

La rétinopathie diabétique : aspects cliniques et nouveautés thérapeutiques

Diabetic retinopathy : clinical aspects and new treatments

F. Rasquin

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

La rétinopathie diabétique représente encore aujourd'hui une des principales causes de malvoyance et de cécité.

Face à ce problème de santé publique, des efforts ont été réalisés ces trois dernières décennies pour classifier la rétinopathie, établir des règles de dépistage et de surveillance, déterminer les facteurs de risque d'aggravation de la rétinopathie et enfin proposer des conduites thérapeutiques.

Cet article est un résumé des connaissances cliniques et thérapeutiques sur le sujet.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 310-6

ABSTRACT

Diabetic retinopathy remains today a leading cause of blindness.

Dramatic progress during the past three decades led to the classification of diabetic retinopathy, to provide guidelines of screening and follow-up, to determine risk factors of progression of retinopathy and to propose treatment strategies. This paper reviews clinical and therapeutical knowledge about this topic.

Rev Med Brux 2003 ; 4 : A 310-6

Key words : diabetic retinopathy, classification, screening, treatment

INTRODUCTION

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les patients de moins de 50 ans dans les pays industrialisés.

Depuis une trentaine d'années, des efforts ont été réalisés pour uniformiser la classification de la rétinopathie, établir des recommandations de dépistage et de surveillance et enfin proposer des conduites thérapeutiques suivant les résultats d'études prospectives multicentriques.

Le but de cet article est de fournir un guide pratique basé sur ces nouvelles données pour le suivi des patients diabétiques tant par le médecin généraliste que par les spécialistes endocrinologue et ophtalmologue.

CLASSIFICATION DE LA RETINOPATHIE DIABETIQUE

La rétinopathie diabétique est une manifestation de la microangiopathie diabétique. Deux processus pathologiques peuvent être observés : une hyperperméabilité vasculaire et des phénomènes occlusifs.

L'hyperperméabilité vasculaire a lieu au niveau de la rétine centrale et est responsable de l'œdème maculaire, principale cause de baisse d'acuité visuelle. Les phénomènes occlusifs prédominent dans la périphérie rétinienne et sont à l'origine de l'ischémie rétinienne. Lorsque cette ischémie rétinienne est importante, une néoformation vasculaire anarchique croît à la surface de la papille et de la rétine avec pour conséquence ultérieure des complications tractionnelles sur la rétine et hémorragiques.

Une classification de la rétinopathie est nécessaire pour définir des stades de gravité, des facteurs pronostiques sur l'évolution de celle-ci, et pour établir ainsi des critères thérapeutiques.

La classification de référence utilisée en pratique courante est basée sur l'analyse de photographies en couleur du fond d'oeil¹. Cette dernière, d'origine américaine, a été légèrement modifiée et simplifiée dans les pays francophones².

Arbitrairement, la périphérie rétinienne est divisée en 4 quadrants par 2 axes perpendiculaires passant au centre de la papille. Quatre signes sont recherchés : les hémorragies rétiniennes et microanévrismes, les anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR),

les nodules cotonneux et les anomalies veineuses.

Les anomalies microvasculaires intrarétiniennes correspondent à des anomalies capillaires sous forme de bourgeon en bordure de territoire d'occlusions capillaires. Pour certaines, il s'agirait de néovaisseaux encore au stade intrarétinien.

Les nodules cotonneux représentent un épaississement et une opacification des axones des fibres ganglionnaires suite à une ischémie aiguë focale. Selon l'importance de ces quatre signes, plusieurs stades sont définis.

Rétinopathie diabétique non proliférante

Minime

Rares microanévrismes et hémorragies rétiniennes.

Modérée

- microanévrismes et/ou hémorragies dans au moins 1 quadrant mais moins de 4 quadrants ;
- anomalies veineuses dans moins de 2 quadrants ;
- AMIR dans moins d'1 quadrant ;
- des nodules cotonneux peuvent être présents.

Sévère (anciennement dénommé préproliférant)

- hémorragies et/ou microanévrismes dans les 4 quadrants ;
- veines en chapelet dans 2 quadrants ou plus ;
- AMIR dans finalement 1 quadrant.

Un seul critère suffit pour définir le stade sévère. Si 2 critères sont présents, il est dit très sévère.

Ce stade est important à reconnaître car l'évolution vers la néovascularisation est de 50 % à 1 an dont 17 % de forme à haut risque de cécité.

Rétinopathie diabétique proliférante

Débutante

Néovaisseaux pré-rétiniens de petite taille (< 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants de la périphérie rétinienne.

Modérée

- Néovaisseaux pré-rétiniens de grande taille (\geq 1/2 surface papillaire) dans un ou plusieurs quadrants et/ou
- Néovaisseaux prépapillaires de petite taille (< 1/4 – 1/3 surface papillaire).

Sévère

Néovaisseaux prépapillaires de grande taille (> 1/4 – 1/3 de surface papillaire).

Complicquée

- Hémorragie intravitréenne pré-rétinienne.
- Décollement de rétine par traction.
- Rubéose (néovascularisation irienne), glaucome néovasculaire.

A chaque stade de rétinopathie décrit ci-dessus, une maculopathie peut être associée.

Cette maculopathie fait l'objet également d'une classification.

- *Maculopathie ischémique*

Elle est le résultat d'une occlusion étendue des capillaires de la région maculaire.

- *Maculopathie oedémateuse*

Elle se définit comme tout épaississement rétinien situé à moins d'un diamètre papillaire du centre de la macula.

Elle peut être focale (associée à la présence d'exsudats) ou diffuse. Dans la forme diffuse, l'œdème peut être cystoïde (présence de logettes intrarétiniennes) ou non cystoïde (épaississement homogène sans logette).

DEPISTAGE

Un examen du fond d'œil doit être proposé à tout patient chez qui un diabète a été récemment diagnostiqué. La présentation de la rétinopathie peut être différente selon le type de diabète (Figure 1).

Diabète de type 1

Le diagnostic de diabète se fait en général au début de la maladie. A ce moment, la rétinopathie est encore absente mais il est utile de sensibiliser déjà le patient à l'importance de l'examen du fond d'œil.

Les lésions rétiniennes n'apparaissent qu'après 5 à 7 ans d'évolution en cas de contrôle glycémique médiocre. Une angiographie à la fluorescéine est indiquée en cas de rétinopathie diabétique.

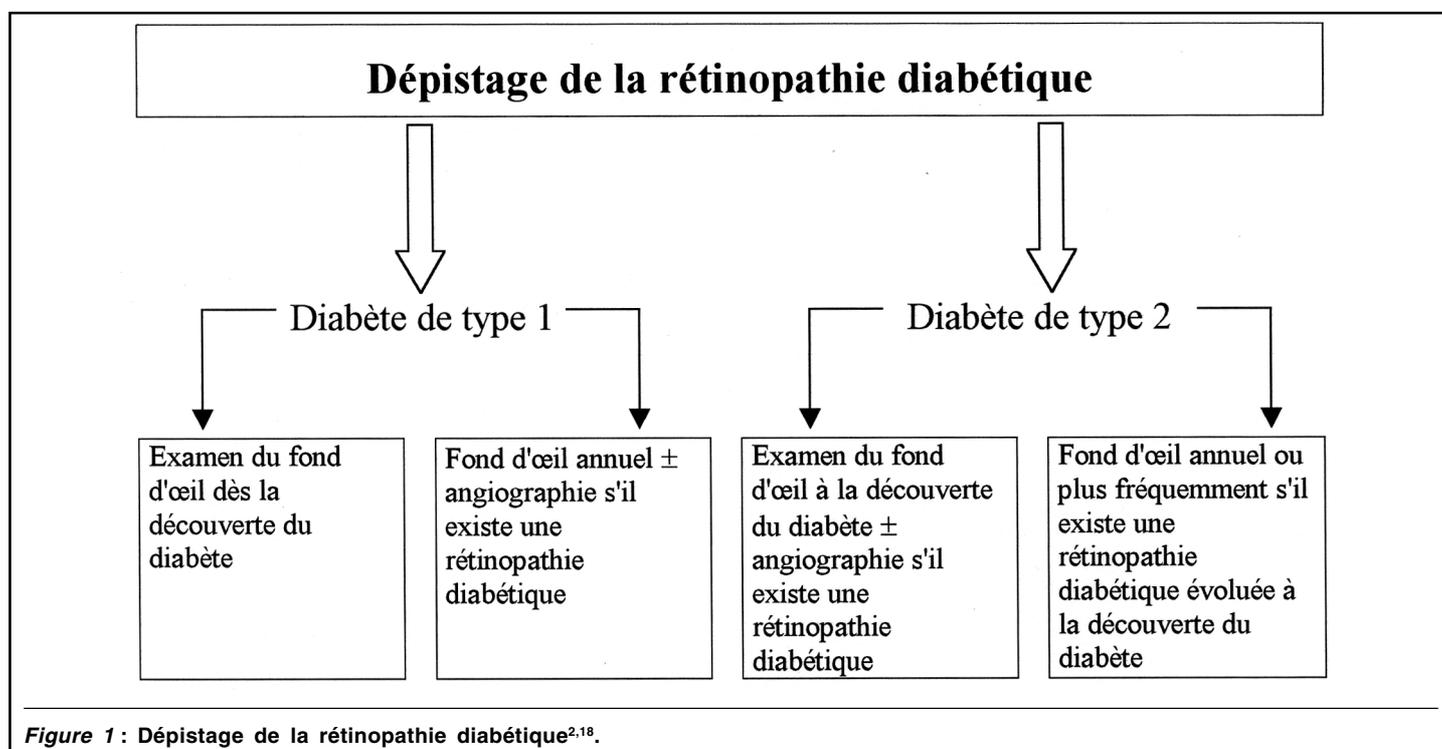
Chez les enfants, l'atteinte rétinienne s'observe rarement avant l'âge de 10 ans.

Diabète de type 2

Le diagnostic de diabète se fait après plusieurs années d'évolution et il n'est pas rare qu'une rétinopathie soit déjà présente au moment du diagnostic. L'examen du fond d'œil doit alors être complété d'une angiographie à la fluorescéine. Selon le degré de la sévérité de la rétinopathie initiale, le contrôle du fond d'œil se fera de manière plus fréquente.

SURVEILLANCE

La surveillance du fond d'œil va donc dépendre du degré de sévérité initiale de la rétinopathie et de la maculopathie (Figure 2). Cette fréquence de surveillance devra être éventuellement renforcée lorsque se présentent certaines circonstances connues comme facteurs d'aggravation de la rétinopathie. C'est le cas de la puberté et de l'adolescence³, de la grossesse⁴, d'une équilibration rapide de la glycémie⁵, d'une chirurgie de la cataracte et d'une décompensation tensionnelle⁶ ou rénale (Figure 3).



TRAITEMENT

Traitement médical

Le traitement de la rétinopathie et de la maculopathie diabétique est avant tout médical en contrôlant de manière optimale certains facteurs systémiques.

Contrôle glycémique

Deux études multicentriques, prospectives, l'« *United Kingdom Prospective Diabetes Study* » (UKPDS)⁷ et le « *Diabetes Control and Complications Trial* » (DCCT)⁸ ont montré qu'un contrôle strict des niveaux glycémiques permettait une réduction du risque d'apparition et d'aggravation de la rétinopathie. Ce contrôle strict consistait pour les diabétiques de type 1 en une augmentation du nombre d'injections d'insuline (minimum 3 x/j) ou à une mise sous pompe à insuline, 4 autocontrôles glycémiques par jour et des visites médicales mensuelles.

Pour le type 2, le traitement intensif consistait en la prise d'hypoglycémifiants oraux ou d'insuline. Le traitement conventionnel se limitait à un régime seul.

Le but du traitement intensif visait à obtenir une hémoglobine glycosylée la plus proche de la normale (HbA1c < 6,5 %). Les patients avec une équilibration stricte de leur glycémie ont obtenu une hémoglobine A1c de 7 % *versus* 9 % pour les patients avec un traitement conventionnel.

Les résultats en termes de réduction de l'incidence et de la progression de la rétinopathie sont les suivants :

- DCCT : équilibration stricte de la glycémie chez les

diabétiques de type 1 :

- réduction de 27 % de l'incidence de la rétinopathie diabétique ;
- réduction de 75 % (pour les patients sans rétinopathie) et 54 % (pour les patients avec rétinopathie) de la progression de la rétinopathie diabétique.

- UKPDS : équilibration stricte de la glycémie chez les diabétiques de type 2 : réduction de 21 % de la progression de la rétinopathie diabétique.

Deux remarques portant sur le résultat de ces études doivent être effectuées.

- La première est l'augmentation de la fréquence de 2 à 3 fois des réactions hypoglycémiques chez les patients sous contrôle glycémique strict. De ces études n'est pas ressorti clairement un seuil cible d'Hb glycosylée sous lequel un contrôle de la glycémie ne réduisait plus la progression de la rétinopathie. Ce seuil est finalement à déterminer au cas par cas en essayant d'obtenir le niveau glycémique le plus bas pour un moindre risque d'hypoglycémie.
- La deuxième remarque est l'aggravation précoce transitoire de la rétinopathie observée dans l'année de l'équilibration stricte de la glycémie⁵. Cette aggravation peut ainsi favoriser le passage d'une rétinopathie non proliférante sévère en une forme proliférative.

Il est donc recommandé que ce type de contrôle glycémique soit proposé à des patients présentant une rétinopathie diabétique non proliférante minimale à modérée sans maculopathie. Les patients avec une forme non proliférante sévère ou proliférante associée ou non à une maculopathie devraient bénéficier d'une photocoagulation panrétinienne (avec éventuellement un traitement maculaire) et d'un contrôle glycémique étalé sur plusieurs mois.

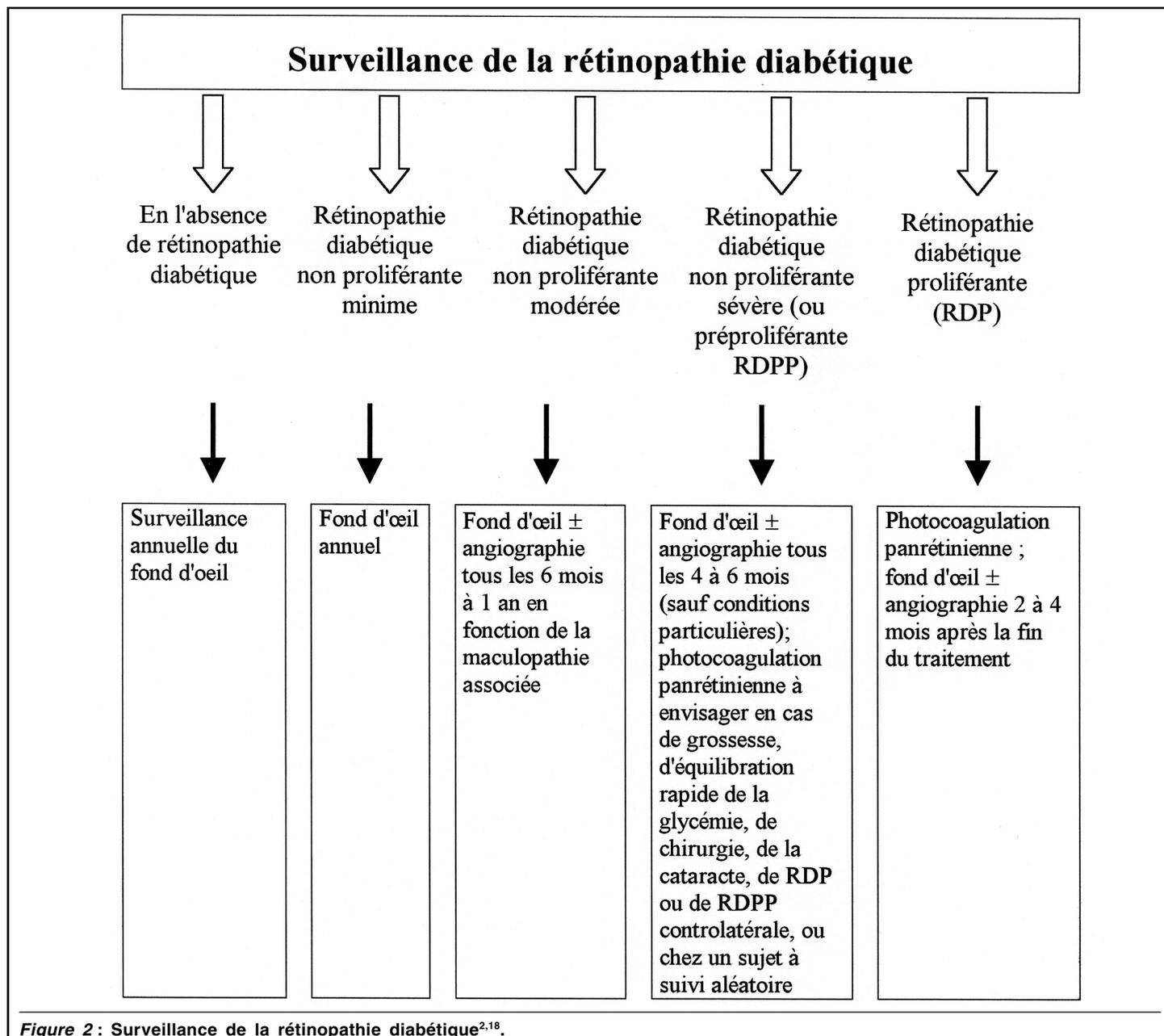


Figure 2 : Surveillance de la rétinopathie diabétique^{2,18}.

En pratique, un examen du fond d'œil devrait être réalisé avant l'équilibration glycémique pour définir le stade de la rétinopathie et de la maculopathie. En cas d'équilibration rapide de la glycémie, un contrôle du fond d'œil devrait être effectué tous les 3 mois lors de la première année du contrôle glycémique.

Contrôle tensionnel

L'UKPDS⁹ a également observé l'effet bénéfique d'un contrôle strict de la pression artérielle chez les diabétiques de type 2.

L'objectif tensionnel recherché chez les patients sous contrôle strict était une tension artérielle < 150/85 mmHg. Le groupe sous contrôle moins sévère avait pour but une tension artérielle < 180/105 mmHg.

Les résultats de l'UKPDS pour une équilibration stricte de la tension artérielle chez les diabétiques de type II sont une :

- réduction de 34 % de la progression de la rétinopathie diabétique ;
- réduction de 47 % de la baisse visuelle à 9 ans (par une réduction de l'incidence de l'œdème maculaire).

Cette étude n'a pas mis en évidence de supériorité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion par rapport aux autres antihypertenseurs dans la réduction de la progression de la rétinopathie diabétique.

Contrôle lipidique

Plusieurs études^{10,11} ont montré une corrélation entre la présence d'exsudats durs rétiens et les niveaux sériques élevés de lipides (cholestérol, triglycérides, LDL, VLDL).

L'importance de ces exsudats durs au niveau maculaire est également liée au risque de baisse d'acuité visuelle¹⁰. Un contrôle du cholestérol et des lipides sériques chez les patients diabétiques semble

Circonstances particulières justifiant une surveillance ophtalmologique rapprochée

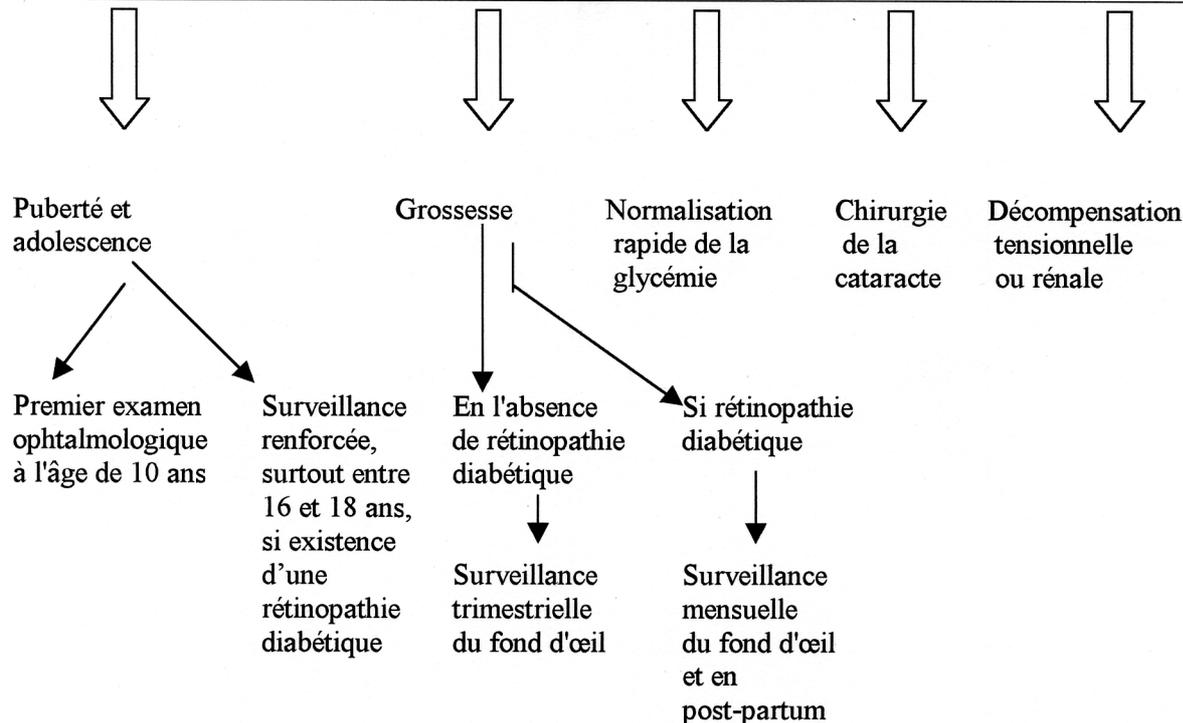


Figure 3 : Circonstances particulières justifiant une surveillance ophtalmologique rapprochée^{2,18}.

donc une démarche logique en attendant qu'une étude prospective montre l'efficacité d'agents hypolipémiants sur la progression de la rétinopathie et sur l'incidence de l'œdème.

Photocoagulation panrétinienne

La photocoagulation panrétinienne est le traitement de choix de la rétinopathie diabétique proliférante^{12,13}. Elle peut également être proposée pour des rétinopathies non proliférantes sévères dans certaines circonstances (équilibre rapide de la glycémie, grossesse, chirurgie de la cataracte, etc.).

Ce traitement consiste en l'application d'impacts de laser sur la rétine périphérique.

Le mode d'action est inconnu. Plusieurs hypothèses sont avancées :

- Amélioration de l'oxygénation de la rétine interne par destruction des photorécepteurs, fort consommateurs d'oxygène. L'apport en oxygène pourrait alors avoir lieu par diffusion de la choroïde à la rétine interne, recevant normalement leur oxygène par la circulation rétinienne.
- Libération par l'épithélium pigmentaire détruit d'un inhibiteur de la néovascularisation. Ce traitement est réalisé en 6 à 8 séances à intervalles variables selon la gravité de la rétinopathie et la présence d'une maculopathie.

Traitement maculaire

- L'efficacité du traitement par photocoagulation des œdèmes maculaires a été prouvée par une grosse étude multicentrique, la *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*¹⁴. Cette étude a montré que la baisse d'acuité visuelle de plus de 3 lignes était réduite de 50 % à 3 ans chez les patients traités par rapport aux patients non traités. Ce bénéfice était surtout observé pour des œdèmes maculaires dits "cliniquement significatifs" (OMCS). La définition de l'OMCS est basée sur la proximité d'une zone d'œdème ou d'exsudats de la fovéa. Cette même étude a également observé que l'amélioration visuelle était rare (environ 3 %). Il est donc conseillé au vu de ces résultats de ne pas attendre que l'acuité visuelle soit effondrée pour envisager un traitement. Ce traitement est dit focal pour des œdèmes focaux et en grille (ou grid) pour les œdèmes diffus. Le mode d'action est également inconnu. Les mécanismes proposés seraient l'occlusion directe des microanévrismes et des capillaires dilatés par les impacts de laser et/ou une augmentation du système de réabsorption liquidienne par les cellules renouvelées de l'épithélium pigmentaire.
- Certains œdèmes maculaires sont réfractaires au traitement par photocoagulation. Parmi ces cas, des tractions vitréomaculaires ou des adhérences vitréo-maculaire particulièrement fortes ont été mises en évidence. L'enlèvement chirurgical par vitrectomie de ces tractions et adhérences a permis une amélioration.

tion voire une résolution de l'œdème chez certains patients¹⁵. Malheureusement, ce bénéfice n'était pas toujours observé de manière durable. Ce type de traitement est récent et n'a pas encore fait l'objet d'étude prospective randomisée. Il est donc à conseiller uniquement au cas où l'interface vitréomaculaire semble jouer un rôle prépondérant dans la persistance de l'œdème.

- D'autres cas également réfractaires aux traitements "classiques" ont bénéficié d'injection intravitréenne de corticoïde sous forme dépôt¹⁶. Les résultats sont encourageants. Néanmoins, la réapparition de l'œdème quelques mois après l'injection est fréquente et nécessite plusieurs injections sur l'année. Ce traitement non dénué d'effets secondaires est également assez récent et demande de garder une certaine réserve sur le devenir à long terme de ces yeux.

Traitement chirurgical

La vitrectomie est à proposer aux cas de rétinopathies diabétiques proliférantes sévères compliquées d'hémorragie du vitré ou de décollement de rétine.

Thérapeutiques futures

Les thérapeutiques futures seront pharmacologiques¹⁷.

L'hyperglycémie est responsable de nombreux effets biochimiques dans les tissus vasculaires comprenant la formation de radicaux libres et de produits finaux de glycosylation avancée (AGE), l'activation de la protéine kinase C et de l'enzyme aldose réductase, la sécrétion d'hormones de croissance (GH, IGF-I, VEGF, etc.).

L'inhibition pharmacologique de ces voies prévient expérimentalement les lésions vasculaires rencontrées dans la rétinopathie diabétique et au final la néovascularisation rétinienne.

Ces nouvelles molécules sont actuellement en cours d'étude clinique avec des résultats prometteurs.

CONCLUSIONS

En conclusion, d'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans la prévention et le traitement de la rétinopathie diabétique. Le dépistage précoce de la rétinopathie et la sensibilisation du patient à un contrôle régulier de son fond d'œil sont des éléments clés dans le traitement de la rétinopathie. Il faut également souligner l'importance d'un contrôle glycémique, tensionnel et lipidique dans la prévention et la progression de la rétinopathie.

Enfin, une collaboration étroite entre médecins généralistes, diabétologues et ophtalmologues est primordiale pour éviter une cécité toujours mal acceptée par le patient et par l'ophtalmologue frustré de n'avoir

rien pu faire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group : Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs. An extension of the modified Airlie House Classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 786-806
2. Massin P, Angioi-Duprez K, Becin F et al : Dépistage, surveillance et traitement de la rétinopathie diabétique. Recommandations de l'ALFEDIAM. *Diabetes Metab* 1996 ; 22 : 203-9
3. Klein BE, Moss SE, Klein R : Is menarche associated with diabetic retinopathy ? *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 1034-8
4. Klein BE, Moss SE, Klein R : Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 34-40
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 : 874-86
6. Dowler JGF, Sehmi KS, Hyken PG et al : The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 663-8
7. UK Prospective Diabetes Study 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
8. 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 : 977-86
9. UK Prospective Diabetes Study Group : Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes ; UKPDS 38. *Br Med J* 1998 ; 317 : 703-13
10. 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
11. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS : The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 1261-5
12. The Diabetic Retinopathy Study Group : Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy : the second report of Diabetic Retinopathy Study findings. *Ophthalmology* 1978 ; 85 : 82-106
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group : Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 766-85
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group : Early treatment diabetic retinopathy study report number 1 : photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-806
15. Lewis H, Abrams GH, Blumenkrans MS, Campo RV : Vitrectomy for diabetic macular edema. Traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992 ; 99 : 753-9
16. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al : Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002 ; 109 : 920-7
17. Fong DS : Changing times for the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2002 ; 47 : S238-45

18. Massin P, Erginay A, Gaudric A : Classification et aspects cliniques. In : Massin P, Erginay A, Gaudric A, eds. Rétinopathie diabétique. Paris, EMC, 2000 : 73-5

Correspondance et tirés à part :

F. RASQUIN
Hôpital Erasme
Service d'Ophtalmologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu 29 avril 2003 ; accepté dans sa version définitive le 15 mai 2003.