

4^e JOURNÉE RÉTINE & DIABÈTE

Le diabète au féminin
De l'adolescence à la maturité, contraception orale,
grossesse et ménopause: quelles précautions chez
une patiente atteinte de rétinopathie diabétique?

Dr Camille Vatier

Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne APHP

Centre de référence PRISIS



Liens d'intérêts

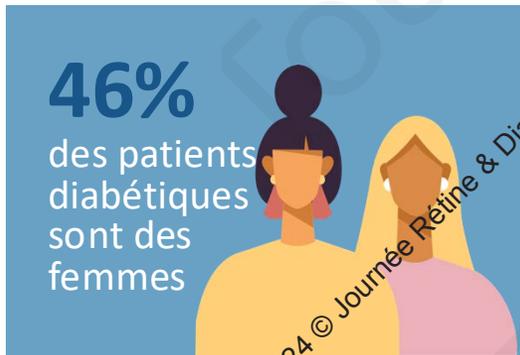
Pour des boards/ symposia / invitations à des congrès :

Abbott, Advanz pharma, Amryt, AstraZeneca, Lilly, HRA, LVL, Novartis, Novo Nordisk, sanofi, Regeneron, Vitalaire

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Diabète au féminin: enjeu épidémiologique



250,6 millions de femmes vivent avec un diabète (→ 350 millions en 2045)

2 femmes sur 5 sont en âge de procréer soit 100 millions de femmes

3,8 millions de personnes sont traités pour un diabète en France en 2022

Le diabète cause 2.3 millions de décès par an chez les femmes

2200 enfants <15 ans

Développent un diabète de type 1 chaque année en France

Rétinopathie diabétique : enjeu épidémiologique

- Cause d'environ 1% des cécités
- 22,3% des patients diabétiques développent une RD en 2020 (103.12 millions → 160.50 millions en 2045)

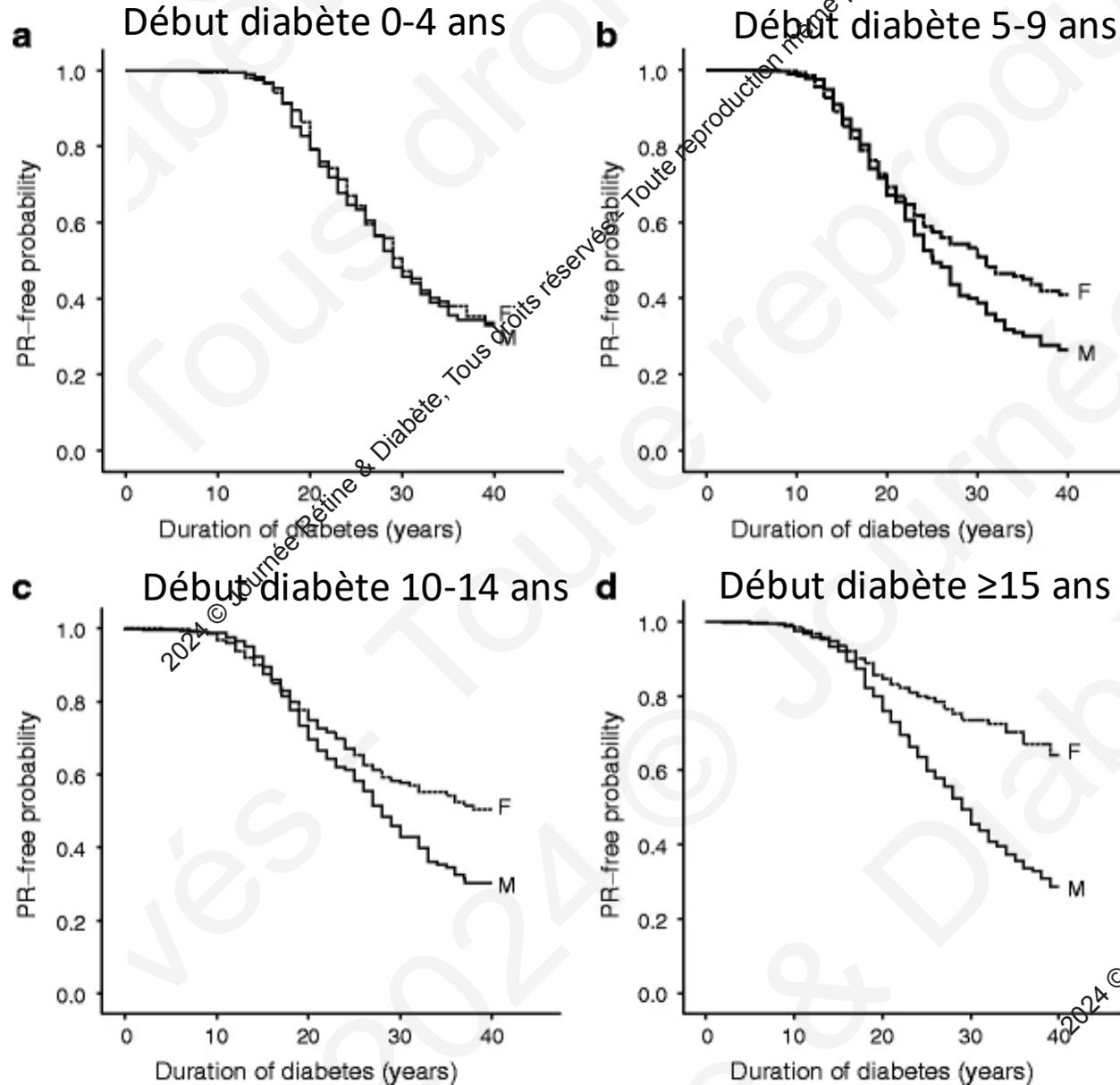
Teo ZL, et al. Ophthalmology. 2021 Nov;128(11):1580-1591.

- Aspect ethnique : hispaniques (odds ratio [OR], 2.92; 95% CI, 1.22–6.98) et Asie du Sud Est (OR, 2.44; 95% CI, 1.51–3.94) plus à risque de RD

Rétinopathie diabétique : enjeu épidémiologique

	Guadeloupe	Martinique	Guyane	La Réunion	p-value ^a	Hexagone	p-value ^b
	% [IC95%]	% [IC95%]	% [IC95%]	% [IC95%]		% [IC95%]	
Complication coronarienne auto-déclarée	6,6 [4,4-9,4]	8,3 [6,3-10,8]	4,7 [3,0-7,1]	19,4 [16,2-22,9]	<0,0001	18,6 [16,9-20,3]	<0,0001
Hospitalisation pour IDM dans les 10 ans	0,8 [0,2-2,2]	1,2 [0,5-2,5]	1,2 [0,4-2,8]	4,5 [3,0-6,7]	0,0002	3,4 [2,6-4,3]	0,0003
Antécédent d'AVC auto-déclaré	10,8 [4,4-10,1]	9,6 [7,4-12,2]	8,2 [5,8-11,1]	12,3 [9,6-15,4]	0,0216	7,8 [6,5-9,1]	0,0035
Hospitalisation pour AVC dans les 10 ans	2,9 [1,6-4,8]	4,3 [2,9-6,3]	3,2 [1,7-5,4]	4,9 [3,2-7,1]	0,2320	2,6 [1,9-3,5]	0,0036
Rétinopathie auto-déclarée	9,4 [6,9-12,4]	14,4 [11,7-17,4]	11,0 [8,2-14,4]	15,9 [13,0-19,2]	0,0065	6,8 [5,7-8,0]	<0,0001
Perte de la vue d'un œil auto-déclarée	2,7 [1,4-4,9]	4,4 [2,9-6,3]	1,3 [0,5-2,7]	4,6 [3,0-6,7]	0,0162	3,2 [2,4-4,1]	0,0167
Traitement au laser auto-déclaré	22,7 [18,6-27,2]	17,8 [14,9-20,9]	11,3 [8,6-14,4]	23,2 [19,8-27,0]	0,0014	16,7 [15,0-18,5]	<0,0001
Antécédent de mal perforant plantaire auto-déclaré	7,4 [5,1-10,4]	9,9 [7,8-12,5]	6,6 [4,6-9,1]	7,9 [5,8-10,5]	0,3395	6,7 [5,7-7,9]	0,0889
Hospitalisation pour plaie du pied dans les 10 ans	2,1 [0,7-4,7]	3,1 [1,9-4,8]	2,6 [1,2-4,8]	2,0 [1,0-3,5]	0,6587	1,6 [1,1-2,3]	0,2295
Hospitalisation pour amputation de membre inférieur dans les 10 ans	1,2 [0,3-3,1]	1,6 [0,8-2,8]	1,6 [0,6-3,5]	1,3 [0,5-2,8]	0,9304	0,6 [0,3-1,1]	0,1537
Dialyse ou greffe rénale dans les 10 ans	0,2 [0,006-1,3]	0,5 [0,1-1,4]	0,3 [0,03-1,3]	1,2 [0,5-2,6]	0,1861	0,3 [0,1-0,7]	0,2112

Rétinopathie diabétique différence homme/ femme



Différences liées au sexe dans le risque cumulé de rétinopathie proliférative (RP) sur 40 ans de diabète de type 1 selon l'âge de début du diabète : F, femmes ; M, hommes.

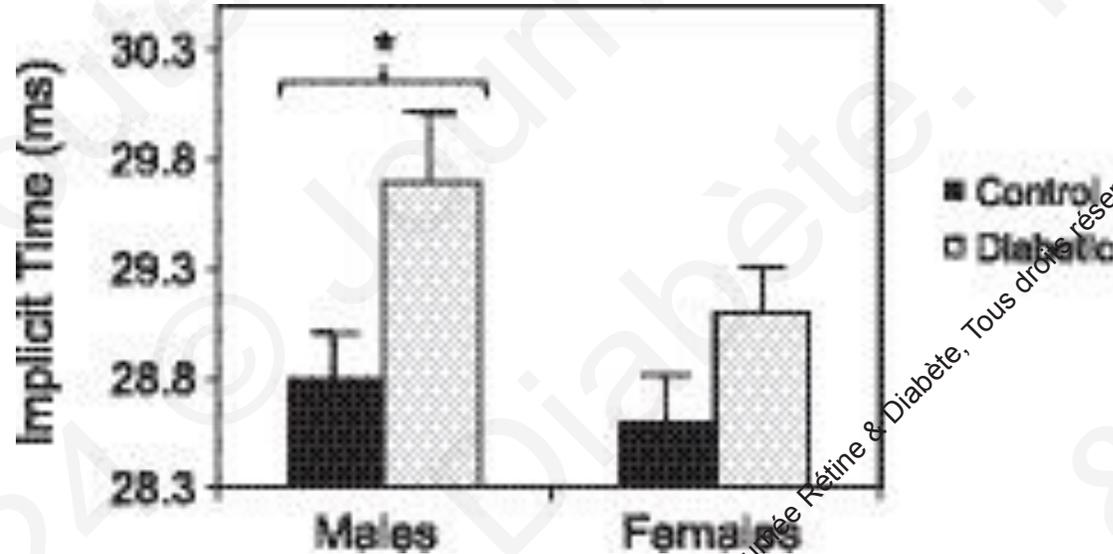
Risque global de RP > de 39 % ($p < 0,0001$) chez les hommes par rapport aux femmes

Risque cumulé de RP sur 40 ans : 72,0 % (IC à 95 % 70,9–73,0) chez les hommes et 52,6 % (IC à 95 % 50,6–54,4) chez les femmes.

4,416 patients de la Finnish Diabetic Nephropathy Study.

Rétinopathie diabétique : différence hommes/femmes

- Fonction neuro-rétinienne, mesurée par l'électrorétinogramme multifocal, plus altérée chez les hommes que chez les femmes adultes atteints de diabète de type 2 sans rétinopathie



Rétinopathie diabétique et adolescence

- **Temps médian sans rétinopathie :**

Groupe à début tardif : 38 ans.

Diabète avant 15 ans : 29 ans.

- En examinant le développement de la rétinopathie, la durée du diabète après le début de la puberté a contribué deux fois plus que la durée du diabète avant la puberté

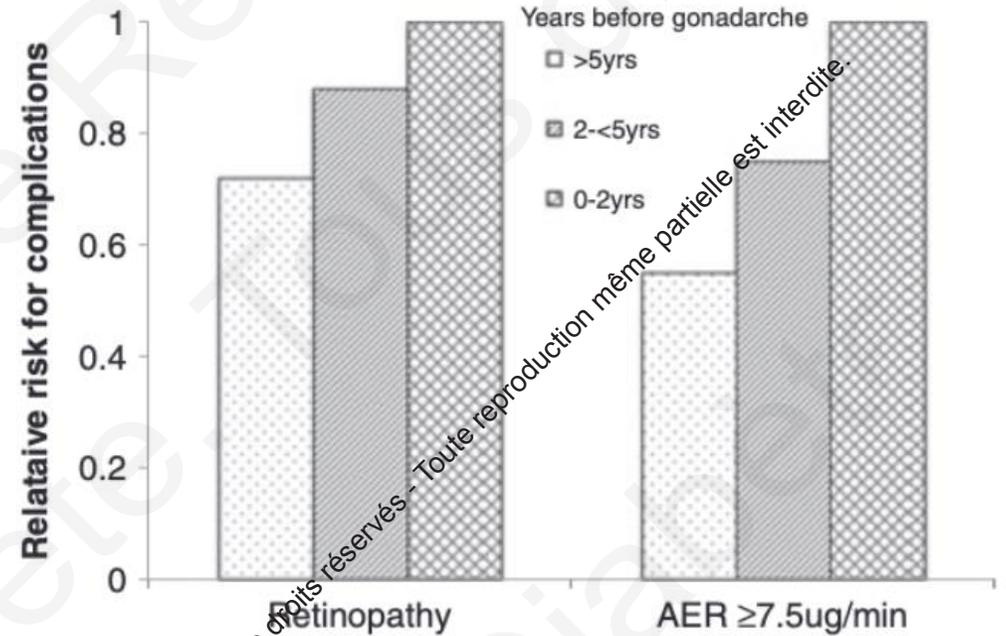


Fig. 1. Non-uniform effect of prepubertal duration on risk of retinopathy and early elevation of albumin excretion rate (AER): prepubertal onset cohort followed to adulthood (5).

Rétinopathie diabétique et adolescence

→ Forte influence du début de la puberté sur le développement de la rétinopathie diabétique

Risque de rétinopathie faible pendant la petite enfance ;
Risque augmente considérablement au début de la puberté et tout au long de l'adolescence,

→ Durée du diabète = facteur de risque le plus fort pour la RD,

→ Recommandations: Chez les enfants diabétiques de type 1,

Dépistage de la RD à partir de 12 ans et impérativement annuel à partir de 15 ans et tous les 6 mois pendant l'adolescence si DT1 >10 ans et mal équilibré

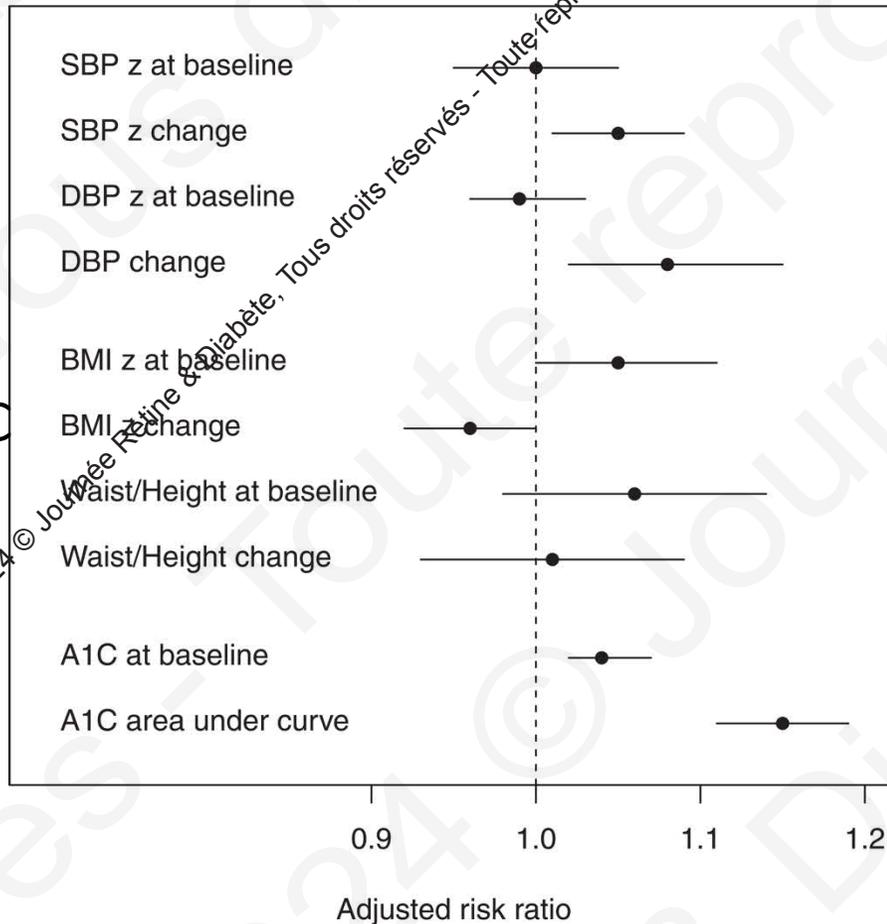
Référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique – 2016. Validé par la Société Francophone du Diabète (SFD) et par la Société Française d'Ophtalmologie (SFO)

Rétinopathie diabétique FDR modifiables

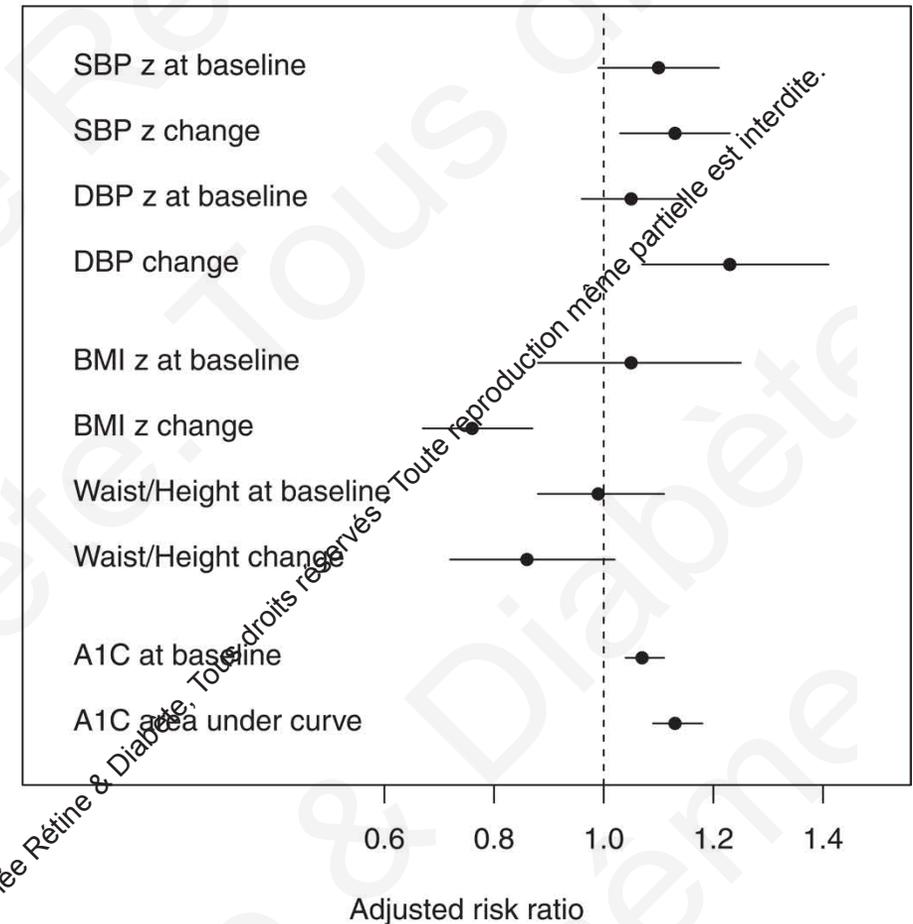
Diabetic retinopathy prevalence and progression in youth with type 1 and type 2 diabetes by modifiable risk factors, the SEARCH for Diabetes in Youth study. DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; z, z score.

- TA
- IMC
- HbA1c

Type 1 diabetes



Type 2 diabetes



2024 © Journée Rétine & Diabète. Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Rétinopathie diabétique risque d'un équilibre glycémique rapide

FDR :

- Réduction rapide de l'HbA1c ($>2.0\%$)
- Gravité de la RD préexistante

DCCT

Risque aggravation RD à 12 mois : 13,1 % traitement intensif et 7,6 % ttt conventionnel ($P < 0,001$).

Mais réduction de risque RD de 76 % et du risque de progression de 54 %

Agravation de la RD chez 10 % des patients dans les 3 à 6 mois suivant l'amélioration rapide de la glycémie

- mise sous pompe à insuline chez un patient DT1
- optimisation thérapeutique (insuline DT2) ;
- après greffe pancréatique ;
- après chirurgie bariatrique

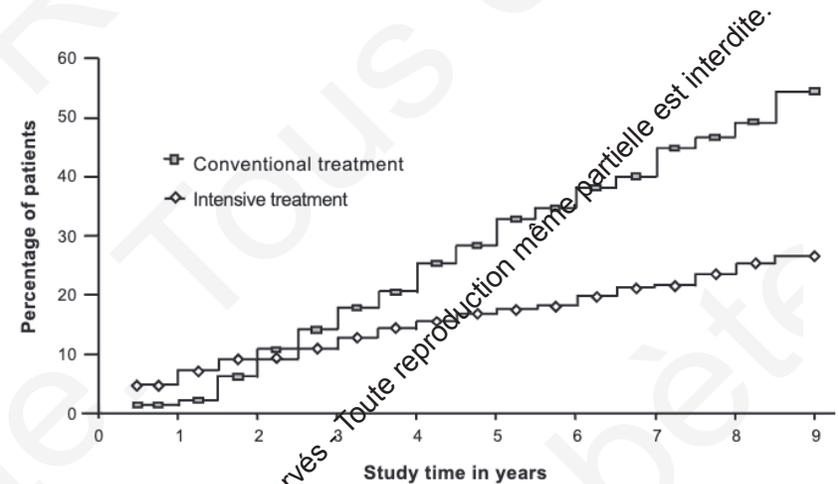
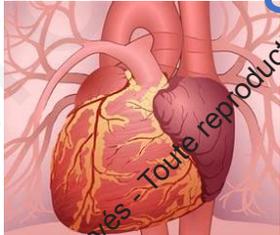


FIGURE 1 Cumulative incidence of DR progression (three-step or greater by ETDRS criteria) in the Diabetic Control and Complications Trial (DCCT) primary prevention cohort. There was little difference in percentage of patients with retinopathy progression between the Intensive and Conventional groups over the first 3 years; however, there was a 76% reduction in risk of DR progression evident at the conclusion of the DCCT after mean follow-up of 6.5 years.²⁸ ©2014 by the American Diabetes Association Diabetes Care 2014;37:17-23. Reprinted with permission from the American Diabetes Association

Rétinopathie diabétique et femmes jeunes: enjeu de la planification des grossesses



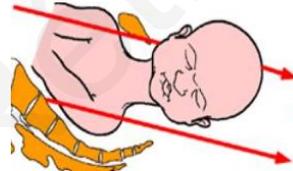
Fausse couche (x3,23)



Malformation congénitale (x3)¹



Macrosomie (x2)



Dystocie des épaules (x2,5)

Enjeux sur le déroulement de la grossesse et enjeux périnataux



Césarienne (x3,5)



Mortalité périnatale (x3,3)



Hypoglycémies néonatales (x26)



Prématurité (x3,5)
Prééclampsie (x3,5)

¹ Arendt LH, et al. Clin Epidemiol. 2021 Jul 26;13:615-626. Alexopoulos Aset al. JAMA. 2019 May 14;321(18):1811-1819. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Kitzmiller JL et al. Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 5

Rétinopathie diabétique et contraception orale

- L'utilisation de contraceptifs oraux (n=484): pas d'effet sur la gravité de la rétinopathie diabétique ou de l'œdème maculaire après 14 ans de suivi.

Table 2—The 10-year progression and incidence of retinal end points and hypertension by use of oral contraceptives in younger-onset women aged ≥ 18 years in 1984–1986: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

End point 10 years later	Use of oral contraceptives	n	% Reaching the end point	P value
Progression of retinopathy	Never	176	60.5	0.40
	Ever	82	69.7	
Progression to proliferative diabetic retinopathy	Never	176	34.6	0.11
	Ever	82	25.1	
Incidence of macular edema	Never	176	16.2	0.64
	Ever	80	14.0	
Incidence of hypertension	Never	164	27.7	0.78
	Ever	80	25.4	

Klein BEK, et al. *Diabetes Care* (1999) 22(12):1984–7.

Contraception hormonale en cas de diabète de type 1

Nullipare ou multipare

FACTEURS DE RISQUE?

- Dyslipidémie
- HTA
- Tabac
- Durée du diabète > 20 ans
- Age supérieur à 35 ans

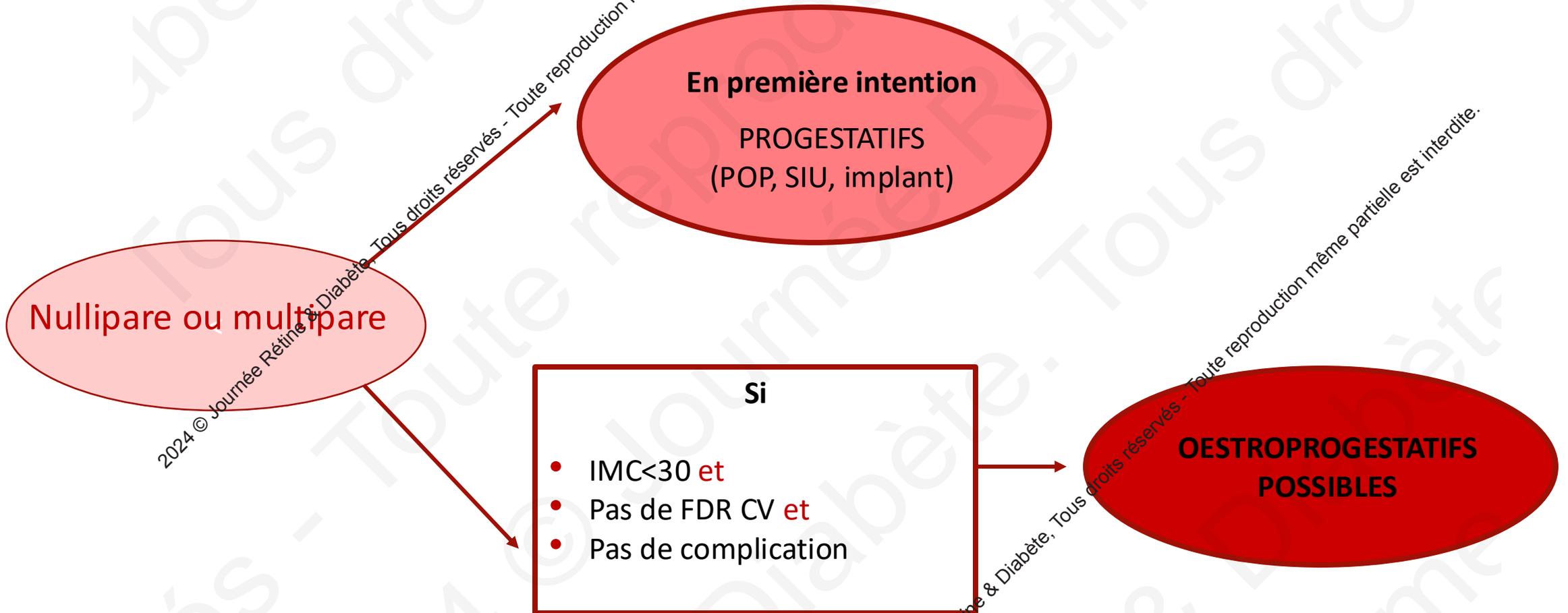
COMPLICATIONS DU DIABETE?

- Néphropathie
- Rétinopathie proliférante ou oedémateuse ou ischémique
- Cardiovasculaire
- Neuropathie

AUCUN :
OESTROGESTATIFS
POSSIBLES

AU MOINS UN :
PROGESTATIFS
DIU

Contraception hormonale en cas de diabète de type 2



Belail HWA et al. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023 Dec;91:102408.

Gourdy P et al. Consensus Contraception hormonale chez la femme à risque vasculaire et métabolique : Recommandations de la Société française d'endocrinologie 2010

Rétinopathie diabétique et grossesse: mécanismes physiopathologiques

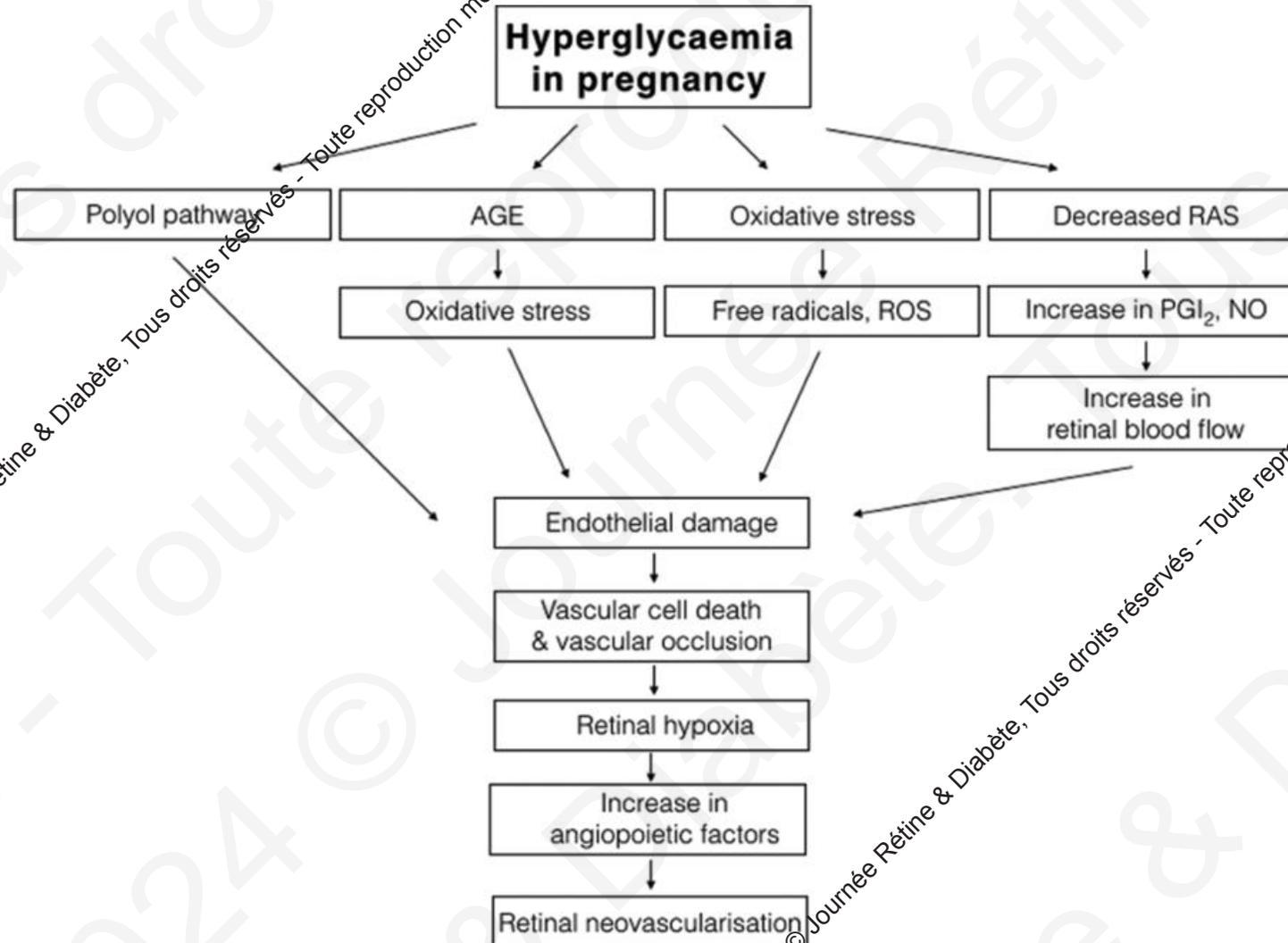


Figure 1: Pathway for pathogenesis of DR in pregnancy with diabetes (AGE – advanced glycosylated end products, RAS – renin–angiotensin system, ROS – reactive oxygen species, PGI₂ – prostacyclin, NO – nitric oxide)

Rétinopathie diabétique et grossesse: prévalence

- Diabète gestationnel 10 à 27%
- DT2 en début de grossesse autour de 14%
- DT1 en début de grossesse 34 à 72%

Chandrasekaran R et al. Indian J Ophthalmol 2021;69:3015-25.

- En fonction du statut de RD en début de grossesse
Si pas de RD à 28SA 0,45% de risque de RD sans nécessité de traitement après appariement sur l'âge, l'ethnicité, le type de diabète

Clarke, Ket al. Diabetic Eye Screening Programs in the UK. Eye 38, 179–184 (2024).

Rétinopathie diabétique et grossesse: FDR

Effet de la **sévérité initiale de la RD** sur la progression de la RD pendant la grossesse

Effet de la **durée du diabète** sur la progression de la RD

Table 7.

Effect of duration of diabetes on progression of diabetic retinopathy in pregnancy

Study	Mean duration of Diabetes in years
DIEP[28]	>15 years – 50% progression to DR from baseline and 39% progression to PDR <15 years – 55% progression to DR from baseline and 18% progressed to PDR
Temple <i>et al.</i> [29]	10-19 years – 10% <10 years – 0%
Axer – Siegel <i>et al.</i> [4]	15.5±5.3 years – Progression 10.6±6.7 years – No progression
Makhwana <i>et al.</i> [27]	14±6.32 years - 4% overall progression

→ SUR RISQUE Si diabète > 15 ans d'évolution

Study	Type of DM	Worsening of DR
DIEP study[28]	1	10.3% with no DR 18.8% with mild NPDR 54.8% with moderate to severe NPDR 6% with minimal DR and 29% with moderate NPDR progressed to PDR
Rahman <i>et al.</i> [6]	1	9.1% with no DR 20% with NPDR 58.3% with PDR
Temple <i>et al.</i> [29]	1	3.7% with no DR 30% with moderate to severe NPDR
Vestgaard <i>et al.</i> [32]	1	Worsening in 27%
Rasmussen <i>et al.</i> [7]	2	Worsening in 14%
Egan <i>et al.</i> [33]	1 and 2	Worsening in 25.9%
Axer – Siegel <i>et al.</i> [4]	1	Worsening in 77.5%
Rosenn <i>et al.</i> [4]	1	Worsening in 51%
Phelps <i>et al.</i> [31]	1	Worsening in 55%
DGCT[3]	1	1.63-fold risk of worsening after intensive treatment
Makhwana <i>et al.</i> [27]	1 and 2	4% overall progression

→ SUR RISQUE d'autant plus que la RD est avancée

Rétinopathie diabétique et grossesse: FDR

- **HTA**

progression dans 50% des cas si HTA gravidique,
progression dans 61% si HTA chronique
progression dans 25% des cas de RD sans HTA

Vestgaard M, Diabet Med 2010;27:431-5.

- **Acuité visuelle et œdème maculaire diabétique**

Mauvaise acuité visuelle et présence d'un œdème maculaire diabétique au moment de la conception = FDR d'aggravation et de perte de vision supplémentaires

Vestgaard M, Diabet Med 2010;27:431-5.

Rétinopathie diabétique et Grossesse maculopathie

- Il n'est pas recommandé de traiter un OMD pendant la grossesse
- Traitement par photocoagulation laser si maculopathie centrale
- Dans les cas sévères si centre de la macula atteinte et menace la vision injection intravitréale d'anti VEGF
- Anti-VEGF et stéroïdes intravitréens : à éviter ou à utiliser en dernier recours après un conseil approprié.
Risque potentiel d'effet secondaire sur la vascularisation foetale, idéalement attendre 3 mois après la dernière dose pour prévoir la conception

Rétinopathie diabétique et grossesse: Recommandations pour le suivi



Avant la conception

- FO en pré-grossesse ≥ 6 mois
- Stabilisation progressive de la glycémie sur 6 mois pour les RDNP Sévères et RDP
- Conseils+++
Préparer la grossesse +++,
contrôle gly et TA optimal préconcept°



Pendant la grossesse

- FO initial lors du 1er RDV prénatal si dernier FO > 3 mois
Si RD, FO entre 16 et 20SA et un autre à 28 SA
RDV mensuel si RD modérée/ sévère ou complication et suivi trimestriel si RD légère
- Laser possible si RDP haut risque
- RD pas de CI à l'optimisation rapide du contrôle Gly si HbA1c élevée
- RD pas de CI à un accouchement voie basse
- Mesure régulière de la TA et contrôle gly optimal



Après l'accouchement

- FO à 1-2 mois post partum si RDNP modérée/ sévère ou œdème maculaire traité
- Suivi régulier jusqu'à 12 mois selon l'évolution

Rétinopathie diabétique et ménopause

- Cohorte >250 femmes DT2 pré ou post ménopauses:
estradiol, LH, and FSH identiques RD ou pas de RD

Siddiqui K, et al. Health Care Women Int 2021 Jan;42(1):58-66

- Pas de corrélation entre rétinopathie et ménopause
Le seul facteur affectant le risque de rétinopathie à la ménopause:
l'HbA1c.

- L'âge de la ménopause : pas d'impact sur les complications
microvasculaires chez les femmes DT2

Sun S, et al. Age at menopause was not associated with microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Medicine (Baltimore). 2023 Jun 30;102(26):

Rétinopathie diabétique et Traitement hormonal de la ménopause

	ERT (n = 578)	Non-ERT (n = 3390)	P-value
Cataract §	1	1.346 (1.054,1.72)	0.0177
Cortical	1	0.966 (0.679,1.376)	0.9398
Nuclear	1	1.118 (0.871,1.435)	0.3974
Anterior polar	1	3.240 (1.123,9.351)	0.0331
Posterior subcapsular	1	1.373 (0.249,7.557)	0.7373
Mixed	1	1.504 (0.837,2.701)	0.1966
Glaucoma			
Increased IOP*†	1	0.477(0.095,2.384)	0.3671
Abnormal C/D ratio*‡	1	1.185(0.873,1.610)	0.2768
Disc hemorrhage	1	0.611(0.224,1.665)	0.3352
Retinal nerve fiber layer defect	1	1.703(1.044,2.777)	0.0329
Pterygium	1	2.202 (1.242,3.907)	0.0069
Atrophic	1	0.212 (0.072,0.626)	0.005
Diabetic retinopathy ϕ	1	4.039 (0.946,17.241)	0.0594

The values represent the multivariate-adjusted odds ratios (95% confidence interval).

Multivariate adjusted logistic regression analysis was conducted for statistical analysis. ERT, estrogen replacement therapy. † As measured in the eye with the highest value (most affected eye); † Defined as more than 21 mm Hg; ‡ Defined as more than 0.5 in either the horizontal or vertical dimension. § Nuclear, cortical, posterior subcapsular, anterior polar, and mixed cataract were recorded in individuals with the same single type of opacity present in both eyes. ≠ Flesh pterygium was defined as grade 2 and 3 pterygium, stratified according to the presence of pterygium in either eye. ϕ Diabetic retinopathy was defined as the presence of 1 or more retinal microaneurysms or retinal blot hemorrhages with or without more severe lesions (hard exudates, soft exudates, intraretinal microvascular abnormalities, venous bleeding, new retinal vessels, and fibroproliferation).

Après ajustement sur les facteurs de confusion, PAS DE ≠ de la prévalence de la RD entre les groupes sous traitement hormonal substitutif et sans traitement

Na KS et al. PLoS One. 2014 Sep 11;9(9):e106473.

Diabète au féminin: quelles précautions chez une patiente atteinte de rétinopathie diabétique?



Surveillance régulière ophtalmo
optimisation HbA1c
Equilibre TA et prise en charge pondérale
pas de CI à la Contraception OP si pas de RD

Si RD modérée à sévère, équilibre glycémique sur 6 mois,
progressif sous surveillance de la RD

Importance de la période péripubertaire sur le risque de
rétinopathie

Diabète au féminin: quelles précautions chez une patiente atteinte de rétinopathie diabétique?



- Enjeu préconceptionnel: préparation de la grossesse
- Surveillance pendant la grossesse, surtout au début et jusque 1 an PP
- Equilibre gly et TA +++

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Diabète au féminin: quelles précautions chez une patiente atteinte de rétinopathie diabétique?



- Importance d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge des femmes diabétiques à chaque étape de leur vie , de l'équilibre gly et de la TA

- Pas de contre indication à un Traitement hormonal
- Vigilance sur certaines classes d'antidiabétiques si RD

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Merci pour votre attention!

2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.