Revues générales

Vers une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique

RÉSUMÉ : Les actuelles classifications de la rétinopathie diabétique n'intègrent pas les améliorations récentes de l'imagerie rétinienne (imagerie ultra-grand champ, OCT-angiographie) et des méthodes d'évaluation de la fonction rétinienne. Elles se limitent à intégrer les signes cliniques indirects de l'atteinte microvasculaire et n'englobent pas l'atteinte neurodégénérative rétinienne du diabète.
Face à l'augmentation de la prévalence du diabète dans nos sociétés modernes, il y a un vrai besoin médical d'une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique. Cette nouvelle classification se doit d'intégrer les nouvelles technologies et de prendre en compte l'atteinte microvasculaire, œdémateuse et neuronale secondaire au diabète.

V. SARDA
Centre ophtalmologique Saint-Paul, PARIS ;
Centre d'Imagerie et de Laser CIL, PARIS ;
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

La rétinopathie diabétique (RD) apparaît en moyenne après 15 ans d'évolution du diabète. Elle est plus fréquente quand le diabète est déséquilibré, ancien, associé à des facteurs de risque cardiovasculaire non contrôlés. Aujourd'hui, la rétinopathie est une cause majeure de cécité, c'est même la première cause de cécité avant 50 ans dans les pays industrialisés. Le taux de prévalence du diabète ne cesse d'augmenter en France. Les principales causes sont le surpoids, la mauvaise alimentation et la sédentarité. Par rapport à la population générale, le risque de cécité est multiplié par 50 à 100 en cas de diabète. Environ 1,5 % de la population diabétique est aveugle et 7 à 10 % est malvoyante.

La rétinopathie diabétique se développe insidieusement, le patient peut n'avoir aucun symptôme pendant longtemps. Le dépistage systématique et régulier est indispensable. Une baisse de la vision apparaît en cas de complication de la rétinopathie diabétique ou d'œdème maculaire associé.

La sévérité de l'ischémie rétinienne dans la rétinopathie diabétique est évaluée par des signes cliniques visibles sur les photographies du fond d'œil, témoins indirects de l'ischémie rétinienne, semi-quantitatifs :
– hémorragies rétiniennes et microanévrysmes ;
– anomalies veineuses moniliformes ;
– anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) ;
– néovaisseaux prérétiniens.

L'angiographie rétinienne peut être réalisée pour confirmer la sévérité de l'ischémie.

Les classifications et leurs limites

La classification de la rétinopathie diabétique actuelle est basée sur la rétinophotographie couleur 45° de chaque œil. La classification de référence est celle de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1991) (***fig. 1***) [1].

Les classifications simplifiées de l'Alfediam (Association de la langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, 1996) [2] et de la Société américaine d'ophtalmologie (AAO,

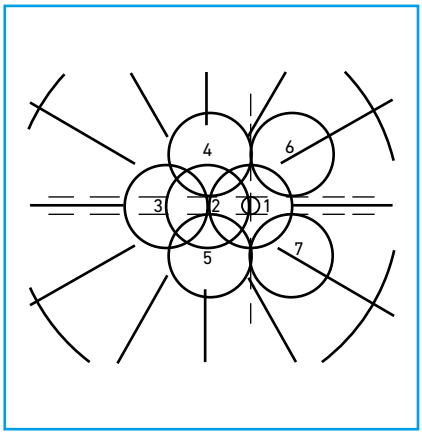

Fig. 1 : 7 champs standard de la classification ETDRS en rétinophotographie d'un œil droit.

2003) [3] sont les deux classifications utilisées en pratique clinique (***tableaux I et II***).

La classification ETDRS et les classifications simplifiées ont une valeur prédictive faible. Ces classifications sont dépassées face à l'avancée de l'imagerie rétinienne. Pour lutter contre la rétinopathie diabétique, la classification basée sur les anciennes techniques d'imagerie est insuffisante pour prédire finement l'évolution de la maladie.

Nous sommes face à un besoin médical. La classification de la rétinopathie diabétique actuelle basée sur la photographie du fond d'œil est obsolète et ne permet pas une prédiction de l'évolution assez précise.

RDNP minime **(équivalent ETDRS : stades 20, 35)**	• Petit nombre de microanévrysmes, d'hémorragies punctiformes • En angiographie : micro-occlusions capillaires et diffusions intrarétinennes localisées
RDNP modérée **(équivalent ETDRS : stades 43, 47)**	• Microanévrysmes et/ou hémorragies en "flammèches" ou ponctuées nombreux, **et/ou** nodules cotonneux, **et/ou** AMIRs peu nombreuses, **et/ou** anomalies veineuses (dans moins de 2 quadrants de la périphérie rétinienne) **et/ou** hémorragies rétiniennes en "taches" dans moins de 4 quadrants de la périphérie rétinienne • En angiographie : territoires d'ischémie rétinienne localisés
RDNP sévère (ou préproliférante) Elle correspond à un stade à haut risque d'évolution vers la néovascularisation. Sa définition est stricte et correspond à un des trois critères ci-contre. **(équivalent ETDRS : stades 53-57)**	• Hémorragies sévères dans 4 quadrants de la périphérie rétinienne, **et/ou** anomalies veineuses moniliformes dans 2 quadrants, **et/ou** AMIRs nombreuses dans 1 quadrant • En angiographie : vastes territoires d'ischémie rétinienne périphérique
RD proliférante débutante **(équivalent ETDRS : stade 61)**	Néovaisseaux prérétiniens de petite taille (< 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne
RD proliférante modérée **(équivalent ETDRS : stade 65)**	Néovaisseaux prérétiniens de grande taille (> 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne, **et/ou** néovaisseaux prépapillaires de petite taille (< 1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante sévère **(équivalent ETDRS : stade 71)**	Néovaisseaux prépapillaires de grande taille (> 1/4-1/3 surface papillaire)
RD proliférante compliquée **(équivalent ETDRS : stades 75-85)**	Hémorragies intravitréenne, prérétinienne, **et/ou** décollement de rétine par traction **et/ou** rhegmatogène, **et/ou** rubéose irienne, glaucome néovasculaire

Tableau I : Classification de la rétinopathie diabétique de l'Alfediam.

Niveau de sévérité de la maladie	Éléments observables en ophtalmoscopie dilatée
Pas de RD apparente	Pas d'anomalies
RDNP minime	Microanévrysmes seuls
RDNP modérée	Nombre de microanévrysmes plus élevé mais moins que la RDNP sévère
RDNP sévère	Un ou plus des items suivants : – plus de 20 hémorragies intrarétiniennes dans chacun des 4 quadrants ; – veines moniliformes (dilatations veineuses étagées) dans 2 quadrants ou plus ; – AMIRs nombreuses dans 1 quadrant ou plus et pas de signe de RD proliférante
RD proliférante	Un ou plus parmi les items suivants : – néovascularisation ; – hémorragie intravitréenne ou prérétinienne

Tableau II : Classification de la rétinopathie diabétique de l'AAO.

Revues générales

Les limites de la classification actuelles sont :
– un score basé sur des signes indirects de la maladie ;
– une évaluation semi-quantitative ;
– pas de prédiction de la survenue de l'œdème maculaire ;
– un manque de précision pour les stades avancés ;
– validé sur des yeux naïfs de traitement.

Le but d'une nouvelle classification est d'avoir un score reproductible pour évaluer le risque d'évaluation vers la rétinopathie diabétique proliférante basé sur les photographies couleur non invasives du fond d'œil (FO).

Imagerie rétinienne

L'imagerie rétinienne a évolué dans le temps et s'est perfectionnée en analysant de plus en plus finement les atteintes rétiniennes. Le premier rétinophotographe remonte à 1926. Puis le développement de l'angiographie à la fluorescéine a permis d'évaluer la vascularisation rétinienne, notamment l'ischémie rétinienne induite par le diabète. Plus récemment, l'imagerie grand champ a permis d'explorer plus largement la rétine (jusqu'à 80 % de la rétine) et de dépister des atteintes plus périphériques (***fig. 2***).

L'imagerie ultra-grand champ a peu de données longitudinales. Elle peut être utilisée pour évaluer la sévérité dans les 4 champs ETDRS standard et plus en périphérie.

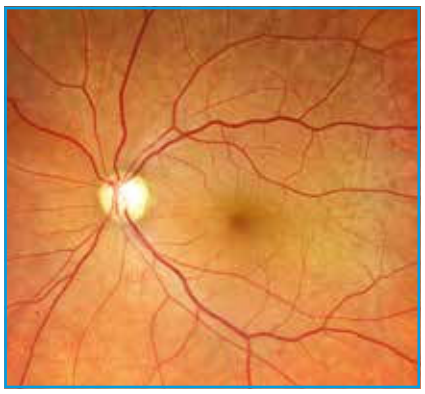

Fig. 2 : Rétinophotographie couleur ultra-grand champ *versus* 7 champs ETDRS.

Des études montrent qu'en cas de lésions périphériques prédominantes, le risque de progression de la rétinopathie diabétique serait 4,7 fois supérieur [4]. Mais les limites de cette imagerie sont l'absence suffisante d'études longitudinales prospectives pour clarifier la signification pronostique des lésions périphériques et l'approche semi-quantitative.

Le protocole AA est une étude prospective, observationnelle et longitudinale sur 4 ans de la Diabetic Retinopathy Clinical Research (DRCR) [5]. Il montre des lésions périphériques prédominantes chez 41 % des patients et une augmentation de la sévérité de la RD ≥ 2 stades chez 11 % des patients. L'évaluation de la grande périphérie est importante pour classifier la RD.

L'angiographie à la fluorescéine ultra-grand champ permet un diagnostic plus précis des zones ischémiques et de néovascularisation prérétinienne avec une notion de 15 % de néovaisseaux hors zone ETDRS (***fig. 3***) [6].

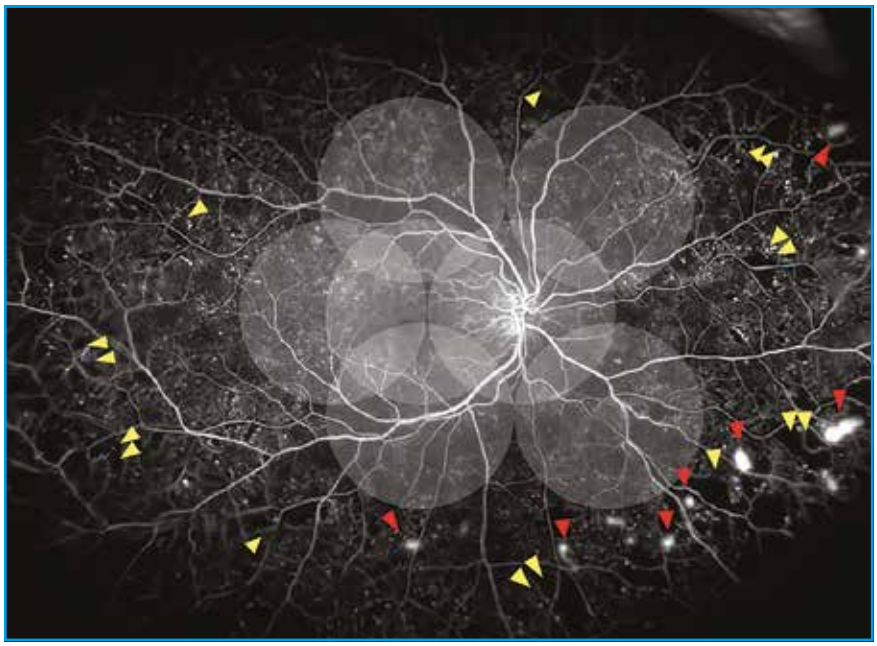

Fig. 3 : Angiographie ultra-grand champ (d'après [6]).

Enfin, l'arrivée de l'OCT-angiographie (OCT-A) au pôle postérieur puis de l'OCT-angiographie grand champ pour la périphérie a permis d'évaluer l'ischémie rétinienne sans injection de produit de contraste. Les études montrent que l'OCT-A dans la fenêtre 3×3 mm centraux montrerait une diminution proportionnelle de la densité vasculaire proportionnelle à la sévérité de la rétinopathie diabétique estimée sur les rétinophotographies (***fig. 4***) [7].

Mais cette concordance ne serait pas toujours applicable. La densité capillaire maculaire en OCT-A n'est pas corrélée à la sévérité de la rétinopathie diabétique dans les yeux avec lésions périphériques prédominantes [8]. Les limites de cette technique d'imagerie sont le faible nombre d'études longitudinales évaluant les relations entre les paramètres OCT-A et l'évolution de la RD, des images non gradables et un manque de comparabilité entre les appareils. Une étude prospective de 205 yeux avec rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) sur 2 ans montre que la taille de la zone avasculaire centrale (ZAC) et la densité du plexus capillaire profond

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La classification de la rétinopathie diabétique est dépassée. Elle a besoin d'être actualisée.
- L'imagerie rétinienne s'est développée ces dernières années, notamment avec l'imagerie ultra-grand champ et l'OCT angiographie. Ces nouvelles imageries doivent intégrer la nouvelle classification.
- Il existe un besoin médical d'une nouvelle classification de la rétinopathie diabétique pour établir un score reproductible pour évaluer le risque d'évolution vers la rétinopathie diabétique proliférante.
- L'étude EviRed collecte une grande masse d'informations, intègre les nouvelles imageries et l'intelligence artificielle afin d'améliorer le diagnostic et la prédiction des complications rétiniennes du diabète.

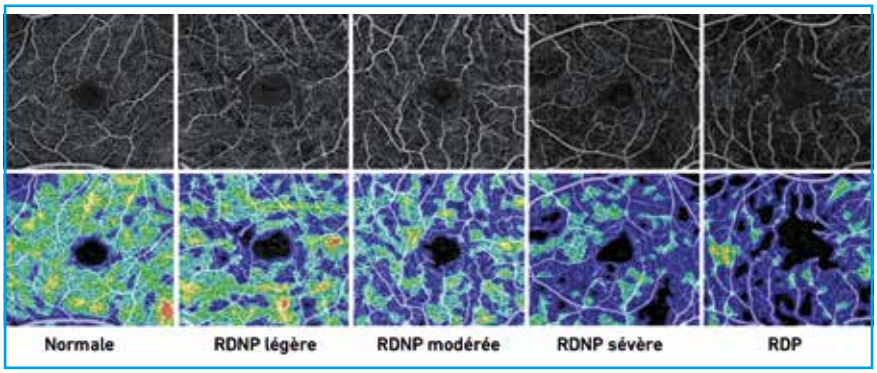

Fig. 4 : La densité vasculaire centrale en OCT-A (d'après [7]).

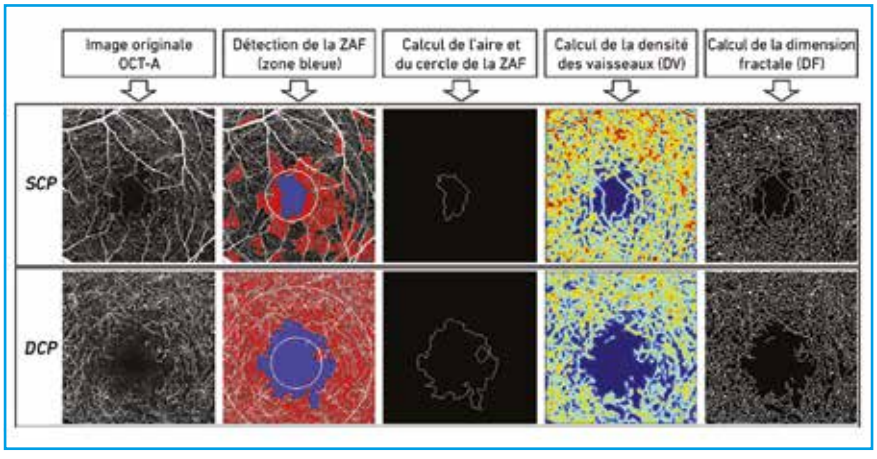

Fig. 5 : Densité capillaire des plexus profond et superficiel (d'après [9]). ZAF : zone avasculaire fovéale.

étaient prédictives de la progression de la RD avec un plexus profond plus vulnérable à l'hypoxie. La densité du plexus superficiel est prédictive de l'apparition d'un œdème maculaire diabétique (OMD) (***fig. 5***) [9].

La RD avec ischémie rétinienne postérieure prédominante est la forme la plus fréquente, nécessitant une surveillance habituelle.

La RD avec ischémie rétinienne périphérique prédominante présente un risque évolutif moins bien connu.

La RD associant ischémie rétinienne postérieure et périphérique présente un risque évolutif plus élevé et nécessite une surveillance rapprochée.

Nouvelles thérapeutiques

Les nouvelles thérapeutiques (les anti-VEGF) modifient notre analyse de l'ischémie rétinienne (***fig. 6***) [10]. Les zones ischémiques en angiographie à la fluorescence semblent diminuer sous anti-VEGF (à 3 mois après IVT), mais en OCT-A les zones ischémiques sont stables sous anti-VEGF.

L'atteinte rétinienne n'est pas uniquement vasculaire. Une neurodégénérescence précoce coexiste. Cette atteinte s'évalue fonctionnellement (*via* la sensibilité aux contrastes et l'altération du champ visuel) et structurellement (fibres nerveuses rétiniennes [RNFL], complexe cellulaire ganglionnaire [GCC]) [11]. Les classifications actuelles reconnaissent uniquement l'atteinte microvasculaire et l'œdème maculaire mais pas l'atteinte neurodégénérative (neuropathie diabétique rétinienne).

Améliorer le diagnostic et la prise en charge

EviRed est une étude en cours dont le but est de recruter une cohorte de

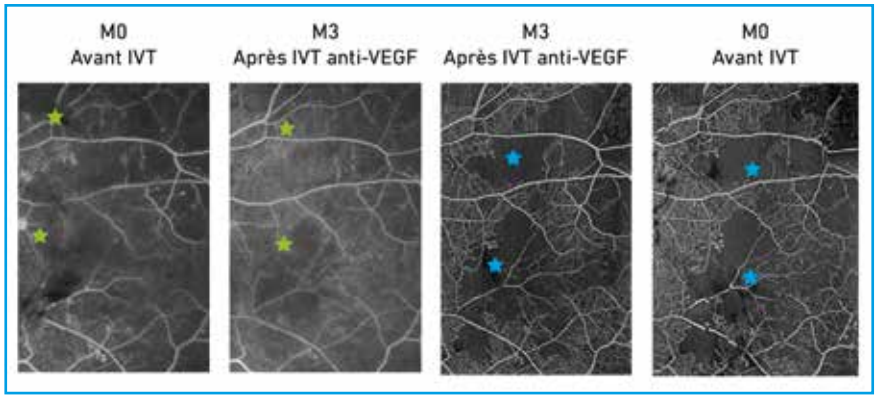

Fig. 6 : Ischémie rétinienne en angio et en OCT-A, équipe de l'hôpital Lariboisière (Paris).

5 000 patients dans 10 sites français de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) avec le Pr Tadayoni et de suivre les patients sur au moins 2 ans pour collecter les données nécessaires à la validation d'algorithmes. EviRed utilise l'intelligence artificielle, l'OCT structurel et angiographie et la photographie ultra-grand champ. Son objectif est d'améliorer le processus actuel de diagnostic et de prise de décision grâce à un système automatique plus rapide et plus précis.

Une nouvelle classification pourrait permettre de mieux déterminer le risque individuel d'aggravation de la RD, de mieux prédire et mesurer la réponse aux traitements et de mieux évaluer les nouvelles thérapies. Elle devra prendre en compte les atteintes neuronales et œdémateuses associées à l'atteinte vasculaire. Les nouvelles imageries doivent s'intégrer à cette nouvelle classification. Une nouvelle classification permettra d'améliorer le diagnostic et la prédiction de la rétinopathie diabétique. Elle aura pour objectif de conduire à des progrès décisifs dans la prise en charge de la rétinopathie diabétique, cause prioritaire de cécité dans les pays développés.

BIBLIOGRAPHIE

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. Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F *et al.* Detection, monitoring and treatment of diabetic retinopathy. Recommendations od ALFEDIAM. Committee of above-mentioned experts and validated by the board of directors and scientific board of ALFEDIAM. *Diabetes Metab*, 1996;22:203-209.
3. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE *et al.* Representing the Global Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 2003;110:1677-1682.
4. 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;122:949-956.
5. Aiello LP, Odia I, Glassman AR *et al.* Comparison of early treatment diabetic retinopathy study standards 7 fiels imaging with ultra wide field imaging for determining severity of diabetic retinopathy *JAMA Ophthalmol*, 2019;137:65-73.
6. Wessel MM, Aaker GD, Parlitsis G *et al.* Ultra-wide-field angiography improves the detection and classification of diabetic retinopathy. *Retina*, 2012;32:785-791.
7. Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM *et al.* Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normal and diabetic retinopathy patients. *Retina*, 2015;35:2353-2363.
8. Ashraf M, Sampani K, Rageh A *et al.* Interaction between the distribution of diabetic resin apathy lesions and the association of optical coherence tomography angiography scans with diabetic retinopathy severity. *JAMA Ophthalmol*, 2020;138:1291-1297.
9. Sun Z, Tang F, Wong R *et al.* OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study. *Ophthalmology*, 2019;126:1675-1684.
10. Bonnin S, Dupas B, Lavia C *et al.* Antivascular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-434.
11. Abramoff MD, Fort PE, Han IC *et al.* Approach for a Clinically Useful Comprehensive Classification of Vascular and Neural Aspects of Diabetic Retinal Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018;59:519-527.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.