 23 ayant voté au tour 1)
	1 semaine	0%
	2 semaines	29,3% (17 dont 10 ayant voté au tour 1)

<p>d. <b>2 semaines : 27,6%</b>  e. <b>3 semaines : 1,7%</b>  f. <b>4 semaines : 6,9%</b>  g. <b>&gt; 4 semaines, préciser 1,7%</b></p> <p><b>Aux vues de ces résultats, en cas d'atteinte bilatérale et de rythmes d'injections différents entre les 2 yeux, jusqu'à quel écart de rythme acceptez-vous de synchroniser les IVT ?</b></p>	3 semaines	0%
	4 semaines	1,7% (1)
	> 4 semaines, préciser	0%
<p><b>Q9 - (Si oui à la question 1) Par rapport au premier tour de cotation</b></p>	J'ai maintenu mon vote car, préciser	NP
	J'ai changé mon vote car, préciser	NP
<p><b>Q10 - La question Q14 a obtenu à 75,9% des votants le consensus pour indiquer qu'il faut recommander un intervalle maximal de réinjection. A la question Q15 « Si oui à la question 14, quel intervalle maximal de réinjection recommandez-vous ? » les répondants avaient indiqué</b></p> <p>a. <b>2 mois : 2,3%</b>  b. <b>3 mois : 45,4%</b>  c. <b>4 mois : 40,9%</b>  d. <b>5 mois : 2,3%</b>  e. <b>6 mois : 9,1%</b>  f. <b>&gt; 6 mois, préciser : 0%</b></p> <p><b>Aux vues de ces résultats, quel intervalle maximal de réinjection recommandez-vous ?</b></p>	2 mois	0%
	3 mois	41,4% (24 dont 16 ayant voté au tour 1)
	4 mois	53,4% (31 dont 21 ayant voté au tour 1)
	5 mois	0%
	6 mois	3,4% (2 ayant voté au tour 1)
	> 6 mois, préciser	1,7%* (1 ayant voté au tour 1)
<p><b>Q11 - (Si oui à la question 1) Par rapport au premier tour de cotation</b></p>	J'ai maintenu mon vote car, préciser	NP
	J'ai changé mon vote car, préciser	NP
<p><b>Q12 - A la question « Si vous sortez du T&amp;E chez un patient contrôlé, quel régime de surveillance recommandez-vous de mettre en place ? » les répondants avaient indiqué</b></p>	Contrôle mensuel	60% (35 dont 26 ayant voté au tour 1)
	Contrôle tous les 2 mois	12%

<p>a. <b>Contrôle mensuel : 56,9%</b>  b. <b>Contrôle tous les 2 mois : 20,7%</b>  c. <b>Contrôle tous les 4 mois : 13,8%</b>  d. <b>Contrôle tous les 6 mois : 8,6%</b>  e. <b>Contrôle tous les &gt; 6 mois, préciser _____ : 0%</b>  f. <b>Extension progressive des intervalles de surveillance : 0%</b></p> <p><b>Aux vues de ces résultats, si vous sortez du T&amp;E chez un patient contrôlé, quel régime de surveillance recommandez-vous de mettre en place ?</b></p>		(7 dont 4 ayant voté au tour 1)
	Contrôle tous les 4 mois	2% (1 ayant voté au tour 1)
	Contrôle tous les 6 mois	0%
	Contrôle tous les > 6 mois	0%
	Extension progressive des intervalles de surveillance	26% (15 dont 9 ayant voté au tour 1)
<b>Q13 - (Si oui à la question 1) Par rapport au premier tour de cotation</b>	J'ai maintenu mon vote car, préciser	NP
	J'ai changé mon vote car, préciser	NP

NP : résultat non présenté

\* Le votant ne pense pas qu'il y ait d'intervalle maximum à recommander.

**Figure 1.** Le régime T&E chez les patients naïfs atteints de DMLA exsudative



## INSTAURATION DU T&E

✓ Mise en place du traitement avec la réalisation **d'une dose de charge de 3 IVT mensuelles**

✗ Délai avant la mise en place du T&E : pas de consensus

✗ Prise en compte du type de néovascularisation pour le choix du schéma d'administration : pas de consensus

## SUIVI DU T&E

✓ Ajustement des intervalles de réinjection de **+/- 2 semaines** de manière standard après chaque visite

✗ Délai maximal pour réaliser l'injection après les examens : pas de consensus mais tendance vers 4 jours maximum

✓ La détérioration fonctionnelle est définie par les experts comme étant **significative** à partir d'une **perte de 5 lettres** par rapport à la visite précédente

✓ Diminution des intervalles de réinjection si :

- Évolution/apparition **d'hémorragie, de DSR ou de fluide intra-rétinien**
- Présence de **dégradation anatomique +/- détérioration fonctionnelle**

✓ Conservation de l'intervalle de réinjection si :

- Récidive à l'augmentation de l'intervalle
- Identification de l'intervalle de récurrence

✓ Augmentation de l'intervalle de réinjection si :

- **Amélioration anatomique +/- amélioration fonctionnelle**

✓ Atteinte bilatérale :  
✗ Pas de consensus sur la synchronisation

✓ Si synchronisation : **intervalle le plus court** à utiliser

## CAPING ET SORTIE DU T&E

✓ Les experts recommandent d'appliquer un intervalle maximal

✗ Cet intervalle est défini entre 3 et 4 mois (absence de consensus)

> **Sortie du T&E :**

✓ Maintien de l'intervalle de réinjection 1 an sans signe d'activité avant de sortir du T&E

✗ Pas de consensus sur la surveillance des patients mais **tendance vers le contrôle mensuel**

✓ Les experts recommandent de **repartir sur des injections mensuelles** dans deux situations :

- **Baisse d'AV** liée à la DMLA exsudative importante

- **Aggravation anatomique importante**