

REFERENTIEL SFD/SFO POUR LE DEPISTAGE ET LA SURVEILLANCE DES COMPLICATIONS OCULAIRES DU PATIENT DIABETIQUE 2016

Introduction

Les recommandations de prise en charge de la rétinopathie diabétique (RD) par l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques) datent de 1996. Depuis lors, des avancées importantes ont été faites, tant dans la compréhension des mécanismes pathogéniques, que dans la prise en charge et l'imagerie de la RD et dans le traitement de ses complications, notamment de l'œdème maculaire. Une actualisation de ces recommandations paraît donc indispensable.

Ce nouveau référentiel est établi par un groupe d'experts, représentatifs des différentes professions impliquées dans la prise en charge des complications oculaires du diabète. Il est fondé sur l'analyse de la littérature disponible sur les sujets abordés ainsi que sur un consensus d'experts agréés par la Société Francophone du Diabète (SFD).

Ce référentiel a pour but de servir de guide dans la prise en charge oculaire du patient diabétique mais ne doit pas être considéré comme un cadre rigide, car la prise en charge du patient diabétique nécessite d'être personnalisée.

La RD reste une cause importante de cécité et de malvoyance en France. La déficience visuelle liée à la RD est pourtant en grande partie évitable, à la fois par l'optimisation des facteurs systémiques et par une prise en charge précoce de la RD.

Une coopération entre l'ophtalmologiste, le diabétologue et le médecin généraliste est indispensable pour motiver le patient à accepter une surveillance ophtalmologique régulière. Les principes de cette surveillance et les modalités du traitement sont bien connus et largement acceptés par la communauté médicale, mais malheureusement de très nombreux patients ne bénéficient pas encore du suivi ophtalmologique nécessaire.

Le but de ce référentiel est de contribuer à rationaliser et à généraliser la surveillance ophtalmologique des patients diabétiques.

Méthodologie

Revue de la littérature des principales références bibliographiques sur les sujets abordés (Pubmed 1980-2016) et sur les recommandations internationales de prise en charge des complications oculaires du diabète d'Australie, du Royaume Uni et des Sociétés américaines d'ophtalmologie et de diabétologie (American Academy of Ophthalmology, American Diabetes Association) (1-4).

Gradation de la littérature en fonction de son « niveau de preuve »

D'après les recommandations HAS 2013, la rédaction des recommandations aboutit à un texte de synthèse des connaissances et des pratiques à partir des données de la littérature scientifique et de l'avis d'experts. La démarche consiste à identifier les niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature et à formaliser des recommandations prenant en compte les informations fournies.

Le niveau de preuve scientifique peut être gradé en 3 stades :

Niveau 1 : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées.

Niveau 2 : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes.

Niveau 3 : études cas témoins, séries de cas, recommandations d'experts publiées avec processus de révision externe.

Les recommandations seront gradées en 3 niveaux :

Grade A : recommandation fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve.

Grade B : recommandation fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve.

Grade C : recommandation fondée sur des études de moindre niveau de preuve.

En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord d'experts. L'accord d'experts correspond, en l'absence de données scientifiques disponibles, à l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail.

References

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016, 39 (suppl.1):S72-S80.
2. National Health and Medical Research Council. Management of diabetic retinopathy. Clinical practice guidelines. Canberra. *NHMRC* 2008.
3. The Royal College of Ophthalmologists, The Royal College of Physicians, The Royal College of Nursing. Diabetic retinopathy guidelines. 2012. www.rcophth.ac.uk
4. American Academy of Ophthalmology, Diabetic retinopathy. Preferred practice pattern. San Francisco: AAO. 2014.

PLAN

I. DEFINITION ET DESCRIPTION DES COMPLICATIONS OCULAIRES DU DIABETE

1. Atteintes oculaires directement liées au diabète
 - a. Rétinopathie diabétique (RD) et ses complications
 - b. Cataracte
 - c. Papillopathie diabétique
 - d. Modifications de la réfraction
 - e. Atteinte cornéenne
2. Atteintes oculaires pour laquelle le diabète est considéré comme un facteur de risque connu ou possible
 - a. Glaucome
 - b. Paralysies oculo motrices
 - c. Neuropathie ischémique antérieure aiguë
 - d. Syndrome d'ischémie oculaire
3. Atteintes oculaires sans lien direct avec le diabète ou pouvant masquer une RD
 - a. Rétinopathie hypertensive
 - b. Dégénérescence maculaire liée à l'âge
4. Atteintes oculaires spécifiques
 - a. Syndrome de Wolfram
 - b. Diabète mitochondrial

II. EPIDEMIOLOGIE DE LA RD

1. Prévalence de la cécité et de la malvoyance liées à la RD
2. Prévalence de la RD
3. Prévalence de la RD au moment du diagnostic du diabète de type 2
4. Incidence de la RD
5. Facteurs de risque de la RD
6. La RD, marqueur de risque cardio-vasculaire

III. CLASSIFICATION DE LA RD

1. Classification de la RD
2. Classification de l'œdème maculaire diabétique (OMD)

IV. MÉTHODES ET RYTHME DE SURVEILLANCE DU PATIENT DIABETIQUE

1. Dépistage de la RD
2. Surveillance ophtalmologique de la RD
3. Examens complémentaires
 - a. Photographies du fond d'oeil
 - b. Angiographie
 - c. Tomographie en cohérence optique
 - d. Echographie
4. Circonstances particulières

- a. Puberté, adolescence et jeune adulte
- b. Surveillance ophtalmologique de la RD au cours de la grossesse
- c. Surveillance de la RD après équilibration rapide de la glycémie
- d. RD et traitements hormonaux exogènes

V. TRAITEMENT DE LA RD ET DES AUTRES COMPLICATIONS OCULAIRES DU DIABETE

1. Traitement médical de la RD
 - a. Importance du contrôle glycémique chez les patients atteints de RD
 - b. Importance du contrôle tensionnel chez les patients atteints de RD
 - c. Contrôle lipidique
 - d. Approche multifactorielle : étude Steno
 - e. Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)
 - f. Sevrage tabagique
 - g. Activité physique
 - h. Autres traitements médicaux
2. Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) et de la RD non proliférante (RDNP) sévère
 - a. Traitement par laser : la photocoagulation panrétinienne (PPR)
 - b. Injections intravitréennes d'anti-VEGFs
 - c. Vitrectomie
3. Traitement de la maculopathie diabétique
4. Particularités du traitement de la cataracte chez le patient diabétique
5. Traitement du glaucome
6. Anticoagulants et anti agrégants plaquettaires

VI. EDUCATION THERAPEUTIQUE

Abréviations

Composition du groupe de travail

Coordinatrices

Professeur Pascale Massin, Ophtalmologiste, Professeur des Universités, Centre ophtalmologie Breteuil, Centre Broca, Hôpital Lariboisière, Paris

Docteur Sylvie Feldman-Billard, Endocrinologue-Diabétologue, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Membres du groupe de travail :

Professeur Karine Angioi Duprez, Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, CHU de Nancy, Université de Lorraine, Nancy

Professeur John Conrath, Ophtalmologiste, centre d'ophtalmologie Monticelli-Paradis, Marseille

Professeur Catherine Creuzot Garcher, Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, CHU Dijon, unité INRA Œil, nutrition et signalisation, Dijon

Professeur Marie Noelle Delyfer, Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie du CHU de Bordeaux, université de Bordeaux, ISPED, Inserm, centre INSERM U1219-Épidémiologie-Biostatistique, Bordeaux

Madame Maïté Cressot Guiraud, Infirmière, réseau DIAMIP, Toulouse

Docteur Ghislaine Hochberg, Endocrinologue-Diabétologue libérale, Paris

Professeur Etienne Larger, Endocrinologue-Diabétologue, Service de Diabétologie, CHU Cochin, Paris

Docteur Christine Lemaire, Endocrinologue-Diabétologue, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Béthune

Madame Nathalie Robert, Orthoptiste, Réseau OPHDIAT, Hôpital Lariboisière, Paris

Professeur Bruno Vergès, Endocrinologue-Diabétologue, service de diabétologie, CHU Dijon

† Docteur Raymond Wakim, Médecin Généraliste, Maître de conférences associé des Universités, Université Paris Diderot, Paris

Remerciements au Professeur Alain Bron, Ophtalmologiste, service d'ophtalmologie, CHU Dijon, pour la rédaction du chapitre sur glaucome et diabète.

Déclaration d'intérêts

Karine Angioi Duprez : Novartis, Allergan (consultante)

John Conrath : Allergan, Bayer, Novartis (consultant, participation à des réunions d'experts, conférences sur invitation)

Catherine Creuzot Garcher : Alcon, Allergan, Bausch et Lomb, Bayer, Horus, Novartis, Roche, Théa, Zeiss (consultante, participation à des réunions d'experts, conférences sur invitation)

Marie Noelle Delyfer : laboratoires Allergan, Bayer, Novartis, Théa, Carl Zeiss Meditec (consultante, participation à des réunions d'experts, conférences sur invitation)

Sylvie Feldman-Billard : laboratoires Bayer, Lilly, Johnson and Johnson, Sanofi, Novartis et Novo Nordisk (participation à des réunions d'experts, conférences sur invitation)

Maïté Cressot Guiraud : pas de conflit d'intérêt

Ghislaine Hochberg : Orkyn, Bayer, Novo, Astra Zeneca, Sanofi Aventis, Lifescan (conférencière participation à des réunions d'experts, conférences sur invitation)

Etienne Larger laboratoires Novo-Nordisk, Eli Lilly, MSD, Novartis, Servier : consultant, participation à des réunions d'experts, conférence sur invitation : IMS Health (consultant sans rémunération)

Christine Lemaire : pas de conflit d'intérêt

Pascale Massin : laboratoires Novartis, allergan, Bayer, Alimea, Sanofi Aventis (consultante, participation à des réunions d'experts, conférences sur invitation)

Nathalie Robert : pas de conflit d'intérêt

Bruno Vergès : AstraZeneca/Bristol Myers Squibb, Bayer Pharma, Janssen, MSD, Novartis Pharma, Novo-Nordisk, Novartis, Sanofi, Servier et Sanofi (consultant, participation à des réunions d'experts, conférences sur invitation)

I. DEFINITION ET DESCRIPTION DES COMPLICATIONS OCULAIRES DU DIABETE

1. Atteintes oculaires directement liées au diabète

a. Rétinopathie diabétique (RD) et ses complications

Les signes visibles de la rétinopathie diabétique (RD) sont ceux de la microangiopathie du réseau vasculaire interne de la rétine. Mais, un nombre croissant de données fondamentales et cliniques suggèrent une atteinte neuronale rétinienne survenant avant l'apparition de tout signe de microangiopathie rétinienne (1,2). Sa pathogénie est complexe. Les principaux mécanismes biochimiques impliqués sont l'accumulation de produits avancés de la glycation, l'activation de la protéine kinase C, le stress oxydatif, l'activation du système rénine-angiotensine, l'inflammation et la production de facteurs de croissance notamment le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (3,4).

La RD a pour conséquence deux processus pathologiques : l'hyperperméabilité de la paroi des capillaires rétiens, source d'œdème rétinien, et l'occlusion des capillaires rétiens, responsable d'ischémie rétinienne. Lorsque l'ischémie rétinienne est étendue, une prolifération réactionnelle de néovaisseaux se produit à la surface de la rétine puis dans le vitré. Les phénomènes œdémateux prédominent dans la région centrale de la rétine, la macula, alors que les phénomènes occlusifs affectent surtout la rétine périphérique. Les deux phénomènes peuvent coexister. La RD débute par un stade de RD non proliférante (RDNP) et évolue vers la RD non proliférante sévère (ou préproliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers la RD proliférante (RDP) caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine, sur la papille puis sur la face postérieure du vitré (cf paragraphe III classification RD).

La perte de vision peut résulter de plusieurs mécanismes : œdème maculaire (OM) qui entraîne une baisse progressive de la vision centrale, ischémie maculaire, hémorragie intravitréenne responsable d'une perte brutale et quasi-complète de la vision, décollement de la rétine dû à une contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux, qui entraîne également une baisse profonde de la vision. Enfin, à un stade ultime de l'évolution de la RD, un décollement de rétine complexe et/ou un glaucome néovasculaire peuvent être responsables de cécité définitive.

b. Cataracte

Le diabète est un facteur de risque connu de cataracte. Elle est plus fréquente et survient plus précocement chez le patient diabétique que non diabétique. De nombreuses études ont montré une association entre cataracte et diabète (5-9). Les études transversales et/ou prospectives menées en population générale ont toutes retrouvé une association entre le diabète et la prévalence ainsi que l'incidence des cataractes sous capsulaires postérieures et corticales (8), mais pas avec celle des cataractes nucléaires (9).

Le risque de cataracte augmente également avec la durée du diabète et la sévérité de l'hyperglycémie. Chez les patients diabétiques, une augmentation du taux d'HbA_{1c} a été associée à un risque majoré de cataracte dans les études Beaver Dam (6) et Barbados Eye studies (8). En outre, dans l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), un contrôle glycémique intensif réduisait de 24% la nécessité d'une chirurgie de la cataracte, soit en analyse « épidémiologique », une réduction de 19% pour chaque diminution de 1% du taux d'HbA_{1c} (10). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude ACCORD où une réduction de 11% de chirurgie de la cataracte était observée chez les patients sous contrôle glycémique strict vs conventionnel (11).

Le syndrome métabolique est aussi plus fréquent chez les patients atteints de cataracte (12) ou opérés d'une chirurgie de la cataracte (13). Dans la Blue Mountain Study, le risque d'incidence à 10 ans d'une cataracte corticale était multiplié par 2,01 [IC_{95%} : 1,20-3,36] chez les patients présentant une hyperglycémie modérée à jeun entre 6,0 et 7,0 mmol/l (9).

Actuellement, plus d'un quart des patients opérés de la cataracte sont diabétiques (14) alors qu'ils n'étaient que 15% environ en 2000 (15). Enfin, la cataracte peut être révélatrice d'un diabète. Dans une étude incluant des patients non diabétiques opérés de la cataracte avant l'âge de 65 ans, 9% avaient un taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5% et 34% un taux compris entre 6,0 et 6,4% (16).

Une forme particulière et rare est la cataracte « aigüe » rapidement évolutive. Elle survient dans un contexte d'hyperglycémie majeure où les taux d'HbA_{1c} sont souvent supérieurs à 14%. Elle est observée essentiellement chez le jeune patient diabétique de type 1, se développe rapidement dans les semaines suivant le diagnostic de diabète et peut même révéler le diabète (17, 18). Elle peut avoir un aspect particulier en « flocons de neige » et est exceptionnellement réversible (19, 20).

c. Papillopathie diabétique

La *papillopathie diabétique* est une affection rare qui se manifeste par un œdème papillaire uni ou bilatéral. Elle peut survenir chez les jeunes patients diabétiques de type 1 et être associée à une RD de sévérité variable (21,22). Cet œdème papillaire s'accompagne le plus souvent de signes fonctionnels discrets et son évolution est bénigne vers la guérison dans la plupart des cas sans séquelle fonctionnelle.

Cette affection a aussi été décrite également chez les patients diabétiques de type 2 avec une évolution parfois plus péjorative. Regillo et coll. ont repris en 1995 une série de 19 patients diabétiques qui avaient présenté une papillopathie diabétique entre 1986 et 1992 (23). L'âge moyen de survenue était de 50 ans et 2/3 des patients avaient un diabète de type 2. L'œdème papillaire était hyperhémique et associé à une dilatation des capillaires péri papillaires. L'œdème papillaire, bilatéral dans environ 35% des cas, était associé à un stade de RD variable. Dans la plupart des cas, cet œdème papillaire était associé à un élargissement de la tache aveugle au champ visuel. L'évolution se faisait vers la guérison dans la majorité des cas. Seuls 4 patients ont eu une acuité visuelle finale inférieure à 4/10^{ème}, le plus souvent liée à une atrophie papillaire. Regillo et coll ont observé que l'œil controlatéral, dans les cas d'œdème papillaire unilatéral, présentait souvent une petite papille. Ces caractéristiques cliniques chez les patients diabétiques de type 2 ont été confirmées par Bayraktar (24).

La pathogénie de la papillopathie diabétique n'est pas élucidée. Néanmoins, Hayreh l'apparente à une neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIAA) non artéritique, dont le diabète est un des facteurs de risque (25).

d. Modifications de la réfraction

Des troubles de la vision à type de vision floue sont fréquemment rapportés par les patients diabétiques lors du traitement initial d'un diabète ou lors de la rééquilibration glycémique d'un diabète mal contrôlé. Ils sont dus à des changements de la réfraction, de type hypermétropisation ou myopisation, liés à des modifications de l'index de réfraction du cristallin (26-30). Ceci est dû aux modifications osmotiques de l'humeur aqueuse induites par la baisse glycémique. Ces modifications de la réfraction sont transitoires, avec retour à la réfraction antérieure en quelques jours à semaines. Il n'est donc pas recommandé de prescrire des verres correcteurs pendant ces périodes de variation glycémique majeure. En revanche, des fluctuations glycémiques de faible amplitude ne semblent pas entraîner de modifications de la réfraction (31).

e. Atteinte cornéenne

Les patients diabétiques ont un épithélium cornéen fragile et présentent fréquemment des érosions cornéennes ou des ulcérations. De plus, ces patients peuvent avoir une sensibilité cornéenne diminuée du fait d'une neuropathie périphérique (32). L'ensemble de ces facteurs les expose particulièrement au risque de kératite microbienne. De plus, une étude témoigne d'une prévalence de syndrome sec plus élevé chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques (33).

Les patients diabétiques porteurs de lentilles de contact doivent donc être particulièrement vigilants et avoir une hygiène irréprochable. En cas d'irritation, les lentilles doivent être enlevées et le patient doit consulter un ophtalmologiste.

2. Atteintes oculaires pour laquelle le diabète est considéré comme un facteur de risque connu ou possible

a. Glaucome

Le *glaucome* est une neuropathie optique progressive associée à des modifications de la tête du nerf optique (excavation papillaire progressive) et des altérations du champ visuel. Son principal facteur de risque est l'hypertonie oculaire, même si un certain nombre de patients atteints de glaucome n'ont pas d'augmentation de la pression intra oculaire (PIO).

L'association entre glaucome et diabète demeure très controversée. Les anomalies microvasculaires du diabète pourraient favoriser les anomalies vasculaires rencontrées au niveau du nerf optique dans certains types de glaucome. D'autre part, le diabète de type 2 et les glaucomes étant des maladies liées à l'âge, leur possible association présente un sens théorique (34).

Pour s'en tenir uniquement au glaucome primitif par angle ouvert (GPAO), la forme clinique la plus fréquente des glaucomes dans notre pays, certaines études établissent un lien entre diabète et prévalence du GPAO alors que d'autres ne montrent pas d'association significative. Une méta analyse publiée en 2015 retrouve un risque relatif de 1,48 [IC_{95%} :

1,29-1,71] pour l'association entre diabète et glaucome sous toutes ses formes cliniques (35). Les auteurs reconnaissent cependant une grande hétérogénéité parmi les études. De plus, ce risque relatif est réduit à 1,23 [IC_{95%} : 1,04-1,45] pour l'association plus spécifique entre diabète et GPAO. Dans cette méta analyse, la durée du diabète est identifiée comme facteur de risque de glaucome, celui-ci augmentant de 5% par année de diabète. En pratique clinique, il est raisonnable de conclure que cette association est peu robuste. L'association entre diabète et hypertension oculaire est mieux établie et moins sujette à controverse.

b. Paralyties oculo motrices (POM)

Des *paralyties oculo motrices* (POM) peuvent survenir chez le patient diabétique. Elles sont secondaires à une neuropathie diabétique et peuvent atteindre les troisième, quatrième ou sixième paires crâniennes (36). Elles apparaissent le plus souvent dans un contexte de déséquilibre du diabète (36) mais peuvent aussi être révélatrices d'un diabète (37) justifiant la mesure d'une glycémie devant toute apparition d'une POM.

En effet, le diabète est la cause de 25 à 30% des POM apparaissant chez des sujets de plus de 45 ans. Dans une étude rétrospective, 23,7% des patients présentant une POM isolée de la sixième paire crânienne étaient diabétiques *vs* 5,3% des contrôles (OR : 5,59 [IC_{95%} : 1,79-17,4]) (38). La POM se manifeste par une diplopie binoculaire sans anomalie pupillaire. Elle est habituellement réversible en 3 mois environ mais les récurrences sont possibles. L'association d'anomalies pupillaires ou d'autres troubles neurologiques doit faire rechercher une cause compressive et un bilan neuro radiologique doit être réalisé, le diabète restant un diagnostic d'élimination (39).

c. Neuropathie ischémique antérieure aigüe (NOIAA)

Il s'agit d'une atteinte ischémique de la tête du nerf optique (40). Dans sa forme non artéritique (c'est à dire non due à une maladie de Horton), elle est liée à l'artérioloscélrose, par occlusion d'une artère ciliaire postérieure.

Une méta analyse récente regroupant 2096 patients issus de 12 études cas contrôles a montré que le diabète augmente le risque de NOIAA (OR : 1,64 [IC_{95%} : 1,17-2,30]) (41). En outre, un diabète serait retrouvé chez 25% des patients présentant une NOIAA (42). La NOIAA non artéritique serait favorisée par un facteur anatomique de prédisposition : une papille « à risque » de petite taille et pleine, souvent constatée dans l'œil controlatéral (43).

La NOIAA se manifeste par une baisse visuelle non douloureuse unilatérale, souvent constatée le matin au réveil et un œdème papillaire à l'examen du fond d'œil. Le champ visuel objective un déficit fasciculaire à limite horizontale, rattaché à la tache aveugle (42). L'évolution se fait vers la résolution de l'œdème papillaire et l'atrophie de la papille, sans récupération visuelle. Il n'y a aucun traitement efficace de la NOIAA non artéritique, sinon le traitement des facteurs de risque vasculaire pour éviter une bilatéralisation et un traitement par aspirine au long cours est habituellement prescrit (44).

d. Syndrome d'ischémie oculaire (SIO)

Le *syndrome d'ischémie oculaire* (SIO) est secondaire à une hypoperfusion chronique du globe oculaire, due à une occlusion ou une sténose serrée de la carotide interne ou de l'artère ophthalmique ipsilatérale. Il entraîne une baisse d'acuité visuelle souvent majeure et conduit à

un glaucome néovasculaire à l'origine de douleurs oculaires qui peuvent être sévères et révélatrices (45). Le diabète est fréquemment présent en cas de SIO et a été retrouvé dans une série de patients présentant un SIO chez 56% d'entre eux (46). L'aspect de la rétine peut être assez similaire à celui d'une RD, qu'il peut aggraver. Le traitement de la rétinopathie repose sur le laser et éventuellement les injections d'anti VEGFs, celui de l'obstruction carotidienne est l'endartériectomie (47,48). Si ce traitement semble réduire le risque d'AVC chez les patients porteurs de sténose carotidienne, son effet sur le pronostic visuel reste discuté (49).

3. Atteintes oculaires sans lien direct avec le diabète ou pouvant masquer une RD

a. Rétinopathie hypertensive

L'hypertension artérielle (HTA) est deux fois plus fréquente chez les patients diabétiques de type 2 que dans la population générale : 40 % des patients diabétiques de type 2 sont hypertendus à l'âge de 45 ans et 60% après 75 ans (50). Il est fréquent d'observer des signes d'artérioloscлерose chez ces patients : rétrécissement artériolaire localisé, signe du croisement, etc...

Enfin, l'expérience clinique suggère une plus grande susceptibilité des patients diabétiques à l'HTA, des signes de rétinopathie hypertensive surajoutés à la RD apparaissant pour des chiffres d'HTA modérés (51). Ce phénomène est fréquent chez les patients diabétiques de type 2.

Les signes de la rétinopathie hypertensive peuvent être difficiles à reconnaître car ils sont intriqués avec ceux de la RD. Néanmoins, la présence de nombreuses hémorragies rétinienne en « flammèches » et de nodules cotonneux péripapillaires, une ischémie localisée à la rétine péripapillaire, associées à un œdème maculaire diffus et à une exsudation, doivent faire évoquer la possibilité d'une rétinopathie hypertensive associée.

Il est urgent d'équilibrer la pression artérielle avant d'envisager tout traitement par laser de l'œdème maculaire. Le déséquilibre tensionnel, s'il n'est pas évident, doit être recherché par des mesures répétées, voire par un enregistrement ambulatoire sur 24h de la pression artérielle. Dans la majorité des cas, la baisse pressionnelle permet une diminution de l'œdème maculaire et une amélioration de l'acuité visuelle.

En cas de RD non proliférante sévère ou proliférante, le traitement par laser des territoires rétinien ischémiques sera au mieux entrepris lorsque l'œdème maculaire aura au moins en partie régressé.

b. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

Les études en population générale ne montrent pas de risque accru de DMLA chez les patients diabétiques. Il existe néanmoins des similitudes cliniques entre les deux affections (52,53). Les hémorragies rétinienne et exsudats, qui peuvent survenir en cas de DMLA compliquée de néovascularisation choroïdienne, ne doivent pas être pris pour une maculopathie diabétique. Enfin, il faut être vigilant lors du traitement par laser dans la région maculaire lorsqu'il existe de nombreux drusen.

4. Atteintes oculaires spécifiques

a. Syndrome de Wolfram

Le syndrome de Wolfram, aussi connu comme DIDMOAD (Diabetes Insipidus - Diabetes Mellitus - Optic Atrophy – Deafness), est caractérisé par un diabète sucré de type 1, un diabète insipide, une surdité neurosensorielle, une atrophie optique bilatérale et des signes neurologiques (54,55). La prévalence est estimée à 1/700 000. La maladie débute dans la première décennie de vie par un diabète sucré de type 1 (91% des cas), une atrophie optique bilatérale (87% des cas). Les patients présentent une baisse progressive d'acuité visuelle et une perte de la vision des couleurs allant jusqu'à la cécité. Deux gènes en cause ont été identifiés : *WFS1* (4p16.1), codant pour la Wolframine, une protéine localisée dans le réticulum endoplasmique et le gène *CISD2* (4q24), localisé dans le réticulum endoplasmique et la mitochondrie (56,57).

b. Diabète mitochondrial

Le MIDD (Maternally inherited diabetes and deafness) est un diabète de transmission maternelle avec surdité (58,59). Dans sa forme la plus fréquente, il est lié à une mutation ponctuelle par substitution A->G en position 3243 de l'ADN mitochondrial (ADNmt), codant l'ARN de transfert de la leucine ARNt^{Leu(UUR)}. La fréquence du diabète mitochondrial par mutation 3243 est variable selon les populations étudiées. Sa prévalence semble néanmoins plus élevée chez les patients diabétiques d'Asie, surtout japonais (0,9 à 5,9%) que chez les patients diabétiques caucasiens (0,13 à 0,42%) (58-60).

Le MIDD est caractérisé par l'association d'un diabète de transmission maternelle, d'une surdité présente dans 90% des cas et d'une dystrophie maculaire, présente en France dans 86% des cas (61-63). Il s'agit d'une anomalie maculaire non spécifique, caractérisée par la présence de dépôts pigmentés sous-rétiniens, disposés en réseau dans la région maculaire et autour de la papille, associés à des altérations atrophiques de l'épithélium pigmentaire au niveau du pôle postérieur. L'acuité visuelle est le plus souvent normale. Mais dans certains cas plus sévères, cette dystrophie peut évoluer vers une atrophie maculaire et une perte de la vue. Chez les patients atteints de MIDD, la RD serait moins fréquente en présence de dystrophie maculaire que chez les patients diabétiques présentant un diabète de type 2 classique (64).

A retenir pour la pratique

- La rétinopathie diabétique (RD) est une atteinte du complexe neuro vasculaire de la rétine. C'est une microangiopathie rétinienne, précédée d'une atteinte neuronale rétinienne. Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle. Elle peut entraîner une perte de la vue par plusieurs mécanismes : hémorragie du vitré, décollement de rétine, œdème maculaire, ischémie maculaire, glaucome néovasculaire.
- La cataracte est plus fréquente et survient plus précocement chez le patient diabétique que non diabétique. La cataracte « métabolique » aigüe est exceptionnelle.
- Le diabète augmente le risque de glaucome chronique à angle ouvert (GCAO) de façon modérée. Un dépistage du glaucome doit être réalisé chez les patients

diabétiques comme dans la population générale avec une vigilance particulière en cas d'antécédents familiaux de GCAO.

- Des paralysies oculo motrices, secondaires à une mononévrite diabétique, peuvent survenir chez le patient diabétique. Elles ne s'accompagnent pas d'anomalies pupillaires et sont habituellement réversibles en 3 mois.
 - La papillopathie diabétique est une affection rare qui se manifeste par un œdème papillaire uni ou bilatéral. Elle peut survenir chez les jeunes patients diabétiques de type 1 et être associée à une RD de sévérité variable. Son évolution est bénigne vers la guérison dans la plupart des cas sans séquelle fonctionnelle. Cette affection a aussi été décrite chez les patients diabétiques de type 2 avec une évolution parfois plus péjorative.
- Le diabète est un des facteurs de risque de pathologies vasculaires oculaires, telles que les neuropathies ischémiques antérieures aiguës ou l'ischémie rétinienne chronique.
- Une rétinopathie hypertensive peut être associée et aggraver une RD.
- Il n'y a pas de risque accru de DMLA chez les patients diabétiques.
- La cornée du patient diabétique est souvent le siège d'anomalies, parfois combinées (fragilité endothéliale, insensibilité cornéenne, syndrome sec), favorisant le risque de kératite microbienne. Les patients diabétiques porteurs de lentilles de contact doivent être avertis de ce risque et particulièrement vigilants (accord d'experts).
- Des troubles de la réfraction peuvent survenir lors de grandes variations glycémiques et sont habituellement réversibles. La prescription de verres correcteurs n'est pas recommandée pendant cette période (accord d'experts).
- Il existe des atteintes oculaires spécifiques de certains diabètes. Ainsi l'existence d'une dystrophie maculaire bilatérale doit orienter vers le diagnostic de diabète mitochondrial (MIDD), d'autant qu'il existe des antécédents maternels de diabète et de surdité.

REFERENCES

1. Gray EJ, Gardner TW. Retinal Failure in Diabetes: a Feature of Retinal Sensory Neuropathy. *Curr Diab Rep.* 2015 Dec;15(12):107.
2. Antonetti DA, Klein R and Gardner TW. Diabetic retinopathy *N Engl J Med* 2012;366:1227-39
3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy *Lancet* 2010;376:124-36
4. Cohen SR, Gardner TW. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:137-46.
5. Rowe NG, Mitchell PG, Cumming RG, Wans JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2000 Jun;7(2):103-14.
6. Klein BE, Klein R, Lee KE. Diabetes, cardiovascular disease, selected cardiovascular disease risk factors, and the 5-year incidence of age-related cataract and progression of lens opacities: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol.* 1998 Dec;126:782-90.
7. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, L ger CL, Michel F, Papoz L. Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies Oculaires Liées   l'Age.* *Am J Epidemiol.* 2000 Mar 1;151(5):497-504.

8. Hennis A, Wu SY, Nemesure B, Leske MC; Barbados Eye Studies Group. Risk factors for incident cortical and posterior subcapsular lens opacities in the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2004;122:525-530
9. Tan JS, Wang JJ, Mitchell P. Influence of diabetes and cardiovascular disease on the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:317-327
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
11. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-430.
12. Paunsknis A, Bojarskiene F, Cimbalas A, Cerniauskiene LR, Luksiene DI, Tamosiunas A. Relation between cataract and metabolic syndrome and its components. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:605-614
13. Linblad BE, Håkansson N, Philipson B, Wolk A. Metabolic syndrome components in relation to risk of cataract extraction: a prospective cohort study of women. *Ophthalmology* 2008;115:1687-1692
14. Thilen SR et al Preoperative consultations for medicare patients undergoing cataract surgery *JAMA Intern Med* 2014;174:380-8
15. Schein OD et al The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. *N Eng J Med* 2000;342:168-75.
16. Feldman-Billard S, Sedira N, Boelle PY, Poisson F, Héron E. High prevalence of undiagnosed diabetes and high risk for diabetes using HbA1c criteria in middle-aged patients undergoing cataract surgery *Diabetes Metab.* 2013;39:271-5.
17. Geloneck MM. Ocular Complications in Children with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology* 2015;122,2457–2464
18. Datta V, Swift PG, Woodruff GH, Harris RF. Metabolic cataracts in newly diagnosed diabetes. *Arch Dis Child.* 1997 Feb;76(2):118-20
19. Brown CA, Burman D. Transient cataracts in a diabetic child with hyperosmolar coma. *Br J Ophthalmol.* 1973 Jun;57(6):429-33.
20. Sharma P, Vasavada AR. Acute transient bilateral diabetic posterior subcapsular cataracts. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:789-94
21. Appen RE, Chandra SR, Klein R, Myers FL. Diabetic papillopathy. *Am J Ophthalmol.* 1980 Aug;90(2):203-9.
22. Lubow M, Makley TA Jr. Pseudopapilledema of juvenile diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol.* 1971;85:417-422.
23. Regillo CD, Brown GC, Savino PJ, Byrnes GA, Benson WE, Tasman WS, Sergott RC. Diabetic papillopathy. Patient characteristics and fundus findings. *Arch Ophthalmol* 1995 ;113; (7):889-95.
24. Bayraktar Z, Alacali N, Bayraktar S. Diabetic papillopathy in type II diabetic patients. *Retina* 2002;22(6):752-8.
25. Hayreh SS. Diabetic papillopathy and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 2002, 47,600-602
26. Furushima M, Imaizumi M, Nakatsuka K. Changes in refraction caused by induction of acute hyperglycemia in healthy volunteers. *Jpn J Ophthalmol* 1999, 43: 398–403.
27. Giusti C. Transient hyperopic refractive changes in newly diagnosed juvenile diabetes. *Swiss Med Wkly* 2003, 133: 200–205.
28. Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, Hommura S. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br J Ophthalmol* 2000, 84: 1097–1102.
29. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, et al. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea* 2005, 24: 531–537.
30. Saito Y, Ohmi G, Kinoshita S, Nakamura Y, Ogawa K, et al. (1993) Transient hyperopia with lens swelling at initial therapy in diabetes. *Br J Ophthalmol* 77: 145–148.
31. Huntjens B, Charman WN, Workman H, et al. Short-term stability in refractive status despite large fluctuations in glucose levels in diabetes mellitus type 1 and 2. *PLoS One.* 2012;7(12):e52947.

32. Tavakoli M, et al: Corneal sensitivity is reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1895-1897.
33. Kaiserman IN, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498-503.
34. European Glaucoma Society Guidelines, 4^{ème} édition, 2014, Savona, Italie.
35. Di Zhao MHS et al. Diabetes, fasting glucose and the risk of glaucoma. A meta analysis. *Ophthalmology* 2015 ;122 :72-78
36. Greco D, Gambina F, Maggio F. Ophthalmoplegia in diabetes mellitus: a retrospective study. *Acta Diabetol.* 2009;46:23-26
37. Krol CG Diplopia as the presenting symptom of type 1 diabetes *Diabetes Care* 2014 ;37:e45-46.
38. Patel SV, Holmes JM, Hodge DO, Burke JP. Diabetes and Hypertension in Isolated Sixth Nerve Palsy A Population-Based Study *Ophthalmology* 2005;112:760-763
39. Tamhankar MA, Biousse V, Ying GS, et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology.* 2013;120:2264-9.
40. Biousse V, Newman NJ. Ischemic Optic Neuropathies. *N Eng J Med* 2015 ;372:2428-36.
41. Chen T, Song D, Shan G, et al. The association between diabetes mellitus and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Sep 30;8(9):e76653.
42. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(11):1366-74.
43. Doro S, Lessell S. Cup-disc ratio and ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol,* 1985;103:1143-1144
44. Kupersmith MJ, Frohman L, Sanderson M, Jacobs J, Hirschfeld J, Ku C, Warren FA. Aspirin reduces the incidence of second eye NAION: a retrospective study. *J Neuroophthalmol.* 1997 Dec;17(4):250-3.
45. Chen CS, Miller NR. Ocular ischemic syndrome: review of clinical presentations, etiology, investigation, and management. *Compr Ophthalmol Update* 2007;8:17-28
46. Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE, Menduke H. The ocular ischemic syndrome II. Mortality and systemic morbidity. *Int Ophthalmol* 1989;13:187—191
47. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1991;325: 445–453.
48. Kawaguchi S, et al: Effect of carotid artery stenting on ocular circulation and chronic ocular ischemic syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:402– 408.
49. Hazina R, Yassine J. Daoudb YJ, Khanc F. Ocular ischemic syndrome: recent trends in medical management. *Curr Opin Ophthalmol* 20:430–433
50. Hypertension in Diabetes Study group. HDS. I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309-317.
51. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983; 90: 1301-1317.
52. Maltzman BA, Mulvihill MN, Greenbaum A: Senile macular degeneration and risk factors: a case-control study. *Ann Ophthalmol* 1979;11:1197–1201.
53. Voutilainen-Kaunisto RM, et al: Age-related macular degeneration in newly diagnosed type 2 diabetic patients and control subjects: a 10-year follow-up on evolution, risk factors, and prognostic significance. *Diabetes Care* 2000;23:1672–1678.
54. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995; 346: 1458–1463.
55. Ganie MA, Bhat D. Current developments in Wolfram syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 Jan;22:3-10.
56. Rigoli L, Lombardo F, Di Bella C. Wolfram syndrome and WFS1 gene. *Clin Genet.* 2011 Feb;79(2):103-17.

57. Mozzillo E, Delvecchio M, Carella M, et al. A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2. *BMC Med Genet.* 2014;15:88.
58. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001 May 1;134(9 Pt 1):721-8.
59. Suzuki S, Oka Y, Kadowaki H, et al. Clinical features of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243 (A-G) mutation in Japanese: maternal inheritance and complications. *Diab Res Clin Pract* 2003; 59: 207-17
60. Suzuki Y, Iizuka T, Kobayashi T, et al. Diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) mutation: insulin secretion and sensitivity. *Metabolism.* 1997;46:1019-23.
61. Massin P, Guillausseau PJ, Vialettes B, et al. Macular pattern dystrophy associated with a mutation of mitochondrial DNA. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 247-8
62. Massin P, Virally-Monod M, Vialettes B, et al. Prevalence of macular pattern dystrophy in maternally inherited diabetes and deafness. *Ophthalmology* 1999; 106: 1821-7
63. Smith PR, Bain SC, Good PA, et al. Pigmentary retinal dystrophy and the syndrome of maternally inherited diabetes and deafness caused by the mitochondrial DNA 3243 tRNA(Leu) A to G mutation. *Ophthalmology* 1999; 106: 1101-8
64. Massin P, Dubois-Laforgue D, Meas T, et al; GEDIAM (Mitochondrial Diabetes French Study Group). Retinal and renal complications in patients with a mutation of mitochondrial DNA at position 3,243 (maternally inherited diabetes and deafness). A case-control study. *Diabetologia.* 2008 Sep;51(9):1664-70.

II. EPIDEMIOLOGIE DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

1. Prévalence de la cécité et de la malvoyance liées à la RD

La RD peut mener à la cécité et à la malvoyance. Peu de données sont disponibles en France sur l'incidence et la prévalence de la malvoyance et de la cécité liées au diabète. D'après l'OMS en 2002, la RD serait responsable de 4,8% des cas de déficience visuelle dans le monde (1). En Europe de l'Ouest, le diabète est la cinquième cause de cécité et de malvoyance, après la DMLA, les anomalies de la réfraction non corrigées, le glaucome et la cataracte non opérée (2).

2. Prévalence de la RD

La prévalence de la RD chez les patients diabétiques varie de 25 à 44% selon les études (*tableau 1*) (3-11). Les différences de prévalence entre les études sont dues d'une part à la méthode employée pour diagnostiquer la RD (l'ophtalmoscopie étant moins sensible que la méthode de référence qui est la photographie des 7 champs du fond d'œil) et d'autre part à certaines différences liées au type de diabète étudié et à la date du diagnostic du diabète, notamment chez les patients diabétiques de type 2. Ainsi, les prévalences les plus faibles sont observées dans les études de dépistage systématique du diabète chez des sujets asymptomatiques (3-5).

Le National Eye Institute aux USA a regroupé les données de 8 études épidémiologiques menées en population générale entre les années 1980 et 2000, utilisant la photographie du fond d'œil pour détecter la RD. Cette étude a retrouvé une prévalence de RD égale à 40%, avec une prévalence des formes sévères de RD menaçant la vision (RDP et OMD) de 8,2% (12).

Delcourt et coll, ont repris les 8 études de population sur la prévalence de la RD, menées dans les pays occidentaux au cours des 20 dernières années, la RD étant diagnostiquée à partir de photographies du fond d'œil (13). Les résultats de ces études sont concordants et Delcourt conclut à une prévalence actuelle de la RD de 28,7%, de la RDP de 2,6% et de l'OMD de 4,8%. Les principaux facteurs de risque de survenue d'une RD sont la durée du diabète, le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension artérielle. Les autres facteurs de risque identifiés sont les dyslipidémies, la grossesse et l'insuffisance rénale.

Dans une méta analyse de 35 études épidémiologiques menées entre 1980 et 2002 et ayant inclus 22 896 individus diabétiques, la prévalence de la RD était de 34,6% [IC_{95%} : 34,5-34,8], celle de la RDP de 6,96% [IC_{95%} : 6,87-7,04], de l'OMD de 6,81% [IC_{95%} : 6,74-7,09], et de formes de RD menaçant la vision de 10,2% [IC_{95%} : 10,1-10,3] (14). Par extrapolation au niveau mondial, on peut estimer que 93 millions de personnes diabétiques sont atteints d'une RD, 17 millions d'une RDP, 21 millions d'un OMD et 28 millions d'une RD menaçant la vision. Cette étude retrouve, comme principaux déterminants de la RD, la durée du diabète, le déséquilibre glycémique et l'HTA et montre une prévalence plus élevée de RD et de ses complications chez les patients diabétiques de type 1 par rapport à ceux de type 2. En outre, la prévalence de la RD était réduite de moitié chez les patients inclus dans les études récentes comparés à ceux inclus dans les études avant l'an 2000 (respectivement 49,6% vs 24,8%) (14).

Enfin, d'après les données les plus récentes, Delcourt et coll ont estimé que l'intensification de la prise en charge des facteurs de risque systémiques a permis de réduire significativement la prévalence et l'incidence de l'OMD dans les pays industrialisés et ont évalué la prévalence de l'OMD cliniquement significatif, c'est à dire menaçant la vision, à 3% (15).

Table 1. Prévalence de la RD dans les études les plus récentes

Etude	Nombre de patients Type de diabète	Age moyen (min-max ou ± ET)	Durée moyenne du diabète (min-max ou ± ET)	Prévalence de la RD			
				Toute RD	RDP	OM	STED
Beaver Dam Eye Study 1992⁵	445 Type 2	NC (≥ 43 ans)	NC	36,8 %	1,8 %	3,0	
EDRS, Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme 2002⁶	775 Type 1 & 2	72,1 (15-100)	13,0 (1-79)	24,2 %	2,8 %	6,1 %	
Blue Mountains Study 1998⁷	256 Type 1 & 2	NC (≥ 49 ans)	Découverte diabète	32,4 % 15,4 %	1,6 %	4,3 %	
VIP, Visual Impairment Project 2000⁸	234 Type 1 & 2	64,2 (45-91)	14,6 (0-44)	29,1 %	4,2 %	5,6 %	
Arhus County 2004⁹	378 Type 2	65 ± 12	9 ± 8	31,5 %	2,9 %	5,3 %	
Aus Diab, Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study 2003¹⁰	333	65 ± 11	7 (0-15)	21,9 %	2,1 %	3,3 %	
MESA, Multi Ethnic Study of Atherosclerosis 2006¹¹	153 (Caucasiens) Type 1 & 2	64,3 ± 9,5	8,5 ± 8	24,8 %	2,6 %	2,7 %	
Younis 2002 ⁴	831 Type 1 7321 Type 2	33,4 (25,2-43,7) 64,9 (57,3-72,2)	12,8 (5,8-18,5) 3,2 (1,7-7,8)	45,7 % 25,3 %	3,7 % 0,5 %		16,6 % 6,0 %
Kempen 2004 ¹² 8 études menées entre 1980 et 2000				40 %			8,2 %
Delcourt 2009 ¹³ 8 études entre 1980 et 2002				28,7 %	2,6 %	4,8 %	
Yau 2012 ¹⁴ 35 études entre 1980 et 2002				34,6 %	6,96	6,81 %	10,2 %

3. Prévalence de la RD au moment du diagnostic du diabète de type 2

Il est important de noter que la RD peut être présente au moment du diagnostic du diabète, principalement chez les patients diabétiques de type 2. Ainsi, dans l'étude UKPDS, chez les 2 964 patients ayant un diabète de type 2 de découverte récente, une RD, définie par la présence d'au moins un micro anévrysme dans un œil, était présente chez 39% des hommes et 35% des femmes. Une RD plus sévère (définie par la présence de nodules cotonneux et/ou d'AMIRs), était présente chez 8% des hommes et 4% des femmes (3). Dans la Beaver Dam Study, la prévalence de la RD était de 10,2% chez les 50 patients dont le diabète venait d'être découvert (5). Deux autres études plus récentes menées chez des patients dont le diabète venait d'être diagnostiqué ont trouvé des prévalences de RD respectives de 7,6% et 6,8% (16,17).

4. Incidence de la RD

Dans les études les plus récentes portant sur l'incidence de la RD, les taux d'incidence de la RD sont 50% plus faibles que ceux décrits dans l'étude historique menée dans le Wisconsin (8,18-21) (*tableau 2*). Ainsi, l'incidence de la RD a été évaluée dans 2 études réalisées en population générale. L'incidence cumulée à 5 ans de la RD retrouvée dans ces études était de 11% [IC_{95%} : 3,8-18,1] et de 22,2% [IC_{95%} : 14,1-32,2] dans la Melbourne VIP (8) et Blue Mountains Eye Study (19) respectivement. Dans l'étude UKPDS, 1919 patients dont le diabète de type 2 venaient d'être découverts, ont été suivis pendant 6 ans : l'incidence cumulée à 6 ans de la RD était de 41% (18). Dans la Liverpool Diabetic Eye Study, qui a suivi une large cohorte de patients diabétiques dans le cadre d'un programme de dépistage systématique, l'incidence cumulée à 5 ans des formes sévères de RD menaçant la vision chez des patients sans RD initiale était de 3,9%, tant chez les patients diabétiques de type 1 que de type 2 (*tableau 2*). On note dans cette étude que l'incidence à 5 ans de l'OMD cliniquement significatif croît avec la sévérité initiale de la RD, passant de 3,2% en l'absence de RD initiale, à près de 50% en cas de RDNP sévère initiale (22,23). Enfin, Delcourt et coll estiment, d'après les études les plus récentes, l'incidence annuelle de la RD comprise entre 2 et 6% (13). Enfin, Medeiros et coll ont rapporté, chez une cohorte de patients diabétiques portugais de type 2 suivis entre 2009 et 2014, une incidence annuelle de RD égale à 4,60% [IC_{95%} : 3,96-4,76] durant la première année, diminuant à 3,87% [IC_{95%} : 2,57-5,78] lors de la cinquième année (24).

En ce qui concerne la progression de la RD, les taux de progression sont variables selon les études. Si l'on se réfère aux groupes contrôles des études d'intervention récentes, ayant évalué différents médicaments (étude DIRECT : candesartan et étude PKC-DRS : inhibiteurs de l'isoforme β de la protéine kinase C : ruboxistaurine (25-27)), le taux de progression de la RD a été évalué sur des photographies stéréoscopiques du fond d'œil selon la méthode de l'ETDRS. Le critère de progression habituellement utilisé était une progression de 3 stades dans les 2 yeux ou de 2 stades dans un seul œil, selon l'échelle de l'ETDRS. La progression a été de 36,5% en 3 ans dans l'étude PKC-DRS et de 13 et 19% à 4,7 ans dans l'étude DIRECT pour les diabétiques de type 1 et 2 respectivement. La plus faible progression dans l'étude DIRECT s'explique par une durée du diabète plus courte et l'absence d'HTA à l'inclusion.

En 2009, Wong et coll ont revu différentes études sur la progression de la RD. Les auteurs ont conclu à une nette réduction du taux de progression de la RD vers la RDP ou la perte de la vue dans les études les plus récentes, probablement en raison d'un diagnostic plus précoce et d'une prise en charge plus intensive du diabète, de l'HTA et des dyslipidémies (28). Enfin, dans l'étude portugaise, chez les participants présentant une RDNP minime initialement, le taux de progression annuel vers une RDNP modérée ou plus sévère était de 1,18% [IC_{95%} : 0.96-1.33] (24).

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

Etude (ref)	Type d'étude Pays, période	No. de patients Type de diabète	Incidence de la RD
Visual Impairment Project [8]	Etude de population Australie 1992-1994	121 Type 1 & 2	Incidence cumulée (5 ans) : Toute RD : 11% (95% CI: 3,8-18,1) RD Proliférante : 2.9% (95% CI: 0-6.4) Oedème maculaire : 8% (95% CI: 2.7-13.3%),
Blue Mountains Study [19]	Etude de population Australie 1992-1994	150 Type 1 & 2	Incidence cumulée (5 ans) : Toute RD: 22,2% (95% CI: 14.1-32,2)
Liverpool Diabetic Eye Study [22]	Dépistage systématique Royaume Uni 1991-1999	501 Type 1	Incidence cumulée (5 ans) : Toute RD : 36,8% (95% CI: 29,6-44,1) RD menaçant la vision : 3,9% (95% CI: 1,4-5,4) Oedème maculaire severe : 3,2% (95% CI: 1,0-5,4)
[23]		3743 Type 2	Incidence cumulée (5 ans) : Toute RD : 30,5% (95% CI: 28,2-32,8) RD menaçant la vision : 3,9% (95% CI: 2,8-5,0) Oedème maculaire severe : 3,2% (95% CI: 2,2-4,2)
UKPDS [18]	Etude longitudinale En milieu hospitalier 1994-2000	1919 Type 2 de découverte récente	Incidence cumulée (6 ans) : Toute RD : 41%
RETINODIAB study [24]	Etude longitudinale en population 2009-2014	30641 Type 2	Incidence annuelle de RD : 4.60% [IC _{95%} : 3,96-4,76] la première année, 3,87% [IC _{95%} : 2,57-5,78] lors de la cinquième année
DIRECT-Prevent 1 [25]	Etude randomisée multicentrique avec le candesartan Internationale 2001-2008	1421 (placebo, 710) Type 1 Patients normotensifs Traités par insuline	Incidence cumulée (4,7 ans) dans le groupe placebo 31%

Table 2 : Incidence de la RD

5. Facteurs de risque de la RD (tableau 3)

Le principal facteur de risque de RD identifié non modifiable est la durée du diabète et les deux principaux facteurs modifiables sont le contrôle glycémique et le contrôle tensionnel. En effet, l'hyperglycémie chronique (29) et l'hypertension artérielle (30) sont associées à une augmentation du risque de RD. Les études d'intervention du DCCT et de l'UKPDS ont clairement démontré le rôle bénéfique d'un bon équilibre de la glycémie sur l'incidence et la progression de la RD (31-33). L'existence d'une néphropathie (présence d'une protéinurie) (34) ainsi qu'une augmentation du taux des lipides sériques seraient aussi associés à une augmentation du risque de RD et/ou d'OMD (34,35). Enfin, la prévalence de la RD est plus élevée chez les Noirs afro-américains et les Hispaniques que chez les Caucasiens ou les Chinois (14,36).

Les facteurs de risque majeurs de l'OMD sont le type et la durée d'évolution du diabète, la qualité du contrôle glycémique et de l'hypertension artérielle ainsi que la sévérité de la RD. Klein et coll ont calculé qu'une diminution d'1% du taux d'HbA_{1c} sur 4 ans pourrait réduire de 25% l'incidence à 10 ans de l'OMD chez les diabétiques à début précoce (37). Le risque d'OMD est multiplié par plus de 4 après 20 ans de diabète comparé à une durée inférieure à 10 ans ainsi que pour des taux d'HbA_{1c} supérieurs à 9 % vs. ≤ 7 % (14). Il est aussi multiplié par 2 chez les diabétiques hypertendus (14). Les études d'intervention, le DCCT et l'UKPDS, ont clairement montré que l'équilibration de ces facteurs systémiques permet de réduire la progression de la RD et l'incidence de l'OMD, sachant que ces deux facteurs sont corrélés (31-33). La dyslipidémie (notamment une élévation du cholestérol plasmatique) est également associée à une augmentation du risque d'OMD, dans des proportions plus modestes (multiplication par 1,5 environ) (14).

De nombreux autres facteurs de risque généraux ont été étudiés, tels que la néphropathie, l'anémie, les apnées du sommeil, les glitazones et la grossesse. Ces facteurs de risque restent discutés car les résultats des études les ayant analysés sont parfois discordants (38). Un autre facteur de risque de survenue ou d'aggravation d'un OMD est la chirurgie oculaire, notamment de la cataracte (39).

Tableau 3 : Facteurs de risque de la RD (d'après 14)

35 études de population menées à l'échelon mondial (23 000 patients diabétiques)	Prévalence standardisée sur l'âge	RD	RD proliférante	OMD (Œdème maculaire)
Sexe	Hommes	36%	7,5%	7,4%
	Femmes	34%	7,0%	7,5%
Type diabète	Type 1	77%	32%	14%
	Type 2	25%	3%	6%
Durée du diabète	< 10 ans	21%	1%	3%
	10-20 ans	54%	9%	13%
	>20 ans	76%	32%	20%
HbA1c	< 7%	18%	3%	4%
	7-8%	33%	7%	6%
	8-9%	43%	10%	8%
	>9%	51%	11%	13%
Hypertension artérielle	Normotendu	31%	4%	6%
	Hypertendu	40%	12%	11%
Cholestérol total	<4mmol/l	32%	5,1%	4,6%
	≥4.0 mmol/l	31%	5,7%	6,8%
Période de l'étude	<2000	50%	10,6%	9,3%
	>2000	25%	3,5%	5,5%

6. La RD, marqueur de risque cardio-vasculaire

La présence d'une RD est un marqueur du risque cardiovasculaire (CV) et de mortalité. Kramer et coll, dans une méta analyse regroupant une vingtaine d'études et 19234 patients, ont montré que, chez les patients diabétiques de type 2, la présence d'une RD augmente le risque de mortalité de toute cause et/ou d'événements CV par 2,34 [IC_{95%} :1,96-2,80] par rapport à des patients diabétiques sans RD (40). Chez les patients diabétiques de type 1 (n = 4438), l'odd ratio correspondant est de 4,10 [IC_{95%} :1,50-11,18]. Ces associations persistent après ajustement pour les autres facteurs de risque CV. Dans l'étude de Juutilainen, la sévérité de la RD influence le risque de mortalité CV (diabète de type 2) (41). Dans l'étude ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), la présence d'une RD chez les patients diabétiques a été retrouvée comme un facteur de risque indépendant de maladie coronarienne et d'accident vasculaire ischémique (42,43). Trois autres études récentes soulignent aussi l'augmentation du risque CV chez les patients diabétiques. L'étude ACCORD a montré une relation entre la sévérité de la RD et le risque d'évènements CV sévères chez les patients diabétiques de type 2 (44). Plus la RD était sévère à l'inclusion, plus le risque CV était élevé. Dans l'étude MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) ayant inclus des patients sans antécédents CV connus, une RD sévère était associée à des signes infracliniques de

cardiopathie ischémique (index de pression systolique anormal et score calcique coronaire élevé) chez les patients diabétiques. Ces résultats doivent ainsi inciter à la vigilance chez les patients diabétiques atteints de RD sévère même en l'absence d'antécédents CV connus (45). Enfin, dans l'étude Finnish Diabetic Nephropathy Study n'incluant que des patients diabétiques de type 1, l'existence d'une RD sévère, indépendamment de la présence d'une néphropathie, augmentait le risque d'AVC d'un facteur 3 (46).

A retenir pour la pratique

- Tous les patients diabétiques sont à risque de développer une RD.
- Il n'y a pas de données épidémiologiques spécifiquement françaises, mais on peut estimer, d'après les données les plus récentes, que la prévalence de la RD est comprise entre 25 et 30%, celle de la RDP de l'ordre de 2,5% et celle de l'OMD cliniquement significatif de l'ordre de 3%.
- On peut estimer qu'environ 6 à 8% des patients diabétiques de type 2 ont une RD à la découverte du diabète.
- L'incidence cumulée de la RD est de l'ordre de 30% à 5 ans, celle de la RDP de 3% et celle de l'OM de 3,5%.
- La durée du diabète est le principal facteur déterminant de la RD.
- Les deux principaux facteurs systémiques associés au risque de RD sont le contrôle glycémique et le contrôle tensionnel.
- La RD, d'autant plus qu'elle est sévère, est un marqueur du risque cardio-vasculaire chez le diabétique de type 1 et 2.

REFERENCES

1. Serge Resnikoff S, Donatella Pascolini D, Daniel Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization* 2004;82:844-851.e
2. Bourn RRA, Jonas JB, Seth R Flaxman SR, et al on behalf of the Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe:1990–2010. *Br J Ophthalmol* 2013
3. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Archives of ophthalmology* 1998;116:297-303.
4. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JR. Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med* 2002;19:1014-1021.
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992;99:58-62.
6. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye (Lond)* 2002;16:140-145.
7. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1998;105:406-411.

8. McKay R, McCarty CA, Taylor HR. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol* 2000;84:865-870.
9. Hove MN, Kristensen JK, Lauritzen T, Bek T. The prevalence of retinopathy in an unselected population of type 2 diabetes patients from Arhus County, Denmark. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2004;82:443-448.
10. Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes care* 2003;26:1731-1737.
11. Wong TY, Klein R, Islam FM, et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *American journal of ophthalmology* 2006;141:446-455.
12. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004 Apr;122(4):552-63.
13. Delcourt C, Massin P, Rosilio M. Epidemiology of diabetic retinopathy: Expected vs reported prevalence of cases in the French population. *Diabetes Metab* 2009.
14. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et coll. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-64
15. Delcourt C, Delyfer MN. Épidémiologie de l'œdème maculaire diabétique. In Creuzot C, Massin P. Les œdèmes maculaires. Rapport annuel de la Société Française d'Ophtalmologie. Œdème maculaire diabétique, p. 221-225, Elsevier, Paris, 2016
16. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the Hoorn screening study. *Diabetes Care.* 2003 Sep;26(9):2604-8
17. Bek T, Lund-Andersen H, Hansen AB, et al. The prevalence of diabetic retinopathy in patients with screen-detected type 2 diabetes in Denmark: the ADDITION study. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(3):270-4.
18. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-163.
19. Cikamatana L, Mitchell P, Rochtchina E, Foran S, Wang JJ. Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population: the Blue Mountains Eye Study. *Eye (London, England)* 2007;21:465-471.
20. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of ophthalmology* 1989;107:237-243.
21. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Archives of ophthalmology* 1989;107:244-249.
22. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med* 2003;20:758-765.
23. Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003;361:195-200.
24. Medeiros MD, Mesquita E, Gardete-Correia L et al. First Incidence and Progression Study for Diabetic Retinopathy in Portugal, the RETINODIAB Study. *Ophthalmology* 2015;12: 2473–2481

25. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394-1402.
26. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-1393.
27. Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-2230.
28. Wong TY, Mwambury M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009, 32:2307-13.
29. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-268
30. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, et al. Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799-805
31. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
32. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
33. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-713.
34. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31:947-953
35. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Archives of ophthalmology* 1996;114:1079-1084.
36. Varma R, Choudhury F, Klein R, et al. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2010, 149:752-61.
37. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501-1510.
38. Diep TM, Tsui I. Risk factors associated with diabetic macular edema. *Diabetes Res Clin Pract* 2013,100:298-305.
39. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007,114:881-9.
40. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1238-44. doi: 10.2337/dc11-0079. Review.
41. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al ; Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):292-

42. Cheung N, Wang JJ, Klein R, Couper DJ, Sharrett AR, Wong TY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30(7):1742-6. Epub 2007 Mar 26. Erratum in: *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2762.
43. Cheung N, Rogers S, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR, Wong TY. Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke*. 2007 Feb;38(2):398-401.
44. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, Banerji M, Schubart U, Chew EY; ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2013;36:1266-71
45. Kawasaki R, Cheung N, Islam FM, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Sharrett AR, O'Leary D, Wong TY; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Is diabetic retinopathy related to subclinical cardiovascular disease? *Ophthalmology*. 2011;118:860-5
46. Hägg S, Thorn LM, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, Forsblom CM, Gordin D, Tatlisumak T, Groop PH; FinnDiane Study Group. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:4140-6

III. CLASSIFICATION DE LA RD

La classification des lésions de RD est un prérequis essentiel à l'élaboration de recommandations de surveillance et de traitement. Un diagnostic précoce et un traitement approprié de la RD permettent en effet de réduire de 90% la perte visuelle liée à son évolution non contrôlée (1). La classification permet d'utiliser un langage standardisé qui facilitera la communication entre les différents intervenants autour du patient diabétique. Elle doit donc être aisément compréhensible par les différents acteurs, ophtalmologistes ou non, et suffisamment simple pour être reproductible.

De nombreuses classifications de la RD ont été proposées et il est apparu nécessaire de classer séparément la sévérité de l'ischémie rétinienne périphérique et le risque néovasculaire qui en découle d'une part et la maculopathie diabétique d'autre part.

1. Classification de la RD

Depuis la première classification en 1968 (*Airlie House Symposium Classification*), des modifications ont été proposées permettant de mieux définir la progression de la pathologie [2,3], mais elles s'avèrent compliquées à appliquer de manière simple en pratique clinique quotidienne. Pour gagner en efficacité, des classifications simplifiées ont été proposées et régulièrement adaptées par les différents collèges scientifiques. En 1996, l'ALFEDIAM a proposé une première classification simplifiée de l'ETDRS (4) puis, en 2003, l'American Academy of Ophthalmology (AAO) a proposé une Classification Internationale de la RD (5). Ces classifications ont pour but d'identifier les patients à haut risque de perte visuelle. Il est important de noter que ces classifications sont principalement basées sur l'analyse des lésions rétinienne observées sur les photographies couleurs du fond d'œil (rétinographies). La sévérité de la RD est appréciée par une évaluation semi quantitative des signes de RD observés dans les quatre quadrants de la périphérie du fond d'œil. Ainsi, l'ETDRS a établi que la présence de nombreuses hémorragies intra rétinienne, d'anomalies microvasculaires intra rétinienne (AMIRs) et d'anomalies veineuses en chapelet étaient les signes les plus importants pour prédire le risque de progression d'une RDNP vers une RDP (6). La réalisation d'une angiographie à la fluorescéine n'est, le plus souvent, pas nécessaire ; elle ne sera réalisée qu'en cas de doute sur une lésion néovasculaire. La réalisation d'un OCT ou d'un angio-OCT est plutôt réservée à la caractérisation de la maculopathie diabétique.

La classification proposée est une synthèse des classifications de l'ALFEDIAM et de la Classification Internationale de l'AAO. Elle décrit des stades correspondant à un degré croissant d'ischémie rétinienne et elle est basée sur le risque néovasculaire et le risque visuel qui en découlent.

La RD commence par un stade de « *rétinopathie diabétique non proliférante* » (RDNP). Celle-ci peut évoluer secondairement vers la rétinopathie proliférante (RDP) et ses complications.

La RDNP comprend 3 niveaux de sévérité, par ordre croissant :

- La RDNP *minime* qui associe quelques micro-anévrysmes et/ou micro-hémorragies rétinienne. A ce stade, l'augmentation du nombre des micro anévrysmes et surtout leur « turn over » (disparition de certains micro anévrysmes et apparition d'autres), est un bon indice de progression de la RD (7,8). A noter que les microanévrysmes,

comme les nodules cotonneux, ne sont pas spécifiques de la RD et qu'il peut exister des microanévrismes en petit nombre chez les patients non diabétiques, principalement en lien avec l'hypertension artérielle. Dans les études les plus récentes, ces lésions ont une prévalence de 9 à 10% dans la population générale âgée de plus de 42 ans (9,10).

- La RDNP *modérée* associée aux lésions précédentes, des signes d'ischémie rétinienne : hémorragies rétinienne profondes, anomalies veineuses en chapelet, anomalies microvasculaires intra-rétinienne (AMIR), dont la sévérité n'atteint pas celle de la RDNP sévère.
- La RDNP *sévère* (ou pré-proliférante) répond à la règle du « 4-2-1 » ; elle est définie par 3 critères, un seul de ces critères permettant de poser le diagnostic de RDNP sévère : microanévrismes / hémorragies nombreuses (>20) dans chacun des quatre quadrants de la périphérie rétinienne, et/ou veines en chapelet dans deux quadrants de la périphérie rétinienne, et/ou AMIR sévères (de grande taille) dans un quadrant de la périphérie rétinienne. Le stade de RDNP sévère marque un tournant évolutif dans l'histoire naturelle de la RD : il correspond à un stade pour lequel l'ischémie rétinienne est suffisamment sévère pour exposer à un risque statistique de néovascularisation de 50% à 1 an (3).

La « *rétinopathie diabétique proliférante* » (RDP) est caractérisée par l'apparition de néovaisseaux en réponse à une ischémie rétinienne étendue. Ces néovaisseaux se développent à la jonction entre la surface de la rétine et le vitré et sont soit pré-rétiniens, soit pré-papillaires (en avant de la tête du nerf optique). Ils sont associés à une prolifération fibreuse de sévérité variable (prolifération « fibro-vasculaire »).

Il existe des signes de particulière gravité dont la présence caractérise la RDP à « *haut risque* », c'est-à-dire associée à un pronostic visuel sévère :

- néovaisseaux pré-papillaires dont la surface est supérieure à 1/3 de diamètre papillaire,
- néovaisseaux pré-papillaires associés à une hémorragie intra-vitréenne ou rétro-hyaloïdienne,
- néovaisseaux pré-rétiniens dont la surface est supérieure à 1/2 diamètre papillaire et associés à une hémorragie intra-vitréenne ou rétro-hyaloïdienne.

Enfin, le dernier stade est celui de « *RDP compliquée* » caractérisé par la présence d'une hémorragie intra-vitréenne étendue, d'un décollement de rétine, d'une rubéose irienne et/ou d'un glaucome néovasculaire.

La table 1 ci-dessous résume les différents stades de RD et y associe le risque évolutif associé (d'après 3)

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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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+)	<ul style="list-style-type: none"> - 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 Décollement 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

2. Classification de l'œdème maculaire diabétique (OMD)

Plusieurs classifications de l'OMD ont été proposées. La classification internationale de l'ETDRS reste la classification de référence. Elle est basée sur la localisation de l'OMD par rapport au centre de la macula, évaluée sur des photographies couleur stéréoscopiques du fond d'œil (12). Son inconvénient est sa trop grande complexité pour la pratique courante. Ainsi, une classification simplifiée de l'ETDRS a été proposée : la Classification Internationale de l'AAO (5), basée sur la localisation de l'œdème par rapport au centre de la macula. Elle est évaluée sur des photographies du pôle postérieur : plus l'œdème est proche du centre, plus la menace visuelle est grande.

La classification angiographique de l'OMD, en OMD focal, diffus et mixte, selon la source des diffusions, est controversée. Il n'y a pas de consensus international sur les définitions d'OMD focal et diffus (13) et les études cliniques n'ont pas permis de démontrer la valeur pronostique de cette classification.

Enfin, même si l'OCT permet d'objectiver de nombreuses anomalies rétinienne associées à l'OMD, il n'y a, à ce jour, aucune classification de l'OMD admise internationalement basée sur l'OCT. En effet, il n'y a pas de parallélisme strict entre l'épaisseur maculaire et l'acuité visuelle. L'épaisseur maculaire ne permet donc pas à elle seule de décrire la sévérité de l'OMD. La réduction anatomique de l'épaisseur rétinienne sous traitement est un élément objectif de réponse au traitement mais qui ne prédit pas la réponse visuelle. Quant à la plupart des anomalies rétinienne objectivées par l'OCT, leur valeur pronostique n'a pas été encore clairement démontrée.

Il est possible néanmoins de proposer à ce jour une classification « moderne » de l'OMD à partir de la classification internationale de l'AAO, en y adjoignant les signes reconnus comme étant associés à un pronostic fonctionnel péjoratif. A noter qu'il s'agit d'une classification provisoire, amenée à évoluer dans le futur, lorsque la valeur pronostique des différents signes observés en OCT sera établie.

CLASSIFICATION MODERNE DE L'OMD

Oedème maculaire diabétique MINIME	épaississement rétinien ou exsudats secs au pôle postérieur mais distants du centre de la fovéa
Oedème maculaire diabétique MODERE	épaississement rétinien ou exsudats secs s'approchant du centre de la macula mais n'atteignant pas le centre
Oedème maculaire diabétique SEVERE	épaississement rétinien ou exsudats secs atteignant le centre de la macula
Oedème maculaire diabétique TRACTIONNEL	épaississement rétinien maculaire associé à une traction vitréo maculaire ou à une membrane épimaculaire
ELEMENTS DE PRONOSTIC PEJORATIF	<ul style="list-style-type: none"> - ischémie maculaire : occlusion étendue des capillaires maculaires, avec au minimum un doublement du diamètre normal de la zone avasculaire centrale (ZAC) - placard exsudatif rétrofovéolaire - atrophie étendue des photorécepteurs au centre de la macula

A retenir pour la pratique

- Toute évaluation de la sévérité de la RD doit comporter d'une part, une évaluation de la sévérité de l'ischémie rétinienne périphérique et du risque néovasculaire qui en découle et d'autre part, une évaluation de la sévérité de la maculopathie diabétique (accord d'experts).
- Il faut s'appuyer sur les classifications validées de la RD pour faciliter la communication entre les professionnels de santé (accord d'experts).
- Le stade de RD détermine la fréquence de surveillance et les indications thérapeutiques (Grade A).

Références

1. Ferris FL. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA* 1993; 269: 1290-1291
2. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:210-26.
3. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991. 98:786.
4. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, Cathelineau B, Cathelineau G, Chaine G, Coscas G, Flament J, Sahel J, Turut P, Guillausseau PJ, Gaudric A. Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabet Metab*, 1996, 22, 203-209.
5. Wilkinson CP, Ferris III FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, representing the Global Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 823-833
7. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and ten- year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113: 1386-1391
8. Ribeiro L, Bandello F, Tejerina AN, et al; Evicr Net Study Group. Characterization of Retinal Disease Progression in a 1-Year Longitudinal Study of Eyes With Mild Nonproliferative Retinopathy in Diabetes Type 2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Aug;56(9):5698-705.
9. Klein R. Retinopathy in a population-based study. *Tr Am Ophth Soc* 1992, 90:561-94
10. Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol*. 1998 Jan;116(1):83-9.
11. Massin P, Baillif S, Creuzot C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Œdème maculaire diabétique : Diagnostic et bilan pré thérapeutique. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Nov;38(9):e187-9. doi: 10.1016/j.jfo.2015.08.003. Epub 2015 Oct 23
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-1806
13. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 2008;146:649-55, 655.

IV. MÉTHODES ET RYTHME DE SURVEILLANCE DU PATIENT DIABÉTIQUE

1. Dépistage de la RD

Le dépistage de la RD est une stratégie de Santé Publique, visant à réduire le taux de cécité et de malvoyance lié à la RD. Il permet un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée avant l'apparition de complications responsables de cécité. Depuis de nombreuses années, la communauté médicale et les autorités de santé travaillent sur la mise en place de programmes de dépistage.

Le développement du dépistage qui a débuté avec la déclaration de St Vincent en 1989 avait pour objectif de réduire de 50% la cécité liée au diabète dans les 5 ans (1). En Europe, différents programmes ont été mis en place et ont, pour certains, abouti à des recommandations nationales, notamment en France, celles de l'ALFEDIAM (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) en 1996 (2-6). En France, avec l'avènement des rétinographes non-mydiatiques, plusieurs projets ont été développés sous différentes formes, rétinographes fixes ou mobiles, en Ile de France ou en région. Des recommandations concernant le dépistage de la RD ont été édictées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2007 et par la Société Française d'Ophthalmologie (SFO) à propos du dépistage de la RD par photographie du fond d'œil (7,8). Ces recommandations ont été actualisées par la HAS en 2010 (9).

a. Etat des lieux en France (enquête CNAM) : insuffisance du dépistage de la RD

Depuis plus de 20 ans, les recommandations pour le dépistage de la RD préconisent une surveillance annuelle du fond d'œil pour tout patient diabétique. Plusieurs enquêtes ont été réalisées par l'Assurance Maladie et par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), évaluant la prise en charge des patients diabétiques de type 2, notamment l'étude Entred (Echantillon National témoin représentatif des personnes diabétiques). Une première enquête avait été réalisée en 2001, puis une deuxième en 2007 (11). Concernant l'examen ophtalmologique, environ 50% [IC_{95%} : 48-52%] des patients avaient bénéficié en 2007 d'une consultation ophtalmologique en libéral dans l'année et ce pourcentage avait peu augmenté par rapport à 2001 (+2 points), contrairement aux autres indices de suivi. Mais, en prenant en compte tous les actes ophtalmologiques réalisés dans l'année, le pourcentage dépassait 55% [IC_{95%} : 54-57%] et, sur deux années concomitantes, il atteignait 72% [IC_{95%} 70-73%], ce qui était plus satisfaisant, mais encore insuffisant par rapport aux recommandations. Une nouvelle analyse de la fréquence des examens recommandés chez le patient diabétique de type 2 été réalisée par l'Assurance Maladie sur les données 2013 du Système national d'information inter régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) (12). Elle a montré une amélioration du suivi de l'ensemble des examens recommandés sauf pour le suivi cardiologique et ophtalmologique. Seuls 62% des diabétiques traités avaient consulté un ophtalmologiste dans les 2 ans. Des disparités socio-économiques et régionales étaient observées, avec un suivi plus faible dans les communes défavorisées et les régions de Guyane et du Limousin.

Les freins au dépistage sont multiples, mais les plus importants sont la précarité, le manque d'information des patients sur le risque de complications oculaires et l'intérêt d'un suivi régulier ainsi qu'une difficulté d'accès aux ophtalmologistes, en particulier dans certaines régions.

La population cible du dépistage de la RD a été estimée par la HAS entre 1,90 et 2,43 millions de personnes en 2008, sur la base d'une prévalence du diabète traité en 2007 de 3,95%, d'une évolution de 4,5% en 2008 et d'une prévalence de la RD estimée entre 7,9% et 28% (9). Ces chiffres sont à revoir à la hausse, puisque la prévalence du diabète traité en 2012 était de 4,6% avec un taux de croissance annuel de 2,5% entre 2010 et 2012 (13).

A retenir pour la pratique

- Le dépistage de la RD est encore insuffisamment réalisé en France, en particulier chez les patients en situation précaire et dans les régions en déficit d'ophtalmologistes. Il doit être plus largement développé (accord d'experts).

b. A qui s'adresse le dépistage de la RD et à quelle fréquence doit-il être réalisé ?

En France, les Recommandations de l'ALFEDIAM (1996), celles de l'ANAES (1999) puis de l'AFSSAPS (2006) et de la HAS (2007) préconisaient une surveillance annuelle du fond d'œil de tout patient diabétique (6,7,14,15). Ceci est en accord avec la majorité des recommandations internationales, même s'il existe des variantes selon les pays (Tableau 1). En effet, la fréquence du dépistage peut être modulée en fonction du terrain diabétique : un dépistage de la RD tous les 2 ans chez un patient diabétique de type 2 sans facteurs de risque majeur et sans RD semble suffisant. Les études épidémiologiques les plus récentes ne montrent, en effet, aucun cas d'évolution de tels patients vers une forme sévère de RD en un an (16). En 2010, la HAS a d'ailleurs proposé une surveillance tous les 2 ans pour ces patients à faible risque de RD (9). En revanche, les patients à risque (diabète ancien, mauvais équilibre glycémique et/ou tensionnel, traitement par insuline) doivent être impérativement dépistés tous les ans.

Tableau 1 : Recommandations pour le dépistage de la RD en fonction des pays

Recommandations de surveillance ophtalmologique	DIABETE DE TYPE 1 1^{er} examen Surveillance	DIABETE DE TYPE 2 1^{er} examen Surveillance
Retinopathy Working Party (Europe) 1991 ¹	Diagnostic du diabète FO au moins tous les 2 ans, annuel ou + en cas de RD	Diagnostic du diabète FO au moins tous les 2 ans, annuel ou + en cas de RD
ALFEDIAM (France), 1996 ⁶	Diagnostic du diabète FO au moins annuel	Diagnostic du diabète FO au moins annuel
NHMRC (Australie) 2008 ¹⁸	Diagnostic du diabète FO au moins tous les 2 ans	Diagnostic du diabète FO au moins tous les 2 ans
HAS 2010 ⁷		Diagnostic du diabète FO au moins annuel
Royal College of Ophthalmologist (UK) 2012 ¹⁹	Diagnostic du diabète FO au moins annuel à partir de l'âge de 12 ans	Diagnostic du diabète FO au moins annuel
ADA 2014 ¹⁷	Après 5 ans de diabète, puis FO au moins annuel	Diagnostic du diabète et tous les ans
AAO (USA) 2014 ²⁰	Après 5 ans de diabète, puis FO au moins annuel	Diagnostic du diabète FO au moins annuel

Recommandations des experts

- Toute découverte de diabète doit s'accompagner d'un examen ophtalmologique complet et ceci, quel que soit le type de diabète (Grade A). Le rythme de dépistage dépendra ensuite du type de diabète et des facteurs de risque associés.

- **Diabète de type 1**

Chez le patient diabétique de type 1, à début brutal, le début du diabète est connu avec précision. Ainsi, le dépistage de la RD pourra débuter après 5 années de diabète, une fois l'examen initial effectué. Ensuite, la fréquence de dépistage devra être annuelle (Grade A).

- **Diabète de type 2**

Chez le patient diabétique de type 2 et de type 1 à évolution lente (LADA) où le début de la maladie diabétique n'est pas précisément connu, l'examen ophtalmologique initial peut déjà découvrir une RD plus ou moins évoluée. En l'absence de RD au moment de la découverte du diabète, le dépistage de la RD sera ensuite annuel. Mais, chez les patients non insulino-traités avec des objectifs de contrôle glycémique et de pression artérielle atteints et sans rétinopathie diabétique, un suivi tous les deux ans est suffisant (Grade A).

- **Autres types de diabète (diabètes secondaires, monogéniques, ...)**

Un examen du fond d'œil sera systématique à la découverte du diabète puis répété de façon annuelle.

- **Chez les enfants diabétiques de type 1**, le dépistage de la RD doit débuter à partir de 12 ans et devenir impérativement annuel à partir de 15 ans (cf paragraphe IV 4-a) (Grade A).

c. Modalités du dépistage

L'examen de dépistage porte sur la détection de la RD. Il doit s'inscrire dans le cadre d'une coordination entre médecins généralistes, diabétologues et ophtalmologistes. Le médecin généraliste et/ou le diabétologue doit au minimum transmettre à l'ophtalmologiste le niveau d'HbA_{1c}, l'existence ou non d'une hypertension artérielle et l'ancienneté connue du diabète et indiquer toute circonstance susceptible d'aggraver la RD (modification récente du traitement hypoglycémiant, grossesse en cours ou programmée...). L'interrogatoire permettra de compléter ces données, concernant notamment les antécédents ophtalmologiques (chirurgie de cataracte, glaucome...).

L'examen du fond d'œil sera réalisé de préférence par photographies du fond d'œil avec ou sans dilatation pupillaire, à défaut par ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente après dilatation pupillaire, réalisée par un ophtalmologiste (www.has-sante.fr).

Le dépistage de la RD peut être réalisé chez l'ophtalmologiste ou dans un site de dépistage avec interprétation différée des photographies du fond d'œil.

a. Chez l'ophtalmologiste

L'intérêt du dépistage de la RD chez l'ophtalmologiste est qu'il s'intègre dans un examen ophtalmologique complet. Il sera alors réalisé :

- Par photographies du fond d'œil, éventuellement réalisées sans dilatation pupillaire, selon la technique de dépistage décrite ci-dessous. C'est la **méthode de référence pour le dépistage de la RD**. Si une RD de sévérité égale ou supérieure au stade de RDNP modérée est

diagnostiquée, un examen complet de la périphérie du fond d'œil sera réalisé après dilatation pupillaire pour établir le diagnostic et le degré de sévérité de la RD.

- A défaut, par biomicroscopie indirecte, à l'aide de lentilles sans contact ; dans ce cas, la **dilatation pupillaire est obligatoire**. La biomicroscopie indirecte sans dilatation pupillaire a une sensibilité de détection de la RD trop faible pour être acceptée comme méthode de dépistage. Néanmoins, cette méthode présente l'inconvénient d'être longue et sa sensibilité pour détecter toute forme de RD ou une forme sévère de RD est inférieure à 80% (21-23), sauf lorsqu'il est réalisé par un ophtalmologiste spécialisé en pathologie rétinienne, mais sa spécificité est excellente de l'ordre de 99%. Enfin, il ne permet pas la réalisation d'un contrôle qualité, du fait de l'absence de documentation.

b. En dehors du cabinet de l'ophtalmologiste : prise de photographies du fond d'œil par un technicien non médecin et interprétation différée par un ophtalmologiste

Cette méthode consiste à déléguer la prise de photographies du fond d'œil à un(e) orthoptiste ou un(e) infirmier(e), les photographies étant prises à l'aide d'un rétinographe couleur, avec ou sans dilatation pupillaire. Les photographies sont lues de façon différée par un ophtalmologiste.

Cette méthode de dépistage a été proposée en France au début des années 2000 et a fait l'objet de plusieurs expérimentations (OPHDIAT, PREVART, Bourgogne ...). Son intérêt est de rendre le dépistage plus accessible au patient, car il est possible de multiplier les sites de dépistage en se libérant de la contrainte liée à la démographie médicale déclinante. De plus, l'examen de dépistage est réalisé dans la majorité des cas sans dilatation pupillaire, ce qui le rend plus acceptable pour le patient. Pour l'ophtalmologiste, il permet d'optimiser le temps de travail, en déléguant la prise de photographies.

Cet examen de dépistage a pour but de diagnostiquer une RD et toute autre pathologie oculaire associée visible sur la photographie du fond d'œil. Mais, si, par son efficacité et sa simplicité, la photographie du fond d'œil doit permettre d'améliorer le dépistage de la RD, elle ne doit pas constituer une fausse sécurité. **Elle ne remplace en aucun cas un examen ophtalmologique complet. Cet examen de dépistage doit donc être l'occasion d'une sensibilisation du patient diabétique aux risques de complications oculaires du diabète et à la nécessité d'un examen ophtalmologique complet périodique.** Celui ci doit être réalisé tous les 2 à 4 ans, en fonction de l'âge et des facteurs de risque associés (notamment antécédent familial de glaucome) (24). Une information complète sur les complications oculaires du diabète doit être fournie aux patients diabétiques à l'occasion de cet examen de dépistage.

Recommandations des experts

- Le dépistage de la RD doit être réalisé annuellement (sauf conditions particulières), mais il ne remplace pas un examen ophtalmologique complet. Celui ci doit être réalisé tous les 2 à 4 ans, en fonction de l'âge et des facteurs de risque associés (notamment antécédent familial de glaucome) (accord d'experts).

A qui s'adresse le dépistage par photographies du fond d'œil et interprétation différée par un ophtalmologiste ?

Relève du dépistage de la RD par photographies du fond d'œil tout patient diabétique (de type 1, 2 ou autre type de diabète) à partir de l'âge de 12 ans et sans limite supérieure d'âge

- n'ayant pas de RD connue
- ou ayant une RDNP minime (< stade 35 de l'ETDRS)

à condition que le patient bénéficie par ailleurs d'un suivi périodique par un ophtalmologiste. Cette méthode d'examen par photographies du fond d'œil (prise de 2 photographies de 45°) n'est pas appropriée pour la surveillance de la RD, chez des patients ayant une RD avérée à un stade supérieur à une RDNP minime. Ces patients doivent obligatoirement bénéficier d'un examen complet du fond d'œil après dilatation pupillaire par un ophtalmologiste et des examens complémentaires adaptés. En effet, par cette méthode, seule est visualisée une partie du fond d'œil, conduisant à sous estimer la gravité de la RD.

Le Rapport HAS édité en 2010 sur les recommandations pour le dépistage de la RD par lecture différée du fond d'œil réserve cette méthode aux patients diabétiques de moins de 70 ans (9). La raison principale est le taux de clichés non interprétables qui augmente significativement avec l'âge du patient. Plus élevé après 55 ans, il peut atteindre 30% au-delà de 80 ans (25-27), principalement du fait d'une cataracte. Le grand âge peut être également associé à une moins bonne coopération.

Cette recommandation de 2010 exclut de ce type de dépistage un grand nombre de patients. En effet, dans l'étude ENTRED, l'âge médian des patients diabétiques de type 2 était de 66 ans et 25% des patients diabétiques avaient plus de 75 ans. Si les patients non coopérants doivent certainement être exclus de ce type de dépistage, il paraît dommage d'en exclure les autres, sur le seul argument de l'âge. En outre, chez bon nombre de patients, la cataracte est opérée permettant de nouveau un excellent accès au fond d'œil.

Recommandations des experts

- Relève du dépistage de la RD par photographies du fond d'œil tout patient diabétique (type 1, 2 ou autre type de diabète) à partir de l'âge de 12 ans, sans limite supérieure d'âge, n'ayant pas de RD connue ou ayant une RDNP minime (< stade 35 de l'ETDRS). Il ne paraît pas justifié d'exclure systématiquement du dépistage par photographies du fond d'œil et interprétation différée les patients diabétiques âgés de plus de 70 ans (accord d'experts).

Par qui peut-il être réalisé ?

Le dépistage de la RD peut être réalisé par des personnels non médicaux, à condition qu'ils soient formés au préalable. Le choix de ces personnels dépend des décrets de compétence des différentes catégories. Actuellement, la prise de photographies est réservée aux orthoptistes et aux infirmiers.

La liste et les conditions des actes professionnels réalisables par les orthoptistes, dont la participation aux actions de dépistage organisées sous la responsabilité d'un médecin et la réalisation de la rétinographie, ont été établies par le décret n°20 01-591 du 2 juillet 2001. Ce décret, modifié en novembre 2007 (décret n°2007-1671 du 27 novembre 2007), précise notamment les conditions de réalisation de la rétinographie non mydriatique sur prescription médicale, la réalisation restant de la compétence d'un médecin prescripteur (art.5). La rétinographie mydriatique est réalisable sous la responsabilité d'un médecin en mesure d'en

contrôler l'exécution et d'intervenir immédiatement. Ce décret confirme également l'habilitation des orthoptistes à participer aux actions de dépistage (art .4)

Pour les infirmiers, l'article R 4311-5 du code de la santé publique relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier mentionne notamment la pratique d'examens non vulnérants de dépistage de troubles sensoriels et l'implication dans les actions de dépistage (alinéa 37).

Actuellement, seul est remboursé l'acte de prise de photographies du fond d'œil par un orthoptiste.

Dans tous les cas, le personnel prenant les photographies du fond d'œil doit bénéficier d'une formation initiale comprenant des informations sur le diabète et la RD, car il sera le seul interlocuteur face aux patients sur les conditions techniques de réalisation de l'acte et il doit être apte à juger de la qualité des photographies (et reprendre des clichés en réalisant si nécessaire une dilatation pupillaire pour obtenir des clichés de qualité suffisante pour qu'ils soient interprétables). Le personnel devra aussi faire l'objet d'une procédure de formation continue visant à garantir une qualité optimale des photographies du fond d'œil.

Comment est réalisé l'acte de dépistage : prise des photographies du fond d'œil ?

La photographie du fond d'œil est la méthode de référence pour le dépistage de la RD. Elle a été désignée comme la méthode de référence pour le dépistage de la RD par plusieurs recommandations nationales et internationales (<http://www.drscreening2005.org.uk>) et en 2007 en France par la HAS (Guide ALD pour le suivi du diabète, www.has-sante.fr) (2,7,18,28,29). En effet, de nombreuses études ont démontré que la photographie du fond d'œil était plus sensible et spécifique que l'ophtalmoscopie pour détecter la RD.

Elle a l'avantage de permettre :

- un examen de la rétine sans dilatation systématique de la pupille,
- une prise de la photographie et une lecture différée dans le temps et l'espace,
- un contrôle qualité avec stockage possible des images permettant une traçabilité, une double lecture et un suivi de l'évolution.

L'obtention de clichés interprétables sans dilatation de la pupille suppose des conditions d'acquisition des images permettant le relâchement pupillaire après le myosis réactionnel au flash (obscurité totale, prise limitée de clichés).

Les modalités de ce dépistage ont été définies par la SFO en 2007 (8) : deux rétino-graphies en couleurs de chaque œil, d'au moins 45° et interprétables, centrées sur la macula et sur la papille. Les clichés doivent être de bonne qualité. Pour cela, le recours à la dilatation pupillaire par tropicamide peut être nécessaire et le personnel prenant les photographies doit être apte à évaluer la qualité des images.

Dilatation pupillaire

Une dilatation pupillaire par tropicamide 0,5% par l'orthoptiste ou l'infirmier est autorisée en respectant les contre indications : allergie au tropicamide. En cas d'impossibilité d'obtenir des clichés de bonne qualité, une mydriase pharmacologique (une goutte de tropicamide à 0,5% dans chaque œil) peut être réalisée par du personnel formé à cet effet, notamment infirmier et orthoptiste. En effet, d'après 3 études portant sur 129 patients (30,31) et 2 recommandations (3,32) reposant sur les données de la littérature et l'avis d'experts, les risques liés à la

dilatation pupillaire par tropicamide sont proches de zéro (33).

Selon la HAS, la réalisation de la mydriase pharmacologique par des professionnels non médicaux peut être envisagée dans le cadre de protocoles de coopération entre professionnels de santé dans le respect des dispositions législatives et réglementaires (9).

Interprétation des photographies du fond d'œil

L'interprétation des photographies du fond d'œil doit être obligatoirement réalisée par un ophtalmologiste et être effectuée dans un délai d'une semaine maximum suivant les recommandations de la HAS (9). L'ophtalmologiste doit avoir bénéficié au préalable d'une formation à la lecture des photographies du fond d'œil. Un écran d'au moins 19 pouces doit être utilisé pour la lecture des images.

Pour que les clichés soient jugés comme interprétables, il est indispensable que les 2 clichés maculaire et nasal soient interprétables, en particulier la région centro-maculaire (fovéale). Les clichés doivent être jugés ininterprétables si leur définition est insuffisante (vaisseaux rétiniens de 2^{ème} ordre non analysables), si moins des 2/3 d'une des images est analysable et obligatoirement, si le centre de la macula n'est pas analysable. La classification de la RD utilisée pour le dépistage de la RD est dérivée de la classification simplifiée de l'ETDRS et des classifications de dépistage anglo-saxonnes (34).

Le compte-rendu doit indiquer clairement le niveau de qualité des photos (bonne, médiocre ou ininterprétable), le stade de la RD, et la conduite à tenir (surveillance annuelle ou envoi à l'ophtalmologiste). Ce compte-rendu doit être mis à disposition du centre de dépistage et adressé au médecin prescripteur, au médecin traitant et au patient.

Le patient doit être adressé à un ophtalmologiste dans les cas suivants : existence d'une RDNP modérée et plus grave dans au moins un œil, maculopathie diabétique stade 2 de la classification dans un œil au moins, si les clichés ne sont pas interprétables dans au moins un œil ou s'il y a une suspicion d'une autre atteinte oculaire nécessitant une prise en charge spécifique.

Les délais maximaux recommandés pour la réalisation d'un examen complet chez l'ophtalmologiste sont les suivants : 2 mois en cas de RDNP modérée ou sévère, œdème maculaire, pathologie oculaire associée et en cas de clichés non interprétables. En cas de RDP, le délai doit être inférieur à 2 semaines.

Les autres patients diabétiques (sans RD ou avec une RDNP minimale) doivent être informés de la nécessité de faire périodiquement un examen ophtalmologique complet chez l'ophtalmologiste.

Procédures d'assurance qualité

Selon les recommandations de la HAS, un contrôle qualité doit être mis en place en cas de lecture différée des clichés et les critères d'assurance qualité doivent être régulièrement vérifiés (9).

- Au niveau du site de dépistage, plus de 90% des patients doivent avoir des clichés interprétables. Si cet objectif n'est pas atteint, il est recommandé que les personnels prenant les photographies du fond d'œil bénéficient d'une formation complémentaire ou de remettre en cause les conditions pratiques d'examen (mauvaise installation, condition d'obscurité ...).

- Des procédures de double lecture des photographies doivent être mises en place avec une concordance de lecture > 90%.
- Les photographies doivent être interprétées dans un délai maximal d'une semaine.
- Les lecteurs doivent interpréter au moins 500 examens de dépistage par an.

Transmission des données et cadre réglementaire

La confidentialité et la sécurité de la transmission des données doivent être assurées par la mise en œuvre de moyens techniques appropriés (type de réseau, archivage...) (7). La transmission des données peut être réalisée par télé-médecine comme dans le cadre du réseau OPHDIAT en Ile de France (35). La télé-médecine est, depuis 2010, régie par un décret d'application de la loi HPST (36). De plus, la décision de l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance-Maladie) publiée au Journal Officiel du 8 février 2014 a permis de valoriser de façon indépendante l'acte de prise des photographies et l'acte de lecture (37). Le décret n°2014-1523 de décembre 2014 définit l'organisation de l'acte de télé-médecine et l'organisation de la transmission des données entre l'orthoptiste qui prend les clichés et l'ophtalmologiste qui les interprète (38).

Coordination après le dépistage

La coordination avec l'ophtalmologiste traitant après le dépistage doit avoir été organisée. Toute ouverture d'un centre de dépistage de la RD doit s'inscrire dans le cadre d'une coordination avec les ophtalmologistes, d'une part pour la lecture (mais celle-ci peut être effectuée à distance grâce à la transmission des données), mais surtout avec des ophtalmologistes de proximité pour que les patients diabétiques ayant une RD puissent être reçus selon le délai recommandé.

Recommandations des experts

- L'acte technique de dépistage de la RD par photographies du fond d'œil peut être réalisé par un personnel orthoptiste ou infirmier, formé à cet effet. Une formation initiale est indispensable pour assurer la bonne qualité des photographies.
- Une dilatation pupillaire peut être nécessaire pour améliorer la qualité des photographies du fond d'œil. La réalisation de la mydriase pharmacologique par des professionnels non médicaux peut être envisagée dans le cadre de protocoles de coopération entre professionnels de santé dans le respect des dispositions législatives et réglementaires.
- L'interprétation des photographies du fond d'œil doit être obligatoirement réalisée par un ophtalmologiste formé à cet effet et être effectuée dans un délai d'une semaine maximum.
- Le compte-rendu doit indiquer clairement le niveau de qualité des photos (bonne, médiocre ou ininterprétable), le stade de la RD et la conduite à tenir (surveillance annuelle ou envoi à l'ophtalmologiste).
- Les délais maximaux recommandés pour la réalisation d'un examen complet chez l'ophtalmologiste sont les suivants : 2 mois en cas de RDNP modérée ou sévère, œdème maculaire, pathologie oculaire associée et en cas de clichés non interprétables.

En cas de RDP, le délai doit être inférieur à 2 semaines. Les autres patients diabétiques (sans RD ou avec une RDNP minime) doivent être informés de la nécessité de faire périodiquement un examen ophtalmologique complet chez l'ophtalmologiste (accord d'experts).

- Des procédures d'assurance qualité doivent être mises en place, notamment le contrôle de la qualité des photographies prises au niveau des centres de dépistage et le contrôle de la lecture par la mise en place de procédures de double lecture des photographies.
- La confidentialité et la sécurité de la transmission des données doivent être assurées.
- La coordination avec l'ophtalmologiste traitant après le dépistage doit avoir été organisée pour que les patients diabétiques ayant une RD puissent être reçus selon le délai recommandé.

Références

1. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990;7:360.
2. ENSPDR. English National Screening Programme for Diabetic Retinopathy. <http://www.retinalscreening.nhs.uk>, 2011.
3. SDRSC. Scottish Diabetic Retinopathy Screening Collaborative. <http://www.ndrs.scot.nhs.uk>, 2011.
4. DRSSW. Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales. <http://www.wales.nhs.uk>, 2011.
5. NIDRSP. Northern Ireland Diabetic Retinopathy Screening Programme. Annual report.2008-09, 2010.
6. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, et al. [Detection, monitoring and treatment of diabetic retinopathy. Recommendations of ALFEDIAM. Committee of above-mentioned experts and validated by the board of directors and scientific board of ALFEDIAM]. *Diabetes Metab* 1996;22:203-209.
7. Haute Autorité de Santé. Recommandations de dépistage de la rétinopathie diabétique. Juillet 2007. www.has-sante.fr
8. Société Française d'Ophtalmologie. Recommandations françaises pour le dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil. Août 2007. <http://www.sfo.asso.fr>
9. Haute autorité de Santé. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. HAS 2010. www.has-sante.fr
10. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Direction du servicemédical, Département soins de ville/mission statistique. Programme de santé publique sur la prise en charge du diabète de type 2. Evolution de la prise en charge des diabétiques non insulinotraités entre 1998 et 2000. Paris: CNAMTS; 2002.
11. Fagot-Campana A, Fosse S, Roudier C et al. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre ENTRED 2001 et ENTRED 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009, 42-43 :450-5.
12. Fosse_Edorh S, Mandereau-Bruno L. Suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd* 2015,34-35 : 645-54.
13. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull Epidémiol Hebd*. 2014;(30-31):493-9.
14. Recommandations de l'ANAES. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Complications oculaires. *Diabet Metab* 1999;2:35-38.

- 15.Type 2 diabetes treatment: French recommendations for good practice AFSSAPS - HAS.2006. *Diabet Metab* 2006;32:643-648.
- 16.Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* 2003;361:195-200.
- 17.American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016, 39 (suppl), S72-S80.
- 18.National Health and Medical Research Council. Management of diabetic retinopathy. Clinical practice guidelines. Canberra. *NHMRC* 2008.
- 19.The Royal College of Ophthalmologists, The Royal College of Physicians, The Royal College of Nursing. Diabetic retinopathy guidelines. 2012. www.rcophth.ac.uk
- 20.American Academy of Ophthalmology, Diabetic retinopathy. Preferred practice pattern. San Francisco: AAO. 2014.
- 21.Khunti K, Baker R, *et al.* Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy. A systematic review. *Diabet Med* 2000;17(7):495-506.
- 22.Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985;92(1):62-7.
- 23.Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, White MC, Vora J. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool diabetic eye study. *BMJ* 1995;311(7013):1131-5.
- 24.Preferred Practice Pattern. Comprehensive adult medical eye evaluation. American Academy of Ophthalmology, 2015.
- 25.Scanlon PH, Foy C, Malhotra R, Aldington SJ. The influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photographic retinal screening. *Diabetes Care* 2005;28(10):2448-53.
- 26.Massin P, Erginay A, Ben MA, Vicaut E, Quentel G, Victor Z, *et al.* Evaluation of a new non-mydriatic digital camera for detection of diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003;20(8):635-41.
- 27.Heaven CJ, Cansfield J, Shaw KM. The quality of photographs produced by the non-mydriatic fundus camera in a screening programme for diabetic retinopathy: a 1 year prospective study. *Eye* 1993;7(Pt 6):787-90.
- 28.Guide médecin sur le Diabète de Type 1 de l'Adulte : actualisation Juillet 2007. *Haute Autorité de Santé, ALD N° 8* 2007.
- 29.Guide médecin sur le Diabète de Type 2 : actualisation juillet 2007. *Haute Autorité de Santé, ALD N° 8* 2007.
- 30.Pandit RJ, Taylor R. Mydriasis and glaucoma: exploding the myth. A systematic review. *Diabet Med*, 2000, 17: 693-699
- 31.Montgomery DM, MacEwan CJ. Pupil dilatation with tropicamide. The effects on acuity, accommodation and refraction. *Eye*. 1989;3 :845-8
- 32.Guidelines for the management of diabetic retinopathy. Australia, 2008. www.nhmrc.gov.au/publications.
- 33.Liew G, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY. Fundoscopy: to dilate or not to dilate? *BMJ*, 2006, 332, 3
- 34.Lecleire-Collet A, Erginay A, Angioi-Duprez K, Deb-Joardar N, Gain P, Massin P. Classification simplifiée de la rétinopathie diabétique adaptée au dépistage par rétinophotographies du fond d'œil. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30 :674-87.
- 35.Schulze-Döbold C, Erginay A, Robert N, Chabouis A, Massin P. Ophdiat(®): five-year experience of a telemedical screening programme for diabetic retinopathy in Paris and the surrounding area. *Diabetes Metab*. 2012 Nov;38(5):450-7.

36. Décret n°2010-1229 du 19 octobre 2010 relatif à la télémédecine. JORF n°0245, du 21 octobre 2010.

37. Décision du 17 décembre 2013 de l'Union nationale des caisses d'assurance-maladie relatif à la télémédecine. JORF n°0033, du 08 février 2014.

38. Décret n°2014-1523 du 16 décembre 2014 autorisant la création d'un traitement de données à caractère personnel pour le dépistage de la rétinopathie diabétique.. JORF n°0292, du 18 décembre 2014.

2. Surveillance ophtalmologique de la RD

La surveillance de la RD est essentielle afin d'apporter une réponse thérapeutique précoce et appropriée à des patients souvent encore asymptomatiques mais chez lesquels la fonction visuelle peut être menacée à court ou moyen terme. La détermination du rythme de surveillance sera fonction des caractéristiques du patient (âge, type de diabète), des résultats du premier bilan ophtalmologique, de la présence d'un OM et de l'existence d'éventuels facteurs d'aggravation. Les recommandations sur le rythme de surveillance ophtalmologique du diabétique se fondent sur les données épidémiologiques et la connaissance de l'évolution spontanée de la RD.

Tableau 2 : Rythme et modalités de surveillance de la RD

Ces recommandations de surveillance de la RD sont applicables à l'exception des circonstances aggravantes décrites plus loin.

Sévérité de la RD	Délai de surveillance	Modalités	Traitement par PPR
Pas de RD	12 mois*	FO+photos	
RDNP minime	12 mois	FO+photos	
RDNP modérée	6 à 12 mois	FO+photos	
RDNP sévère	4 à 6 mois	FO+photos ± angio, OCT	A envisager **
RDP	1 à 2 mois	FO+photos ± angio, + OCT	PPR
RDP à haut risque	15j à 1mois	FO+photos ± angio, + OCT	PPR en urgence
RDP compliquée	8 à 15j	FO+photos ± angio, + OCT	PPR en urgence Vitrectomie
OM associé	3-4 mois	Angio initiale, OCT	Surveillance /laser
OMCS	1 à 3 mois	Angio initiale, OCT	IVT, laser

RD : rétinopathie diabétique ; RDNP : rétinopathie diabétique non proliférante ; RDP : rétinopathie diabétique proliférante ; FO : fond d'œil ; angio : angiographie ; OM : œdème maculaire ; OMCS : œdème maculaire clinique significatif ; PPR : photocoagulation panrétinienne ; IVT : injection intra vitréenne.

*En l'absence de RD, ce délai de surveillance peut être augmenté à 2 ans chez certains patients : diabétiques non insulinotraités dont le diabète et la pression artérielle sont équilibrés.

**Obligatoire dans certaines circonstances (cf paragraphe IV 4).

Modalités de surveillance de la RD

La surveillance de la RD comprend un examen ophtalmologique complet réalisé par l'ophtalmologiste. Elle doit s'inscrire dans une coopération inter disciplinaire, articulée par une fiche de liaison (cf plus loin). Cet examen comprend :

- un interrogatoire portant sur l'anamnèse du diabète, l'équilibre glycémique (taux d'HbA_{1c}) et tensionnel, le taux de lipides, l'existence d'autres complications du diabète (microalbuminurie, complications cardio-vasculaires), un antécédent familial de glaucome, les traitements suivis,
- l'analyse des symptômes visuels,
- la mesure de l'acuité visuelle avec correction optique,
- la mesure de la pression intraoculaire,
- l'examen de l'iris et du cristallin (recherche de rubéose et de cataracte),
- l'examen du vitré et du fond d'oeil après dilatation pupillaire (collyre à 1 % de tropicamide (Mydriaticum*) et collyre phényléphrine (Néosynéphrine* 2,5 ou 10 %).
Il se fait à la lampe à fente, à l'aide d'une lentille d'examen avec ou sans contact cornéen. L'examen du fond d'oeil doit être complet et comprendre l'analyse soigneuse de la région maculaire, de la papille et de la rétine périphérique. L'emploi du filtre vert de la lampe à fente facilite la détection précoce des néovaisseaux et des autres anomalies vasculaires.

Cet examen doit être complété par des photographies du fond d'œil.

Fiche de liaison

Identification du patient		
Nom	Prénom :	Date de naissance :
Adresse :		Téléphone(s) :
Sexe :	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	

Le / / 20....

Cher Confrère,

Je vous remercie de réaliser un examen ophtalmologique chez ce(tte) patient(e) diabétique.

Motif :

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Dépistage rétinopathie | <input type="checkbox"/> Découverte de diabète |
| <input type="checkbox"/> Suivi rétinopathie | <input type="checkbox"/> Baisse récente de l'acuité visuelle |
| <input type="checkbox"/> Modification récente du traitement hypoglycémiant / Mise sous insuline | |
| <input type="checkbox"/> Grossesse | <input type="checkbox"/> Autre |

Date du dernier examen ophtalmologique : / /

Histoire du diabète et des complications

- Type de diabète : 1 2 Autre
- Durée évolution diabète : années
- Traitement : Antidiabétiques oraux / GLP1 Insuline
- HbA1c : % (date : ... / ... / ...)
- Fonction rénale
- Créatinine sérique : Clairance de la créatinine : ml/min
- | | | |
|---|---|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Microalbuminurie | <input type="checkbox"/> Macroprotéinurie | <input type="checkbox"/> Dialyse |
|---|---|----------------------------------|
- Macroangiopathie
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> IDM (date : ... / ... / ...) | <input type="checkbox"/> AVC (date : ... / ... / ...) |
| <input type="checkbox"/> Angioplastie / pontage (date : ... / ... / ...) | |
- Facteurs de risque :
- | | |
|---|----------------------|
| <input type="checkbox"/> HTA traitée | PA :/.....mmHg |
| <input type="checkbox"/> Dyslipidémie traitée | LDL Chol :g/l |

En vous remerciant de votre collaboration,

Bien fraternellement.

Nom et coordonnées du médecin traitant / diabétologue:	
Cachet du médecin	Signature

Le / / 20...

Cher Confrère,

Je vous prie de trouver ci-dessous les conclusions de l'examen ophtalmologique de votre patient(e).

ATCD ophtalmologiques (préciser si cela concerne un œil ou les deux yeux, OD : œil droit, OG : œil gauche)

- Glaucome Cataracte opérée Vitrectomie
 PPR Laser maculaire IVT Anti VEGF IVT corticoïdes

Examen ophtalmologique

	OD	OG	Evolution / consultation précédente
Acuité visuelle avec correction			
Tension oculaire			
Cataracte ICP			
Rétinopathie diabétique (RD) <i>Pas de RD</i> <i>RD non proliférante minime, modérée, sévère</i> <i>RD proliférante minime, modérée sévère</i> <i>Hémorragie du vitré</i> <i>Décollement de rétine</i>			
Œdème maculaire <i>Minime, modéré, sévère</i> <i>Tractionnel</i> <i>Exsudats fovéolaires</i>			
Laser <i>PPR partielle, complète</i> <i>Laser maculaire</i>			

Suivi préconisé et projet thérapeutique

	OD	OG
Surveillance		
PPR (préciser le rythme et le nombre de séances)		
Laser maculaire		
Vitrectomie		
IVT anti VEGF (préciser le nombre)		
IVT corticoïdes		
Chirurgie de cataracte		

Le prochain rendez-vous en ophtalmologie est prévu dans : mois

En vous remerciant de votre collaboration,

Bien confraternellement.

Nom et coordonnées du médecin ophtalmologiste:

Cachet du médecin

Signature

3. Examens complémentaires

a. Photographie du fond d'œil

La photographie du fond d'œil est à la base des classifications modernes de la RD (1). Elle doit être considérée comme l'examen de référence à la fois pour le dépistage de la RD et sa surveillance (Recommandations HAS 2007, www.has-sante.fr) (2). La sensibilité de la photographie du fond d'œil pour diagnostiquer la RD est supérieure à celle de l'examen du fond d'œil seul. La photographie du fond d'œil permet de visualiser les différents signes de la RD et de quantifier l'ischémie rétinienne périphérique, dont la gravité est estimée par le nombre et la sévérité d'un certain nombre de signes cliniques aisément reconnaissables sur les clichés du fond d'œil, tels que les *hémorragies intra-rétiniennes* "en taches", les anomalies veineuses à type de *dilatation veineuse irrégulière "en chapelet"* ou de *boucles veineuses*, les *anomalies microvasculaires intrarétiniennes* (AMIR). Une étude a démontré une très bonne corrélation entre l'évaluation de la localisation de l'ischémie rétinienne à l'examen du fond d'œil selon les critères de l'ETDRS et sur l'angiographie en fluorescence (3).

Le protocole de photographie du fond d'œil est différent selon l'objectif de l'examen. Dans le cadre du dépistage de la RD, 2 photographies par œil (1 cliché centré sur la macula et l'autre sur la papille), éventuellement réalisées sans dilatation pupillaire, peuvent suffire (cf « dépistage de la RD »). Cette stratégie de dépistage n'est applicable qu'en l'absence de RD connue ou en cas de RDNP minime limitée à des microanévrismes. Lorsque la RD est plus sévère, un panoramique photographique complet du fond d'œil est indispensable, comprenant une photographie du pôle postérieur et 8 clichés de la périphérie rétinienne, réalisés après dilatation pupillaire. L'interprétation des photographies doit être réalisée sur un écran de bonne qualité, en taille plein écran, en visualisant les clichés un à un et en utilisant tous les outils d'imagerie nécessaires.

b. Angiographie en fluorescence

L'angiographie en fluorescence a longtemps été l'examen de référence pour évaluer la RD. Même si elle permet de mettre en évidence des lésions débutantes plus précocement que l'examen du fond d'œil, son résultat ne modifie pas la prise en charge du patient dans les formes non proliférantes peu évoluées ou sans menace visuelle. La fréquence de réalisation de l'angiographie a diminué progressivement au cours des années et il est communément admis qu'elle n'a désormais plus sa place dans la surveillance annuelle des patients ayant une forme sans menace visuelle. En effet, il n'y a pas de preuve que la réalisation d'angiographies à ce stade améliore la prise en charge des patients et leur devenir visuel.

De plus l'angiographie est un examen invasif qui comporte des risques même s'ils sont faibles (4-9). Parmi les événements indésirables mineurs les plus fréquents, se situent les nausées qui surviennent dans les minutes suivant l'injection. Leur fréquence est estimée entre 5 et 10% des cas. Chez les patients ayant présenté des nausées lors d'un examen préalable, la prescription de métoprolol permet habituellement de limiter leur apparition ou leur importance (10). On peut aussi constater mais plus rarement des vomissements, des sensations de vertiges ou de malaises ainsi que des démangeaisons. Sont considérés comme événements indésirables modérés la survenue de syncope, d'atteinte cutanée en cas d'extravasation du

produit et l'apparition d'une urticaire. Les événements indésirables graves qui restent exceptionnels peuvent aller jusqu'aux réactions anaphylactiques, au choc et à l'arrêt cardiaque (9). Des décès sont survenus après une angiographie. Leur fréquence est estimée à 1 sur 50000-200000 (11).

Les patients doivent être informés des risques de l'angiographie en fluorescence. Une fiche d'information doit être fournie au patient (disponible sur le site de la SFO) et le consentement signé du patient doit être recueilli. L'AFSAPS recommande de réaliser un interrogatoire détaillé de chaque patient avant examen (antécédents allergiques ou d'insuffisance cardiaque, traitements concomitants notamment par bêtabloquants - y compris les bêtabloquants en collyre -, etc...). Les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence doivent être présents dans la salle d'examen.

Les recommandations internationales (11-13), en particulier celles de l'AAO, proposent que l'angiographie ne soit pas utilisée en routine mais réservée à des cas précis. Elle reste un examen de référence dans le cadre du bilan d'un OM pour évaluer l'existence d'une maculopathie ischémique associée ou en cas de baisse d'acuité visuelle inexplicée (12). En effet, l'angiographie permet de mettre facilement en évidence les modifications des espaces intercapillaires et l'élargissement de la zone avasculaire centrale qui est souvent associé à une baisse d'acuité visuelle. La présence d'une ischémie maculaire entraînera une modification de la prise en charge du patient atteint d'OM.

Certains auteurs ont décrit son utilité dans le cadre d'un OM focal afin de déterminer précisément les capillaires diffusants responsables de l'œdème (14,15). En pratique clinique, il n'apparaît pas utile de recourir à cet examen en routine avant de réaliser un tel traitement (16).

L'angiographie peut aussi être utile pour détecter un début de néovascularisation prérétinienne non visible cliniquement chez un patient atteint d'une forme non proliférante sévère.

L'angiographie n'est pas contre indiquée pendant la grossesse. Néanmoins, en l'absence d'étude, il paraît prudent de limiter cet examen pendant la grossesse et de ne le réaliser qu'en cas de nécessité. La fluorescéine passant dans le lait maternel, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant 48h après l'examen.

Angiographie à la fluorescéine	Indiquée	Indiquée occasionnellement	Pas d'indication
Pas de RD ou RDNP débutante			+
Bilan d'un OMD	+		
Baisse visuelle inexplicée	+		
Doute sur une néovascularisation		+	

c. Tomographie en cohérence optique (OCT)

Principes de l'OCT

La Tomographie en Cohérence Optique ou Optical Coherence Tomography (OCT) est une technique d'imagerie du fond d'œil non invasive qui permet d'obtenir in vivo des images en coupe optique de la rétine à haute résolution. Les premières images en OCT in vitro ont été publiées en 1991 (17) puis, en 1995 les premières coupes OCT in vivo de la rétine d'yeux humains normaux et pathologiques (18,19). Le premier OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) a été commercialisé en 1996. Les OCT 2 en 1999 et OCT 3 (**Stratus OCT**) en 2002 l'ont suivi avec des nouvelles mises à jour et récemment les OCT Spectral Domain.

Le principe de l'OCT repose sur l'utilisation d'une diode supraluminescente délivrant une lumière faiblement cohérente (840 nm environ), divisée en deux faisceaux : un faisceau d'examen est dirigé vers l'œil et réfléchi par les couches du fond d'œil et un faisceau de référence est reçu et réfléchi par un miroir. Les deux faisceaux réfléchis reviennent sur le photo-détecteur et leurs franges d'interférences sont mesurées pour en extraire l'image.

Dans l'OCT de première génération, dit « **Time-Domain** » ou **TD-OCT**, le miroir est mobile et les interférences sont mesurées en fonction de leur temps d'apparition. La vitesse d'acquisition est d'environ 250 à 400 scans linéaires par seconde. La juxtaposition de plusieurs centaines de mesures de type A-scan (100 en OCT1&2, 512 en OCT3) permet de reconstituer une coupe linéaire comparable à un écho B avec une résolution de 8 à 10 µm en 1,28 secondes. En 2006, une nouvelle génération d'appareils utilisant une autre technique désignée par le terme « **Spectral Domain, SD-OCT** » ou « **Fourier Domain** » est arrivée sur le marché. Grâce à l'absence de mouvements du miroir mobile et l'utilisation d'un spectromètre, cette technique permet une augmentation de la vitesse d'acquisition des images à 25000 à 75000 A-scans/sec et donne une excellente qualité de l'image en diminuant les artefacts dus aux mouvements de l'œil. La résolution longitudinale de ces appareils est entre 4 et 6 µm.

Intérêt de l'OCT

L'OCT est indispensable pour le diagnostic et le bilan de la maculopathie diabétique ainsi que pour son suivi (20). L'OCT, plus sensible que l'examen biomicroscopique pour détecter un épaissement maculaire débutant, permet une détection précoce de l'OM. Il permet une quantification précise et reproductible de l'épaisseur maculaire, l'épaisseur maculaire de la macula étant représentée selon une cartographie du pôle postérieur, divisée en 9 zones (grille d'évaluation de l'œdème maculaire de l'Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study ou ETDRS), soit en couleurs, soit en valeurs numériques d'épaisseur maculaire moyenne dans chacune des 9 zones (21-23). Ceci permet un suivi objectif de l'OM de son évolution spontanée ou sous l'effet des traitements.

Les images en coupe permettent d'apprécier les modifications des structures intra-rétiniennes (24-25). L'OM est caractérisé par un épaissement rétinien associé à des kystes intra-rétiniens que l'OCT permet de visualiser et localiser et à des exsudats lipidiques. La résolution croissante des nouvelles générations d'OCT permet de visualiser de plus en plus finement les structures intra-rétiniennes et d'identifier déjà un certain nombre de facteurs de

pronostic fonctionnel. Ainsi, par exemple, la perte d'intégrité de la ligne des photorécepteurs est un facteur de pronostic fonctionnel péjoratif.

L'OCT permet également de visualiser avec une grande précision l'interface vitréo maculaire, et d'objectiver certains éléments tractionnels (traction vitréo maculaire, membrane épimaculaire), susceptibles d'aggraver l'OMD et susceptibles de relever d'une vitrectomie.

Enfin, dernier développement en date, l'OCT angiographie permettant une visualisation en face de la vascularisation rétinienne sans injection de colorant, est susceptible de faire reculer encore d'avantage les indications de l'angiographie en fluorescence (26,27).

d. Echographie

L'échographie oculaire est nécessaire pour détecter un éventuel décollement de rétine en cas d'hémorragie du vitré empêchant l'examen du fond d'œil ou faire le bilan pré opératoire d'un décollement de rétine diabétique complexe.

Recommandations des experts

- Le rythme de surveillance de la RD dépend des caractéristiques du patient (âge, type de diabète), de la sévérité de la RD, de la présence d'un OM et de l'existence d'éventuelles circonstances aggravantes (accord d'experts).
- L'examen de surveillance de la RD doit être réalisé par l'ophtalmologiste. Il comprend obligatoirement une ophtalmoscopie après dilatation pupillaire.
- La surveillance de la RD doit s'inscrire dans une coopération inter disciplinaire, articulée par une **fiche de liaison**.
- La photographie du fond d'œil est l'examen de référence à la fois pour le dépistage de la RD et sa surveillance.
- Le protocole de prise de photographie est différent selon l'objectif de l'examen (dépistage ou suivi de RD).
- L'angiographie à la fluorescéine n'est pas un examen de routine de surveillance oculaire d'un patient diabétique. **Elle ne doit pas être demandée à titre systématique**. Elle n'est pas indiquée pour le dépistage de la RD ou le suivi des stades initiaux de RD ni pour le suivi d'une RD inactivée par le laser.
- Elle est indiquée :
 - dans le cadre du bilan initial d'un OM diabétique, notamment lorsqu'il atteint la région centrale, pour identifier les sources des diffusions et évaluer le degré d'occlusion des capillaires maculaires associée à l'OMD,
 - au stade de RDNP sévère où elle peut être utile pour identifier une néovascularisation débutante,
 - pour identifier la cause d'une baisse visuelle inexplicée (ischémie maculaire, complication du laser telle qu'une néovascularisation sous rétinienne..).
- L'OCT est indispensable pour le diagnostic et le bilan de la maculopathie diabétique ainsi que pour son suivi.
- En présence d'une RD sans maculopathie connue, un OCT peut être réalisé périodiquement pour détecter un œdème maculaire débutant.

Références

1. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:786-806.
2. Haute Autorité de Santé. Recommandations de dépistage de la rétinopathie diabétique. Juillet 2007. www.has-sante.fr
3. Kimble JA, Brandt BM, McGwin G, Jr. Clinical examination accurately locates capillary nonperfusion in diabetic retinopathy. *American journal of ophthalmology* 2005;139:555-557.
4. Stein MR, Parker CW. Reactions following intravenous fluorescein. *Am J Ophthalmol.* 1971 ;72:861-8.
5. Bloome MA. Fluorescein angiography: risks. *Vision Res.* 1980;20:1083-97.
6. Pacurariu RI. Low incidence of side effects following intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol.* 1982 ;14:32-6.
7. Karhunen U, Raitta C, Kala R. Adverse reactions to fluorescein angiography. *Acta Ophthalmol.* 1986 Jun;64:282-6.
8. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler SB, Fine FL. Frequency adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology.*1991 ;98 :1139-1142.
9. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, Zang E. Fluorescein angiography complication survey. Review. *Ophthalmology.* 1986 ;93:611-7.
10. Brown RE Jr, Sabates R, Drew SJ. Metoclopramide as prophylaxis for nausea and vomiting induced by fluorescein. *Arch Ophthalmol.* 1987 ;105:658-9.
11. Guidelines for the management of diabetic retinopathy. Australian Diabetes Society for the Department of Health and Ageing. 2008.
12. American Academy of Ophthalmology. Preferred Practice Pattern : Diabetic Retinopathy. 2003. American Academy of Ophthalmology.
13. Diabetic retinopathy guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. 2012
14. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, Cox TA, Gallemore R, Greven CM, Hall JG, Eifrig DE. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1999;106:2068-2073.
15. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. EDTRS report number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. *Ophthalmology.* 1987 ;94:761-774.
16. Abu el Asrar AM1, Morse PH. Laser photocoagulation control of diabetic macular oedema without fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:97-99
17. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
18. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Archives of ophthalmology* 1995;113:325-332.
19. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1995;102:217-229.
20. Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta ophthalmologica Scandinavica* 2006;84:466-474.
21. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2001;119:1135-1142.

22. Polito A, Del Borrello M, Isola M, Zemella N, Bandello F. Repeatability and reproducibility of fast macular thickness mapping with stratus optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology* 2005;123:1330-1337.
23. Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, et al. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114:1520-1525.
24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-1806
25. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133[1]:45–50.
26. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2015;160[1]:35-44
27. Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in Diabetic Retinopathy on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* 2015, 35(11):2384-91

4. Circonstances particulières

Certains facteurs d'aggravation de la RD ont été bien identifiés et imposent une surveillance rétinienne plus rapprochée. Ainsi, la puberté, la grossesse, l'amélioration rapide de la glycémie ou encore la chirurgie de la cataracte peuvent favoriser l'apparition ou aggraver rapidement des lésions rétiniennes chez le patient diabétique.

a. La puberté, l'adolescence (période entre 13 et 18 ans) et le jeune adulte

La prévalence de la RD chez les enfants diabétiques est faible (1-3) et il n'y a notamment pas de RDP avant la puberté (4). Massin et al ont retrouvé une prévalence de RD égale à 4,6% chez 504 enfants diabétiques de type 1 âgés de 11 à 17 ans avec un seul cas de RD minime avant 12 ans. La prévalence de la RD augmentait avec l'âge (1% chez les enfants de 13 ans ou moins, 5,8% chez ceux de 14 et 15 ans et 17,7% chez les adolescents de 16 à 18 ans). Dans tous les cas, la RD était minime, limitée à quelques microanévrismes (1).

En 2005, Maguire et al ont rapporté les résultats du dépistage de la RD chez 668 enfants ayant un diabète de type 1 (3). Avant l'âge de 11 ans, la prévalence de la RD était de 16% et de 22% à 11 ans ou plus. Deux ans plus tard, la RD avait régressé chez 80% des enfants et n'avait progressé chez aucun dans le groupe d'enfants de moins de 11 ans. Chez les enfants âgés de 11 ans ou plus, la RD avait régressé chez 36% des enfants mais progressé chez 13% d'entre eux. Aucun enfant n'a développé de RDP pendant le suivi.

Récemment, Geloneck et al ont rapporté les résultats du dépistage de la RD chez 370 enfants (338 type 1 et 32 type 2) d'âge moyen $11,2 \pm 3,7$ (1-17,5) ans, ayant une durée moyenne de diabète de $5,2 \pm 3,7$ (0,1 à 16,2) années et un taux d'HbA_{1c} moyen de $8,6 \pm 1,9\%$ (5 à 14%). Aucun enfant ne présentait de RD. Les auteurs ont fait une revue de littérature et ont conclu à la rareté de la RD chez les enfants, l'âge le plus précoce auquel était rapportée une RDP proliférante était de 15 ans et la durée de diabète la plus courte de 5 ans (5).

Les principaux facteurs de risque sont l'âge, la durée du diabète et le mauvais équilibre glycémique. La puberté et l'adolescence constituent une période à risque d'évolution de la RD. La sécrétion d'IGF (*Insulin-like Growth Factor*) et des autres facteurs de croissance, la diminution de la compliance au traitement systémique concourent à l'accélération de l'apparition et l'aggravation des lésions rétiniennes. Ainsi, les adolescents ont un risque de progression vers des formes de RD sévères plus élevé, particulièrement si le contrôle glycémique est mauvais (3,6,7). L'American Academy of Paediatrics considère que les adolescents ayant un diabète de type 1 évoluant depuis plus de 10 ans associé à un mauvais contrôle glycémique (HbA_{1c} > 10%) sont à risque de développer une RD floride, qui évolue très rapidement vers les complications de la RDP et la perte de la vue. Ces jeunes patients justifient une surveillance ophtalmologique renforcée (8). Enfin, il n'y a pas suffisamment de données pour établir des recommandations de dépistage et de suivi chez les enfants diabétiques de type 2.

Recommandations des experts

- Chez les enfants diabétiques de type 1, le dépistage de la RD doit débuter à partir de 12 ans et devenir impérativement annuel à partir de 15 ans (Grade A).
- Les adolescents ayant un diabète de type 1 évoluant depuis plus de 10 ans, associé à un mauvais contrôle glycémique (HbA_{1c} > 10%), sont à risque de développer une RD floride.

Ils doivent bénéficier d'une surveillance ophtalmologique renforcée au moins tous les 6 mois, d'autant qu'il existe des signes de RD (accord d'experts).

Références

1. Massin P, Erginay A, Mercat-Caudal I, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with type-1 diabetes attending summer camps in France. *Diabetes Metab.* 2007;33(4):284-9.
2. Donaghue K, Craig ME, Chan AKF, et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;22:711-718
3. Maguire A, Chan A, Cusumano J, et al. The Case for Biennial Retinopathy Screening in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2005;28:509-513
4. Kostraba J, Dorman JS, Orchard TJ, Becker DJ, Ohki Y, Ellis D, Doft BH, Lobes LA, LaPorte RE, Drash AL. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12:686-693.
5. Geloneck MM, Forbes BJ, Shaffer J, Ying GS, Binenbaum G. Ocular Complications in Children with Diabetes Mellitus. *Ophthalmology.* 2015 Dec;122(12):2457-64.
6. Goldstein, DE, Blinder, KJ, Ide, CH, et al. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Results of a 12-year longitudinal study. *Ophthalmology.* 1993;100:1125-1131.
7. Donaghue K, Chiarelli F, Trotta D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2009;19(Suppl 2):195-203.
8. Lueder G, Silverstein J, Section on Ophthalmology, Section on Endocrinology. Screening for Retinopathy in the Pediatric Patient with Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics* 2005;116:270-273.

b. Surveillance ophtalmologique de la RD au cours de la grossesse

La grossesse est un facteur de risque connu de développement et de progression de la RD. Les facteurs de risque associés à l'aggravation d'une RD préexistante ou à son apparition au cours de la grossesse sont principalement la durée d'évolution du diabète, la sévérité de la RD avant la grossesse, le mauvais contrôle glycémique à la conception, la non programmation de la grossesse souvent associée à une normalisation rapide de la glycémie en début de grossesse, une hypertension artérielle préexistante ou gravidique ainsi que le niveau de contrôle tensionnel durant la grossesse (1). Ainsi, le dépistage de la RD avant la conception est un élément nécessaire pour autoriser une grossesse. Une RD préproliférante ou une RDP avant la grossesse est une contre-indication temporaire à une grossesse et une indication au laser avant le début de grossesse.

Le taux de progression de la RD observé durant la grossesse varie selon les études et la population étudiée (stade de la RD en début de grossesse, programmation ou non de la grossesse, niveau du contrôle glycémique et tensionnel et leur évolution durant la grossesse). Les principales études analysant l'association entre progression de la RD et amplitude de la chute glycémique durant la grossesse sont détaillées dans le tableau 1 (2-8).

Alors que dans les études les plus anciennes où le nombre de grossesses programmées était faible, le taux de progression de la RD était compris entre 25 et 50% (2-4), il est plutôt de l'ordre de 20% dans les études les plus récentes (5-8). En outre, même chez des patientes

indemnes d'atteinte rétinienne avant la grossesse, une RD apparaissait dans un certain nombre de cas, justifiant d'une surveillance ophtalmologique attentive même chez ces patientes.

Parmi les nombreuses études évaluant la progression de la RD au cours de la grossesse, certaines (2-8), détaillées dans le tableau ci-dessous, ont étudié plus finement l'association entre la progression de la RD et l'amplitude de la chute glycémique observée en début de grossesse. Cependant, l'importance de cette baisse glycémique dans le premier trimestre de la grossesse était fortement corrélée au niveau glycémique à la conception. En effet, elle était d'autant plus importante que le contrôle glycémique était mauvais à la conception. Ce dernier facteur peut aussi déjà expliquer en partie l'aggravation de la RD durant la grossesse qui refléterait l'exposition préconceptionnelle à l'hyperglycémie. Par ailleurs, l'analyse de la littérature récente, dans laquelle le taux de grossesses préparées est important et la normalisation des glycémies précède la grossesse elle-même, permet de distinguer la part de la normalisation glycémique elle-même de la part propre de la grossesse.

Les 3 études les plus anciennes (2-4), n'incluant que des patientes diabétiques de type 1, ont retrouvé une association entre la chute glycémique en début de grossesse et la progression de la RD. Dans ces études, le contrôle glycémique était le plus souvent perfectible à la conception et la normalisation glycémique survenait fréquemment en début de grossesse. Dans la première étude incluant 35 femmes enceintes, l'aggravation de la RD, survenant chez 55% d'entre elles, était corrélée au niveau du contrôle glycémique en début de grossesse mais aussi à l'importance de l'amélioration glycémique survenant entre la sixième et 14^{ème} semaine de grossesse (2). La deuxième étude prospective (DIEP) menée chez 140 femmes diabétiques, retrouvait un taux de progression de 10,3% chez celles indemnes de RD avant la grossesse *vs.* 54,8% en cas de RD non proliférante sévère préexistante (3). Dans cette étude, le risque d'aggravation était fortement lié au taux d'HbA_{1c} en début de grossesse mais aussi à l'importance de la diminution de la glycémie durant les 14 premières semaines de grossesse (3). Enfin, parmi les patientes incluses dans l'étude DCCT, 180 femmes ont été enceintes durant le suivi. Chez celles incluses dans le groupe intensif, la progression de la RD n'était pas associée à l'amplitude de la baisse du taux d'HbA_{1c} mais le contrôle glycémique était déjà plutôt satisfaisant à la conception. Inversement, chez celles incluses dans le groupe conventionnel où l'amélioration glycémique était plus importante, une corrélation était observée entre la progression de la RD et l'amplitude de la baisse du taux d'HbA_{1c} ($p < 0,05$) (4).

Deux études plus récentes n'ont cependant pas retrouvé d'association entre progression de la RD et chute glycémique durant la grossesse. Dans la première étude menée en 2001 chez 139 femmes diabétiques de type 1, le taux initial d'HbA_{1c} et sa diminution durant les 24 premières semaines de grossesse ne différaient pas chez les femmes avec ou sans progression de la RD, respectivement taux initial d'HbA_{1c} à $7,5 \pm 1,2$ *vs.* $6,6 \pm 1,5\%$ ($p=0,08$) et diminution du taux d'HbA_{1c} de $1,6 \pm 1,1$ *vs.* $1,2 \pm 0,09\%$ ($p=0,2$) (5). Cependant, dans cette étude, le taux de progression était très faible de l'ordre de 5% et 39% des grossesses étaient programmées (5). Dans une autre étude chez 102 femmes diabétiques de type 1 dont $\frac{2}{3}$ étaient atteintes d'une RD avant la grossesse, une progression de la RD était observée chez 22% et 6% évoluait vers une forme menaçante (6). Aucune association entre la progression de la RD et les paramètres de contrôle glycémique n'a été mise en évidence (taux initial d'HbA_{1c} ou sa variation durant

la grossesse, survenue d'hypoglycémie sévère), bien que l'amplitude de la chute glycémique (réduction du taux d'HbA_{1c} de 0,9%) fût plus importante en cas d'évolution vers une RDP (6). Enfin, dans une étude incluant 80 patientes diabétiques de type 2, la RD progressait chez 14% d'entre elles (n=11) dont 8 (73%) indemnes de RD avant la grossesse (7). Le taux initial d'HbA_{1c} était plus faible et diminuait moins entre le début et la 34^{ème} semaine de grossesse chez les patientes avec une RD stable comparé à celles dont la RD progressait, HbA_{1c} : $6,4 \pm 1,0$ vs. $7,2 \pm 1,2\%$ (p=0,07) et diminution de $0,7 \pm 1,0$ vs. $1,5 \pm 1,1\%$ (p=0,04) respectivement (7). Des résultats similaires ont été observés dans une étude très récente non contrôlée menée en Irlande chez 185 femmes diabétiques dont 75% de type 1 et 59% de grossesses programmées (8). Alors que le taux d'HbA_{1c} au 1^{er} trimestre était plus bas chez les patientes dont la RD était stable durant la grossesse par rapport à celles dont la RD progressait, respectivement $7,0 \pm 1,4$ vs. $7,7 \pm 1,6\%$ (p=0,01), ce taux ne différait plus entre les 2 groupes au 3^{ème} trimestre, respectivement $6,3 \pm 0,9$ vs. $6,3 \pm 0,7\%$ (p=0,89). Le taux d'HbA_{1c} diminuait entre le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre de grossesse de $0,74 \pm 0,90\%$ en cas de RD stable vs. $1,38 \pm 1,33\%$ en cas d'aggravation (p=0,004). La progression de la RD qui concernait 25% des femmes était associée à la durée de diabète (p<0,001), au taux d'HbA_{1c} au 1^{er} trimestre (p=0,01) et à sa baisse entre le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre de grossesse (p=0,004) ainsi qu'au niveau de PA systolique en début de grossesse (p=0,03). En analyse multivariée, les seuls facteurs restant significatifs étaient la diminution du taux d'HbA_{1c} entre le 1^{er} et le 3^{ème} trimestre de la grossesse (OR : 2,05, IC_{95%} 1,09-3,87, p=0,03) et la PA systolique en début de grossesse (OR : 1,03, IC_{95%} 1,01-1,06, p=0,02) (8).

En conclusion, la progression de la RD pendant la grossesse est associée à la durée du diabète, à l'état rétinien avant la grossesse, au niveau tensionnel et glycémique ainsi qu'à la baisse de l'HbA_{1c} lorsque celle-ci n'était pas optimale avant la grossesse. Même dans les grossesses programmées où le taux d'HbA_{1c} est acceptable au moment de la conception, il persiste un risque de progression de la RD. L'analyse de la littérature, même récente, ne permet pas de conclure aujourd'hui de façon formelle et d'incriminer comme facteur de risque de progression de la RD l'amplitude de la baisse glycémique en début de grossesse, indépendamment du niveau glycémique à la conception.

Ainsi, planifier la grossesse en atteignant un équilibre glycémique satisfaisant avant la conception est essentiel et permet de s'affranchir d'une normalisation rapide en début de grossesse qui pourrait majorer le risque de progression de la RD. Même si l'amélioration glycémique survient en début de grossesse, elle sera bénéfique à moyen terme comme en témoignent notamment les résultats de l'étude DCCT (4) mais justifiera d'une surveillance ophtalmologique particulièrement attentive durant la grossesse et dans le post-partum.

Le suivi doit être au minimum trimestriel pendant la grossesse. Chez les patientes ayant un facteur de risque de progression de RD (RD préexistante, HTA, néphropathie, longue durée de diabète, absence de programmation de la grossesse, baisse de l'HbA_{1c} au premier trimestre et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c} à la conception), la surveillance ophtalmologique doit être mensuelle.

Chez une patiente présentant un diabète gestationnel avéré avec une glycémie normale avant la conception ou dans le premier trimestre, le suivi ophtalmologique n'est pas nécessaire. Néanmoins, une surveillance ophtalmologique peut se justifier, notamment en cas de

découverte d'un diabète de type 2 au cours de la grossesse dont l'ancienneté n'est pas connue. Une étude récente menée en Italie a estimé à 7,8% le pourcentage de patientes suivies pour un diabète gestationnel et chez lesquels le diabète était déjà présent dès le premier trimestre de la grossesse (32 femmes parmi les 411 incluses dans l'étude) (9). En France, le travail concernant la prise en charge du diabète gestationnel et récemment publié dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire en mars 2016 sur les bases SNIIRAM montre que 1,8% des femmes avec un diabète diagnostiqué pendant la grossesse reçoivent un traitement hypoglycémiant dans l'année suivant la grossesse (10).

Recommandations des experts

- Dans le diabète gestationnel avéré avec une glycémie normale avant la conception ou dans le premier trimestre, le suivi ophtalmologique n'est pas nécessaire (accord d'experts).
- Le dépistage de la RD avant la conception est un élément nécessaire pour autoriser une grossesse (accord d'experts).
- Le suivi doit être au minimum trimestriel pendant la grossesse (Grade A).
- La surveillance ophtalmologique doit être mensuelle chez les patientes avec un facteur de risque de progression de RD : RD préexistante, HTA, néphropathie, longue durée de diabète, absence de programmation de la grossesse, baisse de l'HbA_{1c} au premier trimestre et ce, quel que soit le taux d'HbA_{1c} à la conception (accord d'experts).
- Une RDNP sévère ou une RDP avant la grossesse est une contre-indication temporaire à une grossesse et une indication au laser avant le début de grossesse (Grade A).
- Il n'est pas recommandé de traiter un OM pendant la grossesse (accord d'experts).
- La RD ne peut être qu'une indication exceptionnelle à une interruption de grossesse.

Références

1. PH Scanlon, Textbook of Diabetes, 4th Ed, Holt, Cockram Flyvberg & Goldstein editors, Blakwell publishing, 2010.
2. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, Jampol LM, Freinkel N. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol*. 1986;104:1806-10.
3. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, Conley M, Rand L, Simpson JL, Holmes LB, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-7.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084-1091.
5. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18:573-7.
6. Vestgaard M, Ringholm L, Laugesen CS, Rasmussen KL, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27:431-5.

7. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2010;53:1076-83.
8. Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, and Dunne1 FP Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J. Diabetes Res*. 2015:310239. Epub. 2015 Apr 6.
9. Corrado F, Pintaudi B, D'Anna R, Santamaria A, Giunta L, Di Benedetto A. Perinatal outcome in a Caucasian population with gestational diabetes and preexisting diabetes first diagnosed in pregnancy. *Diabetes Metab*. 2016;42:122-5.
10. Regnault N, Salanave B, Castetbon K, Cosson E, Vambergue A, Barry Y, *et al*. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;9:164-73.

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

Table : Etudes analysant l'association entre progression de la RD et amplitude de la chute glycémique durant la grossesse

Etudes	Nb patientes (type diabète) <i>Statut RD avant grossesse</i>	Age (ans), m ± ET	Durée diabète (ans), m ± ET	Progression de la RD (% patientes)	Taux HbA _{1c} initial et variation durant la grossesse	Progression de la RD et contrôle glycémique durant la grossesse
Phelps 1986 ²	38 grossesses chez 35 patientes (type 1) 13 sans RD 20 avec RDNP 5 avec RDP	25,2 ± 1,3 28,9 ± 0,9 23,8 ± 1,7	9,9 ± 2,0 14,2 ± 1,0 13,6 ± 1,1	Progression chez 55% 23% si absence RD initiale 65% si RDNP 100% si RDP	HbA _{1c} non évaluée, Evolution de la glycémie (mg/dl) De 139 ± 8,7 à 89 ± 2,2 De 188 ± 22 à 96 ± 2,2	Progression RD associée à l'hyperglycémie en début de grossesse et à l'amplitude de la chute glycémique entre la 6 ^{ème} et 14 ^{ème} semaine de grossesse (corrélation entre aggravation RD et diminution glycémique : p =0,02).
Chew 1995 ³	140 (type 1) 39 (28%) sans RD 101 (72%) avec RD	27,8 ± 4,1	11,9 ± 7,0	Progression chez 24% 10% si absence RD initiale 55% si RDNP sévère	Progression plus importante si HbA _{1c} initiale > 8% et chute glycémique plus forte	Risque plus important de progression de la RD chez les femmes avec un taux d'HbA _{1c} à l'entrée élevé et une diminution importante durant les 14 premières semaines de grossesse. Forte association avec la durée de diabète.
DCCT 2000 ⁴	180 (type 1) 94 sous traitement intensif 49 (52%) sans RD 45 (48%) avec RD 86 sous traitement conventionnel 35 (41%) sans RD 51 (59%) avec RD	24,2 ± 5,4 23,6 ± 5,8	5,8 ± 4,5 6,7 ± 4,5	Progression chez 51% Progression chez 31%	De 7,0 ± 1,2 au 1 ^{er} trimestre à 5,9 ± 0,7% au 3 ^{ème} trimestre De 7,3 ± 1,6 au 1 ^{er} trimestre à 5,9 ± 0,7% au 3 ^{ème} trimestre	Absence de corrélation entre progression RD et amplitude de la baisse du taux d'HbA _{1c} (groupe intensif) Corrélation entre progression RD et amplitude de la baisse du taux d' HbA _{1c} (groupe conventionnel), p<0,05.
Temple 2001 ⁵	139 (type 1) 39% de grossesses programmées 91% sans RD ou RD minime 5,6% RDNP modérée/sévère 3,4% avec RDP	ND	11,58 ± 7,1	Progression chez 5%	Taux d'HbA _{1c} initial : 6,6 ± 1,5 (RD stable) vs. 7,5 ± 1,2% (progression RD), p=0,08 Diminution du taux d'HbA _{1c} de 1,2 ± 0,1 (RD stable) vs. 1,6 ± 0,1% (progression RD), p=0,2	Forte association avec la durée de diabète. Pas de différence significative du taux initial d'HbA _{1c} ni de l'amplitude de la diminution durant les 24 premières semaines de grossesse chez les femmes avec ou sans progression de la RD.

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

Table : Etudes analysant l'association entre progression de la RD et amplitude de la chute glycémique durant la grossesse (suite)

Etudes	Nb patientes (type diabète), Statut RD avant grossesse	Age (ans), m ± ET ou médiane	Durée diabète (ans), m ± ET ou médiane	Progression de la RD (% patientes)	Taux initial d'HbA _{1c} et variation durant la grossesse	Amplitude de la chute glycémique durant la grossesse	Progression de la RD et contrôle glycémique durant la grossesse
Vestgaard 2010 ⁶	102 (type 1) 63% avec RD 9% avec RDP 16% avec OMD	Médiane 29 à 31,5	Médiane : ≈ 16 ans (9-25)	Progression chez 22% dont 36% indemnes de RD avant grossesse 6% de forme menaçante	Taux médian initial d'HbA _{1c} 7,2% (RD stable) 7,4% (progression vers RDNP) 7,9% (progression vers RDP), p=0,12	Diminution médiane du taux d'HbA _{1c} entre 8 et 14 ^{ème} semaine de grossesse -0,5% (RD stable) -0,3% (progression vers RDNP) -0,9% (progression vers RDP) p=0,92	Aucune association entre progression de la RD et paramètres de contrôle glycémique (taux initial d'HbA _{1c} , variation durant la grossesse ou hypoglycémie sévère).
Rasmussen 2010 ⁷	80 (type 2) 69 (86%) sans RD 11 (14%) avec RD	Médiane 32,5 à 33	Médiane : ≈ 3 ans (0-16)	Progression chez 14% (n=11) dont 8 (73%) indemnes de RD avant grossesse	Taux initial d'HbA _{1c} 6,4 ± 1,0 (RD stable) vs. 7,2 ± 1,2% (progression RD), p=0,07	Diminution du taux d'HbA _{1c} entre le début et la 34 ^{ème} semaine de grossesse : 0,7 ± 1,0 (RD stable) vs. 1,5 ± 1,1% (progression RD), p=0,04	Diminution plus importante du taux d'HbA _{1c} entre début et 34 ^{ème} semaine de grossesse si progression de la RD vs. absence de progression.
Egan 2015 ⁸	185 (134 type 1 et 51 type 2) 114 (62%) sans RD 71 (38%) avec RD 108 (59%) grossesses programmées	32,9 ± 5,3	11,3 ± 5,7	Progression chez 25% dont 67% indemnes de RD au premier examen	Taux d'HbA _{1c} au 1 ^{er} trimestre 7,03 ± 1,39 (RD stable) vs. 7,67 ± 1,62% (progression RD), p=0,01 Taux d'HbA _{1c} au 3 ^{ème} trimestre 6,27 ± 0,93 (RD stable) vs. 6,29 ± 0,70% (progression RD), p=0,89	Diminution du taux d'HbA _{1c} entre le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} trimestre de grossesse : 0,74 ± 0,90 (RD stable) vs. 1,38 ± 1,33% (progression RD) p=0,004	Forte association avec la durée de diabète (p<0,001), le taux d'HbA _{1c} au 1 ^{er} trimestre (p=0,01) et la baisse du taux d'HbA _{1c} entre le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} trimestre de grossesse (p=0,004). Facteur significatif en analyse multivariée : réduction du taux d'HbA _{1c} entre 1 ^{er} et 3 ^{ème} trimestre de grossesse OR : 2,1 (1,1-3,9) p=0,03.

c. Surveillance de la RD après équilibrage rapide de la glycémie

Certaines thérapeutiques administrées chez un patient diabétique de type 1 ou 2 non équilibré peuvent induire une amélioration glycémique rapide. Il peut s'agir de la mise sous pompe à insuline chez un patient diabétique de type 1, de l'instauration d'une insulinothérapie chez un patient diabétique de type 2 préalablement déséquilibré, d'une greffe pancréatique ou plus récemment d'une chirurgie bariatrique.

Evolution de la RD après insulinothérapie intensive chez le patient diabétique de type 1

Les premières observations d'évolution vers une RD sévère ont été rapportées il y a une trentaine d'années après intensification thérapeutique chez des jeunes patients diabétiques de type 1 non équilibrés après instauration d'un traitement par pompe sous cutanée à insuline. Dans une étude publiée en 1984 incluant 19 patients diabétiques de type 1, les 4 patients avec une RD non proliférante sévère et qui avaient de surcroît une longue durée de diabète non contrôlé ont tous évolué 3 à 6 mois après la mise sous pompe à insuline vers une RD floride alors qu'aucune évolution ou une discrète aggravation de la RD était observée chez ceux dont la RD était non proliférante minime à modérée avant la mise sous pompe (1).

Des essais contrôlés, détaillés dans le *tableau 1*, ont évalué l'évolution de la RD après intensification thérapeutique et notamment durant la première année de suivi (2-11). Ces études partageaient une méthodologie similaire. Les patients, après randomisation, bénéficiaient soit d'un traitement intensif avec administration de l'insuline à l'aide de multi-injections ou pompe sous cutanée soit poursuivaient leur traitement habituel, habituellement 1 à 2 injections d'insuline.

Dans la grande majorité, les patients étaient atteints d'une RD non proliférante à l'inclusion. Seules les études OSLO (6,7) et DCCT (étude de prévention primaire) (10,11) ont inclus des patients indemnes de RD. En outre, dans l'étude DCCT (10,11), les formes plus sévères de RD étaient un critère de non-inclusion compte tenu des cas d'aggravation à la normalisation des glycémies observées dans l'étude OSLO (6).

Tous les patients inclus dans ces études avaient un taux d'HbA_{1c} au-delà de 8,5% à l'inclusion et, dans certaines études, proche de 10% (2,4,8). L'amélioration glycémique était dans la plupart des cas rapide dans les 3 premiers mois (4,10) et notable dans le groupe intensif avec une diminution du taux d'HbA_{1c} de 1 à 3% en moyenne à 1 an. Les patients inclus dans le groupe conventionnel gardaient en général un équilibre glycémique comparable ou meilleur qu'à l'inclusion mais dans tous les cas significativement moins bon que ceux du groupe intensif. La durée du suivi était variable, inférieure à un an (8 mois dans la KROC Study (4,5)), égale ou supérieure à un an (2,3,6-8,10) et pour deux études (9,10), le suivi était prolongé au-delà de 6 ans.

Les examens ophtalmologiques étaient pratiqués avec une fréquence variable, au minimum annuelle. Une évaluation précoce était programmée dans certaines études dans les six premiers mois suivant l'intensification thérapeutique. Les patients de l'étude OSLO ont bénéficié d'un examen ophtalmologique deux mois avant la randomisation, à la randomisation puis à 3, 6 et 12 mois après (6) et dans le DCCT, une évaluation de l'état rétinien à 3 mois était effectuée dans un sous groupe de patients (10,11). La définition de la progression de la RD (aggravation d'1, 2 ou 3 stades de l'échelle ETDRS, nécessité de traitement par laser,

survenue d'une hémorragie du vitré,...) différait selon les études rendant souvent difficiles leur comparaison.

Après la publication en 1983 de l'étude STENO incluant 30 patients diabétiques de type 1 avec RDNP modérée à l'inclusion et une longue durée de diabète (~20 ans) faisant état d'une aggravation notable de la RD dont des cas de RDP sans régression ultérieure un an après la mise sous pompe à insuline (2), trois autres études dont l'étude DCCT retrouvaient aussi une aggravation précoce mais de gravité moindre et essentiellement sous forme de nodules cotonneux (4-7,10,11) ou d'AMIR (4,5,10,11). Dans l'étude OSLO, l'aggravation concernait à 3 mois la moitié des patients sous pompe (7/15) ou multiples injections (8/15) mais aucun de ceux sous traitement conventionnel (0/15) ($p < 0,01$) (6). Dans la KROC study, 47% (15/32) des patients traités par pompe s'aggravaient à 8 mois *vs.* 27% (9/33) sous traitement conventionnel (4,5). Parmi les patients ayant bénéficié d'un examen à 3 mois de suivi dans l'étude DCCT, une aggravation de la RD était observée chez 11% de ceux (21/197) du groupe intensif *vs.* 3,6% du groupe conventionnel (7/192) (11). Chez l'ensemble des patients de l'étude DCCT, l'aggravation précoce dans les 12 premiers mois concernait essentiellement les patients inclus dans l'étude de prévention secondaire : 13% (93/711) des patients sous traitement intensif (13/348 prévention primaire et 80/363 prévention secondaire) *vs.* 7,6% des (55/728) sous traitement conventionnel (7/378 prévention primaire et 48/350 prévention secondaire) (OR : 2,06, $p < 0,001$) (11).

Cette aggravation était néanmoins souvent transitoire puisque les signes avaient régressé à 12 mois dans l'étude OSLO chez tous les patients sauf 4 (6) ou dans l'étude DCCT chez près de la moitié à 12 mois (11). Des cas d'aggravation cliniquement significative ont été cependant observés, notamment chez 9 patients sous traitement intensif et 6 sous traitement conventionnel à 6 mois dans le DCCT (11). En outre, les 25 patients ayant progressé à un stade avancé dont 2 à haut risque de RDP (11) ont bénéficié de traitement dont des séances de laser. Ces cas apparaissaient plus volontiers chez des patients dont la RD était plus sévère à l'inclusion, comme cela avait déjà été observé dans l'étude STENO (2,3).

Les études au suivi prolongé ont par contre clairement démontré le bénéfice sur le pronostic oculaire à long terme du traitement intensif même chez les patients ayant présenté une aggravation précoce (10). Dans l'étude SDIS, la réduction du risque de RD et de baisse visuelle apparaissait dès la cinquième année de suivi sous traitement intensif (8,9) et même plus précocement dans d'autres études (2,3,6,7,10,11). Ce bénéfice, essentiellement en terme de réduction du risque d'apparition d'une RD, a été confirmé dans une revue COCHRANE récente identifiant 12 essais cliniques pour un total de 2230 patients (12). Dans cette étude, le risque relatif d'apparition d'une RD était réduit de 73% en fin de suivi chez ceux traités intensivement comparé à ceux traités de façon conventionnelle (12). Dans une méta-analyse publiée en 2015 incluant 24 études regroupant 9302 patients, le risque d'apparition d'une RD était également réduit de moitié chez ceux traités intensivement comparé à ceux traités de façon conventionnelle (RR : 0,43 ; IC_{95%} 0,23–0,83) mais aussi chez les patients traités par pompe à insuline *vs.* sous 3 injections (RR : 0,45 ; IC_{95%} 0,24–0,83) et cela indépendamment du taux d'HbA_{1c} (13). Par contre, le risque de progression était réduit dans une moindre proportion d'environ un tiers (RR 0,63 ; IC_{95%} 0,43–0,92) (13) comme cela l'était aussi dans la revue COCHRANE (réduction de 39%) (12).

Les principaux facteurs de risque d'aggravation précoce identifiés dans ces études sont la durée d'évolution préalable du diabète (6,11), la sévérité de la RD à l'entrée dans l'étude (6,11) et le mauvais contrôle glycémique avant l'intensification thérapeutique évalué par le taux d'HbA_{1c} à l'inclusion (4,5,11). Dans l'étude OSLO, l'aggravation était aussi plus fréquente chez les femmes (6). L'amplitude de diminution du taux d'HbA_{1c} est également un facteur associé à la progression de la RD dans plusieurs études (4,5,11). Dans l'étude OSLO, le taux d'HbA_{1c} avait diminué de 3,3% chez ceux ayant présenté des nodules cotonneux à 3 mois et seulement de 1,3% chez ceux sans aggravation précoce (6).

Par contre, l'analyse ne permet pas de considérer l'importance de la réduction du taux d'HbA_{1c} comme un facteur indépendant, puisque ce sont en général les patients les plus déséquilibrés dont le taux d'HbA_{1c} a le plus diminué. Enfin, la vitesse de décroissance a été le plus souvent identique chez tous les patients du groupe intensif, limitant l'analyse du facteur vitesse. Les auteurs de l'étude DCCT concluaient en outre qu'aucun argument ne suggérait qu'une diminution plus lente aurait été associée à un risque plus faible d'aggravation précoce (10,11).

Une dernière étude a comparé le contrôle glycémique antérieur (42 mois avant le diagnostic de RD) de 14 patients atteints d'une RD sévère à celui de 17 patients indemnes de RD ou avec une RDNP minime (14). Le taux d'HbA_{1c} était compris entre 9 et 13% dans les 42 mois précédant le diagnostic de RDP, date à laquelle il était proche de 9,5%. La réduction du taux d'HbA_{1c} s'amorçait 6 mois avant le diagnostic de RDP pour atteindre un taux comparable au groupe contrôle 6 mois après le diagnostic (14).

Evolution de la RD après intensification thérapeutique chez le patient diabétique de type 2

La littérature est moins fournie concernant l'évaluation d'un éventuel impact d'une amélioration rapide de la glycémie sur le risque d'aggravation précoce de la RD dans le diabète de type 2. Les principales études sont détaillées dans le *tableau 2* (15-25).

Aucune des 4 grandes études randomisées (UKPDS, ACCORD Eye STUDY, sous étude ADREM de l'étude ADVANCE et VADT) évaluant le bénéfice d'un contrôle glycémique intensif sur la survenue d'évènements microangiopathiques chez des patients diabétiques de type 2 n'a réalisé d'évaluation précoce rétinienne après intensification thérapeutique (18-23). Dans ces études, le niveau de contrôle glycémique initial était variable ainsi que l'objectif glycémique à atteindre dans le groupe intensif. L'étude UKPDS a inclus des patients nouvellement diagnostiqués avec une faible prévalence de RD à l'inclusion (18) alors que les 3 autres études concernaient des patients avec une dizaine d'années de diabète, un haut risque vasculaire et une prévalence plus élevée de RD à l'inclusion (20,21,23). En majorité, les patients bénéficiaient d'un examen ophtalmologique à l'inclusion et en fin de suivi sans précision sur une éventuelle évaluation de l'état rétinien dans les premiers mois suivant l'intensification thérapeutique et notamment dans la première année de suivi. Néanmoins, aucun commentaire sur d'éventuelles aggravations précoces de la RD après intensification thérapeutique n'apparaît dans les données publiées pour ces 4 études. Deux de ces études (18,19,21,22) ont démontré un bénéfice notable de l'amélioration du contrôle glycémique sur l'évolution de la RD à moyen terme chez les patients inclus dans le groupe intensif alors que les 2 autres études (20,23) n'ont pas mis en évidence de bénéfice oculaire significatif en termes d'incidence ou de la progression de la RD. Dans l'étude ADVANCE, les résultats

étaient similaires chez les patients dont le taux d'HbA_{1c} diminuait de plus de 0,5% à 6 mois (20). En outre, les patients de l'étude ACCORD Eye Study inclus dans le groupe intensif et dont le taux d'HbA_{1c} à l'inclusion était supérieur à 8% avaient un risque de progression de la RD similaire à ceux du groupe conventionnel ($p=0,93$) bien que ces patients atteignaient une valeur médiane d'HbA_{1c} de 6,4% la première année vs. 7,5% dans le groupe conventionnel, avec en conséquence une amplitude de diminution plus importante (20).

Des études non contrôlées incluant des effectifs plus faibles de patients diabétiques de type 2, dont les premières sont issues de la même équipe (15,16), rapportent cependant des observations d'aggravation de la RD après insulinothérapie chez des patients préalablement déséquilibrés.

La première étude, publiée en 1999 (15) incluait 45 patients diabétiques de type 2 dont le taux d'HbA_{1c} était en moyenne à 10% à l'inclusion. Deux ans après l'initiation de l'insulinothérapie, 5 patients parmi les 21 sans RD à l'inclusion avaient développé une RDNP minime et 1 une RDNP modérée mais aucun une forme sévère. Par contre, la RD avait évolué vers une forme non proliférante sévère chez 4 patients dont un avec RDNP minime et 3 modérée avant insulinothérapie. Les patients avec une aggravation de 3 stades ou plus, comparés à ceux ayant moins progressé, avaient une durée de diabète plus longue et une diminution plus importante de leur taux d'HbA_{1c} bien que leur taux initial d'HbA_{1c} était similaire. Le risque de progression de 3 stades ou plus était multiplié par un facteur 2,6 (IC_{95%} : 1,1-6,1) chez les patients dont le taux d'HbA_{1c} était réduit de plus de 3%. Cette même équipe a mené une autre étude chez 1378 patients diabétiques de type 2, dont 333 étaient insulino-traités et 1045 sous hypoglycémiant oraux ou régime seul. Parmi ces derniers, 174 patients avaient bénéficié d'une insulinothérapie durant le suivi et leur risque relatif de progression de la RD de 3 stades ou plus était multiplié par 2 (IC_{95%} : 1,7-2,3) en analyse multivariée comparé aux autres patients de l'étude. Les 2 principaux facteurs associés à cette progression étaient le taux d'HbA_{1c} avant la mise sous insuline et l'existence d'une RD ($p<0,01$) (17).

Une autre étude publiée en 2004 a été menée chez 294 patients diabétiques de type 2 (taux d'HbA_{1c} moyen à 10% à l'inclusion) et suivis pendant 5 ans avec une évaluation ophtalmologique annuelle (24). Dans les 3 premières années suivant l'insulinothérapie, une aggravation était notée chez 13% des patients. Alors que le risque était très faible chez les patients sans RD initiale (2,6%), il augmentait à 29% chez les patients avec RDNP minime et même 55% chez ceux avec RDNP modérée à l'inclusion. Un taux initial élevé d'HbA_{1c} ($p=0,002$) et une plus faible diminution du taux d'HbA_{1c} ($p=0,007$) étaient associés à une aggravation plus importante de la RD. Les patients qui progressaient avaient aussi une durée de diabète plus longue et un taux d'HbA_{1c} plus élevé durant le suivi (24). Enfin, dans une étude rétrospective récente, les patients avec aggravation de la RD avaient une diminution plus marquée de leur taux d'HbA_{1c} ($4,0 \pm 0,4\%$) comparés aux autres patients (variation du taux d'HbA_{1c} : $0,2 \pm 0,1\%$) mais aussi un contrôle glycémique plus mauvais à l'inclusion (25).

Ainsi, aucune des études contrôlées à la méthodologie rigoureuse mais sans suivi ophtalmologique rapproché dans la première année n'a fait état de ce phénomène d'aggravation précoce chez les patients diabétiques de type 2 (18-23), initialement décrit chez les patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline (1,2). Néanmoins, dans les

études prospectives non contrôlées, une aggravation a été observée notamment chez des patients avec une longue durée de diabète (15,24) et un déséquilibre glycémique important avant l'insulinothérapie (taux d'HbA_{1c} ~ 10%) (17,25). Une forte amplitude de diminution du taux d'HbA_{1c} était aussi positivement associée au risque de progression dans 3 études (15,17,25) alors que dans une autre étude, ce risque semblait plus important lorsque la diminution du taux d'HbA_{1c} était faible et que persistait le déséquilibre glycémique (24). Enfin, le risque de progression était d'autant plus important qu'il existait une RD avant intensification thérapeutique (17,24).

Ces observations doivent inciter à la vigilance et imposent la réalisation d'un examen ophtalmologique avant toute intensification thérapeutique chez le patient diabétique de type 2 comme cela doit être aussi le cas chez les patients diabétiques de type 1. En cas de RDNP sévère ou de RDP, un traitement par laser (PPR) doit être pratiqué rapidement. Le rythme de surveillance et le traitement sont ensuite fonction de la sévérité de l'atteinte. Dans tous les cas, le suivi ophtalmologique doit être rapproché (examen trimestriel) durant l'année suivant l'amélioration glycémique.

Evolution de la RD après greffe d'îlots ou transplantation de pancréas

Plusieurs études (26-30), détaillées dans le *tableau 3*, ont étudié l'évolution de la RD après transplantation du pancréas ou plus récemment greffe d'îlots. Il s'agissait dans tous les cas de patients diabétiques de type 1, en majorité atteints d'une RD sévère avant transplantation et qui avaient souvent déjà bénéficié d'une photocoagulation panrétinienne (PPR).

Dans les 2 premières études (26,27), les patients dont la transplantation était un succès et permettait une amélioration du contrôle glycémique étaient comparés à ceux dont la transplantation s'était soldée par un échec sans modification glycémique notable. La première étude (26) n'a pas mis en évidence de différence dans le taux de progression de la RD après 2 ans de suivi que la transplantation soit un succès (n=22) avec amélioration glycémique (HbA_{1c} : 7%, de 5,8 à 8,3%) ou un échec (n=16) sans amélioration (HbA_{1c} : 12 %, de 8 à 18%). Cette progression concernait surtout les patients atteints d'une RDNP ou RDP minime avant transplantation. La deuxième étude a concerné 54 patients dont le diabète de type 1 évoluait depuis 25 ans en moyenne (27). La RD était stable chez les 3/4 des patients après transplantation, qu'il s'agisse d'un succès ou d'un échec. Chez les patients avec RD sévère, une amélioration était observée chez 14% et une progression chez 10% après succès de la transplantation comparé à un taux de 19% d'amélioration et de 6% de progression en cas d'échec sans différence significative entre les groupes (27).

Les 2 études suivantes (28-30) comparaient l'évolution de la RD chez des patients transplantés ou poursuivant leur traitement habituel. Dans la première étude (28), après 30 ± 11 mois de suivi pour les 33 patients transplantés et 28 ± 10 mois pour les 35 non transplantés, aucun cas d'apparition de RD n'a été observé. Chez les patients déjà atteints de RDNP, la moitié des patients transplantés s'améliorait d'un stade et l'autre moitié était stable alors que seuls 30% des patients du groupe contrôle s'améliorait ou étaient stables et 70% s'aggravaient (28). En outre, chez les patients atteints de RDP et/ou traités par laser, l'aggravation concernait 14% des patients transplantés vs. 57% non transplantés (28). Enfin, la dernière étude a concerné 44 patients diabétiques de type 1 dont 27 ont bénéficié d'un

greffe d'îlots pancréatiques. Après 3 ans (29) puis 5 ans ½ (30) de suivi, la progression de la RD était réduite chez les patients après transplantation d'îlots (aucun cas de progression) vs. traitement habituel (12%), $p < 0,01$.

Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse récente où la progression de la RD était significativement réduite chez les patients transplantés vs. traitement médical (5,2% vs. 25,0% ; RR : 0,25; IC_{95%} 0,08-0,71; $p=0,01$) (13). Comparés aux patients non transplantés, le risque était réduit que la transplantation concerne uniquement le pancréas (RR 0,16 ; IC_{95%} 0,05-0,49 ; $p = 0,001$) ou le rein et le pancréas (RR : 0,21 ; IC_{95%} 0,09-0,52 ; $p=0,006$). En outre, le bénéfice était aussi notable chez ceux bénéficiant d'une transplantation d'îlots vs. traitement médical (RR : 0,25 ; IC_{95%} 0,08- 0,71). Cependant, la transplantation combinée rein-pancréas ne réduisait pas le risque de progression comparé à des patients transplantés rénaux uniquement (RR : 0,73 ; IC_{95%} 0,31-1,71; $p=0,47$).

Ainsi, la transplantation pancréatique ou d'îlots ne semble pas induire d'aggravation de la RD mais plutôt globalement une amélioration du pronostic oculaire à moyen terme. Cependant, dans ces études, aucun examen précoce de l'état rétinien n'a été réalisé ne permettant pas d'évaluer l'éventuel impact de l'amélioration glycémique rapide sur le pronostic de la RD. Lorsqu'une aggravation était constatée, elle concernait principalement les patients qui présentaient des stades déjà avancés de RD avant transplantation, justifiant notamment chez eux d'un suivi ophtalmologique rapproché durant la première année suivant la transplantation.

Evolution de la RD après chirurgie bariatrique

Alors que la chirurgie bariatrique, par son bénéfice sur le contrôle des facteurs systémiques associés à la RD (glycémie, PA, apnée du sommeil...), doit contribuer à freiner l'apparition et l'aggravation de la RD, des études récentes ont souligné des cas d'aggravation de la RD dans les suites opératoires, notamment chez des patients déjà atteints de RD avant chirurgie. En effet, la diminution souvent très rapide de la glycémie dès les premiers jours post-opératoires s'apparente à une « normalisation glycémique rapide » et pourrait s'associer à une aggravation « aiguë » de la RD comme cela a déjà été décrit chez des patients diabétiques de type 1 après mise sous pompe à insuline.

Les principales études (31-40) évaluant l'évolution de la RD après chirurgie bariatrique sont détaillées dans le *tableau 4*.

Après une première étude publiée en 2012 chez 23 patients diabétiques de type 2 rapportant 12 mois après une chirurgie bariatrique une progression de la RD chez 18% dont 2 cas d'apparition d'une RD (31), les données des études publiées ultérieurement ont été plus rassurantes.

En effet, la RD était stable après chirurgie bariatrique chez plus de la moitié des patients avec RD pré-opératoire dans une méta-analyse (38) et même chez plus des trois quarts dans 2 autres études (33,39). Ainsi, une étude observationnelle rétrospective incluant 318 patients diabétiques de type 2 retrouvait une stabilité de la RD chez 73% des patients (33). Dans une autre étude prospective cas-témoins comparant 56 patients obèses diabétiques de type 2 bénéficiant d'une chirurgie bariatrique à 25 sous traitement médical, la RD était stable chez 78% (n=44) un an après la chirurgie (39).

En outre, si l'on ajoute à ces chiffres le pourcentage de patients s'étant améliorés après chirurgie estimé entre 10 à 20% selon les études (33,38,39), le bénéfice ou l'absence d'effet

délétère d'une chirurgie bariatrique sur le pronostic oculaire concerne la grande majorité des patients.

Ces données ont été confirmées récemment par les résultats de l'étude prospective, randomisée STAMPEDE (34-35), publiés dans une lettre à *Diabetes Care* (36). Cette étude comparait l'effet de la chirurgie bariatrique à une prise en charge médicale intensive sur les paramètres métaboliques chez 150 patients diabétiques de type 2 obèses et intégrait un examen ophtalmologique avant chirurgie et 2 ans après. Globalement, l'évolution de la RD était stable ainsi que l'acuité visuelle chez la majorité des patients (87%). La chirurgie et ses conséquences métaboliques en dépit d'une amélioration notable et rapide de la glycémie ne semblaient donc pas induire d'aggravation de la RD à 2 ans (36). Néanmoins, dans cette étude, les quelques cas d'aggravation de la RD, bien que rares, ne sont survenus que dans le groupe des patients opérés chez lesquels le contrôle glycémique s'était très rapidement amélioré comparé à ceux sous traitement standard avec une stabilité glycémique (35).

Une aggravation de la RD est cependant constatée chez 10 à 20% des patients selon les études (33,37-39). En outre, le taux de progression est significativement plus important chez les patients déjà atteints d'une RD en préopératoire. Dans la méta-analyse incluant 4 études cas-contrôle regroupant 148 patients parmi les 277 identifiées, $23,5 \pm 18,7\%$ des patients atteints d'une RD en préopératoire subissaient une aggravation *vs.* $7,5\%$ chez ceux indemnes de RD en préopératoire (38). Dans cette étude, le risque de progression de la RD en post-opératoire était multiplié par un facteur 2,8 en cas de RD préexistante (odds ratio : 2,77 ; IC_{95%} : 1,10-6,9, $p=0,03$) (38). D'autres études retrouvaient aussi essentiellement un risque majoré chez les patients présentant une RD avant la chirurgie (32,33).

Les données sont plus rassurantes chez ceux indemnes de RD ou avec RDNP minime avant chirurgie. Dans une étude observationnelle pilote, parmi les 40 patients obèses diabétiques de type 2, 85% ($n=22$) n'avaient pas développé de RD après la chirurgie et seulement 4 présentaient 1 ou 2 micro-anévrismes (32). Des résultats du même ordre ont été rapportés dans la méta-analyse avec une majorité ($92,5 \pm 7,4\%$) des patients sans RD en pré-opératoire qui n'en développaient pas en post-opératoire (38). Bien qu'un pourcentage plus élevé (17%) d'apparition d'une RD ait été rapporté dans une étude, il s'agissait dans tous les cas d'une évolution vers une forme minime à modérée (33).

Au-delà de l'existence d'une RD en pré-opératoire, d'autres facteurs de risque de progression ont été identifiés. Ainsi, dans une étude, la glycémie pré-opératoire était significativement plus élevée et l'amplitude de sa diminution plus importante en post-opératoire chez ceux avec *vs.* sans progression ($p<0,05$) (32). Dans une autre étude, la probabilité pour un patient d'évoluer vers une forme modérée à sévère était significativement associée au taux d'HbA_{1c} pré-chirurgical, à l'ampleur de la réduction de ce taux en post-opératoire, à un stade de RD plus sévère en pré-opératoire et au sexe masculin (33). Cette étude souligne aussi un risque plus élevé chez les patients dont l'examen était pratiqué plus précocement en post-opératoire, suggérant un caractère transitoire des anomalies déjà rapporté dans les études menées chez les patients diabétiques de type 1 (4,11). En effet, les autres études intégraient un examen ophtalmologique un voire même 2 ou 3 ans après la chirurgie. Ainsi, il n'est pas possible d'exclure d'éventuelles aggravations transitoires dans les 12 premiers mois. Cependant, aucun patient d'une étude n'avait signalé de baisse visuelle lors du suivi médical à 3, 6 et 9 mois après la chirurgie (39). En outre, dans une étude ayant réalisé un examen ophtalmologique

précoce et fréquent, un (3%) des 32 patients sans RD préopératoire avait présenté une aggravation transitoire à 6 mois (37).

Deux études récentes ont aussi évalué l'épaisseur maculaire chez des patients opérés d'une chirurgie bariatrique (37,40). La première, rétrospective, a comparé 152 patients diabétiques de type 2 ayant subi une chirurgie bariatrique à un groupe de patients sous traitement médical. Durant le suivi de 3 ans en moyenne, parmi 143 patients sans maculopathie avant chirurgie, 8 (5,6%) ont développé une maculopathie. Néanmoins, la progression vers une maculopathie était moindre chez les patients opérés vs. traitement médical (5,6 vs. 15,4%, $p=0,01$) (40). Dans la deuxième étude prospective, 56 patients diabétiques de type 2 bénéficiant d'une chirurgie bariatrique ont été examinés (fond d'œil et OCT) 2 semaines avant et 1, 3, 6 et 12 mois après chirurgie bariatrique. Aucun patient n'a développé d'œdème maculaire mais l'ensemble de la cohorte a eu en moyenne une discrète augmentation de l'épaisseur fovéolaire culminant à 6 mois après la chirurgie. En analyse multivariée, une diminution du taux d'HbA_{1c} était associée à une épaisseur maculaire plus importante avec une augmentation de $0,17 \pm 0,07 \mu\text{m}$ par % d'HbA_{1c} ($p=0,02$). Ces données légitiment des études complémentaires et suggèrent, là aussi, un caractère transitoire des anomalies constatées après normalisation rapide (37).

Ainsi, la RD est généralement stable après chirurgie bariatrique, elle s'améliore chez 10 à 20% des patients mais s'aggrave dans une même proportion, notamment chez ceux déjà atteints d'une RD en pré-opératoire. Compte tenu du volume croissant de patients diabétiques bénéficiant d'une chirurgie bariatrique et bien que ces données soient rassurantes quant à la progression vers une forme sévère de RD après chirurgie bariatrique, elles soulignent l'importance d'une évaluation ophtalmologique avant chirurgie. En cas de RDNP sévère ou de RDP, une PPR doit être réalisée en période pré-opératoire. Le suivi ophtalmologique doit être ensuite rapproché dans la première année post-opératoire, notamment en cas d'atteinte rétinienne préalable. En outre, le faible nombre de patients inclus dans les études, leur hétérogénéité et surtout l'absence d'études randomisées avec une évaluation ophtalmologique précoce limitent la portée de ces conclusions. Des essais contrôlés randomisés à plus grande échelle sont nécessaires dans ce domaine pour confirmer ces résultats.

Conclusion

Une aggravation de la RD a été observée chez près de 10% des patients après amélioration rapide de la glycémie dans quatre situations distinctes : mise sous pompe à insuline chez un patient diabétique de type 1, instauration d'une insulinothérapie chez un patient diabétique de type 2 préalablement déséquilibré, après greffe pancréatique ou chirurgie bariatrique.

Cette aggravation est précoce dans les 3 à 6 mois suivant l'intensification thérapeutique. En l'absence de RD ou en présence d'une RDNP minime avant l'intensification thérapeutique, cette aggravation, en général limitée à des nodules cotonneux ou à des AMIR, est souvent transitoire avec une régression possible dans les 18 mois. En revanche, d'authentiques cas de lésions irréversibles ont été décrits, essentiellement chez des patients déjà atteints d'une RDNP modérée ou plus évoluée avant intensification thérapeutique. Dans les essais contrôlés, le suivi ophtalmologique de ces patients permettait cependant de débiter le traitement par laser en temps utile. En outre, dans les études au suivi prolongé, le bénéfice engendré par un contrôle intensif sur l'évolution de la RD dépassait largement le risque d'aggravation précoce.

Les principaux facteurs de risque d'aggravation identifiés sont la durée d'évolution préalable du diabète, le mauvais contrôle glycémique avant l'intensification thérapeutique ainsi que la sévérité initiale de la RD. En effet, la durée et l'importance du déséquilibre antérieur, c'est-à-dire la durée d'exposition antérieure à l'hyperglycémie (« mémoire glycémique ») paraissent déterminantes. L'existence d'une RD avant intensification thérapeutique et, ce d'autant qu'elle est sévère, multiplie aussi par un facteur 2 à 3 le risque de progression comparé à celui de patients indemnes de RD initialement. Une forte amplitude de baisse glycémique semble aussi un facteur d'aggravation bien qu'il soit difficile de faire la part de chacun des facteurs, les patients les plus déséquilibrés étant ceux dont la baisse est la plus importante. L'aggravation peut survenir quel que soit le taux d'HbA_{1c} avant et après la normalisation, même chez des patients conservant des taux d'HbA_{1c} encore perfectibles au-delà de 8% après intensification. Il n'y a donc pas de niveau d'arrivée ni de départ « seuil » bien que, plus le taux d'HbA_{1c} est élevé au départ, plus la diminution sera importante et probablement le risque majoré. Par ailleurs, la vitesse de décroissance n'a pas été retenue comme facteur pronostic dans ces études où elle était souvent la même chez les patients sous traitement intensif. De surcroît, aucune étude de prévention de l'aggravation par le contrôle de l'amplitude ou de la vitesse de décroissance n'a été menée à ce jour. Ainsi, aucuns chiffres concernant la vitesse ou l'amplitude totale de diminution ne peuvent donc être proposés et il n'y a aucune preuve formelle que le contrôle de la vitesse ou de l'amplitude de la diminution de l'HbA_{1c} permettrait de diminuer ce risque d'aggravation. En outre, dans tous les cas, ajuster la vitesse de décroissance reste un exercice difficile chez un patient, sa réponse au traitement n'étant pas toujours prévisible et sa volonté de normaliser son équilibre glycémique forte à court terme dans un contexte de baisse visuelle.

En conclusion, un examen ophtalmologique s'impose avant toute intensification thérapeutique ou situations induisant une baisse rapide de la glycémie décrites ci-dessus. Les résultats de cette évaluation ophtalmologique initiale guideront la stratégie de prise en charge.

S'il existe une RDNP sévère ou une RD proliférante lors de cet examen, une PPR doit être réalisée rapidement. L'intensification thérapeutique ne devra être entreprise qu'après stabilisation de l'état rétinien mais peut être déjà initiée dans certains cas et sous surveillance dès que le traitement ophtalmologique (PPR) a débuté.

Dans tous les cas, une surveillance ophtalmologique rapprochée doit être programmée, d'autant plus que le diabète est ancien et déséquilibré et la RD déjà présente avant l'intensification thérapeutique. Le rythme de surveillance et le traitement seront fonction de la sévérité de l'atteinte. Une surveillance trimestrielle durant l'année suivant la normalisation glycémique est en général préconisée. Enfin, la surveillance ophtalmologique ne doit pas être limitée aux seuls patients avec RD préalable, d'authentiques cas de RD florides ayant été décrits chez les jeunes patients diabétiques de type 1 sans RD initiale et après normalisation brutale.

Recommandations des experts

- Une aggravation de la RD est observée chez près de 10% des patients dans les 3 à 6 mois suivant l'amélioration rapide de la glycémie dans quatre situations distinctes : mise sous pompe à insuline chez un patient diabétique de type 1, optimisation

thérapeutique notamment dans le cadre de l'instauration d'une insulinothérapie chez un patient diabétique de type 2 en hyperglycémie chronique, après greffe pancréatique ou chirurgie bariatrique. Ces situations doivent inciter à la vigilance et à la prudence, d'autant plus que le diabète est ancien et déséquilibré et la RD déjà présente avant l'intensification thérapeutique.

- **Un examen ophtalmologique doit être pratiqué chez tous les patients avant intensification thérapeutique ou situations induisant une baisse rapide de la glycémie décrites ci-dessus** (Grade A). Les résultats de cette évaluation ophtalmologique initiale guideront la stratégie de prise en charge.
- **Un traitement par photocoagulation panrétinienne doit être réalisé rapidement s'il existe une RDNP sévère et à fortiori, une RD proliférante** lors de cet examen (accord d'experts). L'intensification thérapeutique ne devra être entreprise qu'après stabilisation de l'état rétinien mais peut être déjà initiée dans certains cas et sous surveillance dès que le traitement ophtalmologique (PPR) a débuté.
- **Dans tous les cas, une surveillance ophtalmologique est nécessaire tous les 3 mois pendant les 12 mois suivant la normalisation glycémique.** Le rythme de la surveillance et le traitement seront fonction de la sévérité de l'atteinte.
- Il n'y a, à ce jour, aucune preuve que le contrôle de la vitesse ou de l'amplitude de la diminution de l'HbA_{1c} permettrait de limiter ce risque d'aggravation.

Références

1. van Ballegoie E, Hooymans JM, Timmerman Z, Reitsma WD, Sluiter WJ, Schweitzer NM, Doorenbos H. Rapid deterioration of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984;7:236-42
2. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983;1:200-4.
3. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985;34 Suppl 3:74-9.
4. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic retinopathy *Am J Ophthalmol.* 1985;100:644-53.
5. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290:811-5.
6. Brinchmann Hansen O, Dahl Jørgensen K, Sandvik L, Hanssen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. *BMJ.* 1992;304:19-22.
7. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. The Kroc Collaborative Study Group. *N Eng J Med* 1984;311:365-72.
8. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 ;329:304-9.
9. Reichard P, Pihl M, Rosenqvist U, Sule J. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia* 1996;39:1483-8.
10. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-986.

11. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:874-886.
12. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2:CD009122.
13. Virk SA, Donaghue KC, Wong TY, Craig ME. Interventions for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160:1055–1064.
14. Agardh CD, Eckert B, Agardh E. Irreversible progression of severe retinopathy in young type I insulin-dependent diabetes mellitus patients after improved metabolic control. *J Diabetes Complications* 1992;6:96-100.
15. Henricsson M, Berntorp K, Berntorp E, Fernlund P, Sundkvist G. Progression of retinopathy after improved metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1944-9
16. Henricsson M, Berntorp K, Fernlund P, Sundkvist G. Progression of retinopathy in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:381-5
17. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The Effect of Glycaemic Control and the Introduction of Insulin Therapy on Retinopathy in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabet Med.* 1997;14:123-31
18. Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Matthews DR; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med.* 2001;18:178-84.
19. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44:156-63.
20. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Lu J, McG Thom SA, Grobbee DE, Stolk RP; AdRem project team; ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2027-36.
21. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:233-44.
22. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, Genuth S, Goff DC, Leiter LA, Ismail-Beigi F, Ambrosius WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121:2443-51.
23. Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, Klein R, Bahn GD, Reaven P; VADT Study Group. Association of blood glucose control and pancreatic reserve with diabetic retinopathy in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia.* 2014;57:1124-31.
24. Arun CS, Pandit R, Taylor R. Long-term progression of retinopathy after initiation of insulin therapy in Type 2 diabetes: an observational study. *Diabetologia* 2004;47:1380-4
25. Shurter A, Genter P, Ouyang D, Ipp E. Euglycemic progression: worsening of diabetic retinopathy in poorly controlled type 2 diabetes in minorities. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:362-7.
26. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, Knobloch WH, Najarian JS. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988;318:208-14.
27. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, Nankivell BJ. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant.* 1999;13:356-62.
28. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Del Chiaro M, Vistoli F, Rizzo G, Barsotti M, Del Prato S, Mosca F, Boggi U, Marchetti P. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2006;49:2977-82.
29. Thompson DM, Begg IS, Harris C, Ao Z, Fung MA, Meloche RM, Keown P, Meneilly GS, Shapiro RJ, Ho S, Dawson KG, Al Ghofaili K, Al Riyami L, Al Mehthel M, Kozak SE, Tong SO,

- Warnock GL. Reduced progression of diabetic retinopathy after islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2008;85:1400-5.
30. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, Ho S, Worsley D, Fung M, Meneilly G, Begg I, Al Mehthel M, Kondi J, Harris C, Fensom B, Kozak SE, Tong SO, Trinh M, Warnock GL. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation* 2011;91:373-8.
 31. Varadhan L, Humphreys T, Walker AB, Cheruvu CV, Varughese GI. Bariatric surgery and diabetic retinopathy: a pilot analysis. *Obes Surg.* 2012;22:515-6.
 32. Thomas RL, Prior SL, Barry JD, Luzio SD, Eyre N, Caplin S, Stephens JW, Owens DR. Does bariatric surgery adversely impact on diabetic retinopathy in persons with morbid obesity and type 2 diabetes? A pilot study. *J Diabetes Complications* 2014;28:191-5.
 33. Murphy R, Jiang Y, Booth M, Babor R, MacCormick A, Hammodat H, Beban G, Barnes RM, Vincent AL. Progression of diabetic retinopathy after bariatric surgery. *Diabet Med.* 2015;32:1212-20.
 34. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567–1576
 35. Schauer PR, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes *N Engl J Med* 2014;370:2002-13
 36. Singh RP, Gans R, Kashyap SR, Bedi R, Wolski K, Brethauer SA, Nissen SE, Bhatt DL, Schauer P. Effect of bariatric surgery versus intensive medical management on diabetic ophthalmic outcomes. *Diabetes Care* 2015;38:e32-3.
 37. Brynskov T, Laugesen CS, Svenningsen AL, Floyd AK, Sørensen TL. Monitoring of Diabetic Retinopathy in relation to Bariatric Surgery: a Prospective Observational Study. *Obes Surg.* 2015 Oct 18
 38. Cheung D, Switzer NJ, Ehmann D, Rudnisky C, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg* 2015;25:1604-9.
 39. Miras AD, Chuah LL, Khalil N, Nicotra A, Vusirikala A, Baqai N, Graham C, Ravindra S, Lascaratos G, Oliver N, le Roux CW. Type 2 diabetes mellitus and microvascular complications 1 year after Roux-en-Y gastric bypass: a case-control study. *Diabetologia* 2015;58:1443-7.
 40. Amin AM, Wharton H, Clarke M, Syed A, Dodson P, Tahrani AA. The impact of bariatric surgery on retinopathy in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Oct 1. [Epub ahead of print]

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

Table 1 : Evolution de la RD après intensification thérapeutique chez le patient diabétique de type 1 (DT1)

Etudes	Description des patients	Durée suivi	Evolution de la RD	Variation taux d'HbA _{1c} et facteurs associés à la progression de la RD
van Ballegooie 1984 ¹	19 patients DT1 3 sans RD à l'inclusion 12 avec RDNP minime à modérée et 4 sévère. Traitement par pompe sous cutanée chez tous les patients	1 an	A 1 an, RD stable chez 7 des 12 patients avec RDNP minime à modérée et discrète aggravation chez les 5 autres. RD floride 3 à 6 mois après la mise sous pompe à insuline chez les 4 patients avec RDNP sévère.	4 patients avec RD floride : RDNP sévère à l'inclusion et longue durée de diabète non contrôlé.
Steno Study 1983 ² 1985 ³	30 patients DT1 avec 19 années de diabète (médiane) HbA _{1c} à l'inclusion ~10% RDNP modérée à l'inclusion Randomisation : traitement conventionnel (n=15, âge médian 32 ans) vs. pompe sous cutanée (n=15, âge médian 36 ans).	1 et 2 ans	A 1 an, aggravation chez 11% des patients sous pompe et à 2 ans chez 6%. A 1 an, RDP chez 2 patients sous pompe et 1 sous traitement conventionnel. A 2 ans, RDP chez 4 patients sous pompe et 5 sous traitement conventionnel. Amélioration RD plus fréquente à 2 ans sous pompe (47%) vs. traitement conventionnel (14%).	A 1 an, HbA _{1c} : 9,9% sous traitement conventionnel vs. 8,5% sous pompe ou multi-injections (p<0,01), taux stable entre 1 et 2 ans. Pas de relation entre survenue d'une RDP et diminution du taux d'HbA _{1c} dans les 2 premiers mois ou moyenne de la glycémie durant le suivi.
Kroc Study 1984 ⁴ 1985 ⁵	70 patients DT1 RDNP à l'inclusion HbA _{1c} à l'inclusion ~10% Randomisation : traitement conventionnel (35 patients âgés de 32 ans avec 17 années de diabète) vs. pompe sous cutanée (35 patients âgés de 34 ans avec 18 années de diabète).	8 mois	A 8 mois, aggravation chez 15 patients (47%) sous pompe vs. 9 (27%) sous traitement conventionnel (p=0,067). Apparition plus fréquente de nodules cotonneux et d'AMIR sous pompe vs. traitement conventionnel (p<0,025).	Diminution du taux d'HbA _{1c} de 10,3% (inclusion) à 8,2% en 2 mois sous pompe à insuline vs. taux stable ~10% sous traitement conventionnel.
Oslo Study 1985 ⁶ 1992 ⁷	45 patients DT1 âgés de 26 ans en moyenne avec 13 années de diabète 11 sans RD et 34 RDNP minime à modérée HbA _{1c} à l'inclusion ~11% puis 8,5% à la randomisation Randomisation : 2 injections insuline (n=15) vs. multi-injections (n=15) vs. pompe sous cutanée (n=15).	1 an 7 ans	Aggravation transitoire à 3 mois sous forme de nodules cotonneux chez la moitié des patients sous pompe (n=7) ou multi-injections (n=8) vs. aucun sous traitement conventionnel (p<0,01). Amélioration à six mois et régression à 12 mois chez tous les patients sauf 4. A 7 ans, bénéfice de l'amélioration du contrôle glycémique sur le pronostic de la RD même chez ceux avec aggravation transitoire précoce.	A 1 an, HbA _{1c} ~8% sous traitement conventionnel vs. ~7% sous pompe (p<0,01). Apparition de nodules cotonneux plus fréquente en cas de RD préalable, de longue durée de diabète et chez les femmes. Diminution plus importante du taux d'HbA _{1c} à 3 mois chez les patients avec nodules cotonneux (3,3 vs. 1,3%).

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

<p>SDIS 1993⁸ 1996⁹</p>	<p>102 patients DT1 RDNP à l'inclusion Taux d'HbA_{1c} à 9,5±1,3% dans le groupe intensif vs. 9,4±1,4% dans le groupe conventionnel. Randomisation : suivi intensif (48 patients âgés de 30 ans avec 18 années de diabète) vs. traitement habituel (54 patients âgés de 32 ans avec 16 années de diabète)</p>	<p>8 et 10 ans</p>	<p>Après 8 ans de suivi, RD sévère traitée par laser chez 12 (27%) patients du groupe intensif vs. 27 (52%) du groupe conventionnel (p=0,01). Diminution de l'acuité visuelle chez 6 (14%) patients du groupe intensif vs. 18 (35%) du groupe conventionnel (p=0,02) Vitrectomie chez 1 patient du groupe intensif vs. 5 du groupe conventionnel. Réduction du risque de RD sous traitement intensif vs. conventionnel dès la 5^{ème} année et maintenue à 8 ans (OR : 0,4 IC_{95%} : 0,2-1). Après 10 ans de suivi, RD sévère (p=0,003) et baisse visuelle (p=0,04) plus fréquentes dans le groupe conventionnel vs. intensif.</p>	<p>HbA_{1c} : en moyenne 7,1±0,7% dans le groupe intensif vs. 8,5±0,7% dans le groupe conventionnel (p<0,001) durant les 60 premiers mois Facteurs associés à l'évolution vers une RD sévère : sévérité de la RD et taux d'HbA_{1c} à l'inclusion ainsi que durant les 5 premières années. Durée du diabète et taux d'HbA_{1c} en fin d'étude non liés à l'aggravation (RD sévère).</p>
<p>DCCT 1993¹⁰ 1998¹¹</p>	<p>1441 patients DT1 Randomisation : 1 à 2 injections d'insuline (groupe conventionnel n=730) vs. multi-injections ou pompe sous cutanée (groupe intensif n=711) <i>Etude de prévention primaire</i> Patients sans RD à l'inclusion 378 patients sous traitement conventionnel (26 ans et 2,6 ans de diabète) avec HbA_{1c} : 8,8±1,7% comparés à 348 patients sous traitement intensif (27 ans et 2,6 ans de diabète) avec HbA_{1c} : 8,8±1,6% <i>Etude de prévention secondaire</i> Patients avec RDNP minime à modérée à l'inclusion 352 patients sous traitement conventionnel (27 ans et 8,6 ans de diabète) avec HbA_{1c} : 8,6±3,7% comparés à 363 patients sous traitement intensif (27 ans et 8,9 ans de diabète) avec HbA_{1c} : 8,9±3,8%.</p>	<p>6,5 ans</p>	<p>Aggravation précoce dans les 12 premiers mois sous forme de nodules cotonneux ou d'AMIR, essentiellement chez les patients inclus dans l'étude de prévention secondaire : 13% (93/711) des patients sous traitement intensif (13/348 prévention primaire et 80/363 prévention secondaire) vs. 7,6% (55/728) sous traitement conventionnel (7/378 prévention primaire et 48/350 prévention secondaire) (OR : 2,06, p<0,001). Disparition des lésions chez 51% et 55% de ces groupes à 18 mois (p=0,39). A 6 mois, 9 patients avec aggravation cliniquement significative sous traitement intensif vs. 6 sous traitement conventionnel. Laser chez les 25 patients ayant progressé à un stade avancé dont 2 à haut risque de RDP. Régression à 12 mois chez 19 des 25 patients avec progression ≥ 3 stades (EDTRS) pendant que 14 nouveaux cas étaient apparus. Sous-groupe avec examen précoce à 3 mois : aggravation chez 11% (21/197) des patients du groupe intensif vs. 3,6% (7/192) du groupe conventionnel. Régression à 6 mois chez la moitié d'entre eux. En fin d'étude, réduction de la progression de</p>	<p>Diminution rapide en 3 mois du taux d'HbA_{1c} à ~7% et valeur minimale <7% atteinte à 6 mois dans le groupe intensif vs. taux stable à ~9% dans le groupe conventionnel (p<0,001). Facteurs associés à l'aggravation précoce : taux élevé d'HbA_{1c} à l'inclusion, amplitude de la réduction du taux d'HbA_{1c} durant les 6 premiers mois, durée du diabète et sévérité de la RD avant intensification thérapeutique. Pas de rôle démontré de la vitesse de décroissance. Aucun argument suggérant qu'une diminution plus lente pourrait être associée à un risque plus faible d'aggravation précoce.</p>

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

			la RD de 74% chez les patients avec aggravation précoce sous traitement intensif vs. ceux sous traitement conventionnel ($p < 0,001$). Bénéfice à long terme du traitement intensif largement supérieur au risque d'aggravation précoce.	
Agardh 1992 ¹⁴	14 patients DT1 âgés de 23 ans et 16 ans de diabète avec RD sévère vs. 17 patients DT1 âgés de 23 ans et 15 ans de diabète sans RD ou RDNP minime	42 mois avant le diagnostic de RD sévère	Taux d'HbA _{1c} ~9,5% lors du diagnostic la RDP après 42 mois de mauvais contrôle (HbA _{1c} de 9 à 13%) et une baisse de 4% dans les 12 mois précédant le diagnostic.	Contrôle glycémique durant les 42 mois précédant le diagnostic de RD plus mauvais chez les patients avec RD sévère vs. ceux avec RDNP minime. Réduction du taux d'HbA _{1c} 6 mois avant le diagnostic pour atteindre un taux comparable au groupe contrôle 6 mois après le diagnostic de RD sévère.

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

Table 2 : Evolution de la RD après intensification thérapeutique chez le patient diabétique de type 2 (DT2)

Etudes	Description des patients	Evolution de la RD	Variation taux d'HbA_{1c} et facteurs associés à la progression de la RD
Henricsson 1999 ¹⁵ 2002 ¹⁶	45 patients DT2 HbA _{1c} en moyenne à 10% à l'inclusion (instauration insulinothérapie) 21 patients indemnes de RD 17 RDNP minime 5 RDNP modérée.	RD stable chez 18 patients 2 ans après insulinothérapie. Patients sans RD à l'inclusion : RDNP minime chez 5 et modérée chez 1. Aucune RD sévère. 1 patient avec RDNP minime et 3 modérée avant insulinothérapie : progression vers RDNP sévère	Patients avec une aggravation ≥ 3 stades (n=8) vs. ceux < 2 stades (n=35) : durée de diabète plus longue et diminution plus importante du taux d'HbA _{1c} (taux initial similaire). Risque de progression ≥ 3 stades x 2,6 (IC _{95%} : 1,1-6,1) si diminution > 3% du taux d'HbA _{1c} . Vitesse non associée au risque d'aggravation.
Henricsson 1997 ¹⁷	1378 patients DT2 333 insulinotraités à l'inclusion 1045 sous hypoglycémiant oraux ou régime seul dont 174 patients traités par insulinothérapie durant le suivi.	Risque relatif de progression de la RD ≥ 3 stades x 2 (IC _{95%} 1,7-2,3) chez les patients avec instauration de l'insulinothérapie vs. autres patients, même après ajustement sur le taux moyen d'HbA _{1c} (1,6 ; IC _{95%} 1,3-1,9) et risque de baisse visuelle significative x 2,7.	Principaux facteurs associés à la progression : taux d'HbA _{1c} avant mise sous insuline et l'existence d'une RD (p<0,01).
UKPDS 2001 ¹⁸ 2004 ¹⁹	Evaluation ophtalmologique à l'entrée puis à 3 et 6 ans chez 3709 des 5102 patients DT2 inclus dans l'étude UKPDS.	Aucun commentaire sur d'éventuelles aggravations précoces de la RD après contrôle glycémique n'apparaît dans les données publiées.	
Advance 2009 ²⁰	1241 patients DT2 évalués sur le plan rétinien à la visite finale à 4 ans parmi les 1602 inclus dans la sous-étude ADREM de l'étude ADVANCE. Objectif glycémique dans le groupe intensif : HbA _{1c} ≤ 6,5%.	Progression RD chez 59 (4,8%) patients et apparition chez 128 (10,3%) patients après 4,1 ans de suivi. Contrôle intensif de la glycémie (n = 630) vs. traitement conventionnel (n = 611) non associé à une diminution de l'incidence ou de la progression de la RD (p=0,27) (OR 0,84 ; IC _{95%} 0,61-1,15). Aucune notification d'aggravation précoce.	Résultats similaires chez les patients avec une diminution > 0,5% du taux d'HbA _{1c} à 6 mois.
Accord 2010 ²¹ 2014 ²²	Photographies à l'inclusion et à 4 ans chez 2856 patients DT2 des 3472 inclus dans l'étude ACCORD Eye Study Objectif dans le groupe intensif : HbA _{1c} ≤ 6%. 48% des patients sans RD à l'inclusion. RDP, ATCD laser ou vitrectomie exclus.	Contrôle glycémique intensif : réduction du risque de progression de la RD notamment si RDNP à l'inclusion. Aucune notification d'aggravation précoce.	Risque de progression de la RD similaire chez les patients avec HbA _{1c} à l'inclusion > 8% du groupe intensif vs. conventionnel (p=0,93) en dépit d'une amplitude de baisse plus importante de l'HbA _{1c} dans le groupe intensif.

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

VADT 2014 ²³	Evaluation ophtalmologique à l'inclusion et à 5 ans chez 858 patients DT2 des 1791 inclus dans l'étude VADT.	Réduction de l'incidence de la RD dans le groupe intensif chez patients < 55 ans (OR : 0,49 ; IC _{95%} : 0,24-1,0) et augmentation chez ceux > 70 ans (OR 2,88 ; IC _{95%} : 1,0-8,24) (p=0,004). Aucune notification d'aggravation précoce.	En fin de suivi : HbA _{1c} : 7,1 (groupe intensif) vs. 9,2% (groupe conventionnel)
Arun 2004 ²⁴	294 patients DT2. HbA _{1c} ~10% à l'inclusion Suivi 5 ans avec évaluation ophtalmologique annuelle. 26% avec RDNP minime, 3,7% modérée et 1% sévère avant insulinothérapie.	Dans les 3 premières années suivant l'insulinothérapie, progression significative chez 12,6% des patients dont 2,6% sans RD à l'inclusion, 29% avec RDNP minime et 55% avec RDNP modérée.	Taux élevé initial d'HbA _{1c} (p=0.002) et plus faible diminution du taux d'HbA _{1c} (p=0.007) associés à une aggravation plus importante de la RD. Patients avec progression RD : durée de diabète plus longue et taux d'HbA _{1c} plus élevé dans le suivi.
Shurter 2013 ²⁵	Etude rétrospective, cas-contrôle Evaluation rétinienne annuelle 34 patients DT2 avec diminution du taux d'HbA _{1c} > 1,5% (groupe intensif) vs. 34 DT2 avec taux d'HbA _{1c} stable (groupe contrôle).	Aggravation d'un stade (p=0,0025) et baisse visuelle cliniquement significative (p=0,003) plus fréquentes dans le groupe intensif vs. conventionnel	Taux d'HbA _{1c} durant le suivi similaire dans les 2 groupes : 8,5 ± 0,2% dans le groupe intensif vs. 8,1 ± 0,3% dans le groupe contrôle (NS). Taux d'HbA _{1c} plus élevé à l'inclusion et diminution plus importante (4,0 ± 0,41%) dans le groupe intensif vs. contrôle (0,2 ± 0,11%).

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

Table 3: Evolution de la RD après transplantation pancréatique ou d'îlots

Etudes	Description des patients	Evolution de la RD
Ramsay 1988 ²⁶	38 patients diabétiques DT1 ayant bénéficié d'une transplantation pancréatique : 22 patients âgés de 30 ans et 21 ans de diabète avec succès de la transplantation (sevrage en insuline et contrôle glycémique satisfaisant HbA _{1c} : 7 %, de 5,8 à 8,3) vs. 16 patients âgés de 31 ans et 22 ans de diabète en échec de transplantation (HbA _{1c} : 12 % de 8 à 18, groupe contrôle) RDNP ou RDP à l'inclusion Suivi 2 ans.	Pas de différence entre les 2 groupes dans le taux de progression. Progression plus fréquente chez les patients avec RDNP ou RDP modérée : 13/17 yeux avec succès transplantation (76%) vs. 7/12 yeux contrôles (58%).
Chow 1999 ²⁷	54 patients diabétiques DT1 âgés de 39 ans avec 25 années de diabète bénéficiant d'une transplantation rein-pancréas Succès greffe pancréas (n=46, HbA _{1c} : 5,2 ± 0,6%) et échec pancréas (n=8) 108 yeux examinés (10 yeux : cécité ; 79% yeux RD sévère et PPR préalable). Suivi 10 ans.	RD stable chez 75% des patients transplantés (succès ou échec). Patients avec RD sévère : amélioration chez 14% et progression chez 11% (succès transplantation) vs. amélioration chez 19% et progression chez 6% (échec transplantation) (NS)
Giannarelli 2006 ²⁸	33 patients transplantés du pancréas (38 ans, HbA _{1c} : 8,8 ± 2,2%) : 9% sans RD, 24% : RDNP et 67% traités par laser et/ou RDP) suivis pendant 30 ± 11 mois vs. 35 patients non transplantés (44 ans, HbA _{1c} : 7,9 ± 0,8%) : 6% sans RD, 29% : RDNP et 66% traités par laser et/ou RD) suivis pendant 28 ± 10 mois. Fin de suivi : HbA _{1c} : 5,2 ± 0,4% (transplantés) vs. HbA _{1c} : 7,4 ± 1,5% (non transplantés).	Aucun cas d'apparition de RD dans les 2 groupes. Patients transplantés : RDNP avant transplantation : 50% amélioration d'un stade, 50% stabilité ; RDP ou laser : 86% stabilité et aggravation chez 14%. Patients non transplantés : RDNP avant transplantation : 20% amélioration d'un stade, 10% stabilité et aggravation chez 70% ; RDP ou laser : 43% stabilité et aggravation chez 57%.
Thompson 2008 ²⁹ 2011 ³⁰	44 patients diabétiques DT1 : 27 avec transplantation d'îlots (HbA _{1c} de 7,0 ± 0,7% à 6,7 ± 0,9%) vs. 17 sous traitement habituel (HbA _{1c} : de 8,3 ± 1,2% à 7,5 ± 1,2%) Suivi 5 ans (évaluation à 3 et 5 ans).	Aucune aggravation chez les patients avec RDNP minimale. Progression RD réduite après transplantation d'îlots (0/51 yeux, 0%).vs. traitement habituel (10/82 yeux, 12,2%), p<0,01 à 3 ans. Maintien du bénéfice à 5 ans.

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

Table 4 : Evolution de la RD après chirurgie bariatrique

Etudes	Nb patients	Evolution RD en post opératoire et facteurs de risque associés à la progression
Varadhan 2012 ³¹	23 patients DT2 bénéficiant d'une chirurgie bariatrique dont 15 sans RD en préopératoire.	4 cas de progression (18% des patients) Patients sans RD en préopératoire : pas de RD chez 13 et apparition chez 2. Patients avec RD en préopératoire : progression chez 2, stabilité chez 3 et régression chez 2.
Thomas 2014 ³²	Etude observationnelle pilote menée aux Pays de Galles et au Royaume-Uni entre 1998 et 2012. 148 patients obèses DT2 ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique dont 40 avec taux d'HbA _{1c} disponibles 2 ans avant et après la chirurgie. Diminution du taux d'HbA _{1c} de 1,8 ± 1,6% et de la glycémie à jeun de 3,3 ± 5,0 mmol/l après chirurgie bariatrique. 65% (n = 26) sans RD en préopératoire, 22,5% (n = 9) RDNP minime, 2,5% (n = 1) modérée et 10% (n = 4) sévère avec ou sans maculopathie ou maculopathie seule. Suivi un an	Pas de RD en post-opératoire chez 85% (n = 22) des patients sans RD avant chirurgie et 1 ou 2 micro-anévrismes en post-opératoire chez 4 patients sans RD en pré-opératoire Patients avec RD en préopératoire : 5 cas de régression, 7 de progression et 9 stables. RDNP minime avant la chirurgie : disparition des signes chez 56% (n = 5) et stabilité chez 44% (n = 4) Glycémie pré-opératoire plus élevée avec amplitude de diminution en post-opératoire plus importante chez ceux avec progression vs. sans (p<0,05).
Murphy 2015 ³³	Etude observationnelle rétrospective chez 318 patients DT2 opérés entre 2001 et 2012 d'une chirurgie bariatrique et ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique avant et après la chirurgie. 69% sans RD en pré-opératoire 19% : RDNP minime, 8,5% légère et 4% ou modérée ou plus grave. Diminution du taux d'HbA _{1c} de 3,9 ± 1,7% en post-opératoire. Taux d'HbA _{1c} ≤ 6,5% chez 28% en post-opératoire.	RD stable : 73% des patients Progression : 16% Régression : 11% Incidence de la RD : 17% Facteurs de risque de progression vers une RDNP modérée à sévère : ampleur de la réduction du taux d'HbA _{1c} pré-chirurgie, sévérité de la RD en pré-opératoire et sexe masculin
Schauer 2012 ³⁴ et 2014 ³⁵ Singh 2015 ³⁶	Etude prospective randomisée STAMPEDE comparant l'effet d'une chirurgie bariatrique vs. prise en charge médicale intensive sur les paramètres métaboliques chez 150 patients diabétiques de type 2 obèses Examen ophtalmologique avant chirurgie et 2 ans après.	Pas de modification du score de RD chez 86,5% des patients à 2 ans.
Brynskov 2015 ³⁷	Etude observationnelle prospective chez 56 patients diabétiques de type 2 bénéficiant d'une chirurgie bariatrique. Examen ophtalmologique et OCT : 2 semaines avant et 1, 3, 6 et 12 mois après chirurgie bariatrique. 32 patients sans RD préopératoire 24 patients atteints de RD préopératoire.	6 patients (11%) avec aggravation à une des visites. Patients sans RD préopératoire : 1 (3%) aggravation transitoire à 6 mois. Patients avec RD préopératoire : aggravation chez 4-13% et amélioration chez 9-22% (à une des visites post-opératoires). Aucun cas d'œdème maculaire mais discrète augmentation de l'épaisseur fovéolaire maximale à 6 mois après chirurgie.

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

<p>Cheung 2015³⁸</p>	<p>Revue systématique avec méta-analyse Parmi les 277 études identifiées, 4 études cas-contrôle (n = 148 patients) répondant aux critères d'inclusion et aucun essai contrôlé randomisé.</p>	<p>Chez les 80 patients sans RD en pré-opératoire : aucun cas d'apparition de RD chez 92,5 ± 7,4% et progression chez 7,5 ± 7,4% Chez les 68 patients avec RD en pré-opératoire : stabilité chez 57,4 ± 18,5%, progression chez 23,5 ± 18,7% et régression chez 19,2 ± 12,9%. Risque accru de progression (OR : 2,77 ; IC_{95%} : 1,10-6,9, p=0,03) chez les patients atteints d'une RD en pré-opératoire</p>
<p>Miras 2015³⁹</p>	<p>Etude prospective cas-témoins chez 83 patients obèses DT2 bénéficiant d'une chirurgie bariatrique (Bypass) dont 56 avec données ophtalmologiques complètes vs. 25 patients sous traitement médical appariés pour l'âge, le sexe et la durée du diabète. Patients opérés : 17 sans RD, 32 RDNP minime à modérée et 6 sévère et 1 RDP. Patients sous traitement médical : 9 sans RD, 9 RDNP minime à modérée et 2 sévère et 1 RDP. Suivi : 1 an</p>	<p>Patients chirurgicaux : 1 an après chirurgie, 44 patients (78%) sans modification RD, 6 (11%) avec amélioration (2 niveaux échelle EDTRS) et 6 (11%) aggravation : dont 1 traité par laser (RDNP modérée avant chirurgie) et 5 autres sans RD avant chirurgie Patients médicaux : 17 patients (81%) stables ; amélioration d'au moins 2 stades chez 1 patient (5%) et aggravation chez 3 (14%) dont un traité par photocoagulation. Pas de différence significative entre les groupes chirurgicaux et médicaux en terme d'aggravation ou d'amélioration de la RD après l'intervention (p=0,70 et p=0,67, respectivement).</p>
<p>Amin 2015⁴⁰</p>	<p>Etude rétrospective chez 152 patients DT2 âgés de 50,7 ± 8,2 ans ayant subi une chirurgie bariatrique entre 2005 et 2012 vs. patients sous traitement médical habituel appariés pour l'âge, le taux d'HbA_{1c} et la durée du suivi Examen ophtalmologique avant et après chirurgie 106 patients sans RD à l'inclusion Suivi 3,0 ± 1,9 ans.</p>	<p>Parmi les 141 patients sans RD sévère à l'inclusion, 8 (5,7%) ont développé une RD durant l'étude. Parmi les 106 patients sans RD à l'inclusion, 2 (1,9%) ont développé une RDNP sévère. Sur les 41 patients avec RDNP à l'inclusion, 5 (12,2%) ont développé une RDNP sévère. Apparition d'une maculopathie chez 8 (5,6%) des 143 patients sans maculopathie avant chirurgie Progression vers RDNP sévère et maculopathie moins fréquente chez les patients ayant subi une chirurgie vs. ceux traités médicalement (respectivement 5,7% [8/141] vs. 12,1% [12/99], p= 0,075 et 5,6% [8/143] vs. 15,4% [16/104], p=0,01).</p>

d. Rétinopathie diabétique et traitements hormonaux exogènes

La grossesse est un facteur unanimement reconnu d'aggravation de la RD. La programmation de la grossesse constitue le meilleur moyen d'éviter une progression des lésions oculaires. La contraception est donc souhaitable chez la femme diabétique en âge de procréer. Néanmoins, certaines réticences existent quant à la prescription d'oestroprogestatifs en cas de RDP que ce soit à titre contraceptif ou substitutif. Les données bibliographiques disponibles sur le sujet se fondent essentiellement sur les résultats de l'étude épidémiologique du Wisconsin (*Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*) (1). Le suivi sur le long terme de 10 135 patientes (jusqu'à 14 ans pour 322 d'entre elles) n'a objectivé aucune influence du traitement oestroprogestatif, que ce soit sur l'incidence de lésions rétinienne (RD ou OM) comme sur leur aggravation secondaire et ce, quel que soit le type de traitement hormonal utilisé (résultats identiques en analyses uni et multivariées). Des résultats identiques ont été rapportés dans une autre étude (2).

Une revue récente sur le sujet confirme la nécessité d'une contraception efficace chez la jeune femme diabétique afin d'éviter la morbidité oculaire et extra-oculaire d'une grossesse non programmée (3) et met en perspective les risques « péri-gestationnels » avec les risques cardiovasculaires liées à la contraception oestroprogestative combinée. Ainsi, selon les dernières recommandations internationales (3-7), les patientes diabétiques de type 1 sans complication rétinienne évoluée (absence de RDP à haut risque ou compliquée et/ou d'œdème maculaire non contrôlé) pourront recevoir un traitement oestroprogestatif combiné, et ce, quel que soit leur niveau de contrôle glycémique. A l'inverse les diabétiques de type 2 ou de type 1 présentant des facteurs de risques vasculaires (dyslipidémie, hypertension, tabagisme actif, diabète évoluant depuis plus de 20 ans...) ou des complications rétinienne évoluées se verront davantage orientées vers un traitement contraceptif à base de progestatifs seuls.

Recommandations des experts

- Les patientes diabétiques de type 1 sans complication rétinienne évoluée (absence de RDP à haut risque ou compliquée et/ou d'œdème maculaire non contrôlé) peuvent bénéficier d'un traitement oestroprogestatif combiné à titre contraceptif (Grade C).
- Les patients diabétiques de type 2 ou de type 1 présentant des facteurs de risques vasculaires (dyslipidémie, hypertension, tabagisme actif, diabète évoluant depuis plus de 20 ans...) ou des complications rétinienne évoluées doivent plutôt suivre une contraception à base de progestatifs seuls (Grade C).

Références

1. Klein BE, Klein R, Moss SE. Exogenous estrogen exposures and changes in diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1999;22:1984-7.
2. Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulindependent diabetes mellitus. *The Journal of the American Medical Association* 1994; 271: 1099–1102.
3. Gourdy P. Diabetes and oral contraception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:67-76.

4. Medical eligibility criteria for contraceptive use. A WHO family planning cornerstone. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data edn.4th ed. Geneva: World Health Organization, 2009
5. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. Adapted from the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use, 4th ed. MMWR Recommendations and Reports 2010: 1–86
6. ADA. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2014; 37(S.1); S53-4
7. Gourdy P et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. Ann Endocrinol 2012, 73:469-87

V. TRAITEMENT DE LA RD ET DES AUTRES COMPLICATIONS OCULAIRES DU DIABETE

1. Traitement médical de la RD

Au-delà des facteurs de risque de RD identifiés non modifiables dont principalement la durée du diabète, les deux principaux facteurs modifiables de la RD sont le contrôle glycémique et tensionnel (1-3).

Recommandations des experts

- Tous les patients diabétiques sont à risque de développer une RD.
- La durée du diabète est le principal facteur déterminant de la RD.
- Les deux principaux facteurs systémiques associés au risque de RD sont le contrôle glycémique et le contrôle tensionnel.
- Le risque de RD associé à l'hyperglycémie et l'hypertension est continu sans valeur seuil évidente.
-

a. Importance du contrôle glycémique chez les patients atteints de RD

De larges études d'intervention menées aussi bien dans le diabète de type 1 (4) que dans le diabète de type 2 (5-6) ont clairement démontré le bénéfice d'un contrôle intensif de la glycémie sur l'incidence et la progression de la RD.

Diabète de type 1

L'étude (DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), étude randomisée nord-américaine, multi-centrique et prospective menée chez 1441 diabétiques de type 1 âgés de 27 ans en moyenne, a démontré l'effet bénéfique du strict équilibre glycémique obtenu par insulinothérapie intensive sur l'incidence et la progression de la RD (4). Après un suivi de 6,5 ans, dans l'étude de prévention primaire (patient sans RD à l'inclusion), le traitement intensif (3 injections/jour d'insuline ou pompe sous cutanée ayant conduit à un taux d'HbA_{1c} à 7,2%) a réduit le risque d'apparition d'une RD de 76% comparé à une insulinothérapie conventionnelle (1 à 2 injections/jour associé à un taux d'HbA_{1c} à 9,1%). Dans l'étude de prévention secondaire (RDNP minime à modérée à l'inclusion), le risque de progression de la RD, définie par une augmentation de 3 stades de l'échelle ETDRS, a été réduit de 54%. Une relation exponentielle était observée entre le risque de RD et le taux moyen d'HbA_{1c} sans qu'il soit observé de valeur seuil pour laquelle le risque disparaissait (7). Le bénéfice oculaire apparaissait en outre quel que soit le taux d'HbA_{1c}.

La plupart des patients de l'étude DCCT ont été ensuite inclus dans l'étude observationnelle EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). Tous les patients ont alors bénéficié d'un traitement intensif. Après 4 ans de suivi, chez les patients initialement inclus dans le groupe intensif et en dépit d'une augmentation de leur taux d'HbA_{1c} de 7,2% à 7,9%, leur risque de progression de RD était réduit de 75% comparé aux patients inclus initialement dans le groupe conventionnel et dont le taux d'HbA_{1c} avait pourtant diminué de 9,1% à 8,2% (8). Le suivi à plus long terme des patients de l'étude DCCT, et ce, malgré un

taux d'HbA_{1c} convergent entre les 2 groupes, montrait la persistance de cette « mémoire glycémique » avec une diminution du risque de progression de RD de 53% 10 ans et de 46% 18 ans après la fin de l'étude DCCT chez les patients initialement inclus dans le groupe intensif (9). En outre, une étude publiée récemment montre que le risque de chirurgie oculaire (vitrectomie) était réduit de moitié (45%) chez les patients diabétiques de type 1 inclus dans l'étude DCCT ayant bénéficié initialement d'une insulinothérapie intensive comparé à ceux du groupe conventionnel (10).

Néanmoins, cette mémoire de la glycémie, longtemps interprétée comme un bénéfice persistant du « bon contrôle », semble aussi un phénomène négatif, associé aux lésions persistantes de l'hyperglycémie, insuffisamment corrigées par l'amélioration du contrôle glycémique. Ainsi, ces résultats montrent que normaliser les glycémies secondairement ne suffit pas à effacer les effets néfastes des années d'hyperglycémie, soulignant l'importance d'instituer, dès le diagnostic du diabète, un contrôle glycémique optimal conduisant à un taux d'HbA_{1c} proche de la normale (11).

Diabète de type 2

Des résultats comparables ont été observés chez le diabétique de type 2. L'étude UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), essai randomisé, multicentrique et prospectif réalisé au Royaume Uni chez 3867 diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués, avait 2 objectifs : déterminer l'impact de l'amélioration du contrôle glycémique (objectif : glycémie à jeun ≤ 6 mmol/l) sur la micro- et macroangiopathie et les avantages spécifiques du régime, de l'insulinothérapie et des hypoglycémiant oraux. Après un suivi moyen de 10 ans, le taux d'HbA_{1c} était de 7% dans le groupe « contrôle strict » vs. 7,9% dans le groupe « conventionnel », soit une réduction de 11%. Cette différence de taux d'HbA_{1c} était associée à une réduction de 25% du risque des événements microangiopathiques (liée principalement à la réduction du nombre de photocoagulations pratiquées durant le suivi) et de 21% de la progression de la RD. Mais, le type de traitement (hypoglycémiant oral ou insulinothérapie) n'avait pas d'impact sur l'évolution de la RD (5).

Dix ans après la fin de l'étude UKPDS, le risque microangiopathique était encore réduit de 24% chez les patients initialement bien contrôlés en dépit de la disparition d'une différence de taux d'HbA_{1c} entre les 2 groupes initiaux et un contrôle glycémique plus médiocre (12). Ce concept de « mémoire métabolique », déjà démontré dans les études DCCT/EDIC, se retrouve donc aussi dans l'étude UKPDS.

Ce bénéfice du bon contrôle glycémique sur l'évolution de la RD a été confirmé récemment chez les patients diabétiques de type 2 par les résultats de l'étude ACCORD Eye study (6). Dans cette étude randomisée, après 4 ans de suivi, le taux de progression de la RD était de 7,3% chez les patients sous traitement intensif (HbA_{1c} : 6,4%) vs. 10,4% chez ceux sous traitement standard (HbA_{1c} : 7,5%) soit une diminution du risque de progression de RD de 33% (p=0.003).

Deux autres études récentes, l'étude VADT (13) et l'étude ADREM incluant un sous groupe de patients de l'essai randomisé ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) (14) n'ont cependant pas retrouvé des résultats similaires en terme de bénéfice d'un contrôle glycémique strict sur l'évolution de la RD. Néanmoins, cette discordance dans les résultats peut s'expliquer par la différence de

population incluse dans ces études (97% d'hommes dans l'étude VADT, durée de suivi plus courte...).

Régression des signes de RD aux stades précoces

Une régression des signes à des stades très précoces de RD a été observée parallèlement à l'amélioration du contrôle glycémique dans l'étude longitudinale GoDARTS. (15). Dans une autre étude prospective récente menée en Chine, le taux de régression des signes de RD était estimé à 24% et associé à un meilleur contrôle glycémique (16). Enfin, dans l'étude Direct-Protect 2 menée chez des patients diabétiques de type 2 atteints de RD à l'inclusion, 14% des 954 patients inclus dans le groupe contrôle ont présenté une régression des signes cliniques de RD vs. 19% des patients traités par candésartan (17).

Variabilité glycémique et incidence et évolution de la RD

Alors que la variabilité glycémique à court terme ne semble pas influencer l'évolution de la RD (18-19), une forte variabilité du taux d'HbA_{1c} est associée dans le diabète de type 1 et 2 à une majoration du risque de développement, de progression de la RD et de nécessité de recourir à un traitement par laser (20-25).

Diminution rapide de la glycémie et évolution de la RD (cf chapitre IV-4-c)

Thiazolidinediones

Bien que les thiazolidinediones aient été largement prescrites dans l'étude ACCORD notamment dans le groupe intensif et que l'incidence des événements microvasculaires était réduite dans ce groupe vs contrôle, la possible augmentation du risque d'OMD observée sous thiazolidinediones (26), incite à suspendre le traitement par thiazolidinediones en cas d'OMD. Cette classe thérapeutique n'est cependant plus actuellement commercialisée en France.

Recommandations pour le contrôle glycémique

- Le bénéfice d'un contrôle glycémique optimal est observé à tous les stades du développement et de la progression de la RD. Il prévient la survenue d'une RD, favorise sa régression aux stades précoces et réduit sa progression vers la RD proliférante et la baisse visuelle (Grade A).
- L'instauration d'un contrôle glycémique optimal dès le diagnostic du diabète a un impact important à long terme sur l'évolution de la RD (mémoire glycémique).
- Un objectif d'HbA_{1c} personnalisé et proche de 7% doit permettre de prévenir et/ou de retarder la survenue et/ou la progression de la RD. Les objectifs thérapeutiques concernant l'HbA_{1c} définis par les sociétés savantes sont essentiellement fondés sur le risque de rétinopathie (27-29).
- Aucun seuil glycémique n'a été mis en évidence au dessous duquel une réduction des complications n'était plus observée dans toutes les études concernant la RD.
- Un examen ophtalmologique doit être pratiqué avant puis à un rythme trimestriel durant les 12 mois suivant toute intensification thérapeutique ou situation clinique induisant une baisse rapide de la glycémie d'autant plus que le diabète est

déséquilibré, ancien et la RD déjà évoluée ainsi que pendant la grossesse (accord d'experts).

b. Importance du contrôle tensionnel chez les patients atteints de RD

La pression artérielle (PA), en contribuant au développement et à l'aggravation de la RD, est le 2^{ème} facteur de risque modifiable de la RD après le contrôle glycémique. En effet, bien que les études épidémiologiques suggèrent un impact plus modeste du contrôle tensionnel sur l'incidence et la progression de la RD comparé à celui du contrôle glycémique, les essais randomisés visant à évaluer le bénéfice de différents traitements hypotenseurs indiquent que la PA est un facteur de risque majeur de RD.

Diabète de type 1

Dans l'étude EURODIAB/EUCLID, une réduction de 50% (IC_{95%} : 0,28-0,89) de la progression de la RD après 2 ans de suivi était observée chez les patients normotendus traités par lisinopril (IEC). Cependant, dans cette étude, les patients inclus dans le groupe Lisinopril avaient un meilleur contrôle métabolique et une pression artérielle plus basse que les patients du groupe contrôle (30).

Diabète de type 2

L'étude UKPDS a permis de confirmer le bénéfice d'un bon contrôle tensionnel sur la survenue et la progression de la RD. Plus de 1000 (n=1148) patients diabétiques de type 2 hypertendus ont été randomisés en 2 groupes aux objectifs tensionnels distincts : PA < 180/85 et PA < 150/85 mmHg. Les PA effectivement observées étaient de 144/82 mmHg en moyenne dans le groupe « contrôle intensif » traité soit par un bêta-bloquant soit par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et de 154/87 mmHg dans l'autre groupe. Après 9 ans de suivi, le contrôle tensionnel strict permettait de réduire de 37% le risque d'atteinte microvasculaire par le biais d'une réduction du nombre de photocoagulation rétinienne, de 34% la progression de la RD et de 47% la baisse visuelle à 9 ans probablement liée en grande partie à la diminution de l'incidence de l'œdème maculaire (31). Par contre, à la différence du contrôle glycémique, aucune « mémoire tensionnelle » n'était observée 10 ans après la fin de l'étude (32).

Dans l'étude prospective et randomisée ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), comparant l'effet d'un contrôle intensif de la PAD (PAD < 75 mmHg) à un contrôle plus modéré (PAD < 80-89 mmHg) sur la progression de la RD chez des patients diabétiques de type 2 hypertendus (n=470), aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes après 5 ans de suivi (PA : 132/78 mmHg dans le groupe intensif vs. PA : 138/86 mmHg dans le groupe standard) ni selon le traitement (nisoldipine comparé à enalapril) (33-34). Pour expliquer la différence de résultats avec l'étude UKPDS, les patients de l'étude ABCD avaient un moins bon contrôle glycémique, une durée de suivi plus courte et des niveaux pressionnels plus bas comparés à ceux inclus dans l'étude UKPDS. Par contre, dans le bras de l'étude ABCD ne concernant que des patients normotendus (n=480) et comparant l'effet d'un contrôle intensif de la PA (PAD < 10mmHg par rapport à l'inclusion) à un contrôle plus modéré (PAD < 80-89mmHg), une diminution du risque de progression de la RD a été mise en évidence chez les patients sous contrôle intensif par rapport à ceux du

groupe contrôle (PA : 128/75 mmHg dans le groupe intensif vs. PA : 137/81 mmHg dans le groupe standard).

Récemment, l'étude ACCORD Eye Study comparant l'effet d'un contrôle tensionnel intensif (objectif : PA systolique < 120 mmHg) vs. standard (objectif : PA systolique < 140 mmHg) sur l'évolution de la RD, n'a pas retrouvé de bénéfice significatif du contrôle tensionnel intensif sur la progression de la RD. Il semble ainsi exister un seuil au-dessous duquel baisser la PA n'aurait plus de bénéfice. La valeur médiane de la PA systolique dans le groupe standard correspondait aussi probablement déjà à l'objectif effectif pour prévenir la progression de la RD. La durée de l'essai, arrêté prématurément, était peut être aussi trop courte pour mettre en évidence un effet significatif (6).

Dans la sous étude ADREM de l'essai randomisé ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) comparant l'effet d'une combinaison fixe de perindopril et indapamide (2 mg/0,625 mg les 3 premiers mois puis 4 mg/1,25 mg) à un placebo, aucun bénéfice n'a été montré sur l'évolution de la RD. Seule la survenue d'un OMD était réduite significativement chez les patients traités comparé aux patients sous placebo (OR : 0,50 ; IC_{95%} : 0,29-0,88; p=0,016) (14).

Enfin, dans une méta-analyse (40 essais incluant un total de 100 354 participants) récemment publiée, chaque diminution de 10 mmHg de la PA systolique était associée à une réduction du risque de RD de 13% (RR : 0,87 ; IC_{95%} : 0,76-0,99) (35).

Ainsi, un objectif raisonnable à la lecture de ces études est une valeur de PA proche de 130/80 mmHg chez un patient atteint de RD. Des objectifs tensionnels plus stricts (PA < 120 mmHg) n'apportent aucun bénéfice supplémentaire pour freiner la survenue et/ou la progression de la RD ainsi que la baisse visuelle.

Recommandations pour le contrôle tensionnel

- L'amélioration du contrôle tensionnel contribue à freiner la survenue et/ou la progression de la RD ainsi que la baisse visuelle.
- Chez des patients atteints de RD, l'objectif est une PAS proche de 130 mmHg et une PAD de 80 mmHg (Grade A). Des objectifs tensionnels plus stricts (PAS < 120 mmHg) n'apportent aucun bénéfice supplémentaire.
- En cas d'OMD, le contrôle de la PA est particulièrement important, justifiant la pratique d'une MAPA pour vérifier le contrôle sur l'ensemble du nycthémère (accord d'experts).

c. Contrôle lipidique

De nombreuses données suggèrent que les désordres lipidiques augmenteraient le risque d'exsudats et potentiellement d'OMD chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 (36-39). Dans les études transversales ou prospectives, la dyslipidémie est reconnue comme facteur de risque de RD et notamment d'exsudats (40-43). Une métaanalyse analysant 21 études évaluant l'association entre le taux de lipides et l'OMD a été publiée très récemment (44). Les taux moyens de cholestérol, de LDL et de triglycérides étaient fortement associés à l'OMD dans les études cas contrôles ou de cohortes. En revanche, dans la métaanalyse n'incluant que les études randomisées, les patients sous hypolipémiant vs. ceux sous placebo n'avaient pas un risque significativement différent de progression (majoration des exsudats ou de la sévérité

de l'OMD). Dans une étude ayant suivi 903 patients diabétiques de type 1 pendant 30 ans, il a été observé une association négative modeste entre le taux de HDL-cholestérol et la RD proliférante (45). Par ailleurs, des travaux expérimentaux indiquent que les LDL oxydées, dont le nombre est augmenté chez les patients diabétiques, favoriseraient directement le développement de la RD (46). En outre, il a été montré, chez les patients diabétiques de type 1, que des taux élevés de lipoprotéines LDL oxydées ou LDL glyquées au sein des immuns complexes circulants étaient associés à un risque plus élevé d'aggravation de la RD (47). Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer l'effet d'un traitement hypolipémiant induisant une baisse du taux des lipides sur la réduction du nombre d'exsudats lipidiques et plus largement sur l'évolution de la RD.

Statines

Le bénéfice d'un traitement par statines sur l'évolution de la RD a été évalué dans plusieurs études avec des premiers résultats encourageants. Une étude non randomisée incluant un faible effectif de patients avait montré une réduction du taux d'exsudats lipidiques sous atorvastatine (48). Dans un autre essai randomisé incluant 50 patients diabétiques de type 2, un bénéfice visuel et sur l'incidence de la RD chez les patients traités vs. contrôles était observé chez les patients traités par simvastatine bien que le nombre d'évènements ait été faible (49). En revanche, les résultats des études plus récentes ont été décevants. L'étude randomisée CARDS (The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) incluant 2838 patients diabétiques de type 2 avait comme objectif d'évaluer le bénéfice d'un traitement par atorvastatine 10mg sur l'évolution de la RD (50). Après un suivi médian de 3,9 ans, aucune influence du traitement par atorvastatine sur la progression de la RD n'a été mise en évidence bien qu'une tendance à la réduction du traitement par laser était observée. Cependant, l'absence des photographies et des données manquantes conséquentes affaiblissent la portée de ces résultats. Une autre étude récente ne retrouve pas non plus d'association entre statines et RD (51). Les résultats de l'étude ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Endpoints) menée chez les diabétiques de type 2 (52) évaluant l'effet de l'atorvastatine 10 mg vs. placebo sur l'évolution de la RD n'ont pas été publiés à ce jour. Des études avec de plus fortes doses de statines et un suivi plus long pourraient se justifier mais, dans tous les cas, le bénéfice du traitement par statines sur la progression de la RD semble modeste (53).

Fibrates

Récemment, deux larges études randomisées évaluant le bénéfice d'un traitement par fénofibrate vs. placebo ont successivement confirmé le bénéfice de ce traitement dans la RD. La première étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) a inclus 9795 patients diabétiques de type 2. Ceux traités par fénofibrate 200 mg par jour vs. placebo avaient nécessité plus rarement un traitement par laser (3,6% vs. 5,2%, soit une réduction de 23%) et bénéficiaient d'une progression moindre de la RD de 2 niveaux du score ETDRS (réduction de 79%) (54). Ainsi, en intention de traiter, 200 mg par jour de fénofibrate réduit la nécessité d'un traitement par laser de 31% pour OMD et de 30% pour RD proliférante. Cet effet ne semblait pas lié à la diminution du taux de lipides (taux de HDL cholestérol et des triglycérides similaires chez les patients ayant nécessité ou non un traitement par laser). Dans l'interprétation de ces résultats et leurs implications cliniques, il est important de souligner

que l'évolution de la RD n'était pas le critère de jugement principal de cette étude et les indications de laser non rapportées.

Dans la seconde étude, l'étude ancillaire ACCORD Eye Study incluant un sous groupe de 2856 patients parmi les 10251 patients diabétiques de type 2 de l'étude ACCORD (6), la progression de la RD était plus faible (6,5%) chez les patients sous fénofibrate 160 mg par jour que chez ceux sous placebo (10,2%). Ainsi, une réduction de 40% de la progression de la RD était observée après 4 ans de suivi chez les patients traités par fénofibrate en association avec la simvastatine comparés à ceux traités par simvastatine seul. Cela s'associait à une augmentation du taux de HDL cholestérol et une diminution du taux de triglycérides dans le groupe fénofibrate comparé au groupe placebo.

Sans certitude, une action bénéfique du fénofibrate sur la RD pourrait éventuellement être, en partie, lié à ses effets lipidiques. Il a été suggéré que la réduction des particules LDL petites et denses, à fort potentiel pro-inflammatoire, serait susceptible d'avoir un effet favorable sur la rétine. Il a aussi été avancé que l'augmentation de l'apolipoprotéine A-I, observée sous fénofibrate pourrait exercer un effet favorable sur la RD en réduisant localement les dépôts lipidiques ainsi que par son action anti-oxydante (55). Cependant, des effets non-lipidiques du fénofibrate pourraient rendre compte de son action bénéfique sur la rétinopathie. En effet, le fénofibrate, en tant qu'agoniste PPAR alpha réduit l'expression de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et, de ce fait, la néo-vascularisation (56). Par ailleurs, il a été montré in vitro que le fénofibrate réduit l'apoptose des cellules endothéliales rétiniennes (57). En outre, en tant qu'agoniste, le fénofibrate possède un pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire potentiellement bénéfique pour la rétine (58).

Recommandations pour le contrôle lipidique

- Des anomalies lipidiques sont associées à la présence d'exsudats rétiniens.
- Des études suggèrent un rôle potentiel des fibrates dans la prise en charge de la RD. Le fénofibrate réduit la progression de la RD dans deux essais randomisés dont l'objectif principal était d'évaluer le bénéfice cardiovasculaire (Grade B).

d. Approche multifactorielle : étude Steno

Alors que l'UKPDS étudiait le rôle de chaque facteur (glycémique ou tensionnel) sur l'évolution de la RD, l'étude STENO a proposé, quant à elle, une approche multifactorielle. Cent soixante diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 55 ans et présentant une microalbuminurie, ont été randomisés en 2 groupes : traitement "standard" par leur médecin traitant ou traitement intensif dont les objectifs étaient une PA < 130/80 mmHg, un taux d'HbA1c < 6,5%, de triglycérides < 150 mg/dl, de cholestérol total < 175 mg/dl associés à l'instauration d'un traitement par IEC et aspirine. Chez les patients sous traitement intensif vs. standard, le taux de progression de la RD était réduit de 55% après 4 ans (OR : 0,45 ; IC95% 0,21-0,95) et de 58% après 8 ans de suivi (OR : 0,42 ; IC95% : 0,21-0,86) et le nombre de cas de cécité divisé par 7 (59-60). Ainsi, l'étude STENO confirme et amplifie les résultats de l'UKPDS, en montrant qu'une prise en charge intensive et multifactorielle au long cours de patients à haut risque de complications sévères permet de réduire l'atteinte microangiopathique chez les patients diabétiques de type 2.

e. Syndrome d'apnée du sommeil (SAS)

La prévalence du SAS est élevée chez le patient diabétique (61-62) notamment en cas d'obésité associée (63). Une association entre SAS et RD a été mise en évidence dans plusieurs études, suggérant un rôle potentiel du SAS dans la survenue et/ou l'aggravation de la RD (64-67). Cependant, les études manquent à ce jour pour démontrer le bénéfice de la correction du SAS sur l'évolution de la RD. Seule une étude non randomisée récente a montré à 6 mois une meilleure acuité visuelle chez les patients compliants (utilisation de la CPAP plus de 2,5 h par nuit) vs. non compliants mais sans bénéfice sur l'évolution de l'OMD (68).

Recommandations pour la recherche et le contrôle de l'apnée du sommeil

- La prévalence du syndrome d'apnée du sommeil (SAS) est élevée chez le patient diabétique de type 1 ou 2, en particulier chez les patients obèses.
- Une association entre SAS, RD et OMD a été mise en évidence dans plusieurs études.
- Les études manquent pour démontrer le bénéfice de la correction du SAS sur l'évolution de la RD. Cependant, la recherche systématique d'un SAS est recommandée en cas d'OMD (accord d'experts).

f. Sevrage tabagique

Aucune association entre tabagisme et RD n'a été à ce jour clairement démontrée et les données des études publiées ne sont pas concluantes. Une étude a montré chez le diabétique de type 1 que le tabagisme actif avait tendance à être associé à la microangiopathie (69).

Dans une autre étude prospective danoise incluant 201 patients diabétiques de type 1, le risque de développer une RDP avait tendance à être majoré chez les patients fumeurs actifs à l'inclusion ($p=0,10$) (70).

Dans autre étude menée chez des patients diabétiques de type 2, le tabagisme n'était associé ni à la survenue d'une RD ni à sa progression ou celle vers une RDP. Seule une association significative entre progression vers une RDP et tabagisme évalué par nombre de paquets-années était observée en analyse univariée chez des patients de type 2 traités par insuline (71). Enfin, de façon surprenante, dans l'étude UKPDS, le tabagisme était associé à une réduction de la survenue de la RD après 6 ans de suivi. Comparés aux patients n'ayant jamais fumé, les fumeurs actifs avaient une incidence de RD réduite d'un tiers (RR : 0,63) et une progression plus faible (RR : 0,50) (72). Néanmoins, le sevrage tabagique doit être recommandé chez tous les patients diabétiques, notamment pour prévenir les complications macrovasculaires où son effet délétère a été clairement démontré. En outre, le risque d'accident cardiovasculaire et/ou cérébrovasculaire étant majoré chez les patients atteints de RD (cf chapitre II-6), cette population spécifique doit limiter son risque macroangiopathique au maximum en réduisant sa consommation tabagique.

Recommandations pour le sevrage tabagique

- Le rôle du tabac dans la RD fait l'objet de controverses.
- Les patients atteints de RD doivent être informés de l'augmentation de leur risque d'évènements cardio- et cérébrovasculaires, incitant au sevrage tabagique (accord d'experts).

g. Activité physique

Selon les recommandations américaines (73), un exercice physique intense en aérobie ou en résistance peut être contre-indiqué en cas de RDP. En effet, ce type d'activité pourrait éventuellement favoriser la survenue d'une hémorragie intra-vitréenne ou d'un décollement de rétine par un mécanisme similaire à la manœuvre de Valsalva (74). Cependant, les données dans la littérature sont limitées et ne concernent que des petits effectifs et aucune étude n'a pas retrouvé d'association entre la pratique d'une activité physique même intensive et le développement d'une RDP (75). En outre, dès lors que la RDP est traitée, l'activité physique doit être encouragée selon les recommandations françaises (76). La marche, la natation et le vélo d'intérieur sont autorisés dans tous les cas. Ce type d'activité physique fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du diabète et contribue à l'amélioration du contrôle glycémique, élément fondamental dans la prise en charge de la RD.

Recommandations pour l'activité physique

- L'activité physique fait partie intégrante du traitement du diabète. Elle doit être aussi encouragée chez les patients atteints de RD non proliférante et dès lors que la RD proliférante est traitée (Grade B). La marche, la natation et le vélo d'intérieur sont autorisés dans tous les cas.

h. Autres traitements médicaux

Des traitements agissant directement sur les complications microangiopathiques et au delà du contrôle glycémique ont été évalués dans plusieurs essais cliniques.

Inhibition du système rénine angiotensine (SRA)

Le SRA et notamment l'enzyme de conversion sont exprimés au niveau oculaire (77-78). Les patients atteints de RD ont des taux intraoculaires et sériques d'enzyme de conversion, de pro-rénine et d'angiotensine II élevés et corrélés à la sévérité de l'atteinte rétinienne (79-80). L'angiotensine II, par son action sur l'angiogénèse via des facteurs de croissance tels que le VEGF, favorise la perméabilité vasculaire et le stress oxydatif (81). En outre, il a été démontré que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) réduiraient l'expression du VEGF (82). Ainsi, des traitements spécifiques bloquant le SRA pourraient avoir des effets additionnels sur l'évolution de la RD.

Essais évaluant le bénéfice des IEC

L'étude EUCLID, évaluant le lisinopril (IEC) vs. placebo chez 530 diabétiques de type 1 normotendus et normoalbuminuriques (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) a démontré que, chez les patients diabétiques traités par lisinopril, la progression de la RD était réduite de 50% ($p=0,02$) et celle vers une RDP de 80% ($p=0,03$) après 2 ans de suivi (30). Mais, la portée de ces résultats était limitée par des valeurs d'HbA_{1c} et de pression artérielle plus basses dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle (30). Une autre étude randomisée incluant un faible effectif de patients diabétiques de type 1 ($n=20$) et évaluant le bénéfice du captopril suggérait que ce traitement pourrait avoir

un effet bénéfique sur la progression de la RD indépendamment de la baisse de la pression artérielle (83). En outre, dans l'étude MICRO-HOPE, après 4 ans de suivi, la nécessité d'un traitement par laser était réduite de 16% par l'utilisation du Ramipril ($p=0,03$) (84). Cependant, les IEC n'ont pas démontré leur supériorité par rapport à d'autres classes d'anti-hypertenseurs en terme de bénéfice sur l'évolution de la RD, dans l'étude UKPDS en comparaison à un bêta-bloquant, l'atenolol (31,85) ou dans l'essai ABCD où aucune différence n'a été observée entre les patients traités par nisoldipine ou enalapril (33-34).

Enfin, chez les 285 patients diabétiques de type 1 normotendus et normoalbuminuriques inclus dans l'étude RASS (Renin-Angiotensin System Study) randomisés en 3 bras : losartan (100 mg/jour), enalapril (20 mg/jour) ou placebo et suivis pendant 5 ans, une diminution de 70% (OR : 0,30 IC_{95%} : 0,12-0,73) sous losartan et de 65% (OR : 0,35 IC_{95%} : 0,14-0,85) sous enalapril de la progression de la RD (au moins 2 stades de l'échelle ETDRS) était observée, indépendamment des changements pressionnels (86). Ainsi, ces derniers essais n'ont pas mis en évidence de supériorité des IEC et suggèrent que l'effet sur la pression artérielle serait plus important que le traitement lui-même.

Dans la sous étude ADREM de l'essai randomisé ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) comparant l'effet d'une combinaison fixe IEC-diurétique de perindopril et indapamide (2 mg/0,625 mg les 3 premiers mois puis 4 mg/1,25 mg) à un placebo, aucun bénéfice n'a été montré sur l'évolution de la RD. Seule la survenue d'un OMD était réduite significativement chez les patients traités par perindopril et indapamide comparé à ceux sous placebo (OR 0,50 ; IC_{95%} : 0,29-0,88; $p=0,016$) (14).

Essais évaluant le bénéfice des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2)

Le programme récent d'études DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials) visait à évaluer l'effet d'un traitement par candesartan (ARA2) à la dose de 32 mg/jour sur l'incidence et la progression de la RD. Près de 5000 patients ont été inclus dans les 3 bras de l'étude : DIRECT-Prevent 1 et -Protect 1 pour les patients diabétiques de type 1 (87) et DIRECT-Protect 2 (17) pour les patients diabétiques de type 2. Le critère de jugement principal était une progression d'au moins 2 stades de l'échelle ETDRS ou la survenue d'une RD dans DIRECT-Prevent 1. Cependant, après un suivi de 5 ans, aucune différence statistique n'a été mise en évidence. Néanmoins, chez les patients diabétiques de type 1, le candesartan avait tendance à réduire de 18% l'incidence d'une RD mais était sans effet sur la progression de la RD. A noter que dans une analyse *post hoc*, la progression de la RD de 3 stades selon l'échelle ETDRS était significativement réduite de 35%. En outre, chez les patients diabétiques de type 2 (DIRECT-Protect 2), le traitement par candesartan favorisait la régression des signes précoces de RD de 35% (17). Cet effet semblait plutôt lié au blocage du SRA qu'à la baisse de la PA (PA à l'inclusion : 116-117 / 72-74 mmHg dans les études chez les patients diabétiques de type 1 et 123-139 / 75-80 mmHg chez les patients diabétiques de type 2 avec de très faibles variations sous traitement).

Une métaanalyse récente a analysé 21 essais cliniques randomisés incluant un total de 13823 participants (88). Le traitement par inhibiteurs du SRA était associé à une réduction significative de 13% du risque de progression de la RD (RR : 0,87, IC_{95%} : 0,80-0,95 ; $p=0,002$) et une régression des signes de RD plus importante de 39% (RR : 1,39, IC_{95%} 1,19-

1,61; $p < 0,001$). Cependant, ce bénéfice ne persistait que chez les patients normotendus où le traitement par inhibiteurs du SRA diminuait le risque de 19% de progression de la RD (RR : 0,81, IC_{95%} : 0,69-0,94; $p = 0,007$) ou augmentait la possibilité de régression de 43% (RR : 1,43, IC_{95%} : 1,14-1,79; $p = 0,002$) alors que chez les patients hypertendus, l'effet n'était plus significatif : risque de progression (RR : 0,93, IC_{95%} : 0,79-1,10; $p = 0,42$) et possibilité de régression (RR : 2,21, IC_{95%} : 0,92-5,31; $p = 0,08$). Par ailleurs, les IEC semblaient plus bénéfiques que les ARA2 pour améliorer l'évolution de la RD (88).

Recommandations pour l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA2 en cas de RD

- Le système rénine-angiotensine (SRA) et l'enzyme de conversion sont exprimés dans l'oeil et peuvent être impliqués dans la pathogénie de la RD.
- De nombreuses études cliniques ont évalué le bénéfice d'un inhibiteur du SRA (IEC ou ARA2) sur l'évolution de la RD. Une métaanalyse récente suggère que les inhibiteurs du SRA seraient bénéfiques en termes de réduction de la progression de la RD ou d'augmentation de la probabilité de régression des signes précoces, chez les patients diabétiques normotendus.
- L'amélioration tensionnelle est un paramètre déterminant dans la prévention de la progression de la RD.

Anti-agrégants plaquettaires

Deux études maintenant anciennes, l'étude DAMAD (aspirine 330 mg vs. aspirine 330 mg + dipyridamole 75 mg vs. placebo) (89) et l'étude TIMAD (Ticlopidine Microangiopathy of Diabetes) (90) ont montré un bénéfice très modeste des traitements anti-agrégants plaquettaires dans la progression de la RD. Dans l'étude randomisée TIMAD évaluant l'effet de la ticlopidine vs. placebo chez 435 patients, un ralentissement de la progression des microanévrismes après 3 ans de suivi était observé chez les patients traités par ticlopidine et uniquement chez ceux sous insuline (90). En outre, l'utilisation de cette molécule a été limitée par les effets secondaires (anémie, diarrhées et rashes).

A l'inverse, l'étude ETDRS n'a mis en évidence aucun bénéfice d'un traitement par 650 mg par jour d'aspirine en terme de survenue ou de progression de la RD (91) ou de risque de baisse visuelle et/ou d'hémorragie intravitréenne (92). Elle a surtout démontré que l'aspirine n'augmentait pas le risque d'hémorragie intra-vitréenne ou de vitrectomie (91) ni ne majorait la sévérité ou la durée de l'hémorragie intra-vitréenne (92). Le bénéfice de l'aspirine en tant que protecteur du risque cardiovasculaire même en présence d'une RD a été souligné dans une étude plus récente (93).

Recommandations concernant l'utilisation des anti-agrégants plaquettaires en cas de RD

- L'aspirine ne ralentit pas la progression de la RD de façon cliniquement significative.
- Il n'y a pas de contre indication ophtalmologique à la prescription d'anti agrégants plaquettaires chez le diabétique (Grade A).

Anticoagulants et thrombolytiques

Dans une étude ancienne, l'étude GUSTO-I, les hémorragies oculaires chez des patients traités par thrombolytiques ont été rares chez les 40 000 patients inclus et hospitalisés pour infarctus du myocarde. Un seul cas d'hémorragie oculaire est survenu parmi les 15% (n=6011) de patients diabétiques. Les auteurs avaient alors conclu que la RD n'était pas une contre-indication à une thrombolyse (94).

Autres traitements médicamenteux

Bien que les rôles de l'aldose réductase, de la protéine kinase C (PKC), des produits avancés de la glycation ou de l'hormone de croissance (*Growth Hormon*) et de l'IGF1 soient aujourd'hui bien établis dans la physiopathogénie de la RD et que les essais menés chez l'animal avec leurs inhibiteurs aient été prometteurs, les résultats des études cliniques réalisées chez des patients atteints de RD se sont révélés décevants. En effet, aucun des essais cliniques menés aussi bien avec le sorbinil, inhibiteur de l'aldose réductase (95), l'aminoguanidine, inhibiteur des produits avancés de la glycation (96), des traitements visant à inhiber la sécrétion hypophysaire de GH (97) ou plus récemment avec la ruboxistaurine, inhibiteur spécifique de l'isoforme beta de la PKC (98-100), n'ont pas montré de bénéfice notable sur l'évolution de la RD, de l'OMD ou sur la baisse visuelle associée.

Références

1. Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, et al. Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799–805
2. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31:947–953
3. META-EYE Study Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy *Diabetes Care* 2012;35:556-64)
4. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53
6. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes *N Engl J Med*. 2010;363:233-44
7. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298.
8. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group *N Engl J Med*. 2000;342:381-389
9. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions. *Diabetes Care* 2014;37:44–49
10. DCCT/EDIC Research Group, Aiello LP, Sun W, Das A, Gangaputra S, Kiss S, Klein R, Cleary PA, Lachin JM, Nathan DM. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722-33.

11. Larger E, Lemoine AY, Faucher P. Metabolic memory in diabetes: What are the proofs? What are the putative mechanisms? *Médecine des maladies Métaboliques* 2015;9:1-9.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89
13. Duckworth W et al Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39
14. Beulens JW, et al Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52:2027-36
15. Liu Y et al. Glycemic Exposure and Blood Pressure Influencing Progression and Remission of Diabetic Retinopathy *Diabetes Care* 2013 36:3979-3984
16. Jin P, Peng J, Zou H, Wang W, Fu J, et al. The 5-Year Onset and Regression of Diabetic Retinopathy in Chinese Type 2 Diabetes Patients. *PLoS ONE* 2014;9:e113359
17. Anne Katrin Sjølie, Ronald Klein, Massimo Porta, Trevor Orchard, John Fuller, Hans Henrik Parving, Rudy Bilous, Nish Chaturvedi, for the DIRECT Programme Study Group Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2008; 372: 1385–93
18. Hsu Cr, et al. Glycemic variability and diabetes retinopathy: A missing link. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2015;29:302-6
19. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin, SL. Effect of glucose variability on the longterm risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1901-3.
20. Hirakawa Y, Arima, H, Zoungas, S, Ninomiya, T, Cooper, M, Hamet, P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359–65.
21. Hermann JM, Hammes HP, Rami-Merhar B, et al. HbA1c Variability as an Independent Risk Factor for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes: A German/Austrian Multicenter Analysis on 35,891 Patients. *PLOS one* 2014;9:e91137.
22. Kilpatrick ES, Rigby, AS, Atkin, SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: Data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care Diabetes Care* 2008;31:2198–202.
23. Hietala K, Wadén J, Forsblom C, Harjutsalo V, Kytö J, Summanen P, et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:737–45.
24. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Study Group. HbA1c variability as an independent correlate of nephropathy, but not retinopathy, in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Diabetes Care* 2013;36:2310–3.
25. Gorst A, Kwok CS, Aslam S, et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis *Diabetes Care* 2015;38:2354-2369.
26. Idris I, Warren G, Donnely R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012 ;172:1005-11),
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9
28. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Recommandations pour la pratique clinique - Janvier 2013 www.has-sante.fr
29. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf.
30. Chaturvedi N, Sjølie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus *Lancet.*1997;351:28-31
31. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1631-1640

32. UKPDS 81 Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2008;359:1565-76
33. Schrier RW, Estacio RO, Jeffers B. Appropriate Blood Pressure Control in NIDDM (ABCD) Trial. *Diabetologia*. 1996;39:1646-1654
34. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 2:B54-B64
35. Emdin CA et al Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15
36. Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch.Ophthalmol*. 1996;114:1079-1084
37. Klein R, Sharrett AR, Klein BE et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*. 2002;109:1225-1234
38. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2002;25:1320-1325
39. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, Manson JE, Schaumberg DA. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2883-2892
40. Ferris FL, Chew EY, Hoogwerf BJ. Serum lipids and diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Diabetes Care*. 1996;19:1291-1293
41. Chew EY. Diabetic retinopathy and lipid abnormalities. *Curr.Opin.Ophthalmol*. 1997;8:59-62
42. Cusick M, Chew EY, Chan CC, Kruth HS, Murphy RP, Ferris FL, III. Histopathology and regression of retinal hard exudates in diabetic retinopathy after reduction of elevated serum lipid levels. *Ophthalmology*. 2003;110:2126-2133
43. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci*. 2004;45:910-918
44. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122:1820-7
45. Klein BE, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015 May;133(5):503-10
46. Du M., Wu M., Fu D., Yang S., Chen J., Wilson K., Lyons T. J. Effects of modified LDL and HDL on retinal pigment epithelial cells: a role in diabetic retinopathy? *Diabetologia*, 2013, 56: 2318-2328
47. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lyons TJ, Jenkins AJ, Virella G; DCCT/EDIC Study Group. High concentrations of AGE-LDL and oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with progression of retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1333-40.
48. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am.J.Ophthalmol*. 2004;137:675-682
49. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res.Clin.Pract*. 2002;56:1-11
50. Thomason MJ, Colhoun HM, Livingstone SJ et al. Baseline characteristics in the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes. *Diabet.Med*. 2004;21:901-905
51. Zhang J, McGwin G, Jr. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1096-1099
52. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29:1478-1485
53. Klein BE, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum Lipids and Proliferative Diabetic Retinopathy and Macular Edema in Persons With Long-term Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:503-10

54. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-1861
55. Simó R, García-Ramírez M, Higuera M, Hernández C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients. *Am J Ophthalmol*. 2009 Feb;147(2):319–325
56. Meissner M, Stein M, Urbich C, Reisinger K, Suske G, Staels B, et al. PPAR α activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation. *Circ Res*. 2004 Feb 20;94(3):324–32
57. Kim J, Ahn J-H, Kim J-H, Yu Y-S, Kim H-S, Ha J, et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway. *Exp Eye Res*. 2007 May;84(5):886–93
58. Israelian-Konaraki Z, Reaven PD. Peroxisome proliferator-activated receptor- α and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. *Cardiol Rev*. 2005 Oct;13(5):240–6
59. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study . *Lancet*. 1999;353:617-622)
60. Gaede P et al Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes N Engl J Med 2003;348:83-93
61. West SD, Groves DC, Lipinski HJ, Nicoll DJ, Mason RH, Scanlon PH, Stradling JR. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med*. 2010;27:423-30
62. Storgaard H, Mortensen B, Almdal T, Laub M, Tarnow L. At least one in three people with Type 2 diabetes mellitus referred to a diabetes centre has symptomatic obstructive sleep apnoea. *Diabet Med* 2014; **31**:1460–1467
63. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB *et al*. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1017–1019
64. Shiba T, Sato Y, Takahashi M. Relationship between diabetic retinopathy and sleepdisordered breathing. *Am J Ophthalmol* 2009; **147**:1017–1021
65. Kosseifi S, Bailey B, Price R, Roy TM, Byrd RP, Jr., Peiris AN. The association between obstructive sleep apnea syndrome and microvascular complications in wellcontrolled diabetic patients. *Military Med* 2010; **175**:913–916
66. Mason RH, West SD, Kiire CA, Groves DC, Lipinski HJ, Jaycock A, Chong VN, Stradling JR. High prevalence of sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema. *Retina*. 2012;32:1791-8
67. Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Chen YF, Adab P, Thomas GN. Effect of obstructive sleep apnoea on diabetic retinopathy and maculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2015 May 29. doi: 10.1111/dme.12817. (Epub ahead of print]
68. Mason RH, Kiire CA, Groves DC, Lipinski HJ, Jaycock A, Winter BC *et al*. Visual improvement following continuous positive airway pressure therapy in diabetic subjects with clinically significant macular oedema and obstructive sleep apnoea: proof of principle study. *Respiration* 2012; 84:275–282
69. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy *Diabetes Care*.1991;14(2):119-26
70. Gaedt Thorlund M et al. Is Smoking a Risk Factor for Proliferative Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes? *Ophthalmologica* 2013;230:50-54
71. Karamanos B, Porta M, Songini M, Metelko Z, Kerényi Z, Tamas G, Rottiers R, Stevens LK, Fuller JH. Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM Complications Study *Diabetologia* 2000; 43(3): 348-355
72. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001;44:156-163
73. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015 Foundations of care: education, nutrition, physical activity, smoking cessation, psychological care, and immunisation *Diabetes Care* 2015;38(Suppl.1):S20-30
74. Colberg SR. Exercise and Diabetes: A Clinician’s Guide to Prescribing Physical Activity, 1st ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
75. Cruickshanks KJ, Moss SE, Klein R, Klein BE. Physical activity and the risk of progression of retinopathy or the development of proliferative retinopathy. *Ophthalmology* 1995;102:1177-82

76. Duclos M, Oppert JM, Verges B, Coliche V, Gautier JF, Guezennec Y, Reach G, Strauch G; SFD diabetes and physical activity working group. Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes Metab.* 2013;39:205-16.
77. Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br.J Ophthalmol.* 1996;80:159-163
78. Sjolie AK, Chaturvedi N. The retinal renin-angiotensin system: implications for therapy in diabetic retinopathy. *J Hum.Hypertens.* 2002;16 Suppl 3:S42-S46
79. Makimattila,S, Summanen,P, Matinlauri,I et al. Serum total renin, an independent marker of the activity and severity of retinopathy in patients with IDDM. *Br.J Ophthalmol.*1998;82:939-944
80. Funatsu,H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br.J Ophthalmol.* 2002;86:311-315
81. Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br.J Ophthalmol.* 2002;86:311-315
82. Zheng Z, Chen H, Xu X, Li C, Gu Q. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-adrenergic blockers on retinal vascular endothelial growth factor expression in rat diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.* 2007;84:745-752
83. Larsen M, Hommel E, Parving HH, Lund-Andersen H. Protective effect of captopril on the blood-retina barrier in normotensive insulin-dependent diabetic patients with nephropathy and background retinopathy. *Graefes Arch Clin.Exp.Ophthalmol.* 1990;228:505-509
84. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000 Jan 22;355:253-9
85. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:713-720
86. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC, Klein R. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:40-51
87. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjølie AK; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008 Oct 18;372(9647):1394-402
88. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:263-74
89. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. The DAMAD Study Group. *Diabetes.*1989;38:491-498
90. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. *Arch.Ophthalmol.* 1990;108:1577-1583
91. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98:757-765
92. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL, III. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 20. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:52-55
93. Kajubi SK. Aspirin in diabetes: beware of retinopathy. *Arch Intern.Med.* 2000;160:3004
94. Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll.Cardiol.* 1997;30:1606-1610
95. A randomized trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1234-1244

96. Freedman BI, Wuerth JP, Cartwright K et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). *Control Clin.Trials*. 1999;20:493-510
97. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2000;23:504-509
98. Aiello LP, Davis MD, Girach A et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:2221-2230
99. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:318-324
100. The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:2266-2272

2. Traitement de la Rétinopathie Diabétique proliférante et de la RD non proliférante sévère

a. Traitement par laser : la photocoagulation panrétinienne (PPR)

Le traitement de référence de la RDP depuis les études DRS et ETDRS est la photocoagulation panrétinienne au laser. Son efficacité a été démontrée par la DRS (Diabetic Retinopathy Study) qui a montré que la PPR permettait de réduire de plus de 50% le risque de cécité lié à la RDP sévère (1). L'ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) a montré plus tard qu'un traitement précoce par PPR d'une RD non proliférante sévère ou proliférante débutante ne réduisait que faiblement l'incidence de la perte de vision par rapport à un traitement réalisé à des stades plus avancés (2). Néanmoins, même si la PPR était initialement indiquée dans les formes de RDP sévères à haut risque de cécité, son indication s'est étendue aux formes moins sévères de RDP.

Des effets secondaires de la photocoagulation panrétinienne peuvent être observés : réduction du champ visuel périphérique et gêne en vision nocturne surtout en cas de PPR dense et confluyente et baisse visuelle modérée, liée à l'apparition ou à l'aggravation d'un œdème maculaire (3). Pour prévenir ce risque, il était recommandé de réaliser la PPR lentement, en la fractionnant en plusieurs séances, surtout chez les patients présentant un OM avant le début de la PPR.

Depuis 5 ans, les modalités de traitement par laser ont évolué et de nouveaux lasers (laser PAttern SCAnning Laser ou PASCAL ou « multipoints » et laser semi-automatisé navigué ou NAVILAS) sont apparus (4). Ces lasers permettent l'application très rapide de multiples points de photocoagulation successifs de très courte durée (20ms au lieu des 100ms habituels), avec des « grilles » de 3x3, 4x4 ou 5x5 points délivrés par un système de micro miroir intégré dans le laser (5). Ce laser permet un traitement plus rapide, et moins douloureux pour les patients. Mais, la taille des impacts étant moindre qu'avec un laser conventionnel, le nombre d'impacts à appliquer doit être plus élevé pour obtenir la régression de la néovascularisation (6). Globalement, avec ces nouveaux lasers, les traitements par PPR peuvent être réalisés en 3 à 4 séances au lieu de 4 à 6 avec les lasers traditionnels. De plus, le risque d'OM n'est pas majoré malgré cette réalisation plus rapide de la PPR (7).

Les traitements anti VEGF ont également modifié l'approche du traitement des RDP. Ces traitements sont essentiellement indiqués pour le traitement de l'OMD (8). Ils simplifient donc le traitement des formes de RDP ou des RDNP sévères associées à un OM, le traitement de l'OM par injections intra vitréennes pouvant être conduit simultanément avec la PPR, évitant l'éventuelle aggravation de l'OM par la PPR. Par ailleurs, le suivi des patients inclus dans les grandes études prospectives sur l'utilisation des anti-VEGF pour l'œdème maculaire diabétique a permis de mettre en évidence une diminution de la progression de la RD, voire une régression de la RDP (8,9) conduisant à une nouvelle indication des anti-VEGF (ranibizumab et aflibercept) aux Etats-Unis : le traitement de la rétinopathie périphérique chez des patients présentant un œdème maculaire.

Indications de la PPR :

Traitement de la RDP

La photocoagulation panrétinienne est indiquée dans tous les cas de RDP avec présence de néovaisseaux prépapillaires ou d'hémorragie pré-rétinienne ou intra-vitréenne.

Elle est indiquée aussi, mais peut être réalisée plus lentement dès la découverte de néovaisseaux pré-rétiniens isolés (RDP minime ou modérée).

La PPR sera réalisée en plusieurs séances, dont l'espacement dépend de la sévérité de la RDP. En cas de RDP débutante chez un patient bien équilibré, la PPR est réalisée en plusieurs mois avec un espacement des séances de plusieurs semaines, la PPR devant être terminée en 6 mois.

En cas de RDP modérée ou sévère, la PPR doit être réalisée plus rapidement et terminée en 3 mois.

Le traitement de la RDP compliquée de rubéose irienne, voire de glaucome néovasculaire, est urgent. Dans ce cas, le traitement par laser est associé à des injections intra vitréennes d'anti-VEGF afin de faire régresser rapidement la néovascularisation irienne.

Enfin, dans les cas de RDP sévères associés à un trouble des milieux (hémorragie du vitré, cataracte obturante), il existe une indication de chirurgie au cours de laquelle sera réalisé le traitement par laser.

Traitement de la RDNP sévère (ou préproliférante)

En cas de RDNP sévère, la PPR peut être proposée à titre préventif pour éviter l'apparition de néovaisseaux. Elle sera alors conduite progressivement de façon à ne pas majorer un éventuel œdème maculaire associé et réalisée en 12 à 18 mois.

Toutefois, la PPR doit être proposée et réalisée rapidement devant une RDNP sévère dans tous les cas où l'évolution de la RD peut être rapide :

- en cas de grossesse, soit avant celle-ci lors de la période de préparation de la grossesse ou lors de la grossesse
- en cas d'équilibration de la glycémie par un traitement hypoglycémiant intensif,
- chez un adolescent ou un jeune adulte,
- avant ou après la chirurgie de la cataracte,
- chez un patient dont le suivi sera difficile.

En cas d'OM associé à la RD, il est conseillé de traiter celui-ci avant le début du traitement par PPR, soit par laser si l'OM n'atteint pas la région centrale, soit par injections intravitréennes d'anti VEGF ou de corticoïdes. Si la PPR est urgente, le traitement par injections intra vitréennes sera conduit conjointement avec le laser.

b. Injections intravitréennes d'Anti-VEGFs

En dehors de l'OM, le traitement par anti-VEGF dans la RDP est réservé aux formes très sévères de RDP : rubéose irienne et glaucome néovasculaire et éventuellement en préparation de la vitrectomie diabétique, lorsque celle-ci est indiquée pour une hémorragie du vitré ou un décollement tractionnel sévère afin de réduire le risque hémorragique per opératoire.

Néanmoins, il faudra être prudent dans tous les cas de fibrose importante associée à la néovascularisation, l'injection d'anti VEGF pouvant entraîner une rétraction de celle-ci et un décollement de rétine tractionnel (10).

Enfin, une étude récente a montré que le traitement par injections d'anti VEGF (ranibizumab) mensuelles n'était pas inférieur à la PPR pour traiter la RDP non associée à un OM ; mais ce traitement n'est que suspensif et non curatif de la RDP. Il ne paraît pas légitime de recommander à ce jour ce traitement à la place de la PPR qui a un effet thérapeutique définitif (13).

c. Vitrectomie

La vitrectomie est indiquée dans les cas de RDP compliquées d'hémorragie du vitré empêchant la réalisation de la PPR et en cas de décollement de rétine tractionnel décollant la macula et/ou rhégmotogène (dû à une déchirure de rétine). Dans tous les cas, une PPR sera réalisée ou complétée en per opératoire.

Recommandations des experts

- La photocoagulation panrétinienne (PPR) est le traitement de référence de la RD proliférante. En cas de RD non proliférante sévère, la PPR peut être proposée à titre préventif ; elle est toutefois obligatoire dans tous les cas où l'évolution de la RD peut être rapide. elle est toutefois obligatoire dans tous les cas où l'évolution de la RD peut être rapide (grossesse, équilibration de la glycémie par mise en route d'un traitement hypoglycémiant intensif, adolescent ou jeune adulte, avant ou après la chirurgie de la cataracte et chez un patient dont le suivi sera difficile) (Grade B).
- Le rythme du traitement dépend de la sévérité de la RD et d'éventuelles circonstances aggravantes.
- Les modalités de réalisation du traitement ont été modifiées par l'arrivée sur le marché de laser « multipoints ».
- Les traitements anti VEGFs peuvent être utilisés dans certaines situations, comme traitement adjuvant en association avec le traitement par laser, notamment lorsqu'il existe un œdème maculaire associé.

References

1. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978;85(1):82-106.
2. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-785.
3. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007;27:816-824
4. Yun SH, Adelman RA. Recent developments in laser treatment of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015;22(2):157-163. doi:10.4103/0974-9233.150633.
5. Blumenkranz MS, Yellachich D, Andersen DE, et al. Semiautomated patterned scanning laser for retinal photocoagulation. *Retina*. 2006;26(3):370-376.
6. Chappelov A V, Tan K, Waheed NK, Kaiser PK. Panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):137-142.e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.035.
7. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB, et coll. Single-session vs multiple-session pattern scanning laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: The Manchester Pascal Study. *Arch Ophthalmol* 2010, 128:525–33
8. Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(2):367-374. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.048.
9. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, Inusah S, Aiello LP, Antoszyk AN, Baker CW, Berger BB, Bressler NM, Browning D, Elman MJ, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Marcus DM, Melia M, Stockdale CR, Sun JK, Beck RW. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Nov 24;314(20):2137-46
10. Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(4):587-590. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-301005.

3. Traitement de la maculopathie diabétique (d'après 1)

Pendant longtemps, le seul traitement de l'OMD, outre l'équilibration des facteurs systémiques, était la photocoagulation au laser. En 2012, le ranibizumab (Lucentis[®], Novartis, Bâle, Suisse), anti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), administré en injection intra-vitréenne (IVT), a obtenu une AMM pour le traitement de l'OMD associé à une baisse de la vue significative. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études randomisées, notamment les études RESTORE, DRRCR.Net et les études RISE and RIDE (2-7). Il est, depuis cette date, devenu le traitement de première intention dans cette indication. En 2015, un autre antiVEGF, l'aflibercept (Eylea[®], Bayer, Leverkusen, Allemagne), en démontrant son efficacité pour traiter l'OMD dans les études VIVID et VISTA (8), a obtenu une AMM dans cette indication. Récemment, le DRRCR.Net a comparé l'efficacité de 3 anti-VEGFs, le ranibizumab 0,3 mg (dose plus faible que celle commercialisée en France), l'aflibercept 2 mg et le bevacizumab 1,25 mg, administrés selon un même schéma thérapeutique dans une étude dénommée protocole T (9). Globalement, une efficacité clinique équivalente a été obtenue pour les 3 traitements. Mais, des différences d'efficacité ont été observées en fonction de l'acuité visuelle à un an : lorsque l'acuité visuelle initiale était égale ou supérieure à 5/10^{ème}, l'efficacité des trois traitements était identique. En revanche, lorsque l'acuité visuelle était inférieure à 5/10^{ème}, l'aflibercept était plus efficace que le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou que le bevacizumab. En revanche, à 2 ans, les différences d'efficacité entre ranibizumab et aflibercept n'étaient plus significatives (10)

Deux corticoïdes administrés par voie intravitréenne ont aussi maintenant une AMM pour le traitement de l'OMD : l'Iluvien[®] (Alimera Sciences, Inc, Alpharetta, GA, USA) et l'Ozurdex (Allergan Inc, Irvine, California) [®]). L'Iluvien[®] est un implant non biodégradable d'acétone de fluocinolone à longue durée d'action et dont l'efficacité a été démontré dans les études FAME A et B (11). Quant à l'Ozurdex[®], implant biodégradable contenant 700 µg de dexaméthasone à libération progressive, sa durée d'action est de l'ordre de 4 à 6 mois. Son efficacité a été démontrée dans l'étude MEAD (12). Mais, ces deux traitements corticoïdes ont été associés à des effets secondaires, notamment un risque majoré de cataracte et d'augmentation de la pression intraoculaire. L'Iluvien[®] a ainsi obtenu une AMM pour le traitement de la perte d'acuité visuelle associée à un OMD chronique lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante et l'Ozurdex[®] chez les patients adultes présentant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD pour lesquels un traitement non corticoïde ne convient pas, chez les pseudophaques (œil déjà opéré avec cristallin artificiel) et chez les patients insuffisamment répondeurs à un traitement non corticoïde.

Ainsi, l'arsenal thérapeutique de l'OMD comprend, en 2015, l'équilibre des facteurs systémiques, la photocoagulation au laser, les injections intravitréennes (IVT) d'antiVEGFs et de corticoïdes ainsi que la vitrectomie.

RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

a. Quand traiter l'OMD ?

- *En l'absence de baisse de l'acuité visuelle* : la prévention primaire par l'équilibre des facteurs systémiques est toujours indispensable (notamment équilibre glycémique et de la

pression artérielle) (12-14). Outre l'équilibration des facteurs systémiques, le seul traitement recommandé lorsque l'acuité visuelle est normale, est le traitement par laser, indiqué en cas d'OMD modéré

- ***S'il existe une baisse de l'acuité visuelle significative :***
 - S'il existe un grand déséquilibre des facteurs systémiques « inaugural », sans prise en charge antérieure, on peut attendre 2 à 3 mois avant d'instaurer un traitement par injections intravitréennes, l'équilibration des facteurs systémiques pouvant permettre d'améliorer l'OMD.
 - Sinon, même s'il n'y a pas d'urgence à traiter, il est recommandé de ne pas trop attendre, un trop grand retard à la mise en route du traitement par injections étant délétère.

b. Comment traiter ?

En l'absence de baisse d'acuité visuelle significative :

Outre l'équilibre des facteurs systémiques, le seul traitement à envisager est le **laser**

- OM sans atteinte centrale : le traitement par laser est indiqué en cas d'OM modéré.
- OM sévère (avec atteinte centrale) : si l'OMD est surtout secondaire à des diffusions à partir de microanévrismes, un traitement par laser peut être réalisé. Sinon, une surveillance est recommandée (pas d'indication préventive aux IVT en l'absence de données complémentaires du fait du risque d'endophtalmie et de la possible amélioration spontanée de l'OMD).

En cas de baisse d'acuité visuelle significative due à un OMD sévère (c'est à dire avec atteinte centrale) :

- Une **vitrectomie** peut être proposée en cas d'OMD tractionnel : c'est à dire s'il existe une traction vitréo-maculaire évidente en OCT ou une membrane épimaculaire épaisse
- En l'absence de traction, un **traitement par injections intravitréennes sera proposé de première intention**. Seul ce traitement permettra d'obtenir un gain rapide d'acuité visuelle. Il sera éventuellement complété ultérieurement par un traitement par laser.

Trois traitements peuvent être proposés en première intention devant un OMD sévère associé à une baisse de l'acuité visuelle : les anti-VEGFs (ranibizumab ou aflibercept) ou l'implant de dexaméthasone.

Le traitement par injections mensuelles d'anti-VEGFs sera proposé de première intention chez les patients présentant un OMD atteignant la région centrale associé à une baisse d'acuité visuelle,

- D'autant plus qu'il existe une ischémie rétinienne périphérique sévère et, a fortiori, une rubéose irienne,
- en l'absence de contre indications aux anti-VEGFs : antécédents cardio-vasculaires récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois théoriquement), grossesse.

- mais, à condition qu'un suivi mensuel soit possible, indispensable au cours de la première année.
- ce traitement sera proposé également en cas de contre-indications à l'injection de dexaméthasone (Ozurdex®).

Le choix entre les 2 anti-VEGFs disponibles, Lucentis® ou Eyléa® sera laissé à la libre appréciation des ophtalmologistes prescripteurs, aucune donnée n'étant disponible sur la comparaison en face à face entre les 2 traitements aux doses commercialisées en Europe.

Le traitement par injections intravitréennes d'implant de dexaméthasone (Ozurdex®) pourra être proposé de première intention, conformément à l'AMM

- chez le patient pseudophaque (œil déjà opéré avec cristallin artificiel)
- chez le patient phaqué, pour lequel un traitement non corticoïde ne convient pas, particulièrement lorsqu'un suivi mensuel n'est pas possible (difficultés de déplacement, patient peu compliant ou ne souhaitant pas venir tous les mois) ou lorsqu'il existe des contre-indications au traitement par anti-VEGFs. S'il s'agit d'un sujet jeune, dont le cristallin est clair, il devra être prévenu du risque de cataracte.
- ce traitement est contre-indiqué en cas de glaucome évolué ou non équilibré, d'aphaquie, en présence d'un implant à fixation irienne, ou d'une iridectomie périphérique de grande taille, en cas d'antécédents infectieux oculaires (herpès, toxoplasmose..).

Un traitement par laser pourra être associé secondairement au traitement par injections intravitréennes, sur les zones d'OM périfovéales persistantes, en respectant les précautions déjà énoncées.

En cas d'inefficacité du traitement intravitréen initial, un changement de traitement par une des autres molécules pourra être réalisé, en respectant les contre indications respectives.

Enfin, le traitement par acétonide de fluocinolone (ILUVIEN®) pourra être proposé aux patients non répondeurs aux traitements par anti-VEGFs. S'agissant d'un traitement de longue durée, il paraît logique de le proposer aux patients pour lesquels une efficacité des corticoïdes intravitréens de courte durée a déjà été démontrée et à ceux n'ayant pas présenté d'hypertonie oculaire sévère lors des précédents traitements par corticoïdes. On pourrait néanmoins le tenter aussi en cas d'échec sous Ozurdex®. Mais ses effets secondaires doivent bien être connus et exposés au patient avant la réalisation du traitement.

Cas particuliers

Grossesse : un OMD peut survenir au cours de la grossesse, lors de l'aggravation de la RD. Celle ci peut survenir, en fin de deuxième trimestre de grossesse, notamment lorsque la grossesse n'a pas été programmée et qu'une équilibration rapide de la glycémie a été nécessaire. Il est recommandé de ne pas traiter l'OMD pendant la grossesse, celui ci

disparaissant après l'accouchement dans la majorité des cas. Les traitements par anti-VEGFs doivent être évités pendant la grossesse.

RD floride et OMD : la RD floride est une forme rare mais grave de RD survenant chez le sujet jeune diabétique, remarquable par son évolutivité très rapide. Elle se caractérise par une ischémie rétinienne sévère, pouvant se compliquer très rapidement de néovascularisation, pouvant même atteindre le pôle postérieur. Une photocoagulation panrétinienne (PPR) rapide est indiquée dans ces formes graves de RD floride. La présence d'un OMD est habituelle en cas d'aggravation rapide de la RD. Cet OMD est principalement lié à l'ischémie rétinienne sévère et donc probablement au taux élevé de facteurs de croissance dans la cavité vitréenne. Si l'acuité visuelle est normale ou modérément diminuée, la PPR à elle seule peut permettre une disparition de l'OMD, même si l'injection d'anti-VEGFs permet de réaliser plus lentement et donc avec moins de risque la PPR. Si l'acuité visuelle est sévèrement réduite, le traitement de choix est le traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs. En cas de fibrose associée à la néovascularisation, on sera vigilant sur le risque de rétraction de la fibrose induite par les anti-VEGFs.

La chirurgie de la cataracte peut aggraver un OMD pré-existant. L'aggravation survient en général environ 6 semaines après la chirurgie. En cas d'OMD pré-existant atteignant la région centrale, un traitement par injections intravitréennes d'anti-VEGFs ou par Ozurdex® sera entrepris avant la chirurgie et poursuivi en post opératoire. En cas d'apparition d'un OMD atteignant la région centrale après la chirurgie, le traitement de choix est l'Ozurdex® en l'absence de contre indications, du fait de la composante inflammatoire.

Facteurs influençant le choix des traitements

Outre le contrôle des facteurs systémiques, le choix du traitement dépendra :

- de l'acuité visuelle et de la gêne fonctionnelle ressentie par le patient, en tenant compte des exigences professionnelles et notamment de la nécessité de conduire,
- du type d'OMD : localisation et sources des diffusions (microanévrismes...),
- de la présence d'un élément tractionnel associé à l'OMD,
- de la sévérité de l'ischémie rétinienne associée, notamment rubéose irienne,
- de l'état du cristallin : cristallin clair, cataracte, pseudophaquie, implant à fixation irienne, aphaquie,
- de la pression intraoculaire et de l'existence d'un glaucome,
- de la possibilité du patient à venir tous les mois, de la compliance du patient,
- de l'existence de contre-indications aux différents traitements, notamment antécédents cardio-vasculaires récents, grossesse, antécédents oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...).

Principaux facteurs influençant le choix du traitement de première intention d'un OMD

	SURVEILLANCE	LASER	ANTI-VEGFs	OZURDEX®
Pas de baisse visuelle				
OM modéré		+		
OM sévère, microanévrismes loin du centre		+		
OM sévère, microanévrismes peu nombreux ou près du centre	+			
Baisse visuelle significative				
Absence de cataracte			+	+/-
Pseudophaquie			+	+
Suivi mensuel non possible				+
Glaucome évolué ou non contrôlé			+	
Ischémie rétinienne sévère			+	
ATCD cardio-vasculaires récents				+
Grossesse	+			
Pré et Post chirurgie de la cataracte			+/-	+
ATCD oculaires infectieux (herpès, toxoplasmose...)			+	
Œil vitrectomisé			+/-	+

Recommandations des experts

- L'équilibre des facteurs systémiques, notamment de l'HTA, est indispensable pour traiter l'OM (accord d'experts).
- Le traitement de première intention des OM entraînant une baisse visuelle est la réalisation d'injections intra vitréennes d'anti VEGF ou de corticoïdes (Grade A).
- Le laser est principalement le traitement de l'OM modéré n'atteignant pas la région centrale ; il peut être aussi proposé en deuxième intention en cas d'OM sévère atteignant la région centrale, en association aux injections intra vitréennes (Grade B).

- En cas de baisse visuelle, l'OM n'est pas une urgence thérapeutique, mais un trop grand retard au traitement à la mise en route du traitement par injections peut être délétère pour l'avenir visuel.

REFERENCES

1. Massin P, Baillif S, Creuzot C, Fajnkuchen F, Kodjikian L. Œdème maculaire diabétique : diagnostic et bilan pré thérapeutique. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Nov; 38(9):e187-9.
2. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064–77.e35.
3. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):609–14.
4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
5. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):375–81
6. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al, RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789–801.
7. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al, RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22.
8. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2247–54.
9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193-203.
10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. Two year results for a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016, sous presse
11. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125–213
12. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al; Ozurdex MEAD Study Group. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014 Oct;121(10):1904-14
13. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*. 1998;352:837-853.
15. UK prospective diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317:703-713

4. Particularités du traitement de la cataracte chez le patient diabétique

L'événement « chirurgie de la cataracte » chez le patient diabétique est une situation fréquente qui doit être anticipée pour permettre d'en limiter les effets secondaires notamment l'apparition ou l'aggravation d'un OM. Alors qu'elle peut entraîner une authentique baisse de vision, la cataracte peut également gêner la réalisation d'un traitement adapté par laser. Enfin, certains traitements de l'OM aggravent le risque de cataracte.

a. Résultats visuels après chirurgie de la cataracte chez le patient diabétique

Les résultats visuels après chirurgie de la cataracte chez le patient diabétique dépendent de la sévérité de la RD pré opératoire et de la présence d'un OM. Une méta analyse a montré que le pourcentage de patients atteignant une acuité visuelle de 0,5 ou plus était de 87% chez les patients sans RD pré opératoire et de 41% chez les patients ayant une RDNP pré opératoire ou un OM. Aucun patient ayant une RDP avant l'intervention n'atteignait cette acuité visuelle (1). Une étude prospective a retrouvé ces mêmes facteurs pronostics de récupération fonctionnelle après chirurgie de la cataracte (2). L'amélioration des techniques chirurgicales, notamment la phacoémulsification avec micro incision, semblent avoir amélioré le pronostic de la chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques. Ainsi, les résultats des études plus récentes utilisant la phacoémulsification rapportent des résultats plus favorables avec une amélioration visuelle pour tous les patients y compris ceux atteints de RD proliférante (3,4). Malgré ces résultats plus favorables, les résultats de la chirurgie de la cataracte chez le patient diabétique sont moins bons que dans la population générale, notamment en présence de facteurs de risque significatifs (RD sévère et /ou OM).

b. Progression de la RD après chirurgie de la cataracte

Une progression de la RD peut être observée après chirurgie de la cataracte (3). Une progression asymétrique de la RD avec progression dans l'œil opéré a été observée dans plusieurs études (3,5) rapportant les résultats de la chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques mais pas dans toutes les études (4,6,7). Le risque de progression est corrélé à la sévérité de la RD préopératoire, au niveau de contrôle glycémique (3,6,7), à la présence d'un OM préopératoire (5) et à une fonction rénale altérée (5).

C'est surtout la progression d'un OMD qui peut limiter les bénéfices visuels de la chirurgie de la cataracte. Les études cliniques retrouvent 10 à 12% d'OMD post-opératoire en cas d'antécédent d'OMD, même si l'OCT pré opératoire ne montre pas d'épaississement maculaire (8). Les yeux ayant un antécédent d'OMD pré opératoire et n'ayant jamais nécessité de traitement, ont une fréquence d'OMD post opératoire de 4%. Ce taux passe à 20% si les yeux ont un antécédent de traitement pré opératoire de l'OMD (2). Une analyse rétrospective des données de la chirurgie de la cataracte réalisées sur 81 948 yeux entre 2010 et 2014 au Royaume Uni, a montré un risque accru d'OM après la chirurgie de la cataracte chez les patients diabétiques (RR, 1,80 ; IC_{95%} 1,36-2,36) (9). Le risque était d'autant plus élevé qu'existait une RD (RR, 6,23 ; IC_{95%} 5,12-7,58) et il augmentait proportionnellement à la sévérité de la RD.

c. Autres complications de la chirurgie de la cataracte chez le patient diabétique

Outre l'aggravation de la RD ou de l'OM, d'autres complications peuvent survenir chez le patient diabétique. Une opacification capsulaire postérieure (cataracte secondaire) a été observée plus fréquemment et plus précocement chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques (10,11) sans corrélation avec le niveau de contrôle glycémique ou de la sévérité de la RD.

Une rubéose irienne ou un glaucome néovasculaire peuvent compliquer la chirurgie de la cataracte, notamment chez les patients diabétiques présentant une RDP active ou n'ayant pas été traités par PPR (12).

d. La chirurgie de la cataracte suit les procédures chirurgicales habituelles

L'existence d'un diabète sous-jacent ne modifie pas la prise en charge de la chirurgie de la cataracte. Toutefois les comorbidités associées chez le patient diabétique peuvent influencer la pratique :

- Le risque d'endophtalmie est classiquement augmenté chez le patient diabétique et à ce titre, il relevait autrefois d'une antibioprofylaxie par voie systémique. Toutefois, l'injection de céfuroxime intracamerulaire maintenant quasi systématique dans la chirurgie de la cataracte et ce, chez tous les patients, rend cette particularité caduque.
- Le patient diabétique présente souvent une mauvaise dilatation qui peut être gênante lors de la chirurgie du cristallin surtout s'il a bénéficié d'un traitement par PPR de sa RD. La prescription préopératoire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques permettrait d'améliorer la dilatation.
- Les patients diabétiques présentant une neuropathie associée et particulièrement une hypoesthésie cornéenne peuvent présenter des troubles de cicatrisation voire même de véritables kératites neurotrophiques pour lesquelles un traitement lubrifiant prophylactique peut être proposé surtout si une kératite est présente en préopératoire. L'utilisation d'AINS en collyre qui aggravent souvent le risque de kératite nécessitera également une surveillance de la surface oculaire.

Recommandations des experts

- Les principaux facteurs de risque d'aggravation de la RD et de l'OM après chirurgie de la cataracte sont le mauvais équilibre des facteurs systémiques, la sévérité de la RD et la présence d'un OM au moment de la chirurgie.
- Un bon contrôle de la glycémie et plus largement des facteurs systémiques doit être obtenu avant chirurgie de la cataracte (Grade B).
- Une évaluation précise de la RD et d'un éventuel OM doit être réalisée avant la chirurgie chez tout patient diabétique devant bénéficier d'une chirurgie de la cataracte (Grade B).
- La chirurgie de la cataracte ne doit être envisagée qu'après stabilisation de la RD et contrôle de l'OM par laser et/ou injections intravitréennes d'anti angiogéniques ou de corticoïdes (accord d'experts).
- Une injection intravitréenne d'anti angiogéniques ou de corticoïdes peut être réalisée en même temps que la chirurgie pour prévenir l'aggravation postopératoire d'un

œdème maculaire présent en pré opératoire (accord d'experts).

- Le patient doit être prévenu du risque d'aggravation de la RD ou de la survenue d'un OMD et la surveillance de la RD doit être renforcée pendant l'année postopératoire pour détecter une éventuelle aggravation de la RD (accord d'experts).

REFERENCES

1. Dowler, JG, Hykin, PG, Lightman, SL, Hamilton, AM. Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes: a meta-analysis. *Eye*. 1995;9:313-317.
2. Dowler, JG, Hykin, PG, Hamilton, AM. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction in patients with diabetes. *Ophthalmology*. 2000;107:457-462.
3. Mitra, RA, Borrillo, JL, Dev, S, Mieler, WF, Koenig, SB. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:912-917.
4. Romero-Aroca, P, Fernandez-Ballart, J, Almena-Garcia, M, et al. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract. Surg*. 2006;32:1438-1444.
5. Chung, J, Kim, MY, Kim, HS, Yoo, JS, Lee, YC. Effect of cataract surgery on the progression of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract. Surg*. 2002;28:626-630.
6. Tsujikawa, A, Otani, A, Takanashi, T, Ogura, Y. Long-term prognosis of extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation in diabetic patients. *Jpn. J Ophthalmol*. 1997;41:319-323.
7. Henricsson, M, Heijl, A, Janzon, L. Diabetic retinopathy before and after cataract surgery. *Br. J Ophthalmol*. 1996;80:789-793.
8. Baker CW, Almkhatar T, Bressler NM, et coll. (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Authors/Writing Committee). Macular edema after cataract surgery in eyes without preoperative central-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2013, 131(7):870-9.
9. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, et al; United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):316-23.
10. Ionides, A, Dowler, JG, Hykin, PG, Rosen, PH, Hamilton, AM. Posterior capsule opacification following diabetic extracapsular cataract extraction. *Eye*. 1994;8:535-537.
11. Hayashi, K, Hayashi, H, Nakao, F, Hayashi, F. Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:10-16.
12. Aiello, LM, Wand, M, Liang, G. Neovascular glaucoma and vitreous hemorrhage following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 1983;90:814-820.

5. Traitement du glaucome : certains médicaments antiglaucomateux sont-ils à éviter chez le diabétique ?

Il a longtemps été écrit que les bétabloquants donnés par voie topique pouvaient conduire au masquage des hypoglycémies chez le patient diabétique. L'effet de premier passage hépatique permet des doses sanguines thérapeutiques de ces bétabloquants avec des troubles systémiques bien décrits pour l'asthme et le rythme cardiaque. Cependant, l'effet potentiel sur le ressenti des hypoglycémies chez le diabétique n'est pas documenté dans la littérature.

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC) peuvent être donnés par voie systémique chez le diabétique. Néanmoins, le médecin généraliste ou l'endocrinologue doivent en être prévenus afin d'évaluer la stabilité de la glycémie qui peut être perturbée par cette classe thérapeutique. Par voie topique, ces IAC peuvent être prescrits sans conséquence sur l'équilibre glycémique.

Les prostaglandines peuvent être prescrites sans arrière pensée de favoriser un œdème maculaire (1).

REFERENCES

1. European Glaucoma Society Guidelines, 4^{ème} édition, 2014, Savona, Italie.

6. Les anticoagulants et les antiagrégants chez le patient diabétique

Les anticoagulants et les antiagrégants constituent un traitement très fréquent dans l'ensemble de la population et en particulier chez le patient diabétique en raison de la fréquence de son terrain vasculaire sous jacent.

Les principaux produits concernés sont :

- L'aspirine : inactivation des oxygénases plaquettaires et de la production de thromboxane
- Le clopidogrel : inhibiteur irréversible du récepteur P2Y₁₂ plaquettaire
- Les NACOS ou nouveaux antiagrégants plaquettaires dont l'effet est irréversible et sans possibilité d'antidote
- Les anticoagulants dont la warfarine
- Et à moindre degré l'héparine

a. Les anticoagulants (AC) et les antiagrégants (AA) doivent ils être modifiés voire arrêtés si un patient présente une rétinopathie diabétique (RD) ?

La présence d'une RD dans sa forme non proliférante ne s'accompagne pas de néovaisseaux susceptibles de saigner facilement. Une RD ne doit donc pas influencer la prescription d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant. Celui-ci sera administré sans tenir compte de la RD. L'hémorragie du vitré signe le passage de la RD à un stade de RDP. Si les anticoagulants ne peuvent expliquer le saignement intravitréen d'un patient diabétique, leur présence pourra aggraver l'importance de l'hémorragie du vitré. Une traction vitréenne avec des saignements itératifs à partir d'une lame-porte néovaisseaux chez un patient peut être une raison pour réaliser une vitrectomie surtout si le laser s'avère difficile à compléter en raison du risque de

récidive. Toutefois, la prise d'AA ou AC n'intervient que de façon secondaire dans cette prise de décision. L'existence d'une hémorragie du vitré chez un patient sous AC ou AA peut justifier l'injection peropératoire d'antiangiogéniques pour essayer de limiter le risque de re saignement postopératoire.

b. Les AA et les AC doivent-ils être arrêtés avant la chirurgie du patient diabétique ?

Le terrain diabétique n'influence pas l'attitude vis à vis des AC et AA lors d'une chirurgie oculaire. La question du maintien des AC et AA s'explique avant tout par la crainte de l'hématome rétrobulbaire dont l'incidence est exceptionnelle (4,2/10 000) après injection péribulbaire. Il s'agit de la seule véritable complication pouvant faire craindre une perte fonctionnelle de l'œil. La grande majorité des complications liées au maintien des AC et AA sont les hémorragies sous conjonctivales sans aucune conséquence visuelle. Les autres complications (hémorragie du vitré, hyphéma, hématome palpébral) sont très peu fréquentes. L'attitude diffère donc selon le type de chirurgie et le consensus semble pouvoir se définir comme suit :

- Chirurgie de la cataracte : la majorité des chirurgies se faisant sous anesthésie topique, il n'y a aucune raison d'arrêter les AC ou AA
- Chirurgie du glaucome ou chirurgie rétinovitréenne : les études confirment l'innocuité des complications hémorragiques per ou postopératoires. L'attitude raisonnable est donc d'éviter d'opérer un patient surdosé mais de ne pas proposer l'arrêt des traitements AA et AC. Cette attitude vise à limiter les effets secondaires potentiellement délétères de l'interruption puis de la remise en route d'un tel traitement. Bien entendu, cette attitude sera à moduler en fonction du caractère définitif ou pas, indispensable ou pas du maintien du traitement AA et AC. Il ne paraît toutefois pas justifié de différer une intervention chirurgicale urgente (détachement de rétine par exemple) pour attendre l'arrêt d'efficacité des AA qui peut nécessiter plusieurs jours surtout s'ils ne peuvent être antidotés.

Recommandations des experts

- La présence d'une RD ne doit pas influencer la prescription d'un traitement anticoagulant (accord d'experts).
- En cas d'hémorragie du vitré liée à une RD proliférante, les anticoagulants sont susceptibles d'aggraver l'importance de l'hémorragie du vitré. Néanmoins, celle-ci ne constitue pas une contre-indication à leur prescription (accord d'experts).

VI. RECOMMANDATIONS POUR LA MISE EN PLACE DE L'ETP (ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT) DESTINÉE AUX PATIENTS À RISQUE OU DÉJÀ ATTEINTS DE COMPLICATIONS OCULAIRES

L'ophtalmologiste est l'un des premiers spécialistes que le patient consulte dans le cadre du suivi de son diabète. Ainsi, la consultation d'ophtalmologie est un moment clef pour mettre en place le parcours de soins et d'ETP (proposition de participation à un programme ETP selon la loi HPST) (1).

Dans certains cas, l'ophtalmologiste mettra en évidence des signes de RD. Une implication du patient dans la prise en charge de sa maladie de façon optimale est souhaitée afin d'éviter ou de limiter l'aggravation ultérieure pouvant conduire à des troubles visuels, véritable handicap dans sa vie quotidienne (2-4).

a. Chez tous les patients diabétiques dès le diagnostic du diabète et en l'absence de RD :

Sensibiliser le patient à l'importance du dépistage de la RD même en absence de tout symptôme.

b. Chez les patients diabétiques atteints d'une rétinopathie diabétique :

Sensibiliser le patient et faciliter son autonomisation (5-6) :

- Expliquer au patient la présence d'une RD et les possibilités d'évolution (périodes où la surveillance est renforcée : l'adolescence et la grossesse),
- L'aider à faire le lien entre l'équilibre glycémique, la correction des facteurs de risque (pression artérielle, lipides) et l'évolution favorable de la RD,
- Expliquer les bénéfices attendus des traitements afin d'optimiser l'observance thérapeutique,
- Expliquer l'importance du suivi ophtalmologique proposé (examens, traitements),
- Soutenir le patient pour l'aider (à continuer) à s'impliquer : prise en charge émotionnelle (anxiété, dépression) face à la maladie et aux contraintes des traitements.
 - Se centrer sur le patient et sa particularité,
 - Faciliter son expression sur son ressenti face au risque de baisse visuelle et ses répercussions sur sa vie quotidienne et celle de son entourage,
 - L'aider à aménager un environnement, un mode de vie favorable à sa santé,
 - Lui proposer d'identifier une ou des personnes ressources,
 - Faciliter son expression face à l'observance du traitement.
- Envisager un renforcement éducatif afin d'optimiser la prise en charge de la maladie diabétique par le patient lui-même (ETP en individuel, programme ETP).
- Proposer les ressources en ETP locorégionales et faciliter l'accessibilité.

Coordonner les soins et faire le lien avec tous les soignants

- Organiser le suivi entre les différents professionnels de santé du patient et les informer de la présence d'une RD et de la conduite à tenir ophtalmologique proposée.

c. Chez les patients diabétiques avec déficit visuel (RD compliquée et/ou patients âgés) :

A ce stade, des programmes d'ETP spécifiques et des professionnels spécialisés devraient aider le patient à s'adapter progressivement à son handicap visuel et à préserver au maximum sa qualité de vie qui est altérée (7-9).

- Expliquer le rôle des différents professionnels de santé : les équipes de diabétologie et d'ophtalmologie et les différents intervenants (orthoptiste...),
- Recommander des outils adaptés à la malvoyance (matériel d'autosurveillance et d'injection, *tableau 1*) (10-11) et les faire tester au patient en s'assurant qu'il sait et peut les utiliser,
- S'assurer d'un suivi podologique régulier,
- Mettre en place une rééducation basse vision si nécessaire,
- Proposer des contacts avec les associations de malvoyants.

Références

1. Loi HPST : <http://www.sante.gouv.fr/la-loi-hopital-patients-sante-et-territoires.html>
2. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care, Janvier 2014 disponible sur <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
3. Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy (Australian diabetic society) 2008 disponible sur https://www.nhmrc.gov.au/files_nhmrc/publications/attachments/di15.pdf
4. Diabetic Retinopathy Guidelines December 2012 (The Royal College of Ophthalmologists) disponible <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>
5. Allaire C., dir. Informer les personnes aveugles ou malvoyantes. Partage d'expériences. Saint-Denis : Inpes, coll. Référentiels de communication en santé publique, 2012 : 57 p.
6. Powers M A, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell M M, Hess Fischl A, Maryniuk M D, Siminerio L, Vivian E. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care* 2015; 38(7): 1372-1382.
7. Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2011; 118(4):649-55.
8. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, Klein R. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2011; 118(2): 353-8.
9. Trento M, Tomellini M, Lattanzio R, Brancato R, Coggiola A, Benecchi R, Scoccianti L, Insacco C, Bandello F, Montanaro M, Cavallo F, Porta M. Perception of, and anxiety levels induced by, laser treatment in patients with sight-threatening diabetic retinopathy. A multicentre study. *Diabet Med*. 2006; 23(10): 1106-9.
10. Blubaugh MV and Uslan MM. Accessibility Attributes of Blood Glucose Meter and Home Blood Pressure Monitor Displays for Visually Impaired Persons. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(2): 246-251

11. Williams AS. Creating Low Vision and Nonvisual Instructions for Diabetes Technology: An Empirically Validated Process. J Diabetes Sci Technol 2012;6(2): 252-259.

Tableau 1 : Critères de choix retenus pour le matériel d'autosurveillance glycémique et du traitement par voie injectable chez un patient diabétique malvoyant

Auto-surveillance glycémique	Stylo pour traitement par voie injectable
<p>Lecteur avec repères tactiles du lieu d'insertion de la bandelette facilitant son introduction.</p> <p>Bandelette large avec repères tactiles pour sens d'insertion et absorption facile.</p> <p>Bip au dépôt de la goutte et à l'affichage du résultat.</p> <p>Écran d'affichage avec gros caractères*, rétro éclairage et bon contraste (jaune sur noir, noir sur blanc ou blanc sur noir).</p> <p>Boutons identifiables tactilement de couleurs contrastées.</p> <p>Appareil équipé d'un système vocal.</p> <p>Appareil téléchargeable (privilégier le téléchargement au carnet chez le patient malvoyant).</p> <p>Autopiqueur ne nécessitant pas de changement de lancette à chaque utilisation ou lancettes à usage unique.</p> <p><i>*chiffres lisibles pour une acuité visuelle de près Parinaud 14.</i></p>	<p>Pré rempli pour éviter la manipulation de cartouches.</p> <p>Réglable par clic sonore pour sélectionner la dose.</p> <p>Avec repères tactiles à l'extrémité des stylos et de couleurs différentes pour distinguer les différents types d'insuline.</p> <p>Proposer une loupe pour vérifier la dose sélectionnée et les dates de péremption du traitement</p>

Abréviations par ordre alphabétique

AA : Antiagrégant
AAO : American Academy of Ophthalmology
ABCD : Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes
AC : Anticoagulant
ACCORD : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA : American Diabetes Association
ADVANCE : Action in Diabetes and Vascular Disease Controlled Evaluation
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD : Affection Longue Durée
ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaloliques
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMIR : Anomalie Microvasculaire Intrarétinienne
ARIC : Atherosclerosis Risk In Communities Study
ASPEN : Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Endpoints
AV : Acuité Visuelle
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BDES : Beaver Dam Eye Study
CARDS : the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CPAP : Contrôle de la Pression Atmosphérique Positive
CV : Cardio-Vasculaire
DCCT : Diabetes Control and Complications Trial Research
DIAMIP : Réseau diabète en Midi-Pyrénées
DIDMOAD : Diabète Insipide Diabète Mellitus Optic Atrophy Deafness
DIEP : The Diabetes in Early Pregnancy Study
DIRECT : Diabetic Retinopathy Candesartan Trials
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
DRS : Diabetic Retinopathy Study
DT1 : Diabète de type 1
DT2 : Diabète de type 2
EDIC : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques
ET : Ecart Type
ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
ETP : Education Thérapeutique du Patient
FIELD : Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
FO : Fond d'œil
GPAO : Glaucome Primitif à Angle Ouvert
HAS : Haute Autorité de santé
HIV : Hémorragie Intravitréenne
H/MA : Hémorragie rétinienne / Microanévrisme

HOPE : Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators
HPST : Hôpital Patients Santé et Territoire
HR : Haut Risque
HTA : Hypertension Artérielle
IC : Intervalle de Confiance
IDM : Infarctus du Myocarde
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGF : Insulin-like Growth Factor
INRA : Institut Français de la Recherche Agronomique
INSERM : Institut Français de la Santé et de la Recherche Médicale
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
ISPED : Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
IVT : Injection Intra-Oculaire
JORF : Journal Officiel de La République Française
LADA : Latent Autoimmune Diabetes in Adults
OCT : Tomographie en Cohérence Optique ou Optical Coherence Tomography
OMD : Œdème Maculaire diabétique
OMCS : Œdème Maculaire Cliniquement Significatif
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odd Ratio
MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MESA : Multi Ethnic Study of Atherosclerosis
MIDD : Maternally Inherited Diabetes and Deafness
NACOS : Nouveaux Anticoagulants Oraux
NOIAA : Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Aigue
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAS : Pression Artérielle Systolique
PIO : Pression Intra-Oculaire
PKC-DRS : Proteine Kinase C-Diabetic Retinopathy Study
POM : Paralysie Oculo-Motrice
PPR : Photocoagulation Panrétinienne
RASS : Renin-Angiotensin System Study
RD : Rétinopathie Diabétique
RDNP : Rétinopathie Diabétique Non Proliférante
RDP : Rétinopathie Diabétique Proliférante
RR : Risque Relatif
SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil
SFD : Société Francophone du Diabète
SFO : Société Française d'Ophtalmologie
SIO : Syndrome d'Ischémie Oculaire
SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie
SRA : Système Rénine Angiotensine
TIMAD : Ticlopidine Microangiopathy of Diabetes
UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VADT : Veterans Affairs Diabetes Trial

REFERENTIEL SFD/SFO Complications oculaires du diabète 2016

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VIP : Visual Impairment Project

ZAC : Zone Avasculaire Centrale