



Les listes de contenus sont publiées dans [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes.

Page d'accueil de la revue :  
www.canadianjournalofdiabetes.com

**DIABETES  
CANADA**



Lignes directrices de pratique clinique 2018

## Rétinopathie

Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Filiberto Altomare, M.D., FRCSC, Amin Kherani, M.D., FRCSC, Julie Lovshin, M.D., FRCPC

### MESSAGES CLÉS

- Des examens réguliers sont importants pour le dépistage précoce des formes de rétinopathie diabétique qui peuvent être traitées. L'intervalle entre les tests de dépistage de la rétinopathie diabétique varie selon l'âge et le type de diabète.
- Un contrôle optimal de la glycémie peut retarder l'apparition et ralentir l'évolution d'une rétinopathie diabétique menaçant la vue.
- Les traitements pharmacologiques intraoculaires localisés pourraient améliorer la vision et réduire le niveau de rétinopathie.

### MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- La rétinopathie diabétique se caractérise par des altérations des vaisseaux sanguins de la rétine qui peuvent provoquer des saignements ou une fuite de liquide, déformant ainsi la vision.
- Grâce à un contrôle adéquat de la glycémie, des examens réguliers des yeux et un traitement précoce, le risque de baisse de la vision est réduit.
- La rétinopathie diabétique passe souvent inaperçue jusqu'à ce qu'une baisse de la vision survienne; c'est pourquoi les personnes atteintes de diabète doivent se soumettre régulièrement à un examen complet du fond de l'œil. Discutez de la fréquence recommandée des examens avec votre équipe de soins diabétologiques et des professionnels en soins de la vue expérimentés (optométristes ou ophtalmologistes).
- La rétinopathie diabétique peut être traitée avec plusieurs thérapies utilisées seules ou en association.

### Introduction

La rétinopathie diabétique est la cause la plus fréquente à l'origine des cas de cécité légale observés chez les personnes en âge de travailler (1). Le Eye Diseases Prevalence Research Group (groupe de recherche sur la prévalence des maladies oculaires) a établi à 40,3 % le taux de prévalence brut de la rétinopathie chez les adultes diabétiques aux États-Unis; le taux de rétinopathie menaçant la vue était de 8,2 % (1). Des données antérieures ont montré un taux de prévalence de la rétinopathie proliférante de 23 % chez les personnes souffrant de diabète de type 1, de 14 % chez celles souffrant de diabète de type 2 et recevant une insulinothérapie et de 3 % chez les personnes recevant des antihyperglycémiques non insuliniques. (2). Dans ces groupes, on a observé l'apparition d'un œdème maculaire chez 11 %, 15 % et 4 % des patients, respectivement (3). On a constaté des taux de prévalence plus élevés dans les populations autochtones du Canada (4,5).

La baisse de la vue est associée à une morbidité importante, y compris une hausse des chutes et des fractures de la hanche et un taux de mortalité quatre fois plus élevé (6). Chez les personnes souffrant de diabète de type 1, l'amputation d'un membre et la baisse de la vue attribuable à une rétinopathie diabétique sont des facteurs prédictifs indépendants de décès précoce (7).

### Définition et pathogenèse

La définition, le diagnostic et le traitement cliniques de la rétinopathie diabétique reposent uniquement sur le degré de gravité de la maladie vasculaire rétinienne détectée par une ophtalmoscopie. On compte trois formes distinctes de rétinopathie diabétique : 1) l'œdème maculaire, qui est caractérisé par un épanchement vasculaire diffus ou local de la macula; 2) l'accumulation progressive d'altérations microvasculaires, y compris microanévrismes, hémorragie intrarétinienne, tortuosité vasculaire et malformation vasculaire (connus, ensemble, sous le nom de rétinopathie non proliférante), conduisant ultimement à une croissance anormale des vaisseaux sur la papille optique ou la rétine (rétinopathie diabétique proliférante); et 3) l'occlusion capillaire rétinienne, soit une forme d'occlusion vasculaire décelée par une angiographie rétinienne et reconnue comme une complication potentielle associée au diabète qui peut causer la cécité et pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement (quoique le traitement par le ranibizumab apporte une amélioration) (8).

### Dépistage

Les formes de rétinopathie diabétique menaçant la vue comprennent la rétinopathie diabétique non proliférante grave, la rétinopathie diabétique proliférante ou l'œdème maculaire diabétique (OMD) menaçant la fovéola évalués soit cliniquement ou au moyen d'une tomographie par cohérence optique (TCO). L'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif est un terme strictement défini déterminé par une évaluation biomicroscopique subjective de l'épaississement rétinien de la région et de la distance par rapport au centre fovéal (le centre de la macula responsable de la forte acuité visuelle), avec ou sans exsudats durs (9). L'utilisation de la tomographie par cohérence optique permet de mesurer et de quantifier de façon plus précise l'épaississement rétinien du centre fovéal; cette modalité d'imagerie a encouragé la terminologie de l'OMD « touchant le centre de la macula » afin d'orienter les décisions thérapeutiques.

Étant donné que les traitements offerts pour la rétinopathie diabétique menaçant la vue permettent de réduire le risque de cécité, des stratégies de dépistage ophtalmiques sont nécessaires pour identifier toute maladie pouvant être traitée (9-13). Le dépistage peut être réalisé par ophtalmoscopie après dilatation des pupilles, par imagerie du fond de l'œil (photographie - de préférence à 7 champs standard ou imagerie à large champ +/-TCO maculaire) combinées à des systèmes de télésanté administrés par des professionnels en soins de la vue expérimentés (idéalement des optométristes ou des ophtalmologistes). Grâce à de meilleures options de traitement à modes d'action multiples, y compris les injections intraoculaires de produits pharmaceutiques, les traitements au laser et les progrès en microchirurgie, on ne saurait trop insister sur le dépistage approprié, la classification judicieuse de la rétinopathie et l'orientation rapide pour la prise en charge du patient en vue de prévenir la baisse de vision pouvant être traitée.

Les déclarations sur les conflits d'intérêts figurent à la page S214.

1499-2671 © 2018 Association canadienne du diabète

L'Association canadienne du diabète est le propriétaire inscrit du nom Diabète Canada.

<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.027>

**Tableau 1****Dépistage de la rétinopathie****Quand commencer le dépistage**

- Diabète de type 1 : cinq ans après le diagnostic chez toutes les personnes de 15 ans et plus
- Diabète de type 2 : enfants, adolescents et adultes au moment du diagnostic

**Méthodes de dépistage**

- Photographie stéréoscopique en couleur à sept champs standard du fond de l'œil et interprétation par un professionnel qualifié (méthode de référence)
- Ophtalmoscopie directe ou ophtalmoscopie indirecte avec la lampe à fente par les pupilles dilatées
- Photographie numérique du fond de l'œil

**En présence de rétinopathie**

- Déterminer la gravité de la rétinopathie et la fréquence de la surveillance (un an ou moins)
- Traiter la rétinopathie menaçant la vue au moyen d'un traitement au laser, pharmacologique ou chirurgical
- Vérifier le contrôle de la glycémie, la maîtrise de la TA et les taux de lipides, et adapter le traitement pour atteindre les objectifs donnés dans les lignes directrices\*

- Procéder au dépistage des autres complications du diabète

**En l'absence de rétinopathie**

- Diabète de type 1 : refaire le dépistage une fois par année
- Diabète de type 2 : refaire le dépistage tous les ans ou tous les deux ans
- Vérifier le contrôle de la glycémie, la maîtrise de la TA et les taux de lipides, et adapter le traitement pour atteindre les objectifs donnés dans les lignes directrices\*
- Procéder au dépistage des autres complications du diabète

TA = tension artérielle

\* Se reporter au chapitre sur le contrôle de la glycémie, p. S42; au chapitre sur l'hypertension, p. S186; au chapitre sur la dyslipidémie, p. S178

Les recommandations en matière de dépistage tiennent compte de la variation de l'incidence et de la prévalence de la rétinopathie observée chez les patients atteints de type 1 et chez ceux souffrant de diabète de type 2, et chez les enfants et les adultes (Tableau 1) (14–19).

La rétinopathie diabétique apparaît rarement chez les enfants atteints de diabète de type 1 âgés de moins de 10 ans, peu importe la durée du diabète (18). Parmi les patients âgés de moins de 15 ans, sans égard à l'âge à l'apparition du diabète, la prévalence de la rétinopathie non proliférante d'intensité légère était de 2 %, et aucun patient ne présentait de rétinopathie diabétique menaçant la vue (10,18). Cependant, la prévalence augmente de façon importante chez les patients pubères atteints de diabète de type 1, cinq ans après le diagnostic de la maladie (18). Dans l'étude WESDR (Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy) portant sur l'incidence après quatre ans, aucun sujet âgé de moins de 17 ans n'a souffert d'une rétinopathie proliférante ou d'un œdème maculaire (16,20,21). La fréquence du dépistage de la rétinopathie a fait l'objet d'une évaluation approfondie par le biais a posteriori d'une modélisation statistique des essais DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study), et les résultats tendent à indiquer que la fréquence peut être personnalisée selon le stade de la rétinopathie et le taux actuel d'HbA<sub>1c</sub>. Cependant, une modification des recommandations actuelles en matière de dépistage annuel nécessitera la confirmation, dans le cadre d'une étude indépendante, et la démonstration que ces résultats peuvent être appliqués dans la pratique d'une manière sûre et efficace. Il existe donc une controverse selon laquelle l'approche idéale consisterait en un programme de dépistage offert à l'ensemble de la population à des intervalles réguliers ou en la mise au point de protocoles personnalisés. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, une rétinopathie a pu être observée chez 21 % à 39 % des patients peu après le diagnostic, mais elle n'a menacé la vue que chez environ 3 % des patients (3,17,19,22). Dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), une évolution de la maladie a été observée chez quelques participants sans rétinopathie au moment du diagnostic de diabète, jusqu'à ce qu'une photocoagulation rétinienne (traitement au laser) soit nécessaire, soit dans les trois à six années suivant le diagnostic (23). Plus récemment, les taux d'évolution de la rétinopathie diabétique ont fait l'objet d'une évaluation prospective (14,15,24). Dans l'étude LDES (Liverpool Diabetic Eye Study), on a rapporté l'incidence cumulative après un an de la rétinopathie diabétique menaçant la vue chez des sujets souffrant de diabète de type 1 ou de type 2 qui, au départ, ne présentaient aucune rétinopathie diabétique, souffraient de rétinopathie simple ou présentaient une

rétinopathie préproliférante d'intensité légère. Chez les personnes souffrant de diabète de type 1, l'incidence était, dans ces trois catégories de patients, de 0,3 %, de 3,6 % et de 13,5 %, respectivement (14). Chez les patients souffrant de diabète de type 2, elle était de 0,3 %, de 5,0 % et de 15,0 %, respectivement (15). Malgré le fait que l'incidence de rétinopathie diabétique menaçant la vue dans le groupe de patients sans rétinopathie diabétique au départ soit faible (14,15,23,24), aucune étude n'a comparé l'efficacité de différents intervalles de dépistage dans la réduction du risque de baisse de la vue (25).

Les programmes de télémédecine reposant sur la photographie du fond de l'œil sont très répandus, au Canada et à l'échelle internationale, pour l'identification et le tri des patients souffrant de rétinopathie diabétique (26). Ceci a été grandement facilité par l'avènement d'une imagerie à champ ultra-large de haute résolution (ICUL). Le Joslin Vision Network, un programme de télésanté oculaire au Joslin Diabetes Center, a démontré que l'ICUL employée par des spécialistes en imagerie formés et certifiés adhérant à des protocoles d'imagerie et de classification définis, avait évalué de façon précise la présence de rétinopathie diabétique ou de rétinopathie diabétique nécessitant l'orientation rapide du patient vers des soins ophtalmiques, avec une sensibilité et une valeur prédictive négative approchant 1,0 (27). De plus, la technologie d'ICUL a permis d'identifier des lésions rétinienues diabétiques périphériques, passées inaperçues avec la photographie du fond de l'œil à 7 champs, laquelle identifie de façon plus précise le degré de gravité de la rétinopathie et le risque d'évolution de la rétinopathie sur une période de 4 ans (28).

**Délai avant l'apparition et l'évolution**

Parmi les facteurs de risque d'apparition ou d'évolution de la rétinopathie diabétique, on compte un diabète de plus longue date, une élévation des taux d'HbA<sub>1c</sub>, une tension artérielle (TA) élevée, une dyslipidémie, une anémie, une grossesse (en présence de diabète de type 1), une protéinurie et une rétinopathie d'intensité grave (1,16-19,21,29-34) (voir le chapitre Diabète et grossesse, p. S255).

*Maîtrise de la glycémie*

Un contrôle optimal de la glycémie, visant un taux d'HbA<sub>1c</sub> de  $\leq 7\%$ , est recommandé pour freiner l'apparition et l'évolution de la rétinopathie diabétique (voir le chapitre Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42). L'étude DCCT et l'étude UKPDS ont démontré qu'un contrôle rigoureux de la glycémie (HbA<sub>1c</sub> de  $< 7\%$ ) avait réduit tant l'apparition que l'évolution de la rétinopathie (35–37), les effets bénéfiques perdurant sur une période pouvant atteindre 10 ans après la fin des études initiales (38,39). Les deux études ont évalué l'effet d'une réduction plus énergique de la glycémie (HbA<sub>1c</sub>  $< 6,5\%$ ) chez les personnes souffrant de diabète de type 2 avéré (durée entre 6 à 10 ans). Dans l'étude ACCORD-Eye (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye), un contrôle rigoureux de la glycémie a été associé à un plus faible taux d'évolution de la rétinopathie que le traitement classique (40,41), alors que dans l'étude AdRem (ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation] et Rem [Retinal Measurements]), il n'a entraîné aucune réduction significative du taux d'apparition ou d'évolution de la rétinopathie (42). Chez les sujets souffrant de diabète de type 1, une amélioration rapide de la glycémie peut être associée à une aggravation précoce et passagère de la rétinopathie, mais cet effet est contrebalancé par les bienfaits à long terme (43).

*Maîtrise de la tension artérielle (TA)*

La maîtrise de la tension artérielle, qui est une composante importante dans la modification des facteurs de risque chez le diabétique, diminue le risque d'évolution de la rétinopathie (voir le chapitre Traitement de l'hypertension, p. S186). L'étude UKPDS a montré que, parmi les personnes ayant reçu récemment un diagnostic de diabète

de type 2, le contrôle de la TA (TA cible < 150/85 mmHg, TA actuelle de 144/82 mmHg) entraîne une réduction significative de l'évolution de la rétinopathie ainsi qu'une diminution significative de la baisse de la vue et de la nécessité d'un traitement au laser, comparativement à un contrôle moins rigoureux de la TA (TA cible < 180/105 mmHg, TA moyenne actuelle de 154/87 mmHg) (44). Les études ACCORD et ADVANCE ont évalué les effets d'une réduction plus énergique de la TA chez des personnes souffrant de diabète de type 2 avéré. Dans ces deux études, où la TA moyenne était inférieure à 140/80 mmHg tant dans le groupe recevant le traitement actif que dans le groupe témoin, le traitement actif n'a procuré aucun bienfait additionnel par rapport au traitement traditionnel. Toutefois, dans l'ensemble des données de l'étude ADVANCE, l'analyse de la variabilité visite après visite de la TA systolique et de la TA systolique maximale était un facteur prédictif de complications liées à la rétinopathie diabétique indépendante de la TA moyenne (45). En revanche, en présence de diabète de type 1, l'étude DCCT n'a pas montré de variabilité de la TA en tant que facteur de risque de la rétinopathie diabétique (46).

Malgré la réalisation d'un certain nombre d'études cliniques visant à évaluer les effets de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone sur l'évolution ou l'apparition d'une rétinopathie chez les personnes diabétiques normotendues, les résultats sont généralement contradictoires ou non concluants. Dans l'étude RASS (Renin-Angiotensin System Study), menée auprès de 223 sujets souffrant de diabète de type 1, normotendus et présentant un taux d'albumine normal, ni un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), soit l'énalapril, ni un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), soit le losartan, n'a réduit l'évolution de la rétinopathie et ce, indépendamment de la variation de la TA (47). Le programme DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials), mené auprès de 5 231 sujets, visait à évaluer l'effet d'un antagoniste des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II, soit le candésartan à 32 mg par jour, sur l'incidence de la rétinopathie chez les sujets souffrant de diabète de type 1 (DIRECT-Prevent 1) (48) et sur l'évolution de la rétinopathie chez les sujets souffrant de diabète de type 1 (DIRECT-Protect 1) (48) ou de type 2 (DIRECT-Protect 2) (49). Les études DIRECT n'ont pas répondu aux principaux paramètres d'évaluation, bien qu'une tendance globale vers une diminution de la gravité de la rétinopathie ait été observée avec le candésartan (48,49).

À la lumière des données contradictoires, une revue systématique de la documentation et une méta-analyse ont été menées en vue d'évaluer les effets de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone sur la rétinopathie diabétique, et de comparer les inhibiteurs de l'ECA avec les ARA (50). L'étude regroupait 21 essais cliniques contrôlés avec répartition aléatoire totalisant 13 823 participants. Les résultats de ces analyses tendent à indiquer que l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone était associée à une réduction du risque d'incidence et d'évolution de la rétinopathie diabétique, et que les inhibiteurs de l'ECA offraient de meilleurs résultats que les ARA dans la réduction de ces risques. Cependant, l'étude n'a pas évalué les effets de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les participants présentant de multiples comorbidités médicales (le sous-groupe de participants le plus susceptible de bénéficier de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone), ou la posologie et la durée optimales de certains inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Par conséquent, bien que la diminution de la TA (y compris l'emploi d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) réduise le taux de rétinopathie et constitue un composant important de la protection cardiovasculaire (voir le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162), on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander certaines voies d'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone comme méthode de prévention primaire de la rétinopathie chez tous les patients diabétiques normotendus.

#### Traitement hypolipidémiant

Les dyslipidémies sont un facteur de risque indépendant d'exsudats rétiniens durs et d'OMCS chez les personnes souffrant de diabète de type 1

(24,51). Bien que les traitements hypolipidémiant à base de statines fassent partie intégrante de la protection cardiovasculaire en présence de diabète, le rôle de ces agents dans la prévention de l'apparition ou de l'évolution d'une rétinopathie n'a pas été établi (37,52). Le rôle du fénofibrate, un agoniste des PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor-alpha), a fait l'objet de deux études contrôlées d'envergure avec répartition aléatoire. Dans l'étude FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), l'administration du fénofibrate à 200 mg par jour a réduit tant la nécessité d'un traitement au laser (paramètre tertiaire prédéterminé) que l'évolution de la rétinopathie chez les patients présentant une rétinopathie préexistante (53). Dans l'étude ACCORD-Eye, l'ajout du fénofibrate à 160 mg par jour à un traitement avec la simvastatine a été associé à une réduction de 40 % événements du paramètre principal, soit l'évolution de la rétinopathie sur quatre ans (40,41). D'après les résultats du groupe témoin et les taux d'événements, le nombre de personnes à traiter avec un traitement d'association composé d'une statine et du fénofibrate pour prévenir un cas d'évolution de la rétinopathie est estimé à 27 sur une période de quatre ans. Le mécanisme à l'origine de tout effet bénéfique du fénofibrate dans la rétinopathie diabétique n'a pas été établi. Le traitement actif par le fénofibrate a été associé à une augmentation du taux de C-HDL (cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité) et à une diminution du taux sérique des triglycérides dans l'étude ACCORD Eye (40,41); néanmoins, dans l'étude FIELD, tous les effets bénéfiques découlant du fénofibrate étaient indépendants des concentrations de lipides dans le sang (53). Par conséquent, l'ajout du fénofibrate à une statine pourrait être envisagé chez les personnes souffrant de diabète de type 2 pour freiner l'évolution d'une rétinopathie avérée.

#### Traitement antiplaquettaire

Une revue systématique de la documentation semble montrer que l'acide acétylsalicylique (AAS) n'entraîne ni une baisse ni une hausse de l'incidence ou de l'évolution de la rétinopathie diabétique (54). Par conséquent, l'emploi de l'AAS ne semble pas associé à une augmentation du risque d'hémorragie du corps vitré ou d'OMD (55,56).

#### Traitement

Parmi les modalités thérapeutiques de la rétinopathie diabétique, on compte la photocoagulation rétinienne, l'injection intraoculaire d'agents pharmaceutiques et la chirurgie vitréo-rétinienne.

#### Traitement au laser

Tel qu'établi dans l'étude DRS (Diabetic Retinopathy Study) et dans l'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), la photocoagulation panrétinienne au laser, jusqu'à la rétine périphérique, réduit de 90 % toute baisse de la vue importante et la cécité légale chez les personnes souffrant de rétinopathie non proliférante grave ou proliférante (10-12). Tel que démontré dans l'étude ETDRS, une photocoagulation au laser focal de la macula, pour le traitement d'un OMCS, réduit de 50 % l'incidence d'une baisse de la vue modérée (9). Les études de suivi à long terme consécutives aux études originales portant sur la photocoagulation au laser confirment les bienfaits de ce traitement sur plusieurs décennies (57).

#### Intervention pharmacologique locale (intraoculaire)

La cytokine, un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), a une puissante perméabilité vasculaire et est un facteur angiogénique. Il a été démontré que l'expression accrue du VEGF jouait un rôle fondamental dans l'apparition de la rétinopathie diabétique et, en particulier, de l'OMD. Le traitement de l'OMD touchant le centre de la macula par des agents anti-VEGF intravitréens a été associé à une amélioration de la vue et à une réduction de l'œdème maculaire (épaississement), contrairement à la photocoagulation au laser focal de la



macula dont l'effet consiste à réduire la probabilité d'une baisse additionnelle de la vue. Par conséquent, les agents anti-VEGF sont devenus le traitement de première intention dans la prise en charge de l'OMD touchant le centre de la macula, et la photocoagulation au laser focal de la macula continue d'être utilisée lorsque la vision centrale n'est pas atteinte. Trois agents anti-VEGF sont offerts sur le marché, à savoir le ranibizumab, l'aflibercept et l'utilisation hors indication du bévécizumab.

Deux essais cliniques de phase III, à l'insu et avec répartition aléatoire, l'étude RISE (Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus) et l'étude RIDE (Study of Ranibizumab Injection in Subjects With Clinically Significant Macular Edema (ME) With Center Involvement Secondary to Diabetes Mellitus), utilisant le ranibizumab une fois par mois, un fragment d'anticorps anti-VEGF recombinant humanisé, avec ou sans traitement immédiat au laser, ont permis d'améliorer l'acuité visuelle comparativement à une procédure de simulation durant les 2 ans de l'étude (58). Dans l'étude RISE, 44 % et 39 % des patients recevant le ranibizumab à 0,3 mg et à 0,5 mg, respectivement, ont présenté un gain d'acuité visuelle d'au moins 15 lettres (3 lignes), comparativement à 18 % des patients du groupe témoin. Dans l'étude RIDE, 33 % ou 45 % des patients ont présenté un gain d'au moins 15 lettres avec des doses de 0,3 mg ou de 0,5 mg, respectivement. Les essais ouverts de prolongation RISE et RIDE ont révélé des gains d'acuité visuelle et les profils d'innocuité se sont maintenus avec une réduction marquée de la fréquence des traitements ultérieurs (59).

De plus, les résultats après un an de l'étude clinique de phase III RESTORE (Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema), prévoyant l'administration d'une dose d'attaque initiale à raison de trois injections mensuelles de 0,5 mg de ranibizumab, puis un traitement administré au besoin, semblent démontrer une amélioration des événements des paramètres principal et secondaire, soit la meilleure acuité visuelle corrigée et la réduction de l'épaisseur maculaire centrale. Dans toutes les études, les effets du ranibizumab étaient constants en monothérapie ou conjointement avec une photocoagulation maculaire. Dans l'étude RESTORE, 37 % à 43 % des sujets traités avec le ranibizumab ont présenté un gain d'acuité visuelle d'au moins 10 lettres, comparativement à 16 % dans le groupe recevant la photocoagulation au laser focal de la macula (60). Les résultats de l'étude de prolongation de trois ans ont obtenu des issues similaires (61).

Des résultats similaires positifs ont été obtenus par le Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) (résultats du protocole I, à 5 ans) en utilisant une posologie variable de ranibizumab accompagnée des algorithmes de traitement au laser immédiat ou reporté (62,63).

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée du site de liaison à haute affinité des récepteurs du VEGF de type 1 et 2, fusionné à la région constante (Fc) de l'immunoglobuline G1, et se lie ou piège le VEGF et le PlGF (facteur de croissance placentaire). Deux essais cliniques de phase III à l'insu avec répartition aléatoire, l'étude VISTA DME (Study of Intravitreal Aflibercept Injection in Patients With Diabetic Macular Edema) et l'étude VIVID DME (Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME), ont évalué l'aflibercept lors de 2 intervalles posologiques différents (2 mg toutes les 4 semaines et 2 mg toutes les 8 semaines) comparativement à la photocoagulation au laser de la macula. La supériorité visuelle et anatomique sur 52 semaines de l'aflibercept comparativement au traitement au laser s'est maintenue jusqu'à la semaine 100, avec une efficacité similaire dans les groupes recevant 2 mg toutes les 4 semaines (2q4) et ceux recevant 2 mg toutes les 8 semaines (2q8). Le gain moyen de MAVC entre le début de l'étude et la semaine 100 avec l'aflibercept à raison de 2 mg toutes les 4 semaines, de 2 mg toutes les 8 semaines et le traitement comparateur au laser était de 11,5, de 11,1 et de 0,9 lettres ( $p < 0,0001$ ) dans l'étude VISTA et de 11,4, de 9,4 et de 0,7 lettres ( $p < 0,001$ ) dans l'étude VIVID, respectivement (64).

On a observé un résultat similaire en comparant l'injection intraoculaire du bévécizumab (un anticorps pleine longueur anti-VEGF) à un traitement au laser de la macula. Les résultats après deux ans d'une

étude clinique prospective à répartition aléatoire de phase III, soit l'étude BOLT (Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema), ont démontré un gain d'au moins 15 lettres ou plus chez 32 % des participants traités avec le bévécizumab à 1,25 mg, comparativement à 4 % des sujets du groupe témoin (65). Cependant, contrairement au ranibizumab, l'injection intraoculaire du bévécizumab chez les patients souffrant de rétinopathie diabétique n'est pas conforme à la monographie au Canada.

Un essai clinique avec répartition aléatoire à comparaison directe, l'étude Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Protocol T, a comparé les 3 agents anti-VEGF—soit l'aflibercept, le bévécizumab et le ranibizumab—dans le traitement de l'OMD touchant le centre de la macula. Les trois agents ont entraîné une amélioration de l'acuité visuelle et une réduction de l'épaisseur maculaire centrale tant à la 1<sup>re</sup> année (66) qu'à la 2<sup>e</sup> année. La supériorité de l'aflibercept a été observée dans le groupe des participants présentant la pire acuité visuelle au départ. Cette supériorité de l'aflibercept à l'année 2 avec des gains de 18,1 lettres dans le groupe de l'aflibercept, de 13,3 lettres dans le groupe du bévécizumab et de 16,1 lettres dans le groupe du ranibizumab à 2 ans (aflibercept vs au bévécizumab,  $p = 0,02$ , aflibercept vs au ranibizumab,  $p = 0,18$  et ranibizumab vs au bévécizumab,  $p = 0,18$ ).

Les corticostéroïdes sont une classe thérapeutique de rechange évaluée dans la prise en charge de l'OMD. Les agents injectables comprennent la triamcinolone, la dexaméthasone et la fluocinolone.

L'injection intravitréenne de triamcinolone conjointement avec un traitement au laser de la macula immédiat s'est avérée aussi efficace que le ranibizumab dans un seul sous-groupe de personnes ayant déjà subi une chirurgie de la cataracte (62).

L'œdème maculaire : Le groupe de l'étude MEAD (The Macular Edema: Assessment of Implantable Dexamethasone in Diabetes) a mis en lumière des résultats visuels positifs avec l'implant de dexaméthasone (DEX) sur une période de suivi de 3 ans. Le pourcentage de participants ayant obtenu un gain de MAVC  $\geq 15$  lettres entre le début de l'étude et la fin de l'étude était supérieur avec l'implant de DEX à 0,7 mg (22,2 %) et l'implant de DEX à 0,35 mg (18,4 %) qu'avec la procédure de simulation (12,0 %,  $p \leq 0,18$ ) (67).

L'implant de fluocinolone utilisé pour l'OMD a fait l'objet d'études (68,69), et plus récemment, a été comparé à la procédure de simulation dans le cadre de l'étude FAME (Fluocinolone Acetonide for Macular Edema), un essai clinique de phase III regroupant des essais pivots d'une durée de 2 à 3 ans. Le pourcentage de participants présentant un gain par rapport au départ de 15 lettres ou plus au 24<sup>e</sup> mois s'élevait à 28,7 % et à 28,6 % dans les groupes recevant l'implant à dose faible et à dose élevée, respectivement, comparativement à 16,2 % dans le groupe recevant la procédure de simulation ( $p = 0,002$  pour chaque groupe) (70).

Cependant, les traitements avec des corticostéroïdes administrés par injection intraoculaire ont été associés à des taux accrus de glaucome et de formation d'une cataracte.

Les essais contrôlés avec répartition aléatoire évaluant les agents anti-VEGF utilisés pour le traitement de l'OMD touchant le centre de la macula ont constaté une amélioration sur l'échelle de gravité de la rétinopathie diabétique (DRSS). L'évolution de la gravité selon l'échelle DRSS a été associée à un risque accru d'apparition de rétinopathie diabétique proliférante et d'OMD (71). Dans les cas de rétinopathie diabétique non proliférante, le ranibizumab (essais RISE/RIDE de phase IV) a démontré une amélioration  $\geq 2$  paliers sur l'échelle DRSS à l'année 3 ( $p = 0,0003$ ). De même, l'emploi de l'aflibercept a entraîné une amélioration  $\geq 2$  paliers sur l'échelle DRSS chez une proportion significative d'yeux dans les essais VISTA ( $p = 0,0001$ ) et VIVID ( $p = 0,0004$ ) (64). Dans les cas de rétinopathie diabétique proliférante, le ranibizumab s'est avéré non inférieur à la photocoagulation panrétinienne (PPR), 47 % des yeux ayant présenté une amélioration  $\geq 2$  paliers sur l'échelle DRSS (72). C'est la raison pour laquelle les prochains essais contrôlés avec répartition aléatoire pourraient utiliser davantage les résultats à l'échelle DRSS comme principal paramètre d'évaluation dans la prévention ou l'évolution de la rétinopathie diabétique.

## Intervention chirurgicale

La chirurgie vitréo-rétinienne chez les personnes diabétiques s'avère nécessaire dans les cas de rétinopathie compliqués par une hémorragie du corps vitré non résolue, une néovascularisation persistante (notamment après la photocoagulation panrétinienne au laser +/-agents anti-VEGF injectables) et une traction vitréo-rétinienne, surtout en présence d'un décollement de la rétine menaçant la macula. Le groupe DRVS (Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study) a évalué les bienfaits d'une vitrectomie précoce (moins de six mois) dans le traitement de l'hémorragie du corps vitré grave (73) et de la rétinopathie diabétique proliférante très grave (74). Les personnes souffrant de diabète de type 1 depuis moins de 20 ans et présentant une hémorragie du corps vitré étaient plus susceptibles d'obtenir une bonne vision avec une vitrectomie précoce, comparativement à ceux bénéficiant d'une prise en charge traditionnelle (73). De même, une vitrectomie précoce a été associée à une meilleure chance de récupération visuelle chez les personnes souffrant de diabète de type 1 ou de type 2 et d'une rétinopathie diabétique proliférante très grave (74). Les percées chirurgicales réalisées plus récemment et l'instrumentation en matière de vitrectomie depuis la conduite des études DRVS ont montré une diminution des effets indésirables avec des résultats visuels favorables plus constants, ce qui corrobore la pratique d'une vitrectomie en cas de rétinopathie diabétique proliférante à un stade avancé (75). De plus, ces percées ont entraîné l'élargissement des indications chirurgicales afin d'y inclure la vitrectomie pour le traitement de l'œdème maculaire diffus, particulièrement avec traction vitréo-maculaire (76). Il est important de noter que l'emploi périopératoire de l'AAS (77,79) et de la warfarine (80) chez les personnes soumises à une chirurgie ophtalmique ne semble pas être associé à un risque de complications hémorragiques.

Dans l'ensemble, des percées significatives ont été réalisées au cours des dernières années en matière de traitement général, local et chirurgical des maladies ophtalmiques diabétiques, et elles ont été associées à une amélioration significative des résultats relatifs à la vue. Surtout, un suivi à long terme des études portant sur un traitement au laser précoce confirme l'efficacité soutenue de ces traitements dans la préservation de la vision (57). Les traitements pharmacologiques, notamment les agents anti-VEGF et les corticostéroïdes, ont pour effet tant la préservation que le rétablissement de la vision chez les personnes souffrant d'un OMD. Malgré cette réussite, il est important d'inciter les personnes présentant une baisse de la vue, même modérée, à demander l'aide des services communautaires offrant des verres correcteurs, un grossissement amélioré et des dispositifs d'aide à la vue ainsi que des moyens favorisant l'indépendance et préservant la qualité de vie (81,82).

## RECOMMANDATIONS

1. Chez les personnes âgées de 15 ans ou plus atteints de diabète de type 1, un professionnel des soins de la vue expérimenté (optométriste ou ophtalmologiste) doit procéder au dépistage et à l'évaluation de la rétinopathie annuellement à compter de 5 ans après l'apparition du diabète [catégorie A, niveau 1 (16,18)] (pour les recommandations relatives au dépistage chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 15 ans atteints de diabète de type 1, voir le chapitre Diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S234; pour les recommandations relatives au dépistage chez les femmes enceintes, voir le chapitre Diabète et grossesse, p. S255).
2. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, un professionnel des soins de la vue expérimenté (optométriste ou ophtalmologiste) doit procéder au dépistage et à l'évaluation de la rétinopathie diabétique au moment du diagnostic de diabète [catégorie A, niveau 1](17,20)]. L'intervalle entre les évaluations subséquentes doit être déterminé en fonction de la gravité de la rétinopathie [catégorie D, consensus]. Chez les personnes qui ne présentent pas de rétinopathie ou qui présentent une rétinopathie minimale, l'intervalle recommandé est de un à deux ans [catégorie A, niveau 1 (17,20)] (pour les recommandations relatives au dépistage chez les enfants et les adolescents atteints de diabète de type 2, voir le chapitre Diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, p. S247).
3. Le dépistage de la rétinopathie diabétique doit être effectué par un professionnel des soins de la vue expérimenté (optométriste ou ophtalmologiste), soit en personne, soit par l'évaluation de photographies rétiniennes prises après dilatation des pupilles [catégorie A, niveau 1 (13)] ou non dilatation des pupilles par imagerie à champ ultralarge de haute résolution [catégorie D, consensus].
4. Les résultats des examens oculaires et le plan et l'intervalle de suivi doivent être clairement communiqués à tous les membres de l'équipe de soins diabétologiques afin de promouvoir la prestation de soins optimaux [catégorie D, consensus].
5. Pour prévenir l'apparition et retarder l'évolution de la rétinopathie diabétique, les personnes diabétiques doivent être traitées de façon à optimiser le contrôle de la glycémie [catégorie A, niveau 1A (35,38) pour le diabète de type 1; catégorie A, niveau 1A (36,40,41) pour le diabète de type 2] et la maîtrise de la TA [catégorie A, niveau 1A (36,44) pour le diabète de type 2; catégorie D, consensus pour le diabète de type 1].
6. Bien qu'il ne soit pas recommandé pour la prévention ou le traitement des maladies cardiovasculaires, le fénofibrate, ajouté à un traitement avec une statine, peut être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 2 pour freiner l'évolution d'une rétinopathie avérée [catégorie A, niveau 1A (40,41,53)].
7. Les patients atteints de rétinopathie diabétique menaçant la vue doivent être évalués par un ophtalmologiste qualifié ou un spécialiste de la rétine [catégorie D, consensus]. Un traitement pharmacologique [catégorie A, niveau 1A (9,11,73,74)], un traitement au laser ou une vitrectomie [catégorie A, niveau 1A (58,60,68,69)] peuvent être instaurés pour la prise en charge de la rétinopathie diabétique.
8. Il faut diriger les personnes ayant une déficience visuelle vers les services voulus en vue d'une évaluation de leur vision et d'une réadaptation [catégorie D, consensus].

### Abréviations :

HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glycosylée ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; TA : tension artérielle; ; OMCS : œdème maculaire cliniquement significatif; OMD : œdème maculaire diabétique; DRSS : échelle de gravité de la rétinopathie diabétique; C-HDL : cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité; TCO : tomographie par cohérence optique; PIGF : facteur de croissance placentaire; PPR : photocoagulation panrétinienne; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

## Autres lignes directrices pertinentes

Objectifs du contrôle de la glycémie, p. S42

Dyslipidémies, p. S178

Traitement de l'hypertension, p. S186

Diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents, p. S234

Diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, p. S247

Diabète et grossesse, p. S255

## Déclarations de conflit d'intérêts des auteurs

Le Dr Altomare n'a rien à déclarer. Le Dr Houlden déclare avoir reçu des subventions de Sanofi Canada et Merck Canada, des honoraires personnels de Novo Nordisk, d'AstraZeneca et d'Elly Lilly, sans rapport avec les

travaux soumis.

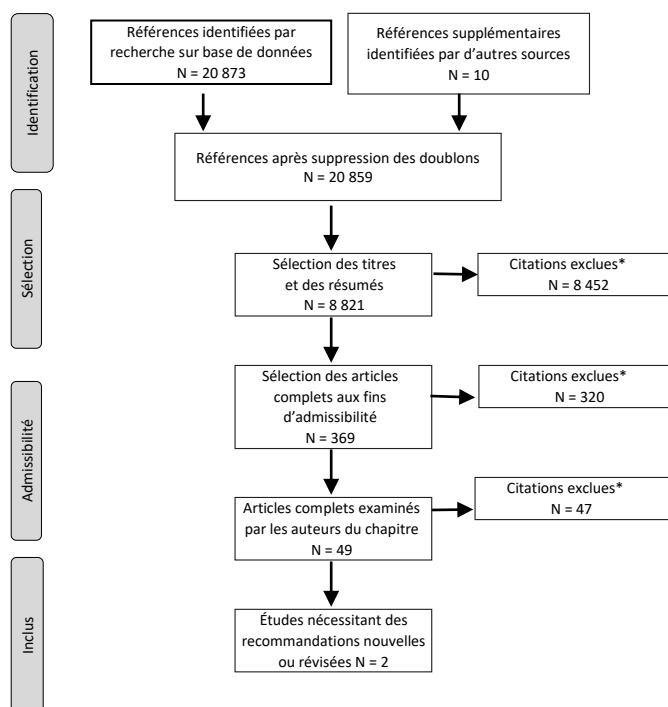
## Références

- Groupe de recherche de l'étude DCCT. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. Groupe de recherche de l'étude DCCT. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.
- Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-91.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464-74.
- Kaur H, Maberley D, Chang A, et al. The current status of diabetes care, diabetic retinopathy screening and eye-care in British Columbia's First Nations Communities. *Int J Circumpolar Health* 2004;63:277-85.
- Maberley D, Walker H, Koushik A, et al. Screening for diabetic retinopathy in James Bay, Ontario: A cost-effectiveness analysis. *CMAJ* 2003;168:160-4.
- Vu HT, Keeffe JE, McCarty CA, et al. Impact of unilateral and bilateral vision loss on quality of life. *Br J Ophthalmol* 2005;89:360-3.
- Cusick M, Meleth AD, Agron E, et al. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: Early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. *Diabetes Care* 2005;28:617-25.
- Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H, et al. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1783-9.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
- Ferris FL 3rd. How effective are treatments for diabetic retinopathy? *JAMA* 1993;269:1290-1.
- Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: The second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.
- Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:505-37.
- Buxton MJ, Sculpher MJ, Ferguson BA, et al. Screening for treatable diabetic retinopathy: A comparison of different methods. *Diabet Med* 1991;8:371-7.
- Younis N, Broadbent DM, Harding SP, et al. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. *Diabet Med* 2003;20:758-65.
- Younis N, Broadbent DM, Vora JP, et al. 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.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. 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. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-43.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. 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. *Arch Ophthalmol* 1989;107:244-9.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. VII. Diabetic nonproliferative retinal lesions. *Ophthalmology* 1987;94:1389-400.
- Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501-10.
- 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. *Arch Ophthalmol* 1998;116:297-303.
- Kohner EM, Stratton IM, Aldington SJ, et al. 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.
- Maguire A, Chan A, Cusumano J, et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care* 2005;28:509-13.
- Klein R. Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:190-1.
- Whited JD. Accuracy and reliability of teleophthalmology for diagnosing diabetic retinopathy and macular edema: A review of the literature. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:102-11.
- Silva PS, Cavallerano JD, Tolson AM, et al. Real-time ultrawide field image evaluation of retinopathy in a diabetes telemedicine program. *Diabetes Care* 2015;38:1643-9.
- Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, et al. Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology* 2015;122:949-56.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-15.
- Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early treatment diabetic retinopathy study report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-52.
- Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990;13:34-40.
- 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. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-84.
- Qiao Q, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Läärrä E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol* 1997;50:153-8.
- Chew EY, Mills JL, Metzger BE, 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.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. 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.
- 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;352:837-53.
- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: A systematic review. *JAMA* 2007;298:902-16.
- White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1707-15.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.
- Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. 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.
- Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, 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 randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2027-36.
- Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- Hata J, Arima H, Rothwell PM, et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: The ADVANCE trial. *Circulation* 2013;128:1325-34.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2442-7.
- Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40-51.
- Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECTPrevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: Randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008;372:1394-402.
- Sjölle 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;372:1385-93.
- Wang B, Wang F, Zhang Y, et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:263-74.
- Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM, et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2883-92.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- Keach AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
- Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:779-93.
- Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132:760-76.
- Genest J, Frohlich J, Fodor G, et al. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: Summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003;169:921-4.
- Chew EY, Ferris FL 3rd, Csaky KG, et al. The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: The early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology* 2003;110:1683-9.
- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
- Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: Long-term outcomes of the phase III RIDE and RISE trials. *Ophthalmology* 2015;122:2504-13, e1.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
- Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
- Elman MJ, Bressler NM, Qin H, 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;118:609-14.
- Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015;122:375-81.
- Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015;122:2044-52.
- Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema. 24-month data: Report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130:972-9.
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-203.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014;121:1904-14.
- Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: A 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2011;118:1580-7.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Long-term benefit of sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:626-35, e2.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide

vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119:2125-32.

71. Klein R, Meuer SM, Moss SE, et al. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1386-91.
72. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Gross JG, Glassman AR, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2137-46.
73. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four year results of a randomized trial: Diabetic retinopathy vitrectomy study report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-64.
74. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial-diabetic retinopathy vitrectomy study report 3. *Ophthalmology* 1988;95:1307-20.
75. Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43:491-507.
76. El-Asrar AM, Al-Mezaine HS, Ola MS. Changing paradigms in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:532-8.
77. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991;98:757-65.
78. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, et al. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report no. 20. *Arch Ophthalmol* 1995;113:52-5.
79. Chew EY, Benson WE, Remaley NA, et al. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: Early treatment diabetic retinopathy study report number 25. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1600-6.
80. Brown JS, Mahmoud TH. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina* 2011;31:1983-7.
81. Fonda GE. Optical treatment of residual vision in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994;101:84-8.
82. Bernbaum M, Albert SG. Referring patients with diabetes and vision loss for rehabilitation: who is responsible? *Diabetes Care* 1996;19:175-7.
83. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.

## Organigramme de la revue de littérature pour le chapitre 30 : Rétinopathie



\* Exclues pour les raisons suivantes : population, intervention/exposition, comparateur/témoins ou protocole de l'étude.

De : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 (83).

Pour de plus amples renseignements, visitez le site [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

