



## Tout savoir sur le Treat and Extend : organisation et optimisation

Chloé Carré<sup>1,2</sup>, Pierre-Henry Gabrielle<sup>1</sup>, Catherine Creuzot-Garcher<sup>1</sup>

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est actuellement la première cause de handicap visuel dans les pays développés chez les plus de 50 ans. Elle touche en effet environ 8% de la population française et plus de 25% des plus de 75 ans. La constatation d'une insuffisance de traitement lors d'un régime « réactif » a poussé les cliniciens à proposer d'autres types de régimes. Le « Treat and Extend » (T&E) est né de la volonté d'adapter les intervalles de retraitement des patients pour une prise en charge plus personnalisée.

Il est communément admis que le traitement de la DMLA exsudative commence par une phase d'induction de 3 à 5 injections intravitréennes (IVT) mensuelles d'anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). En fonction du profil répondeur du patient, ces injections seront poursuivies ou non. Dans l'hypothèse d'un renouvellement, les stratégies d'injections sont variées. Il existe des schémas d'injections « fixes » indépendants de l'activité néovasculaire, ou encore le PRN (*Pro Re Nata*), un traitement « à la demande » où le patient sera injecté uniquement si on constate des récives exsudatives à l'OCT et/ou de baisse de l'acuité visuelle (AV). Les études pivotales comme PRONTO, qui comparent les schémas d'injections fixes et le protocole PRN, ont montré de bons résultats, cependant en « vraie vie », les résultats étaient médiocres car le respect d'un suivi strict et régulier est difficile en pratique courante.

### Qu'est-ce que le Treat and Extend ?

Comme l'a montré une analyse *post-hoc* de l'étude HARBOR, chaque patient est unique et le nombre d'IVT annuelles peut varier de 3 à 24 injections. Le schéma T&E, initialement fondé sur un concept, est maintenant connu de tous (94% des ophtalmologistes affirmaient le connaître) et gagne en popularité (3% des rétiniologues en 2013 et 2014 contre 17% en 2015), mais il reste encore peu pratiqué [1]. Nous nous sommes demandé quelle était la raison de ce désintérêt. Les rétiniologues français hésiteraient-ils à changer de pratique par *a priori* organisationnel ou par peur de la difficulté d'adaptation à ce régime ?

Ce protocole T&E est proactif, c'est-à-dire que le patient est injecté à chaque consultation. Après une phase d'induction de 3 injections, les intervalles de réinjections sont adaptés à l'activité de la DMLA exsudative (figure 1). Dans le cas où le patient est indemne de récive, l'intervalle est augmenté de 2 semaines à chaque fois jusqu'à 12 semaines au maximum. Si, au contraire, une récive est présente, le délai entre 2 injections diminue de 2 semaines (avec un minimum de 4 semaines entre 2 IVT).

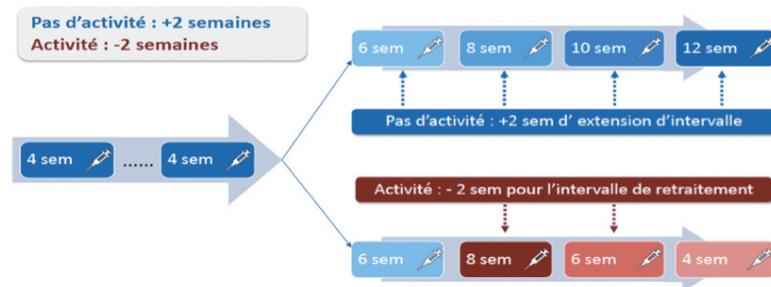


Figure 1. Schéma d'injection du protocole T&E.

Ce schéma a comme objectif de diminuer le nombre de visites en conservant le même gain visuel qu'un protocole fixe ou un PRN, même s'il aboutit *in fine* à une augmentation du nombre d'injections [2]. De façon schématique, dans un PRN, le patient est vu pour savoir s'il faut l'injecter alors que dans un T&E, le but est de savoir si l'on peut allonger le délai d'injection jusqu'à la prochaine visite. Le régime T&E est le seul permettant d'obtenir les mêmes résultats, que ce soit lors d'un essai clinique (de suivi plus rigoureux) ou dans la pratique courante. Différents essais cliniques proposent enfin une extension entre les injections de 4 semaines. Il est maintenant possible, dans certains cas résistants, de définir des paliers de

1. Service d'ophtalmologie du CHU Dijon  
2. Interne en 6<sup>e</sup> semestre

progression d'une semaine et non de 2. Il est possible, pour des situations résistantes, d'appliquer un T&E mais en effectuant des paliers de 3 injections au même intervalle.

## En pratique

L'organisation au sein d'un service dépend de ses préférences. Le principe qui consiste à proposer une session d'IVT en même temps que la consultation est possible. Il est plus adapté si l'activité est réalisée dans une structure hospitalière (publique ou privée). Si cela n'est pas réalisable, une organisation en 2 visites (une pour l'évaluation et une pour l'injection) est toutefois envisageable à partir du moment où on limite le délai entre l'évaluation et l'IVT.

Au CHU de Dijon, nous avons opté pour une organisation dite en « circuit court d'IVT » (figure 2). Elle permet d'améliorer l'observance des patients, de diminuer la charge de travail pour le personnel, et est très adaptée à la pratique du T&E.

thérapeutique en fonction des résultats obtenus : indication d'angiographie, *switch*, adjonction d'une PDT ?

## Requis/particularités organisationnels

Cette organisation implique des moyens matériels et un nombre suffisant de personnels soignants pour assurer une consultation fluide avec un temps d'attente ne dépassant pas 90 minutes afin de maintenir une bonne observance de la part du patient. Concernant le matériel, cela nécessite une salle d'examen pour l'AV, une salle d'IVT, un SD-OCT avec fonction « *follow-up* » et un logiciel « *viewer* » dans la salle d'IVT pour l'interprétation des résultats.

Pour être optimale, cette organisation requiert la présence d'au moins 1 secrétaire, 1 orthoptiste, 1 infirmière et 1, voire 2 ophtalmologistes. Si cela n'est pas réalisable, il est possible de prévoir les examens dans un premier temps, puis une injection dans les 4 jours à suivre. L'esprit personnalisé du T&E reste alors assuré. Dans le cas d'un flux important de patients, une deuxième salle d'IVT (ou un ou plusieurs fauteuils d'injection ajoutés dans la première salle) sera nécessaire en veillant toujours à maintenir l'intimité et la confidentialité lors de la procédure d'injection. Ainsi le T&E est très efficace sous réserve de respecter très scrupuleusement le délai entre les visites/injections.

## Optimisation de la prise en charge

### Les bonnes indications de T&E

Dans un premier temps, il est important de déterminer le profil de patient le plus adapté à ce régime. Nous pouvons inclure d'emblée dans un schéma T&E :

- les patients monophthalmes ne supportant pas le moindre délai lors du retraitement ;
- ceux avec un diagnostic de DMLA exsudative au deuxième œil, en particulier s'ils sont déjà en T&E sur le premier ;
- ceux avec des formes de DMLA exsudative nécessitant des injections fréquentes (par exemple un DEP fibrovasculaire).

Nous pouvons inclure secondairement dans un schéma T&E :

- les patients dont l'AV diminue de manière progressive, avec des récives d'exsudations fréquentes lors d'un traitement PRN ;
- ceux avec des antécédents de récive ne répondant pas après une seule injection d'anti-VEGF. Il est alors préférable de reprendre une phase d'induction de 3 injections avant de débiter le T&E ;
- ceux qui récidivent dans un intervalle inférieur à 12 semaines (même remarque sur la nécessité d'une phase d'induction) ;

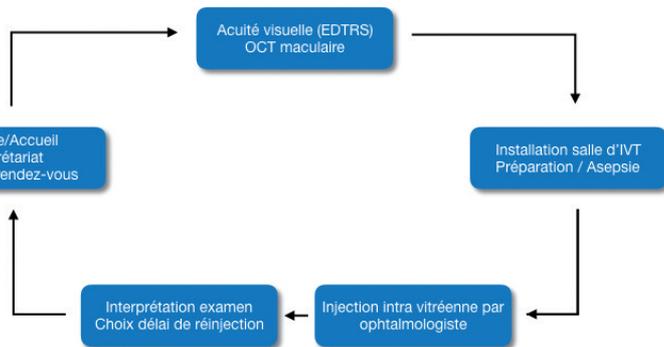


Figure 2. Organisation du circuit court.

### Le circuit court

Après son inscription administrative à l'accueil, le patient est pris en charge par un orthoptiste qui mesure son AV avec l'échelle ETDRS et réalise un OCT maculaire. Il est ensuite reçu dans une salle dédiée aux injections où une infirmière commence l'asepsie de l'œil à injecter. Puis un ophtalmologiste procède à l'injection, tandis qu'un autre interprète les examens pour informer le patient de la date de sa prochaine visite en fonction des résultats du jour. Après l'injection, le patient finit son parcours par la prise de son prochain rendez-vous.

Tous les 4 à 6 mois, le patient est revu en consultation standard pour un examen complet avec mesure de l'AV et de la pression intraoculaire, examen à la lampe à fente avec fond d'œil et réalisation d'un OCT maculaire. Cette consultation permet aussi de faire le point sur la prise en charge afin d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement, mais également de rediscuter la stratégie

# Clinique

- ceux ayant des difficultés à maintenir un suivi strict mensuel [3].

De nombreux centres appliquent le T&E chez leurs patients. Cette stratégie est souvent critiquée, car elle implique de surtraiter environ 15 à 20% de bons réponders qui n'auront besoin que de 3 à 5 injections la première année. Le principal risque théorique est d'augmenter le risque d'atrophie dans le cas d'un surtraitement par anti-VEGF. En effet, une analyse secondaire de l'étude CATT [4] a montré qu'un régime IVT mensuel pouvait faire progresser l'atrophie à 5 ans. De plus, l'étude SEVEN UP a montré une augmentation de l'atrophie géographique après 7 ans d'un traitement par anti-VEGF. Ces résultats sont à prendre avec précaution, car ces études n'ont pas été conçues pour prouver que les IVT anti-VEGF favorisaient l'évolution de l'atrophie, ni qu'un protocole comme le T&E augmentait son risque de survenue par rapport à un régime PRN ou un schéma d'injection fixe. De plus, une étude de Mantel *et al.* a montré que le nombre d'injection était inversement corrélé à l'incidence de l'atrophie maculaire, signifiant qu'un nombre important d'IVT d'anti-VEGF selon un schéma individualisé n'entraînait pas de surrisque d'atrophie [5]. Il est donc difficile d'affirmer que le régime T&E augmenterait ce risque sur le long terme [6].

## Adapter les intervalles si les 2 yeux sont atteints

Concernant la bilatéralisation, qui survient dans 20 à 40% des cas dans les 5 ans, plusieurs options sont envisageables pour adapter les intervalles et réduire le nombre de visites :

- traiter de manière individuelle les 2 yeux en essayant de synchroniser les injections si les intervalles de temps sont du même multiple ;
- traiter en se basant sur l'œil ayant le meilleur potentiel visuel au détriment de l'autre dans le cas d'une DMLA dépassée ;
- traiter en choisissant d'injecter simultanément les 2 yeux en se basant sur l'œil ayant l'intervalle de récurrence le plus court, quitte à surtraiter l'autre œil, ce qui semble être la solution la plus facile à appliquer pour le patient et le médecin.

## Faut-il sortir du T&E ?

Il n'existe pour le moment aucune recommandation claire concernant la sortie du T&E mais une règle semble faire consensus général : une fois atteint le délai de 3 mois entre les injections, il est raisonnable de maintenir une pression thérapeutique par des injections systématiques tous les 3 mois pendant 1 an. La décision de sortie est généralement prise devant l'absence de récurrence après 4 injections consécutives à 12 semaines d'intervalle.

Une surveillance mensuelle pendant 3 mois est alors réalisée, avec un intervalle de visites progressivement augmenté et adapté selon le patient, mais ne dépassant généralement pas 3 mois. Pour les patients monophthalmes, il n'est pas exceptionnel d'aller au-delà de cette période de 1 an d'injections capées avec maintien du même rythme pendant des années. Les patients adhèrent généralement bien à cette décision. Dans tous les autres cas, il n'y a pas de consensus et la décision est prise de manière personnalisée en fonction de chaque patient, selon différents critères tels le type de néovaisseaux, la présence d'une atrophie, la mobilité et l'éloignement géographique du patient.

Il faut garder à l'esprit qu'une prise en charge efficace est fondée sur une bonne relation patient-soignant. Il est impératif d'informer le patient sur sa pathologie et son évolution chronique, avec la probabilité de devoir injecter avec un intervalle plus ou moins long durant de nombreuses années sans que la récurrence ne soit vécue comme un échec.

Le T&E nous semble être un régime efficace, permettant de maintenir une AV au long cours avec une réduction du nombre de visites chez l'ophtalmologiste. Il améliore ainsi l'observance du patient tout en diminuant la charge de travail du praticien si ce dernier met de côté ses *a priori* organisationnels limitant le développement de cette pratique.

## Références bibliographiques

- [1] Zerbib J, Bourhis A, Cornut PL *et al.* Management of wet AMD in France in 2015. *J Fr Ophtalmol.* 2018;41(1):107.
- [2] Vardarinos A, Gupta N, Janjua R *et al.* 24-month clinical outcomes of a treat-and-extend regimen with ranibizumab for wet age-related macular degeneration in a real life setting. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):58.
- [3] Amoaku W, Balaskas K, Cudrnak T *et al.* Initiation and maintenance of a Treat-and-Extend regimen for ranibizumab therapy in wet age-related macular degeneration: recommendations from the UK Retinal Outcomes Group. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:1731-40.
- [4] Grunwald JE, Pistilli M, Daniel E *et al.* Incidence and growth of geographic atrophy during 5 years of comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology.* 2017; 124(1):97-104.
- [5] Mantel I, Dirani A, Zola M *et al.* Macular atrophy incidence in anti-vascular endothelial growth factor-treated neovascular age-related macular degeneration: risk factor evaluation for individualized treatment need of ranibizumab or aflibercept according to an observe-and-plan regimen. *Retina.* 2019;39(5):906-17.
- [6] Enslow R, Bhuvanagiri S, Vegunta S *et al.* Association of anti-VEGF injections with progression of geographic atrophy. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016;8:31-2.