



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 25 novembre 2016)

Présentée et soutenue publiquement
Le 13 Octobre 2021 à Poitiers
Par Guillaume TARDIEU

**Etude pilote randomisée MEDICARE :
Efficacité et innocuité de l'Aflibercept (EYLEA®)
versus la photocoagulation pan-rétinienne dans la
rétinopathie diabétique proliférante**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Nicolas LEVEZIEL

Membres :

Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

Monsieur le Docteur Gil PEBAYLE

Monsieur le Docteur Maxime BOLET

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Nicolas LEVEZIEL

RESUME

Introduction : La rétinopathie diabétique proliférante est une complication potentiellement cécitante du diabète. La photocoagulation pan-rétinienne (PPR) constitue le traitement de référence depuis 1980 mais n'est pas dénué d'effets secondaires. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF Aflibercept (EYLEA®) dans la régression de la rétinopathie diabétique proliférante non compliquée à 12 mois.

Méthodes : Etude pilote de phase II, interventionnelle, prospective, à 2 bras, randomisée en ouvert, multicentrique (CHU de Poitiers et CHU de Besançon), contrôlée. La durée de suivi était de 18 mois. Les patients étaient randomisés (1 :1) dans le groupe PPR (single-spot, 4 à 8 séances) ou le groupe IVT (phase d'induction avec 1 injection mensuelle pendant 3 mois puis 1 injection tous les 2 mois). Le critère de jugement principal définie était le pourcentage de patients avec régression des néovaisseaux rétiens entre la baseline et 12 mois. Les différents critères secondaires étudiés étaient le pourcentage de régression des néovaisseaux (à 3 et 6 mois), la variation moyenne de l'épaisseur maculaire en OCT-SD (à 3, 6 et 12 mois), la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (à 12 mois), la variation moyenne de la surface de la zone avasculaire centrale (ZAC) et de l'index de non-perfusion évalués par OCT angiographie (à 3, 6 et 12 mois), et le pourcentage de patient ayant nécessité une vitrectomie (à 12 mois).

Résultats : Au total, 40 patients ont été randomisés dans les 2 groupes (PPR et IVT) entre mai 2014 et aout 2018, dont 37 patients ont participé à l'analyse en intention de traiter. Le test du critère de jugement principal était significatif avec une régression des néovaisseaux supérieure à 50% chez 88,9% des patients traités par IVT à 12 mois, contre 26,3% dans le groupe PPR ($p = 0,0002$). A noter que l'on retrouvait 63,2% des patients du groupe PPR qui présentaient une régression inférieure à 25% des néovaisseaux. Pour la variation de l'épaisseur rétinienne maculaire le test à 12 mois est significatif avec une réduction moyenne de 20,8 μm dans le groupe IVT contre une augmentation moyenne de 16,9 μm dans le groupe PPR ($p= 0,0004$). Il n'y a pas de différence significative concernant la meilleure acuité visuelle corrigée, la surface de la ZAC ou l'index de non-perfusion. Aucune vitrectomie n'a été réalisée dans cette étude.

Conclusion : Les patients traités par IVT d'Aflibercept ont eu une régression supérieure de leurs néovaisseaux dans la rétinopathie diabétique proliférante par rapport à la PPR à 12 mois. Il n'existe pas de différence significative concernant le gain d'acuité visuelle. Cela reste à confirmer par une étude randomisée de plus forte puissance, mais permet d'envisager une adaptation des pratiques futures dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (retraite 01/03/2021)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (en mission 2020/21)
- ALLAIN Geraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (en cours d'intégration PH)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c nov.2020)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUQUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 1 an)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Nicolas Leveziel,

Vous me faites le très grand honneur de présider et de juger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et de l'avoir dirigé. J'ai eu la chance de pouvoir profiter de votre enseignement universitaire et particulièrement de votre expertise précieuse dans le domaine de la rétine tout au long de ma formation médicale. Votre implication et votre dévouement forcent le respect. Merci de ce que vous faites pour le service d'ophtalmologie du CHU de Poitiers. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Pierre Ingrand,

Vous me faites le très grand honneur de juger cette thèse. Je vous remercie, vous et votre équipe, pour la réalisation des analyses statistiques de cette étude et votre aide précieuse concernant la compréhension de ces résultats. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A Monsieur le Docteur Gil Pebayle,

Vous me faites le très grand honneur de juger cette thèse. Merci de m'avoir accueilli aussi chaleureusement dans votre service. Votre bienveillance au bloc opératoire est précieuse et je vous remercie pour votre formation et votre accompagnement. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A Monsieur le Docteur Maxime Bolet,

Tu me fais le très grand honneur de juger cette thèse. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir sauvé en m'aidant à présenter ce sujet pour ma thèse. Ta rigueur et ta pédagogie, en tant que co-interne puis comme chef de clinique, m'impressionne toujours autant. Depuis le début de ma formation, tu as toujours été quelqu'un sur qui l'on peut compter pour un avis ou pour un coup de main. Tu es un modèle et j'espère un jour être un chef aussi apprécié que tu l'es par tes collègues. Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de toute mon affection.

Au groupe BAYER, pour sa participation dans l'élaboration de cette étude et son aide pour la publication à venir.

A mes parents, je ne vous le dirai probablement jamais assez mais je vous aime de tout mon cœur. Cette réussite n'aurait pas été possible sans vous et votre accompagnement de tous les instants. Depuis toujours, vous avez donné de votre temps et de votre patience pour assurer mon futur et je ne pourrais jamais vous rendre tout ce que vous avez sacrifié pour moi. Je suis conscient de la chance que j'ai eu de grandir avec une famille aussi unie et bienveillante. Vous êtes une inspiration pour moi et j'espère réussir ma vie de famille aussi bien que vous l'avez fait avec nous. Maman, tu as toujours su t'adapter à mon impatience et mon côté râleur. Je sais que je ne suis pas simple tout le temps et je m'en excuse. Tu es un modèle de gentillesse, d'amour et de générosité. Papa, ta détermination et ta force de caractère sont des vraies inspirations. Tu m'as toujours poussé vers le haut avec bienveillance. Vous avez toujours été disponible pour faire en sorte que l'on ne manque de rien. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, je vous aime fort.

A mes frères, grandir à vos côtés a été un bonheur et je n'aurais pas pu rêver mieux. Je souhaite que la vie ne nous éloigne jamais. Je ne peux pas passer autant de temps que je le voudrais avec vous mais sachez que vous comptez énormément, je vous aime. Romain, le fou de Peter Pan et de Nuggets a laissé place à un sportif accompli. Il est loin le temps où nos journées n'étaient rythmées que par les Pokémon, je suis hyper fier de ta réussite. Tu as transformé ta passion en travail et j'espère que tu vas continuer à t'épanouir dans tes nouvelles aventures Brivistes. Nathan, le petit dernier, le roi du pilou-pilou, tu as une joie de vivre incroyable. Avec toi, c'est la Kiffance tous les jours (je sais que tu vas l'avoir dans la tête). Malgré les années d'écart, je me sens tellement proche de toi et tu grandis bien trop vite. Alors même si tes goûts musicaux sont parfois douteux et que tu es déjà plus fort que moi en trottinette, j'ai hâte de voir ce que la vie te réserve et de partager tout ça avec toi.

A mes grands-parents, Mamie Dadie et Papy Vivi, merci pour votre présence et votre amour depuis mes premiers jours. Les vacances à La Palmyre, le zoo, le Luna Park et cette complicité depuis toujours. Je suis fier de partager ce moment avec vous.

Mamie Lucette, ta passion pour la poésie et les belles-lettres n'a d'égale que ton rire communicatif. Tu n'as pas eu une vie simple et ton parcours force le respect. Papy Francis, tu n'es plus là pour fêter ça et j'ai une pensée particulièrement émue pour toi. Je revois la borderie et ses champs, la joie de venir faire les vendanges, Chabrot, la grange rempli de millions d'outils et d'objets en tout genre. Je te remercie pour tous ces merveilleux souvenirs !

A mes tantes et oncles, Sandrine et Stéphane, Stéphanie et Sébastien, Annick et Philippe, Pascaline et Éric. A tous mes cousines et cousins, on ne se voit pas forcément souvent mais c'est un plaisir de tous vous avoir. On se retrouve lors des prochains repas de famille pour fêter ça !

A ma belle-famille, j'ai l'impression de vous connaître depuis bien plus longtemps. Votre accueil dans la famille est un vrai bonheur. Joelle je suis désolé de devoir être celui qui te

prescrit les lunettes de lecture, je sais que tu arriveras à t'y faire un jour. Baptiste, premier supporter du stade rochelais, j'espère que la saison va être belle. François, je ne connais pas de mélomane aussi pointu, j'attends avec impatience ton CD best-of de reprise des années 80.

A l'équipe du CHU de Poitiers, les docteurs Martial Mercie, Roxanne Flausse, Alice Leblanc, Marion Brossard, Julie Espenan, Olivier Lichtwitz, Eliette Viorrain et Camille Coutout merci pour votre disponibilité dans la formation et pour votre confiance au bloc opératoire. Le docteur Naoual Tarfaoui, j'espère que ta nouvelle aventure en Bourgogne se passe à merveille, merci pour ta présence et tous les conseils que tu as pu m'apporter. Le docteur Quentin Dufour, le réunionnais à la mèche toujours impeccable, l'internat n'aurait pas été pareil sans toi, toujours de bonne humeur, toujours là pour aider, merci pour tout ! Aux équipes infirmier(e)s ainsi qu'aux aides-soignantes (Dorothee, Isabelle, Loubna et Cécile, grâce à qui les boxs sont toujours impeccables), les orthoptiste (Clément, Pierre, Sandrine, Ségolène et Alain, merci pour tous les examens rajoutés en urgence et l'aide au quotidien) et toutes les secrétaires (merci pour votre patience !). J'ai une pensée particulière pour Emilie Bedue, merci de ton aide et de ton implication dans cette étude, je sais que tu as dû y passer beaucoup de temps et je te remercie.

A l'équipe du CH de La Rochelle, les docteurs Frederic Gobert, Emilie Sztermer, Alexandre Palacin, Samy Fauré, les infirmier(e)s et secrétaires. Je vous remercie pour le semestre passé dans votre service, les joies de la vie à La Rochelle et particulièrement le cadeau que vous m'aviez fait et qui m'a permis de découvrir la Philharmonie de Paris.

A l'équipe du CH de Niort, les docteurs Gil Pebayle, Lionel Dupont, Mathieu Poupardin, Marine Georget, Chaza Rezk, les infirmier(e)s et secrétaires. Je vis mon dernier semestre d'interne dans votre service et je vous remercie pour votre accompagnement et votre formation.

A tous mes co-internes,

Dorian, merci pour le soutien inconditionnel depuis qu'on a commencé à galérer ensemble, ta capacité à déconner absolument tout le temps, la règle des 3R et tes talents de break-dancer. Tu as fondé ta famille maintenant avec Anaïs et la petite Lou a bien de la chance de t'avoir comme papa. Alexandre, sosie officiel de Jude Law et Augustin Trapenard, je connais tes talents de cuisinier et j'ai hâte de venir tester le Weber à La Rochelle. Hector, le roi du business, bientôt propriétaire de la majorité des biens immobiliers de Poitiers.

Camille, hâte que tu nous fasses découvrir la braderie de Lille. JB, ton sérieux dans le travail n'a d'égale que ta capacité à casser les sommiers à lattes.

Vincent, le seul interne qui a s'est fixé comme objectif d'expérimenter toutes les pathologies ophtalmologiques sur lui-même, quel sacrifice. Antoine, ne t'en fais pas les girondins connaîtront de nouveau leur heure de gloire. Gaëlle, une fille de Mansle, une vraie charentaise donc forcément une belle personne.

Nathan, je pensais te faire un mot sympa mais j'ai encore en travers de la gorge le 7-2 sur MPG, désolé. Geoffrey, les plus belles chemises fleuries du service d'ophtalmologie. Matthieu, j'attends avec impatience ta formation trading pour devenir riche en quelques heures.

Aux petits derniers, Léa (une pensée émue pour ton pouce, tombé au champ d'honneur à Niort), Yannis (on n'a pas encore eu la chance de travailler ensemble, ça viendra) et Omar (on t'accepte même si tu supportes l'OM).

A toute la famille de la faculté de médecine de Poitiers, merci pour ces souvenirs incroyables, l'université est passée à une vitesse délirante à vos côtés, je ne garde que des bons souvenirs de ces années de fête (et de boulot un peu quand même) avec vous ! L'internat nous a tous éloignés, mais c'est toujours autant un plaisir de vous retrouver, j'ai déjà hâte d'être aux prochaines vacances. Charlotte, Louis et leur petit Armand(inho), Adrien, Léa et Simon, Morgane et Romain, Louise et Quentin, Marion, Antonin, Jean et la petite Lily, Lucie, Germain, Chloé et Clément. A toute la promotion de P2 de 2012, j'ai oublié la chorégraphie de Captain' Jack mais je n'oublierais pas tout ce parcours passé à vos côtés !

A Maxime, le futur meilleur IADE de France, vivement la prochaine petite bière devant un beau match de pied-balle.

A Alexia, je ne sais pas par où commencer. Les mots ne sont pas assez forts pour décrire ce que tu m'apportes. T'avoir à mes côtés est la chose la plus importante à mes yeux, je sais que ce n'est que le début de notre chemin ensemble. Tous les moments que l'on partage sont tellement précieux. Que ce soit lors des voyages ou lors des après-midis passés sur le canapé sous un plaid à regarder des séries en mangeant du gâteau au chocolat, je veux que tu saches qu'il n'y a personne qui aurait pu me combler autant au quotidien. Tu m'impressionnes par ton intelligence, ton empathie et ta joie de vivre. Tu réussis tout ce que tu entreprends, je ne connais personne qui ne t'apprécie pas (même si tu uses de tes petits yeux larmoyants pour arriver à tes fins) et je suis persuadé que tu vas réaliser de grandes choses en neurochirurgie. Tu me rends heureux chaque jour et plus je passe de moments à tes côtés, plus mes sentiments deviennent forts. Tu as été un soutien de tous les instants dans cette thèse et surtout pour me motiver à ne pas procrastiner pour une fois. Je te remercie pour tout, ce n'est pas facile de traduire en quelques lignes ces bientôt quatre années de moments inoubliables passés avec toi, je t'aime de tout mon cœur !

A tous ceux que j'ai pu oublier, je suis désolé et je vous remercie malgré tout !

ABREVIATIONS

IDF : International Diabetes Federation

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

VEGF : Vascular endothelial growth factor

RDP : Rétinopathie diabétique proliférante

PPR : Pan-photocoagulation rétinienne

IVT : Injections intra-vitréennes

AMM : Autorisation de mise sur le marché

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

OCT : Optical cohérence tomography

HIV : Hémorragie intra-vitréenne

CHU : Centre hospitalier universitaire

HbA1c : Hémoglobine glyquée

eCRF : electronic case report form

OCTA : OCT angiographie

ZAC : Zone avasculaire centrale

IC : Intervalle de confiance

LOCF : Last Observation Carried Forward

ITT : en intention de traiter

OMD : Œdème maculaire diabétique

PASCAL : Patterns scan laser

QALY : Quality-adjusted life year

PIO : Pression intra-oculaire

DSR : Décollement sous-rétinien

TVM : Traction vitréo-maculaire

NV : Néovaisseau

HTA : Hypertension artérielle

AVC : Accident vasculaire cérébral

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	Page 11
METHODES	Page 14
1. Schéma de l'étude et population	Page 14
2. Randomisation	Page 15
3. Procédure	Page 15
4. Critères d'évaluation	Page 18
5. Analyse statistique	Page 19
6. Considérations éthiques	Page 19
RESULTATS	Page 20
1. Population d'analyse	Page 20
2. Analyse du critère principal	Page 21
3. Analyse des critères secondaires	Page 22
DISCUSSION	Page 23
CONCLUSION	Page 29
REFERENCES	Page 30
ANNEXES	Page 39
SERMENT	Page 56
RESUME	Page 57

INTRODUCTION

Selon l'International Diabetes Federation (IDF), en 2019, 463 millions d'individus âgés de 20 à 79 ans étaient atteints par un diabète dans le monde. Ce chiffre était de 150 millions en 2000 et pourrait, selon les projections, atteindre plus de 570 millions d'individus en 2030. En Europe, cela concerne 6,3% des individus¹. Le diabète est un terme général regroupant des désordres variés du métabolisme des sucres apportés par l'alimentation et se traduisant par une hyperglycémie chronique. La cause est, soit un défaut de sécrétion d'insuline, soit un défaut dans l'action de l'insuline, soit les deux².

La rétinopathie diabétique correspond aux anomalies cliniquement visibles au fond d'œil et témoignant de l'excès chronique du glucose dans le sang. C'est une microangiopathie rétinienne, précédée par une atteinte neuronale rétinienne. On parle de rétinopathie diabétique proliférante compliquée pour toutes les causes pouvant entraîner une atteinte visuelle : hémorragie du vitré, décollement de rétine, œdème maculaire, ischémie maculaire ou glaucome néovasculaire. Plusieurs mécanismes biochimiques permettent d'expliquer l'apparition des anomalies microvasculaires secondaires à l'hyperglycémie. On retrouve notamment l'accumulation de sorbitol et de produits avancés de la glycation, le stress oxydatif, l'inflammation ou encore l'activation de la protéine kinase C³. Selon la classification ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)⁴, on distingue la rétinopathie diabétique non proliférante de la forme proliférante selon l'apparition d'une néovascularisation (qu'elle soit pré-rétinienne ou pré-papillaire).

Depuis 1990, le nombre de personnes atteintes de cécité, en lien avec la rétinopathie diabétique, n'a cessé d'augmenter dans le monde en passant de 200 000 à 400 000 en 2015. Dans le même temps, le handicap visuel en lien avec la rétinopathie diabétique a également augmenté de 1,4 millions à 2,6 millions d'individus atteints en 2015. On estime à 950 000 le nombre de personnes en Europe ayant un handicap visuel en lien avec la rétinopathie diabétique⁵. La prévalence de rétinopathie diabétique, quelle que soit son stade, est variable selon les études et en constante augmentation dans le monde. Elle touche jusqu'à 25,7% des patients européens diabétiques⁶. Dans le monde, on estime à 93 millions le nombre d'individus atteints par une rétinopathie diabétique dont 17 millions avec une forme proliférante. La prévalence de la rétinopathie diabétique est estimée à 34,6%, dont quasiment 7% de formes proliférantes⁷.

Les taux rétiniens du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), sont augmentés dès les premiers stades du diabète. Ce facteur apparaît à la suite de l'hypoxie induite par les micro-territoires d'ischémie rétinienne, du fait des anomalies microvasculaires de la rétinopathie diabétique⁸. Ce facteur a plusieurs actions et principalement celle de favoriser l'angiogenèse à l'origine de la forme proliférante de la rétinopathie diabétique. Le VEGF entraîne également une hyperperméabilité capillaire, des ruptures de la barrière hémato-rétinienne et une stimulation de la croissance des cellules endothéliales vasculaires⁹. Ce phénotype pro-angiogénique provoque le bourgeonnement de néovaisseaux sur la rétine à partir de veinules se développant à la surface de la hyaloïde postérieure. Le risque de

progresser vers une rétinopathie diabétique proliférante (RDP) est corrélée à la sévérité de l'atteinte. Une forme non proliférante modérée aura un risque de 12 à 27% de développer une néovascularisation à 1 an, contre un risque de 52% à 1 an pour la forme non proliférante sévère¹⁰.

Le traitement par pan-photocoagulation rétinienne (PPR) au laser Argon est le traitement de référence de la rétinopathie diabétique proliférante depuis plus de 40 ans. Cette technique n'est réalisable que si l'examen de la rétine reste accessible (donc en l'absence d'hémorragie intravitréenne). Dès les années 1980, le Diabetic Retinopathy Study Research Group montrait une diminution du risque de baisse d'acuité visuelle sévère de 50% à 2 ans avec la PPR¹¹. Cette technique permet une fibrose des néovaisseaux qui favorise une diminution du risque d'hémorragie intravitréenne et de décollement de rétine¹². Elle permet également une diminution des taux de VEGF, qui sont présents à des taux trop importants lors d'une rétinopathie diabétique proliférante¹³. Cependant, la PPR est une technique qui n'est pas dénuée d'effets secondaires. Elle expose notamment à la baisse de la sensibilité aux contrastes¹⁴, à des altérations parfois importantes du champ visuel et à une baisse de la sensibilité rétinienne pouvant remettre en cause la capacité de conduite automobile¹⁵. L'étude ETDRS a montré que malgré le traitement par PPR, 5,3% des patients inclus ont nécessité un traitement par vitrectomie pour des complications à type d'hémorragies intravitréennes ou de décollement de rétine¹⁶.

Initialement développés pour la cancérologie, des anticorps monoclonaux comme le Bevacizumab ou le Ranibizumab, ainsi qu'une protéine de fusion recombinante comme l'Aflibercept sont utilisés comme injection intravitréenne (IVT) pour leur effet inhibiteur du vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). En Europe, l'AMM a été obtenu par le Bevacizumab dès 2007 pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)¹⁷, ou de l'œdème maculaire diabétique¹⁸. L'indication s'est ensuite étendue à l'œdème maculaire compliquant les occlusions vasculaires rétinienne (veineuses ou artérielles)¹⁹, ou les néovascularisations choroïdiennes liées à la myopie forte²⁰. Les patients traités par Ranibizumab dans le cadre d'un œdème maculaire diabétique ont montré une amélioration significative de la sévérité de leur rétinopathie diabétique à 36 mois, avec un effet d'autant plus important que l'initiation du traitement par anti-VEGF était rapide²¹. Des études récentes ont également prouvé la régression des néovaisseaux visualisés en OCT angiographie par un traitement associant PPR et IVT²², mais également avec un traitement par IVT seule²³ dans la rétinopathie diabétique proliférante.

Le traitement par IVT apparaît donc comme une alternative crédible au traitement par pan-photocoagulation rétinienne dans la rétinopathie diabétique, à condition que cette dernière ne soit pas trop évoluée. Dans ce sens, une méta-analyse de Simunovic et coll.²⁴ avait montré que l'utilisation d'IVT d'anti-VEGF, avant la réalisation d'une PPR, donnait de meilleurs résultats sur l'acuité visuelle et l'épaisseur centrale de la rétine. Avant la réalisation d'une

vitrectomie pour hémorragie intravitréenne (HIV), une injection intravitréenne d'anti-VEGF donnait de meilleurs résultats chirurgicaux avec moins de récurrence^{25,26}. En association à la PPR, les anti-VEGF permettaient également de diminuer la iatrogénie liée au laser²⁴. Il existe déjà des études montrant une non-infériorité du traitement par IVT d'anti-VEGF sur la PPR au niveau de l'acuité visuelle après un suivi de 2 ans²⁷. Plus récemment, l'étude CLARITY a même montré une supériorité du traitement par anti-VEGF sur la meilleure acuité visuelle corrigée après un suivi de 52 semaines²⁸.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement par injection intravitréenne d'Aflibercept par rapport à la PPR, dans la réduction de la rétinopathie diabétique proliférante non compliquée à 12 mois.

METHODES

1. Schéma de l'étude et population

MEDICARE est une étude pilote randomisée de phase II. Elle se base sur un schéma interventionnel, prospectif, à deux bras, en ouvert, multicentrique et contrôlé. Les patients ont été recrutés dans les services d'ophtalmologie du CHU de Poitiers et du CHU de Besançon en 2 groupes parallèles. La période de recrutement s'est étalée de mai 2014 à août 2018 avec un suivi pour chaque patient de 18 mois (visite de pré-inclusion + 11 visites).

Les patients devaient répondre à tous les critères d'inclusion suivants pour être éligibles :

- Homme ou femme de plus de 18 ans,
- Atteints de diabète de type I ou II compliqué d'une RDP, avec une Hba1c < 11,6%
- Meilleure acuité visuelle corrigée à l'inclusion \geq 35 lettres (score ETDRS, équivalent Snellen: 20/200, équivalent LogMar: 1.0²⁹),
- Pression artérielle systolique < 160 mmHg et diastolique < 105 mmHg
- Les femmes incluses devaient utiliser une contraception efficace (préservatif, pilule, stérilet, implant, patch) ou être ménopausée depuis > 12 mois avant l'inclusion
- Pour tous les patients, il était nécessaire d'avoir des milieux oculaires clairs avec une dilatation pupillaire et une coopération suffisante et acceptable.

Ils ne pouvaient pas être inclus s'ils présentaient au moins l'un des critères suivants :

- Antécédent d'allergie ou d'hypersensibilité à la fluorescéine, l'Aflibercept ou tous autres médicaments utilisés durant l'étude,
- Antécédent de laser rétinien, d'IVT, ou de vitrectomie dans l'œil étudié,
- RDP associée à un décollement de rétine tractionnel ou à une prolifération fibrovasculaire dans l'œil étudié,
- RDP floride (forme sévère bilatérale de prolifération survenant chez le sujet jeune, dans un délai très rapide et avec une évolution rapidement défavorable³⁰),
- Infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée,
- Inflammation intraoculaire sévère active,
- Glaucome non équilibré,
- Œdème maculaire \geq 350 μ m dans l'œil étudié.
- Au niveau général, un patient souffrant d'un problème médical important pouvant interférer avec l'évaluation de l'innocuité ou de l'efficacité du produit étudié (par exemple, infarctus du myocarde, angor instable dans les 3 mois précédant l'inclusion dans l'étude, insuffisance rénale sévère, patients dialysés, transplantation rénale), une déficience intellectuelle, une maladie infectieuse active, une grossesse ou un allaitement en cours.

2. Randomisation

Durant la consultation de pré-inclusion, l'investigateur a présenté l'étude et a remis au patient le formulaire d'information ainsi que le consentement libre et éclairé. Un délai de réflexion de 8 jours maximum entre la pré-inclusion et la visite d'inclusion (V1) lui a été accordé. Une fois le consentement signé par le patient, un identifiant (numéro et initiales) lui a été attribué afin de garantir l'anonymisation des données. Le numéro patient était donné de façon incrémentale, c'est-à-dire dans l'ordre des signatures du consentement.

Pour la randomisation, un tirage au sort a été effectué de telle sorte que chaque numéro d'inclusion correspondait à un groupe donné. Chaque patient inclus a été randomisé via l'eCRF (cahier d'observation électronique correspondant à une plateforme en ligne sécurisée pour la collecte des données), pour qu'un groupe de traitement lui soit attribué.

A la suite de la première visite, les patients éligibles ont été randomisés en 2 groupes (ratio 1 :1) :

- Groupe 1 (groupe de référence) : PPR, réalisée en 2 mois en 3 à 8 séances.
- Groupe 2 (groupe traitement) : IVT d'Aflibercept (2mg) avec une injection par mois les 3 premiers mois (dose de charge), suivie d'une injection tous les 2 mois selon les recommandations gold-standard³¹.

3. Procédure

Lors des principales visites de cette étude, correspondant à la visite d'inclusion V1 (Baseline), la V4 (à 3 mois), la V6 (à 6 mois) et la V9 (à 12 mois), les examens suivants ont été effectués :

- Le recueil des données démographiques (Age, Sexe, Taille, Poids), des signes vitaux (Pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique), des antécédents médicaux et chirurgicaux, des traitements en cours et des résultats de l'HbA1c
- La mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée par l'échelle ETDRS - LogMar à 4m.
- Un examen du segment antérieur par biomicroscopie avec lampe à fente
- Une pression intraoculaire par réfractomètre à air
- Un fond d'œil par ophtalmoscopie indirecte à l'aide d'une lentille Superfield VOLK®.
- Une photographie couleur du fond d'œil à l'aide d'un rétinographe NIDEK® pour la classification de la rétinopathie diabétique en association avec le fond d'œil
- Un OCT-SD par Spectralis HEIDELBERG®
- Un OCT angiographie (OCTA) à l'aide du module dédié sur Spectralis HEIDELBERG® avec mesure de la zone avasculaire centrale (ZAC) pour la densité vasculaire et de l'index de non-perfusion.
- Une angiographie à la fluorescéine sur Spectralis HEIDELBERG® avec module wide field

L'**annexe 1** montre le déroulement et les examens réalisés lors des différentes visites tout au long du suivi.

L'échelle ETDRS utilisée pour la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée correspond à un score s'échelonnant de 0 à 100. Un score de 85 correspond à un équivalent sur l'échelle de Snellen de 20/20. Un score de 35 ou moins sur le meilleur œil correspond à un équivalent d'environ 20/200 Snellen et au stade de cécité légale²⁹.

Pour l'OCT, la mesure de l'épaisseur maculaire centrale s'est faite à l'aide des acquisitions « retinal map », et d'une série de coupes horizontales de 30° centrées sur la région maculaire. La fonction follow-up du Spectralis a permis un alignement et une comparaison de chaque coupe par rapport à la mesure réalisée à la Baseline.

Pour l'OCT angiographie, la classification du stade de l'atteinte de la zone avasculaire centrale a été réalisée à l'aide de la classification ETDRS³² (**Annexe 2A**). Cette classification a été initialement validée sur des images angiographiques. La méthode d'évaluation sur OCTA s'est montrée comparable et valide dans des études comparatives³³. L'OCTA a l'avantage d'être non invasif et de réaliser une imagerie en 3 dimensions de la micro-vascularisation perfusée dans la rétine et la choroïde. Il permet une segmentation précise des différentes couches vasculaires³⁴. Le champ d'acquisition OCT utilisé était de 3x3mm. La résolution latérale était de 5,7µm/pixel, pour une résolution axiale de 3,9 µm/pixel et une profondeur d'acquisition de 2 mm. L'analyse des images OCT angiographiques s'est inspirée d'études précédemment publiée en utilisant le logiciel open source Fiji^{23,35,36} (<https://imagej.net/software/fiji/>). Après sélection de l'OCTA en face du plexus capillaire superficiel, l'image a été intégrée au logiciel Fiji. La fonction « sélection libre » a été utilisée pour délimiter la ZAC. La fonction « mesure » a permis d'estimer la surface de la ZAC en mm². Après binarisation de l'image, on a calculé, à l'aide du plug-in « vessel density », la densité vasculaire (en pourcentage). A partir de ce chiffre, on a pu en déduire l'index de non-perfusion (correspondant au calcul (100 – [valeur en pourcentage de la densité vasculaire])). Un exemple de l'utilisation du logiciel IMAGEJ pour l'interprétation des images OCTA de la ZAC est fourni en **annexe 2B**.

Pour l'angiographie, un protocole de prémédication était prévu avant cet examen pour les patients sous Béta bloquant ou ayant des antécédents allergiques majeurs non liés à la fluorescéine (AERIUS® 1cp par jour la veille et le jour de l'examen ; et CELESTENE® 2cp de 2 mg le matin de l'examen). Après perfusion, 3mL de FLUORESCEINE SODIQUE 10% a été injecté rapidement en intraveineux. Les acquisitions ont été réalisées à 30 secondes, 90 secondes, 3 minutes et 5 minutes. L'ophtalmologiste ayant réalisé les images a ensuite entouré manuellement les néovaisseaux visualisés pour la mesure automatique de la surface en pixels (exemple donné en **Annexe 3**).

Pour les patients randomisés dans le Groupe 1, la photocoagulation laser a consisté en l'application de spots de laser en dehors de la région maculaire, d'un diamètre variant de 300 à 500 µm, espacés par un intervalle d'environ 500 à 1000 µm. L'intensité de ces spots a été ajustée selon le degré de pigmentation de la rétine de façon à obtenir un marquage blanchâtre suffisant sur la rétine. La durée de l'application des spots de laser variait de 100 ms à 200 ms. A chaque séance, environ 400 à 600 impacts ont été réalisés. Le traitement par laser a été finalisé en 4 à 8 séances. Plusieurs séances de laser pouvaient être planifiées entre la V1 et la V2 par l'investigateur, en fonction de l'étendue des néovaisseaux dans les différents quadrants de la rétine. Les investigateurs ont utilisé une lentille Quadrasperic VOLK® après instillation d'un anesthésiant local en collyre Oxybuprocaine® (**Annexe 4A et 4B**).

Pour les patients du groupe 2, l'injection d'anti-VEGF a été réalisée au maximum dans les 8 jours qui ont suivis les examens ophtalmologiques. Les injections vitréennes ont été réalisées dans des salles dédiées. Une détersion cutanée par Povidone iodée BETADINE® 5% (solution pour irrigation oculaire unidose) a été réalisée après anesthésie locale préalable par collyre Oxybuprocaine®. L'injection de 0,05mL d'Aflibercept EYLEA® (40 mg/mL) était faite dans la cavité vitréenne à l'aide d'une aiguille de 30 Gauges insérée à travers la pars plana à 4,0 mm du limbe que le patient soit phaque ou pseudophaque. L'aiguille était ensuite retirée. La procédure se terminait par un rinçage abondant de l'œil et des culs-de-sac conjonctivaux (**Annexe 5A et 5B**).

Au cours de l'étude, une phase d'induction de 3 mois a été réalisée (1 injection mensuelle pendant 3 mois), suivie d'une phase d'injection tous les 2 mois. Ce protocole a été validé selon les études VIEW1 et VIEW2 de 2012³¹ menées sur l'œdème maculaire diabétique.

Durant toutes les visites de suivi, la rétinopathie diabétique a été cotée en s'inspirant de la classification ETDRS⁴ (**Annexe 6**). En effet, cette classification est basée sur l'analyse des clichés couleurs combinés de plusieurs champs du fond d'œil. Dans cette étude, la classification se faisait par la réalisation d'un cliché couleur du pôle postérieur combiné au fond d'œil par ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente. La rétinopathie diabétique était décrite comme proliférante dès l'apparition à l'examen angiographique d'un néovaisseau (pré-rétinien ou pré-papillaire).

En cas de RDP bilatérale, un seul œil a été inclus dans l'étude. L'œil étudié, que ce soit pour un patient du groupe 1 (PPR) ou un patient du groupe 2 (Aflibercept), a été déterminé selon l'appréciation de l'investigateur. L'autre œil a été traité selon la pratique courante, c'est-à-dire par PPR. Les patients pouvaient réaliser les séances de laser dans l'œil non à l'étude, soit dans le centre hospitalier participant à l'étude, soit chez leur ophtalmologiste « de ville » lorsqu'ils y étaient suivis régulièrement.

Les patients ont continué d'être suivis après la visite finale V9 : ils étaient vus en consultation 1 mois et 6 mois après, soit à 13 mois et à 18 mois. Ils ont été ensuite revus par leur ophtalmologiste dans le cadre de leur suivi habituel. Une photocoagulation pan-rétinienne ou un complément de photocoagulation pan-rétinienne était réalisée chez les patients présentant une récurrence néovasculaire.

4. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients avec régression des néovaisseaux rétiniens entre la baseline et le 12^{ème} mois en angiographie selon la cotation suivante :

- 0 : absence de régression des phénomènes exsudatifs depuis l'angiographie initiale (< 25% en surface)
- 1 : régression modérée des phénomènes exsudatifs depuis l'angiographie initiale (25 - 50% en surface)
- 2 : régression importante des phénomènes exsudatifs depuis l'angiographie initiale (> 50% en surface)

Les différents critères d'évaluations secondaires étudiés étaient :

- Le pourcentage de patients avec régression de l'exsudation des néovaisseaux rétiniens entre la baseline et les 3^{ème} et 6^{ème} mois.
- La variation moyenne de l'épaisseur maculaire mesurée en SD-OCT entre la baseline et les 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois à l'aide de la fonction follow-up.
- La variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (score ETDRS et LogMar) entre la baseline et les 6^{ème} et 12^{ème} mois.
- Les variations moyennes de la surface et de l'index de non-perfusion de la ZAC (plexus capillaire superficiel), évalués par l'OCTA, entre la baseline et les 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois.
- L'évolution du stade de la ZAC, évalué par l'OCTA, entre la baseline et les 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois.
- Le pourcentage de patients nécessitant une vitrectomie devant la persistance (plus de 1 mois) d'une hémorragie intravitréenne, ou en rapport avec un décollement de rétine à 12 mois dans les 2 groupes.

5. Analyse statistique

L'étude MEDICARE étant une étude pilote, l'effectif nécessaire a été arbitrairement désigné à 40 personnes (20 yeux inclus par groupe).

Des statistiques descriptives ont été réalisées sur les deux groupes de patients pour les caractéristiques générales (âge, taille, poids, sexe, pression artérielle, type de diabète, taux d'hémoglobine glyquée, antécédents cardiovasculaires), ainsi que pour les caractéristiques ophtalmologiques des yeux à l'étude (antécédents ophtalmologiques, acuité visuelle, pression intraoculaire, épaisseur de la rétine, volume maculaire, résultats de l'OCT, résultats de l'angiographie à la fluorescéine, résultats de l'angiographie par OCT de la ZAC).

L'étude du critère d'évaluation principal correspondait à la proportion de patients avec régression des néovaisseaux rétinien en pourcentage avec un intervalle de Confiance (IC) 95% à 3, 6 et 12 mois. La comparaison statistique entre les groupes a été effectuée à chaque temps à l'aide d'un test de Fisher. Une analyse longitudinale prenant en compte les données répétées a été réalisée à l'aide d'un modèle marginal (GEE).

L'analyse des critères secondaires correspondait aux valeurs moyennes (IC 95%) des différences à 3 mois (sauf ETDRS et LogMar) et à 6 et 12 mois, par rapport à la visite initiale. La comparaison statistique a été réalisée à chaque visite à l'aide du test non-paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney. Le cas échéant les comparaisons intra-groupes utilisaient le test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées (sign-rank).

Les variables qualitatives étaient décrites par leurs effectifs (N) et leurs pourcentages (%). Les variables quantitatives étaient décrites à l'aide du minimum (min), du maximum (max) et de la moyenne (moy).

Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

6. Considérations éthiques

Le protocole a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest III ainsi que du comité européen d'éthique. Il est référencé sur le site *clinicaltrials.gov* (NTC02151695). L'étude a été conduite en accord avec les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains de la Déclaration d'Helsinki³⁷.

Les patients ont été informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient a été recueilli par l'investigateur principal ou par un des investigateurs collaborateurs, avant l'inclusion définitive dans l'étude.

RESULTATS

1. Population d'analyse

Durant la période de recrutement, un total de 41 patients a été recruté, dont un n'a pas été randomisé en raison du non-respect d'un critère d'inclusion. Sur les 40 patients randomisés, 20 ont été assignés à chaque groupe de traitement (Aflibercept et PPR).

Le flow chart fourni en **Annexe 7** récapitule la randomisation et la population présente dans les différentes analyses réalisées en per protocole et en intention de traiter (ITT).

Dans le groupe Aflibercept, un patient n'a pas reçu le traitement en raison d'un décès après la visite d'inclusion. Un patient a été perdu de vue et quatre ont interrompu leur traitement avant la fin de l'étude (un événement indésirable, un retrait de consentement, une survenue de critère de non-inclusion et une combinaison des deux derniers). Au total, 14 patients ont terminé l'essai per-protocole. Lors de la réunion de blind review, le patient présentant un critère de non-inclusion (entre la 1^{ère} visite et la visite à 3 mois) a été exclu pour un total de 18 patients ayant reçu le traitement inclus dans l'analyse en ITT.

Dans le groupe PPR, un patient n'a pas reçu le traitement en raison du non-respect d'un critère d'inclusion. Un patient a été perdu de vue et 2 ont interrompu leur traitement avant la fin de l'étude (un retrait de consentement et une survenue de critère de non-inclusion). Au total, 16 patients ont terminé l'essai per-protocole. Lors de la réunion de blind review, tous les patients ayant reçu le traitement ont été inclus pour un total de 19 patients inclus dans l'analyse en ITT.

Au total, 37 patients participent à l'analyse en intention de traiter.

Les données manquantes pour le critère d'évaluation principal sont substituées selon la méthode LOCF (Last Observation Carried Forward), en attribuant aux sorties d'étude leurs derniers résultats enregistrés :

- Au sein du groupe 1 (PPR), deux patients ont une valeur de surface manquante à 3 mois, un à 3 et 12 mois et trois à 6 et 12 mois. Au total, trois patients à 3 mois, trois patients à 6 mois et quatre patients à 12 mois ont des valeurs manquantes. Toutes ont pu être substituées.
- Au sein du groupe 2 (Aflibercept), trois patients ont une valeur de surface manquante aux visites à 3, 6 et 12 mois, un à la visite à 6 mois et deux à la visite à 12 mois. Au total, 3 patients à 3 mois, 4 patients à 6 mois et 5 patients à 12 mois ont des valeurs manquantes. Toutes ont pu être substituées. Cependant, seule la valeur à la 1^{ère} visite a pu être propagée aux autres visites pour deux patients.

Pour les critères secondaires, les analyses sont réalisées sur les données disponibles.

Outre la 1^{ère} visite, seules les visites à 3, 6 et 12 mois sont incluses car les examens d'intérêt n'ont pas eu lieu lors des autres visites.

Les **annexes 8 et 9** décrivent les caractéristiques des patients inclus.

On observe une différence de distribution des types de diabète entre les groupes à l'étude : 50.0% de type 1 dans le groupe Aflibercept contre 26.3% dans le groupe PPR.

On observe également une différence d'âge moyen entre les deux groupes de l'ordre de 9.7 ans (51,8 ans dans le groupe Aflibercept contre 61,5 ans dans le groupe PPR). Ainsi qu'une différence de sexe ratio Femme/Homme dans le groupe PPR (21% de femmes contre 79% d'hommes).

Le reste des caractéristiques issue de l'examen général est sans différence significative.

Au niveau des antécédents et de l'examen ophtalmologique, il n'y a pas de différence significative.

2. Analyse du critère principal (Annexes 10 et 11)

Le test du critère d'évaluation principal à 12 mois est significatif ($p = 0.0002$) avec 88.9% des patients présentant une régression des néovaisseaux supérieure à 50% dans le groupe Aflibercept contre 26.3% dans le groupe PPR.

Aucun patient ne présente de régression comprise entre 25 et 50% dans le groupe Aflibercept contre 10.5% dans le groupe PPR.

Enfin, 11.1% des patients présentent une régression inférieure à 25% dans le groupe Aflibercept contre 63.2% dans le groupe PPR.

Il est à noter que les deux patients du groupe Aflibercept ne présentant pas de régression sont sortis de l'étude après la 1^{ère} visite. Leur catégorisation est donc seulement un reflet du report de la valeur à la 1^{ère} visite.

Parmi les 12 patients du groupe PPR ne présentant pas de régression, deux n'ont pas eu d'angiographie après le 3^{ème} mois.

Le suivi de la régression au cours des visites met en évidence une différence significative dès le 3^{ème} mois et une différence moindre mais toujours significative au 6^{ème} mois. Celles-ci sont uniquement dues à des variations au sein du groupe PPR, les chiffres du groupe Aflibercept ne variant plus après le 3^{ème} mois.

3. Analyse des critères secondaires

Pour la variation de l'épaisseur rétinienne, le résultat à 12 mois est significatif ($p = 0.0004$). On note une réduction moyenne de l'épaisseur maculaire de $20.8 \mu\text{m}$ dans le groupe Aflibercept contre une augmentation moyenne de $16.9 \mu\text{m}$ dans le groupe PPR. Le suivi de la variation de l'épaisseur rétinienne au cours des visites met en évidence une différence significative dès le 3^{ème} mois ; différence qui augmente au fur et à mesure des visites. La variation médiane d'épaisseur au sein de chaque groupe est significativement différente de 0 à toutes les visites (**Annexe 12**).

Pour la variation de l'acuité visuelle, le test à 12 mois n'est pas significatif, ni pour le score ETDRS ($p = 0.52$), ni pour le score LogMar ($p = 0.57$). Le suivi de la variation des scores ETDRS et LogMar au cours des visites ne met pas en évidence de différence significative antérieure au 12^{ème} mois (**Annexe 13**).

Pour les analyses concernant la zone avasculaire centrale (ZAC) :

- L'étude de la surface de la ZAC n'est pas significative à 12 mois ($p = 0.26$). Le suivi de la variation de la surface de la ZAC au cours des visites ne met pas en évidence de différence significative antérieure au 12^{ème} mois. La variation médiane de la surface de la ZAC au sein du groupe Aflibercept est significativement différente de 0 à 3 et 6 mois. Elle n'est significative à aucune visite au sein du groupe PPR (**Annexe 14**).
- Concernant la variation de l'index de non-perfusion, le test à 12 mois n'est pas significatif ($p = 0.91$). Le suivi de la variation de l'index de non-perfusion de la ZAC au cours des visites ne met pas en évidence de différence significative antérieure au 12^{ème} mois. La variation médiane de l'index de non-perfusion de la ZAC au sein du groupe Aflibercept est significativement différente de 0 à 6 et 12 mois. Elle n'est significative à aucune visite au sein du groupe PPR (**Annexe 15**).
- Enfin, le suivi de la variation du stade de la ZAC au cours des visites ne met pas en évidence de différence majeure (**annexe 16**).

A noter cependant que le faible nombre de patients induit un défaut de puissance et ne permet pas de tirer de conclusion claire pour ces analyses secondaires concernant la ZAC.

Aucune vitrectomie que ce soit pour la persistance d'une hémorragie intravitréenne, ou en rapport avec un décollement de rétine n'a été réalisée durant l'étude.

DISCUSSION

Les résultats de cette étude pilote randomisée, contrôlée, multicentrique mettent en évidence une différence statistiquement significative du critère d'évaluation principal entre les deux groupes. A 12 mois, 88.9% des patients présentent une régression des néovaisseaux supérieure à 50% dans le groupe IVT d'Aflibercept contre 26.3% dans le groupe PPR sur l'angiographie ($p=0.0002$). Dans le groupe PPR, on retrouve malgré tout une régression comprise entre 25 et 50% pour 10,5% des patients, et une régression inférieure à 25% pour 63,2% des patients.

Au niveau des critères secondaires évalués, une différence significative n'a été montrée que sur la variation de l'épaisseur rétinienne. A 12 mois, on observe une réduction moyenne de l'épaisseur maculaire de 20.8 μm dans le groupe IVT d'Aflibercept contre une augmentation moyenne de 16.9 μm dans le groupe PPR. Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures montrant la supériorité des IVT d'anti-VEGF par rapport au traitement par laser focal dans l'œdème maculaire diabétique (OMD) que ce soit au niveau des résultats fonctionnels ou anatomiques³⁸⁻⁴⁷. Dès 2013, il avait été montré que les IVT d'anti-VEGF ou de triamcinolone, utilisées pour le traitement de l'OMD, permettaient de freiner l'aggravation de la rétinopathie diabétique à 3 ans⁴⁸. Ce traitement, s'il ne pouvait pas être donné de façon préventive en l'absence d'AMM et devant les potentiels risques d'endophtalmie, permettait de mettre en évidence une efficacité sur l'œdème maculaire, mais également sur la composante néovasculaire de la rétinopathie diabétique. Toujours à propos de l'OMD, les IVT d'Aflibercept ont montré une efficacité sur l'amélioration de l'acuité visuelle et la diminution de l'épaisseur rétinienne centrale chez les patients ayant une mauvaise acuité visuelle ou une rétinopathie diabétique proliférante à l'instauration du traitement⁴⁹⁻⁵¹.

Cette étude n'a, en revanche, pas permis de mettre en évidence de différence significative portant sur les autres critères secondaires, à savoir, l'acuité visuelle (scores ETDRS et LogMar), la surface de la zone avasculaire centrale (ZAC), l'index de non-perfusion de la ZAC, le stade de la ZAC, ou encore le recours à une vitrectomie.

La photocoagulation pan-rétinienne reste le gold-standard du traitement de la rétinopathie diabétique proliférante depuis les années 1980¹¹. Son efficacité repose sur la diminution du VEGF qui est présent à des taux trop importants chez les patients ayant une rétinopathie diabétique proliférante¹³. Mais la présence d'effets indésirables non négligeables liés aux effets de la PPR sur la sensibilité aux contrastes et sur l'altération du champ visuel^{14,15}, ainsi que la mise en évidence des effets des IVT sur la rétinopathie diabétique, a poussé les ophtalmologistes à essayer d'améliorer cette prise en charge. Historiquement la technique laser utilisée lors d'une PPR était celle du single-spot par laser argon vert (514nm). A 6 mois, la régression des néovaisseaux dans la rétinopathie diabétique proliférante s'étalait entre 41 et 77%^{52,53}. Plus récemment, la technique PASCAL (Patterns Scan Laser) développée par Blumenkranz et coll.⁵⁴ a permis la délivrance simultanée de multiples pulses laser de 532 nm

dans une séquence pré-déterminée (ou pattern). Cette configuration permettait de délivrer de 1 à 25 impacts en moins de 0,5 secondes. La procédure est donc plus rapide en réduisant la durée d'impact à 20 ms⁵⁵. Plusieurs études ont montré que cette nouvelle technique diminuait le risque de perte du champ visuel périphérique ainsi qu'au niveau de la diminution de la sensibilité aux contrastes^{15,56,57}. Cependant, la comparaison entre la technique Argon single spot classique et le PASCAL sur certaines études, montrait de moins bons résultats pour ce dernier concernant la régression et la prévention des récurrences de néovascularisation à dose et nombre d'impacts égaux^{58,59}. Il a également été montré la nécessité d'appliquer une puissance plus importante malgré le temps d'exposition plus court⁶⁰. Dans notre étude, la technique de laser utilisée était celle du single-spot par laser argon. Cela confirme la nécessité de poursuivre un suivi régulier ainsi qu'une nouvelle étude en utilisant les techniques plus récentes comme le PASCAL qui se sont imposées dans la pratique courante à la place du single-spot. Ainsi, malgré les améliorations successives dans la réalisation de la PPR, les résultats encourageants à propos des injections intravitréennes ont poussé à considérer ce traitement comme une alternative valable à la PPR.

La première étude sur le sujet, appelée Protocole S, a été menée par l'équipe de Gross et coll. en 2015. Elle montrait une non infériorité du traitement par IVT par rapport à la PPR chez des patients traités pour une rétinopathie diabétique proliférante²⁷. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur le critère d'évaluation principale, qui était le gain d'acuité visuelle. Les patients du groupe IVT avaient également eu moins de perte de vision périphérique dans leur champ visuel, moins de développement d'œdème maculaire diabétique, et moins de vitrectomie dans le cadre de complications liées à la RDP.

En 2017, l'étude de non-infériorité CLARITY présentée par Sivaprasad et coll., avait des résultats similaires. Elle a comparé le traitement par PPR et par IVT en étudiant, comme critère de jugement principal, la meilleure acuité visuelle corrigée chez des patients ayant une RDP²⁸. A 52 semaines, l'étude a même montré, pour la première fois, une supériorité du traitement par IVT. Cette différence d'acuité visuelle significative, peut s'expliquer par le fait que l'on retrouvait 2 fois plus d'hémorragies intravitréennes (18% vs 9%) et une proportion significativement plus importante d'œdème maculaire dans le groupe PPR. Par ailleurs, 65% des patients du groupe PPR ont nécessité des compléments de laser lors du suivi. Enfin, la baisse de vision d'au moins 10 lettres était trois fois plus importante dans le groupe PPR.

Dans les études RISE et RIDE, le suivi à 24 mois a montré que 19,3% des patients ayant eu une PPR initialement, ont nécessité des séances de laser complémentaires. Dans le groupe des patients ayant eu un complément de traitement par IVT après PPR, aucun n'a nécessité de laser complémentaire⁶¹. Ces résultats sont confirmés par notre étude, où nous retrouvons un taux de régression supérieur à 50% du néovaisseau plus important dans le groupe IVT, contre un taux de régression inférieur à 25% plus important dans le groupe PPR. La réalisation de la PPR qui était en cours et donc non complète, ainsi que le fait que cette procédure soit réalisateur-dépendant, peut expliquer une réponse partielle à plus court terme.

En 2016, une étude de Bressler et coll. a utilisé la population du Protocole S de 2015 pour comparer le développement des complications de la RDP dans le groupe PPR versus le groupe IVT⁶². Ces complications pouvaient être une hémorragie intravitréenne, un décollement de rétine, une néovascularisation irienne ou de l'angle irido-cornéen. La probabilité cumulée sur 2 ans d'apparition d'une complication était de 42% dans le groupe PPR contre 34% dans le groupe IVT. Ces résultats n'étaient significatifs que dans les analyses avec ajustement sur la sévérité de la rétinopathie à l'inclusion, et dans le sous-groupe de patients sans œdème maculaire diabétique entraînant une baisse de vision (analyses permettant d'exclure l'effet confondant de l'utilisation d'IVT pour traiter les œdèmes maculaires diabétiques dans le groupe PPR). Ces résultats sont intéressants à considérer puisque, dans notre étude, ce critère secondaire n'a pas pu être étudié en l'absence de patients ayant nécessité une vitrectomie.

Toujours en utilisant la population issue du protocole S, l'équipe de Gross et coll. a poursuivi la comparaison entre la PPR et les IVT dans la RDP avec les résultats de l'analyse à 5 ans en 2018⁶³. Cette seconde analyse est capitale car la majorité des études publiées à ce sujet avait un suivi ne dépassant pas les 24 mois. Elle a permis de confirmer les résultats avec une absence de différence significative au niveau de l'acuité visuelle. Comme la PPR est le traitement de référence, la question qui se posait principalement était de savoir si, à 5 ans, les patients ayant été uniquement traités par IVT présentaient plus de complications de leur RDP. Le taux de décollement de rétine était plus important dans le groupe PPR (15% vs 6% dans le groupe IVT), ainsi que le taux de vitrectomie pour HIV (41% vs 22% dans le groupe IVT). Le nombre moyen d'IVT nécessaire était de 7 la première année, pour diminuer à 3 les années suivantes. 75% des patients avaient reçus au moins 1 injection lors de la quatrième année de suivi et 63% lors de la cinquième année. On voyait donc un maintien de l'acuité visuelle malgré la diminution du nombre d'injections nécessaires après la première année de traitement⁶³.

Dans les cas où la RDP persistait malgré une PPR complète, 77,8% des patients étudiés dans une cohorte prospective de Mehanna et coll., et ayant été secondairement traités par IVT de Bevacizumab, ont vu une régression de la néovascularisation⁶⁴. Le nombre d'injections nécessaire était de 9 (+/- 3) sur une période de 12 mois. Cela en fait une alternative intéressante chez les patients non répondeurs malgré un traitement par PPR.

Une étude plus récente de Azad et coll. confirme le changement des pratiques par rapport à tous ces résultats⁶⁵. En particulier à la suite du Protocole S qui est la première étude randomisée contrôlée à ce sujet. Dans les RDP sans œdème maculaire, le taux de PPR a significativement diminué, alors que le taux de traitement par anti-VEGF a quasiment doublé entre 2012 et 2019. Dans le même temps, les RDP avec œdème maculaire n'ont pas vu de diminution statistiquement significative du nombre de PPR, alors que le taux d'IVT a été multiplié par quatre⁶⁵.

Tous ces résultats ne font aucun doute sur l'efficacité du traitement par IVT d'anti-VEGF dans le traitement de la RDP qui apparaît donc comme une alternative intéressante. Les caractéristiques cliniques générales et ophtalmologiques initiales des patients ne paraissent

pas être des critères déterminants pour choisir l'un ou l'autre de ces deux traitements⁶⁶. La question qui peut se poser est donc dans le coût induit par ces 2 thérapies pour les systèmes de santé. Leur comparaison pouvant, potentiellement, aider à justifier la préférence de l'un ou de l'autre selon les pays. En France, le prix de l'Aflibercept EYLEA® 40mg est de 641,09 euros⁶⁷ et la cotation de l'acte de l'injection intravitréenne par l'Assurance maladie est de 83,6 euros⁶⁸. Pour la PPR, la cotation de l'acte par l'Assurance maladie est de 101,16 euros. Cela ne prend évidemment pas en compte le coût d'achat de la machine permettant la réalisation du laser. Plusieurs études américaines ont étudié le différentiel coût-efficacité entre ces deux traitements. Et même si l'organisation et le remboursement des soins de santé sont très différents de la France, les résultats restent intéressants. L'indice utilisé dans ces études est le QALY (« quality-adjusted life year » ou « années de vie pondérées par la qualité de vie »). Cet indicateur économique mesure les années de vie en parfaite santé qui ont été gagnées. Une année en bonne santé correspond à la valeur 1, alors que le décès correspond à la valeur 0. Entre ces deux valeurs, se situent les situations d'année de vie avec un état de santé « non-parfait » comme le handicap^{69,70}. En utilisant ce critère, Lin et coll. avaient montré un coût de 58 à 61% moins élevé pour la PPR à 2 ans, chez les patients n'ayant pas d'œdème maculaire associé⁷¹. En 2017, Hutton et coll. arrivaient à des conclusions similaires⁷². Cependant, lorsque le patient présentait également une baisse de vision liée à un œdème maculaire associé à sa rétinopathie diabétique, le rapport coût-efficacité était favorable aux IVT⁷¹⁻⁷⁶. Dans ce contexte, et d'un point de vue purement économique, le traitement par injections intravitréennes ne paraît justifié que chez les patients présentant une rétinopathie diabétique proliférante associée à un œdème maculaire diabétique.

Un bon compromis, à considérer pour la pratique future, serait de combiner ces deux traitements. Les IVT apparaissent comme une alternative valable avec une efficacité prouvée sur la régression des néovaisseaux ainsi que sur la meilleure acuité visuelle à court terme (la majorité des études menées ayant un suivi inférieur à 24 mois). Parallèlement, la PPR, qui est le traitement de référence, permet un traitement de la RDP en périphérie rétinienne. Même si le suivi reste nécessaire après PPR, elle a l'avantage d'avoir un effet à long-terme^{77,78}. Dès 2011, des études montraient l'intérêt de l'adjonction d'une IVT (Bevacizumab ou Ranibizumab selon les études) à la PPR, dans la régression de la néovascularisation à 48 semaines, sans différence sur l'acuité visuelle^{79,80}. Au niveau de l'épaisseur rétinienne centrale, comme dans notre étude, on retrouvait une augmentation dans le groupe PPR seul et une diminution dans le groupe associant les traitements par PPR et IVT⁸⁰.

Ces études se concentraient principalement sur l'adjonction des IVT à la PPR avec un suivi à court terme (48 semaines). Il faudra attendre 2018 pour voir des protocoles randomisés avec un suivi sur plusieurs mois comparant l'effet synergique de ces 2 traitements. En 2018, Figueira et coll. ont montré une régression de la néovascularisation de 92,7% pour des patients ayant eu une bithérapie par PPR et IVT de Ranibizumab, contre 70% dans le cas d'un traitement par PPR seule (P = 0,009). Le suivi s'étalait sur 12 mois⁸¹.

En 2020, l'équipe de Chatziralli et coll. a comparé, sur 24 mois, un traitement par IVT de Ranibizumab seule contre une bithérapie PPR et IVT⁸². Dans une population de patients ayant une RDP associée à de l'œdème maculaire, le groupe avec la bithérapie avait significativement moins d'hémorragie intravitréenne et une régression significativement plus importante de la néovascularisation. En particulier, aucun patient ne présentait de néovascularisation papillaire résiduelle dans le groupe IVT + PPR contre 4 dans le groupe d'IVT seule. Le nombre moyen d'IVT nécessaire était significativement moins élevée dans le groupe associé à la PPR, confirmant l'effet synergique des 2 traitements (11 vs 14)⁸².

Les résultats de cette étude pilote vont dans le même sens que la majorité des études déjà publiées à ce sujet en montrant une régression statistiquement significative de la néovascularisation et sur l'épaisseur rétinienne centrale. Au niveau de l'acuité visuelle, aucune différence significative n'a été montrée entre le traitement par PPR ou IVT.

Cela permet d'envisager une évolution des prises en charge en considérant l'effet synergique des 2 traitements, ou alors en complément l'un de l'autre pour éviter les effets indésirables liés à chacun. Le problème qui reste posé par le traitement par IVT seule, reste bien celui de l'inconnu face à la réponse à long terme. L'effet est maintenu en réalisant des injections de façon régulière et le risque de progression de la rétinopathie diabétique reste donc présent chez les patients qui seraient perdus de vue. Cette inquiétude est moins présente dans le traitement par PPR qui, s'il n'empêche pas de devoir réaliser un suivi régulier, apparaît plus définitif dans son effet sur les années.

Cette étude présente plusieurs limites. En effet son design d'étude pilote manque de puissance statistique et devrait être confirmée par une étude randomisée contrôlée en aveugle et de plus forte puissance. Malgré tout, elle reste une des premières au niveau mondial ayant analysée l'impact des injections intravitréennes sur la composante néovasculaire de la RDP (comme en témoigne le site clinicaltrials.gov). Cependant, le nombre limité de centres et les critères d'inclusions stricts n'ont pas permis de publier les résultats plus tôt devant la difficulté à inclure un nombre suffisant de patients. Une étude avec un effectif plus important serait nécessaire pour une plus grande puissance statistique.

Une confirmation sur d'autres populations au niveau international est également attendue puisque ces résultats ne sont extrapolables que pour la population française.

Une autre limite est la durée courte du suivi puisque l'analyse du critère principal ne s'est pas faite après 12 mois. Il n'y a donc pas de visibilité sur le long terme.

Au niveau de l'atteinte fonctionnelle, il n'y a eu aucune comparaison de l'évolution du champ visuel périphérique ou des symptômes fonctionnels durant cette étude. Le confort et le ressenti des patients par rapport à ces deux traitements n'ont donc pas été étudiés.

Enfin, les médecins ainsi que les patients connaissaient le traitement donné, puisque seul le deuxième groupe recevait des IVT. Mais la réalisation d'un double insu était impossible pour des raisons pratiques, devant l'aspect invasif du traitement par injections intravitréennes, très différents de celui du laser.

CONCLUSION

Cette étude pilote randomisée multicentrique est la première qui compare le traitement par injections intravitréennes d'Aflibercept au traitement de référence, la photocoagulation pan-rétinienne, dans la rétinopathie diabétique proliférante. Contrairement à une majorité d'étude, le critère principal étudié est la régression de la néovascularisation. A 12 mois, on note une régression supérieure et statistiquement significative dans le groupe des injections intravitréennes. Au niveau de l'acuité visuelle, la différence n'est pas significative.

Etant une étude pilote, les résultats ne peuvent être extrapolés sans être confirmé par la réalisation d'une étude clinique randomisée contrôlée de forte puissance avec un effectif plus important.

Cette étude s'inscrit dans la lignée d'autres études déjà réalisées qui montre bien l'évolution des pratiques dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante. On remarque notamment la place prépondérante que prennent les injections intravitréennes d'anti-VEGF par rapport à la photocoagulation pan-rétinienne. Ces différentes possibilités thérapeutiques permettent un effet synergique et un traitement adapté aux différents profils de patients selon leur âge et la sévérité de leur rétinopathie diabétique.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>.
2. Kerner, W., Brückel, J., & German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* **122**, 384–386 (2014).
3. Hendrick, A. M., Gibson, M. V. & Kulshreshtha, A. Diabetic Retinopathy. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* **42**, 451–464 (2015).
4. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs—An Extension of the Modified Airlie House Classification. *Ophthalmology* **98**, 786–806 (1991).
5. Flaxman, S. R. *et al.* Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* **5**, e1221–e1234 (2017).
6. Li, J. Q. *et al.* Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* **35**, 11–23 (2020).
7. Yau, J. W. Y. *et al.* Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* **35**, 556–564 (2012).
8. Nawaz, I. M. *et al.* Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications. *Prog. Retin. Eye Res.* **72**, 100756 (2019).
9. Tarr, J. M., Kaul, K., Chopra, M., Kohner, E. M. & Chibber, R. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol.* **2013**, 1–13 (2013).
10. El Rami, H., Barham, R., Sun, J. K. & Silva, P. S. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Semin. Ophthalmol.* **32**, 67–74 (2017).
11. Photocoagulation Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* **88**, 583–600 (1981).

12. Heng, L. Z. *et al.* Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet. Med.* **30**, 640–650 (2013).
13. Mohamed, T. A. & Mohamed, S. E. Effect of pan-retinal laser photocoagulation on plasma VEGF, endothelin-1 and nitric oxide in PDR. *Int. J. Ophthalmol.* **3**, 19–22 (2010).
14. Preti, R. C. *et al.* Contrast sensitivity evaluation in high risk proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation associated or not with intravitreal bevacizumab injections: a randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* **97**, 885–889 (2013).
15. Subash, M. *et al.* The Effect of Multispot Laser Panretinal Photocoagulation on Retinal Sensitivity and Driving Eligibility in Patients With Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* **134**, 666 (2016).
16. Flynn, H. W. *et al.* Pars Plana Vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. *Ophthalmology* **99**, 1351–1357 (1992).
17. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1897–1908 (2011).
18. Michaelides, M. *et al.* A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology* **117**, 1078-1086.e2 (2010).
19. Campochiaro, P. A. *et al.* Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology* **117**, 1102-1112.e1 (2010).
20. Cheung, C. M. G. *et al.* Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* **124**, 1690–1711 (2017).
21. Ip, M. S., Domalpally, A., Sun, J. K. & Ehrlich, J. S. Long-term Effects of Therapy with Ranibizumab on Diabetic Retinopathy Severity and Baseline Risk Factors for Worsening Retinopathy. *Ophthalmology* **122**, 367–374 (2015).
22. He, F. & Yu, W. Longitudinal neovascular changes on optical coherence tomography angiography in proliferative diabetic retinopathy treated with panretinal photocoagulation alone versus with

- intravitreal conbercept plus panretinal photocoagulation: a pilot study. *Eye* **34**, 1413–1418 (2020).
23. Haensli, C., Fasler, K., Barthelmes, D. & Zweifel, S. A. Characterizing Flow and Structure of Diabetic Retinal Neovascularization after Intravitreal Anti-VEGF Using Optical Coherence Tomography Angiography: A Pilot Study. *J. Ophthalmol.* **2021**, 1–16 (2021).
 24. Simunovic, M. P. & Maberley, D. A. L. ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina* **35**, 1931–1942 (2015).
 25. Liang, X. *et al.* Intravitreal ranibizumab injection at the end of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage (Observational Study). *Medicine (Baltimore)* **98**, e15735 (2019).
 26. Abd Elhamid, A. H., Mohamed, A. A. E. A. & Khattab, A. M. Intravitreal Aflibercept injection with Panretinal photocoagulation versus early Vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: randomized clinical trial. *BMC Ophthalmol.* **20**, 130 (2020).
 27. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network *et al.* Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **314**, 2137 (2015).
 28. Sivaprasad, S. *et al.* Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet* **389**, 2193–2203 (2017).
 29. Kniestedt, C. & Stamper, R. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol. Clin. N. Am.* **16**, 155–170 (2003).
 30. Lattanzio, R. *et al.* Florid diabetic retinopathy (FDR): a long-term follow-up study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **239**, 182–187 (2001).
 31. Heier, J. S. *et al.* Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **119**, 2537–2548 (2012).

32. Classification of Diabetic Retinopathy from Fluorescein Angiograms. *Ophthalmology* **98**, 807–822 (1991).
33. Cennamo, G., Romano, M. R., Nicoletti, G., Velotti, N. & de Crecchio, G. Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **95**, e36–e42 (2017).
34. Coscas, G., Lupidi, M. & Coscas, F. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical Aspects. in *Developments in Ophthalmology* (eds. Bandello, F., Souied, E. H. & Querques, G.) vol. 56 1–5 (S. Karger AG, 2016).
35. Schindelin, J. *et al.* Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods* **9**, 676–682 (2012).
36. Sonoda, S. *et al.* Choroidal Structure in Normal Eyes and After Photodynamic Therapy Determined by Binarization of Optical Coherence Tomographic Images. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **55**, 3893 (2014).
37. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* **310**, 2191 (2013).
38. Elman, M. J. *et al.* Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* **122**, 375–381 (2015).
39. Brown, D. M. *et al.* Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials. *Ophthalmology* **120**, 2013–2022 (2013).
40. Brown, D. M. *et al.* Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **122**, 2044–2052 (2015).
41. Elman, M. J. *et al.* Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **117**, 1064–1077.e35 (2010).

42. Elman, M. J. *et al.* Expanded 2-Year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **118**, 609–614 (2011).
43. Googe, J. *et al.* RANDOMIZED TRIAL EVALUATING SHORT-TERM EFFECTS OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB OR TRIAMCINOLONE ACETONIDE ON MACULAR EDEMA AFTER FOCAL/GRID LASER FOR DIABETIC MACULAR EDEMA IN EYES ALSO RECEIVING PANRETINAL PHOTOCOAGULATION. *Retina* **31**, 1009–1027 (2011).
44. Korobelnik, J.-F. *et al.* Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **121**, 2247–2254 (2014).
45. Nguyen, Q. D. *et al.* Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **119**, 789–801 (2012).
46. Rajendram, R. *et al.* A 2-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy (BOLT) in the Management of Diabetic Macular Edema: 24-Month Data: Report 3. *Arch. Ophthalmol.* **130**, (2012).
47. Schmidt-Erfurth, U. *et al.* Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **121**, 1045–1053 (2014).
48. Bressler, S. B. Exploratory Analysis of the Effect of Intravitreal Ranibizumab or Triamcinolone on Worsening of Diabetic Retinopathy in a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **131**, 1033 (2013).
49. Wells, J. A. *et al.* Association of Baseline Visual Acuity and Retinal Thickness With 1-Year Efficacy of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* **134**, 127 (2016).
50. Jampol, L. M. *et al.* Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **134**, 1429 (2016).

51. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1193–1203 (2015).
52. Randomized Comparison of Krypton versus Argon Scatter Photocoagulation for Diabetic Disc Neovascularization. *Ophthalmology* **100**, 1655–1664 (1993).
53. Seiberth, V., Schatanek, S. & Alexandridis, E. Panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy: Argon versus dye laser coagulation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **231**, 318–322 (1993).
54. Blumenkranz, M. S. *et al.* SEMIAUTOMATED PATTERNED SCANNING LASER FOR RETINAL PHOTOCOAGULATION: *Retina* **26**, 370–376 (2006).
55. Alasil, T. & Waheed, N. K. Pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **25**, 164–170 (2014).
56. Muqit, M. M. K., Wakely, L., Stanga, P. E., Henson, D. B. & Ghanchi, F. D. Effects of conventional argon panretinal laser photocoagulation on retinal nerve fibre layer and driving visual fields in diabetic retinopathy. *Eye* **24**, 1136–1142 (2010).
57. Muqit, M. M. K. *et al.* Pilot randomised clinical trial of Pascal TargETEd Retinal versus variable fluence PANretinal 20 ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br. J. Ophthalmol.* **97**, 220–227 (2013).
58. Muqit, M. M. K. *et al.* Pascal panretinal laser ablation and regression analysis in proliferative diabetic retinopathy: Manchester Pascal Study Report 4. *Eye* **25**, 1447–1456 (2011).
59. Chappelow, A. V., Tan, K., Waheed, N. K. & Kaiser, P. K. Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy: Pattern Scan Laser Versus Argon Laser. *Am. J. Ophthalmol.* **153**, 137-142.e2 (2012).
60. Salman, A. G. Pascal laser versus conventional laser for treatment of diabetic retinopathy. *Saudi J. Ophthalmol. Off. J. Saudi Ophthalmol. Soc.* **25**, 175–179 (2011).
61. Gonzalez, V. H., Wang, P. & Ruiz, C. Q. Panretinal Photocoagulation for Diabetic Retinopathy in the RIDE and RISE Trials. *Ophthalmology* S0161642019319323 (2019)
doi:10.1016/j.ophtha.2019.08.010.

62. Bressler, S. B. *et al.* Factors Associated with Worsening Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes Treated with Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab. *Ophthalmology* **124**, 431–439 (2017).
63. Gross, J. G. *et al.* Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **136**, 1138 (2018).
64. Mehanna, C.-J. *et al.* Anti-VEGF Therapy for Persistent Neovascularization after Complete Panretinal Photocoagulation in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol. Retina* **3**, 473–477 (2019).
65. Azad, A. D. *et al.* Anti-Vascular Endothelial Growth Factor and Panretinal Photocoagulation Use after Protocol S for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol. Retina* **5**, 151–159 (2021).
66. Bressler, S. B. *et al.* PHOTOCOAGULATION VERSUS RANIBIZUMAB FOR PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY: Should Baseline Characteristics Affect Choice of Treatment? *Retina* **39**, 1646–1654 (2019).
67. Fiche info - EYLEA 40 mg/ml, solution injectable en flacon - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68795701#>.
68. Nomenclature et codages des actes médicaux-CCAM ; https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V67_02.pdf.
69. Whitehead, S. J. & Ali, S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *Br. Med. Bull.* **96**, 5–21 (2010).
70. Brown, M. M., Brown, G. C., Sharma, S. & Landy, J. Health Care Economic Analyses and Value-Based Medicine. *Surv. Ophthalmol.* **48**, 204–223 (2003).
71. Lin, J., Chang, J. S. & Smiddy, W. E. Cost Evaluation of Panretinal Photocoagulation versus Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* **123**, 1912–1918 (2016).

72. Hutton, D. W. *et al.* Cost-effectiveness of Intravitreal Ranibizumab Compared With Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy: Secondary Analysis From a Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **135**, 576 (2017).
73. Stein, J. D. *et al.* Cost-Effectiveness of Various Interventions for Newly Diagnosed Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* **120**, 1835–1842 (2013).
74. Mitchell, P. *et al.* Cost-effectiveness of ranibizumab in treatment of diabetic macular oedema (DME) causing visual impairment: evidence from the RESTORE trial. *Br. J. Ophthalmol.* **96**, 688–693 (2012).
75. Maniadakis, N. & Konstantakopoulou, E. Cost Effectiveness of Treatments for Diabetic Retinopathy: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics* **37**, 995–1010 (2019).
76. Yannuzzi, N. A. *et al.* Cost Evaluation of Laser versus Intravitreal Aflibercept for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* **125**, 1121–1122 (2018).
77. Huang, C.-X. Long-term effects of pattern scan laser pan-retinal photocoagulation on diabetic retinopathy in Chinese patients: a retrospective study. *Int. J. Ophthalmol.* **13**, 239–245 (2020).
78. Bek, T. Incidence and Risk for Developing Proliferative Diabetic Retinopathy after Photocoagulation for Diabetic Maculopathy. *Curr. Eye Res.* **45**, 986–991 (2020).
79. Panretinal photocoagulation versus panretinal photocoagulation plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Int. J. Ophthalmol.* (2016)
doi:10.18240/ijo.2016.12.12.
80. Filho, J. A. R. *et al.* Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **89**, e567–e572 (2011).
81. Figueira, J. *et al.* Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology* **125**, 691–700 (2018).

82. Chatziralli, I., Dimitriou, E., Theodosiadis, G., Kazantzis, D. & Theodosiadis, P. Intravitreal ranibizumab alone or in combination with panretinal photocoagulation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy with coexistent macular edema: long-term outcomes of a prospective study. *Acta Diabetol.* **57**, 1219–1225 (2020).

ANNEXES

Annexe 1 : Déroulement des visites et examens réalisés tout au long du suivi de l'étude

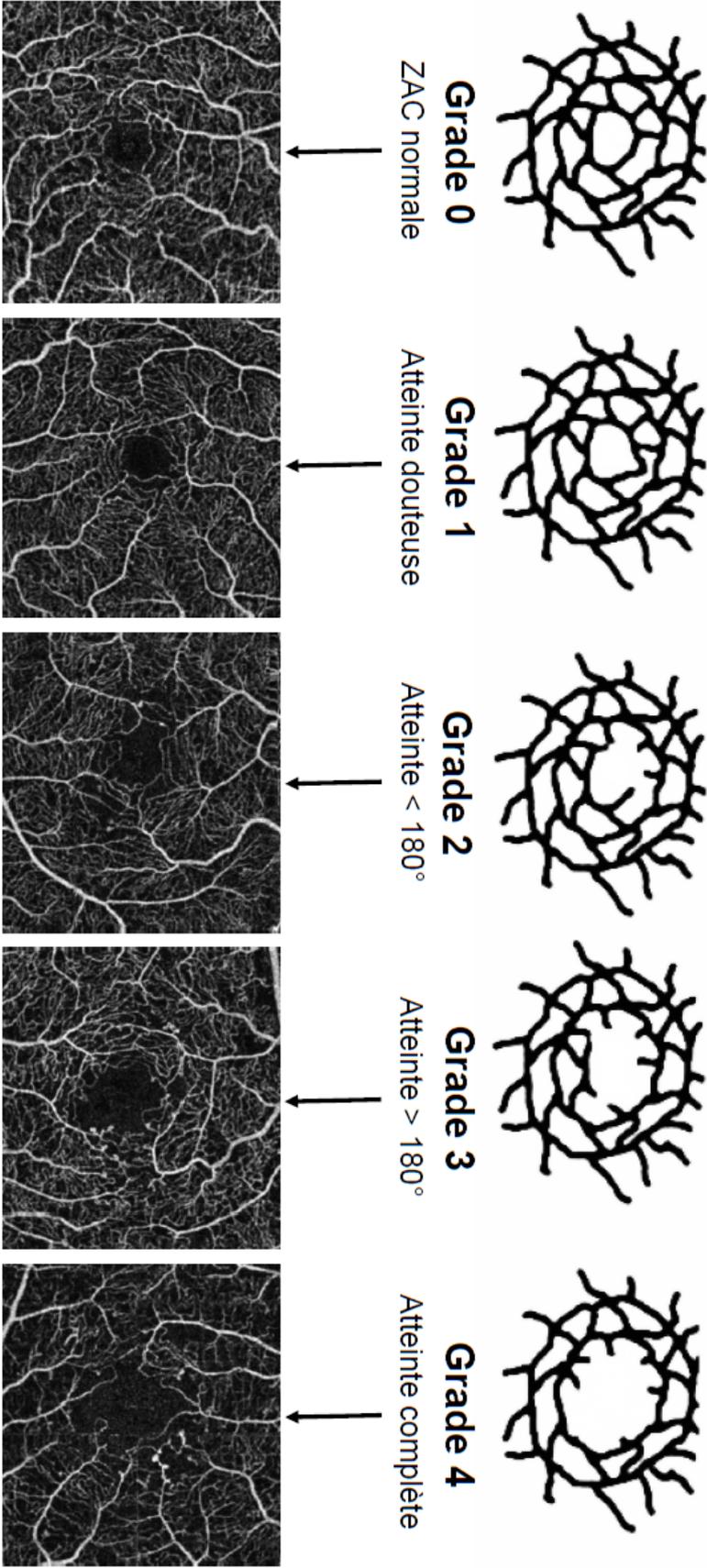
	Pré- Inclusion	V ₁ Baseline	V ₂ 1 mois ± 7j	V ₃ 2 mois ± 7j	V ₄ 3 mois ± 7j	V ₅ 4 mois ± 7j	V ₆ 6 mois ± 7j	V ₇ 8 mois ± 7j	V ₈ 10 mois ± 7j	V ₉ 12 mois ± 7j	V ₁₀ 13 mois ± 7j	V ₁₁ 18 mois ± 7j
Information patient et recueil du consentement	X	X										
Critères d'inclusion - Non Inclusion	X	X										
Test β-HCG pour les femmes en âge de procréer	X											
Données démographiques		X										
Signes Vitreux		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Antécédent médicaux et chirurgicaux		X										
HbA1c ^a		X			X		X			X		
Acuité visuelle (EDTRS - logMAR)		X					X		X	X		
Examens ophtalmologiques		X				X		X	X	X		X
Photo fond œil		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OCT – SD maculaire		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Angiographie à la fluorescéine		X					X			X		
OCT angiographie		X			X		X			X		
Randomisation		X										
Laser ^b (Groupe 1)		X	X	X								
Injection intravitréennes (Groupe 2)		X	X	X		X	X	X	X	X		
NFS		X			X					X		
Notification EvI et EvIG		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TT concomitants		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Questionnaire de qualité de vie		X								X		

^a. Le prélèvement devra être demandé si le dernier résultat date de plus de 90 jours

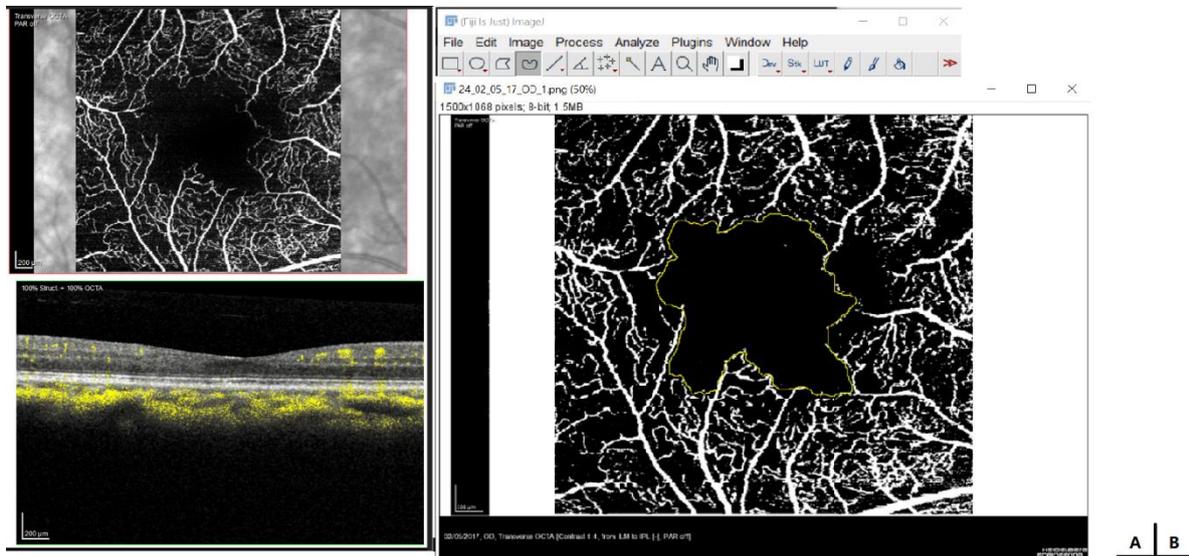
^b. Séances de photocoagulation laser réalisables également entre V1 et V2 et entre V2 et V3, laissées au choix de l'investigateur, selon le degré de l'atteinte.

CLASSIFICATION ETDRS ZONE AVASCULAIRE CENTRALE

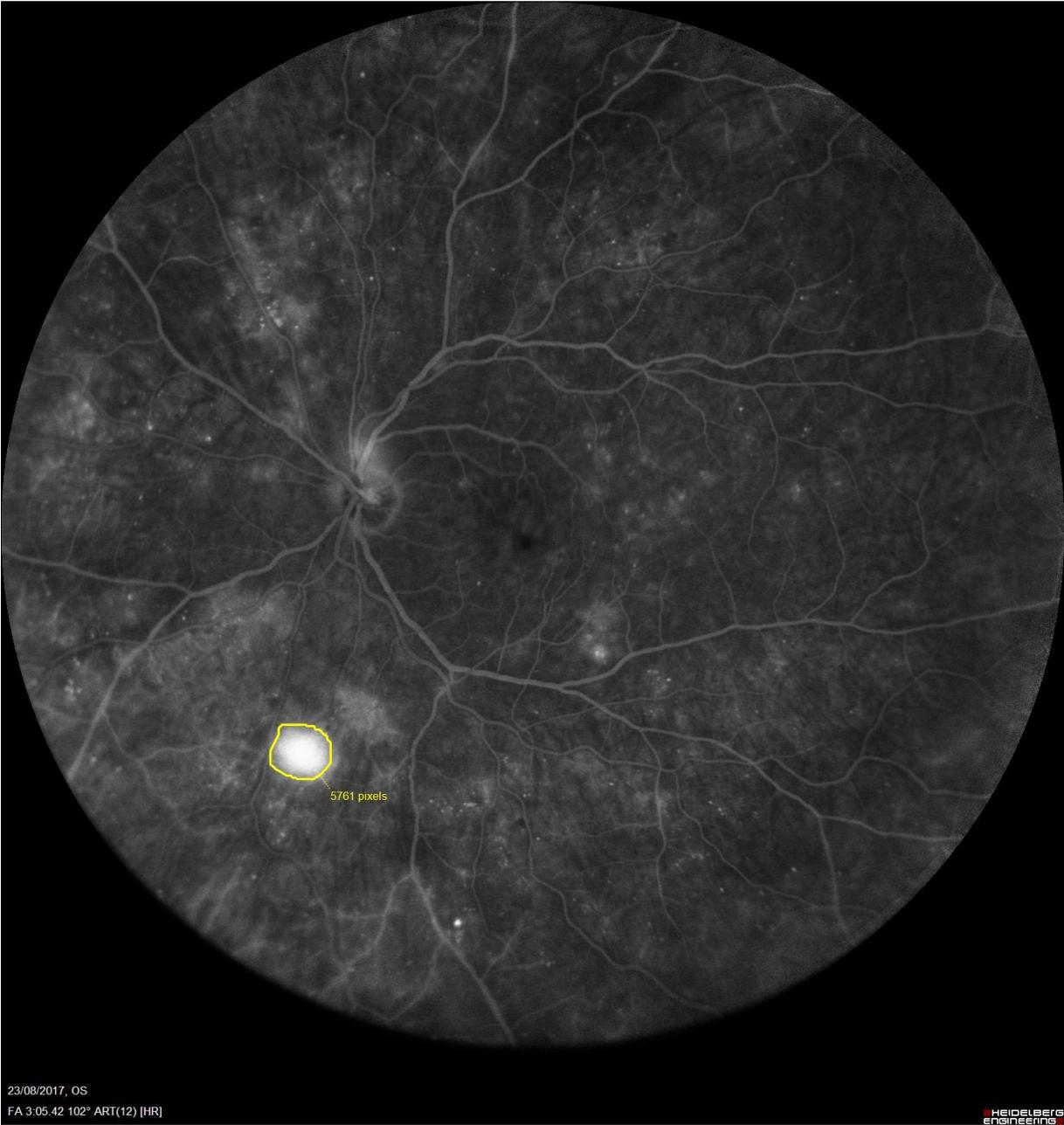
L'atteinte de la zone avasculaire centrale est gradée au moyen de la classification ETDRS, habituellement utilisée en angiographie à la fluorescéine. Le grade 0 correspond à une ZAC normale, le grade 1 à une atteinte douteuse, le grade 2 à une atteinte inférieure à 180° de la ZAC, le grade 3 à une atteinte supérieure à 180° mais incomplète, et le grade 4 à une atteinte complète.



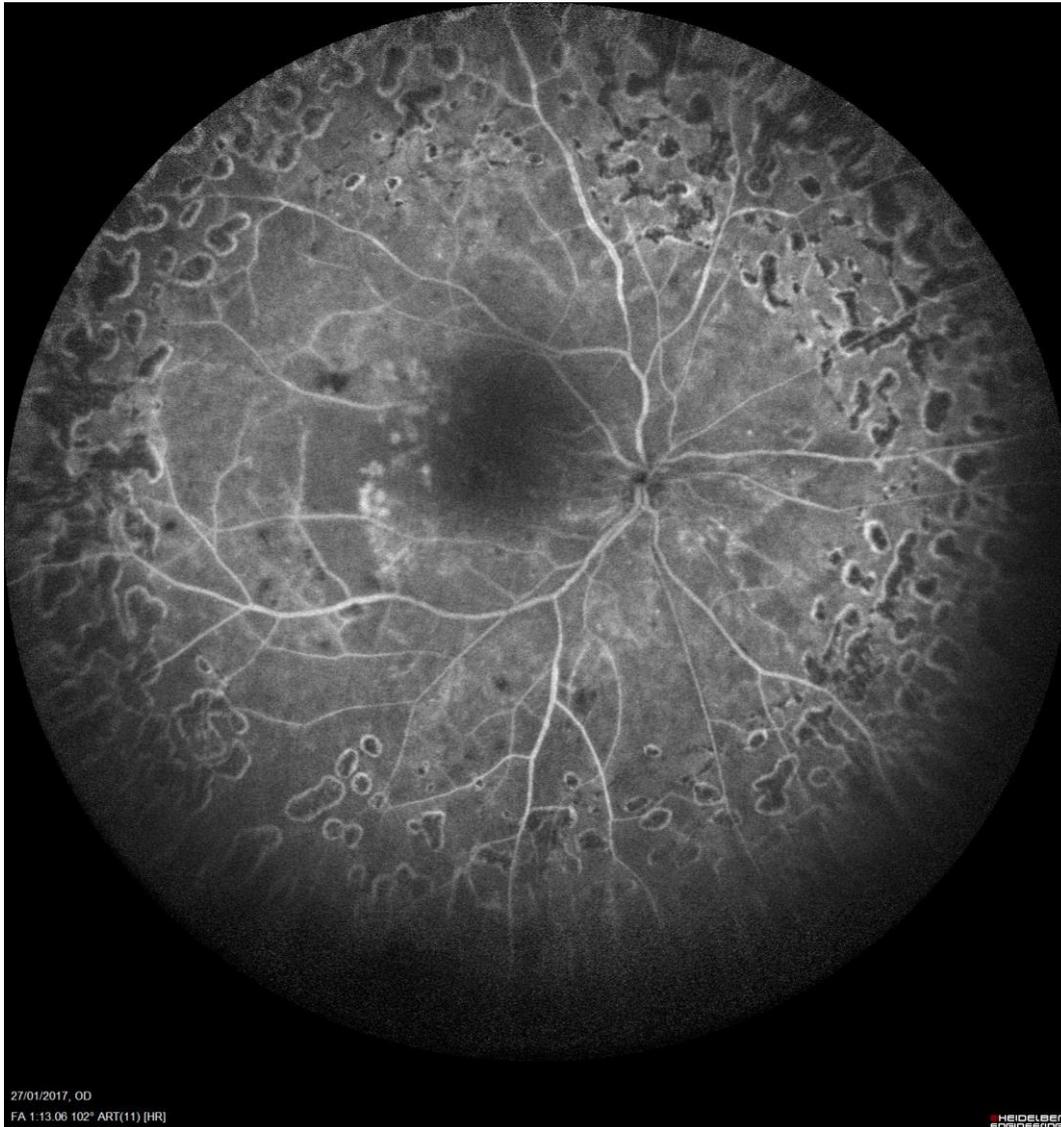
Annexe 2B : Exemple de l'utilisation du logiciel IMAGEJ® pour la mesure de la surface de la Zone avasculaire centrale ainsi que la mesure de la densité vasculaire et de l'index de non-perfusion
A : Sélection de l'image du plexus capillaire superficiel sur OCT angiographie sur Spectralis Heidelberg
B : Importation de l'image dans le logiciel IMAGEJ ; sélection de la zone avasculaire centrale puis analyse de la densité vasculaire après binarisation de l'image



Annexe 3 : Angiographie à la fluorescéine sur Spectralis HEIDELBERG® avec cerclage manuel des néovaisseaux pour la mesure de la surface en pixels



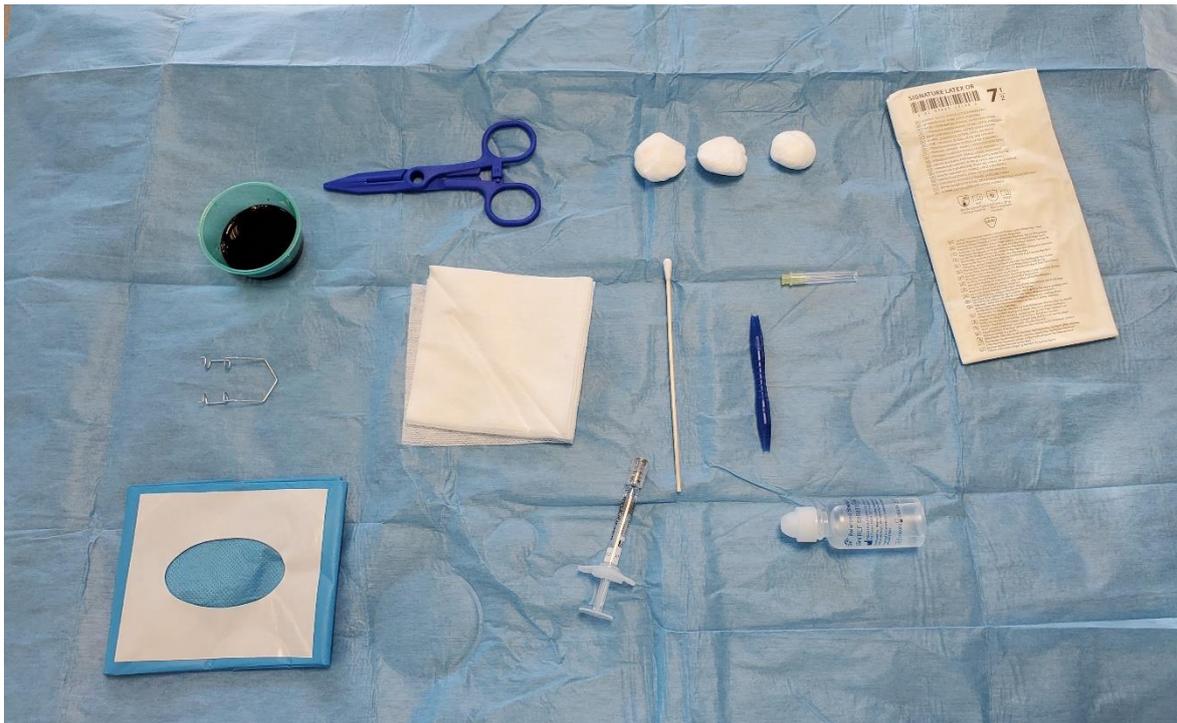
Annexe 4A : Angiographie à la fluorescéine d'un patient montrant les tâches « léopards » périphériques qui correspondent à la pan-photocoagulation rétinienne en cours de réalisation



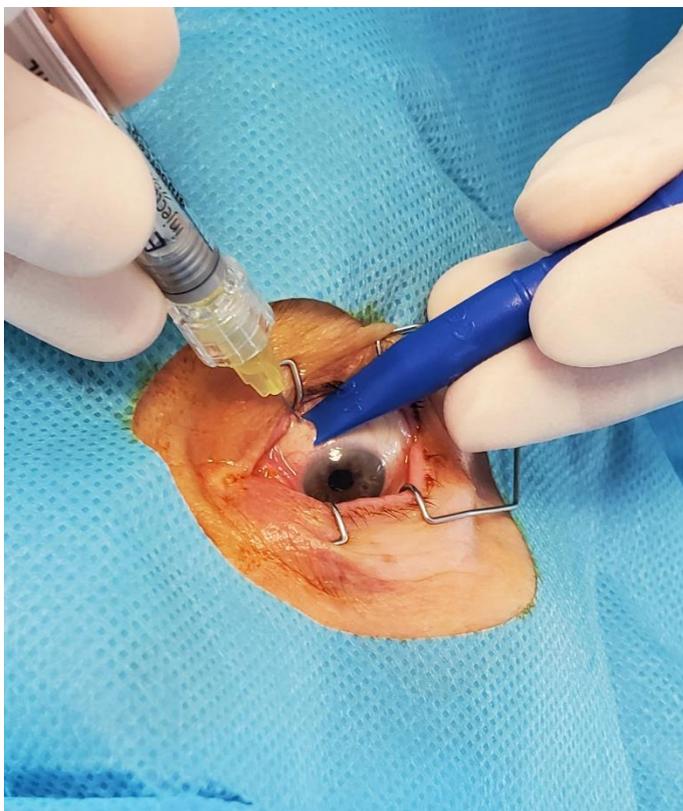
Annexe 4B : Image de la lentille Quadrasperic VOLK® utilisée lors des séances de laser



Annexe 5A : Photographie du matériel nécessaire à la réalisation d'une injection intravitréenne



Annexe 5B : Réalisation d'une injection intravitréenne d'EYLEA à 4 mm du limbe



(Photographies réalisées dans le service d'ophtalmologie du Centre hospitalier de Niort, avec l'aimable autorisation du Dr PEBAYLE et de la patiente concernée par l'injection intravitréenne)

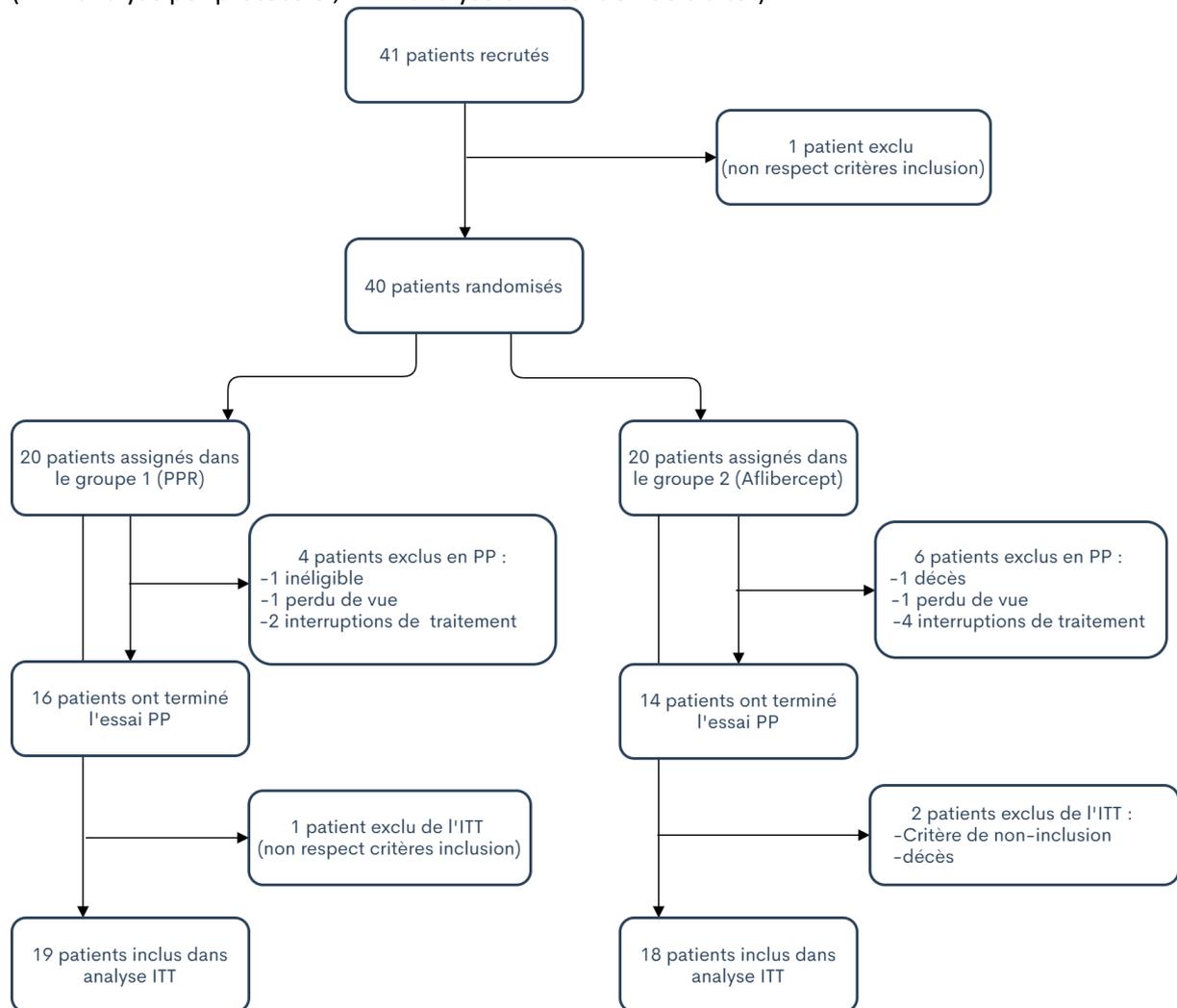
Annexe 6 : Classification de la rétinopathie diabétique (image issue du référentiel de la Société Française du diabète et basée sur la classification ETDRS de 1991)

Stade de la RD	Définition	Taux de progression (%)			
		Vers la RDP		Vers une forme à HR	
		1 an	3 ans	1 an	3 ans
RDNP minime (stades ETDRS 20-35)	Microanévrismes, micro hémorragies rétiniennes peu nombreux	5	14	1	15
RDNP modérée (stades ETDRS 43-47)	H/MA, anomalies veineuses, AMIRs moins sévères qu'au stade de RDNP sévère	12-26	30-48	8-18	25-39
RDNP sévère (stades ETDRS 50+)	Un des trois critères : - H/MA nombreux (>20) dans les 4 quadrants - Anomalies veineuses dans 2 quadrants - AMIRs sévères dans 1 quadrant	52	71	15	56
RDP (stades ETDRS 60+)	Néovaisseaux pré rétiniens et/ou prépapillaires de petite taille			46	75
RDP à haut risque (stades ETDRS 70+)	- néovaisseaux pré-papillaires >1/3 DP - néovaisseaux pré-papillaires associés à une hémorragie intra-vitréenne ou rétro-hyaloïdienne, - néovaisseaux pré-rétiniens > 1/2 DP et associés à une hémorragie intra-vitréenne ou rétro-hyaloïdienne	Risque de perte visuelle (AV<5/200) de 25 à 40% à 2 ans			
RDP compliquée	HIV totale Détachement de rétine Rubéose irienne, glaucome néovasculaire				

H/MA : hémorragies rétiniennes/microanévrismes. AMIR : anomalie microvasculaire intrarétinienne. HIV : hémorragie intravitréenne. RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante sévère. RDP : rétinopathie diabétique proliférante. DP : diamètre papillaire. HR : haut risque. AV : acuité visuelle

Annexe 7 : Flow chart de l'étude

(PP = analyse per protocole ; ITT = analyse en intention de traiter)



Annexe 8 : Description des patients inclus

	GROUPE AFLIBERCEPT				GROUPE PPR					
	N	Moyenne	Ecart-type	N	%	N	Moyenne	Ecart-type	N	%
DONNEES DEMOGRAPHIQUES										
AGE	18	51.8	15.4			19	61.5	11.8		
TAILLE (CM)	18	167.7	9.8			19	171.6	10.5		
POIDS (KG)	18	78.6	14.8			19	87.8	19.8		
FEMMES				9	50.0				4	21.1
HOMMES				9	50.0				15	79.0
PRESSION ARTERIELLE (MMHG)										
SYSTOLIQUE	18	138.2	13.9			19	130.3	17.3		
DIASTOLIQUE	18	76.5	9.5			19	72.6	9.4		
DIABETE										
TYPE 1				9	50.0				5	26.3
TYPE 2				9	50.0				14	73.7
TAUX D'HEMOGLOBINE GLYQUEE (%)	18	7.9	1.1			19	8.1	1.5		
ANTECEDENTS CV				14	77.8				18	94.7
HTA				12	66.7				16	84.2
INFARCTUS				0	0.0				2	10.5
ANGOR				0	0.0				2	10.5
AVC				0	0.0				0	0.0
AMPUTATION				2	11.1				0	0.0

(N : Nombre de patients ; CM : centimètres ; Kg : kilogramme ; mmHg : millimètres de mercure ; CV : cardiovasculaire ; HTA : hypertension artérielle ; AVC : Accident vasculaire cérébral)

Annexe 9 : Antécédents ophtalmologiques et caractéristiques de l'œil à l'étude lors de l'inclusion. Pour la surface des néovaisseaux (OCT), la médiane remplace la moyenne et les valeurs minimales et maximales remplacent l'écart-type.

	GROUPE AFLIBERCEPT					GROUPE PPR				
	N	Moy	Ecart-type	N	%	N	Moy	Ecart-type	N	%
ŒIL A L'ETUDE										
DROIT				9	50.0				6	31.6
GAUCHE				9	50.0				13	68.4
ANTECEDENTS OPHTALMOLOGIQUES										
GLAUCOME				0	0.0				0	0.0
CATARACTE				8	44.4				9	47.4
CATARACTE OPEREE				2	11.1				6	31.6
VITRECTOMIE				0	0.0				0	0.0
LASER MACULAIRES				0	0.0				0	0.0
LASER PPR				0	0.0				0	0.0
INJECTION INTRAVITREENNE				0	0.0				0	0.0
ACUITE VISUELLE										
SCORE ETDRS A 4M	18	76.6	9.7			19	78.4	7.0		
SCORE LOGMAR A 4M	18	0.17	0.19			19	0.13	0.14		
PIO (MMHG)	18	15.0	2.7			18	15.6	3.2		
EPAISSEUR RETINE (µM)	18	296.1	32.7			19	285.5	32.0		
VOLUME MACULAIRE (MM3)	18	9.1	0.8			19	8.4	1.0		
OCT										
LOGETTES INTRA-RETINIENNES				8	44.4				7	36.8
DSR				0	0.0				0	0.0
TVM				0	0.0				0	0.0
RETINOGRAPHIE COULEUR										
EXSUDAT				10	55.6				11	57.9
HIV				0	0.0				3	15.8
ANGIOGRAPHIE FLUO										
NV PRE-RETINIENS				18	100.0				19	100.0
NOMBRE DE CARDANS ATTEINTS	18	2.2	1.1			19	1.8	1.0		
SURFACE DES NV (PIXELS)	18	4834	[227 ; 87588]			19	5734	[464 ; 20217]		
OCT ANGIOGRAPHIE (ZONE AVASCULAIRE CENTRALE, ZAC)										
STADE										
NORMAL				0	0.0				0	0.0
ATTEINTE DOUTEUSE				1	12.5				2	28.6
CONTOURS ALTERES < 180°				3	37.5				2	28.6
CONTOURS ALTERES > 180°				3	37.5				3	42.9
DESALTERATION COMPLETE				1	12.5				0	0.0
SURFACE (MM²)	8	0.5	0.2			6	0.6	0.2		
INDEX DE NON-PERFUSION (%)	8	72.5	7.7			6	73.2	5.7		

(N : Nombre de patients ; PIO : Pression intra-oculaire ; DSR : décollement sous-rétinien ; TVM : traction vitréo-maculaire ; HIV : Hémorragie intra-vitréenne ; NV : néovaisseau)

Annexe 10. Critère principal : Surface des néovaisseaux et variation par visite
(Analyse en ITT avec imputation LOCF)

SURFACE DES NEOVAISSEAUX

	Groupe Aflibercept			Groupe PPR		
	N	Médiane	[min ; max]	N	Médiane	[min ; max]
V1 - BASELINE	18	4834	[227 ; 87588]	19	5734	[464 ; 20217]
V4 - 3 MOIS	18	0	[0 ; 17434]	19	5534	[0 ; 78564]
V6 - 6 MOIS	18	0	[0 ; 17434]	19	2650	[0 ; 77625]
V9 - 12 MOIS	18	0	[0 ; 17434]	19	5351	[0 ; 72414]

	Groupe Aflibercept				Groupe PPR			
	N	Médiane	[min ; max]	Médiane du % de régression	N	Médiane	[min ; max]	Médiane du % de régression
V4 - 3 MOIS	18	-3552	[-87588 ; 0]	100	19	0	[-19017 ; 63730]	0
V6 - 6 MOIS	18	-3552	[-87588 ; 0]	100	19	-836	[-19017 ; 62791]	41
V9 - 12 MOIS	18	-3552	[-87588 ; 0]	100	19	-453	[-19017 ; 57580]	7

Annexe 11. Critère principal : Analyse de la régression des néovaisseaux par groupe de traitement
(Analyse en ITT avec imputation LOCF)

REDUCTION DE LA SURFACE DES NEOVAISSEAUX

	Groupe Aflibercept		Groupe PPR		
	N	%	N	%	p (Fisher's exact test)
V1 - BASELINE	18		19		
V4 - 3 MOIS					0.0003
< 25%	2	11.1 [0.0 - 26.3]	13	68.4 [46.5 - 90.3]	
[25% - 50%]	0	0.0	1	5.3 [0.0 - 15.8]	
> 50%	16	88.9 [73.7 - 100.0]	5	26.3 [5.5 - 47.1]	
V6 - 6 MOIS					0.0158
< 25%	2	11.1 [0.0 - 26.3]	8	42.1 [18.8 - 65.4]	
[25% - 50%]	0	0.0	2	10.5 [0.0 - 25.0]	
> 50%	16	88.9 [73.7 - 100.0]	9	47.4 [23.8 - 70.9]	
V9 - 12 MOIS					0.0002
< 25%	2	11.1 [0.0 - 26.3]	12	63.2 [40.4 - 85.9]	
[25% - 50%]	0	0.0	2	10.5 [0.0 - 25.0]	
> 50%	16	88.9 [73.7 - 100.0]	5	26.3 [5.5 - 47.1]	
TOTAL					0.0004

Annexe 12. Critère secondaire : Analyse de la variation de l'épaisseur rétinienne par groupe de traitement
(Analyse en ITT sans imputation)

EPAISSEUR RETINIENNE									
	Groupe AFLIBERCEPT				Groupe PPR				
	N	Moyenne	Ecart-type		N	Moyenne	Ecart-type		
V1 BASELINE	18	296.1	32.7		19	285.5	32.0		
V4 3 MOIS	17	279.4	27.8		19	298.9	29.3		
V6 6 MOIS	16	282.6	56.0		16	302.3	39.4		
V9 12 MOIS	15	273.3	29.0		16	301.4	35.1		
Variation par rapport à l'inclusion									
	Groupe AFLIBERCEPT				Groupe PPR				
	N	Moyenne [95% CI]	Ecart-type	p intra-groupe	N	Moyenne [95% CI]	Ecart-type	p intra-groupe	p
V4 3 MOIS	17	-15.8 [-27.6 ; -4.1]	22.9	0.0054	19	13.4 [6.6 ; 20.2]	14.1	0.0003	<0.0001
V6 6 MOIS	16	-10.7 [-38.8 ; 17.4]	52.8	0.0150	16	19.6 [5.2 ; 34.1]	27.1	0.0032	0.0002
V9 12 MOIS	15	-20.8 [-37.4 ; -4.2]	29.9	0.0151	16	16.9 [4.7 ; 29.2]	23.0	0.0061	0.0004

Annexe 13. Critère secondaire : Analyse de la variation de l'acuité visuelle par groupe de traitement (Analyse en ITT sans imputation)

SCORE ETRS									
	Groupe Afibercept				Groupe PPR				
	N	Moyenne	Ecart-type		N	Moyenne	Ecart-type		
V1 BASELINE	18	76.6	9.7		18	78.9	6.8		
V6 6 MOIS	16	80.6	6.6		16	78.6	7.5		
V9 12 MOIS	15	79.4	7.0		15	78.4	11.0		
Variation du score ETRS par rapport à l'inclusion									
	Groupe Afibercept				Groupe PPR				
	N	Moyenne [95% CI]	Ecart-type	p intra-groupe	N	Moyenne [95% CI]	Ecart-type	p intra-groupe	p
V6 6 MOIS	16	3.4 [-2.0 ; 8.8]	10.1	0.3362	16	-0.9 [-5.7 ; 3.8]	8.9	0.9896	0.4725
V9 12 MOIS	15	2.5 [-2.5 ; 7.5]	9.0	0.3809	15	-1.3 [-6.1 ; 3.5]	8.7	0.9891	0.5179
Score LogMAR									
	Groupe Afibercept				Groupe PPR				
	N	Moyenne	Ecart-type		N	Moyenne	Ecart-type		
V1 BASELINE	18	0.17	0.19		18	0.12	0.13		
V6 6 MOIS	16	0.09	0.13		16	0.13	0.15		
V9 12 MOIS	15	0.11	0.14		15	0.13	0.22		
Variation du score LogMAR par rapport à l'inclusion									
	Groupe Afibercept				Groupe PPR				
	N	Moyenne [95% CI]	Ecart-type	p intra-groupe	N	Moyenne [95% CI]	Ecart-type	p intra-groupe	p
V6 6 MOIS	16	-0.07 [-0.18 ; 0.04]	0.2	0.3370	16	0.02 [-0.07 ; 0.11]	0.2	0.9098	0.3655
V9 12 MOIS	15	-0.05 [-0.15 ; 0.05]	0.2	0.3491	15	0.03 [-0.08 ; 0.13]	0.2	0.8799	0.5664

Annexe 14. Critère secondaire : Analyse de la variation de la surface de la ZAC par groupe de traitement
(Analyse en ITT sans imputation)

SURFACE DE LA ZAC

	Groupe Afibercept			Groupe PPR		
	N	Moyenne	Ecart-type	N	Moyenne	Ecart-type
V1 BASELINE	8	0.52	0.24	6	0.58	0.16
V4 3 MOIS	9	0.60	0.28	10	0.72	0.34
V6 6 MOIS	8	0.57	0.28	8	0.64	0.27
V9 12 MOIS	8	0.59	0.29	6	0.55	0.26

Variation par rapport à l'inclusion

	Groupe Afibercept				Groupe PPR				
	N	Moyenne [95% CI]	Ecart- type	p intra- groupe	N	Moyenne [95% CI]	Ecart- type	p intra- groupe	p
V4 3 MOIS	7	0.10 [-0.03 ; 0.23]	0.1	0.0313	6	0.04 [-0.09 ; 0.18]	0.1	0.8438	0.2343
V6 6 MOIS	6	0.06 [-0.03 ; 0.16]	0.1	0.0625	5	0.14 [-0.08 ; 0.37]	0.2	0.1875	0.5368
V9 12 MOIS	6	0.06 [0.00 ; 0.12]	0.1	0.0313	4	0.04 [-0.21 ; 0.29]	0.2	0.8750	0.2571

Annexe 15. Critère secondaire : Analyse de la variation de l'index de non-perfusion de la ZAC par groupe de traitement
(Analyse en ITT sans imputation)

INDEX DE NON-PERFUSION DE LA ZAC

	Groupe Afibercept			Groupe PPR		
	N	Moyenne	Ecart-type	N	Moyenne	Ecart-type
V1 BASELINE	8	72.5	7.7	6	73.2	5.7
V4 3 MOIS	9	75.7	6.7	10	74.4	5.4
V6 6 MOIS	8	76.9	7.4	8	74.6	5.0
V9 12 MOIS	8	79.1	5.4	7	74.6	9.4

	Groupe Afibercept				Groupe PPR				
	N	Moyenne [95% CI]	Ecart- type	p intra- groupe	N	Moyenne [95% CI]	Ecart- type	p intra- groupe	p
V4 3 MOIS	7	3.1 [-1.0 ; 7.3]	4.5	0.1250	6	0.5 [-2.4 ; 3.4]	2.7	0.7500	0.2762
V6 6 MOIS	6	4.7 [1.5 ; 7.8]	3.0	0.0313	5	0.2 [-5.7 ; 6.1]	4.7	1.0000	0.1190
V9 12 MOIS	6	5.3 [1.3 ; 9.4]	3.8	0.0313	4	1.8 [-16.4 ; 19.9]	11.4	1.0000	0.9143

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction : La rétinopathie diabétique proliférante est une complication potentiellement cécitante du diabète. La photocoagulation pan-rétinienne (PPR) constitue le traitement de référence depuis 1980 mais n'est pas dénué d'effets secondaires. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF Aflibercept (EYLEA®) dans la régression de la rétinopathie diabétique proliférante non compliquée à 12 mois.

Méthodes : Etude pilote de phase II, interventionnelle, prospective, à 2 bras, randomisée en ouvert, multicentrique (CHU de Poitiers et CHU de Besançon), contrôlée. La durée de suivi était de 18 mois. Les patients étaient randomisés (1 :1) dans le groupe PPR (single-spot, 4 à 8 séances) ou le groupe IVT (phase d'induction avec 1 injection mensuelle pendant 3 mois puis 1 injection tous les 2 mois). Le critère de jugement principal définie était le pourcentage de patients avec régression des néovaisseaux rétiens entre la baseline et 12 mois. Les différents critères secondaires étudiés étaient le pourcentage de régression des néovaisseaux (à 3 et 6 mois), la variation moyenne de l'épaisseur maculaire en OCT-SD (à 3, 6 et 12 mois), la variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (à 12 mois), la variation moyenne de la surface de la zone avasculaire centrale (ZAC) et de l'index de non-perfusion évalués par OCT angiographie (à 3, 6 et 12 mois), et le pourcentage de patient ayant nécessité une vitrectomie (à 12 mois).

Résultats : Au total, 40 patients ont été randomisés dans les 2 groupes (PPR et IVT) entre mai 2014 et aout 2018, dont 37 patients ont participé à l'analyse en intention de traiter. Le test du critère de jugement principal était significatif avec une régression des néovaisseaux supérieure à 50% chez 88,9% des patients traités par IVT à 12 mois, contre 26,3% dans le groupe PPR ($p = 0,0002$). A noter que l'on retrouvait 63,2% des patients du groupe PPR qui présentaient une régression inférieure à 25% des néovaisseaux. Pour la variation de l'épaisseur rétinienne maculaire le test à 12 mois est significatif avec une réduction moyenne de 20,8 μm dans le groupe IVT contre une augmentation moyenne de 16,9 μm dans le groupe PPR ($p= 0,0004$). Il n'y a pas de différence significative concernant la meilleure acuité visuelle corrigée, la surface de la ZAC ou l'index de non-perfusion. Aucune vitrectomie n'a été réalisée dans cette étude.

Conclusion : Les patients traités par IVT d'Aflibercept ont eu une régression supérieure de leurs néovaisseaux dans la rétinopathie diabétique proliférante par rapport à la PPR à 12 mois. Il n'existe pas de différence significative concernant le gain d'acuité visuelle. Cela reste à confirmer par une étude randomisée de plus forte puissance, mais permet d'envisager une adaptation des pratiques futures dans le traitement de la rétinopathie diabétique proliférante.