

Rétinopathie non proliférante et proliférante

Complications chroniques du diabète sucré

De nombreuses maladies qui sont peu ou pas symptomatiques ou donnent uniquement lieu à des symptômes peu prononcés aux stades initiaux sont malheureusement d'autant plus insidieuses au fur et à mesure de leur évolution et donc difficiles à traiter. Un aperçu de la rétinopathie diabétique, y compris des lignes directrices recommandées actuellement en matière de prévention et de traitement.

Dr méd. Joel Lincke^a, Prof. Dr méd. Markus Laimer^b, Prof. Dr méd. Martin Zinkernagel^a

Inselspital, Bern: ^a Universitätsklinik für Augenheilkunde; ^b Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin & Metabolismus (UDEM)

Introduction

La rétinopathie diabétique (RD) provoque des lésions microangiopathiques étendues du système vasculaire rétinien, qui sont fonction du contrôle glycémique du diabète sucré. Au stade initial, la patiente ou le patient ne se plaint souvent d'aucun symptôme, même si des signes évidents de RD sont déjà visibles à l'examen du fond d'œil. Ce décalage entre l'absence de symptômes subjectifs et la présence d'anomalies objectives parfois déjà avancées souligne l'importance d'informer les personnes concernées sur la maladie et son évolution. En revanche, à des stades très avancés, des lésions graves sont au premier plan, pouvant aller jusqu'à la cécité.

Le traitement réside dans un contrôle optimisé de la glycémie et de la pression artérielle [1–3], ce qui suppose une étroite collaboration entre les spécialistes en ophtalmologie, en médecine générale et en diabétologie, conjointement avec la personne concernée. Outre la prévention générale, il s'agit là de l'élément de base d'une bonne prise en charge de cette maladie. Dans les cas avancés avec des complications, telles que l'œdème maculaire diabétique ou les néovascularisations, un traitement invasif ou interventionnel par injection intravitréenne



Figure 1: Photographie du fond d'œil d'une rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) sévère.

Tableau 1: Stadification et intervalles de contrôle recommandés (selon [20])

Forme	Sévérité	Anomalies cliniques	Intervalle de contrôle habituel
Pas de rétinopathie diabétique	–	Pas de signes de rétinopathie diabétique	12 mois
RDNP	Légère	Uniquement micro-anévrysmes	6–12 mois
	Modérée	Plus que des micro-anévrysmes, mais moins que dans la RDNP sévère	Après ≈ 6 mois
	Sévère	Une des anomalies suivantes (règle 4-2-1): • plus de 20 hémorragies intra-rétiniennes dans les 4 quadrants • Veines perlées dans 2 quadrants ou plus • AMIR prononcées dans 1 quadrant ou plus	En l'espace de 4 mois
RDP	–	Au moins une des anomalies suivantes: • Néovascularisations • Hémorragies vitréennes ou prérétiniennes	Au maximum 2 mois; selon l'ampleur, traitement à très court terme indiqué

AMIR: anomalies microvasculaires intrarétiniennes; RDNP: rétinopathie diabétique non proliférante; RDP: rétinopathie diabétique proliférante.

d'un agent anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) ou une photo-coagulation au laser des zones rétinienne ischémiques doit être mis en œuvre afin d'éviter ou du moins de freiner la progression de la perte de vision.

Epidémiologie

La RD est l'une des principales causes de détérioration de la vision. Il est estimé que sur les 285 millions de personnes souffrant de diabète sucré [2], environ un tiers présentent des signes de RD et qu'un tiers d'entre elles se trouvent à un stade menaçant la vision [4, 5]. En raison de la prévalence croissante du diabète et de l'augmentation de l'espérance de vie, il faut s'attendre à ce que de plus en plus de personnes soient atteintes de RD. Bien que la RD soit surtout fréquente chez les personnes atteintes de diabète sucré depuis de nombreuses années [6, 7], une prévalence de 3–30% est déjà observée chez les patientes et patients nouvellement diagnostiqués [4]. Cela s'explique par le fait que le diagnostic est parfois posé tardivement chez les diabétiques de type 2, qui représentent environ 90–95% de tous les diabétiques [8].

Physiopathologie

Dans le diabète sucré, les lésions des petits vaisseaux sanguins (microangiopathie) entraînent entre autres des lésions de la rétine. Cela peut faire intervenir des mécanismes très divers. Les voies de la protéine kinase C, de l'hexosamine et des polyols ainsi que les «advanced glycation end products» (AGE) sont par exemple impliqués [9]. En cas d'hyperglycémie persistante, il se produit une dilatation et, par conséquent, des modifications du flux au sein des vaisseaux rétinien [10]. L'apoptose des péricytes des vaisseaux provoque des micro-anévrysmes caracté-

ristiques [11]. Par ailleurs, la barrière hémato-rétinienne est altérée par des dommages de l'endothélium capillaire, ce qui peut conduire à une «fuite» des vaisseaux avec pour conséquence un écoulement de plasma sanguin et d'autres composants sanguins entre les différentes couches de la rétine. Il se produit des occlusions suivies d'une ischémie locale [12]. Une composante inflammatoire semble également jouer un rôle dans la pathogenèse [13]. Une leucostase peut entraîner la destruction des cellules endothéliales et contribuer ainsi aux dommages vasculaires [14, 15].

Sur le plan clinique, il convient de faire la distinction entre la RD non proliférante et la RD proliférante [16].

Rétinopathie diabétique non proliférante

Dans la forme non proliférante de la RD, en abrégé RDNP, les lésions vasculaires entraînent des micro-anévrysmes visibles à l'examen du fond d'œil, des veines dilatées, des hémorragies intra-rétiniennes et des œdèmes dans la couche de fibres nerveuses dus à l'ischémie (fig. 1). En cas de maladie progressive, des œdèmes plus prononcés peuvent également survenir, ce qui provoque un épaississement de l'ensemble de la rétine. Les composants lipidiques de l'œdème restent entre les couches de la rétine même après la résorption et apparaissent à l'ophtalmoscopie sous forme d'«exsudats durs» [17]. Si des cavités kystiques, c'est-à-dire remplies de liquide, se forment entre les différentes couches de la rétine dans la zone de la macula, on parle d'œdème maculaire diabétique qui, s'il est de localisation centrale au niveau de la fovéa (le point de la vision la plus nette), peut réduire considérablement l'acuité visuelle [18].

Rétinopathie diabétique proliférante

La RD proliférante (RDP) est la forme avancée dans laquelle de nouveaux vaisseaux sanguins

se sont déjà formés. Une hémorragie prérétinienne ou du corps vitré est une caractéristique indirecte d'une néovascularisation et donc également d'une RDP. Les néovascularisations résultent de la sécrétion de «vascular endothelial growth factor» (VEGF). Ce médiateur est produit par les zones rétinienne ischémiques qui, en raison des dommages microangiopathiques avancés, sont sous-alimentées en oxygène et signalent ainsi leur besoin accru en oxygène. Dans le cadre d'une RDP, il peut également se former des proliférations fibrovasculaires, qui peuvent entraîner un décollement rétinien tractif. Si la rétine centrale en est touchée, cela a des effets dévastateurs sur la vision. Celle-ci est alors généralement réduite à la perception de la lumière et des mouvements grossiers [19].

Diagnostic

Le diagnostic d'une RD est posé au moyen d'un examen du fond d'œil. L'étendue des altérations du fond d'œil liées au diabète est quantifiée, ce qui permet de classer la rétinopathie en différents stades ou d'en terminer la forme sur la base de la caractérisation de la néovascularisation. La RDNP peut être divisée en trois stades: léger, modéré et sévère. On parle parfois aussi de cinq stades (en plus «très léger» et «très sévère») [16]. Ceci est utile dans la mesure où plus le stade est élevé ou grave, plus le passage à une forme proliférante est probable et plus les intervalles de contrôle doivent être courts (tab. 1). Il peut éventuellement être nécessaire de procéder à des examens supplémentaires, comme une angiographie en fluorescence [20].

En cas de RDP, une néovascularisation est déjà présente en raison d'ischémies graves. Les vaisseaux peuvent généralement être visualisés à l'examen du fond d'œil. Il est alors possible de décrire le site d'origine des vaisseaux (néovascularisation du «disque» [NVD] ou de

Tableau 2: Recommandations pour le dépistage ophtalmologique en cas de diabète sucré (d'après [20])

Type de diabète	Moment recommandé pour le premier examen	Intervalle de contrôle habituel
Diabète de type 1	5 ans après le diagnostic initial	Annuel
Diabète de type 2	Immédiatement après le diagnostic initial	Annuel
Diabète de type 1/de type 2 chez la femme enceinte	Le plus tôt possible au cours du 1 ^{er} trimestre	• Pas de rétinopathie ou RDNP légère/modérée: tous les 3–12 mois • RDNP sévère ou RDP: tous les 1–3 mois
Diabète gestationnel	Aucun examen de contrôle nécessaire pendant la grossesse	Examen de contrôle en post-partum

RDNP: rétinopathie diabétique non proliférante; RDP: rétinopathie diabétique proliférante.

la papille et néovascularisation «ailleurs» [NVA], distante de la papille d'au moins un diamètre de papille). Dans les cas très avancés, on peut également observer des néovascularisations dans l'iris (néovascularisation de l'iris [NVI]), qui apparaissent généralement d'abord sur le bord de la pupille ou à la base de l'iris. Etant donné que ces vaisseaux nouvellement formés sont très immatures et fragiles et qu'ils se développent le plus souvent dans le corps vitré, ils saignent souvent spon-

tanément, ce qui peut à son tour entraîner une hémorragie prérétinienne ou une hémorragie dans le corps vitré, appelée hémorragie intravitréenne [19]. Cela s'accompagne d'une baisse soudaine de l'acuité visuelle, qui peut aller jusqu'à la perception de seulement un mouvement de la main, voire moins, et constitue généralement un événement très éprouvant pour les personnes concernées.

En cas de RDNP sévère ou de suspicion de néovascularisations qui ne sont toutefois pas

visibles à l'examen du fond d'œil, une angiographie en fluorescence doit être réalisée. Lors de cet examen, de la fluorescéine, un colorant fluorescent, est injectée par voie intraveineuse dans la circulation et des photographies du fond d'œil sont prises avec un filtre spécial à partir du moment de l'injection, ce qui permet d'évaluer l'évolution de la circulation rétinienne dans le temps ainsi que l'état des vaisseaux. Sur la base des lésions microangiopathiques, il est possible de bien reconnaître et quantifier les altérations vasculaires typiques (micro-anévrysmes et anomalies microvasculaires intra-rétiniennes [AMIR]). Il est également possible de visualiser les zones de la rétine qui ne sont pas correctement perfusées [21]. Les néovascularisations qui présentent une fuite prononcée en raison de l'immaturité de l'endothélium sont également très bien visibles (fig. 2). Les effets indésirables de la fluorescéine administrée sont rares. Il s'agit le plus souvent de symptômes non spécifiques tels que des nausées et des malaises. Des effets indésirables plus sévères surviennent dans environ un cas sur 200 000 [22], mais une angiographie en fluorescence ne devrait pas être exclue pour autant. L'œdème maculaire diabétique peut être diagnostiqué par examen du fond d'œil, mais depuis l'introduction de la tomographie en cohérence optique (OCT), le diagnostic est généralement posé par cette méthode. L'OCT est une méthode non invasive de visualisation à haute résolution des couches tissulaires rétinienne. Elle permet de très bien visualiser et quantifier les accumulations de liquide intra- ou sous-rétiniennes, signes d'un œdème maculaire diabétique (fig. 3), ce qui est également utilisé dans la gestion du traitement [23]. Ces dernières années, l'angiographie par tomographie en cohérence optique (OCTA) a été développée, permettant de visualiser les vaisseaux rétinien sans l'aide de produit de contraste (fig. 4). Toutefois, comme cette méthode permet uniquement de visualiser le flux sanguin dans les vaisseaux mais ne permet pas de détecter les fuites vasculaires, elle n'est pas (encore) adaptée à la mise en évidence de néovascularisations [24].

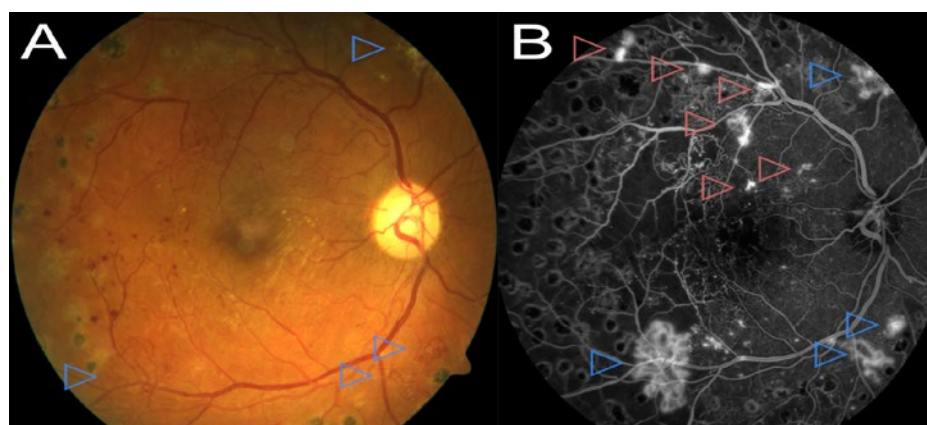


Figure 2: Photographie du fond d'œil et angiographie en fluorescence du même fond d'œil: photographie du fond d'œil; les flèches bleues indiquent les néovascularisations clairement visibles à l'examen du fond d'œil (A). Angiographie en fluorescence; les flèches bleues indiquent les mêmes néovascularisations que dans A, les flèches rouges indiquent des néovascularisations supplémentaires qui ne peuvent être clairement identifiées qu'à l'angiographie (B).

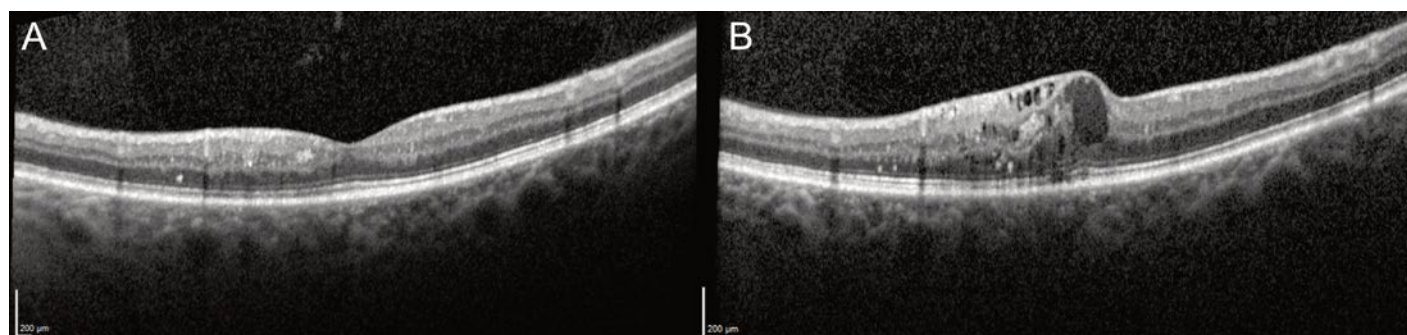


Figure 3: Imagerie OCT de la macula: rétine sèche (A) et œdème maculaire diabétique (B). OCT: tomographie en cohérence optique.

Examens de dépistage et de contrôle

Aux stades précoces de la RDNP, les patientes et patients ne présentent souvent aucun symptôme. Des examens de dépistage réguliers sont donc d'autant plus importants. Il faut expliquer aux patientes et patients qu'ils peuvent déjà souffrir de la maladie même s'ils n'ont pas de baisse d'acuité visuelle pour le moment, et qu'ils doivent absolument se soumettre aux contrôles. Pour les patientes et patients atteints de diabète de type 1, il est suffisant de planifier le premier examen de contrôle du fond d'œil cinq ans après le diagnostic du diabète [6, 25]. En cas de diabète de type 2, le premier examen oculaire doit être effectué immédiatement après le diagnostic du diabète, car il est possible que le diabète soit déjà présent depuis longtemps sans avoir été diagnostiqué. Ensuite, des contrôles annuels sont généralement effectués pour tous les types de diabète. Selon les résultats de l'examen ophtalmologique de suivi, il faut éventuellement prévoir des intervalles de contrôle plus rapprochés [26, 27].

En cas de diabète gestationnel, il n'est pas nécessaire de réaliser un contrôle concernant la rétinopathie pendant la grossesse, mais un examen de contrôle est conseillé dans le post-partum [28]. Chez les femmes diabétiques qui souhaitent une grossesse ou qui débute une grossesse, un contrôle devrait être effectué avant le début de la grossesse ou au cours du premier trimestre, car les modifications physiologiques pendant la grossesse peuvent à elles seules aggraver une éventuelle RD préexistante [29]. Le

tableau 2 fournit un aperçu des recommandations de dépistage en cas de diabète sucré.

Traitement

Aux stades précoces de la RDNP, le meilleur traitement consiste à optimiser le contrôle de la glycémie et de la pression artérielle [30–32]. Le taux d'HbA1c doit être maintenu aussi bas que possible, sans pour autant mettre au demeurant la santé en danger [31]. Un bon contrôle de la pression artérielle est essentiel, car une hypertension (ou plus précisément une valeur systolique durablement élevée) peut entraîner une progression de la RD [33]. L'optimisation des taux de lipides sanguins est également importante et nécessite une étroite collaboration interdisciplinaire [34]. Une bonne communication entre les parties impliquées dans le traitement est primordiale; les modifications du mode de vie devraient également être discutées avec la patiente ou le patient. Suite à un contrôle optimisé de la glycémie, il est possible de constater une amélioration des résultats de l'examen du fond d'œil aux stades précoces. Dans ce cas, les contrôles ophtalmologiques devraient néanmoins se poursuivre chaque année.

Aux stades avancés de la RDNP sévère et de la RDP, qui sont associés à davantage de complications, de grandes parties de la rétine sont déjà ischémiques et sécrètent du VEGF. Il en résulte davantage d'œdèmes rétinien, classiquement dans la macula, ou de néovascularisations au niveau de la papille ou de la périphérie centrale de la rétine. En cas de RDP, le traitement

consiste en une destruction ciblée des zones rétinien ischémiques au moyen d'un laser (généralement un laser à solide à double fréquence d'une longueur d'onde de 532 nm), appelée photocoagulation panrétinienne au laser. Il est ainsi possible de réduire significativement la quantité de VEGF libéré et de faire régresser les néovascularisations déjà présentes. L'incidence d'une forte baisse de l'acuité visuelle due à une hémorragie intravitréenne ou à un décollement rétinien tractif peut ainsi être abaissée de manière significative [35]. Ce procédé est utilisé depuis 1949 [36]. Une complication de ce traitement peut être une limitation du champ visuel périphérique.

En cas d'œdème maculaire diabétique, un traitement laser focal des micro-anévrysmes peut être effectué pour réduire l'œdème et stabiliser l'acuité visuelle. Le risque de baisse modérée de l'acuité visuelle s'en trouve réduit d'environ 50% [37]. Cependant, en raison de la proximité anatomique de la fovéa, ce traitement comporte certains risques. Si le laser est appliqué trop près de la fovéa ou en son centre, il peut en résulter des scotomes centraux gênants. Au cours des dix dernières années, le traitement a radicalement changé avec l'avènement des médicaments anti-VEGF, qui constituent aujourd'hui le traitement de choix de l'œdème maculaire diabétique. Le traitement anti-VEGF entraîne généralement une amélioration de l'acuité visuelle [38, 39]. Une étude (RIDE) a montré qu'après 24 mois, la vision «lettres» de base s'était améliorée de ≥ 15 chez 46% des volontaires traités par ranibizumab

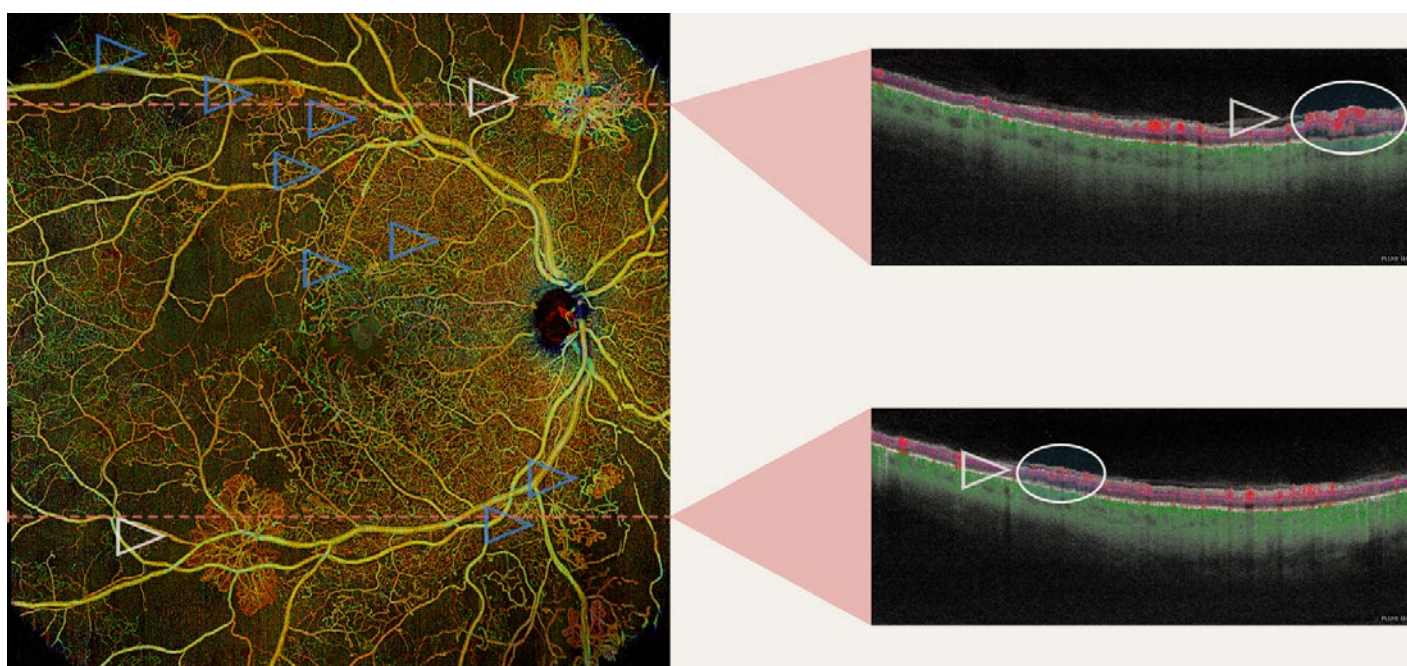


Figure 4: OCTA relative à la figure 2. Les mêmes néovascularisations ont été marquées par des flèches. Les flèches blanches indiquent deux néovascularisations visibles sur l'imagerie en coupe (B-scan, moitié droite de l'image; coupe représentée par une ligne rouge en pointillés). Les points rouges représentent un signal de flux, le signal de flux prérétinien des néovascularisations a été entouré en blanc. OCTA: angiographie par tomographie en cohérence optique.

contre 12% des personnes atteintes traitées par placebo [16].

Les substances anti-VEGF sont des molécules qui se lient au VEGF libéré et le rendent ainsi non fonctionnel. En Suisse, on utilise principalement l'aflibercept (EYLA®) et le ranibizumab (Lucentis®), qui sont autorisés pour les injections intravitréennes. Tous deux figurent également sur la liste des spécialités. Pour le traitement bilatéral de l'œdème maculaire diabétique, une garantie de prise en charge des coûts doit être obtenue. Le médicament anticancéreux bévacicumab (Avastin®) n'est pas autorisé pour l'utilisation intravitréenne en cas de dégénérescence maculaire et peut uniquement être utilisé en «off-label». Tous les médicaments anti-VEGF doivent donc être injectés directement dans l'œil. Le traitement doit être répété à intervalles réguliers, souvent pendant de nombreuses années. Une complication grave mais rare (incidence de 0,05%) de ce traitement est l'endophtalmie, une infection bactérienne du corps vitré. L'injection doit par conséquent être réalisée dans un environnement aussi stérile que possible [40]. Un stéroïde intravitréen peut être administré en cas d'absence de réponse aux médicaments anti-VEGF ou en tant que traitement de première ligne. En Suisse, OZURDEX® (dexaméthasone) est disponible à cet effet. Ce médicament figure dans la liste des spécialités pour l'injection intravitréenne en cas d'œdème maculaire diabétique. L'étude MOZART a démontré une réduction significative de l'épaisseur de la rétine centrale et une amélioration de l'acuité visuelle de $\geq 15\%$ chez 27% des patientes et patients traités par OZURDEX® pendant six mois [41]. Les stéroïdes intravitréens présentent un profil d'effets indésirables oculaires plus élevé (glaucome et cataracte induits par les stéroïdes) par rapport aux autres voies d'administration. En raison de la possibilité d'une augmentation de la pression intraoculaire induite par les stéroïdes, des contrôles réguliers de la pression doivent être effectués; si nécessaire, la pression intraoculaire doit être abaissée par voie médicamenteuse ou, dans certains cas, par voie chirurgicale [42].

Si une hémorragie dense du corps vitré se produit dans le cadre de la RD et ne s'améliore pas spontanément après exclusion d'une déchirure de la rétine au moyen de l'échographie, une vitrectomie doit être envisagée. L'intervention consiste à retirer chirurgicalement le corps vitré qui remplit le globe oculaire, y compris le sang. Ensuite, un traitement à l'endolaser au sens d'une photocoagulation pan-rétinienne peut être effectué lors de la même intervention. L'œil est ensuite tonifié à l'air. En présence d'un décollement de la rétine dû à une RDP touchant le centre, une vitrectomie

L'essentiel pour la pratique

- Les stades précoces de la rétinopathie diabétique non proliférante sont généralement asymptomatiques. Ils sont donc souvent trop peu pris au sérieux. Des examens de dépistage et de contrôle réguliers ainsi que l'information des personnes diabétiques constituent l'élément de base pour éviter des complications tardives de grande ampleur.
- La principale mesure thérapeutique reste le contrôle optimal de la glycémie, adapté à chaque patiente et patient, suivi de près par la minimisation des autres facteurs de risque cardiovasculaire.
- Si la maladie progresse malgré tout, il est le plus souvent encore possible de la freiner et de la maîtriser grâce à une coagulation précoce au laser et à des injections d'anti-VEGF. Dans ce cas, il convient de procéder rapidement à une évaluation et à un suivi ophtalmologiques.
- Les complications graves de la rétinopathie diabétique, telles que la cécité et l'invalidité, peuvent la plupart du temps être évitées grâce aux progrès réalisés dans le dépistage précoce et le traitement.

est également indiquée. En raison de la composante tractive, il est alors le plus souvent nécessaire de remplir l'œil d'huile de silicone. Celle-ci peut à nouveau être retirée en fonction de l'ampleur des tractions et du potentiel visuel (et selon que l'huile est tolérée ou non au fil du temps) [43].

Correspondance

Dr. med. Joel Lincke
Universitätsklinik für Augenheilkunde
Inselspital
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
joel.lincke[at]insel.ch



Dr. med. Joel Lincke
Universitätsklinik für Augenheilkunde
Inselspital

Disclosure Statement

MZ a déclaré avoir reçu des honoraires de consultant de Bayer et Novartis, ainsi que des honoraires pour des conférences de Bayer, Novartis et Roche. Par ailleurs, il a été responsable de la surveillance de la sécurité des données chez Bayer, Novartis et Roche et a occupé un poste de direction/de fiduciaire au sein de la «European Society of Retina Specialists» (EURETINA). MZ a également déclaré détenir des actions ou des titres de Novartis. Il a en outre bénéficié d'équipements, de matériels, de médicaments, d'écrits médicaux, de cadeaux ou d'autres services de la part de Heidelberg Engineering. JL et ML ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références recommandées

- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, I Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2020;127:P66–P145.
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237:185–222.



Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09148>.