Revues générales

Signes d'ischémie et d'hypoperfusion chez le diabétique

RÉSUMÉ : Les lésions de la rétinopathie diabétique (RD) visibles au fond d'œil ou à l'aide des rétinographies sont des signes indirects de l'ischémie rétinienne. L'angiographie à la fluorescéine permet de visualiser ces zones d'ischémie, et la corrélation entre les lésions élémentaires de la RD vues sur les rétinographies et la non-perfusion sous-jacente est bien établie, en absence de traitement. En revanche, il existe une discordance entre ces lésions et la non-perfusion sous traitement anti-VEGF. L'OCT-A confirme cette discordance et facilite l'évaluation des zones de non-perfusion en s'affranchissant des diffusions et en autorisant la visualisation précise des capillaires rétiniens.

S. BONNIN
Hôpital Pitié Salpêtrière – Hôpital Lariboisière, PARIS.

La caractéristique commune aux anomalies du fond d'œil développées au cours de la rétinopathie diabétique (RD) est l'ischémie rétinienne, c'est-à-dire la diminution du débit sanguin local qui devient insuffisant pour assurer les besoins métaboliques du tissu. L'ischémie rétinienne peut être diagnostiquée cliniquement à l'examen à la lampe à fente ou sur les photographies du fond d'œil **par des signes indirects** : hémorragies intrarétiniennes en taches, anomalies veineuses telles que veines en "chapelet", boucles veineuses rétiniennes, anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR), nodules cotonneux.

L'angiographie à la fluorescéine permet, elle, de visualiser les territoires d'ischémie secondaires aux occlusions capillaires. Et l'OCT-A permet de façon non invasive de mettre en évidence ces zones de non-perfusion. Si les signes de la rétinopathie diabétique au fond d'œil sont bien connus, la classification que nous utilisons actuellement nécessite probablement d'être nuancée et actualisée à l'aide de nouveaux dispositifs d'imagerie à notre disposition.

La corrélation entre les lésions élémentaires de la RD vues sur les rétinographies et la non-perfusion sous-jacente est bien établie, en absence de traitement [1]. Mais la sévérité de la RD évaluée à l'aide des lésions vues au fond d'œil ou à l'aide des rétinophotographies doit être interprétée avec prudence sous traitement par anti-VEGF.

Cet article rappelle la séméiologie des lésions de rétinopathie diabétique visibles au fond d'œil et discute l'intérêt des autres dispositifs d'imagerie tels que l'angiographie à la fluorescéine ou l'OCT-A, notamment en cas de traitement intravitréen.

Quels sont les signes élémentaires de la rétinopathie diabétique ?

>>> **Les microanévrysmes (MA)** sont les premiers signes de la rétinopathie diabétique au fond d'œil. Ils se présentent sous forme de lésions punctiformes rouges. À l'angiographie à la fluorescéine, les MA apparaissent alors sous forme de lésions punctiformes hyperfluorescentes, à bords nets, dont la fluorescence est maximale au temps artério-veineux. Ils siègent le plus souvent au pôle postérieur et avoisinent

Revues générales

habituellement une micro-zone d'occlusion capillaire, ce qui correspond à un début de réponse néovasculaire à l'ischémie locale.

>>> **Les hémorragies rétiniennes** sont secondaires au saignement à partir d'un microanévrysme ou d'une veinule, ou à une occlusion capillaire récente. Elles sont localisées en bordure ou au sein de territoires rétiniens ischémiques et, en grand nombre, elles témoignent indirectement d'une ischémie rétinienne étendue.

Les hémorragies rétiniennes disparaissent spontanément en quelques mois. Et l'augmentation progressive du nombre des hémorragies profondes est un bon critère indirect d'aggravation de l'ischémie rétinienne. La présence de nombreuses hémorragies rétiniennes en "taches" dans les 4 quadrants de la périphérie rétinienne est un des trois critères de la définition de la rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Leur présence est associée à un risque de néovascularisation avoisinant les 58 % à 1 an [2].

>>> **Les anomalies microvasculaires intrarétiniennes** apparaissent sous forme de lésions vasculaires rouges de petit calibre, de forme irrégulière. Elles correspondent à un ensemble d'anomalies capillaires observées au sein ou en bordure de territoires d'occlusion vasculaire et proviennent de tubes de prolifération endothéliale *de novo* à partir de la paroi d'une veinule. Les AMIR correspondent à un essai de revascularisation des territoires d'occlusion vasculaire et sont une réponse néovasculaire à l'ischémie rétinienne. Elles sont des témoins indirects de l'ischémie rétinienne et représentent un critère de rétinopathie non proliférante sévère. La présence de nombreuses AMIR dans un quadrant de la périphérie rétinienne suffit à poser le diagnostic de rétinopathie diabétique non proliférante sévère. Elles exposent à un risque de néovascularisation de près de 50 % à 1 an.

En angiographie, elles apparaissent sous forme d'un bourgeonnement vasculaire veinulaire au sein d'un territoire de non-perfusion capillaire, voire artériolaire. Leur paroi laisse diffuser modérément ou non la fluorescéine. Leur présence masque parfois, en angiographie, la non-perfusion sévère qui ne doit pas être méconnue. En effet, la diffusion de fluorescéine à partir des AMIR peut masquer l'hypofluorescence des territoires de non-perfusion rétinienne.

Que nous apporte l'angiographie à la fluorescéine ?

L'angiographie à la fluorescéine permet de visualiser les territoires d'ischémie secondaires aux occlusions capillaires. Dans ces territoires, on observe habituellement une hypofluorescence relative du fait de la non-perfusion du lit capillaire rétinien mais surtout une perte d'embranchements artériolaires ou veinulaires. L'angiographie permet aussi de mettre facilement en évidence un néovaisseau prérétinien. Le risque néovasculaire est proportionnel à l'étendue de la non-perfusion en moyenne périphérie rétinienne [3].

La corrélation entre le nombre de lésions de la RD et la non-perfusion sous-jacente est bien établie en absence de traitement, que ce soit à l'aide des clichés classiques 55° [1] ou de l'imagerie ultra-grand champ [4]. Mais cela n'est plus aussi vrai sous traitement anti-VEGF.

Nous avons récemment étudié les modifications de la non-perfusion rétinienne en cas de traitement par anti-VEGF [5]. En effet, deux études randomisées ont montré que les anti-VEGF peuvent contrôler la rétinopathie diabétique proliférante aussi bien que la panphotocoagulation rétinienne (PPR) pendant 1 à 2 ans [6]. Et une autre étude prospective randomisée montrait que, utilisés dans l'œdème maculaire diabétique, les anti-VEGF amélioraient le score de sévérité de la rétinopathie diabétique évalué sur les photographies du fond d'œil et pourraient empêcher l'aggravation de la rétinopathie diabétique [7].

Notre travail montrait une réelle discordance, sous traitement anti-VEGF, entre l'amélioration des lésions vues à l'aide des rétinographies et les zones de non-perfusion vues en angiographie à la fluorescéine. On constate en effet dès la première injection intravitréenne d'anti-VEGF une diminution significative du nombre des hémorragies et des MA vus sur les photographies du fond d'œil, ainsi qu'une régression rapide des néovaisseaux prérétiniens et des AMIR.

Et, après 3 injections d'anti-VEGF, nous avons noté une amélioration d'au moins un stade de la RD évalué sur les photographies couleurs dans 61 % des cas. Mais cette diminution des signes indirects d'ischémie au fond d'œil ne correspondait pas à une amélioration des zones de non-perfusion en angiographie à la fluorescéine. Il existait même une perte de certains segments vasculaires normaux (***fig. 1***).

Les traitements anti-VEGF ont des propriétés anti-angiogéniques et d'anti-perméabilité qui permettent une régression temporaire des hémorragies, des MA, des AMIR, de l'œdème maculaire et des néovaisseaux, mais la non-perfusion sous-jacente ne s'améliore pas après 3 injections mensuelles d'anti-VEGF.

Que nous apporte l'OCT-angiographie (OCT-A) ?

L'OCT-A permet d'évaluer plus facilement la non-perfusion capillaire, c'est-à-dire l'absence de flux capillaire détecté par le dispositif d'imagerie, ce qui peut être légèrement différent de l'ischémie rétinienne détectée en angiographie à la fluorescéine. En effet, un flux très lent peut ne pas être détecté par l'OCT-A, alors même qu'il existe un remplissage en angiographie à la fluorescéine [8].

Il s'agit d'un outil particulièrement intéressant dans l'évaluation des zones de non-perfusion chez nos patients diabétiques traités par injections intravitréennes d'anti-VEGF, notamment lorsque l'utilisation d'un dispositif grand champ est possible. Si notre première étude à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine montrait par une analyse fine l'absence de modification des zones de non-perfusion, nous avons aussi été confrontés aux difficultés d'évaluation de ces zones d'ischémie. En effet, l'angiographie à la fluorescéine ne permet pas de visualiser le détail des capillaires rétiniens en moyenne périphérie et l'évaluation de l'ischémie rétinienne en angiographie se fait le plus souvent sur les signes indirects que sont les diffusions pariétales, une disparition de branches artériolaires ou veinulaires et un aspect sombre du fond choroïdien, qui est un signe variable et subjectif.

POINTS **FORTS**

- La classification actuelle de la rétinopathie diabétique (RD) repose sur le nombre et la nature des lésions élémentaires de la RD visibles au fond d'œil.
- La photographie du fond d'œil est actuellement la méthode de référence pour dépister la RD (recommandations HAS 2007).
- Mais l'amélioration constante des dispositifs d'imagerie, qu'il s'agisse de l'imagerie ultra-grand champ (rétinographies ou angiographie à la fluorescéine) ou de l'OCT-A, nous apporte des informations plus précises concernant la non-perfusion et donc le risque potentiel de néovascularisation.
- En outre, la comparaison de ces lésions sous traitement anti-VEGF met en évidence une discordance entre l'amélioration des lésions présentes sur les photographies et la non-perfusion sous-jacente, évaluée à l'aide de l'angiographie à la fluorescéine ou de l'OCT-A.

À l'inverse, l'OCT-A a une meilleure résolution, permet une visualisation directe des capillaires rétiniens et n'est ni dépendante de la diffusion de colorant ni sensible à la modification de la fluorescence du fond choroïdien. Ainsi, la visualisation des zones de non-perfusion est plus précise et plus aisée en

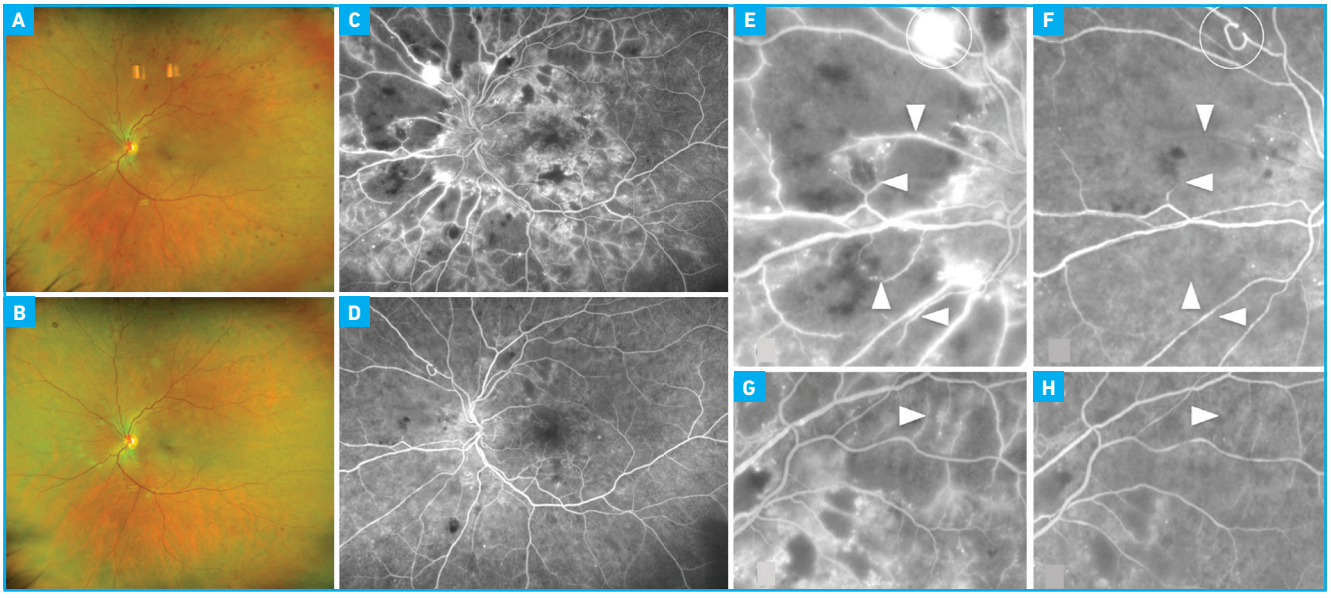

Fig. 1 : Rétinopathie diabétique proliférante avant (**A, C, E** et **G**) et un mois après 3 injections d'anti-VEGF (**B, D, F** et **H**). Régression des néovaisseaux prérétiniens, diminution des taches rouges sur la photographie grand champ mais absence de reperfusion sur l'angiographie à la fluorescéine grand champ. **A :** rétinographie grand champ avant traitement montrant de multiples hémorragies et microanévrysmes (taches rouges). **B :** après traitement, diminution du nombre des taches rouges. **C :** angiographie à la fluorescéine grand champ avant traitement, confirmant un néovaisseau prérétinien et mettant en évidence les zones ischémiques. **D :** après traitement, la diminution des diffusions rend difficile la délimitation des zones d'ischémie mais celles-ci restent identiques. **E-H :** zones de détails en angiographie à la fluorescéine avant (**E et G**) et après traitement (**F** et **H**) confirmant la régression des néovaisseaux prérétiniens et l'occlusion de 4 segments vasculaires. Aucune reperfusion capillaire n'est notée dans ces régions d'intérêt. Le fond choroïdien ne change pas entre **E** et **F,** les AMIR disparaissent ainsi qu'un segment de vaisseau normal. La comparaison des zones de détails avant (**G**) et après traitement (**H**) montre la diminution significative des diffusions.

Revues générales

OCT-A et permet de ne pas sous-estimer la sévérité de l'ischémie rétinienne chez un patient traité par anti-VEGF.

La deuxième partie de notre travail [9] a ainsi montré clairement l'absence d'amélioration des zones de non-perfusion sous traitement par anti-VEGF grâce au dispositif PlexElite. En aucun cas, une reperfusion des artérioles, des veinules ou des capillaires n'a été observée dans les zones de non-perfusion, malgré l'amélioration du score de sévérité de la rétinopathie diabétique sur les rétinographies. Toutes les zones de non-perfusion présentes avant traitement restaient visibles après 3 injections (***fig. 2***).

Par ailleurs, l'OCT-A a permis de mettre en évidence des zones de non-perfusion qui n'étaient pas visibles en angiographie à la fluorescéine. Les difficultés pour étudier les zones de non-perfusion à l'angiographie à la fluorescéine pourraient être expliquées par le fond choroïdien qui peut apparaître plus brillant après traitement anti-VEGF, résultant d'une modification de contraste due à la diminution des diffusions des vaisseaux rétiniens entourant les zones non perfusées. L'OCT-A, en s'affranchissant de ces diffusions, permet une meilleure analyse de ces zones de non-perfusion et confirme la discordance entre l'amélioration des lésions élémentaires visualisées sur les rétinographies et la non-perfusion sous-jacente. Ce dispositif non invasif montre l'absence de reperfusion capillaire sous traitement et incite donc à la prudence concernant l'évaluation de la sévérité de la RD en cas de traitement.

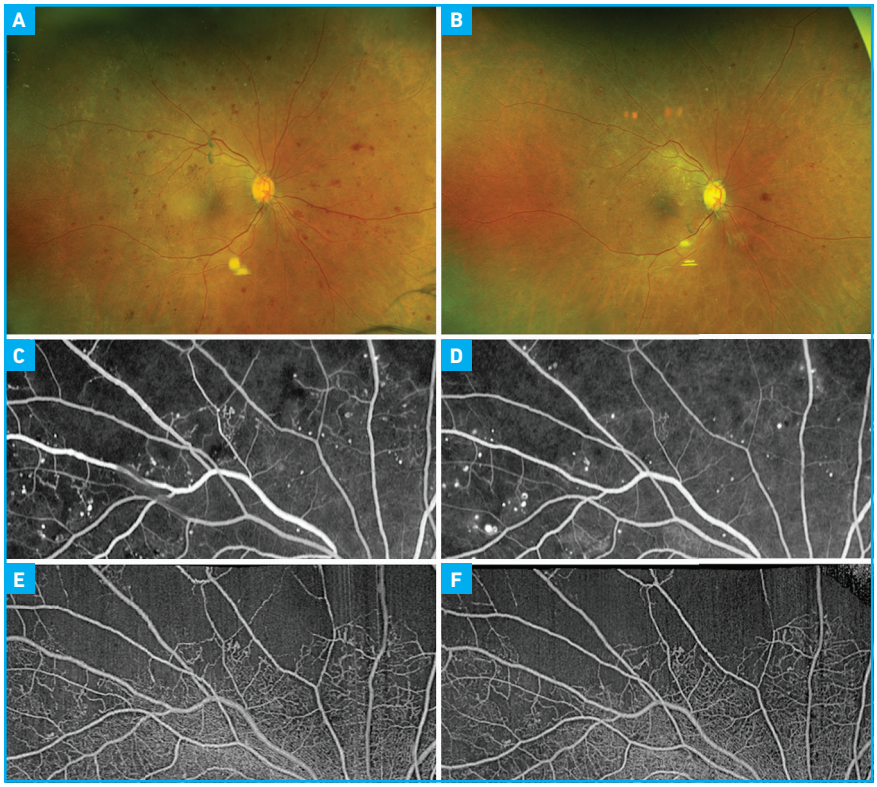

Fig. 2 : Rétinopathie diabétique proliférante avant (**A**, **C** et **E**) et un mois après 3 injections d'anti-VEGF (**B**, **D** et **F**). **A et B :** les rétinographies ultra-grand champ montrent la diminution des hémorragies et des micro-anévrysmes après traitement. **C et D :** détails de l'angiographie à la fluorescéine (moyenne périphérie rétinienne supérieure) montrant l'absence de reperfusion après traitement et même la disparition de segments capillaires. **E et F :** détails de l'OCT-A confirmant l'absence de reperfusion entre M0 et M3 et la disparition des mêmes segments capillaires.

Conclusion

Ces travaux n'avaient pas pour but l'évaluation de l'efficacité des anti-VEGF sur la rétinopathie diabétique mais visaient à évaluer si l'amélioration des signes de la RD aux photographies couleurs correspondait réellement à une amélioration des zones de non-perfusion.

Il s'agit d'une durée de suivi courte et d'autres études à plus long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats, mais la persistance de ces zones de non-perfusion sous traitement laisse penser que le risque de néovascularisation reste bien présent. C'est d'ailleurs ce qu'a confirmé une étude récente de patients traités par anti-VEGF pour une rétinopathie diabétique proliférante et perdus de vue pendant 1 an [10], montrant un taux alarmant de complications sévères chez ces patients (décollements de rétine tractionnels, glaucomes néovasculaires).

Les injections intravitréennes anti-VEGF restent un traitement de première intention de l'œdème maculaire diabétique mais le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique périphérique ne doit pas être sous-estimé et une réévaluation régulière de la non-perfusion périphérique reste recommandée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kimble JA, Brandt BM, McGwin G. Clinical examination accurately locates capillary nonperfusion in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2005;139:555-557.
2. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12. *Ophthalmology*, 1991;98:823-833.
3. Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 1981;88:601-612.
4. Silva PS, Dela Cruz AJ, Ledesma MG *et al.* Diabetic retinopathy severity and peripheral lesions are associ-

ated with nonperfusion on ultrawide field angiography. *Ophthalmology*, 2015;122:2465-2472.

5. Bonnin S, Dupas B, Lavia C *et al.* Antivacular endothelial growth factor therapy can improve diabetic retinopathy score without change in retinal perfusion. *Retina*, 2019;39:426-434.
6. Glassman AR. Results of a randomized clinical trial of aflibercept *vs* panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: is it time to retire your laser? *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:685-686.
7. Bressler SB, Liu D, Glassman AR *et al.* Change in diabetic retinopathy through 2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*, 2017;135:558-568.
8. Bonnin S, Krivosic V, Cognat E *et al.* Visibility of blood flow on optical coherence tomography angiography in a case of branch retinal artery occlusion. *J Ophthalmic Vis Res*, 2018;13:75-77.
9. Couturier A, Rey PA, Erginay A *et al.* Widefield OCT-angiography and fluorescein angiography assessments of nonperfusion in diabetic retinopathy and edema treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Ophthalmology*, 2019;126:1685-1694.
10. Obeid A, Gao X, Ali FS *et al.* Loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation or intravitreal anti-VEGF injections. *Ophthalmology*, 2018;125:1386-1392.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.