

# Atteintes oculaires du diabète : Comment je détecte, comment je traite, comment je communique ?

Dr Fanny Depasse

Dr Mercedes Heureux

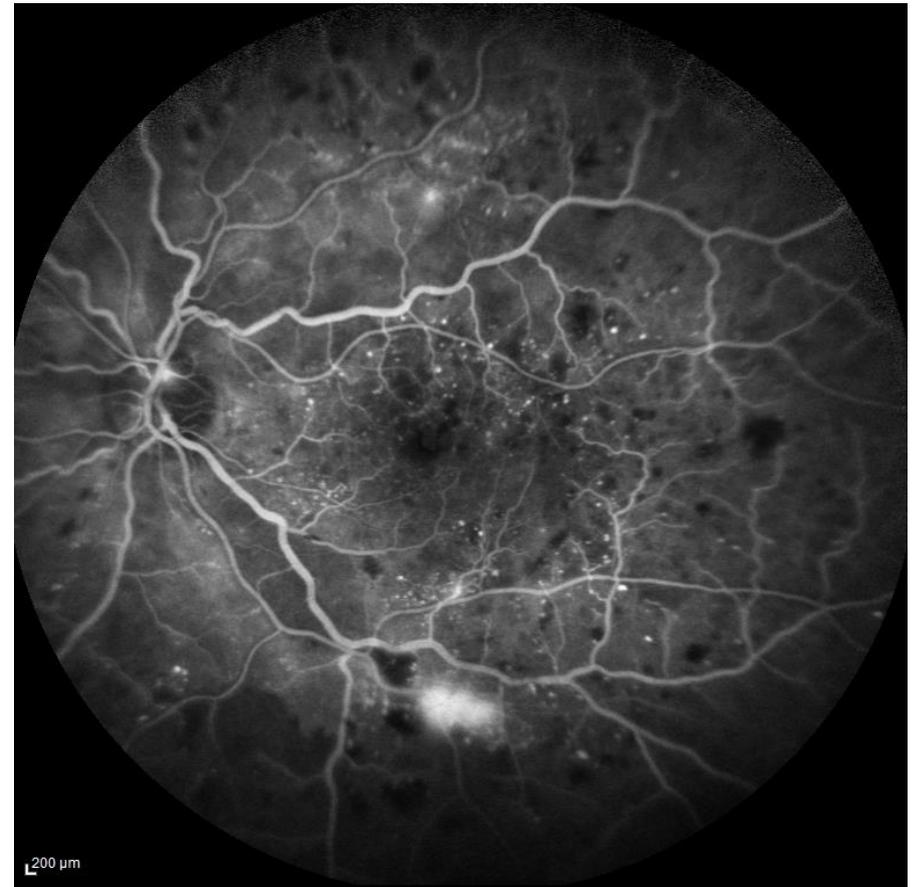
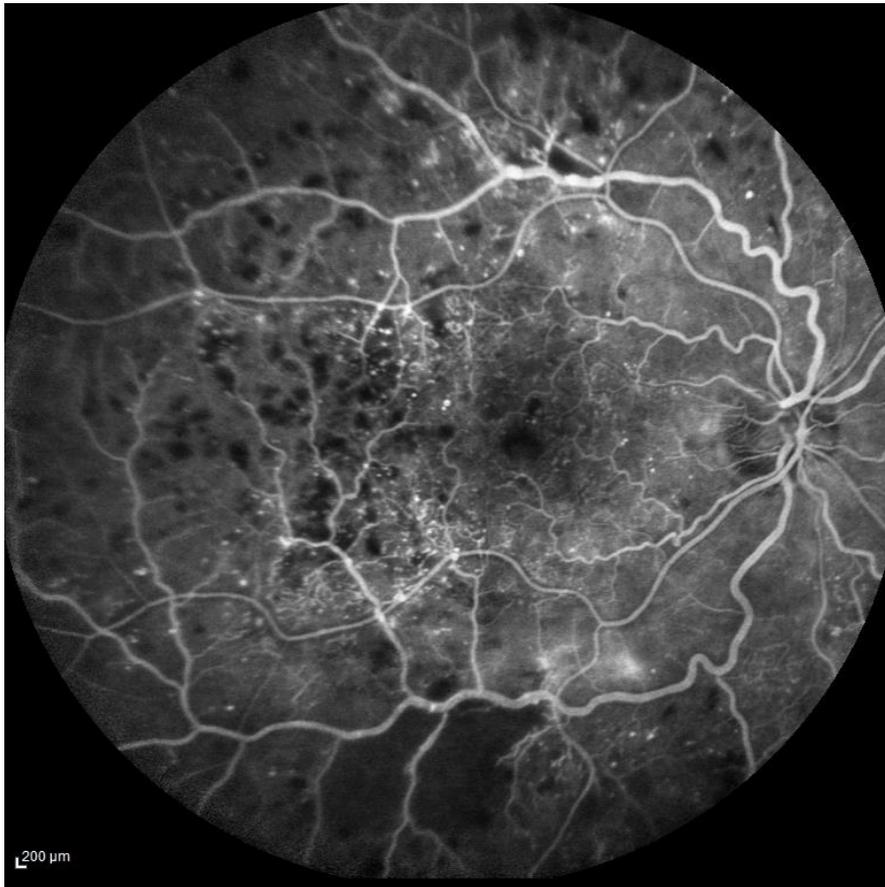


*C.H.U. de Charleroi*

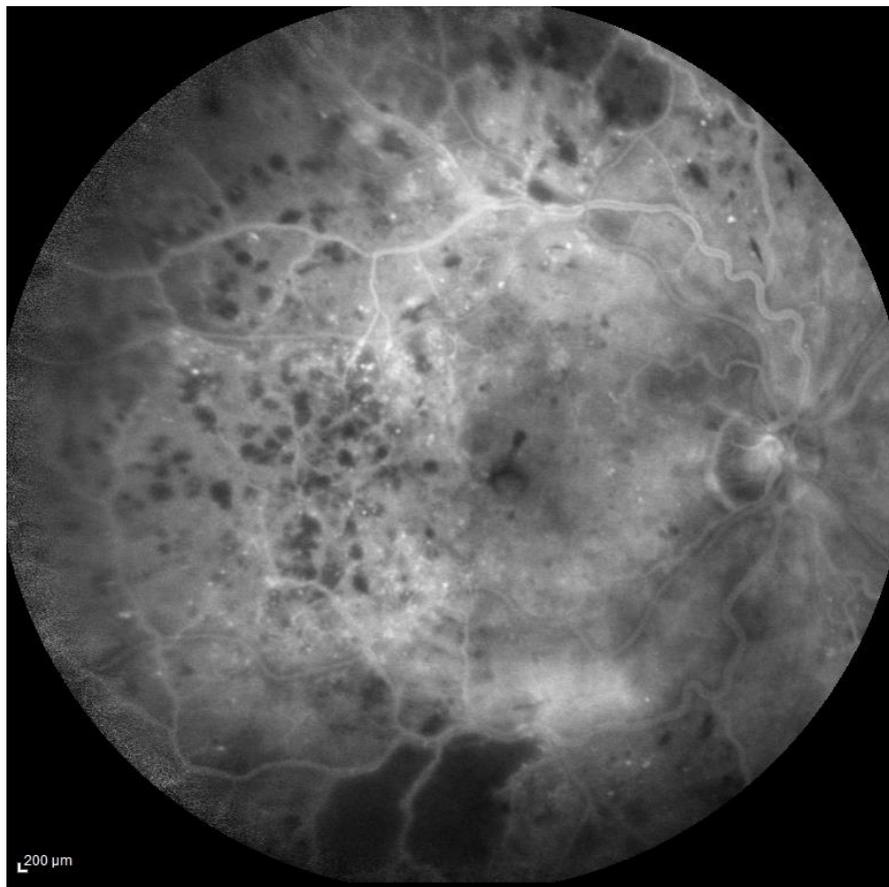
# Cas clinique 1 Mme DD 1967

- 12/2015: diabète
- Tt: Glucophage 850 2x  
Unidiamicron 1x
- HbA1c:  
11,7% (12/15) > 5,4% (4/16)
- TA: 140/100 (Fludex Kredex)
- Cholestérol: 211 mg/dl
- HDL: 45 mg/dl
- TG: 231 mg/dl
- 30/8/16: dépistage  
AV: 0,8/0,8

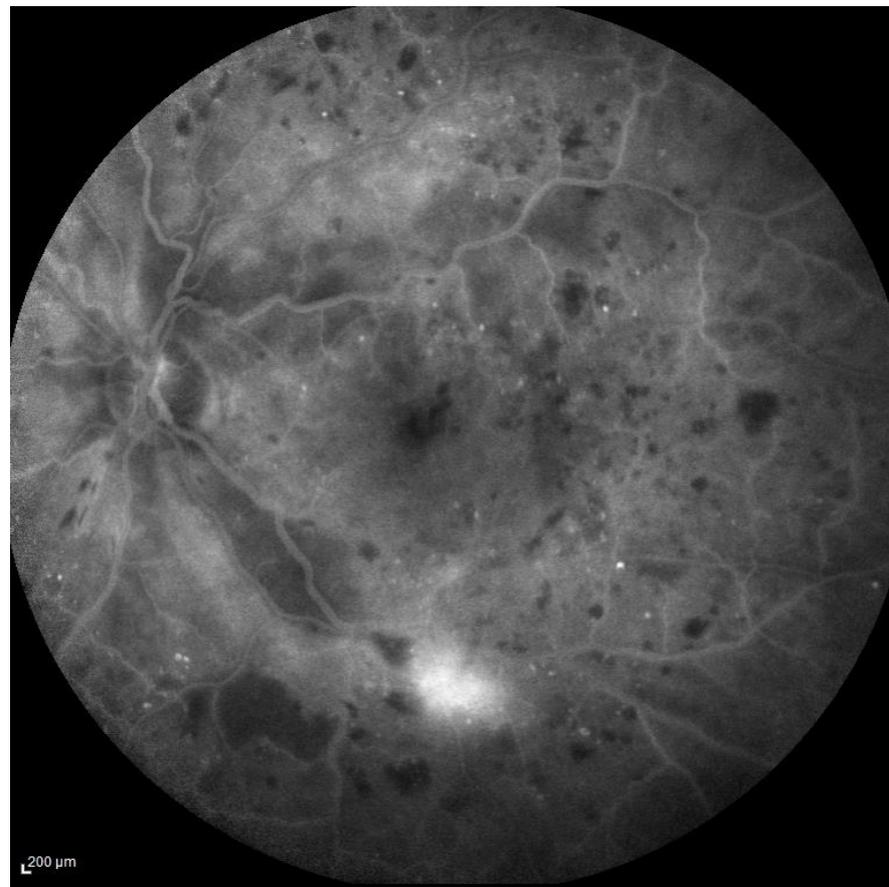
# Cas clinique 1 Mme DD 1967



# Cas clinique 1 Mme DD 1967

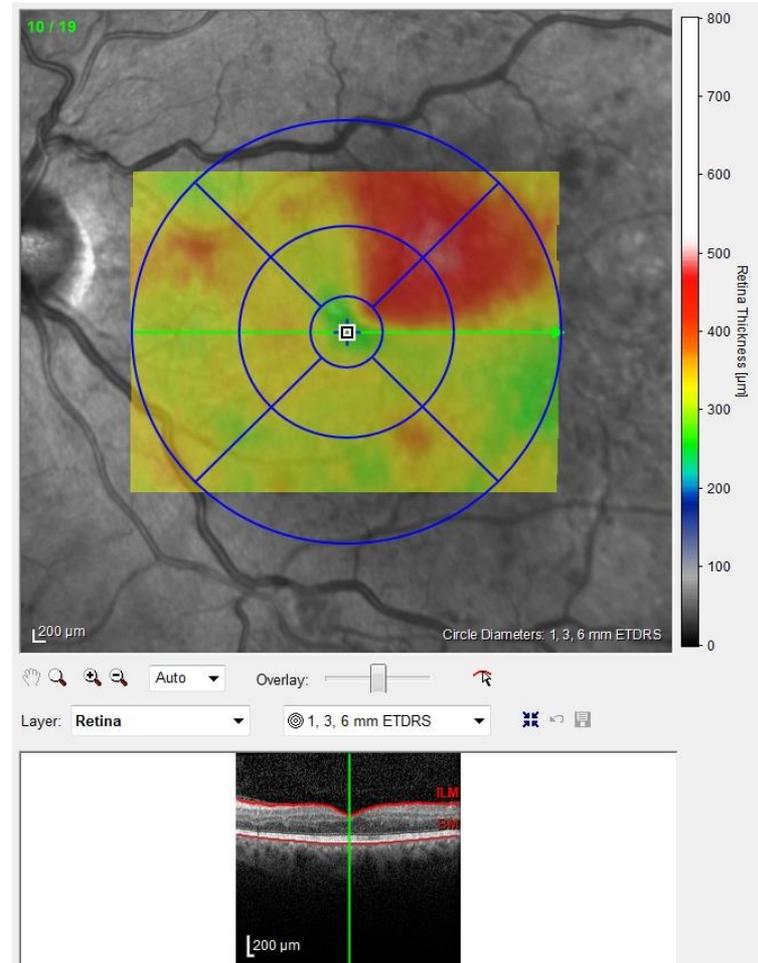
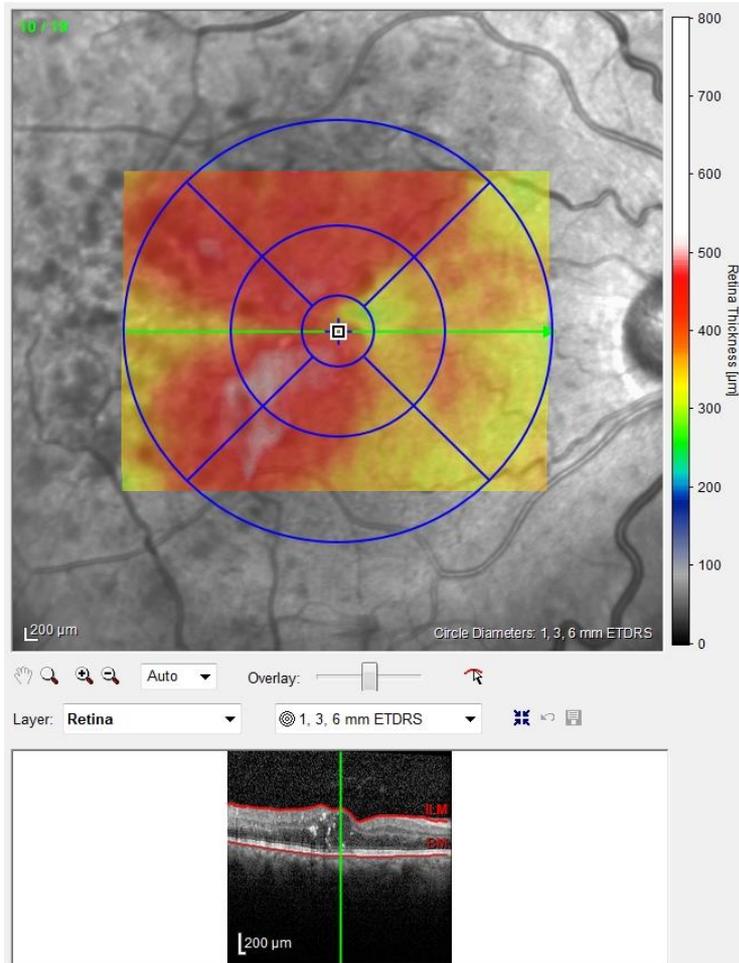


**RD NP sévère**



**RD proliférante**

# Cas clinique 1 Mme DD 1967



Maculopathie diabétique

# Cas clinique 1 Mme DD 1967

- 12/2015: diabète
- Tt: Glucophage 850 2x  
Unidiamicron 1x
- HbA1c:  
11,7% (12/15) > 5,4% (4/16)
- TA: 140/100 (Fludex Kredex)
- Cholestérol: 211 mg/dl
- HDL: 45 mg/dl
- TG: 231 mg/dl

- 30/8/16: dépistage  
AV: 0,8/0,8

- IVT anti VEGF
  - 12/9 et 19/9
- PPR OG puis OD
  - 20/9, 27/9, 25/10

# Quand dépister la rétinopathie diabétique ?

## Diabète type 1

Chez les enfants, à partir de 10 ans  
Chez les adultes, 3 ans après diagnostic  
Suivi annuel en cas de rétinopathie

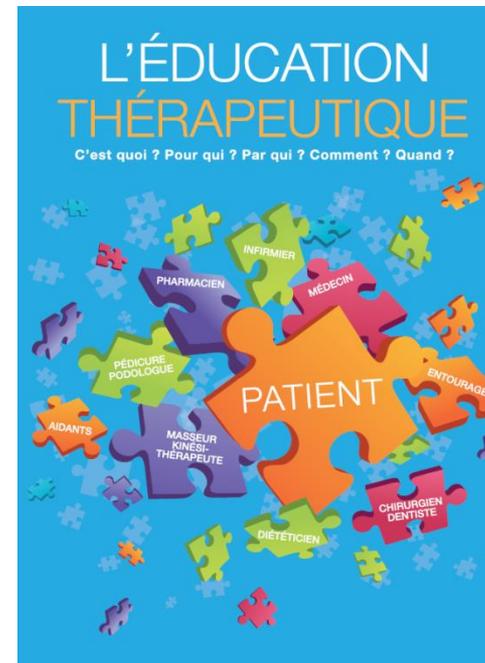
## Diabète type 2

Dès le diagnostic  
Suivi annuel

## Cas particulier

Chez le femme enceinte diabétique, dès la conception.  
Tous les 3 mois sans rétinopathie, tous les mois si rétinopathie

# Facteurs influençant le dépistage



Les médecins, ça sait sur nous des choses qu'on aimerait mieux ne pas savoir. Les médecins, ça fait peur.

# Télémédecine?

## Pro

- ↗ accès zones isolées géo
- Gain de temps
- ↘ délais RDV ophtalmo
- Bonne sensibilité de dépistage

## Contra

- Responsabilité juridique
- Absence de contact direct patient
- Absence de codification acte
- Dépendant du « technicien »
- Meilleure sensibilité si mydriase
- Meilleure sensibilité si large champs (100-200°)



# Cas clinique 1 Mme DD 1967

- 12/2015: diabète
- Tt: Glucophage 850 2x  
Unidiamicron 1x
- HbA1c:  
11,7% (12/15) > 5,4% (4/16)
- TA: 140/100 (Fludex Kredex)
- Cholestérol: 211 mg/dl
- HDL: 45 mg/dl
- TG: 231 mg/dl

- 30/8/16: dépistage  
AV: 0,8/0,8

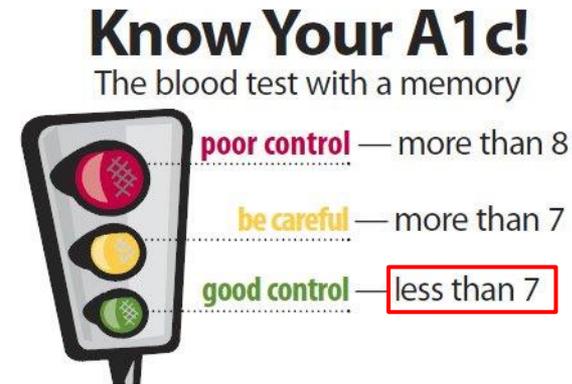
- IVT anti VEGF
  - 12/9 et 19/9
- PPR OG puis OD
  - 20/9, 27/9, 25/10



**Question ophtalmo:**

**Influence de la RD sur la prise en charge  
endocrinologique? RDV 12/10/16**

# Quels sont les objectifs recommandés ?



L'âge

L'ancienneté du diabète

Situations particulières

Risque d'hypoglycémie

# Facteurs de risque de développement et de progression de la rétinopathie

- Contrôle de l'hypertension artérielle
  - Valeur cible ?
  - Les inhibiteurs de l'angiotensine sont-ils plus efficaces ?

**Table 2.** Randomized Controlled Trials Evaluating Role of Blood Pressure Control in Diabetic Retinopathy

Source	No.	Diabetes Type	Intervention	Follow-up, y	Outcome	Comments
UKPDS, <sup>53</sup> 2004	1148	Type 2 DM with hypertension (mean BP of 160/94 mm Hg)	Tight BP control (<150/85 mm Hg) vs less tight control (<180/105 mm Hg) Randomized to β-blocker or ACE inhibitor	8.4	With intensive treatment, 34% (99% CI, 11%-50%) decreased risk of DR progression (≥2 ETDRS steps) (P = .004); 47% (99% CI, 7%-70%) decreased risk of visual acuity loss (3 ETDRS lines) (P = .004); 35% decreased risk of laser photocoagulation (P = .02); decreased risk of >5 microaneurysms (RR, 0.66; P < .001), hard exudates (RR, 0.52; P < .001), and cotton-wool spots (RR, 0.52; P < .001) at 7.5 y	Observational data suggest 13% decrease in microvascular complications for each 10-mm Hg decrease in mean systolic BP No difference in outcome between ACE inhibitor and β-blocker
ABCD, <sup>54</sup> 2000	470	Hypertensive type 2 DM (baseline BP >90 mm Hg)	TA < 140/90 mmHg (10 mm Hg below baseline diastolic BP) vs moderate control (80 to 89 mm Hg)		Mean BP, 128/75 mm Hg vs 137/81 mm Hg; P = .019	No difference in DR progression with nisoldipine vs enalapril
ABCD, <sup>55</sup> 2002	480	Normotensive DM (BP <140/90 mm Hg)	TA < 140/90 mmHg (10 mm Hg below baseline diastolic BP) vs moderate control (80 to 89 mm Hg)		Mean BP, 128/75 mm Hg vs 137/81 mm Hg; P = .019	Results the same regardless of initial antihypertensive agent used
EUCLID, <sup>56</sup> 1998		Normotensive and normoalbuminuric type 1 DM	Lisinopril treatment	2	With lisinopril, 50% (95% CI, 28%-89%) decreased DR progression (2 ETDRS steps); 80% decreased progression to PDR	Concern about possibility of inadequate randomization (lisinopril group had lower HbA <sub>1c</sub> levels)

Abbreviations: ABCD, Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes; ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; DR, diabetic retinopathy; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; EUCLID, EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin; PDR, proliferative diabetic retinopathy; RR, relative risk; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study.



## Etude DIRECT : résumé

- Administré à la dose de 16 à 32 mg/jour, chez des diabétiques de type 1, le candesartan retarde l'apparition d'une rétinopathie.
- A cette même dose, chez des diabétiques de type 2, il favorise la régression d'une rétinopathie installée mais sans que sa tendance à en limiter la progression ne soit statistiquement significative.
- Que ce soit chez les diabétiques de type 1 ou 2, dans les trois études, le niveau global de la rétinopathie tendait à être globalement meilleur.
- Aucun effet favorable n'a été noté sur l'apparition d'une néphropathie
- En dépit d'une dose relativement forte, la tolérance du candesartan a été comparable à celle du placebo.



# Facteurs de risque de développement et de progression de la rétinopathie

- Contrôle de l'hyperlipidémie

Jama 2007; 298:902

## ➤ Etude FIELD

**Table 3.** Randomized Controlled Trials of Medical Interventions in Diabetic Retinopathy

Source	No.	Diagnosis	Intervention	Follow-up	Outcome	Comments
FIELD, <sup>84</sup> 2005	9795	Type 2 DM (total cholesterol 3-6.5 mmol/L and no lipid-lowering drugs at baseline)	Fenofibrate vs placebo	5 y	With fenofibrate, decreased reported need for retinal laser photocoagulation (5.2% vs 3.6%, $P = .0003$ )	Not main end point; large loss of data; severity of DR indication for laser treatment, and type of laser (focal or pan-retinal) not reported

## ➤ ACCORD Eye Study

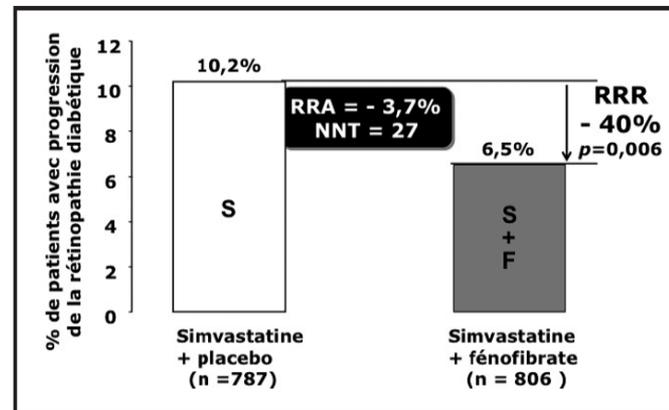


Figure 2. Proportion de patients DT2 présentant une progression importante de la rétinopathie diabétique (critère primaire d'évaluation) chez les sujets traités par statine + placebo (S) ou par statine + fénofibrate (S + F). RRR : Réduction du Risque Relatif. RRA : Réduction du Risque Absolu. NNT : Number Needed to Treat.

# Facteurs de risque de développement et de progression de la rétinopathie

- Le bénéfice des hypolipidémifiants pour la prévention de la rétinopathie diabétique n'est pas encore bien établi.
- Le fénofibrate réduit la progression de la rétinopathie.
- Les statines sont surtout utilisés pour réduire le risque de maladie cardio-vasculaire.

# Facteurs de risque de développement et de progression de la rétinopathie

- Autres facteurs :
  - grossesse
  - Atteinte rénale
  - facteurs ethniques
  - facteurs génétiques

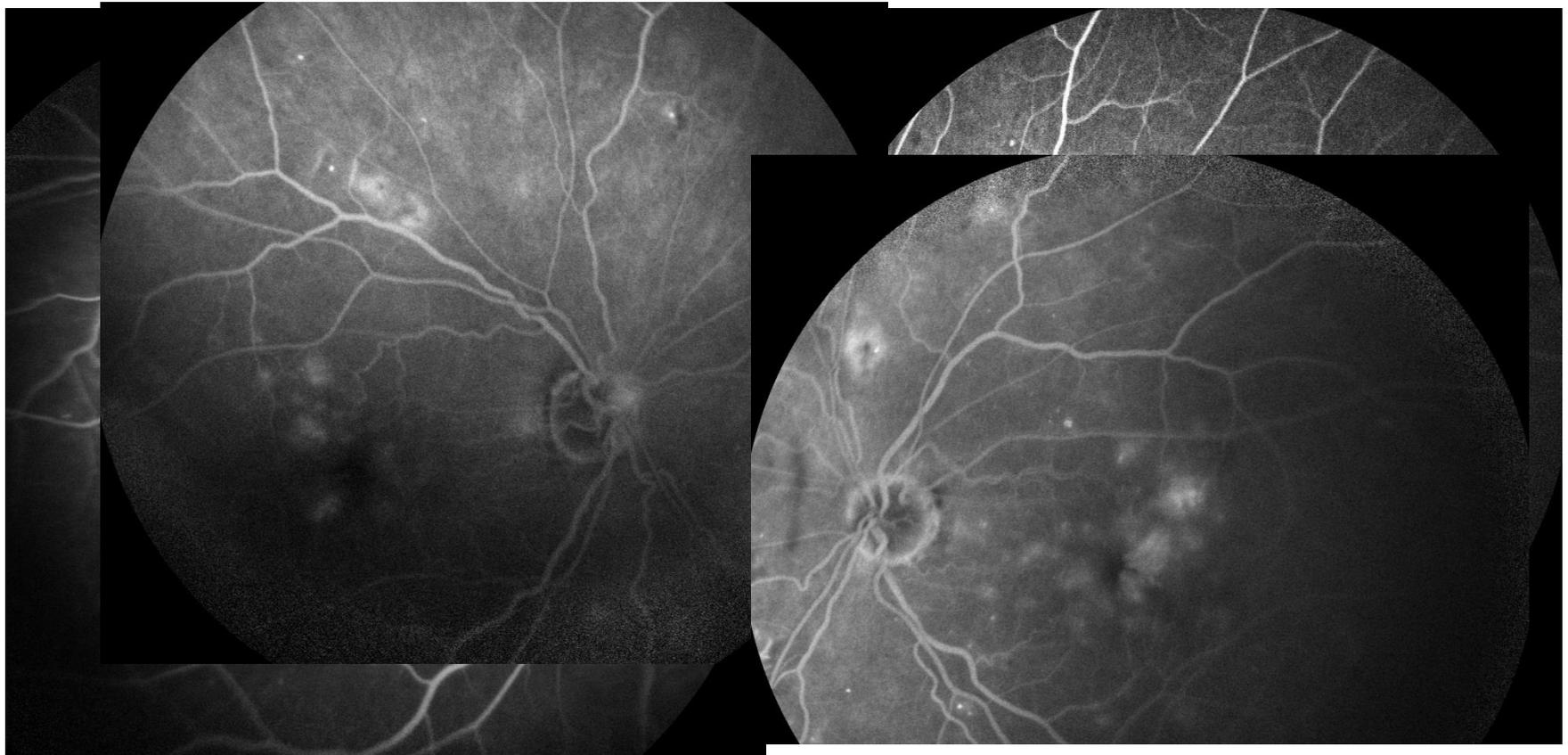
# Cas clinique 2 Mme CK, 1952

- 1999 Diabète
- Tt: Metformax 850 3x/j,  
unidiamicron 60 2x/j,  
Lyxumia 20µg/j,  
Toujéo26U,  
Insuman rapid 4U
- HbA1c: 8,9% à 9,3%
- TA:140/60 mmHg
- Cholestérol: 101 mg/dl
- HDL: 32 mg/dl
- TG: 102 mg/dl
- 2008-15:  
2 à 3 μanévrismes
- 2016: ↗ μanévrismes  
AV: 0,7/0,7

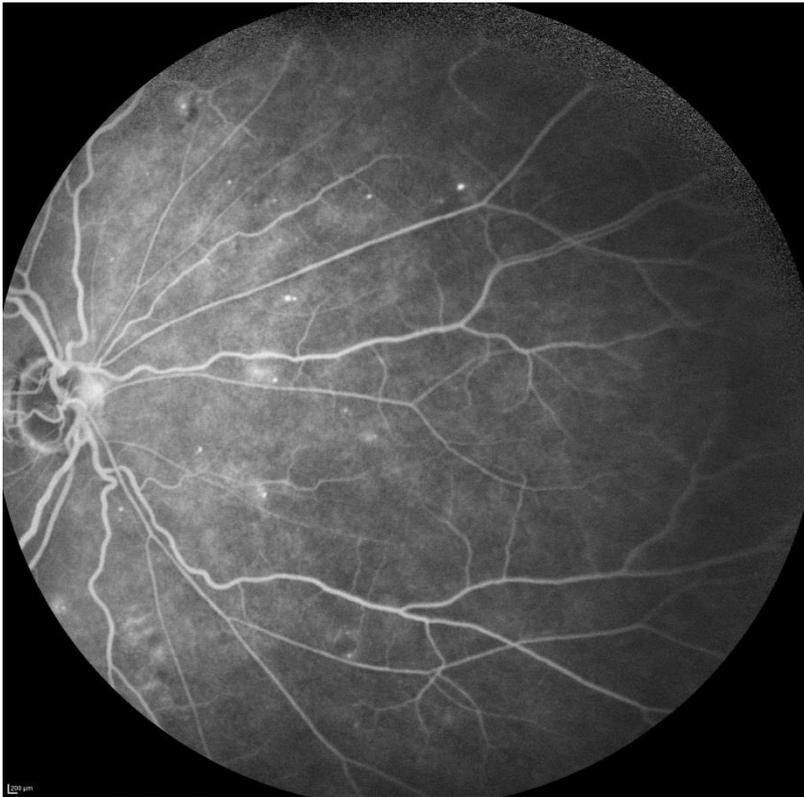
# Cas clinique 2 Mme CK, 1952



# Cas clinique 2 Mme CK, 1952

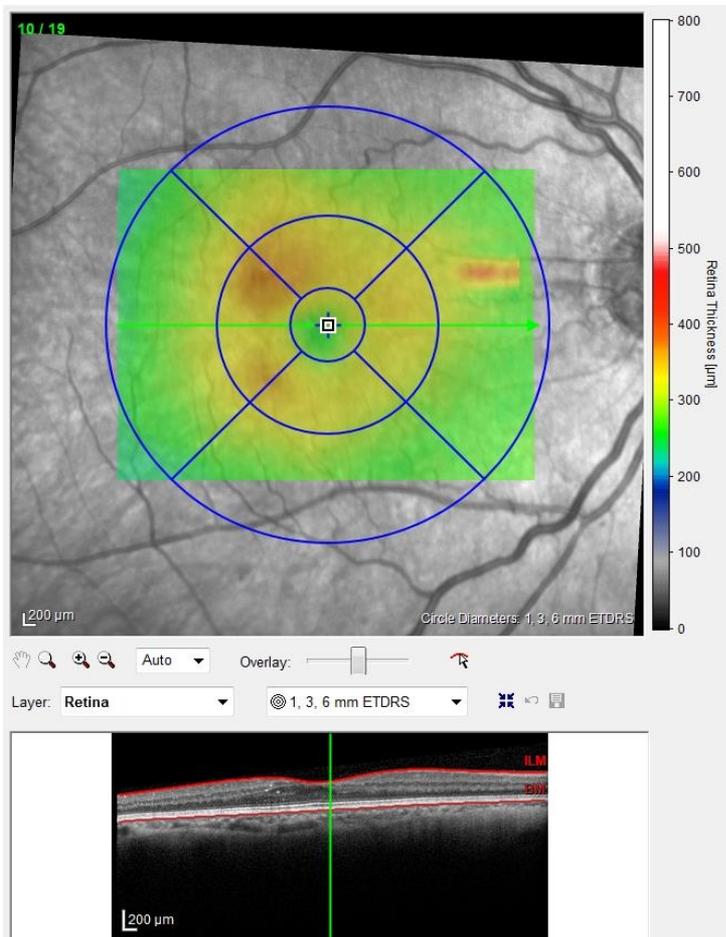


# Cas clinique 2 Mme CK, 1952



**Rétinopathie diabétique NP modérée**

# Cas clinique 2 Mme CK, 1952



**Maculopathie diabétique**

# Cas clinique 2 Mme CK, 1952

- 1999 Diabète
- Tt: Metformax 850 3x/j,  
unidiamicron 60 2x/j,  
Lyxumia 20µg/j,  
Toujéo26U,  
Insuman rapid 4U
- HbA1c: 8,9% à 9,3%
- TA:140/60 mmHg
- Cholestérol: 101 mg/dl
- HDL: 32 mg/dl
- TG: 102 mg/dl
- 2008-15: 1x/an  
2 à 3 μanévrismes
- 2016: ↗ μanévrismes

- Suivi rapproché 1x/4 mois
- Laser focal ?

# Facteurs de risque de progression de la rétinopathie

- Présence de micro anévrysmes

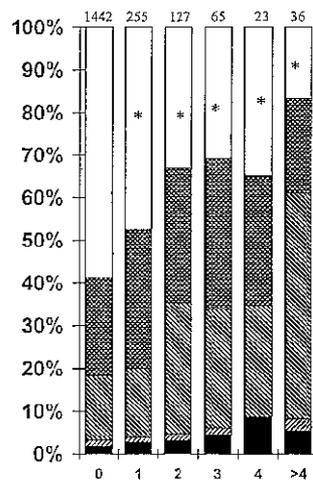


Fig.2. Retinopathy at 6 years by number of microaneurysms at entry. A notation as in Fig. 1

at entry. Number above columns shows total number of eyes in that group. Vertical axis shows per cent of eyes in each category indicated in to the right of the columns. Clear part of column with asterisk shows per cent of eyes in which the microaneurysms have disappeared. \*- MA disappeared; □ no retinopathy; ▨ MA only; ▩ 35 < 35 and 35/35; ▤ 43 < 43 and worse; ■ photoocoagulation or vitreous haemorrhage

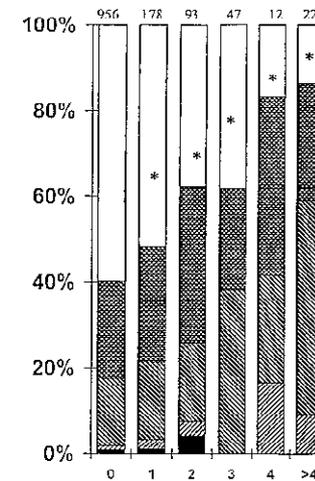


Fig.5. Retinopathy at 9 years by number of microaneurysms at 3 years. A notation as in Fig. 1

at entry. Number above columns shows total number of eyes in that group. Vertical axis shows per cent of eyes in each category indicated in to the right of the columns. Clear part of column with asterisk shows per cent of eyes in which the microaneurysms have disappeared. \*- MA disappeared; □ no retinopathy; ▨ MA only; ▩ 35 < 35 and 35/35; ▤ 43 < 43 and worse; ■ photoocoagulation or vitreous haemorrhage

# Cas clinique 2 Mme CK, 1952

- 1999 Diabète
- Tt: Metformax 850 3x/j,  
unidiamicron 60 2x/j,  
Lyxumia 20µg/j,  
Toujéo26U,  
Insuman rapid 4U
- HbA1c: 8,9% à 9,3%
- TA:140/60 mmHg
- Cholestérol: 101 mg/dl
- HDL: 32 mg/dl
- TG: 102 mg/dl
- 2008-15: 1x/an  
2 à 3 μanévrismes
- 2016: ↗ μanévrismes

- Suivi rapproché 1x/4 mois
- Laser focal ?

- Stop lyxumia
- Apidra 4-4-4 puis 6-4-6 (éducation)
- 4 glycémies/jour
- Stop TSD > convention
- Crestor 20>10 + fenofibrate

Objectifs: HbA1c≤7%

# Cas clinique 2 Mme CK, 1952

- 1999 Diabète
- Tt: Metformax 850 3x/j,  
unidiamicron 60 2x/j,  
Lyxumia 20µg/j,  
Toujéo26U,  
Insuman rapid 4U
- HbA1c: 8,9% à 9,3%
- TA:140/60 mmHg
- Cholestérol: 101 mg/dl
- HDL: 32 mg/dl
- TG: 102 mg/dl
- 2008-15: 1x/an  
2 à 3 μanévrismes
- 2016: ↗ μanévrismes

- Suivi rapproché 1x/4 mois
- Laser focal ?

- Stop lyxumia
- Apidra 4-4-4 puis 6-4-6 (éducation)
- 4 glycémies/jour
- Stop TSD > convention
- Crestor 20>10 + fenofibrate

Objectifs: HbA1c≤7%

? Question ophtalmo:

Objectif possible, que signifient les changements thérapeutiques?

Alimentation équilibrée, contrôle du poids : attention à la dénutrition  
 Activité physique : si possible, raisonnable et adaptée

Monothérapie

**Metformine**  
 En l'absence de contre-indications  
 rénale et d'intolérance

Efficacité  
 Hypoglycémie  
 Poids  
 Effets indésirables  
 Coût

Très bonne  
 Faible risque  
 Neutre ou favorable  
 Digestif-acidose lactique  
 Faible

Bithérapie

Metformine  
 +  
 Sulfamides  
 ou  
 Répaglinide

Metformine  
 +  
 SGLT2

Metformine  
 +  
 I DPP4

Metformine  
 +  
 GLP-1

Metformine  
 +  
 Insuline  
 basale

Efficacité  
 Hypoglycémie  
 Poids  
 Effets indésirables  
 Coût

Très bonne  
 Risque modéré  
 Gain  
 hypoglycémie  
 Faible

Très bonne  
 Faible risque  
 Perte de poids  
 Infection génitale  
 Elevé

Intermédiaire  
 Faible risque  
 Neutre  
 Rares  
 Élevé

Très bonne  
 Faible risque  
 Perte de poids  
 Digestifs  
 Élevé

Excellente  
 Haut risque  
 Gain  
 Hypoglycémie  
 Variable

Chez les  
 diabétiques âgés

Très utilisé  
 Hypoglycémies

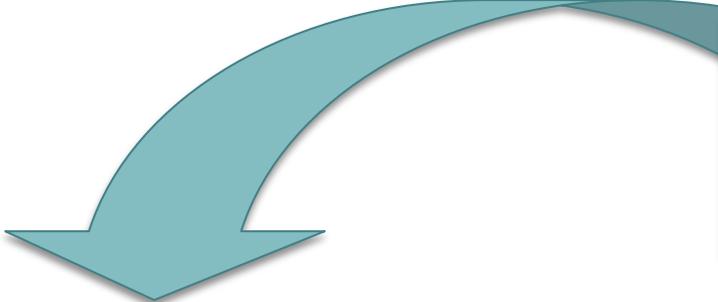
Risque de déshydratation

Bonne tolérance

Risque dénutrition

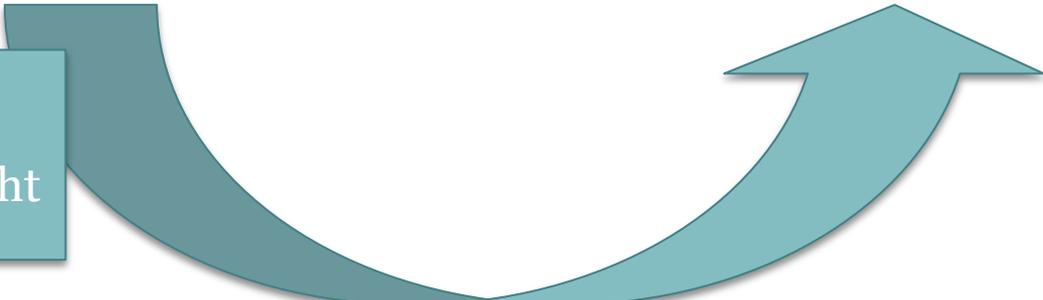
Très utilisé

# Cas clinique 3 M BA, 1949



2009 lettre MT  
08 et 11/2011  
lettre MT,  
endocrino

- 2011 HbA1c 7%
- Tt: unidiamicron, glucophage
- Cholestérol 235 mg/dl
- TG 122 mg/dl
- TA 150/90
- Zocor 20 mg, Lisinopril 5>20 mg
- 2009 RD découverte hasard
- 2011 Pas d'amélioration  
Laser focal maculaire OD
- 2013 Laser focal OG



11/2011:  
lettre à l'opht

# Cas clinique 3 M BA, 1949



**2011: RD NP modérée à sévère**

# Cas clinique 3 M BA, 1949



2013: RD modérée



**DEMANDE D'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE DE PATIENT DIABÉTIQUE (Interne)**

**NOM :** \_\_\_\_\_ **Prénom :** \_\_\_\_\_ **DN :** \_\_\_\_\_

**Médecin demandeur :** \_\_\_\_\_

**Date :** \_\_\_\_\_

**Diabète de type** .....  
**traité depuis** .....  
**insulinorequérant depuis** .....

**Dernière hémoglobine glycosylée :** ..... % le .....

**TA :** ..... / .....cm Hg, **traitée :** oui/ non

**Dyslipidémie :** oui/ non  
 équilibrée oui/ non

**Tabac :** oui/ non

**Insuffisance rénale :** oui/ non

**Dernier contact ophtalmo le** ..... **par le Docteur** .....

**Complications connues :**

- 
- 
- 

**Commentaires :**

**REPONSE D'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE DE PATIENT DIABÉTIQUE (Interne -Externe)**

**MEDECIN PRESTATATAIRE :** \_\_\_\_\_

**DATE :** \_\_\_\_\_

**Acuité visuelle :** \_\_\_\_\_

**OD**      **OG**  
 .....      .....

**Tension oculaire (mm Hg)**  
 traitée

.....      .....  
 oui/ non      oui/ non

**Cataracte :**  
**Cataracte opérée :**

oui/ non      oui/ non  
 oui/ non      oui/ non

**1. Rétinopathie :**

oui/ non      oui/ non

- Si oui : - non-proliférante minime
- non-proliférante modérée
- non-proliférante sévère
- proliférante

**2. Maculopathie :**

oui/ non      oui/ non

**3. Status post-photocoagulation panrétinienne :**

oui/ non      oui/ non

**4. Photocoagulation pendant les 12 derniers mois :**

oui/ non      oui/ non

**COMMENTAIRES**

# Cas clinique 4 M MB, 1954

- 2008 Diabète
- HbA1c 6,8%
- Tt: unidiamicron 1co1/2/j
- TA: 140/70 mmHg (coversyl)
- Cholestérol 137mg/dl (Inegy)
- TG 49 mg/dl
- 2009: RD

# Cas clinique 4 M MB, 1954



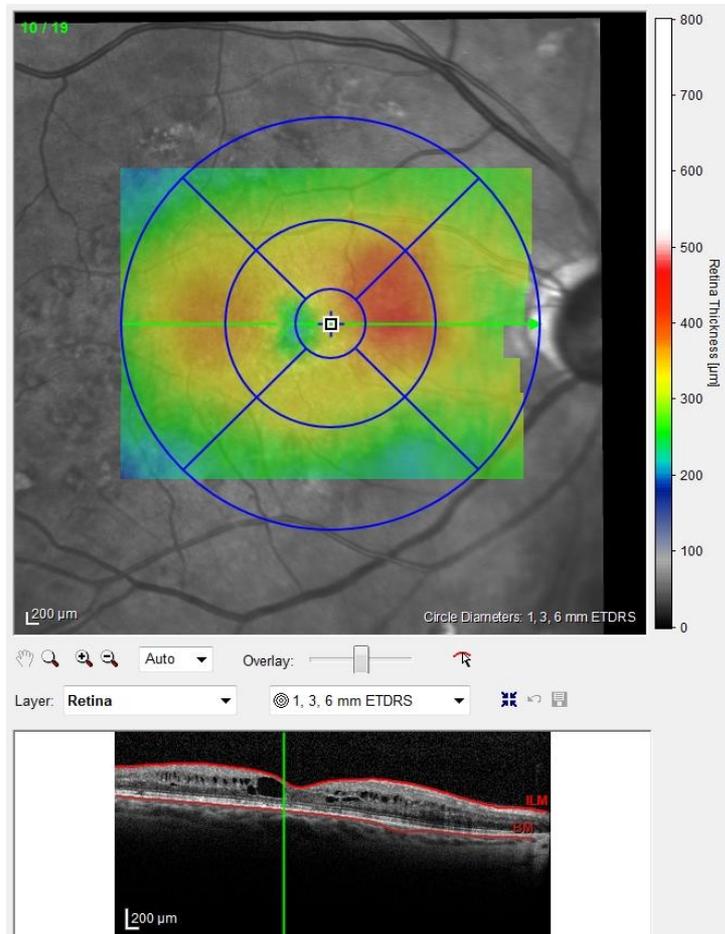
**2009: RD NP sévère, ischémie périphérique**

# Cas clinique 4 M MB, 1954

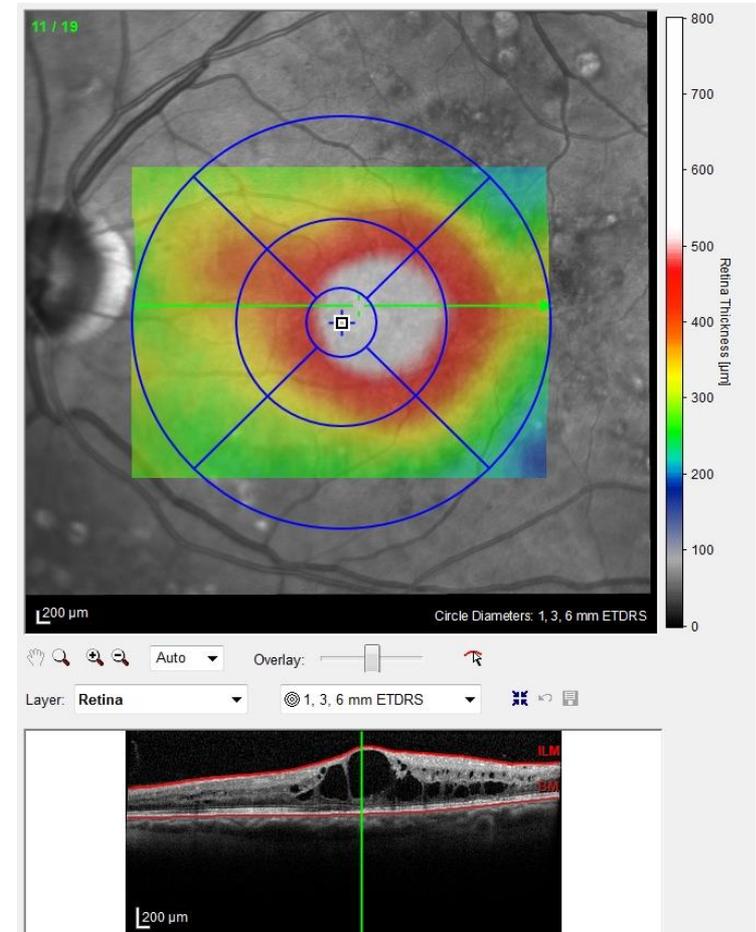


2011: RD NP sévère, post PPR

# Cas clinique 4 M MB, 1954

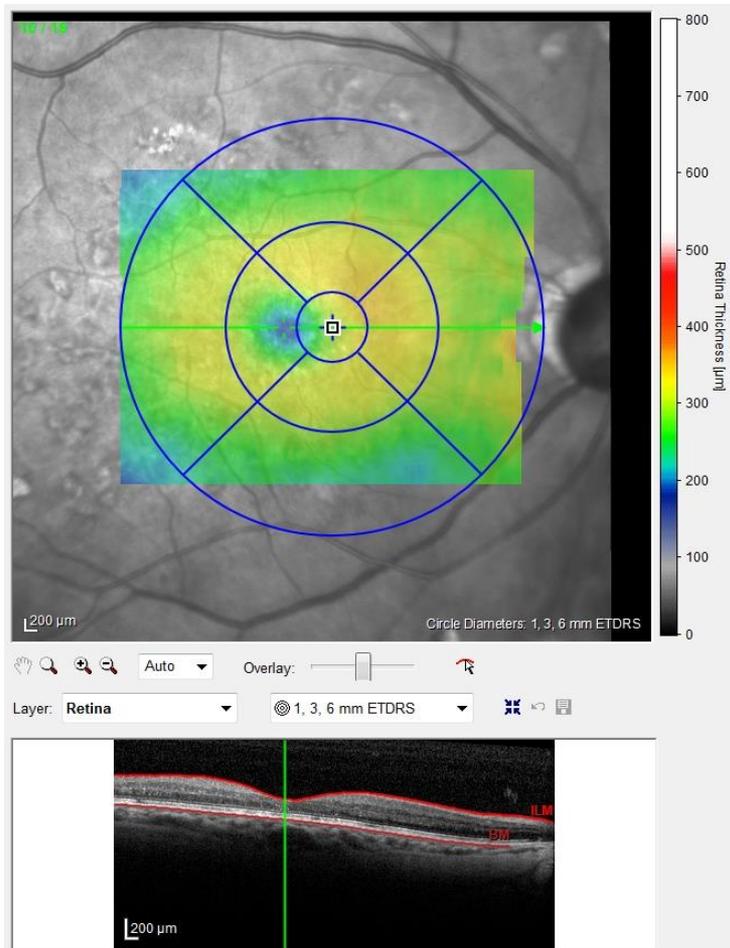


**30/1/15 AV: 0,5 > 1 IVT**

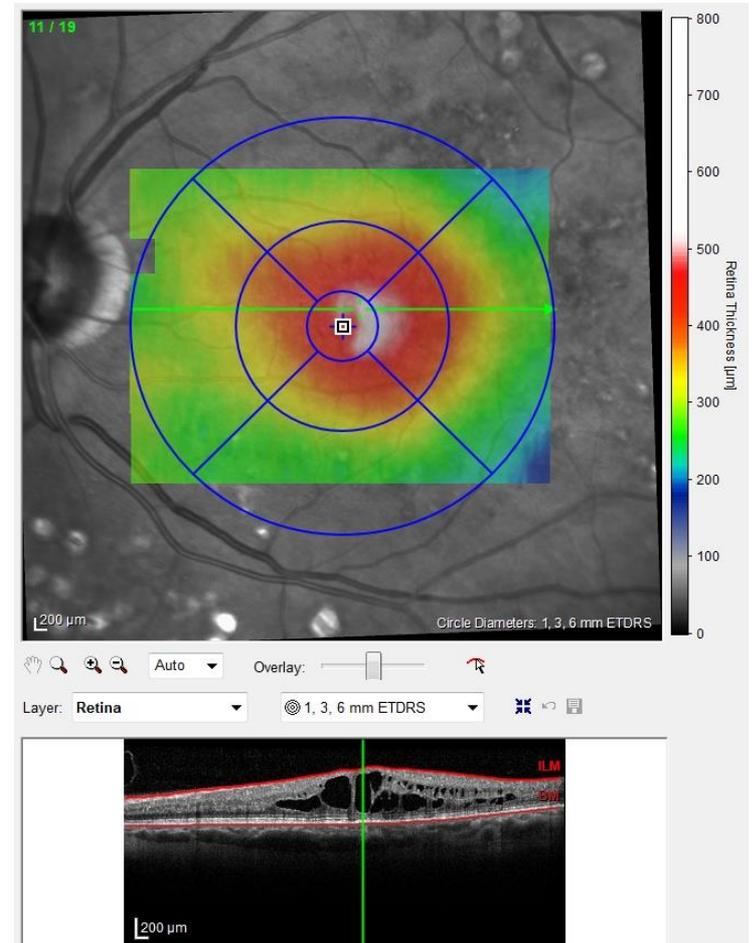


**30/1/15 AV 0,5 > 1 IVT**

# Cas clinique 4 M MB, 1954

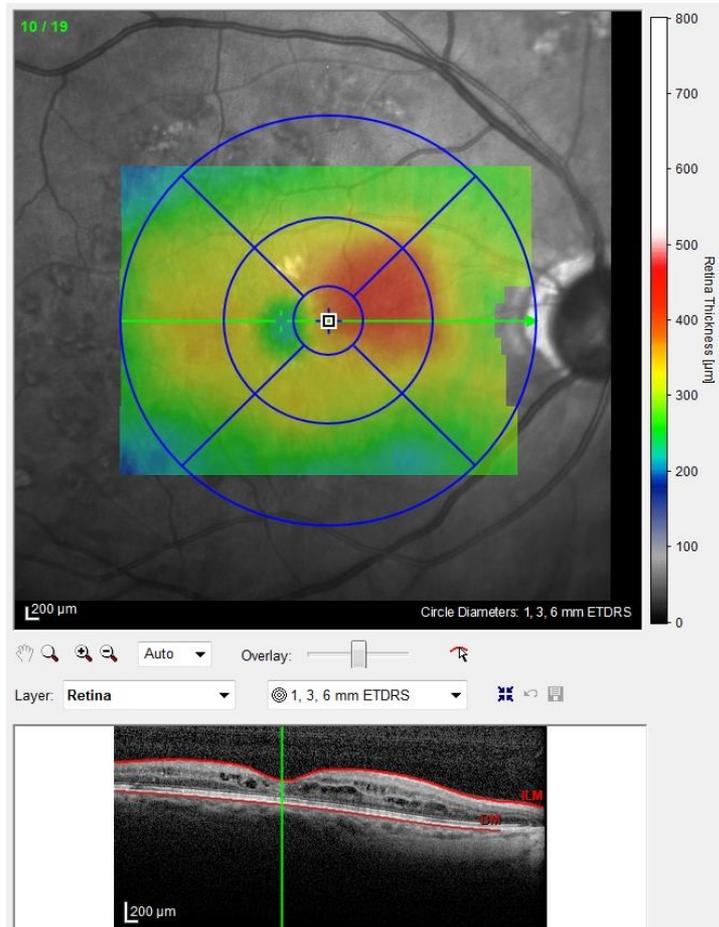


26/3/15 > 1 IVT

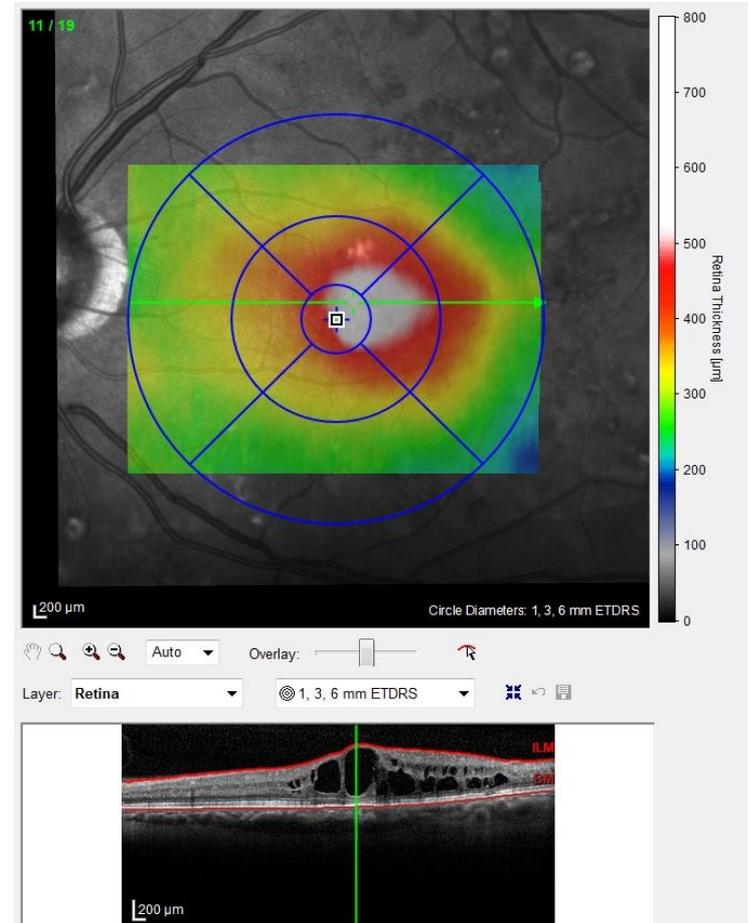


26/3/15 > 1 IVT

# Cas clinique 4 M MB, 1954

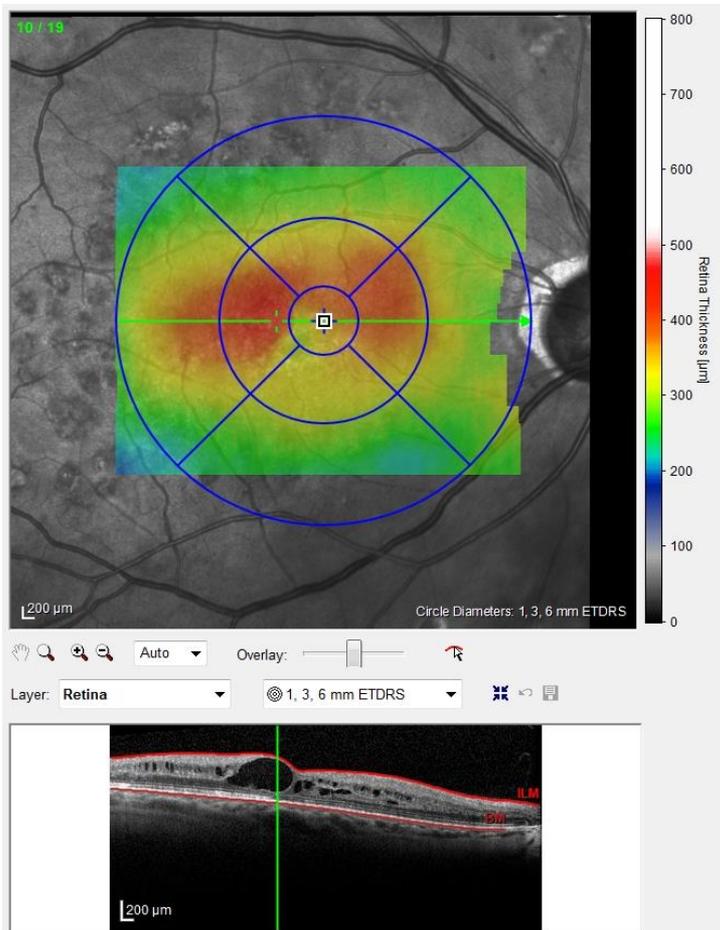


17/6/15 AV: 0,8

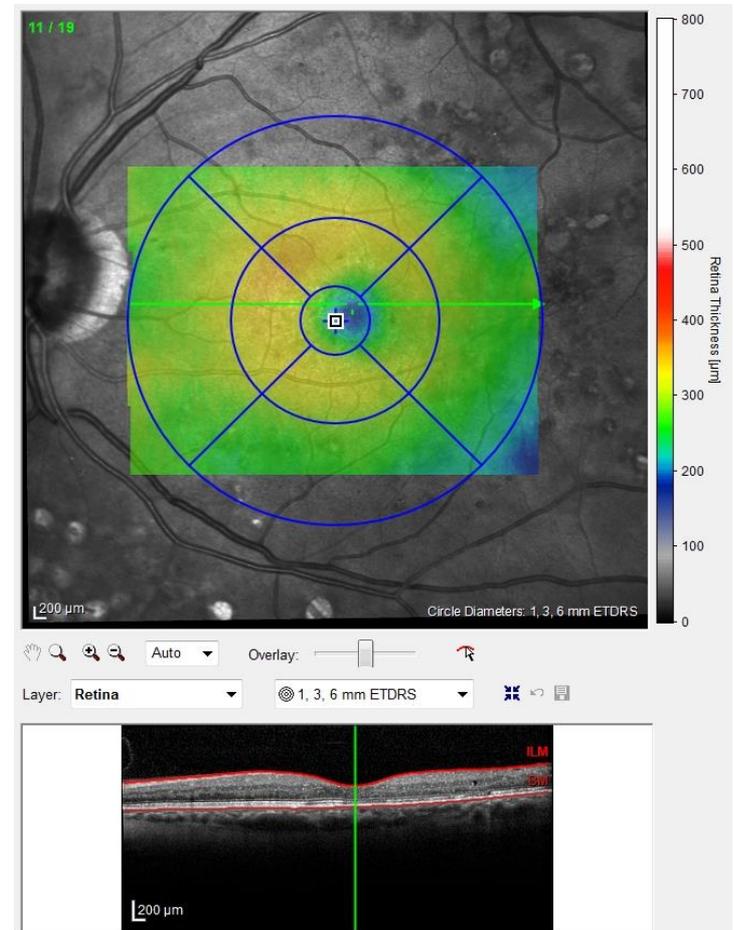


17/6/15 AV: 0,4 > 3 IVT

# Cas clinique 4 M MB, 1954

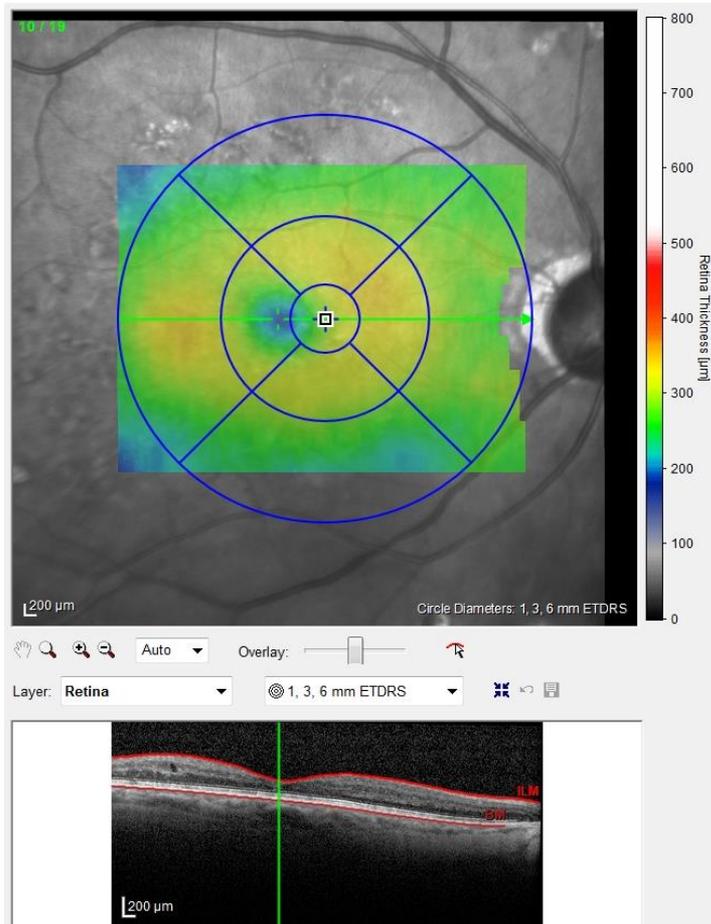


16/10/15 AV: 0,4 > 3 IVT

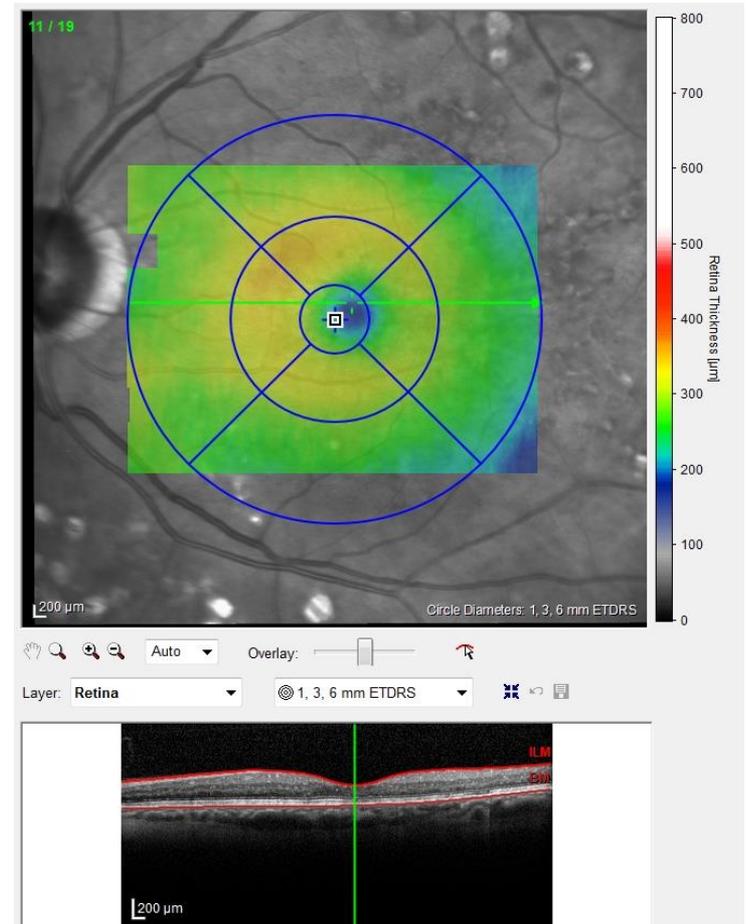


16/10/15 AV: 0,8 > 2 IVT

# Cas clinique 4 M MB, 1954

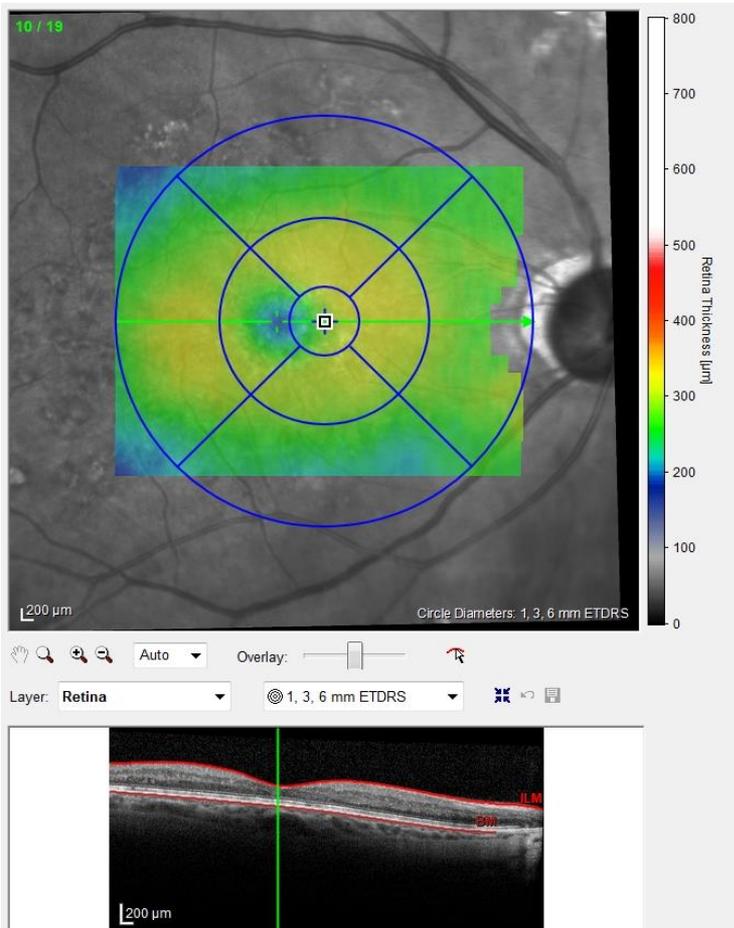


**16/3/16 AV: 0,6**

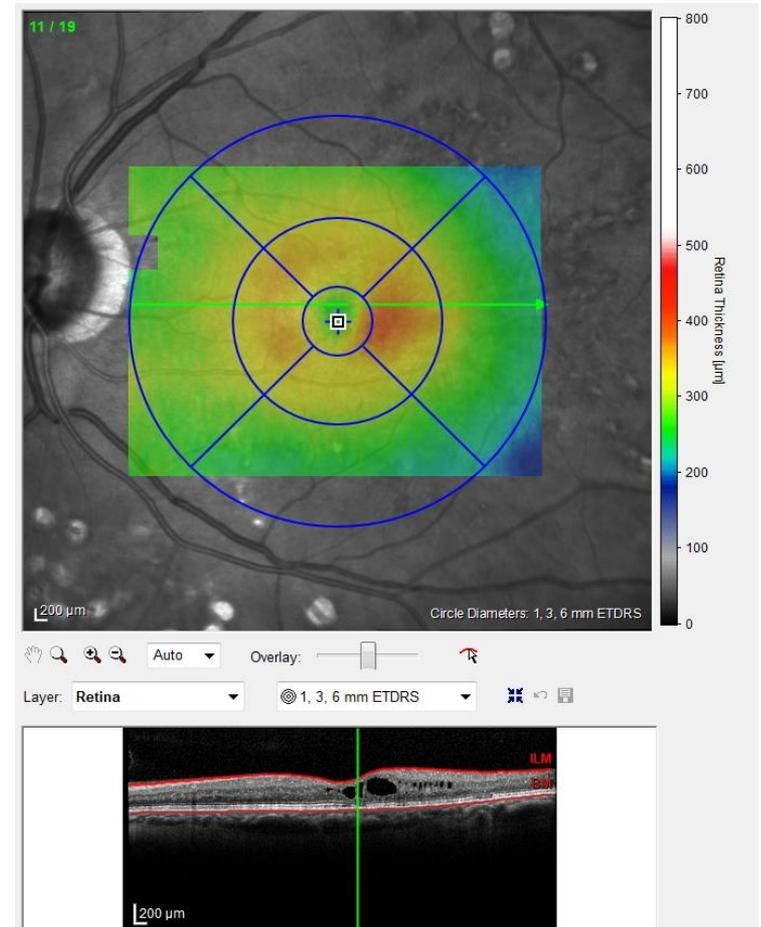


**16/3/16 AV: 0,8**

# Cas clinique 4 M MB, 1954



21/9/16 AV: 0,9



21/9/16 AV: 0,8

# Cas clinique 4 M MB, 1954

- 2008 Diabète
- HbA1c 6,8%
- Tt: unidiamicron 1co1/2/j
- TA: 140/70 mmHg (coversyl)
- Cholestérol 137mg/dl (Inegy)
- TG 49 mg/dl

- 2009: RD

- 114 passages en ophtalmologie sur 102 mois de prise en charge
- 51 IVT
- Laser



# RD: en pratique pour le patient

- Différence entre malvoyant et aveugle ?
- Pourquoi la lumière est-elle gênante ?
- « on ne peut plus rien faire pour vous ! »
- Dilatation pupillaire obligatoire ?
- Indication d'une angiographie à la fluorescéine ?
- Glucomètre vocal pour qui ?

Risque perte de fonction visuelle

Prise en charge lourde

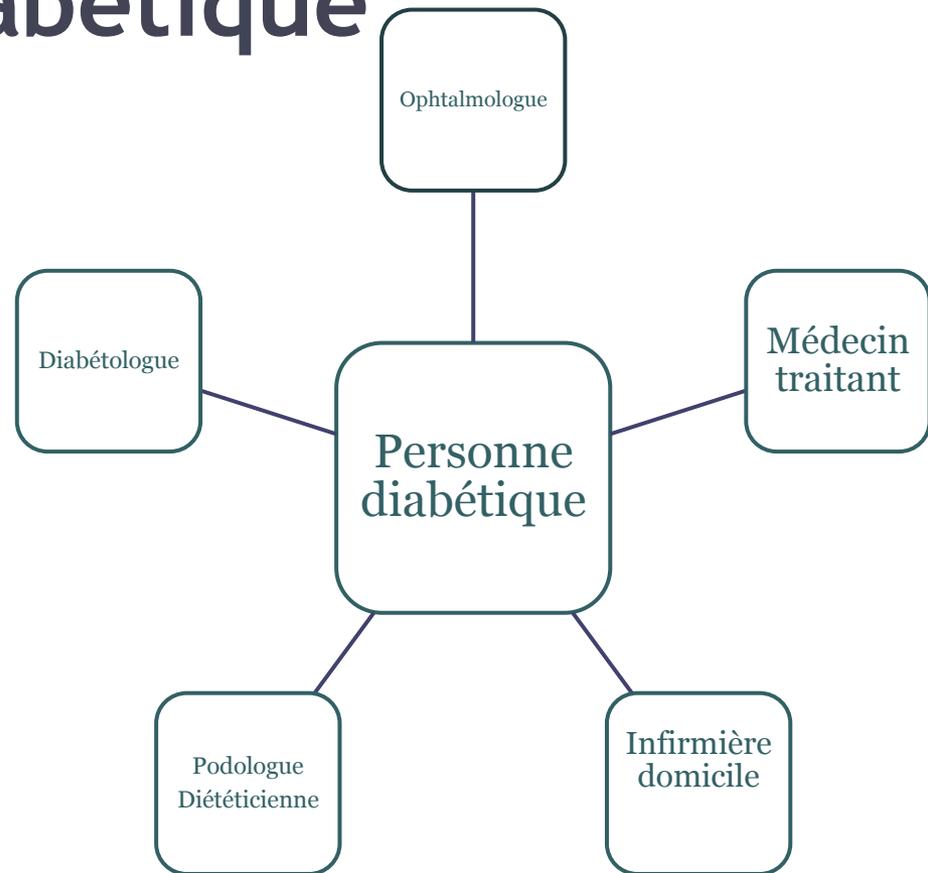
Implications prise en charge diabète



# Conclusions: prise en charge de la rétinopathie diabétique



**Préserver la  
fonction visuelle**





\* merci



# Conclusions

- Tous les patients sont susceptibles de développer une rétinopathie diabétique.
- L'ancienneté du diabète est le facteur déterminant le plus important.
- Les facteurs associés à une augmentation du risque sont l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle. Le risque est continu sans seuil clairement établi.
- Les autres facteurs de risque sont la grossesse, l'atteinte rénale et les facteurs génétiques.

**Table 3.** Randomized Controlled Trials of Medical Interventions in Diabetic Retinopathy

Source	No.	Diagnosis	Intervention	Follow-up	Outcome	Comments
FIELD, <sup>64</sup> 2005	9795	Type 2 DM (total cholesterol 3-6.5 mmol/L and no lipid-lowering drugs at baseline)	Fenofibrate vs placebo	5 y	With fenofibrate, decreased need for retinal laser photocoagulation (5.2% vs 3.6%, $P = .0003$ )	Not main end point; large loss of data; severity of DR indication for laser treatment, and type of laser (focal or pan-retinal) not reported
ETDRS, <sup>65</sup> 1991 Chew et al, <sup>66</sup> 1995	3711	Mild to severe NPDR or early PDR	Aspirin (650 mg/d) vs placebo	3 y	Vitreous hemorrhage in 32% vs 30% ( $P = .48$ ) No difference in the severity of vitreous/preretinal hemorrhages ( $P = .11$ ) or rate of resolution ( $P = .86$ )	Aspirin had no effect on DR incidence/progression, vitreous hemorrhage, or need for vitrectomy
DAMAD, <sup>67</sup> 1989	475	Early diabetic retinopathy (type 1 and type 2 DM)	Aspirin (330 mg 3 times/d) alone vs aspirin + dipyridamole (75 mg 3 times/d) vs placebo	3 y	With aspirin alone and aspirin + dipyridamole, decreased mean yearly increases in microaneurysms on FFA (aspirin alone, 0.69 [SD, 5.1]; aspirin + dipyridamole, 0.34 [SD, 3.0]; placebo, 1.44 [SD, 4.5]) ( $P = .02$ )	Loss to follow-up in 10% of patients
TIMAD, <sup>68</sup> 1990	435	NPDR	Ticlopidine hydrochloride (antiplatelet agent) vs placebo	3 y	Decreased yearly microaneurysm progression on FFA (0.23 [SD, 6.66] vs 1.57 [SD, 5.29]; $P = .03$ ) and decreased progression to PDR ( $P = .056$ )	Adverse reactions included neutropenia (severe in 1 case), diarrhea, and rash
Cullen et al, <sup>63</sup> 1974		Exudative diabetic maculopathy	Clofibrate	1 y	Decreased hard exudates but no statistical improvement in visual acuity	Lacked power
PKC-DRS, <sup>69</sup> 2005	252	Moderately severe to very severe NPDR (ETDRS severity level between 47B and 53E; visual acuity $\geq 20/125$ and no previous scatter photocoagulation)	Ruboxistaurin (8, 16, or 32 mg/d) vs placebo	36-46 mo	No significant effect on DR progression Ruboxistaurin (32 mg) delayed occurrence of MVL ( $P = .038$ ) and SVL ( $P = .226$ ) In multivariable Cox proportional hazard analysis, ruboxistaurin (32 mg) decreased risk of MVL vs placebo (HR, 0.37 [95% CI, 0.17-0.80]; $P = .012$ )	Decrease of SVL by ruboxistaurin observed only in eyes with definite DME at baseline (10% ruboxistaurin vs 25% placebo, $P = .017$ )
PKC-DRS2, <sup>70</sup> 2006	685	Moderately severe to very severe NPDR (ETDRS severity level between 47B and 53E; visual acuity $\geq 20/125$ and no previous scatter photocoagulation)	Ruboxistaurin (32mg/d) vs placebo	3 y	No significant effect on DR progression Treatment decreased risk of sustained MVL (5.5% treated vs 9.1% placebo, $P = .034$ )	
PKC-DME, <sup>71</sup> 2007	686	DME $>300$ $\mu$ m from center (ETDRS severity level 20-47A, visual acuity $\geq 75$ ETDRS letters, and no previous laser treatment)	Ruboxistaurin (32mg/d)	3 y	No significant effect on progression to sight-threatening DME or need for focal laser treatment	Variation in application of focal laser between centers Ruboxistaurin reduced progression of DME vs placebo in secondary analysis ( $P = .054$ , unadjusted)
Sorbinil Retinopathy Trial, <sup>72</sup> 1990	497	Type 1 diabetes	Oral sorbinil (250 mg) vs placebo	41 mo	No significant effect on DR progression (28% vs 32%, $P = .344$ )	Hypersensitivity reaction in 7% of sorbinil-treated group
Gardner et al, <sup>73</sup> 2006	63	DME (no previous macular photocoagulation)	Astemizol (antihistamine) vs placebo	1 y	No effect on retinal thickening or hard exudates (photographs graded by modified ETDRS protocol)	54/63 patients (86%) completed 1 y of follow-up
Grant et al, <sup>74</sup> 2000	23	Severe NPDR or early non-high-risk PDR	Maximum tolerated doses of octreotide (200-5000 $\mu$ g/d subcutaneously) vs conventional treatment	15 mo	Octreotide decreased progression to high-risk PDR needing PRP (1/22 vs 9/24 eyes, $P < .006$ ) and decreased DR progression (27% vs 42%; $P = .0605$ )	Thyroxine replacement therapy needed in all treated patients

Abbreviations: CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; DME, diabetic macular edema; DR, diabetic retinopathy; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FFA, fundus fluorescein angiography; FIELD, Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes; HR, hazard ratio; MVL, moderate visual loss; NPDR, nonproliferative diabetic retinopathy; PDR, proliferative diabetic retinopathy; PRP, pan-retinal laser photocoagulation; SVL, severe visual loss; TIMAD, Ticlopidine Microangiopathy of Diabetes.  
SI conversion factor: To convert total cholesterol values to mg/dL, divide by 0.0259.

- **Lipid-Lowering Therapy.** Observational studies suggest that dyslipidemia increases the risk of DR, particularly DME.<sup>8,11</sup> A small RCT conducted among 50 patients with DR found a nonsignificant trend in visual acuity improvement in patients receiving simvastatin treatment,<sup>62</sup> while another study reported a reduction in hard exudates but no improvement in visual acuity in those with clinically significant DME treated with clofibrate.<sup>63</sup>
- In the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study ([Table 3](#)),<sup>64</sup> among 9795 participants with type 2 diabetes, those treated with fenofibrate were less likely than controls to need laser treatment (5.2% vs 3.6%,  $P < .001$ ). However, the severity of DR, indications for laser treatment, and type of laser treatment (focal or pan-retinal) were not reported.

**Table 6.** Summary of Clinical Recommendations for Primary and Secondary Interventions for Diabetic Retinopathy

<b>Intervention</b>	<b>Evidence Level<sup>f</sup></b>	<b>Recommendation</b>
Glycemic control	A, I	Any lowering of HbA <sub>1c</sub> level advantageous in reducing development of new or progression of existing DR In patients with DR, HbA <sub>1c</sub> level <7% is ideal
BP control	A, I	Any lowering of systolic and/or diastolic BP is advantageous in reducing development and progression of DR In patients with DR, systolic BP <130 mm Hg is ideal
Lipid-lowering therapy	A, II	Lowering of LDL-C levels reduces macrovascular complications of diabetes and may be advantageous in DME

## Annexe 17. Rappel des recommandations (HbA1c, pression artérielle, LDL-cholestérol) chez le patient diabétique

Les objectifs suivants sont recommandés chez le patient diabétique (12,13) :

- HbA1c < 7 % pour le diabétique de type 2 et HbA1c < 7,5 % pour le diabétique de type 1, à adapter en fonction de l'âge, de l'ancienneté du diabète, des situations particulières et du risque hypoglycémique.
- pression artérielle < 130/80 mmHg à adapter suivant les patients, le risque d'hypotension orthostatique chez la personne âgée, chez les personnes atteintes de neuropathie cardiaque autonome, et suivant les traitements associés.
- LDL-cholestérol < 1,9 g/l à 1,3 g/l selon l'ancienneté du diabète et les facteurs de risque associés.

### 3.1 Recommandations françaises existantes

En France, des recommandations pour la prise en charge médicale de la rétinopathie ont été établies en 2006 dans le cadre des recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2 et sont rappelées ci-dessous (3,11).

#### 3.1.1 Interventions médicales, traitements pharmacologiques du diabète

Une coordination entre médecin généraliste, diabétologue et ophtalmologiste est recommandée (accord professionnel).

**Équilibre glycémique et contrôle tensionnel :** en présence d'une rétinopathie constituée, l'obtention progressive d'un bon contrôle glycémique (afin d'éviter l'aggravation de la rétinopathie diabétique notamment l'ischémie rétinienne) et d'un contrôle tensionnel strict est nécessaire afin d'interrompre l'évolution de la rétinopathie diabétique, parallèlement à la mise en place de traitements ophtalmologiques spécifiques (recommandation de grade A) (11).

**Autres traitements :** un contrôle des paramètres lipidiques est recommandé du fait du risque accru de baisse visuelle associé à des taux sériques élevés de cholestérol et de triglycérides (accord professionnel) (11).

Il n'y a pas d'efficacité démontrée des « protecteurs vasculaires » dans la prévention et le traitement de la rétinopathie diabétique (11).

Les antiagrégants plaquettaires et les thrombolytiques n'exercent pas d'effet délétère sur la rétinopathie diabétique y compris proliférative (11).

#### Conclusions de l'analyse de la littérature

- Tous les patients diabétiques sont susceptibles de développer une rétinopathie diabétique.
- L'ancienneté du diabète est le facteur déterminant la prévalence de la rétinopathie diabétique le plus important.
- Les facteurs systémiques associés à une augmentation du risque de rétinopathie diabétique les plus importants sont l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle ; il est recommandé de contrôler ces 2 facteurs de risque, dans une approche multidisciplinaire.
- Le risque de rétinopathie diabétique associé à l'hyperglycémie et l'hypertension est continu, sans seuil clairement établi.
- Les autres facteurs de risque documentés sont les signes d'atteinte rénale, la grossesse, des facteurs génétiques.

## Ophthalmologic examination schedule

Patient group	Recommended first examination	Minimum routine follow-up
Type 1 diabetes	Within 5 years after diagnosis of diabetes once patient is age 10 years or older*	Yearly, if retinopathy present <sup>†</sup> Every two years if there is no evidence of retinopathy
Type 2 diabetes	At time of diagnosis of diabetes	Yearly, if retinopathy present <sup>†</sup> Every two years if there is no evidence of retinopathy
Pregnancy in preexisting diabetes	Prior to conception and during first trimester. Counsel on the risk of development and/or progression of retinopathy.	Close follow-up throughout pregnancy and for one year postpartum

\* Some evidence suggests that the prepubertal duration of diabetes may be important in the development of microvascular complications; therefore, clinical judgment should be used when applying these recommendations to individual patients.

<sup>†</sup> Abnormal findings necessitate more frequent follow-up.

Copyright © 2004 American Diabetes Association From *Diabetes Care* Vol 27, Supplement 1, 2004. Reprinted with permission from The American Diabetes Association. Updated from American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1:S14.

# Facteurs influençant le dépistage de la rétinopathie diabétique

## 1.3 Identification des facteurs influençant le dépistage de la rétinopathie diabétique

Plusieurs facteurs pourraient expliquer l'insuffisance du recours au dépistage de la rétinopathie diabétique, notamment :

- le manque d'information des patients sur le risque de complications oculaires et l'intérêt d'un suivi régulier ;
- la précarité ;
- des obstacles au suivi ophtalmologique exprimés par les patients : temps nécessaire à l'obtention d'un rendez vous, gêne occasionnée par les gouttes oculaires, peur de découvrir un problème visuel, sentiment d'inutilité, distance entre le cabinet et le domicile, coûts générés par le dépistage ;
- une sensibilisation insuffisante des médecins traitants ;
- des difficultés de coordination entre professionnels de santé ;
- une difficulté d'accès aux ophtalmologistes, compte tenu de leur répartition géographique hétérogène avec une diminution à venir et déjà réelle dans certaines régions.

## 4.1 Facteurs de risque de développement et de progression de la rétinopathie diabétique

Une revue systématique des études épidémiologiques sur la rétinopathie diabétique, une revue des études sur les complications microvasculaires du diabète, une revue systématique des interventions primaires et secondaires pour la prise en charge de la rétinopathie diabétique, une recommandation australienne de prise en charge de la rétinopathie diabétique fondée sur la revue systématique de la littérature, 5 études sur les facteurs de risque de la rétinopathie diabétique publiées postérieurement à ces revues ont été identifiées.

**Ancienneté du diabète** : l'ancienneté du diabète est un facteur prédictif important de développement et de progression de la rétinopathie diabétique (17,145) avec, selon certains auteurs, un plateau atteint 15-20 ans après le diagnostic de diabète (30).

**Présence de microanévrismes** : la présence de microanévrismes est prédictive de la progression de la maladie. Ainsi, dans l'étude UKPDS (N = 3709) peu de patients sans rétinopathie diabétique initiale ont progressé vers des formes nécessitant une photocoagulation laser sur une période de 3, 6 et 9 ans (respectivement 0,2 %, 1,1 % et 2,6 %), alors qu'ils ont été respectivement 15,3 %, 25,2% et 31,9% à nécessiter un traitement par laser parmi les patients avec une forme plus sévère (145,146).

**Hyperglycémie et HbA1c** : la glycémie mesurée par le taux d'HbA1c est un facteur prédictif important de progression, ou d'amélioration de la rétinopathie diabétique (17,30,145,147).

L'analyse de la cohorte WEDRS a montré une relation significative entre les niveaux d'HbA1c et l'incidence et la progression de rétinopathie diabétique (17).

L'étude DCCT pour le diabète de type 1 et l'étude UKPDS pour le diabète de type 2 et de nombreuses autres études ont montré qu'un contrôle intensif de la glycémie ralentit le développement et la progression de la rétinopathie diabétique (17,147), sans qu'un seuil de glycémie éliminant le risque de rétinopathie diabétique n'ait pu être établi. L'amélioration du contrôle de la glycémie a un effet bénéfique, y compris lorsque la rétinopathie diabétique a déjà atteint le stade de rétinopathie diabétique non proliférante sévère ou préproliférante (17,148,149).

- Dans l'étude DCCT, un lien exponentiel entre le risque de rétinopathie diabétique et le niveau d'HbA1c est rapporté avec une diminution du risque de progression de 39 % pour chaque diminution de 10 % du niveau d'HbA1c (150) ; il existerait cependant des susceptibilités individuelles de développement de la rétinopathie diabétique. Ainsi, dans l'étude DCCT, 10 % des patients avec les HbA1c les plus faibles ont développé une rétinopathie diabétique, alors que 43 % des patients avec les HbA1c les plus élevées n'ont pas développé de rétinopathie diabétique (145,151).
- Dans une cohorte de 339 diabétiques de type 1 suivis pendant 6 ans, dont 57 % avaient une rétinopathie diabétique, le niveau d'HbA1c et l'ancienneté du diabète étaient des facteurs de risque de rétinopathie diabétique. Chez les patients avec une HbA1c  $\geq 10$  % le risque de rétinopathie diabétique a augmenté rapidement alors que les patients avec une HbA1c  $\leq 6$  % ont eu un risque faible de développer une rétinopathie diabétique les 8 premières années du diabète. Néanmoins, il a été estimé qu'après 20 ans d'évolution, une rétinopathie diabétique, bien que le plus souvent de stade minime, se développerait chez 70 %-90 % des patients, indépendamment du niveau d'HbA1c (152).
- Parmi les 764 diabétiques de type 1 de l'étude EURODIAB suivi en moyenne 7,3 ans, dont 56 % ont eu une rétinopathie diabétique, les facteurs de risque identifiés étaient le contrôle de la glycémie et l'ancienneté du diabète (17,153).
- Dans l'étude UKPDS, chez des diabétiques de type 2 suivis 6 ans, le développement d'une rétinopathie diabétique était fortement associé à la glycémie, initiale et sur la période de suivi : chaque baisse de 10 % d'HbA1c (de 9 % à 8 %) a réduit le risque de rétinopathie diabétique de 25 % (IC 95 % [7 %-40 %]) (147).

Par ailleurs, l'analyse de 3 études épidémiologiques d'effectifs importants (*Blue Mountain Eye study*, *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study* et la *Multi Ethnic of Atherosclerosis study*) n'a pas identifié de lien entre le développement ou la progression de la rétinopathie diabétique et un seuil de glycémie à jeun (154).

Des aggravations transitoires de la rétinopathie diabétique, rapidement après le début d'un traitement intensif par insuline chez des diabétiques avec une glycémie mal contrôlée, ou après une transplantation du pancréas, ont été rapportées (17,155-157).

Selon les recommandations de l'ALFEDIAM, les patients avec une rétinopathie diabétique avancée et une glycémie mal contrôlée devraient bénéficier d'une surveillance ophtalmologique renforcée lorsqu'un contrôle strict de la glycémie est mis en œuvre (38).

**Hypertension artérielle** : une association entre la rétinopathie diabétique et l'hypertension artérielle a été retrouvée dans plusieurs études mais n'est cependant pas systématiquement observée (145,147).

Des données longitudinales indiquent cependant que le contrôle de l'hypertension est important pour prévenir le développement et la progression de la rétinopathie diabétique (147).

Une pression artérielle élevée était un facteur prédictif significatif de développement et d'aggravation de la rétinopathie diabétique dans la cohorte WEDRS (diabète de type 1) (17,158)

Dans l'étude UKPDS, une association significative entre le niveau de pression artérielle systolique et l'incidence de rétinopathie diabétique a été retrouvée, au début de l'étude et après un suivi de 6 ans (N = 1 919). Les sujets avec la pression artérielle systolique la plus élevée, (pression artérielle systolique  $\geq 140$  mmHg) avaient 3 fois plus de risque de développer une rétinopathie diabétique que ceux avec une pression artérielle plus faible ( $< 125$  mmHg) (RR 2,8 IC 95 % [2,2-3,5]). Une réduction de 10 mmHg a été associée à une diminution du risque de complications microvasculaires d'environ 10 % (17).

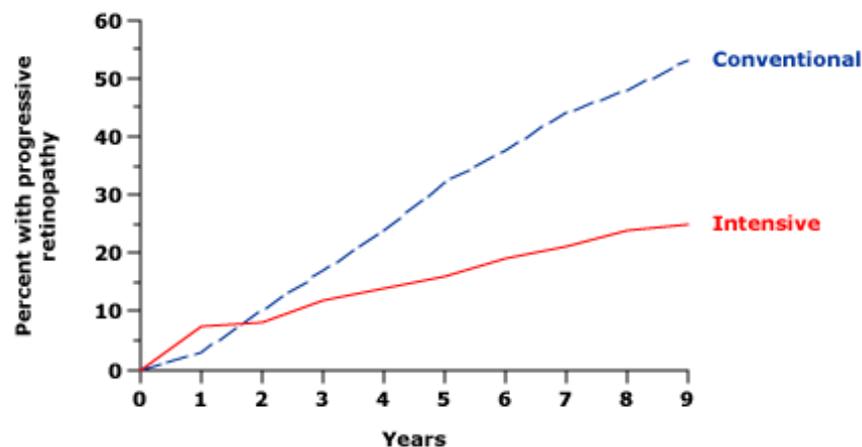
**Hyperlipidémie** : des études observationnelles transversales suggèrent que l'hyperlipidémie est associée à une augmentation du risque de rétinopathie diabétique, en particulier d'œdème maculaire (145,147).

**Autres facteurs de risque** : d'autres facteurs de risque de la rétinopathie diabétique sont documentés (17,147,159) : la grossesse, les signes d'atteinte rénale (160), des facteurs ethniques, des facteurs génétiques (161,162). L'obésité (163), un syndrome métabolique (164), le tabac, la consommation modérée d'alcool (165) n'ont pas montré de manière constante de lien direct avec le développement d'une rétinopathie diabétique dans les études.

**Tableau 6. Synthèse des facteurs de risque pour la rétinopathie diabétique identifiés dans les études de cohorte d'après Mohamed *et al.* (147)**

Facteurs de risque constants	Facteurs de risque moins constants
Ancienneté du diabète	Obésité
Hyperglycémie	Tabagisme
Hypertension artérielle	Consommation modérée d'alcool
Hyperlipidémie	Inactivité physique
Facteurs familiaux	
Grossesse	
Néphropathie ou pathologie rénale	

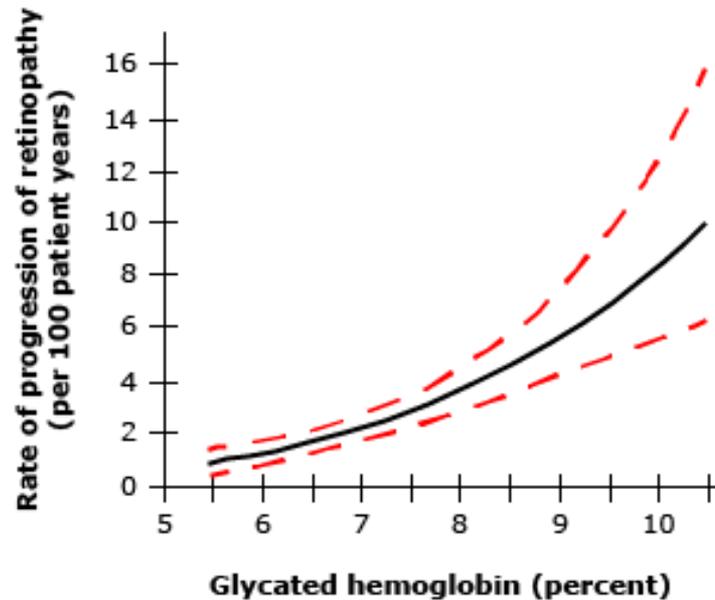
## Strict glycemic control slows progression of retinopathy



Cumulative incidence of progressive retinopathy in patients with type 1 diabetes and very mild to moderate nonproliferative retinopathy who were treated with either conventional (dashed line) or intensive (solid line) insulin therapy for nine years. There was an increasing benefit of intensive therapy over time, although intensive therapy was associated with transient worsening in the first year ( $p < 0.001$ ).

*Data from: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329:977.*

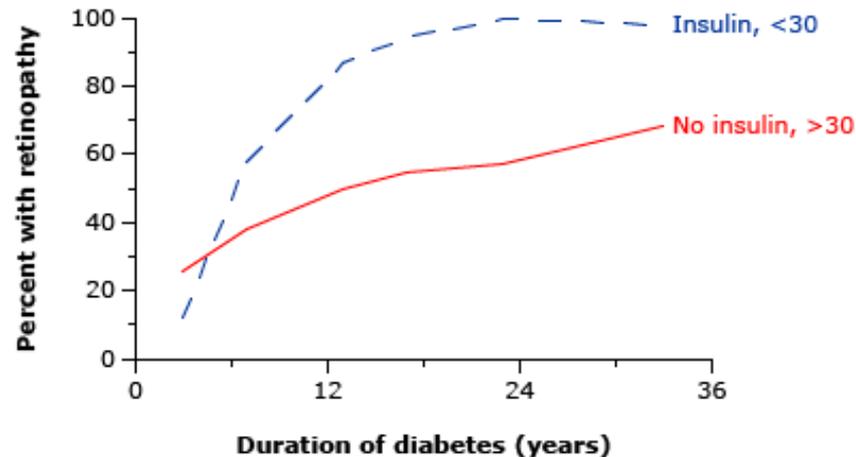
## Relation between diabetic retinopathy and glycemic control



Risk of sustained progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes according to the mean glycated hemoglobin values at six-month intervals (solid line). Better glycemic control was associated with a lesser rate of progressive retinopathy. The dashed lines represent the 95 percent confidence intervals.

*Data from: 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. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329:977.*

## Incidence of diabetic retinopathy increases over time



Percent of diabetic patients with retinopathy according to duration of disease in patients under the age of 30 years who were treated with insulin (primarily type 1 diabetes) and patients over the age of 30 years who were not treated with insulin (primarily type 2 diabetes). Retinopathy increased over time in both groups, affecting virtually all patients with type 1 diabetes by 20 years. The increased incidence in type 2 diabetes at three years is a probable reflection of the difficulty in determining the time of onset of that disease.

Data from: Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:527.

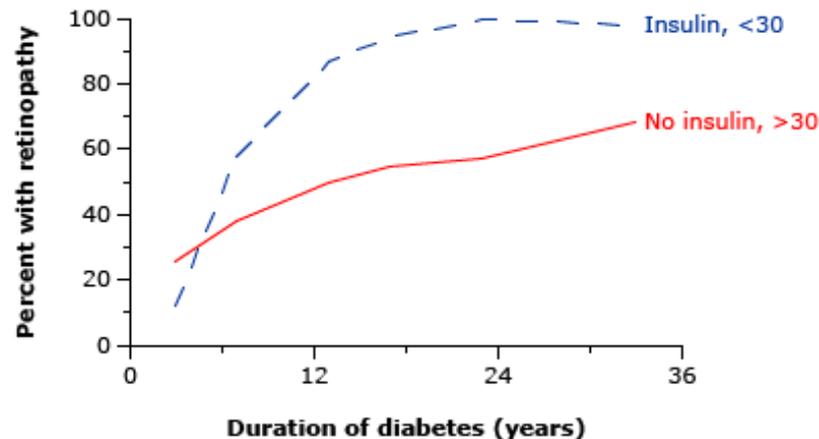
# Facteurs influençant de dépistage

- Le manque d'informations des patients sur le risque de complications oculaires et l'intérêt d'un suivi régulier.
- Sensibilisation insuffisante des médecins.
- Difficulté d'accès aux ophtalmologistes en fonction des régions, de la distance p/r au domicile.
- Obstacles du patient: délai des RDV, gêne des gouttes oculaires, crainte d'avoir un problème visuel, coût, etc.

# Facteurs de risque de développement et de progression de la rétinopathie

- Ancienneté du diabète

## Incidence of diabetic retinopathy increases over time

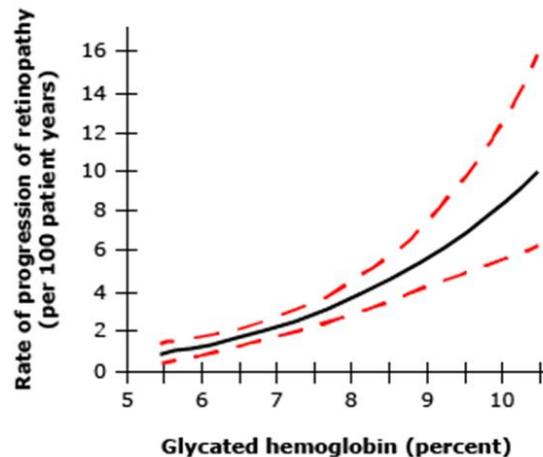


Data from: Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:527.

# Facteurs de risque de développement et de progression de la rétinopathie

- Contrôle du diabète ( $\leq 7\%$ )

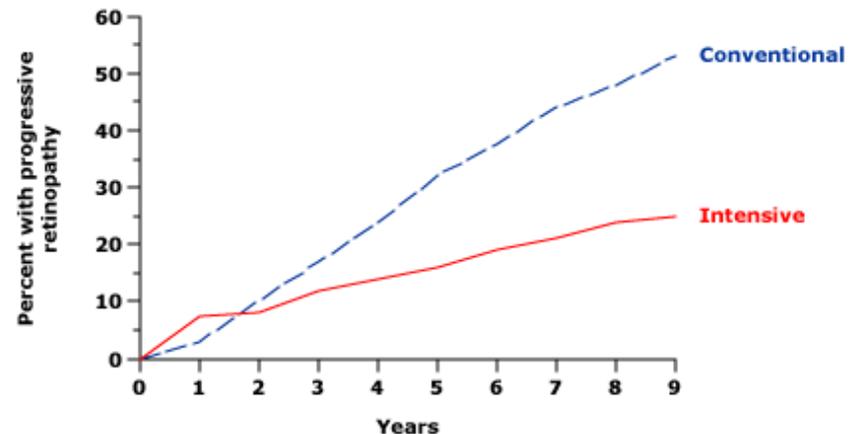
## Relation between diabetic retinopathy and glycemic control



Data from: 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. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1993; 329:977.

UpToDate®

## Strict glycemic control slows progression of retinopathy



Data from: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1993; 329:977.

UpToDate®

# Quels sont les objectifs recommandés ?

- Tension artérielle < 130/80 mm Hg à adapter suivant les patients, risque d'hypotension, des traitements associés.
- Traiter l'hyperlipidémie pour diminuer le risque de maladie cardiovasculaire. L'hyperlipidémie peut être associée à une augmentation du risque d'œdème maculaire. Absence d'effet protecteur vasculaire dans la prévention et le traitement de la rétinopathie diabétique.
- L'aspirine n'exerce aucun effet délétère sur la rétinopathie diabétique.