



Statines dans la prévention de la rétinopathie diabétique Statins to prevent diabetic retinopathy

K.Benouhoud, H.Habi, R.Rachid, R.Boubsir, A.Mchachi, L.Benhmidoune, A.Chakib, M.Elbelhadji

Service d'ophtalmologie adulte, Hôpital 20 août 1953, CHU Ibn Rochd,
Faculté de médecine et de pharmacie, Université Hassan II Casablanca

Correspondance: Kenza Benouhoud ; email : kenza.benouhoud@gmail.com

Abstract : Aim : To determine the impact of statin use on the risk of developing or progression of diabetic retinopathy. **Methods :** This is an observational study that includes all diabetic patients, never treated, seen from November 2017 until June 2019. They were divided into 2 groups: group 1 is the group of patients on statins for at least 1 year and group 2 is the group that does not. We evaluated the progression of diabetic retinopathy at 6 months, at 1 year and at 18 months. **Results :** We included 110 patients whose mean age was 58 ± 7 years. 83% were type 2 diabetics. The mean age of diabetes was 7.5 ± 3.3 years for group 1 and 4.8 ± 2.5 years for group 2. 62.2% of group 1 had glycated hemoglobin greater than 7% against 58.5% of patients in group 2. The use of statins was associated with a decreased risk of incidence of diabetic retinopathy ($p < 0.001$). Their use has also been associated with decreased use of laser photocoagulation and vitrectomy in patients with diabetic retinopathy initially. **Conclusion :** In a population of diabetes patients with various risk profiles, the use of statins reduced the risk of diabetic retinopathy and the need of laser photocoagulation and vitrectomy.

Keywords : diabetic retinopathy, statins, prevention

Résumé: But : Déterminer l'impact de l'utilisation des statines sur le risque de survenue ou de progression de rétinopathie diabétique. **Matériels et méthodes :** C'est une étude observationnelle incluant tous les patients diabétiques naïfs sur le plan ophtalmologique vus à la consultation de rétinopathie diabétique depuis Novembre 2017 jusqu'à juin 2019. Ils ont été divisés en 2 groupes : le groupe 1 est le groupe de patients sous statines pendant au moins 1 an et le groupe 2 est le groupe qui n'en prend pas. Nous avons évalué la progression de la rétinopathie diabétique à 6 mois, à 1 an et à 18 mois. **Résultats :** Nous avons inclus 110 patients, leur âge moyen était de 58 ans \pm 7 ans. 83% étaient diabétique type 2. L'âge moyen du diabète était de 7,5 \pm 3,3 ans pour le groupe 1 et 4,8 \pm 2,5 ans pour le groupe 2. 62,2% du groupe 1 avaient une hémoglobine glyquée supérieure à 7% contre 58,5 % des patients du groupe 2. L'utilisation des statines était associée à une diminution du risque d'incidence de la rétinopathie diabétique ($p < 0,001$). Leur utilisation a également été associée à une diminution du recours à la photocoagulation au laser et à la vitrectomie chez les patients présentant une rétinopathie diabétique au départ. **Conclusion:** Dans une population de patients atteints de diabète présentant divers profils de risque, l'utilisation de statines a réduit le risque de rétinopathie diabétique ainsi que les risques inhérents au traitement par photocoagulation au laser et vitrectomie.

Mots-clés : rétinopathie diabétique, statines, prévention

La rétinopathie diabétique, complication microangiopathique du diabète, est une pathologie cécitante. Elle constitue un réel problème de santé publique de part sa prévalence et sa gravité. En effet, c'est la première cause de cécité et de malvoyance chez les sujets jeunes. Sa prévention repose sur l'équilibre de la glycémie et de la tension artérielle (1).

Il a été démontré qu'un taux élevé de cholestérol est associé à l'apparition d'exsudats rétiens et que les dyslipidémies représentent un facteur de progression indépendant de la rétinopathie diabétique (2).

Les statines, traitement hypolémiant, réduisent les événements cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2 et sont actuellement inclus dans les recommandations thérapeutiques de ces pathologies (3).

Cependant, deux études cliniques randomisées récentes, FIELD Study et ACCORD Eye Study, ont démontré les effets bénéfiques du traitement par fénofibrate dans la réduction de la progression de la rétinopathie diabétique indépendamment des taux de lipides sériques (4,5).

Le but de cette étude est de déterminer l'impact de l'administration des statines sur le risque de survenue et de progression de la rétinopathie diabétique ; et d'évaluer leur impact sur le recours aux différents traitements de cette pathologie.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle. Les patients ont été colligés de la consultation de rétinopathie diabétique du service d'ophtalmologie adulte de l'hôpital 20 août 1953. La période de l'étude s'est étalée de Novembre 2017 à Juin 2018. Nous avons inclus que les patients diabétiques naïfs sur le plan ophtalmologique, n'ayant reçu auparavant aucun traitement pour rétinopathie ou maculopathie diabétiques.

Nous avons exclu de l'étude, les patientes enceintes, les patients ayant subi une chirurgie oculaire durant la période de l'étude et les patients sous fibrates.

Ces patients ont été divisés en 2 groupes : le premier groupe est celui des patients sous statines pendant au moins 1 an à type d'atorvastatine ou de simvastatine ; Le deuxième groupe est un groupe qui n'est sous aucun traitement hypolémiant.

L'évaluation de la progression de la rétinopathie diabétique a été réalisée à 6 mois, à 1 an puis à 18 mois. Tous les patients ont bénéficié d'un examen au fond d'œil, rétinophotographies, une angiographie rétinienne à la fluorescéine à partir du stade de la rétinopathie diabétique non proliférante modérée et une imagerie maculaire par tomographie par cohérence optique.

Nous avons relevé, à ces dates de suivi, la nécessité d'un recours à un des traitements suivants : Panphotocoagulation rétinienne, vitrectomie ou injection intravitréenne d'un anti-VEGF ou de stéroïdes.

Résultats

Le nombre total des patients était de 110 patients répartis sur les 2 groupes : 45 patients soit 41% du groupe 1 sous statines et 65 soit 59% du groupe 2 sous aucun traitement hypolémiant. Leur âge moyen était de 58 ans \pm 7 ans. La prédominance était féminine avec un sex H/F ratio de 0,69.

91 patients soit 83% étaient des diabétiques type 2 et 19 patients soit 17% diabétiques type 1 ; 72 patients soit 65% étaient sous antidiabétiques oraux et 38 patients soit 35% sous insuline.

Les différents facteurs de risque de progression étaient répartis comme suit selon le groupe :

L'âge moyen du diabète dans le groupe 1 était de 7,5 \pm 3,3 ans et 4,8 \pm 2,5 ans dans le groupe 2. Pour l'équilibre glycémique, dans le groupe 1, 37,7% avaient un diabète équilibré avec une hémoglobine glyquée < 7% alors que 62,2 % étaient au-dessus de ce taux ; dans le groupe 2, 41,5% avaient un taux < 7%. 68,8% des patients du groupe 1 étaient hypertendus contre 56,9% du groupe 2.

Les groupes étudiés étaient comparables de part leurs caractéristiques démographiques ou quant à leur diabète et facteurs de progression de la rétinopathie diabétique (tableau 1).

L'utilisation des statines était associée ($p < 0,001$) à une diminution du risque de progression de la rétinopathie diabétique, au recours à la photocoagulation au laser et à la vitrectomie chez les patients présentant une rétinopathie diabétique au départ (figures 1 et 2).

L'étude n'a pas retrouvé d'association quant à l'incidence de l'œdème maculaire diabétique et le recours aux anti-VEGF ou implant de dexaméthasone (tableau 2).

Discussion

Il est admis que la dyslipidémie est un facteur de risque d'athérosclérose et de pathologies cardiovasculaires ; et que la baisse du LDL cholestérol protège de ces atteintes.

Selon ETDRS 22, un taux de triglycérides élevé est lié à une progression de la rétinopathie diabétique (6). La dyslipidémie est par conséquent un facteur de risque modifiable de la rétinopathie diabétique. Ce caractère modifiable explique l'intérêt pour le traitement des dyslipidémies, à savoir les statines pour notre étude, comme facteur modifiant l'évolution de la rétinopathie diabétique indépendamment des autres facteurs de progression comme l'hypertension artérielle, le déséquilibre glycémique, l'âge du diabète ou encore la chirurgie de cataracte.

Les statines, ou coenzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl, ont longtemps été utilisées pour contrôler le taux de cholestérol dans le sang et réduire le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Tandis que leur mécanisme d'action dans les maladies vasculaires est établi, les nouvelles études démontrent leur rôle immunomodulateur recherché dans le traitement des maladies inflammatoires.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients selon les groupes

	Groupe 1	Groupe 2	p
Nombre (%)	45 (41)	65 (59)	
Sex ratio H/F	0,70	0,68	0,015
Age n(%)	60 \pm 5,3	56 \pm 7	0,018
Diabète type 2 n(%)	39 (86,6)	52 (80)	0,020
Durée du diabète	7,5 \pm 3,3	4,8 \pm 2,5	0,04
Equilibre glycémique (HbA1c <7%) n(%)	17 (37,7)	27 (41,5)	0,026
Insulinothérapie n(%)	18 (40)	20 (30)	0,016
Hypertension artérielle n(%)	31(68,8)	37(56,9)	0,027

HbA1c : hémoglobine glyquée

p<0.05 (test indépendant par t-test)



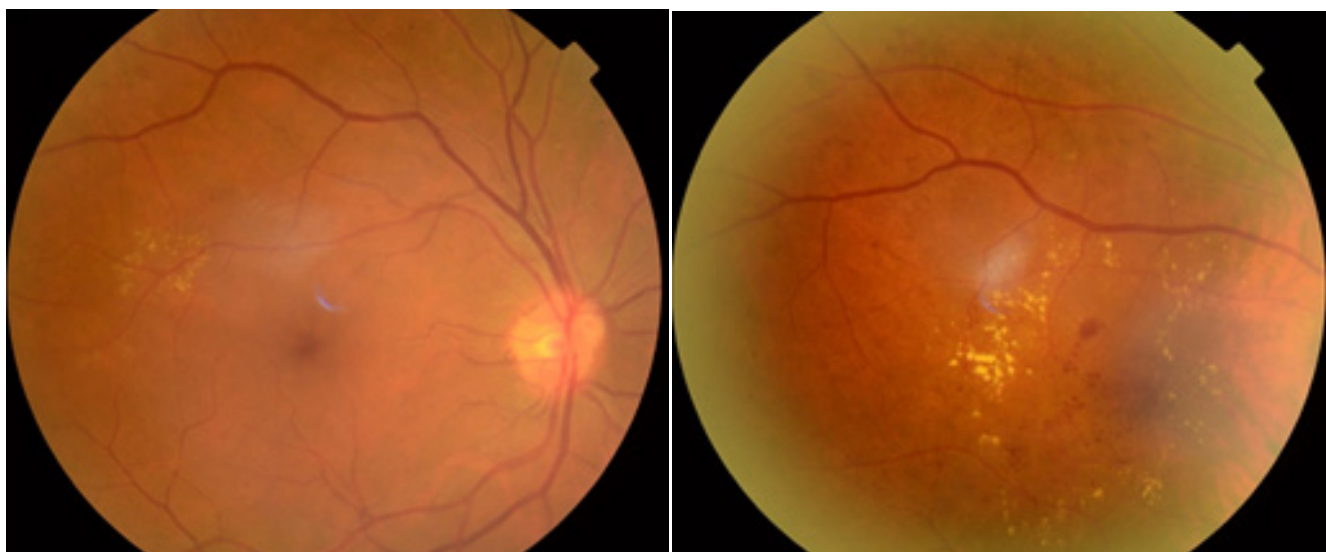


Figure 1: Evolution en 1 an de la rétinopathie diabétique dans le groupe sous aucun traitement hypolémiant

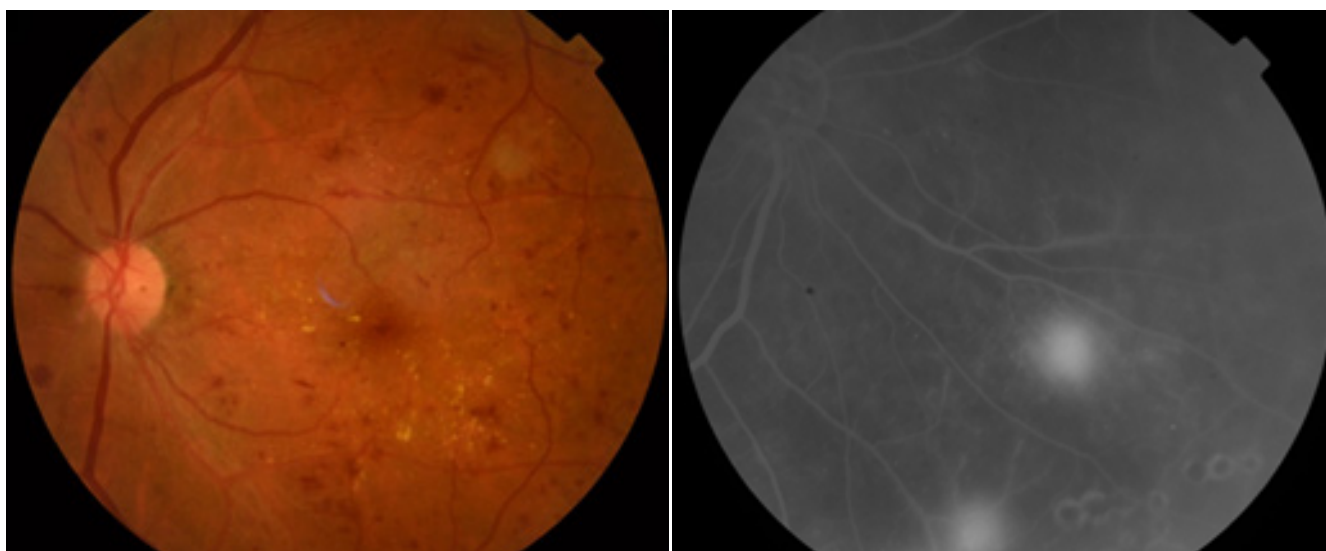


Figure 2: Recours à la photocoagulation laser chez un patient du groupe 2 sous aucun traitement hypolémiant

Tableau 2 : Incidence, progression et traitement de la rétinopathie diabétique selon les groupes dans la période de suivi

	Groupe 1			Groupe 2			p
	6 mois	12 mois	18 mois	6 mois	12 mois	18 mois	
Rétinopathie diabétique n (%)							
-Pas de RD au départ	-	-	2(4,4)	-	2(3)	3(4,6)	<0,001
-RD au départ	-	2	2(4,4)	1(1,5)	5(7,6)	4(6,1)	<0,001
Œdème maculaire diabétique n (%)							
-Pas de maculopathie au départ	-	-	2(4,4)	-	2(3)	1(1,5)	0,06
-Maculopathie au départ	-	1	2(4,4)	1(1,5)	2(3)	1(1,5)	0,07
Anti VEGF / Implant de DXM n(%)	-	1	1(2,2)	-	2(3)	1(1,5)	0,08
PPR n(%)	-	1	1(2,2)	-	5(7,6)	6(9,2)	<0,001
Vitrectomie n(%)	-	-	-	-	1(1,5)	3(4,6)	<0,001

RD : rétinopathie diabétique ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; DXM : dexaméthasone ; PPR : panphotocoagulation rétinienne



L'inflammation, étant présente dans la physiopathologie de la rétinopathie diabétique, est une cible thérapeutique importante.

Les statines réduisent également le stress oxydatif, l'expression du VEGF ainsi que la concentration d'angiopoietine-2 dans le vitré (7).

Plusieurs études se sont intéressées au fénofibrate dans la rétinopathie diabétique ou encore l'association fénofibrates et statines comme traitement intensif hypolémiant.

The FIELD study a démontré que le traitement par fénofibrate à raison de 200 mg / jour chez les personnes diabétiques type 2 atteintes de rétinopathie diabétique a réduit de 30% le besoin de photocoagulation au laser comparativement à l'administration d'un placebo, et ce indépendamment de l'équilibre glycémique. Cette étude a également démontré que dans le groupe sous fénofibrate, la sévérité des atteintes rétinienne et maculaire a également été réduite (4).

L'essai ACCORD a démontré que le traitement associant le fénofibrate à raison de 160 mg / jour à une statine chez des personnes diabétiques de type 2 a réduit le risque de progression de la rétinopathie diabétique et de photocoagulation au laser ou de vitrectomie par rapport à ceux sous statine seule, indépendamment de l'équilibre glycémique (5).

Les études qui se sont intéressées aux statines seules sont peu nombreuses.

L'étude Steno-2 a mis le point sur le fait que la progression est multifactorielle associant l'équilibre glycémique, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie ; et que leur équilibre réduit les complications microvasculaires dont la rétinopathie diabétique. 85% des patients de cette étude étaient sous statines (8).

L'étude de Y.Chung et al a prouvé qu'un traitement hypolipémiant par statines prévient le développement d'un œdème maculaire diabétique et réduit la progression de la rétinopathie diabétique chez des patients diabétiques type 2 (9).

Nielsen SF et al a montré que l'utilisation de statines chez des patients avant qu'ils ne développent un diabète n'était pas associée au développement ultérieur d'une rétinopathie diabétique (10).

Quant à Ryo Kawasaki et al, il a démontré que dans une population de patients atteints de diabète type 2, présentant divers profils de risque, l'utilisation de statines a réduit le risque de rétinopathie diabétique et donc les risques inhérents au traitement par photocoagulation au laser ou par vitrectomie (11).

Notre étude rejoint les résultats des autres études sur les statines quant à la prévention et risque de progression de la rétinopathie diabétique et le recours au traitement par photocoagulation au laser ; sauf pour le développement de l'œdème maculaire diabétique, notre étude n'a pas montré d'effet sur sa prévention, ceci est peut-être dû aux limites de notre étude, à savoir le nombre limité de patients étudiés, et la durée de l'étude de 18 mois.

Conclusion

La rétinopathie diabétique, étant une complication cécitante du diabète, suscite beaucoup d'intérêt sur tous ses volets ; du préventif au thérapeutique.

Outre l'âge du diabète, le déséquilibre glycémique ou encore l'hypertension artérielle, la dyslipidémie est connue comme facteur de risque modifiable de progression de la rétinopathie diabétique.

La majorité des études se sont concentrées sur les fénofibrates ou leur association aux statines comme facteur protecteur de progression de la rétinopathie diabétique.

Notre étude retient que l'utilisation des statines prévient le développement d'une rétinopathie diabétique, réduit le risque de sa progression ainsi que le recours à la panphotocoagulation ou encore à la vitrectomie.

Notre étude est toujours en cours, pour des résultats sur un plus long terme.

Références

1. Schreur V1, van Asten F1, Ng H1, Weeda J1, Groenewoud JMM2, Tack CJ3, Hoyng CB1, de Jong EK1, Klaver CCW1,4,5, Jeroen Klevering B1. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2018 Aug;96(5):459-464
2. Laurence S Lim & Tien Y Wong† Lipids and diabetic retinopathy Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Centre, Singapore Expert Opin. Biol. Ther. (2012)
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:S1-45.
4. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 2007; 370(9600): 1687-97.
5. 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(12): 2443-51.
6. Chew EY1, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, Hoogwerf BJ, Miller D. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22.* *Arch Ophthalmol.* 1996 Sep;114(9):1079-84.
7. Al-Janabi A, Lightman S, Tomkins-Netzer O. 'Statins in retinal disease'. *Eye (Lond).* 2018;32(5):981-991. doi:10.1038/s41433-018-0066-7
8. Gaede PH1, Jepsen PV, Larsen JN, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OB. The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger.* 2003 Jun 23;165(26):2658-61.



9. Chung YR, Park SW, Choi SY, Kim SW, Moon KY, Kim JH, Lee K. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jan 7;16(1):4. doi: 10.1186/s12933-016-0486-2. PMID: 28061854; PMCID: PMC5219811.
10. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014; 2(11): 894-900.
11. Kawasaki R, Konta T, Nishida K Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Oct;20(10):2351-2360. Epub 2018 Jun 21.

DÉCLARATIONS DES CONFLITS D'INTÉRÊTS :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

