

# L'OPHTALMO-DIABÉTOLOGIE EN 2003

par

C. GUYOT-ARGENTON\*

La rétinopathie diabétique (RD) représente, dans les pays industrialisés, la première cause de cécité avant l'âge de 50 ans. Globalement, on peut estimer qu'après 15 années d'évolution du diabète, 2,5 % des malades sont aveugles et 10 % souffrent de malvoyance, ce qui constitue un important problème de santé publique. De récentes avancées thérapeutiques et technologiques permettent de laisser espérer, à court terme, une nette régression de ces pourcentages. Après un rappel de la notion d'objectif glycémique, nous avons choisi de présenter ici les progrès réalisés dans le dépistage de la RD par caméra non mydriatique, l'évaluation quantifiée de l'œdème maculaire par la tomographie en cohérence optique (OCT), l'amélioration spectaculaire de la prise en charge chirurgicale des RD évoluées par la vitrectomie, et les récentes et prometteuses approches thérapeutiques par le biais d'une inhibition des facteurs de croissance.

## CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET « OBJECTIF GLYCÉMIQUE »

Au cours de la dernière décade, des études d'intervention menées à long terme sur de larges cohortes de patients diabétiques ont permis d'établir un protocole consensuel sur la prise en charge optimisée du diabète et de l'hypertension artérielle dès la découverte du diabète. Il s'agit du Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [1], de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [2, 3], et de l'EUCLID [4]. Ces études ont démontré le rôle bénéfique des contrôles glycémiques et pressions stricts pour réduire le développement et la progression de la RD tant chez les diabétiques de type 1 que chez les diabétiques de type 2. Il nous apparaît toutefois très important d'insister sur le risque d'aggravation de la RD lors de la normalisation rapide de la glycémie [5]. Cette aggravation est

\* Ophthalmologiste, Paris, France.

d'autant plus sévère que le contrôle glycémique antérieur était plus médiocre et la RD plus évoluée. Tout renforcement du traitement hypoglycémiant impose donc chez tout patient diabétique un contrôle préalable et une surveillance rapprochée du fond d'œil [6]. Ainsi peut être établi un « objectif glycémique », soit contrôle strict immédiat en cas de RD minime, soit contrôle progressif en cas de RD ischémique constituée, associé à une éventuelle photocoagulation. En effet, cette aggravation de l'ischémie rétinienne [7-8] et le risque d'apparition d'une néovascularisation semblent être liés au déséquilibre entre les facteurs de croissance [9]. Les taux effondrés d'IGF-1 en cas de mauvais contrôle glycémique inhiberaient partiellement l'effet du VEGF, alors que l'augmentation rapide des taux d'IGF-1 lors de la normalisation glycémique permettrait la pleine expression de la prolifération endothéliale induite par le VEGF. En revanche, la normoglycémie à long terme s'accompagne d'une normalisation des taux d'IGF-1 et de VEGF [9].

## DÉPISTAGE DE LA RD PAR CAMÉRA NON MYDRIATIQUE

Malgré les progrès réalisés dans son traitement par la photocoagulation au laser, la RD demeure la première cause de cécité chez les sujets de moins de 55 ans, la troisième au-delà de cet âge. La prise en charge des diabétiques s'avère donc insuffisante et sans doute perfectible. Cette carence est due à un diagnostic souvent trop tardif : longtemps silencieuse, la RD ne devient symptomatique qu'au stade des complications. Seul un examen ophtalmologique effectué régulièrement peut permettre de faire un diagnostic précoce. En France, les recommandations de l'ALFEDIAM en 1996 (Association de Langue Française pour l'Étude du Diabète et des Maladies Métaboliques) [10] puis celles de l'ANAES en 1999 [11] préconisaient une surveillance annuelle du fond d'œil de tous les diabétiques. Or, en 1999, une étude lancée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie a montré que seuls 39,3 % des patients avaient consulté un ophtalmologiste dans l'année. Le pourcentage était plus élevé pour les patients suivis par un diabétologue : 58,6 % contre 38 % pour les médecins généralistes. L'objectif d'un examen annuel du fond d'œil devient d'autant plus difficilement réalisable que le nombre des diabétiques augmente alors que le nombre d'ophtalmologistes décroît... Pour contourner ces difficultés, la mise en place d'un dépistage de la RD par la photographie du fond d'œil est une alternative séduisante, déjà largement utilisée dans les pays du nord de l'Europe. Une caméra récemment commercialisée (Topcon TRC-NWG) permet de réaliser des photographies du fond d'œil sans dilatation préalable de la pupille. La numérisation des images autorise leur télétransmission vers un centre de lecture situé à distance, permettant une interprétation rapide par un lecteur ophtalmologique entraîné. La sensibilité de la méthode de dépistage est bonne (85 %) avec une spécificité de l'ordre de 95 % [12]. Peuvent ainsi être sélectionnés les patients porteurs d'une RD justifiant une prise en charge ophtalmologique. Le site de dépistage sera situé dans les services de Diabétologie ou de Médecine Interne à forte orientation diabétologique. Les photographies seront télétransmises par un réseau sécurisé vers un centre de lecture validé. Les règles de confidentialité seront respectées (accord de la CNIL) et il faudra veiller à respecter également les règles de déontologie. Le développement du projet a débuté, sur un site pilote, entre les services de Diabétologie de l'Hôpital Bichat (Professeur Marre) et le service

d'Ophthalmologie de l'Hôpital Lariboisière (Professeur Gaudric – Dr Massin). Si l'évaluation du système s'avère positive, son application pourra être étendue à d'autres sites volontaires, hospitaliers ou libéraux.

## TOMOGRAPHIE EN COHÉRENCE OPTIQUE : OCT

Cette méthode d'imagerie, très innovante et non invasive, permet d'obtenir des coupes optiques de la rétine avec une résolution allant de 10 à 3 microns selon les performances de l'appareil. Elle est basée sur le principe de l'interférométrie : la lumière produite par une source laser infrarouge est divisée en deux faisceaux, un faisceau référence et un faisceau dirigé sur la rétine. La lumière réfléchiée par la rétine est détectée. Le signal provenant du faisceau référence et le signal rétinien produisent un signal d'interférence sous forme de pics d'amplitude variable, comme un signal d'échographie. Le traitement informatique de ces signaux permet de construire des images en fausses couleurs, différentes selon la réflectivité des différentes couches rétinienne : en noir et bleu : hyporéflectivité, en rouge et blanc hyper-réflectivité, en jaune et vert réflectivité moyenne, correspondant à des variations des propriétés optiques de la rétine normale ou pathologique (fig. 1). Est ainsi obtenue une image tomographique en trois dimensions, permettant de quantifier l'épaisseur de la rétine, de visualiser d'éventuelles anomalies dans sa structure mais aussi dans ses rapports avec les tissus voisins, choriocapillaire et interface rétinovitréenne. [13]. Cette imagerie est donc un apport considérable pour la détection et la compréhension de certaines pathologies rétinienne, médicales ou chirurgicales, telles que la maculopathie diabétique qui nous concerne ici tout particulièrement. L'œdème maculaire se définit en effet par un épaissement de

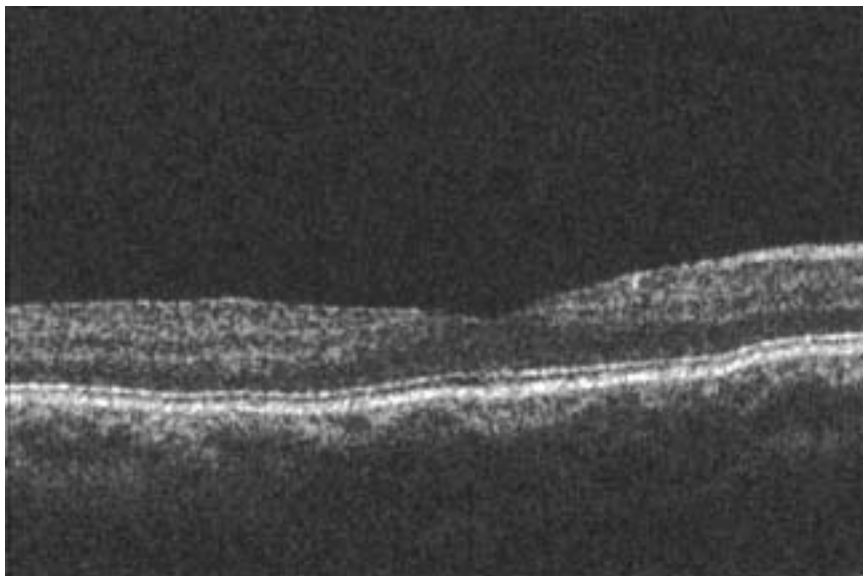


FIG. 1. — OCT normal. Noter la dépression au centre de la macula (fovéola).

la rétine centrale en raison de l'extravasation de sérum et de lipoprotéines (rupture de la barrière hémato-rétinienne) qui s'accumulent dans l'espace extracellulaire. Cet épaissement rétinien est parfaitement objectivé au cours de l'examen biomicroscopique du fond d'œil à l'aide d'un verre à 3 miroirs. L'angiographie en fluorescence permet de visualiser les diffusions du colorant, leur type, focal, diffus ou mixte, leur localisation. Grâce à l'OCT, il est possible non seulement de détecter un épaissement rétinien minime mais de le mesurer, de visualiser un décollement infraclinique de la rétine neurosensorielle, d'objectiver la présence ou l'absence, la taille et l'aspect des logettes d'œdème cystoïde, de documenter de façon objective l'évolution de l'œdème au cours du temps (validation d'une thérapeutique) (fig. 2). Enfin l'OCT permet d'analyser les relations entre la surface rétinienne et le cortex vitréen dont le rôle, nous le verrons, est fortement impliqué dans la pathogénie de certains œdèmes maculaires (œdèmes maculaires tractionnels) [14-15] (fig. 3). Méthode simple, reproductible [16], non invasive, complé-

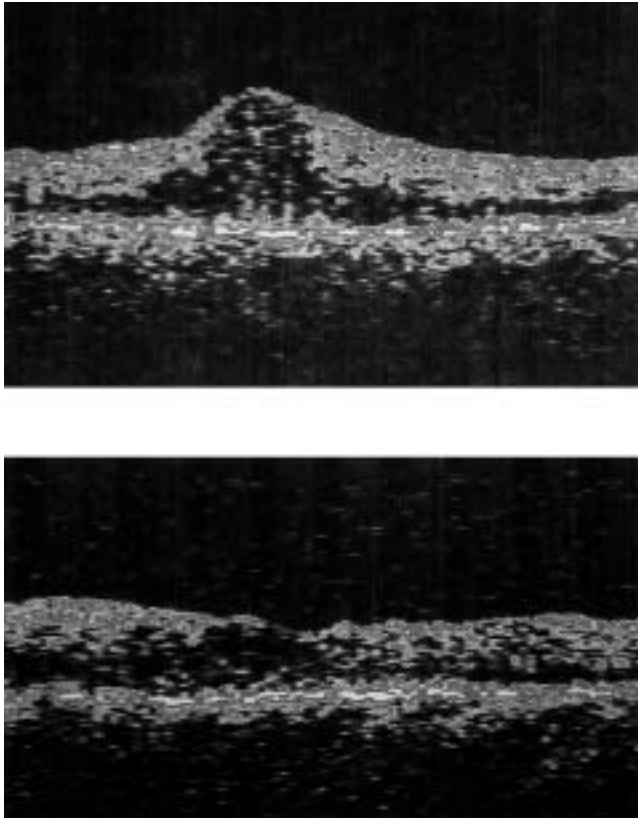


FIG. 2. — En haut : OCT : Œdème maculaire cystoïde avec logette centrale.

En bas : 9 mois après photocoagulation en grille : résolution quasi complète de l'œdème et de l'épaississement du centre de la macula.

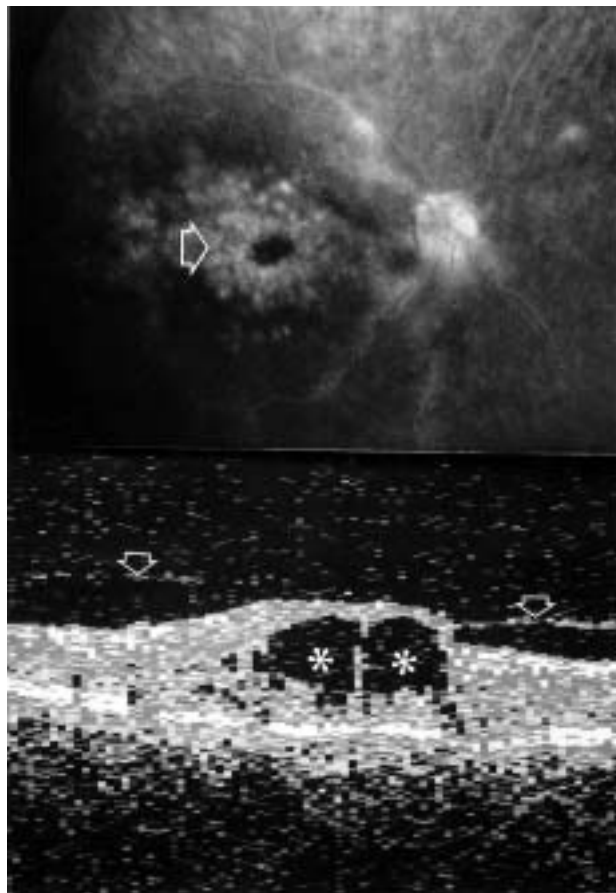


FIG. 3. — Œdème maculaire tractionnel.

En haut : Aspect angiographique de l'œdème maculaire cystoïde (→).

En bas : Coupe en OCT objectivant les logettes cystoïdes (\*) et la traction exercée par la membrane hyaloïdienne (↓).

mentaire de l'examen du fond d'œil, l'OCT est devenu un outil de choix pour une meilleure compréhension et une prise en charge mieux appropriée de l'œdème maculaire diabétique.

## LA VITRECTOMIE : PRÉSENT ET FUTUR

Le rôle du vitré dans le développement et l'aggravation de la RD proliférante est bien connu depuis plusieurs décades et le traitement chirurgical par la vitrectomie des RD proliférantes compliquées d'hémorragie intravitréenne ou de décollement rétinien tractionnel a été initié par Machemer dès 1972 [17]. Plus

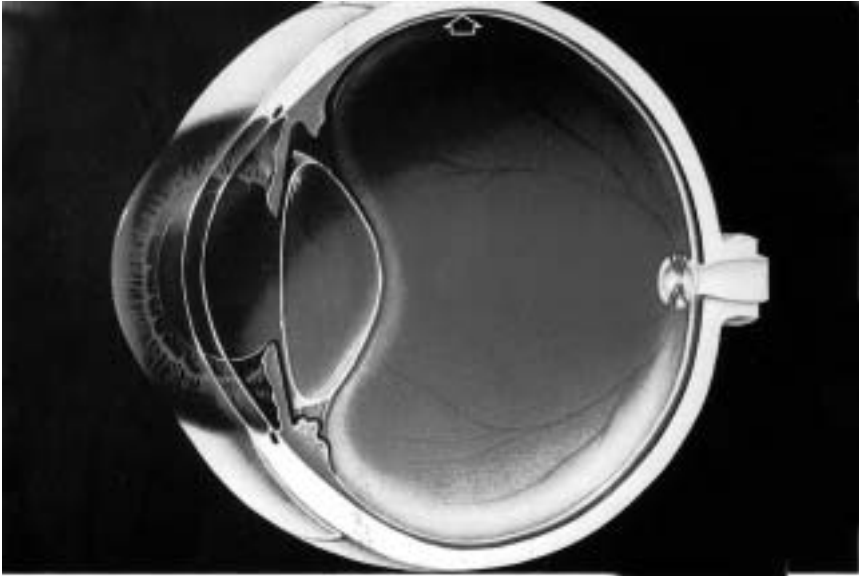


FIG. 4. — Œil normal (coupe sagittale). Le gel vitréen occupe les 2/3 de la cavité oculaire. La membrane hyaloïdienne est adhérente à la rétine (↑).

récemment, le rôle du vitré dans la pathogénie de l'œdème maculaire et son éventuel traitement par la vitrectomie sont devenus un des thèmes brûlants de l'actualité ophtalmo-diabétologique [18].

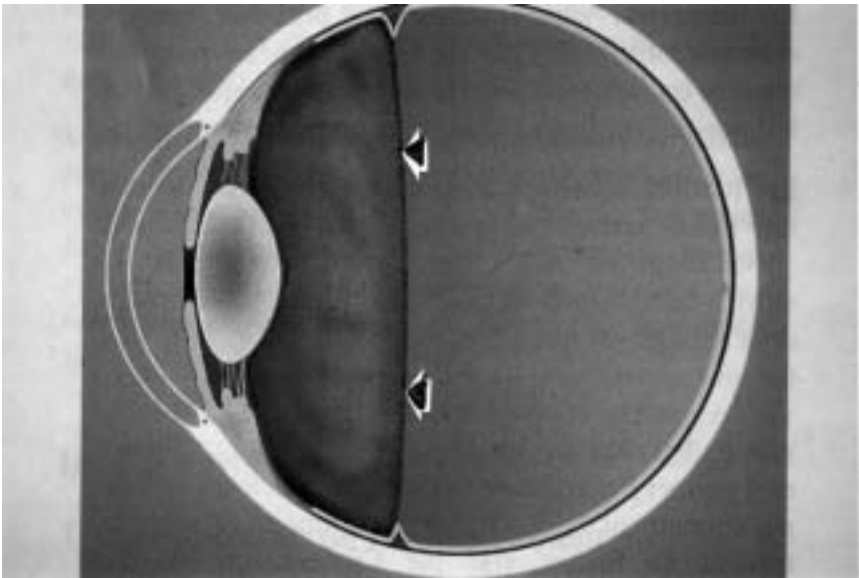


FIG. 5. — Rétraction physiologique du vitré au cours de l'âge : le gel se rétracte au centre de la cavité et se sépare (←) de la rétine qui reste plaquée contre la paroi.

La rétine et le vitré partagent leur structure : qu'elle soit proliférante et/ou œdémateuse, la RD est une affection de l'interface rétinovitréenne, d'où le terme de vitrorétinopathie diabétique.

Le vitré (fig. 4) est une masse gélatineuse, transparente, occupant le centre de la cavité oculaire, et entourée d'une membrane plus dense : la hyaloïde (100  $\mu$ ). La structure du gel vitréen est composée de 98 % d'eau, de collagène organisé en fibrilles, d'acide hyaluronique assurant la viscoélasticité et la transparence, de cellules : hyalocytes et fibroblastes. Chez l'adulte jeune, la membrane hyaloïdienne est fortement adhérente à la limitante interne de la rétine.

Au cours de l'âge, se produit un relâchement de l'adhérence vitré-rétine, associé à une liquéfaction du gel vitréen qui se rétracte sur lui-même au centre de l'œil et se sépare de la rétine qui, elle, reste plaquée contre la paroi : c'est le « décollement » postérieur du vitré (DPV), en fait la rétraction du vitré (fig. 5).

Au cours du diabète, la jonction vitrorétinienne est altérée, densifiée, en raison de phénomènes inflammatoires, biochimiques et mécaniques induits par de fortes concentrations de facteurs de croissance accumulés à son niveau (en particulier le *Vascular Endothelial Growth Factor* = VEGF) [19]. En cas de RD, lorsque survient cette rétraction vitréenne, du fait de ces adhérences pathologiques, des brides vitréennes localisées (DPV en entonnoir (fig. 6) peuvent tirer sur les foyers de néovaisseaux rétiniens et les faire saigner dans le vitré mais également entraîner un décollement de rétine par traction antéropostérieure. Lorsque des adhérences vitrorétiniennes sont localisées au niveau de la macula, ces tractions peuvent aggraver ou engendrer un œdème maculaire [18-19].

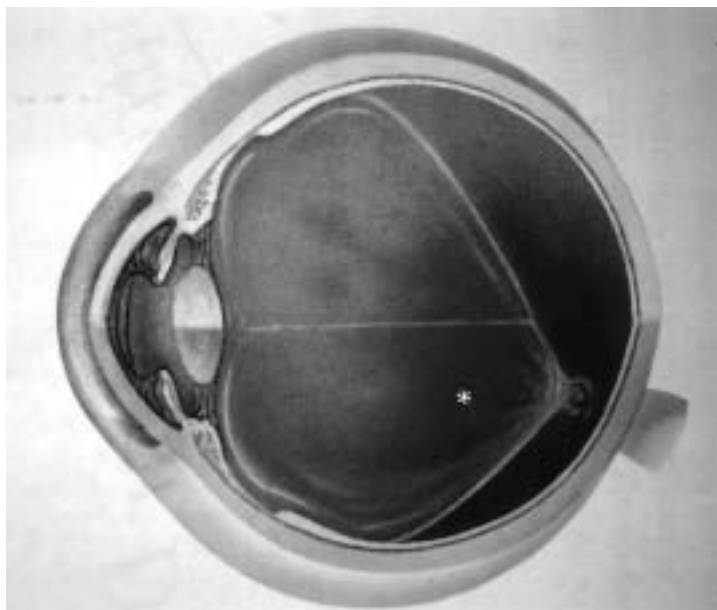


FIG. 6. — Schéma d'après William E. Smiddy. Vitrorétinopathie diabétique. Rétraction en entonnoir du gel vitréen en raison d'adhérences vitrorétiniennes pathologiques ; hémorragie intravitréenne (\*) et risque de décollement rétinien.

La vitrectomie va avoir deux types d'indications au cours de la RD : indications « optiques » pour supprimer l'opacité en cas d'hémorragies ne se résorbant pas, indications « mécaniques » pour rompre en les disséquant, les adhérences entre la membrane hyaloïdienne et soit les néovaisseaux, soit l'aire maculaire. Malgré les progrès considérables réalisés au cours des dernières années et l'amélioration de l'outillage, associant entre autres la possibilité de réaliser une photocoagulation peropératoire (endolaser), le risque iatrogène n'est jamais nul et il convient de bien peser les indications [20]. Seront pris en compte : la gravité de la situation de l'œil atteint (hémorragie prémaculaire, décollement maculaire par traction, hémorragie intravitréenne ne se résorbant pas chez un patient monophthalme, prolifération néovasculaire active malgré photocoagulation pan-rétinienne préalable...), l'état de l'autre œil, les données très contributives de l'échographie B, l'âge du malade et le type de son diabète (vitrectomie précoce chez les jeunes diabétiques de type 1 [21], une éventuelle pathologie lourde associée [22]). Les résultats de la vitrectomie au cours de la rétinopathie proliférante se chiffrent à 80 % de bons résultats anatomiques. Les résultats en terme d'acuité visuelle dépendent de l'état antérieur de la macula. Sont dénombrés 20 % de mauvais résultats avec une acuité visuelle finale  $< 1/10$ . Il existe des complications peropératoires (déchirure et/ou décollement de rétine, endophtalmie) et postopératoires (cataracte, glaucome chronique ou néovasculaire, hémorragies...).

Les indications et les résultats de la vitrectomie au cours des œdèmes maculaires font l'objet de multiples publications et d'autant de controverses. Ont été identifiés certains œdèmes maculaires « tractionnels », induits par la contraction de la membrane hyaloïdienne prémaculaire épaissie et condensée, objectivés par l'examen clinique, l'échographie et l'OCT, et pour lesquels la vitrectomie semble justifiée [14, 19, 20, 23]. En dehors de ces œdèmes tractionnels, qui demeurent une entité clinique rare, la photocoagulation demeure le traitement de référence de l'œdème maculaire. Seuls les résultats d'une étude randomisée actuellement en cours, Vitrectomie Versus Laser, permettront de déterminer la place exacte de la vitrectomie au cours des œdèmes maculaires diabétiques.

Parmi les approches innovantes en cours d'évaluation pour traiter les œdèmes maculaires réfractaires à la photocoagulation, il convient d'évoquer les injections intravitréennes de triamcinolone dont le rôle serait d'inhiber l'expression du VEGF [24]. Enfin, des procédés de vitrectomie, ou plus précisément de vitréolyse enzymatique, sont en cours d'étude : ils permettraient de prévenir la formation d'adhérences pathologiques entre la membrane hyaloïdienne et la rétine, en induisant leur séparation avant l'apparition de la néovascularisation et/ou de l'œdème maculaire [25].

## INHIBITION DU VEGF PAR LA PKC

La rétine humaine normale présente une population de cellules endothéliales vasculaires très stable, ayant peu d'activité mitotique. En situation d'hypoxie, lorsque de larges territoires rétinien présentent des occlusions capillaires, les cellules rétinien secrètent des facteurs biochimiques qui diffusent et induisent la formation de néovaisseaux. Parmi les multiples facteurs de croissance identifiés, le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), également appelé *Vascular Permeability Factor* (VPF), semble être le plus fortement impliqué au cours de la rétinopathie

diabétique. Modulateur de l'angiogenèse, il provoque la prolifération des cellules endothéliales et altère les jonctions serrées existant entre ces cellules, d'où une hyperperméabilité anormale et un œdème rétinien. Les yeux diabétiques, même indemnes de toute rétinopathie cliniquement décelable, ont des taux de VEGF – VPF plus élevés que les yeux normaux, ce qui suggère que ce facteur jouerait un rôle dès les premiers stades de la micro-angiopathie. Aux stades plus tardifs, sa synthèse est fortement stimulée par l'hypoxie (taux élevés présents dans le vitré et l'humeur aqueuse de patients atteints de rétinopathie proliférante). En revanche, ces taux s'abaissent fortement après la destruction des territoires rétiniens ischémiques par la photocoagulation. Inhiber la sécrétion de VEGF-VPF représente donc une approche thérapeutique idéale.

L'hyperglycémie chronique entraîne une augmentation du diacylglycérol qui active la Protéine Kinase C (PKC). Cette protéine est un médiateur de plusieurs fonctions cellulaires parmi lesquelles il faut citer la croissance et la différenciation, la perméabilité vasculaire, la synthèse de l'ADN, le renouvellement de la membrane basale et la contraction des muscles lisses des vaisseaux. Enfin, la PKC active l'expression du Vascular Endothelial Growth Factor et est le médiateur nécessaire à l'induction de son action au niveau cellulaire. Un inhibiteur spécifique de la PKC (le LY 333 531) est actuellement en cours d'évaluation en clinique humaine [26]. Cette molécule permet en un mois d'inverser et de prévenir les dysfonctionnements hémodynamiques induits par la PKC. Cet inhibiteur interviendrait ainsi en amont, permettant de rompre l'enchaînement des stades successifs menant à l'occlusion capillaire, la néovascularisation et l'œdème. Les résultats très attendus de l'étude sur le LY 333 531, actuellement en fin de phase III, vont permettre, dans les mois à venir, de déterminer l'efficacité d'une nouvelle approche pharmacologique non invasive de la rétinopathie diabétique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329 : 977-986.
2. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 342 : 837-853.
3. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes (UKPDS 38). *Br Med J*, 1998, 317 : 703-318.
4. CHATURVEDI N, SJOLIE AK, STEPHENSON JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with Type 1 diabetes. *Lancet*, 1998, 351 : 28-31.
5. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116 : 874-886.
6. FELDMAN-BILLARD S. Rôle primordial de l'équilibre glycémique et tensionnel dans l'évolution de la rétinopathie. *Réalités Ophtalmologiques*, n° 78, 2000.
7. HENRICSSON M, NILSSON A, JANZON L et al. The effect of glycemie control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med*, 1997, 14 : 123-131.
8. HENRICSSON M, BERNTORP K, BERNTORP E et al. Progression of retinopathy after improved metabolic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 1944-1949.

9. SMITH LE, SHEN W, PERRUZZI C et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nature Med*, 1999, 5 : 1390-1395.
10. MASSIN P, ANGIOI-DUPREZ K, BACIN F et al. Recommandations de l'ALFEDIAM pour le dépistage et la surveillance de la rétinopathie diabétique. *Diabetes Metab*, 1996, 22 : 203-209.
11. Recommandations de l'ANAES, suivi du patient diabétique de Type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Complications oculaires. *Diabetes Metab*, 1999, 2 (*suppl*) : 35-38.
12. BURSSELL SE, CAVALLERANO JD, CAVALLERANO AA et al. And the Joslin vision network research team : stereo non mydriatic digital-video. Color retinal imaging compared with early treatment diabetic retinopathy study seven standart field 35 mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 2001, 108 : 572-585.
13. HEE MR, PULIAFITO CA, WONG C et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 1995, 113 : 1019-1029.
14. VAN EFFENTERRE G, GUYOT-ARGENTON C, GUIBERTEAU B et al. Oedèmes maculaires induits par la contraction de la hyaloïde postérieure. *J Fr Ophthalmol*, 1993, 16 : 602-610.
15. GALLEMORE RP, JUMPER JM. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina*, 2000, 20 : 115-120.
16. MASSIN P, VICAUT E, HAOUCHINE B et al. Reproducibility of Retinal Mapping Using Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119 : 1135-1142.
17. MACHEMER R, NORTON EW. A new concept for vitreous surgery, 3 : Indications and Results. *Am J Ophthalmol*, 1972, 74 : 1034-1053.
18. NASRALLAH FP, JALK AE, VAN COPPENOLLE F et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 1988, 95 : 1335-1339.
19. LEWIS H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131 : 123-125.
20. LEMER Y. Indications de la vitrectomie dans la rétinopathie diabétique. *Reflexions Ophtalmologiques*, 2002, 56 (7) : 12-09.
21. THE DIABETIC RETINOPATHY VITRECTOMY STUDY RESEARCH GROUP. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomised trial. *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report number 3. Ophthalmology*, 1988, 95 : 1307-1320.
22. HELBIG H, KELLNER U, BORNFELD N et al. Life expectancy of diabetic patients undergoing vitreous surgery. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80 : 640-643.
23. LEWIS H, ABRAMS GH, BLUMENKRANZ MS et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 1992, 99 : 753-759.
24. MARTIDIS A, DUCKER JS, GREENBERG PB et al. Intravitreal Triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2002, 109 : 920-927.
25. SEBAG J. Pharmacologie vitreolysis. Guest editorial. *Retina*, 1998, 18 : 1-3.
26. AIELLO LP, BURSSELL SE, CLERMONT A et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*, 1997, 46 : 1473-1480.