

I Revues générales

Nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle incidence pour l'ophtalmologiste en pratique clinique ?

RÉSUMÉ : Si l'augmentation des événements oculaires liés à la rétinopathie diabétique (RD) observés sous sémaglutide (agoniste du récepteur du GLP1) avait semé le doute quant à son innocuité oculaire, toutes les études menées ultérieurement ont été rassurantes. Elles ont surtout souligné le rôle majeur de la baisse rapide et profonde de la glycémie dans le mécanisme d'aggravation de la RD. Ainsi, la prudence doit rester de mise à l'initiation des nouvelles thérapeutiques, notamment les agonistes du récepteur du GLP1 à la forte puissance hypoglycémiante, et chez les patients au long passé de diabète déséquilibré et atteints ou à haut risque de développer une RD. Leur prescription doit être encadrée d'un examen ophtalmologique préalable et d'un suivi le cas échéant.



S. FELDMAN-BILLARD
CHNO des Quinze-Vingts, PARIS.

À l'échelon mondial, plus de 463 millions de personnes vivent aujourd'hui avec un diabète principalement de type 2 (DT2), soit 9,3 % de la population mondiale [1]. En dépit des nombreux antidiabétiques disponibles, leur contrôle glycémique reste largement perfectible, en attestent les résultats d'une étude menée sur une population nord-américaine où près de 50 % des patients n'étaient pas à l'objectif glycémique durant la période 2015-2018 [2].

Ainsi, dans ce contexte de contrôle sous-optimal du DT2 [2], et au regard des projections inquiétantes sur la prévalence du DT2 [1] et ses complications oculaires [3, 4], l'apparition de nouvelles classes thérapeutiques d'antidiabétiques était très attendue. En effet, depuis une dizaine d'années, la pharmacopée du traitement du DT2 s'est étoffée de manière inédite. Ont été successivement disponibles les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4), les agonistes du récepteur du glucagon like peptide 1

(aGLP1) et, récemment en France, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2).

Si les études de sécurité cardiovasculaire menées avec les aGLP1 et les iSGLT2 ont démontré des effets remarquables sur le pronostic cardiovasculaire et rénal [5, 6], elles ont aussi semé le doute quant à l'innocuité des aGLP1, en rapportant une augmentation des événements rétiniens sous sémaglutide (aGLP1) vs placebo dans l'étude SUSTAIN-6 [7]. Bien que les études "en vie réelle" soient rassurantes, quelles sont les recommandations aujourd'hui préconisées pour le suivi ophtalmologique à l'instauration des aGLP1 ? Quels sont les mécanismes évoqués pour expliquer cette aggravation de la rétinopathie diabétique (RD) [8] ? Enfin, l'introduction d'un traitement par iDDP4 ou iSGLT2 justifie-t-elle des mêmes précautions alors que des effets plutôt favorables sur la rétine ont été suggérés, notamment avec les iSGLT2 [9] ?

Revue générale

De nouvelles classes thérapeutiques pour traiter le nombre croissant de patients DT2

La première classe, disponible depuis plus d'une dizaine d'années, comprend les iDPP4 et les aGLP1. Bien que ces deux approches pharmacologiques ciblent la voie des incrétines, elles se différencient par leur mode d'administration (sous-cutané pour les aGLP1 et oral pour les iDPP4), leur efficacité sur le contrôle glycémique (meilleure avec les aGLP1), leur effet sur le poids (perte pondérale spécifique pour les aGLP1), leur profil de tolérance (troubles digestifs sous aGLP1 vs rares effets secondaires sous iDPP4) et leur coût (supérieur avec les aGLP1). En outre, les iDPP4 sont disponibles en combinaison orale fixe avec la metformine.

La deuxième classe thérapeutique au développement plus récent est repré-

sentée par les iSGLT2. Leur mécanisme d'action original mérite de s'y arrêter quelques instants. Bloquant le transport rénal du glucose et du sodium par inhibition du cotransporteur SGLT2, ils provoquent une glycosurie et une natriurèse. Au-delà de leur efficacité sur la baisse de l'HbA1c (-0,5 à -0,9 %) et la perte de poids (-2 kg par fuite calorique urinaire), leur mode d'action indépendant de l'insuline leur permet de ne pas induire d'hypoglycémie.

Enfin, leur sécurité d'emploi a fait l'objet de nombreuses revues qui soulignent, outre le risque de déshydratation liée à la déplétion volémique et d'hypotension orthostatique, un risque multiplié par 2 à 6 d'infections génitales. Effet indésirable le plus fréquent sous iSGLT2, ce risque est davantage marqué chez les femmes et en cas de diabète déséquilibré. Par ailleurs, alors que les décompensations sur un

mode cétosique sont très rares chez les sujets DT2, une méta-analyse conclut à un risque double d'acidocétose sous iSGLT2. Cette complication, favorisée par la période périopératoire, justifie de les arrêter 3 à 4 jours avant une chirurgie sous anesthésie générale.

Les mécanismes d'action, l'efficacité et la tolérance de ces nouvelles classes sont détaillés dans le **tableau I**.

Des effets remarquables des aGLP1 et des iSGLT2 sur le pronostic cardiovasculaire et rénal

Même si les mécanismes précis expliquant les effets remarquables des aGLP1 et des iSGLT2 sur le pronostic cardiovasculaire et rénal ne sont pas encore éclaircis, le praticien dispose maintenant, au-delà de leur pouvoir

| | iDPP4 | aGLP1 | iSGLT2 |
|---|---|---|---|
| Principe actif | Sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine | Liraglutide, sémaglutide, exénatide, dulaglutide | Dapagliflozine, empagliflozine |
| Mécanisme d'action | Stimule la sécrétion d'insuline et freine celle du glucagon de façon glucose-dépendante | Stimule la sécrétion d'insuline, freine celle du glucagon de façon glucose-dépendante Diminue l'appétit Ralentit la vidange gastrique | Inhibe la réabsorption rénale du glucose entraînant une glycosurie forcée de ≈ 70 à 80 g/jour soit 300 kcal/jour Diurèse osmotique |
| Efficacité sur la glycémie | ↓ taux d'HbA1c : -0,5 à -0,9 % en moyenne sans risque d'hypoglycémie | ↓ taux d'HbA1c : -1 à -1,5 % en moyenne sans risque d'hypoglycémie | ↓ taux d'HbA1c : -0,5 à -0,9 % en moyenne sans risque d'hypoglycémie |
| Efficacité sur le poids | Neutre | ↓↓ -3 à 4 kg en moyenne | ↓ -2 kg en moyenne |
| Mode d'administration | Voie orale | Injection sous-cutanée quotidienne ou hebdomadaire (forme orale en évaluation) | Voie orale |
| Bénéfice cardiovasculaire et rénal | Neutre | Réduction des événements cardiaques majeurs*, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des complications rénales** | Réduction des événements cardiaques majeurs*, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (+++) et des complications rénales** |
| Tolérance et principaux effets secondaires | Très bonne | Effets secondaires principalement digestifs (nausées, vomissements) | Polyurie, déshydratation, risque d'hypotension, infection urogénitale Décompensation cétosique |

* Infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou décès d'origine cardiovasculaire.

** Macroalbuminurie, déclin significatif du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale terminale.

Tableau I : Mécanisme d'action, efficacité clinique et tolérance des iDPP4, aGLP1 et iSGLT2 [6].

hypoglycémiant, de véritables outils de prévention cardiovasculaire et rénale. Ainsi, ces nouvelles thérapeutiques, propulsées en bonne place dans l'arsenal de traitement du DT2 [10], bénéficient à un nombre de patients diabétiques sans cesse croissant. Mais faut-il s'inquiéter de leur impact sur la rétine au regard des résultats de l'étude SUSTAIN-6 [7] ?

iDDP4 : pas de majoration du risque oculaire

En dépit du nombre de patients DT2 traités par iDDP4, rares sont les études analysant leur impact sur la rétine. Elles concluent néanmoins à l'absence significative d'augmentation du risque oculaire. L'étude randomisée TECOS par exemple fait état d'une augmentation non significative de 21 % d'événements oculaires liés à une RD sous sitagliptine (2,8 %) *versus* placebo (2,2 %) [11]. Une étude coréenne incluant environ 30 000 patients ne retrouve aucune majoration du risque oculaire (laser, injection intravitréenne [IVT], hémorragie intravitréenne [HIV], vitrectomie ou cécité) chez les patients traités par iDDP4 *vs* un autre hypoglycémiant (HR : 1,08 ; IC 95 % : 0,93-1,26), à l'exception d'une augmentation significative de 31 % (HR : 1,31 ; IC 95 % : 1,09-1,57) chez ceux traités moins de 12 mois [12]. L'hypothèse est que cette aggravation précoce serait liée à la diminution rapide de la glycémie à l'instauration du traitement, comme cela a déjà été observé avec d'autres thérapeutiques hypoglycémiantes [13].

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux d'une méta-analyse récente rapportant 1 806 événements oculaires liés à une RD parmi 100 000 patients DT2, pour lesquels les iDDP4 n'étaient pas non plus associés à une augmentation des événements oculaires par rapport au placebo (OR : 1,20 ; IC 95 % : 0,87-1,65) [14].

Quant aux recherches expérimentales, elles suggèrent plutôt des effets

protecteurs des iDDP4 sur la rétine (réduction du stress oxydatif, de l'inflammation ou de l'apoptose des cellules rétinienne) [15, 16], notamment dans un travail porté par une équipe espagnole et fondé sur l'administration topique de sitagliptine chez l'animal [17].

aGLP1 : des données rassurantes concernant le risque rétinien

La littérature est largement plus fournie concernant l'impact oculaire des aGLP1. Elle s'est, en outre, étoffée de manière spectaculaire après la publication de l'étude SUSTAIN-6, qui a lancé le débat sur l'innocuité oculaire du sémaglutide [7].

À l'occasion de l'évaluation de leur sécurité cardiovasculaire et bien qu'il ne s'agisse pas du critère principal d'évaluation, six études randomisées ont rapporté le taux d'événements oculaires sous aGLP1 *vs* placebo [7, 18-22] (**tableau II**). Le pourcentage de patients atteints de RD à l'inclusion, rapporté dans quatre études [7, 20-22], variait de 9 à 30 %. La plupart des protocoles n'imposaient pas d'examen oculaire systématique à l'exception de PIONEER-6 [22] et SUSTAIN-6 [7], où une photographie du fond d'œil était réalisée à l'inclusion puis aux semaines 56 et 104. Enfin, les définitions des événements oculaires comprenaient la survenue d'une HIV, d'une cécité liée au diabète ou la nécessité d'un traitement par IVT ou d'une photocoagulation rétinienne.

Même si la proportion de patients dans la première étude LEADER rapportant un événement oculaire était plus élevée sous liraglutide (2,3 %) que sous placebo (2,0 %), la différence n'était pas significative (HR : 1,15 ; IC 95 % : 0,87-1,52 ; $p = 0,33$) [18]. En revanche, l'étude SUSTAIN-6 attestait d'un risque de complications rétinienne significativement accru de 76 % (HR : 1,76 ; IC 95 % : 1,11-2,78 ; $p = 0,02$) sous séma-

glutide *vs* placebo [7]. Les quatre études menées ultérieurement ne concluaient pas à une augmentation significative du risque oculaire, qu'il s'agisse des études EXSCEL [19] ou HARMONY [20] (réduction non significative de 9 et 12 %, respectivement), REWIND [21] ou PIONEER-6 [22] (augmentation non significative de 24 et 13 %, respectivement).

Ainsi, dans ce contexte, les résultats de la méta-analyse des données fournies par ces six études incluant près de 50 000 patients, en dépit de leurs différences méthodologiques, étaient très attendus. Ils concluaient sur l'absence d'association entre le traitement par aGLP1 et le risque de RD (OR : 1,10 ; IC 95 % : 0,93-1,10 ; $p = 0,30$) [23].

Événements oculaires associés à l'ampleur et à la rapidité de la réduction de l'HbA1c

En résumé, seule une de ces études, l'étude SUSTAIN-6, fait état d'une augmentation du risque oculaire [7]. Pour bien interpréter ces résultats et avant de tirer des conclusions prématurées sur l'association entre aGLP1 et risque de RD, il est nécessaire de revenir sur les caractéristiques des patients concernés par cette aggravation oculaire et leur évolution métabolique durant l'essai SUSTAIN-6 [8].

Au cours du suivi de 2,1 ans, 79 patients dont 50 (3 %) sous sémaglutide et 29 (1,8 %) sous placebo ont présenté un événement oculaire. Ces patients avaient une durée moyenne de diabète plus longue, un taux initial d'HbA1c plus élevé et étaient plus volontiers insulinotraités. Ils étaient surtout atteints plus fréquemment d'une RD à l'inclusion comparés à ceux n'ayant pas présenté d'événements oculaires (RD : 84 *vs* 29 % ; RD proliférante [RDP] : 29 *vs* 6 % ; antécédents laser ou IVT : 18 *vs* 3,4 %, respectivement) [8]. D'ailleurs, une analyse en sous-groupes révélait, chez

Revue générale

| Étude [référence] | LEADER [18] | SUSTAIN-6 [7] | EXSCEL [19] | HARMONY [20] | REWIND [21] | PIONEER-6 [22] |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Année publication | 2016 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2019 |
| Nb patients | 9 340 | 3 297 | 14 752 | 9 463 | 9 901 | 3 183 |
| Traitement actif | Liraglutide | Sémaglutide | Exénatide | Albiglutide* | Dulaglutide | Sémaglutide* |
| Dose traitement | 1,8 mg | 0,5 ou 1 mg | 2 mg | 30-50 mg | 1,5 mg | 14 mg |
| Administration | Sous-cutanée | Sous-cutanée | Sous-cutanée | Sous-cutanée | Sous-cutanée | Orale* |
| Fréquence | Quotidienne | Hebdomadaire | Hebdomadaire | Hebdomadaire | Hebdomadaire | Quotidienne |
| Critères inclusion HbA1c | > 7 % (pas de limite sup) | > 7 % (pas de limite sup) | 6-10 % | > 7 % (pas de limite sup) | ≤ 9,5 % | Pas de limite sup |
| Durée de l'étude | 3,8 ans | 2,1 ans | 3,2 ans | 1,6 an | 5,4 ans | 16 mois |
| Âge (ans) | 64 ± 7 | 65 ± 7 | 62 ± 9 | 64 ± 7 | 66 ± 7 | 64 ± 7 |
| % hommes | 64 | 61 | 62 | 69 | 54 | 68 |
| Durée DT2 (ans) | 13 ± 8 | 14 ± 8 | 13 ± 8 | 14 ± 9 | 11 ± 7 | 15 ± 9 |
| HbA1c initiale (%) | 8,7 ± 1,6 | 8,7 ± 1,5 | 8,1 ± 1,0 | 8,7 ± 1,5 | 7,3 ± 1,1 | 8,2 ± 1,6 |
| IMC (kg/m ²) | 32,5 ± 6,3 | 32,8 ± 6,2 | 32,7 ± 6,4 | 32,3 ± 5,9 | 32,3 ± 5,7 | 32,3 ± 6,5 |
| PAS (mmHg) | 136 ± 18 | 136 ± 17 | 135 ± 17 | 135 ± 17 | 137 ± 17 | 136 ± 18 |
| ATCD CV | 81 % | 83 % | 73 % | 100 % | 31 % | 85 % |
| RD à l'inclusion | Non disponible | 30 % | Non disponible | 20 % | 9 % | 28 % |
| RDP et OMD exclus | Non | Non | Non | Non | Non | Oui |
| Risque événement oculaire aGLP1 vs placebo (OR [IC 95 %]) | 1,15 [0,87-1,52] p = 0,33 | 1,76 [1,11-2,78] p = 0,02 | 0,91 [0,75-1,09] p = 0,30 | 0,88 [0,64-1,19] p = 0,39 | 1,24 [0,92-1,68] p = 0,14 | 1,13 [0,86-1,49] p = 0,39 |

* Non disponible en France.

Tableau II : Études randomisées avec les aGLP1 rapportant les événements oculaires [23]. ATCD CV: antécédent cardiovasculaire; IMC: indice de masse corporelle; OMD: œdème maculaire diabétique; PAS: pression artérielle systolique; RD: rétinopathie diabétique; RDP: rétinopathie diabétique proliférante.

les patients indemnes de RD, un risque faible de complications oculaires et comparable dans les 2 groupes (sémaglutide et placebo).

Enfin, les patients ayant présenté un événement oculaire sous sémaglutide avaient eu une baisse plus profonde de leur taux d'HbA1c à la 16^e semaine: -1,9 et -2,5 % sous sémaglutide 0,5 et 1,0 mg vs environ 1 % sous placebo. En ajustant sur la baisse du taux d'HbA1c à la 16^e semaine, le risque d'aggravation, réduit à 1,22 (IC 95 % : 0,71-2,09), per-

rait de sa significativité (p = 0,48). Ainsi, l'analyse *post hoc* de l'étude SUSTAIN-6 suggère que la survenue des événements oculaires serait principalement attribuable à l'ampleur et à la rapidité de la réduction de l'HbA1c pendant les 16 premières semaines de l'essai [8].

Faisant écho à cette analyse, la méta-régression des six études démontre une association significative entre la baisse moyenne du taux d'HbA1c durant l'essai et l'augmentation du risque de RD (p = 0,007), représen-

tée sur la **figure 1** [23]. Précisément, le risque de RD était maximal avec le sémaglutide injectable avec lequel la baisse moyenne de l'HbA1c était la plus importante, de l'ordre de 1 % [7].

Ainsi, des premières conclusions rassurantes peuvent être tirées quant à l'effet propre du sémaglutide et on peut mettre en avant que le risque d'aggravation de la RD est en lien avec la baisse profonde et rapide de la glycémie, induite par la forte puissance hypoglycémiant du sémaglutide injectable. Néanmoins, la

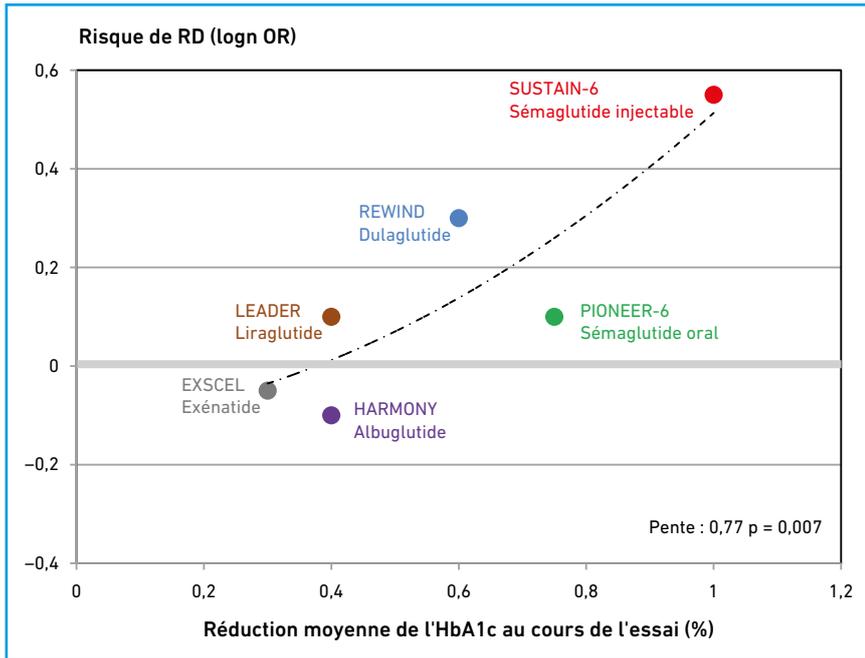


Fig. 1 : Association entre réduction moyenne de l'HbA1c durant l'essai et risque de RD exprimé en *logn* de l'*odds ratio* (d'après [23]).

vigilance doit rester de mise jusqu'aux résultats de l'étude prospective FOCUS (NCT03811561), dont l'objectif est d'analyser spécifiquement l'impact du sémaglutide injectable sur la rétine, avec un suivi ophtalmologique rapproché. Dans cette attente, de nombreuses études de cohorte ont essayé de répondre à la question de la sécurité des aGLP1 sur la rétine.

Études "en vie réelle" et de registre

Leurs résultats sont dans l'ensemble rassurants. Pour autant, la majorité des études n'a pas inclus de patient recevant du sémaglutide, approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2017, à une date ultérieure à leur réalisation, limitant ainsi la portée de leurs résultats. Elles ont néanmoins permis de préciser les facteurs associés à l'aggravation oculaire.

Les deux études de cohorte menées entre 2007 et 2015 n'ont montré globa-

lement aucun risque supplémentaire de complications oculaires liées à la RD avec l'utilisation d'un aGLP1. Dans la première étude issue d'un registre britannique (77 115 patients DT2 dont 3 047 ont reçu un aGLP1), l'instauration d'un traitement par aGLP1 n'était pas associée à une augmentation de l'incidence de la RD comparativement à l'utilisation d'au moins deux autres antidiabétiques oraux (HR: 1,00; IC 95 % : 0,85-1,17) [24]. Des résultats du même ordre ont été observés dans la deuxième étude menée sur une population américaine de plus de 200 000 patients DT2 âgés de plus de 65 ans, avec l'absence d'augmentation du risque oculaire (laser, vitrectomie ou IVT) sous aGLP1 utilisés pendant près d'un an et comparés aux autres thérapeutiques hypoglycémiantes [25].

En outre, ces deux études soulignent la réduction du risque de complications oculaires sous aGLP1 en comparaison à l'insuline : diminution de l'incidence de la RD de 33 % dans la première étude [24] et des complications de la RD de 50 % dans la deuxième [25]. Toutefois, les

patients sous insuline étaient plus âgés et présentaient davantage de complications du diabète.

Ces deux travaux ont aussi permis de mieux appréhender le délai de survenue de l'aggravation oculaire après instauration du traitement par aGLP1. Ainsi, la durée d'exposition de 6 à 12 mois à un aGLP1 était la seule associée à une augmentation du risque de RD de 44 % (HR: 1,44; IC 95 % : 1,06-1,96) dans la première étude [24], tandis que le risque d'aggravation de la RD était maximal dans les 6 premiers mois pour décroître ensuite et perdre en significativité statistique dans la deuxième étude [25]. À nouveau, la possibilité d'une correction rapide de la glycémie est évoquée par les auteurs pour expliquer cette aggravation précoce.

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux issus des études ultérieures. Dans une première, menée au Danemark et en Suède chez les patients déjà atteints d'une RD, la prescription d'un aGLP1 (n = 6 650) n'était pas associée à un risque d'aggravation de la RD, même chez les patients au diabète déséquilibré, en comparaison avec un iDDP4 (n = 11 630; HR ajusté: 1,07; IC 95 % : 0,95-1,20) [26]. Mais, dans cette étude également, le nombre d'événements oculaires était plus élevé dans les 6 premiers mois de traitement quelle que soit la thérapeutique (aGLP1 ou iDDP4), plaçant à nouveau pour la baisse rapide de l'HbA1c dans le mécanisme d'aggravation de la RD.

L'étude observationnelle française ANGIOSAFE ne retrouvait pas d'association entre aGLP1 et RD sévère chez les 3 348 premiers patients inclus (OR: 1,14; IC 95 % : 0,80-1,62; p = 0,47) [27]. Les deux méta-analyses récentes concluaient également à l'absence d'augmentation des événements oculaires sous aGLP1 vs placebo [14, 28] bien que, dans la deuxième (> 60 études et 60 000 patients), l'incidence des HIV était double sous aGLP1 vs placebo (OR: 1,93; IC 95 % : 1,09-3,42) [28].

I Revues générales

POINTS FORTS

- De nouvelles classes d'antidiabétiques ont récemment élargi l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. Il s'agit des iDDP4, des aGLP1 et des iSGLT2.
- Tandis que leurs bénéfices en termes de contrôle glycémique, de perte pondérale et de protection cardiaque et rénale (principalement avec les aGLP1 et les iSGLT2) sont remarquables, l'augmentation des événements oculaires sous sémaglutide (aGLP1) dans l'essai randomisé SUSTAIN-6 avait alerté sur un risque potentiel d'aggravation de la RD sous aGLP1.
- Toutes les études menées ultérieurement avec ces nouvelles classes thérapeutiques sont rassurantes et plaident en faveur du rôle de l'amélioration glycémique rapide et soutenue dans le mécanisme d'aggravation de la RD.
- La mise en route de toute thérapeutique hypoglycémiante susceptible de modifier profondément l'équilibre glycémique doit être précédée d'un examen ophtalmologique. Les nouvelles thérapeutiques n'échappent pas à cette règle, notamment les aGLP1 à la forte puissance hypoglycémiante. En cours de traitement et *a fortiori* si l'amélioration de l'HbA1c est importante et la RD déjà présente, un suivi ophtalmologique rapproché doit être institué.
- Le pouvoir hypoglycémiant encore plus intense des nouvelles formulations thérapeutiques en développement justifiera d'encadrer leur instauration des mêmes précautions.

Enfin, deux études ont également analysé les effets indésirables des aGLP1 recensés dans les bases de pharmacovigilance américaines jusqu'en 2017. La première retrouvait une fréquence d'événements rétinien (n = 114 814) plus basse sous aGLP1 (2,53/1 000) vs d'autres anti-diabétiques (6,62/1 000) [29] et la deuxième l'absence de signal défavorable pour l'association RD et aGLP1 [30].

Par ailleurs, les données expérimentales issues de l'étude ANGIOSAFE n'ont montré aucun effet des aGLP1 sur l'angiogenèse rétinienne [27] et une étude suggère même que le sémaglutide, administré en collyre, réduirait l'activation gliale, les marqueurs de l'inflammation et l'apoptose des cellules rétinien vs placebo dans un modèle murin [31].

iSGLT2 : des effets protecteurs sur la rétine à confirmer

Les résultats de l'étude randomisée EMPA-REG OUTCOME, où 22 % des 7 020 patients présentaient une RD à l'inclusion, sont encourageants. En effet, l'empagliflozine, comparée au placebo, réduisait sans atteindre la significativité le risque oculaire de 22 % (laser : -31 % ; IVT : -30 % ; HIV : -7 %) après un suivi de 3,1 ans (HR: 0,78; IC 95 % : 0,54-1,12; p = 0,17) [9]. En outre, le risque oculaire sous empagliflozine n'était pas augmenté chez les patients dont la baisse du taux d'HbA1c était ≥ 1 % à la 12^e semaine vs < 1 % [9].

Il est intéressant de mettre en perspective ces résultats avec ceux de trois études récentes. La première, une méta-analyse,

conclut aussi à une réduction de 21 % du risque d'événements oculaires sous iSGLT2 (OR: 0,79; IC 95 % : 0,49-1,28) en comparaison au placebo [14]. La deuxième compare les effets des iSGLT2 sur le risque de RD et sa progression à ceux des iDPP4 chez les patients ayant initié un de ces deux traitements entre 2014 et 2016 à partir des données de l'assurance maladie coréenne. Les nouveaux utilisateurs d'iSGLT2 (n = 20 175) avaient une incidence de RD réduite de 11 % comparés à ceux (n = 20 175) sous iDPP4 (RR: 0,89; IC 95 % : 0,83-0,97). En revanche, chez ceux déjà atteints de RD, aucune différence n'était observée en termes de progression de la RD entre initiateurs d'iSGLT2 ou d'iDPP4 [32]. Enfin, la troisième étude, une méta-analyse de 9 essais randomisés où 1 414 événements oculaires dont 624 liés à une RD étaient comptabilisés parmi les 40 000 patients, concluait à l'absence d'augmentation du risque oculaire sous iSGLT2 (RR: 0,98; IC 95 % : 0,84-1,16) [33].

Soulignons aussi des effets prometteurs des iSGLT2 sur les stades précoces de la RD suggérés dans des études expérimentales [15, 16, 34].

Quelle incidence pour l'ophtalmologiste en pratique clinique ?

Ces données, si elles sont rassurantes quant à la sécurité oculaire de ces nouvelles molécules, soulignent de façon unanime l'impact de la baisse rapide et profonde de la glycémie dans la survenue des événements oculaires sous aGLP1 [8, 12, 23-26]. En effet, il est aujourd'hui bien établi qu'une amélioration glycémique brutale – quelle que soit la thérapeutique instaurée pour l'obtenir – peut être associée à une aggravation précoce de la RD [13]. Les principaux facteurs de risque sont la durée préalable du diabète, le mauvais contrôle glycémique avant optimisation thérapeutique, l'amplitude de diminution du taux d'HbA1c sous traitement et la sévérité initiale de la RD.

Rappelons que ce risque est multiplié par 3 chez les patients diabétiques dont le taux d'HbA1c est supérieur à 9 % vs 7 % et par 6 en présence d'une RD avant instauration du traitement [25].

Ainsi, en pratique clinique :

>>> Un examen du fond d'œil s'impose avant l'instauration d'un traitement par aGLP1 au fort pouvoir hypoglycémiant afin d'identifier les personnes nécessitant une surveillance oculaire étroite. Ces recommandations seront, *a fortiori*, également justifiées avec les nouvelles formulations prochainement disponibles dont la puissance hypoglycémiante sera encore supérieure.

>>> Si la puissance hypoglycémiante des aGLP1 n'est en rien comparable à celle induite par les iDPP4 ou les iSGLT2 [35], la vigilance est aussi requise quelle que soit la thérapeutique introduite, notamment lorsque le taux d'HbA1c est élevé et la RD déjà présente avant l'intensification thérapeutique.

>>> Le risque étant maximal dans les 6 à 12 premiers mois suivant l'introduction du traitement [8, 24-26], un suivi ophtalmologique rapproché se justifie durant l'année suivant l'intensification thérapeutique, notamment chez les patients au diabète déséquilibré et présentant déjà une RD [13].

>>> Compte tenu de la réponse glycémique "imprévisible" à l'initiation du traitement par aGLP1, une mise en route à doses progressives permet de mieux encadrer la baisse glycémique. Elle doit s'intégrer dans une collaboration étroite entre l'ophtalmologiste et le médecin traitant et/ou l'endocrinologue.

>>> Ce risque d'aggravation précoce ne doit pas faire oublier le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique optimal sur la progression de la RD et ces nouvelles thérapeutiques sont aujourd'hui d'une aide remarquable pour atteindre l'objectif glycémique requis.

Par ailleurs, une étude récente, fondée sur l'analyse des données de l'assurance maladie coréenne, rapporte une augmentation modeste de 26 % du risque d'occlusion veineuse rétinienne (OVR) après initiation d'un traitement par iSGLT2 (HR : 1,26 ; IC 95 % : 1,06-1,5) [36]. Ces événements oculaires étaient principalement observés chez les personnes âgées et atteintes d'insuffisance rénale chronique, deux facteurs classiquement associés au risque d'OVR. Ainsi, tandis que le mécanisme évoqué serait l'hypovolémie assortie d'une hyperviscosité induite par les iSGLT2, une vigilance particulière est requise à l'introduction d'un iSGLT2 dans la population âgée et atteinte d'insuffisance rénale.

Des formulations thérapeutiques en développement au fort pouvoir hypoglycémiant

Nous ne pouvons pas conclure sans évoquer la prescription possible aujourd'hui de plus fortes doses d'aGLP1, offrant de meilleurs résultats en termes de contrôle glycémique et de perte de poids. En témoignent les résultats de l'étude STEP-2 rapportant une perte pondérale jusqu'à 10 % du poids initial et une réduction de 1,6 % du taux d'HbA1c sous sémaglutide 2,4 mg [37].

Mais c'est surtout avec un grand intérêt que nous suivons le programme SURPASS de développement du tirzépate, double agoniste GLP1-GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). En effet, les résultats de l'étude SURPASS-2, comparant son efficacité à celle du sémaglutide 1 mg chez 1 878 patients DT2, sont remarquables en termes de puissance : réduction du taux d'HbA1c au-delà de 2 % (> 80 % atteignent l'objectif de 7 %) et du poids (65 % perdent plus de 10 % et 40 % plus de 15 % du poids initial) après 40 semaines sous tirzépate [38]. Seuls deux événements oculaires ont été observés sous tirzépate 10 mg, aucun sous

tirzépate 5 et 15 mg ni sémaglutide 1 mg, mais les patients avec RD et œdème maculaire diabétique (OMD) sévère étaient exclus de l'étude. Les autres approches thérapeutiques résident dans l'association aGLP1-iSGLT2, aux effets synergiques démontrés dans les études DURATION-8, AWARD-10 et SUSTAIN-9 [8], ou dans la double inhibition SGLT1-SGLT2 avec la sotagliflozine.

Ainsi, la forte puissance hypoglycémiante de ces nouvelles formulations justifiera des mêmes précautions quant au risque d'aggravation rétinienne. En effet, la baisse glycémique qu'elles induisent est rapide et de très grande amplitude : -2,5 % d'HbA1c dès la 20^e semaine sous tirzépate [38] ou -1,7 % sous sémaglutide 2,4 mg [37] vs -0,3 % sous sitagliptine [11], incitant à la prudence dès qu'elles seront disponibles en France. Soulignons que ces formulations sont en cours de développement et aucune d'entre elles n'est à ce jour disponible en France.

aGLP1 : des effets prometteurs dans d'autres pathologies oculaires

>>> **Maladies oculaires associées à l'obésité**

Des données convaincantes ont été récemment publiées sur les avantages des aGLP1 chez les patients non diabétiques souffrant d'obésité. En effet, le sémaglutide 2,4 mg pendant 68 semaines a permis une réduction soutenue du poids (> 15 % du poids initial chez 50 % des patients sous sémaglutide 2,4 mg vs 5 % sous placebo) chez des sujets obèses non diabétiques [39]. Ainsi, les pathologies oculaires associées à l'obésité pourraient bénéficier de ces traitements par aGLP1.

Prenons l'exemple de l'hypertension intracrânienne idiopathique (HTIC) dont la prévalence a augmenté parallèlement à celle de l'obésité. Les aGLP1, par leur

Revue générale

action sur la perte de poids, pourraient représenter, au-delà des traitements conventionnels, une stratégie de traitement additionnel de l'HTIC. En outre, alors que le plexus choroïdien exprimerait les récepteurs du GLP1, une étude chez des rongeurs a montré qu'un traitement par aGLP1 réduirait la sécrétion de liquide céphalo-rachidien *in vitro* et la pression intracrânienne [40].

>>> Glaucome chronique à angle ouvert (GCAO)

L'effet neuroprotecteur des aGLP1, qui reste à confirmer, pourrait expliquer la diminution de 44 % du risque de survenue d'un GCAO chez des patients traités par aGLP1 (HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,36-0,89 ; p = 0,01). En effet, dans une cohorte nord-américaine, seuls 10 patients (0,51 %) parmi les 1961 nouveaux utilisateurs d'aGLP1 ont développé un GCAO vs 58 (1,33 %) des non-utilisateurs [41].

Conclusion

Cette révolution thérapeutique dans la prise en charge du DT2, portée par une succession d'innovations, bénéficie à un nombre sans cesse croissant de patients. Aucun des précédents traitements, à l'exception de l'insuline, n'avait démontré une telle efficacité clinique [35].

Le signal rétinien défavorable observé sous sémaglutide dans un seul essai randomisé [7] n'a pas été confirmé dans les études ultérieures. Elles ont, en revanche, souligné l'implication de la baisse glycémique rapide et profonde dans la survenue des complications oculaires [8, 12, 23-26]. Ainsi, un examen ophtalmologique avant l'optimisation thérapeutique et un suivi rapproché le cas échéant doivent encadrer la prescription de ces nouvelles thérapeutiques, notamment chez les patients au long passé de DT2 déséquilibré et déjà atteint de RD, chez lesquels le risque d'aggravation rétinienne est maximal [13].

Enfin, ces nouvelles thérapeutiques en constante évolution, avec les prochaines formulations en développement, n'ont pas encore livré tous leurs secrets et de nombreuses pages restent à écrire...

BIBLIOGRAPHIE

1. Diabetes Atlas 9th Edition IDF 2019, disponible sur www.idf.org/diabetes-atlas
2. FANG M, WANG D, CORESH J *et al.* Trends in diabetes treatment and control in U.S. Adults, 1999-2018. *N Engl J Med*, 2021;384:2219-2228.
3. TEO ZL, THAM YC, YU M *et al.* Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045. Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2021;128:1580-1591.
4. BURTON MJ, RAMKE J, MARQUES AP *et al.* The Lancet global health commission on global eye health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*, 2021;9:e489-e551.
5. PALMER SC, TENDAL B, MUSTAFA RA *et al.* Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2021;372:m4573.
6. BROWN E, HEERSPINK HJL, CUTHBERTSON DJ *et al.* SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet*, 2021;398:262-276.
7. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A *et al.*; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:1834-1844.
8. VILSBØLL T, BAIN SC, LEITER LA *et al.* Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:889-897.
9. INZUCCHI SE, WANNER C, HEHNKE U *et al.* Retinopathy outcomes with empagliflozin versus placebo in the EMPAREG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*, 2019;42:e53-e55.
10. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycaemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 2021;44:S111-S124.
11. GREEN JB, BETHEL MA, ARMSTRONG PW *et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373:232-242.
12. KIM NH, CHOI J, KIM NH *et al.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and risk of diabetic retinopathy: A population-based study. *Diabetes Metab*, 2018;44:361-367.
13. FELDMAN-BILLARD S, LARGER E, MASSIN P; Standards for screening and surveillance of ocular complications in people with diabetes SFD study group. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Metab*, 2018;44:4-14.
14. TANG H, LI G, ZHAO Y *et al.* Comparisons of diabetic retinopathy events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2018;20:1262-1279.
15. SAW M, WONG VW, HO IV *et al.* New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye*, 2019;33:1842-1851.
16. MATUSZEWSKI W, BARANOWSKA-JURKUN A, STEFANOWICZ-RUTKOWSKA MM *et al.* The Safety of pharmacological and surgical treatment of diabetes in patients with diabetic retinopathy-A review. *J Clin Med*, 2021;10:705.
17. HERNANDEZ C, BOGDANOV P, SOLÀ-ADELL C *et al.* Topical administration of DPP-IV inhibitors prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetologia*, 2017;60:2285-2298.
18. MARSO SP, DANIELS GH, BROWN-FRANDSEN K *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375:311-322.
19. HOLMAN RR, BETHEL MA, MENTZ RJ, *et al.*; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017;377:1228-1239.
20. HERNANDEZ AF, GREEN JB, JANMOHAMED S *et al.*; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018;392:1519-1529.
21. GERSTEIN HC, COLHOUN HM, DAGENAIS GR *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019;394:121-130.
22. HUSAIN M, BIRKENFELD AL, DONSMARK M *et al.*; PIONEER 6 Investigators. Oral

- semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2019;381:841-851.
23. BETHEL MA, DIAZ R, CASTELLANA N *et al.* HbA1c change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care*, 2021;44:290-296.
 24. DOUROS A, FILION KB, YIN H *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of incident diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2018;41:330-338.
 25. WANG T, HONG JL, GOWER EW *et al.* Incretin-based therapies and diabetic retinopathy: real-world evidence in older U.S. adults. *Diabetes Care*, 2018;41:1998-2009.
 26. UEDA P, PASTERNAK B, ELIASSON B *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of diabetic retinopathy complications: Cohort study in nationwide registers from two countries. *Diabetes Care*, 2019;42:e92-e94.
 27. GABORIT B, JULLA JB, BESBES S *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, diabetic retinopathy and angiogenesis: The AngioSafe Type 2 Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020;105:dgz069.
 28. AVGERINOS I, KARAGIANNIS T, MALANDRIS K *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Diabetes Obes Metab*, 2019;21:188-193.
 29. FADINI GP, SARANGDHAR M, AVOGARO A *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in FDA adverse event reporting system. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018;6:e000475.
 30. WANG T, LU W, TANG H *et al.* Assessing the association between GLP-1 receptor agonist use and diabetic retinopathy through the FDA adverse event reporting system. *Diabetes Care*, 2019;42:e21-e23.
 31. SIMÓ R, BOGDANOV P, RAMOS H *et al.* Effects of the topical administration of semaglutide on retinal neuroinflammation and vascular leakage in experimental diabetes. *Biomedicines*, 2021;9:926.
 32. CHUNG YR, HA KH, LEE K *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on diabetic retinopathy and its progression: A real-world Korean study. *PLoS One*, 2019;14:e0224549.
 33. LI C, ZHOU Z, NEUEN BL *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibition and ocular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2021;23:252-257.
 34. SABANER MC, DUMAN R, DOGAN M *et al.* Do SGLT2 inhibitors prevent preclinical diabetic retinopathy? A prospective pilot optical coherence tomography angiography study. *J Fr Ophtalmol*, 2021;44:1159-1167.
 35. TSAPAS A, AVGERINOS I, KARAGIANNIS T. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2020;173:278-286.
 36. LEE M-K, KIM B, HAN K *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of retinal vein occlusion among patients with type 2 diabetes: a propensity score-matched cohort study. *Diabetes Care*, 2021;44:2419-2426.
 37. DAVIES M, FÆRCH L, JEPPESEN OK *et al.*; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2,4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2021;397:971-984.
 38. FRÍAS JP, DAVIES MJ, ROSENSTOCK J *et al.*; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021;385:503-515.
 39. WILDING JPH, BATTERHAM RL, CALANNA S *et al.*; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*, 2021;384:989-1002.
 40. MOLLAN SP, TAHRANI AA, SINCLAIR AJ. The potentially modifiable risk factor in idiopathic intracranial hypertension: body weight. *Neurol Clin Pract*, 2021;11:e504-e507.
 41. STERLING J, HUA P, DUNAIEF JL *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor agonist use is associated with reduced risk for glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2021;bjophthalmol-2021-319232.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: activités de conseil et conférences sur invitation pour les laboratoires Allergan, Lilly et Novartis.