

233 - RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE (RD)

Ce qu'il faut savoir

1. Connaître la prévalence de la rétinopathie diabétique en fonction du type et de l'ancienneté du diabète.
2. Comprendre la physiopathologie succincte de la rétinopathie diabétique.
3. Énumérer les complications oculaires du diabète.
4. Connaître les signes de la rétinopathie diabétique et ses principaux stades de gravité
5. Comprendre les principes du traitement.
6. Connaître les principes du dépistage de la RD et savoir le rythme de surveillance selon la gravité de la rétinopathie.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

De grandes études épidémiologiques ont permis de mieux cerner la prévalence des complications rétinopatiques de la rétinopathie diabétique (RD).

On estime qu'environ 40% des diabétiques sont porteurs d'une rétinopathie, soit plus d'un million de patients en France.

La rétinopathie diabétique est aussi fréquente au cours du diabète de type 1 qu'au cours du diabète de type 2 :

- dans le diabète de type 1, la RD ne survient en général pas avant 7 ans d'évolution; après 20 ans d'évolution, 90 à 95 % des diabétiques de type 1 ont une RD, dont 40% une RD proliférante.

- dans le diabète de type 2, 20 % des diabétiques de type 2 ont une RD dès la découverte de leur dia-

bète. Le risque à long terme des diabétiques de type 2 est moins celui d'une rétinopathie proliférante (20% des patients) que celui d'un œdème maculaire (60% des patients).

II. PHYSIOPATHOGÉNIE

- La rétinopathie diabétique est une **conséquence de l'hyperglycémie chronique**. Les **premières lésions histologiques** de la rétinopathie diabétique sont l'**épaississement de la membrane basale**, la **perte des péricytes** puis la **perte des cellules endothéliales** des capillaires rétinopatiques aboutissant à leur obstruction. A proximité des petits territoires de non-perfusion capillaire ainsi créés, des **microanévrismes** se développent sur les capillaires de voisinage.

- De nombreux **mécanismes** ont été invoqués pour expliquer comment l'hyperglycémie peut en-

traîner ces lésions capillaires : activation de la *voie de l'aldose-réductase* conduisant à l'accumulation intracellulaire de sorbitol, *glycation des protéines* entraînant un épaississement des membranes basales, *modifications du flux sanguin rétinien*, *hypoxie relative* entraînant la sécrétion locale de facteurs de croissance angiogéniques tel que le VEGF.

• Dilatation et occlusion des capillaires rétiens sont les **premières lésions cliniquement décelables** de la rétinopathie diabétique, aboutissant à deux phénomènes intriqués : hyper-perméabilité capillaire menant à l'*œdème rétinien*, et parallèlement occlusion capillaire menant à l'*ischémie rétinienne*. Les phénomènes occlusifs et œdémateux évoluent de façon concomitante, les phénomènes œdémateux prédominant dans la région centrale de la rétine, la

macula, et les phénomènes occlusifs affectant surtout la rétine périphérique.

• **Au niveau de la macula**, l'accumulation de liquide dans le compartiment extra-cellulaire de la rétine habituellement virtuel aboutit à la constitution d'un *œdème maculaire*. Les *exsudats profonds* (ou «exsudats secs») sont secondaires à la précipitation de lipoprotéines plasmatiques dans l'épaisseur de la rétine.

• **L'occlusion étendue des capillaires rétiens** crée une *ischémie rétinienne*. Lorsque celle-ci est étendue se produit une prolifération réactionnelle de néovaisseaux par production de *facteurs de croissance*, dont le VEGF : c'est la *rétinopathie diabétique proliférante*. Des complications peuvent alors survenir :

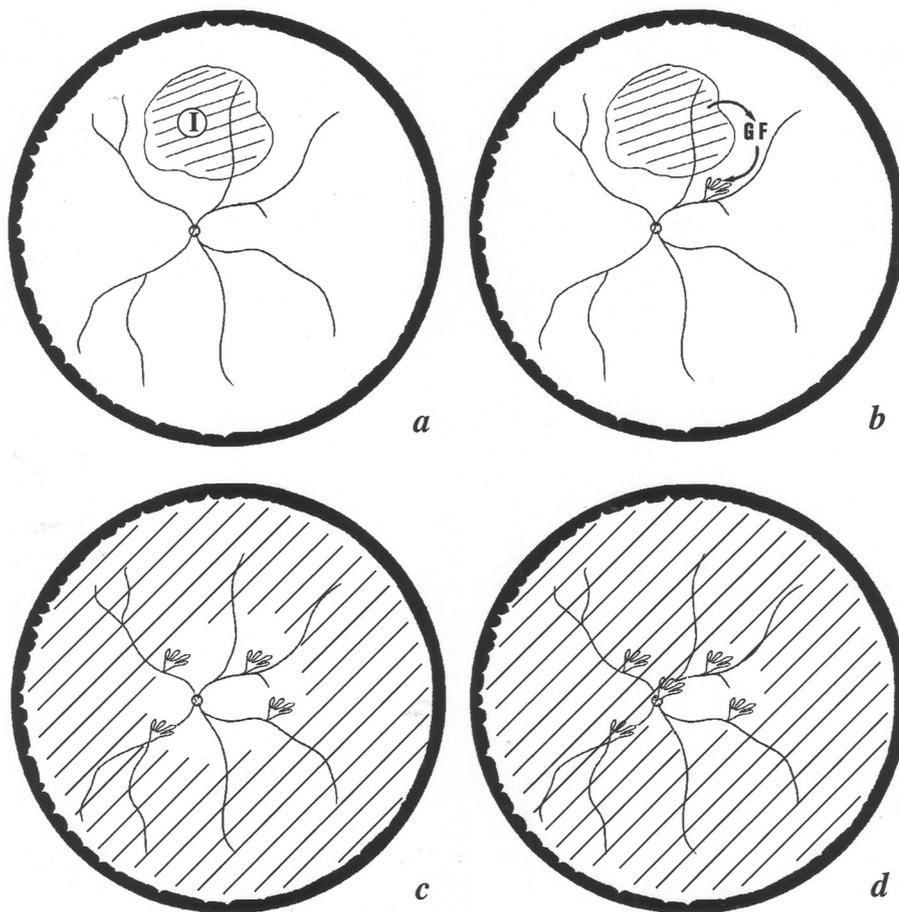


Fig.1 - Des territoires d'ischémie rétinienne étendus (I) peuvent, par la sécrétion présumée d'un facteur de croissance (growth factor = GF), provoquer une prolifération néovasculaire qui va se développer en avant du plan rétinien (b). Ces néovaisseaux peuvent être isolés, mais les territoires d'ischémie rétinienne étant la plupart du temps extensifs, ces néovaisseaux ont tendance à être multiples (c) ; à un degré de plus, lors d'une ischémie rétinienne très étendue, ils se développent en avant de la papille (d).

- *hémorragie intra-vitréenne* par saignement des néovaisseaux pré-rétiniens ou pré-papillaires,
- *décollement de la rétine* dû à la traction exercée sur la rétine par du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux (prolifération fibro-vasculaire) : on parle de *décollement de rétine par traction*.
- voire une prolifération de néovaisseaux sur l'iris (*néovascularisation irienne*) et dans l'angle irido-cornéen, pouvant provoquer comme au cours des occlusions de la veine centrale de la rétine un *glaucome néovasculaire par blocage de l'écoulement de l'humeur aqueuse*.

III. DIAGNOSTIC

1/ Circonstances de découverte

- La rétinopathie diabétique (RD) peut être révélée par une *baisse d'acuité visuelle*. Celle-ci est en général tardive et ne survient qu'après une longue période d'évolution silencieuse de la rétinopathie diabétique.
- La rétinopathie diabétique doit être dépistée par l'*examen ophtalmologique systématique* réalisé lors de la découverte du diabète *ou lors de la surveillance ophtalmologique annuelle* de tout diabétique .

2/ Examen clinique

L'interrogatoire précise l'ancienneté du diabète, le *contrôle de la glycémie et de la tension artérielle*, et d'éventuels signes fonctionnels oculaires.

L'examen ophtalmologique comprend un examen ophtalmologique standard (acuité visuelle de loin et de près, examen du segment antérieur, mesure du tonus oculaire), et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire.

3/ Les signes cliniques de RD (examen du fond d'œil)

- les *microanévrismes rétiniens* sont les premiers signes ophtalmoscopiques de la RD. Ils apparaissent sous forme de points rouges de petite taille .
- les *hémorragies rétiniennes punctiformes* ont un aspect analogue, et sont parfois difficiles à distinguer des microanévrismes.
- les *nodules cotonneux* sont des lésions blanches, superficielles et de petite taille. Ils correspondent à l'accumulation de matériel axoplasmique dans les fibres optiques. Ils traduisent une occlusion des artérioles pré-capillaires rétiniennes.

- *d'autres signes, évocateurs d'ischémie rétinienne sévère*, sont recherchés , notamment des *hémorragies intra-rétiniennes* plus volumineuses, «en tache», identiques à celles que l'on observe dans les occlusions veineuses rétiniennes de forme ischémique.

- *au niveau de la macula*, l'examen clinique recherche un épaississement rétinien témoin d'un œdème maculaire :

◇ soit diffus : «*œdème maculaire diffus*», qui lorsqu'il est important, prend un aspect d'*œdème maculaire cystoïde (OMC)*,

◇ soit focal : œdème maculaire localisé, le plus souvent entouré d'*exsudats profonds* qui sont des accumulations de lipoprotéines dans l'épaisseur de la rétine; ils apparaissent sous forme de dépôts jaunes, et sont habituellement disposés en couronne (*exsudats circinés*). Quand les exsudats profonds menacent la fovéola et donc l'acuité visuelle, on parle de «*maculopathie exsudative*».

- les **néovaisseaux pré-rétiniens et pré-papillaires** témoignent d'une rétinopathie diabétique proliférante. Ils apparaissent sous forme d'un lacis vasculaire à la surface de la rétine ou de la papille.

4/ Examens complémentaires

- *Angiographie fluorescéinique* : L'angiographie en fluorescence n'est pas indispensable au diagnostic, et sert essentiellement à aider au traitement par photocoagulation des œdèmes maculaires. Elle est cependant couramment pratiquée en France, car elle permet d'obtenir une documentation précise des lésions.

L'angiographie à la fluorescéine consiste, après injection de fluorescéine dans une veine du pli du coude, à observer et photographier grâce à des filtres appropriés le passage du colorant dans l'arbre vasculaire rétinien. La séquence angiographique permet d'apprécier la perfusion capillaire et donc l'étendue de l'ischémie rétinienne, et permet de déceler une hyperperméabilité capillaire.

- *Échographie en mode B* : elle permet principalement, en cas d'hémorragie du vitré massive empêchant l'examen du fond d'œil, de dépister un éventuel décollement de rétine par traction sous-jacent.

- *Tomographie en cohérence optique (Optical Coherence Tomography ou OCT* ; VOIR LE CHAPITRE SÉMILOGIE OCULAIRE): il est de plus en plus utilisé pour quantifier l'œdème maculaire et apprécier son évolution spontanée ou après traitement.

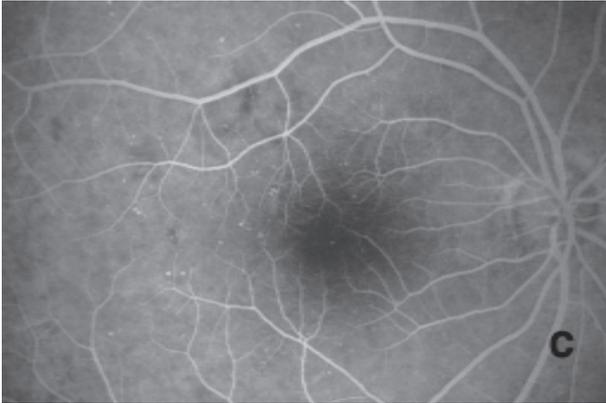
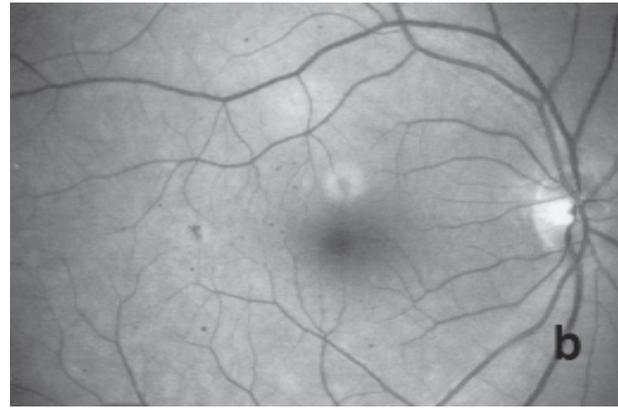


Fig.2 - Rétinopathie diabétique minimale : présence de microanévrismes au pôle postérieur :
 - a : à l'examen du fond d'œil, les microanévrismes apparaissent comme de petites lésions punctiformes, rouges, à la limite de la visibilité ;
 - b et c : angiographie du fond d'œil : les microanévrismes apparaissent comme des lésions punctiformes noires sur le cliché avant injection (b) ; sur le cliché après injection de fluorescéine (c), ils apparaissent comme des lésions punctiformes blanches, car ils se remplissent de fluorescéine.

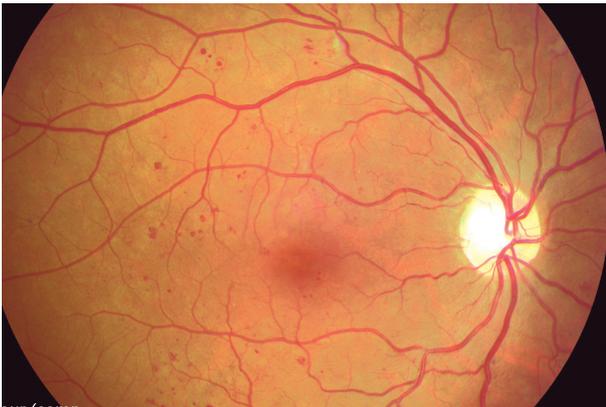


Fig.3 - Rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) modérée : présence de microanévrismes et d'hémorragies de petite taille en nombre modéré, ainsi que de rares nodules cotonneux.

5 / Classification de la rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférante minimale puis modérée, et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers le stade de rétinopathie diabétique proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine et/ou sur la papille.

L'œdème maculaire est associé aux rétinopathies diabétiques non proliférantes ou proliférantes.

a) les stades de la rétinopathie diabétique :

- pas de rétinopathie diabétique
- rétinopathie diabétique non proliférante
 - ◊ RD non proliférante *minime* (microanévrismes isolés).

◊ RD non proliférante *modérée* (microanévrismes, hémorragies rétinienne punctiformes, nodules cotonneux, exsudats profonds)

◊ RD non proliférante *sévère* (ou *RD préproliférante = RDPP*), définie par l'association aux signes précédents de signes ophtalmoscopiques évocateurs d'ischémie rétinienne sévère, notamment hémorragies intra-rétiniennes étendues en tache. C'est un

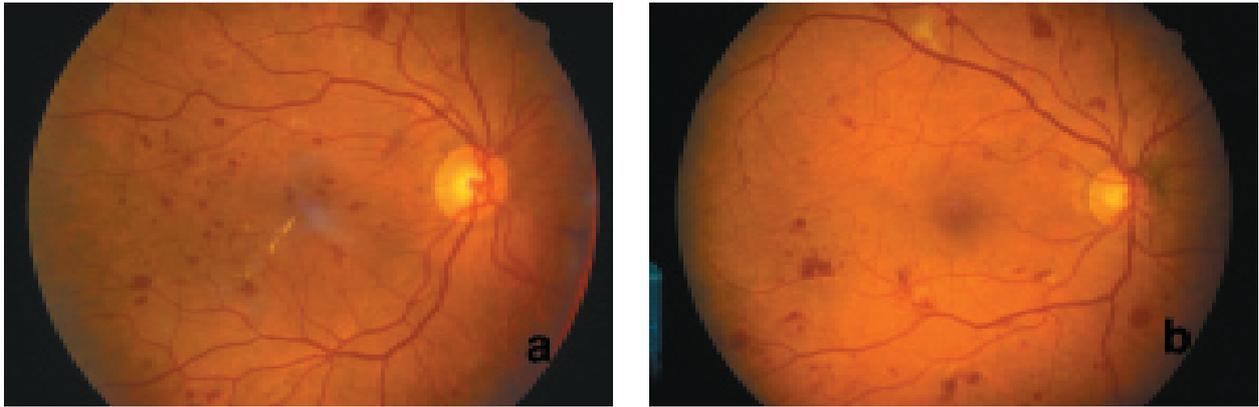
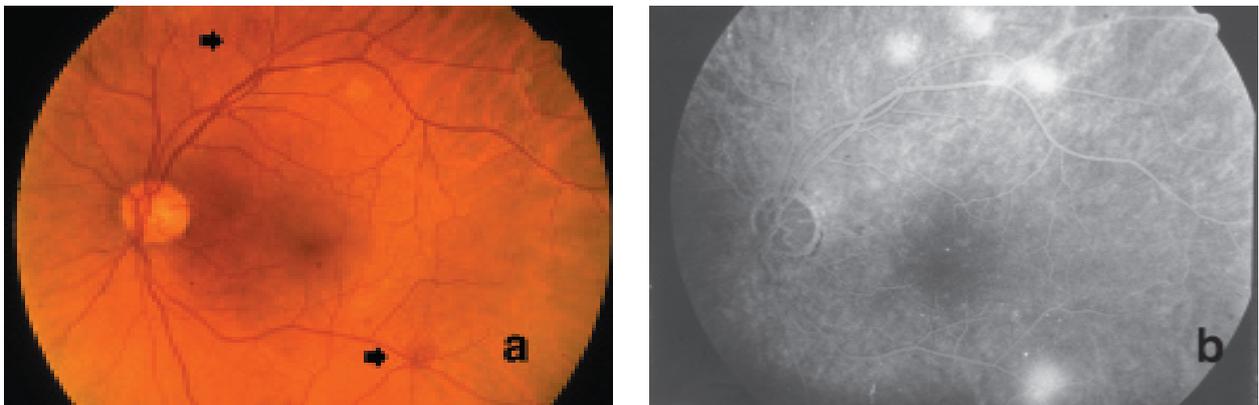


Fig.4 - Rétinopathie diabétique non proliférante sévère = rétinopathie diabétique préproliférante (RDPP): présence (outre quelques exsudats secs sur le cliché a et de rares nodules cotonneux sur le cliché b), d'hémorragies profondes, en tache, plus volumineuses que les hémorragies de la figure 3.



*Fig.5 - Rétinopathie diabétique proliférante (RDP) : néovaisseaux pré-rétiniens :
- a) à l'examen du fond d'œil, les néovaisseaux apparaissent comme un fin chevelu à la surface de la rétine (→).
- b) ils sont bien visibles sur l'angiographie fluorescéinique, car ils se remplissent de colorant, et leurs parois étant anormalement perméables, ils laissent diffuser la fluorescéine.*

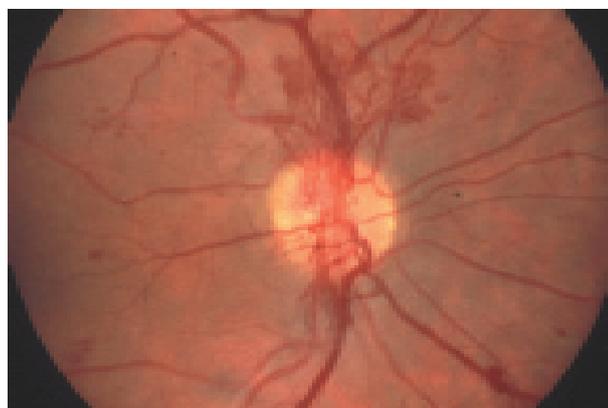


Fig.6 - Rétinopathie diabétique proliférante (RDP) : néovaisseaux prépapillaires.

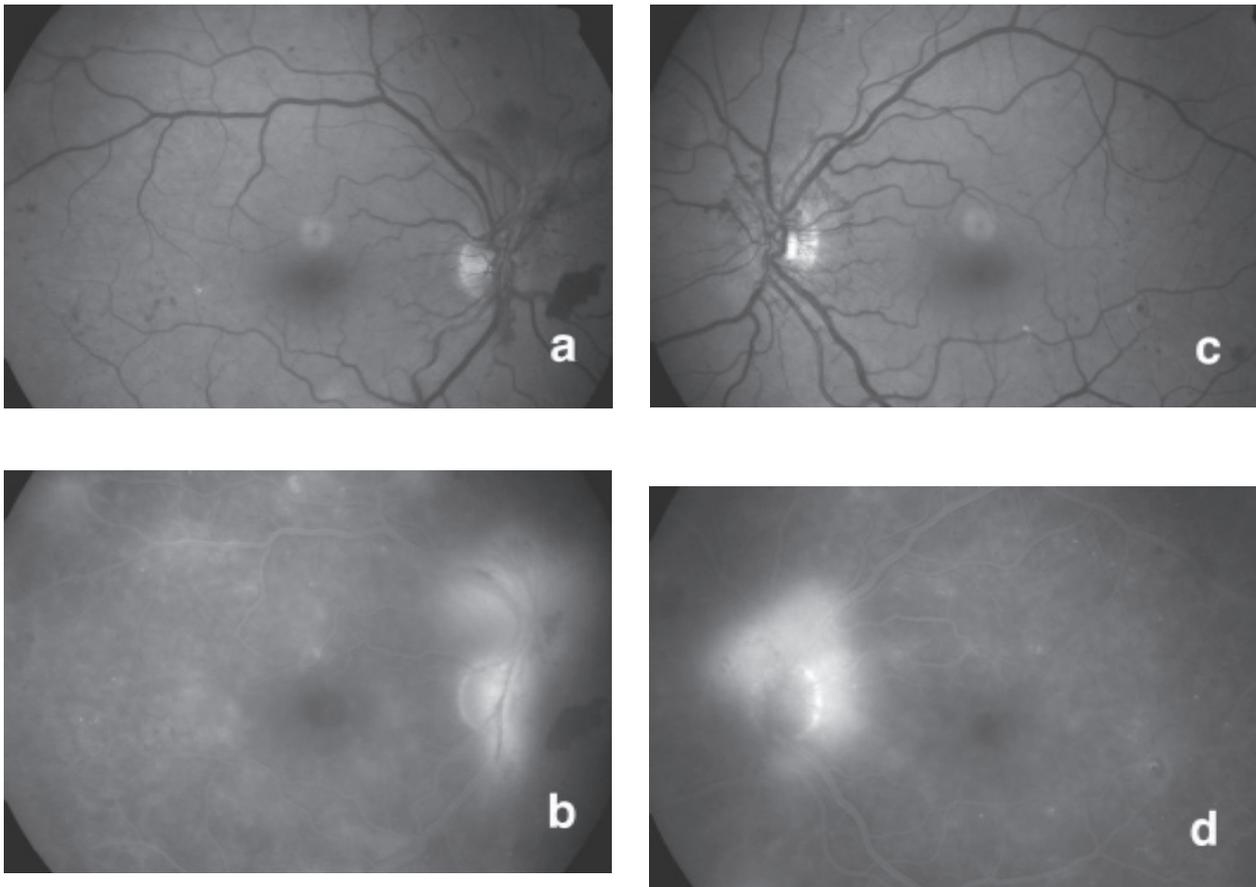


Fig.7 - Angiographie fluorescéinique de néovaisseaux prépapillaires bilatéraux :

- a et c : clichés avant injection,

- b et d : clichés tardifs après injection, montrant une importante diffusion de la fluorescéine au niveau des néovaisseaux.

stade de haut risque d'évolution vers la néovascularisation, notamment dans certaines circonstances cliniques (cf. IV. Evolution)

- *rétinopathie diabétique proliférante (RDP) :*

- ◊ RDP *non compliquée* : présence de néovaisseaux pré-rétiniens et/ou prépapillaires

- ◊ RDP *compliquée* (voir «Physiopathogénie») :

- hémorragie du vitré,
- décollement de rétine par traction,
- glaucome néovasculaire.

b) maculopathies diabétiques :

- *œdème maculaire diffus* : œdème maculaire non cystoïde ou cystoïde

- *œdème maculaire focal* ou « maculopathie exsudative » (exsudats maculaires profonds menaçant la fovéola)

- *maculopathie ischémique*

IV. ÉVOLUTION

L'évolution de la rétinopathie diabétique est habituellement lente, et se fait progressivement tout au long de la vie du diabétique.

La baisse visuelle liée à l'œdème maculaire est progressive, mais peut à la longue entraîner une cécité.

Une hémorragie intra-vitréenne par saignement des néovaisseaux, un décollement de rétine ou un glaucome néovasculaire entraînent une perte brutale et quasi-complète de la vision.

Il existe des périodes de la vie du diabétique pendant lesquelles le risque d'une évolution rapide de la rétinopathie rend nécessaire une surveillance ophtalmologique renforcée :

- **La puberté et l'adolescence** : chez les enfants diabétiques, la prévalence de la rétinopathie diabétique est faible, et il n'y a notamment pas de

CLASSIFICATION DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

LES STADES DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

Rétinopathie non proliférante minime

- microanévrismes

Rétinopathie non proliférante modérée

- microanévrismes
- exsudats secs
- nodules cotonneux (« nodules dysoriques »)
- hémorragies rétinienne punctiformes

Rétinopathie non proliférante sévère (rétinopathie préproliférante)

- association aux signes précédents de signes d'ischémie rétinienne, notamment :
- hémorragies intrarétiniennes étendues; volumineuses, en tache

Rétinopathie proliférante non compliquée

- néovaisseaux pré-rétiniens
- néovaisseaux prépapillaires

Rétinopathie diabétique proliférante compliquée

- hémorragie du vitré
- décollement de rétine par traction
- glaucome néovasculaire

MACULOPATHIES DIABÉTIQUES

Œdème maculaire diffus, non cystoïde ou cystoïde

Œdème maculaire focal

Maculopathie ischémique

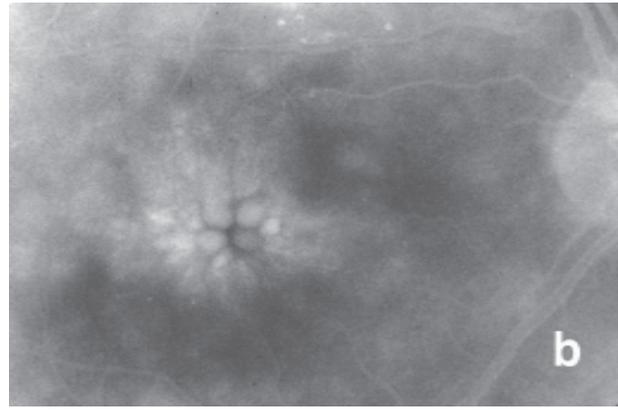
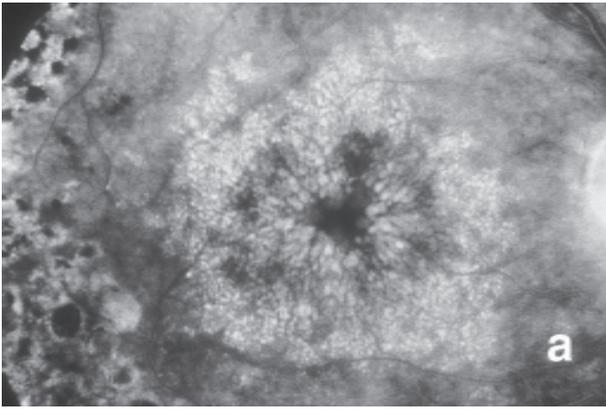


Fig.8 - Œdème maculaire diffus = œdème rétinien étendu à toute la surface de la macula, s'imprégnant de fluorescéine. Sur ces deux clichés, l'œdème apparaît sous la forme d'une multitude de logettes, d'aspect kystique, aspect caractéristique de l'œdème maculaire diffus cystoïde.

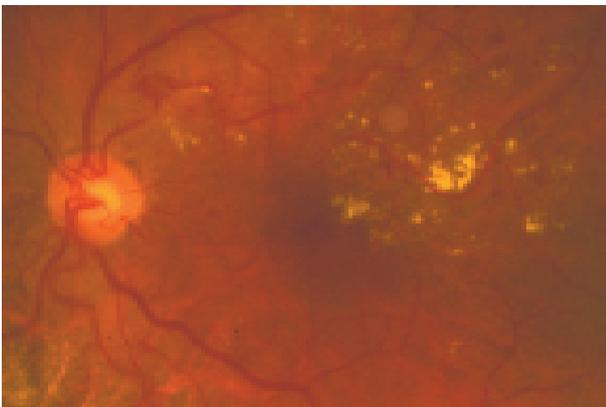


Fig.9 - Maculopathie exsudative : exsudats profonds («exsudats secs») en temporal supérieur de la macula, menaçant la fovéola.

Fig.10 - Hémorragie intravitréenne ; la rétine est masquée par l'hémorragie intravitréenne, et on ne perçoit plus que la papille et quelques cicatrices de laser dans le secteur temporal (bord gauche du cliché).

Causes de baisse d'acuité visuelle sévères dues à la rétinopathie diabétique:

- ◇ œdème maculaire, cystoïde ou non
- ◇ maculopathie ischémique
- ◇ placard d'exsudats profonds fovéolaires
- ◇ hémorragie intra-vitréenne
- ◇ décollement de rétine par traction
- ◇ glaucome néovasculaire

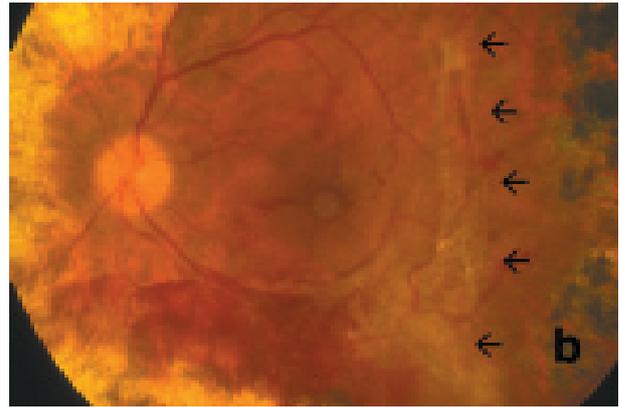
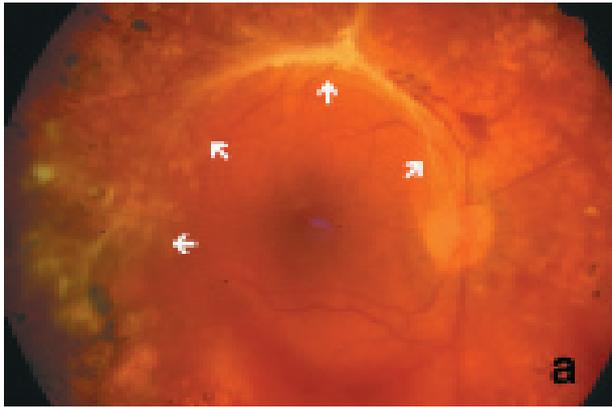


Fig.11 - Prolifération fibrovasculaire (flèches) ; celle-ci peut par sa contraction entraîner un décollement de rétine dit «par traction».



Fig.12 - Néovascularisation irienne : présence de néovaisseaux, normalement absents, sur la face antérieure de l'iris.

Fig.13 - Glaucome néovasculaire : pupille en semi-mydriase, diminution diffuse de transparence de la cornée par œdème cornéen dû à l'hypertonie oculaire.

rétinopathie proliférante avant la puberté. Par contre, une aggravation rapide peut se voir à l'occasion de celle-ci.

- **La grossesse** : il est nécessaire d'examiner le fond d'œil avant la grossesse ; en l'absence de rétinopathie diabétique en début de grossesse, une surveillance ophtalmologique trimestrielle puis en post-partum doit être réalisée. S'il existe une rétinopathie diabétique en début de grossesse, une surveillance mensuelle est nécessaire.

- **La normalisation rapide de la glycémie** par un traitement intensif (notamment *mise sous pompe à insuline*) est associé à un risque transitoire d'aggravation de la rétinopathie diabétique : il est de règle de faire pratiquer un examen ophtalmologique avant toute tentative de normalisation rapide de la glycémie.

- **Le traitement chirurgical d'une cataracte** peut entraîner une aggravation de la rétinopathie diabétique dans les semaines qui suivent l'intervention.

- **Une décompensation tensionnelle ou rénale** peut entraîner une aggravation de la rétinopathie diabétique.

V. TRAITEMENT DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

1. Traitement médical

- **Équilibre glycémique et tensionnel ++++** :

- ◊ l'effet bénéfique chez les diabétiques de type 1 d'une *bonne équilibration glycémique* sur l'incidence et la progression de la rétinopathie diabétique a été démontré par le DCCT (Diabetic Control and Complications Trial Research Group).

- ◊ l'effet bénéfique chez les diabétiques de type 2 d'un bon équilibre glycémique mais aussi du *contrôle de l'hypertension artérielle* est également démontré par l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

SURVEILLANCE DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

- ❖ En l'absence de rétinopathie diabétique, ou en cas de rétinopathie diabétique minimale, un examen ophtalmologique annuel est suffisant.
- ❖ En cas de rétinopathie diabétique plus grave, une surveillance ophtalmologique tous les 4 à 6 mois peut être nécessaire.
- ❖ Circonstances particulières justifiant une surveillance ophtalmologique rapprochée:
 - ◇ puberté et adolescence
 - ◇ grossesse
 - ◇ normalisation rapide de la glycémie
 - ◇ chirurgie de la cataracte
 - ◇ décompensation tensionnelle ou rénale

• *Traitements médicamenteux*

L'efficacité des antiagrégants plaquettaires est incertaine : leur utilisation, un temps proposée, n'est plus retenue.

2. Traitement de la rétinopathie diabétique proliférante

• *Photocoagulation au laser*

La photocoagulation panrétinienne (PPR) au laser est le traitement spécifique de la rétinopathie diabétique proliférante. Elle consiste en une coagulation étendue de toute la rétine périphérique : *elle n'agit pas directement sur les néovaisseaux mais indirectement par la destruction étendue des territoires d'ischémie rétinienne* : celle-ci permet d'obtenir la régression de la néovascularisation pré-rétinienne et/ou prépapillaire dans près de 90% des cas et de réduire considérablement le risque de cécité lié à la rétinopathie diabétique proliférante.

Elle est réalisée en ambulatoire sous anesthésie de contact, en plusieurs séances.

La PPR est indiquée :

a) dans tous les cas de rétinopathie diabétique proliférante. La rapidité de sa réalisation dépendra de la sévérité de la RDP : des néovaisseaux pré-rétiniens isolés et peu nombreux seront traités par des séances espacées d'une ou plusieurs semaines ; à l'autre extrême, l'existence d'une néovascularisation irienne est l'indication d'une PPR urgente, réalisée par des séances très rapprochées.

b) dans certains cas de RDNP sévère (RDPP), à titre préventif, chez des sujets à haut risque de passage en rétinopathie proliférante : principalement grossesse, normalisation rapide de la glycémie (notamment par mise sous pompe à insuline), chirurgie de la cataracte. La PPR prévient efficacement dans ces cas la survenue d'une néovascularisation.

• *Injections intravitréennes d'anti-VEGF*

Des injections intravitréennes d'anti-VEGF : bévécizumab (Avastin®), pégaptanib (Macugen®) ou ranibizumab (Lucentis®), comme dans la DMLA, peuvent par leur pouvoir anti-angiogénique avoir

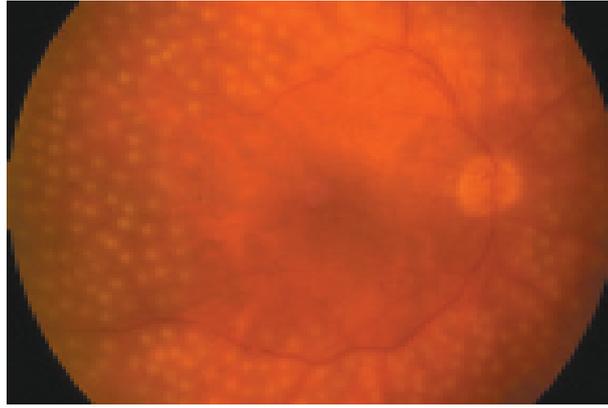


Fig.14 - Aspect d'impacts récents de photocoagulation panrétinienne (PPR)

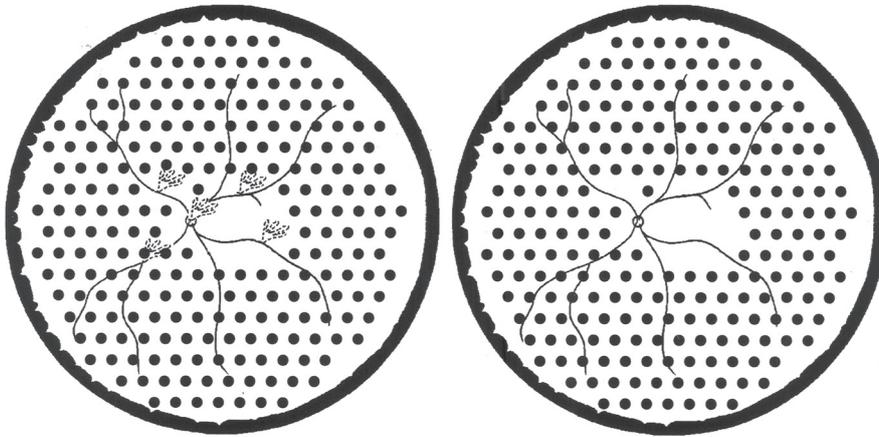


Fig.15 - La destruction extensive des zones d'ischémie par la photocoagulation pan-rétinienne (PPR), épargnant uniquement la papille et la macula, permet la régression des néovaisseaux pré-rétiniens et/ou prépapillaires.

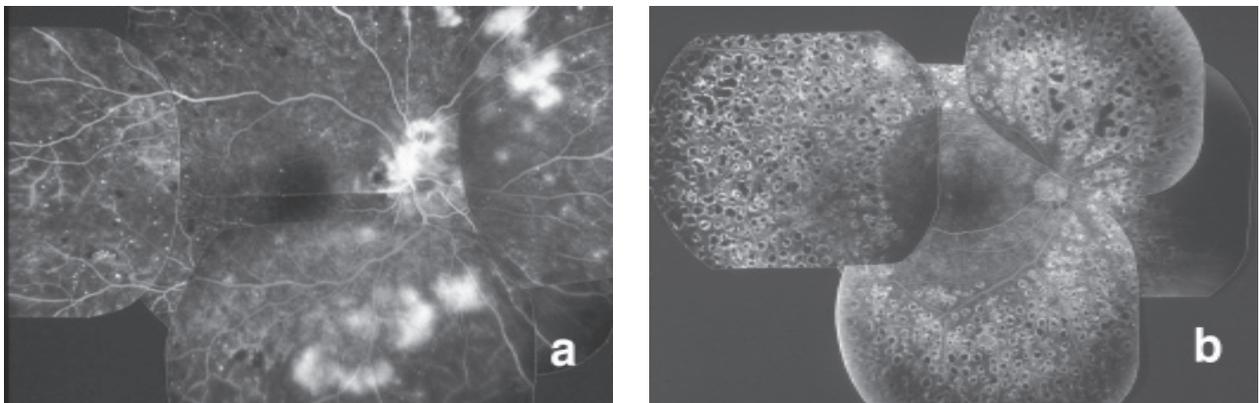


Fig.16 - Montages angiographiques : rétinopathie diabétique proliférante (néovaisseaux prépapillaires et pré-rétiniens) avant (a) et après (b) PPR : celle-ci a entraîné la régression quasi-complète des néovaisseaux.

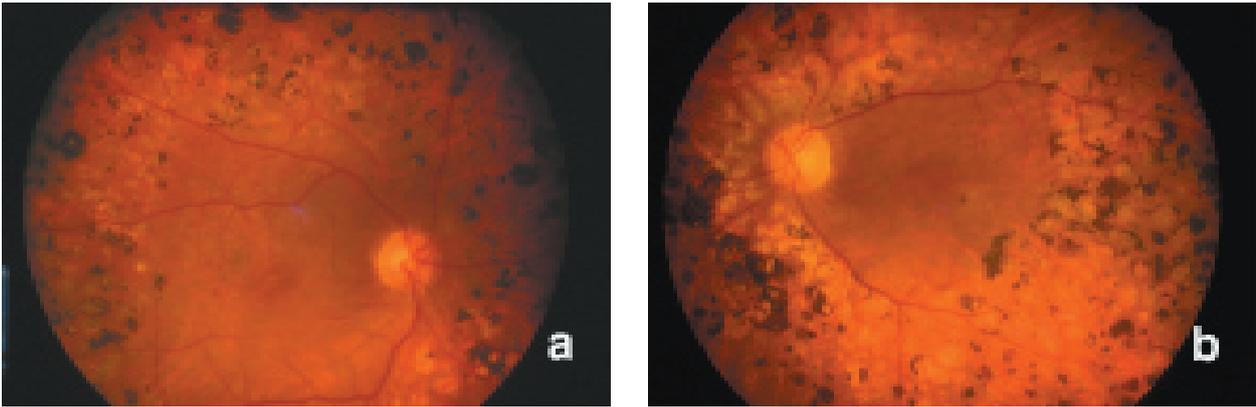


Fig.17 - Cicatrices de photocoagulation panrétinienne bilatérale



Fig.18 - Maculopathie exsudative avant (a) et après (b) photocoagulation focale : celle-ci a entraîné une nette régression des exsudats, en particulier la disparition des exsudats qui menaçaient la fovéola, donc l'acuité visuelle

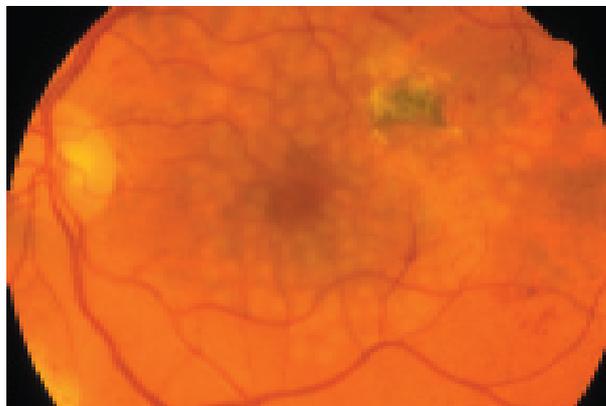


Fig.19 - Photocoagulation pour œdème maculaire diffus : photocoagulation étendue à toute la surface de la macula, sauf la fovéola.

un intérêt dans certaines indications de rétinopathie diabétique proliférante, notamment dans le traitement du glaucome néovasculaire ; il nécessitent cependant des autorisations spéciales, n'ayant pas d'AMM dans le traitement de la rétinopathie diabétique.

• **Traitement chirurgical (vitrectomie)**

Il est indiqué dans les cas de RDP compliquée d'hémorragie intra-vitréenne persistante ou de décollement de rétine tractionnel.

3. Traitement de l'œdème maculaire

• **Traitement par photocoagulation au laser de la maculopathie diabétique**

Le traitement par photocoagulation au laser de l'œdème maculaire est indiqué :

- soit, en cas d'œdème maculaire focal, lorsqu'existent des exsudats profonds atteignant ou

menaçant l'axe visuel («maculopathie exsudative»), afin de prévenir ou de limiter la baisse d'acuité visuelle.

- soit devant un œdème maculaire diffus s'il existe une baisse visuelle significative et prolongée.

• **En cas d'échec de la photocoagulation au laser peuvent être proposées :**

- des injections intravitréennes de triamcinolone (Kenacort®), mais ce traitement nécessite des injections répétées pour une durée indéterminée et peut se compliquer comme toute corticothérapie d'une cataracte ou d'un glaucome.

- des injections d'anti-VEGF, Avastin®, Macugen® ou Lucentis® qui semblent efficaces, le VEGF étant puissant facteur de la perméabilité capillaire, mais là encore, les anti-VEGF n'ont pas l'AMM dans cette indication.

LES POINTS FORTS

☞ La rétinopathie diabétique est une cause majeure de malvoyance et de cécité en France, et c'est la *première cause de cécité avant l'âge de 55 ans*. La prévalence de la rétinopathie diabétique augmente avec la durée du diabète et le niveau de l'hyperglycémie chronique.

☞ *L'équilibration stricte de la glycémie et de la tension artérielle*, associée à une surveillance annuelle du fond d'œil est le meilleur traitement préventif de la rétinopathie diabétique.

☞ *Le traitement par photocoagulation au laser*, dont les indications sont maintenant bien codifiées, permet d'empêcher les complications de la rétinopathie diabétique proliférante (*photocoagulation panrétinienne = PPR*) et de stabiliser la baisse visuelle liée à l'œdème maculaire (*photocoagulation maculaire*). Le traitement doit être débuté dès l'apparition d'une néovascularisation pré-rétinienne et chez certains sujets à risque à stade de RDNP sévère. Par contre, il n'y a jamais d'urgence à traiter par laser une maculopathie diabétique.

☞ La baisse visuelle est tardive, et peut être prévenue ; un *examen du fond d'œil précoce* dès la découverte du diabète, puis une *surveillance ophtalmologique régulière* tout au long de la vie du diabétique doivent permettre d'éviter l'évolution vers des complications graves de la rétinopathie diabétique.

