Actualités dans la rétinopathie diabétique

Rigo S (1), Duchâteau E (1), Rakic JM (1)

Résumé : La rétinopathie diabétique est un problème de santé publique et est la première cause mondiale de cécité dans les pays industrialisés. Les dernières années ont été marquées par des progrès dans le diagnostic, la compréhension de la physiopathologie et le traitement de la rétinopathie diabétique, notamment avec l'introduction des traitements visant à réduire l'angiogenèse rétinienne. Cet article passe en revue les dernières avancées dans ces domaines, l'algorithme thérapeutique appliqué actuellement et les perspectives futures.

Mots-clés : ***Rétinopathie diabétique - Oedème maculaire diabétique - Anti-VEGF***

What's new in diabetic retinopathy ?

Summary : Diabetic retinopathy is a public health issue and the leading cause of blindness in adults in industrialized countries. Many advances have been made during the last few years in the diagnosis, the understanding of the pathophysiology and the treatment of diabetic retinopathy, especially with the rise of anti-angiogenic treatments. We bring here an overview of the last advances, the current therapeutic algorithms and future perspectives.

Keywords : ***Diabetic retinopathy - Diabetic macular edema - Anti-VEGF***

Introduction

La rétinopathie diabétique (RD) est la première cause mondiale de cécité chez les adultes d'âge moyen dans les pays industrialisés (1). La prévalence globale de la RD est estimée à environ 30-35 % de la population diabétique. La perte de fonction visuelle est, principalement, associée à l'œdème maculaire diabétique (OMD) dont la prévalence est estimée à 6,81 %, et à la rétinopathie diabétique proliférante (RDP), dont la prévalence est de 6,96 % (2). La perte de fonction visuelle entraîne une perte de qualité de vie, une altération de l'état de santé, un impact social et économique à l'échelle du patient (profession, conduite automobile, dépendance) et de la société (3). La prise en charge adéquate des patients diabétiques doit être précoce pour permettre la prévention de plus de 90 % de la perte de fonction visuelle (4). Cette prise en charge a, notamment, été révolutionnée dans les deux dernières décennies par la découverte du rôle du facteur de croissance endothéliale (VEGF pour Vascular Endothelial Growth Factor) et les traitements par injections intra-vitréennes d'inhibiteurs du VEGF (anti-VEGF), lesquels sont devenus la première ligne de traitement dans l'OMD.

Physiopathologie

La physiopathologie de la rétinopathie diabétique est complexe et incomplètement élucidée; elle est déclenchée par l'hyperglycémie chronique et le stress métabolique qu'elle engendre. L'hyperglycémie chronique entraîne des anomalies micro-vasculaires (dysfonction endothéliale, inflammation chronique) altérant la capacité des capillaires rétiniens à transporter le sang; la non-perfusion qui en résulte entraîne une hypoxie rétinienne. Les mécanismes par lesquels l'hyperglycémie entraîne les lésions microvasculaires sont de mieux en mieux compris et font intervenir, entre autres, le stress oxydant, la production des «Advanced Glycation End-products» (AGE), les altérations de la barrière hémato-rétinienne interne avec la perte des jonctions serrées entre les cellules endothéliales, la perte des péricytes, l'atteinte précoce des cellules gliales de Müller.

La notion de neurorétinopathie diabétique est décrite comme l'existence d'une désorganisation de la rétine interne et la présence d'altérations électrophysiologiques qui précèdent la vasculopathie. Les mécanismes impliqués dans cette neurodégénérescence rétinienne sont, notamment, le déséquilibre des métabolites excitotoxiques synaptiques (glutamate et homocystéine), la dysfonction neurogliale et le couplage neuro-vasculaire aberrant (dysfonction des cellules de Müller qui connectent les neurones et les vaisseaux afin de réguler le flux sanguin en fonction de la demande métabolique) (5, 6). Il est probable que ce soit une combinaison de ces différents facteurs qui entraîne des lésions microvasculaires, un dérèglement progressif du flux capillaire rétinien et l'hypoxie. Cette hypoxie inhibe la dégradation du facteur induit par l'hypoxie 1 α (HIF-1α), lequel va stimuler la transcription du VEGF et d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le «monocyte chemoattractant protein 1» (MCP-1), le «tumor necrosis factor α» (TNFα), les interleukines 1 (IL-1) et 6 (IL-6).

(1) Service d'Ophtalmologie, CHU Liège, Belgique.

Tous ces mécanismes convergent vers un effecteur commun : le VEGF dont des taux accrus sont mesurés dans l'humeur vitrée et l'humeur aqueuse des yeux atteints de RD par rapport aux yeux sains. Le VEGF agit directement sur l'intégrité des jonctions serrées de la barrière hémato-rétinienne; la fuite vasculaire entraîne secondairement une matrice extracellulaire propice à la formation de réseaux vasculaires immatures à partir de la portion veineuse du lit capillaire (2, 3). Les néovaisseaux rétiniens sont fragiles, ont tendance à saigner, provoquant des hémorragies intra-vitréennes. Les changements fibreux secondaires à la résorption des hémorragies créent des adhérences à l'interface vitréo-rétinienne; les cellules inflammatoires et les myofibroblastes qui s'accumulent à la surface de la rétine peuvent exercer un syndrome de traction sur celle-ci; il peut en résulter une complication particulièrement grave qui est le décollement de rétine tractionnel. Les néovaisseaux peuvent, enfin, dans les formes négligées ou particulièrement sévères, se développer dans l'angle irido-cornéen et provoquer un glaucome néovasculaire.

Diagnostic

La prise en charge efficace de la RD nécessite un diagnostic précoce. Les recommandations de dépistage sont la réalisation d'un examen ophtalmologique complet, avec un fond d'œil dilaté et, éventuellement, des rétinophotographies dès le moment du diagnostic chez un diabétique de type 2, et à 3 à 5 ans du diagnostic chez un diabétique de type 1. L'examen doit être répété annuellement; cette fréquence peut être réduite à tous les deux ans, uniquement chez des patients chez qui l'absence de RD a été démontrée lors de deux examens successifs. Le manque d'adhésion face aux recommandations de dépistage est commun dans toutes les classes socio-économiques (1, 3). Le diagnostic repose sur l'identification de lésions vasculaires rétiniennes au fond d'œil dilaté (microanévrysmes, hémorragies, exsudats, nodules cotonneux, dilatations veineuses, anomalies micro-vasculaires intra-rétiniennes (AMIRs),…).

L'examen du fond d'oeil peut être complété par une fluoangiographie qui permet, après injection d'un produit de contraste par voie intraveineuse, de visualiser le réseau vasculaire rétinien et ses anomalies (fuite vasculaire, non-perfusion, néovascularisation) (2, 7). La tomographie par cohérence optique (OCT) est une imagerie non invasive qui produit des images rétiniennes de haute résolution (micromètre) par l'intermédiaire d'une lumière laser infra-rouge dont la réflexion est analysée par interférométrie. Elle fournit des images en coupe de la rétine qui permettent une évaluation de la morphologie et de l'épaisseur de la macula et de l'interface vitréo-maculaire. L'OCT est un outil majeur dans le diagnostic et le suivi de l'OMD (2, 8). L'OCT-angiographie (OCT-A) est une nouvelle imagerie non invasive, rapide et sans injection de colorant, qui fournit une image très précise des réseaux capillaires superficiel, intermédiaire et profond de la rétine, de la zone fovéolaire avasculaire et de la microvascularisation choroïdienne. L'image produite est le résultat d'une analyse du changement de signal créé par les érythrocytes en mouvement lors de plusieurs B-scans consécutifs à la même position. L'OCT-A serait capable de détecter des anomalies vasculaires associées au diabète dans des yeux qui ne présentent pas de RD au fond d'œil (5, 9).

La classification de la RD est basée sur les différents niveaux de dommages vasculaires visibles au fond d'œil. La «Early Treatment Diabetic Retinopathy Study» (ETDRS) «Diabetic Retinopathy Severity Scale» (DRSS) est considérée, depuis presque 50 ans, comme le gold standard dans la recherche clinique. Elle définit 13 niveaux complexes de la RD à partir de 7 rétinophotos standards et a introduit la définition d'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif (CSME pour Clinically Significant Macular Edema). Son utilisation en pratique clinique est, toutefois, limitée par sa complexité (4, 8). Afin de simplifier la classification et de faciliter la communication entre spécialistes en santé, un groupe d'experts a proposé la «International Clinical Disease Severity Scale for Diabetic Retinopathy» qui comporte 5 grades (Tableau I) (10). Le grade 0 définit l'absence de RD apparente au fond d'œil. Le grade 1 ou RD non proliférante (RDNP) légère est défini par la présence de quelques microanévrysmes. Le grade 2 ou RDNP modérée est défini par la présence de microanévrysmes, dilatations veineuses ou AMIRs de sévérité moindre par rapport aux photos de référence 2A, 6A et 8A de l'ETDRS. Le grade 3 ou RDNP sévère est défini par la présence de ces mêmes lésions plus sévères et plus étendues. Le grade 4 ou RD proliférante (RDP) est défini par la présence de néovascularisation ou de ses complications (4) (Figure 1).

Les diabétiques de type 1 développent plus d'ischémie périphérique et de néovascularisation tandis que les diabétiques de type 2 développent plus de maculopathies (Tableau II).

Grade	Sévérité	Définition
0	Absence de RD	Absence d'anomalie au fond d'oeil
1	RDNP légère	Microanévrysmes isolés
2	RDNP modérée	Lésions plus sévères que le grade 1 et moins sévères que le grade 3
3	RDNP sévère	Règle 4-2-1, une condition suffit : - ≥ 20 hémorragies intrarétiniennes dans les 4 quadrants, - Dilatations veineuses ≥ 2 quadrants - AMIRs dans ≥ 1 quadrant
4	RDP	≥ 1 : néovascularisation, hémorragie intravitréenne, hémorragie prérétinienne

RD : rétinopathie diabétique. RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante. RDP : rétinopathie diabétique proliférante. AMIRs : anomalies microvasculaires intrarétiniennes

Tableau I. Classification de la rétinopathie diabétique (10).

Figure 1. Rétinopathie diabétique proliférante. Image en angiographie à la fluorescéine. Le nerf optique est marqué par la croix noire. La macula est marquée par l'étoile blanche. La fluorescéine remplit les vaisseaux rétiniens qui apparaissent hyperfluorescents. Plusieurs lésions de rétinopathie diabétique sont ici visibles : (1) les microanévrysmes, (2) une zone ischémique, (3) une AMIR, (4) une hémorragie qui apparaît hypofluorescente par effet masque, et (5) une zone de prolifération vitréo-rétinienne.

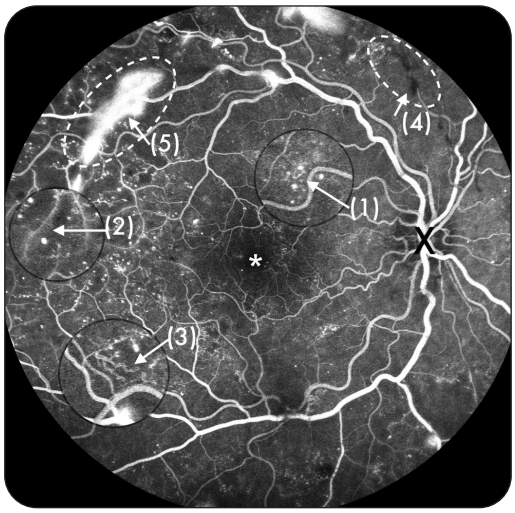


Tableau II. Comparaison des caractéristiques de la rétinopathie diabétique selon le type de diabète.

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Dépistage	Début 5 ans après le diagnostic, tous les ans	Début dès le diagnostic, tous les ans
Prévalence	Globale : 30-35 %; RDP 6,96 %; OMD 6,8 %	
	Légèrement plus fréquente 99 % à 20 ans d'évolution Presque toujours présente en cas de néphropathie Patients plus jeunes	> 60 % à 20 ans d'évolution Souvent présente dès le diagnostic
Forme clinique	Ischémie périphérique Risque accru de néovascularisation (50 % à 25 ans)	Maculopathie Risque moindre de néovascularisation (25 % à 25 ans)

RDP : rétinopathie diabétique proliférante. OMD : œdème maculaire diabétique.

Traitement médical

Contrôle des facteurs de risque

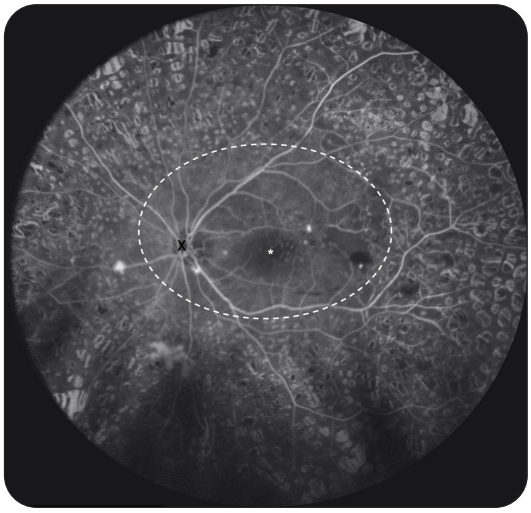
Le premier traitement de la RD est le contrôle des facteurs de risque. L'importance du contrôle de l'hyperglycémie chronique pour limiter la progression de la RD a été démontrée dans la «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) chez le patient diabétique de type 1 et la «United Kingdom Prospective Diabetes Study» (UKPDS) chez le patient diabétique de type 2. Il est recommandé de cibler une valeur d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) inférieure à 7 % (3, 9). Il faut prêter attention au fait que l'équilibration rapide de la glycémie peut entraîner une aggravation transitoire paradoxale de la RD dans 10 à 20 % des cas en 3 à 6 mois et jusqu'à 3 ans après l'initiation du traitement (2). Cette aggravation n'est pas spécifique à un traitement et est associée à une diminution importante de l'HbA_{1c} et à la sévérité préalable de la RD. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées, dont l'existence d'une action synergique de l'insuline et du VEGF sur les vaisseaux rétiniens : l'insuline induirait à la fois la formation de radicaux libres et une augmentation de l'expression du VEGF par l'intermédiaire du HIF-1α dans les cellules endothéliales rétiniennes (11). L'UKPDS a également démontré le bénéfice du contrôle intensif de la pression artérielle sur la réduction de la progression de la RD et de la baisse d'acuité visuelle. Il est recommandé de maintenir un contrôle de la pression artérielle sous 140/80 mmHg. Il existe une «up-regulation» du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la RD, toutefois aucun anti-hypertenseur spécifique n'a montré de supériorité par rapport aux autres (3, 9). Le contrôle des dyslipidémies est un sujet plus controversé. Deux études récentes

supportent l'usage du fénofibrate oral. Toutefois, les effets observés dans ces études sont indépendants du taux de triglycérides et il n'est pas clairement établi qu'ils réduisent la progression de la maladie (5, 9).

Photocoagulation au laser

La photocoagulation au laser est utilisée pour créer une destruction thermique de la rétine ischémique et, secondairement, diminuer la demande métabolique en oxygène qui est le stimulus de la néovascularisation. La photocoagulation pan-rétinienne (PPR) consiste en l'application de spots de laser de 200 à 500 µm sur l'ensemble de la périphérie rétinienne, en épargnant la macula et le nerf optique (Figure 2). La «Diabetic Retinopathy Study» (DRS) a démontré une réduction de 50 % du risque de baisse d'acuité visuelle sévère (< 2/10). L'ETDRS a démontré que le traitement précoce diminue le risque de progression en RDP de 50 % par rapport au groupe contrôle. La photocoagulation au laser est indiquée dans le traitement des zones hypoxiques de la RDNP sévère et de la RDP. Toutefois, la PPR n'est pas capable de traiter l'OMD, elle peut même l'induire ou l'aggraver. Parmi ses autres effets secondaires, on peut rencontrer une nyctalopie (diminution de la sensibilité lumineuse la nuit), une réduction du champ visuel périphérique, de la sensibilité aux contrastes et de la vision des couleurs (9). La photocoagulation maculaire peut être réalisée soit de façon focale sur un microanévrysme, soit de façon diffuse à faible intensité (en «grille») pour réaliser une ablation des zones hypoxiques (3). L'ETDRS a démontré le bénéfice du traitement par laser focal dans l'OMD (9). Toutefois, depuis l'avènement des anti-VEGF, les indications du laser maculaire sont devenues très limitées. Ceci s'explique par la moindre efficacité comparée aux anti-VEGF et par des effets secondaires potentiellement sérieux (augmentation transitoire de l'œdème, scotomes paracentraux, brûlures fovéolaires accidentelles, cicatrisation atrophique, fibrose sous-rétinienne) (12) (Figure 3).

Figure 2. Photocoagulation panrétinienne. Image en angiographie à la fluorescéine, en grand angle. Le nerf optique est marqué par la croix noire. La macula est marquée par l'étoile blanche. Les impacts de laser sont visibles depuis les arcades vasculaires jusqu'à la périphérie rétinienne; ils respectent les arcades vasculaires et la zone maculaire (pointillé).



Injections d'agents anti-VEGF

Les anti-VEGF ont révolutionné la prise en charge de l'OMD. Ils ont changé le but du traitement d'un objectif de stabilisation à celui d'une amélioration de la vision; en effet, les injections d'anti-VEGF améliorent la vision des patients avec un OMD, limitent également la progression de la prolifération et peuvent faire régresser le score de sévérité dans une minorité des cas (1) (Figure 4).

Trois molécules, différant dans leur structure et leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, sont sur le marché. Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, bivalent et complet, qui était utilisé dans certains cancers. Son usage dans l'OMD est «off-label» car il n'a pas été enregistré avec cette indication et doit être

Figure 3. Ancien traitement par photocoagulation laser, avec confluence des zones d'atrophie et atteinte de la zone maculaire (flèche), résultant en une perte de vision centrale.

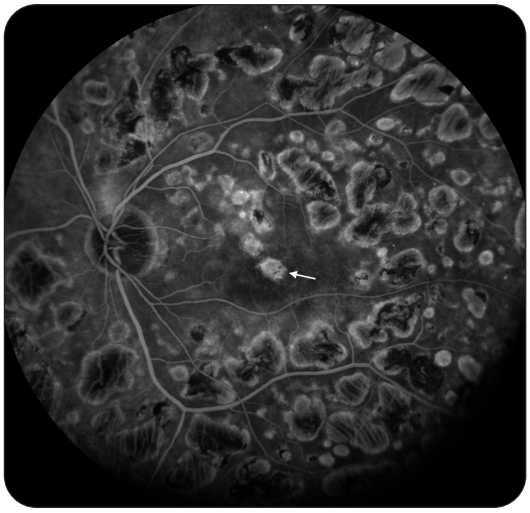
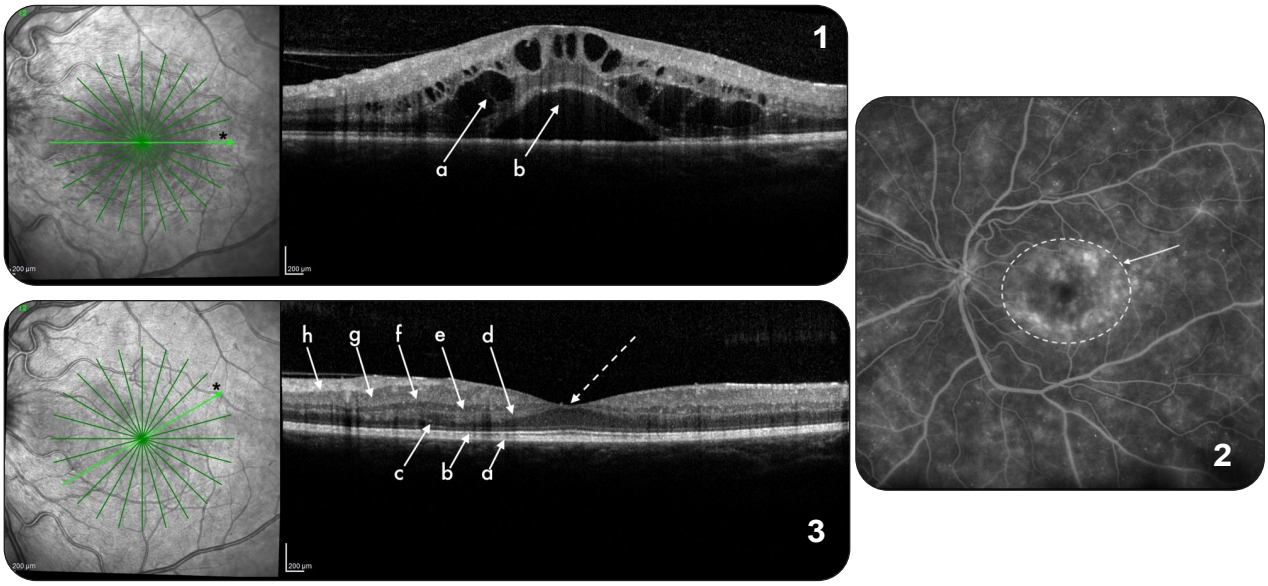


Figure 4. Œdème maculaire diabétique. (1) Image OCT de l'œdème maculaire diabétique cystoïde. La flèche (étoile) sur le cliché infrarouge de gauche désigne la ligne de coupe. Le cliché de droite est la coupe OCT : la macula présente une épaisseur accrue avec des logettes oedémateuses (a) et un décollement séreux de la rétine (b). (2) Le même œdème vu en angiographie à la fluorescéine : le colorant diffuse en extravasculaire avec un pattern en «pétale» (flèche). (3) Image OCT de la macula de la même patiente après traitement par injections intravitréennes. La flèche (étoile) sur le cliché infrarouge de gauche désigne la ligne de coupe. Le cliché de droite est la coupe OCT : la macula retrouve l'intégrité de ses différentes couches anatomiques (a) complexe épithélium pigmentaire et membrane de Bruch; (b) photorécepteurs; (c) couche nucléaire externe; (d) couche plexiforme externe; (e) couche nucléaire interne; (f) couche plexiforme interne; (g) couche des cellules ganglionnaires; (h) couche des fibres nerveuses; et la dépression fovéolaire (flèche pointillée).



préparé à la pharmacie hospitalière. Son unique avantage est son faible coût et la possibilité, dès lors, de l'administrer à des patients qui n'entrent pas dans les conditions requises pour obtenir le remboursement. Le ranibizumab (Lucentis®) est un fragment Fab d'anticorps monoclonal humanisé, monovalent et spécifique, qui cible toutes les isoformes bioactives de VEGF-A humain et qui a une courte demi-vie systémique. Les études RISE, RIDE et DRCR Protocole I ont démontré son efficacité dans le traitement de l'OMD : le traitement par ranibizumab est associé à un gain d'acuité visuelle et une diminution de l'évolution en RDP significativement plus importants qu'un traitement placebo, ou qu'un laser maculaire, seul ou associé à une injection intra-vitréenne de corticoïdes. L'étude DRCR protocole S a, ensuite, comparé l'effet d'un traitement par ranibizumab à un traitement par PPR dans la RDP : elle a démontré la non-infériorité et la supériorité du ranibizumab. Elle a ainsi permis d'étendre l'indication du ranibizumab à toutes les formes de RDP, avec ou sans OMD. L'aflibercept (Eylea®) est une protéine de fusion recombinante, composée d'une portion des domaines extra-cellulaires des récepteurs humains au VEGF 1 et 2 et d'une portion Fc d'un anticorps monoclonal humain. Outre son affinité pour le VEGF-A, l'aflibercept a la particularité de bloquer également le VEGF-B et le facteur de croissance placentaire (PIGF). L'aflibercept a une affinité accrue pour le VEGF par rapport au ranibizumab et au bévacizumab. Les études VIVID, VISTA et CLARITY ont démontré les mêmes résultats pour l'aflibercept que pour le ranibizumab en termes d'efficacité dans l'OMD et dans la RDP. Le DRCR Protocole T fournit une comparaison des trois anti-VEGF dans le traitement de l'OMD : les trois molécules améliorent l'acuité visuelle; à un an, dans les yeux avec une acuité visuelle inférieure à 4/10, l'aflibercept est supérieur, mais à 2 ans, les résultats sont similaires entre les molécules. A 1 et 2 ans, le bévacizumab est inférieur en termes de régression du score de sévérité de la RD (3, 9, 13).

En pratique clinique, le traitement est débuté par une injection mensuelle pendant 3 mois, puis la fréquence des injections est adaptée selon deux protocoles cliniques principaux, soit le «Pro Re Nata» (PRN) ou «au besoin», c'est-à-dire qu'une fois la stabilisation obtenue, une injection n'est réalisée qu'en cas de récidive d'exsudation, soit le protocole «Treat and Extend» (TE), dans lequel l'intervalle d'injec-

tion est progressivement allongé (1). Les effets secondaires des injections intra-vitréennes sont, principalement, l'augmentation transitoire de la pression intraoculaire, l'endophtalmie dont la prévalence est estimée à 1/1.000, et la contraction des proliférations vitréo-rétiniennes entraînant un décollement de rétine tractionnel. Le taux de complications sévères est très faible (13). La sécurité systémique a été démontrée dans de multiples méta-analyses (13).

Les limitations du traitement sont, d'abord, l'impossibilité, à ce jour, de définir un nombre d'injections à partir duquel le traitement pourrait être arrêté en toute sécurité; les études montrent que la néovascularisation récidive et progresse à l'arrêt du traitement. Le traitement par anti-VEGF nécessite, par ailleurs, un suivi régulier, avec le risque, en cas de perte de vue du patient, d'une récidive avec développement de complications. Ensuite, le coût pour la société est important. Enfin, environ 30 % des patients présentent une réponse incomplète ou une absence de réponse au traitement. La meilleure approche en deuxième ligne thérapeutique ne fait pas l'objet d'un consensus. Les praticiens tendent à changer pour une autre molécule ou à passer aux injections de corticostéroïdes. La vitrectomie peut également être indiquée en cas d'OMD chronique, avec syndrome de traction vitréo-maculaire (1).

Implants à base de corticostéroïdes

L'existence d'OMD ne répondant pas aux anti-VEGF suggère que le VEGF est le médiateur principal chez certains patients, mais pas dans tous les cas; les autres cytokines inflammatoires seraient donc les médiateurs prédominants dans ces cas réfractaires. Dès lors, ces patients pourraient bénéficier d'un traitement par corticostéroïdes grâce à leur action anti-inflammatoire ciblant de multiples médiateurs. Il existe actuellement des implants intra-vitréens à délivrance prolongée de dexaméthasone (Ozurdex®) ou de fluocinolone acétonide (Iluvien®) dont la durée d'action est de 3 à 6 mois (9). L'Ozurdex® est un implant intra-vitréen biodégradable de 700 µg de dexaméthasone qui libère, progressivement et à un taux stable, le corticostéroïde dans la cavité vitréenne à mesure que le polymère se dégrade en eau et dioxyde de carbone. Ces médicaments améliorent l'acuité visuelle à court terme, de façon légèrement moindre par rapport aux anti-VEGF, et diminuent l'épaississement rétinien dans l'OMD chronique. Aucun des deux médicaments n'a été directement comparé à un anti-VEGF. L'association des anti-VEGF aux corticoïdes n'a pas démontré de bénéfice sur l'acuité visuelle. Les complications sont le développement d'une cataracte, l'hypertonie oculaire et l'endophtalmie. Les avantages sont le nombre réduit d'injections et la stabilité de la pharmacocinétique même dans les yeux vitrectomisés. Ces traitements sont, dès lors, indiqués comme seconde ligne de traitement dans les OMD chroniques (1, 14).

La vitrectomie

Les avancées techniques significatives des 20 dernières années dans la chirurgie vitréo-rétinienne ont permis d'améliorer la prise en charge chirurgicale des complications de la RDP : micro-incisions par des trocarts de 23, 25 et 27 gauges permettant un abord trans-conjonctival, le plus souvent sans sutures, optimisation des microscopes, OCT peropératoire, vitrectomies à haute vitesse de découpe limitant les tractions sur la rétine, contrôle précis de la pression intraoculaire, sondes d'endolaser illuminées, diathermie. Le retrait concomitant de la cataracte et l'implantation intraoculaire permettent d'optimiser la visualisation. Les indications de la vitrectomie dans la RDP sont l'hémorragie de vitré dense, le syndrome de traction vitréo-maculaire, le décollement de rétine tractionnel ou mixte (tractionnel et rhegmatogène) et le glaucome néovasculaire. Les objectifs sont le retrait du vitré et de ses opacités, la séparation et l'excision de l'hyaloïde postérieure épaissie, le retrait du tissu de prolifération fibrovasculaire, le réattachement de la rétine et le traitement de l'ischémie rétinienne par endophotocoagulation laser. Les complications principales sont le risque de saignement peropératoire et postopératoire et la création iatrogène d'une déchirure de rétine dans un décollement tractionnel. L'étude «The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study» a été déterminante dans la démonstration de l'impact bénéfique de la vitrectomie dans la RDP (15).

Algorithme de prise en charge de la RD

Un algorithme de prise en charge est proposé dans la Figure 5. Le Tableau III résume les différentes modalités thérapeutiques. La prise en charge de la RDNP légère et modérée se limite au contrôle des facteurs de risque. La RDNP sévère peut faire l'objet d'une PPR des zones hypoxiques. Dans la RDP, les anti-VEGF sont non inférieurs et supérieurs à la PPR. Toutefois,

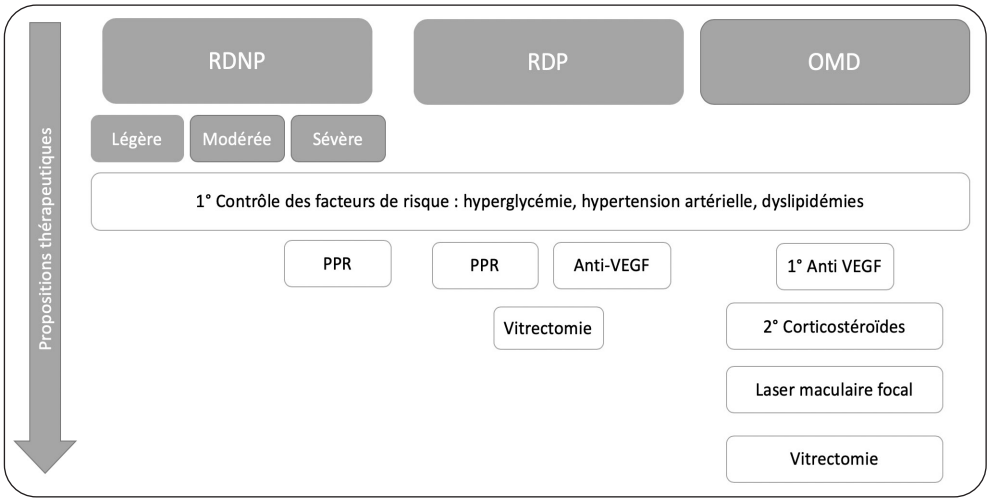


Figure 5. Algorithme de prise en charge de la rétinopathie diabétique.

RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante. RDP : rétinopathie diabétique proliférante. OMD : œdème maculaire diabétique. PPR : photocoagulation pan-rétinienne.

Tableau III. Modalités thérapeutiques dans la rétinopathie diabétique.

Modalité thérapeutique	Mécanisme d'action	Indication(s)	Effets secondaires
Photocoagulation maculaire	Destruction thermique de la rétine ischémique ou d'un microanévrysme	Devenue rare	Majoration de l'OMD, scotomes paracentraux, brûlures fovéolaires, cicatrisation atrophique, fibrose sous-rétinienne
Photocoagulation pan-rétinienne	Destruction thermique de la rétine ischémique source de VEGF	RDNP sévère RDP	Majoration de l'OMD, réduction du champs visuel périphérique, nyctalopie, réduction de la sensibilité aux contrastes et de la vision des couleurs
Injection intravitréenne d'anti-VEGF	Inhibition du VEGF qui est le médiateur de la néovascularisation	RDP OMD	Hypertonie oculaire transitoire, endophtalmie, contraction PVR
Injection intravitréenne de corticoïdes	Inhibition des autres cytokines inflammatoires impliquées dans l'OMD chronique	OMD chronique, en 2ème intention	Hypertonie oculaire, cataracte, endophtalmie
Vitrectomie	Retrait du vitré, du tissu de PVR, de l'hyaloïde postérieure, réattachement de la rétine, endophotocoagulation	Complications de la RDP	Hémorragies, déchirure rétinienne iatrogène

RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante. REP : rétinopathie diabétique proliférante. OMD : œdème maculaire diabétique. PVR : prolifération vasculaire rétinienne. VEGF : vascular endothelial growth factor.

le nombre important de consultations requises, le coût associé au traitement, le caractère non permanent du traitement et le risque associé de progression en cas de perte de suivi, limitent la possibilité de traiter la RDP par anti-VEGF seul. En pratique, la plupart des praticiens utilisent une combinaison de traitement par PPR et anti-VEGF, sans que cette combinaison ait fait l'objet d'études à ce jour (7). Dans l'OMD, la première ligne thérapeutique est le traitement par anti-VEGF. A noter qu'il n'y a, actuellement, que peu de données concernant l'usage des anti-VEGF dans les yeux avec un OMD et une acuité visuelle supérieure à 6,25/10 (1). Le DRCR Protocole V a comparé l'aflibercept, avec le laser maculaire et la simple observation, dans les OMD avec une acuité visuelle supérieure à 8/10 : les résultats sont similaires dans les trois groupes à 2 ans. Il est, dès lors, raisonnable de penser que l'observation, avec un suivi régulier, est une stratégie acceptable (7). La deuxième ligne thérapeutique en cas d'OMD réfractaire peut consister en injections intra-vitréennes de corticoïdes sous forme d'implants à libération longue durée, de plus en plus rarement le laser maculaire focal, ou la vitrectomie (2).

Perspectives futures

L'augmentation croissante du nombre de patients diabétiques risque de surpasser les capacités du système de santé et nécessite la mise en place d'un système de dépistage à l'échelle de la population. La télé-médecine, déjà implantée dans certains pays, utilise des rétinophotos couleurs envoyées électroniquement à un spécialiste ou un système d'intelligence artificielle qui interprète les résultats et indique la nécessité, ou non, d'un renvoi vers un ophtalmologue (1, 9, 16). Différentes études ont démontré que la sensibilité (62,5-98,2 %) et la spécificité (76,6-98,7 %) sont comparables à celles de l'examen ophtalmologique classique (17). Sur le plan diagnostique, la visualisation directe des processus biochimiques et l'intégration des données d'imagerie multimodale par un système d'intelligence artificielle sont à l'étude (2, 18). Concernant le traitement, les recherches sont centrées sur l'identification de cibles thérapeutiques qui permettraient de traiter les stades précoces de la RD. Il est également nécessaire de trouver des traitements anti-VEGF à plus longue durée d'action (5).

Conclusion

Le diagnostic de la RD doit être précoce et le dépistage est, dans ce contexte, primordial. Ces dernières années ont été marquées par l'apparition de nouvelles techniques d'imagerie comme l'OCT et l'OCT-A qui entrent dans un cadre d'imagerie multimodale de la RD. La prise en charge initiale reste le contrôle des facteurs de risque tels que l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. La prise en charge thérapeutique a été révolutionnée, surtout pour le traitement de l'OMD et de la RDP, par l'introduction des injections intra-vitréennes d'anti-VEGF qui ont permis, non seulement de stabiliser, mais aussi d'améliorer le score de sévérité et l'acuité visuelle de la RD. La PPR reste d'actualité et il faudra plus d'études avant de la faire passer au second plan dans la RDP. La vitrectomie est, quant à elle, indiquée pour le traitement des complications de la RDP.

Bibliographie

1. Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy : recent advances and unsolved challenges. *World J Diabetes* 2016;**7**:333-41.
2. Kusuuhara S, Fukushima Y, Ogura S, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy : the old and the new. *Diabetes Metab J* 2018;**42**:364-76.
3. Singh RP, Elman MJ, Singh SK, et al. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2019;**33**:107417.
4. Arevalo JF. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013;**4**:290-4.
5. Honasoge A, Nudleman E, Smith M, et al. Emerging insights and inerventions for diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2019;**19**:100.
6. Dulull N, Kwa F, Osman N, et al. Recent advances in the management of diabetic retinopathy. *Drug Discov Today* 2019;**24**:1499-509.
7. Sun JK, Jampol LM. The diabetic retinopathy clinical research network (DRCR.net) and its contributions to the treatment of diabetic retinopathy. *Ophtalmic Res* 2019;**62**:225-30.
8. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS grading of diabetic retinopathy: still the gold standard? *Ophtalmic Res* 2019;**62**:190-5.
9. Ellis MP, Lent-Schochet D, Lo T, et al. Emerging concepts in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2019;**19**:137.
10. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophtalmology* 2003;**110**:1677-82.
11. Bain SC, Klufas MA, Ho A, et al. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control : a review. *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:454-66.
12. Kim EJ, Lin WV, Rodriguez SM, et al. Treatment of diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2019;**19**:68.
13. Zhao Y, Singh RP. The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy. *Drugs Context* 2018;**7**:212532.
14. Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for diabetic macular edema. *Taiwan J Ophtalmol* 2019;**9**:233-42.
15. Berrocal MH, Acaba LA, Acaba A. Surgery for diabetic eye complications. *Curr Diab Rep* 2016;**16**:99.
16. Fenner B, Wong R, Lam W, et al. Advances in retinal imaging and applications in diabetic retinopathy screening : a review. *Ophtalmol Ther* 2018;**7**:333-46.
17. Kalogeropoulos D, Kalogeropoulos C, Stefaniotou M, et al. The role of tele-ophtalmology in diabetic retinopathy screening. *J Optom* 2020; doi : 10.1016/j.optom.2019.12.004.
18. Li Y, Xia X, Paulus YM. Advances in retinal optical imaging. *Photonics* 2018;**5**:pii: 9 do : 10.3390/photonics5020009. Epub 2018 Apr 27.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J-M. Rakic, Service d'Ophtalmologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Jmrakic@ulg.ac.be