

# **Nouveaux traitements du diabète et impact sur le risque oculaire**

**Bruno Vergès**

**Service Endocrinologie-Diabétologie, CHU Dijon**

**Inserm LNC-UMR 1231**

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.

# Nouveaux traitements anti-diabétiques

- **Agonistes GLP-1 (Incrétines)**
- **Inhibiteurs SGLT2**

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

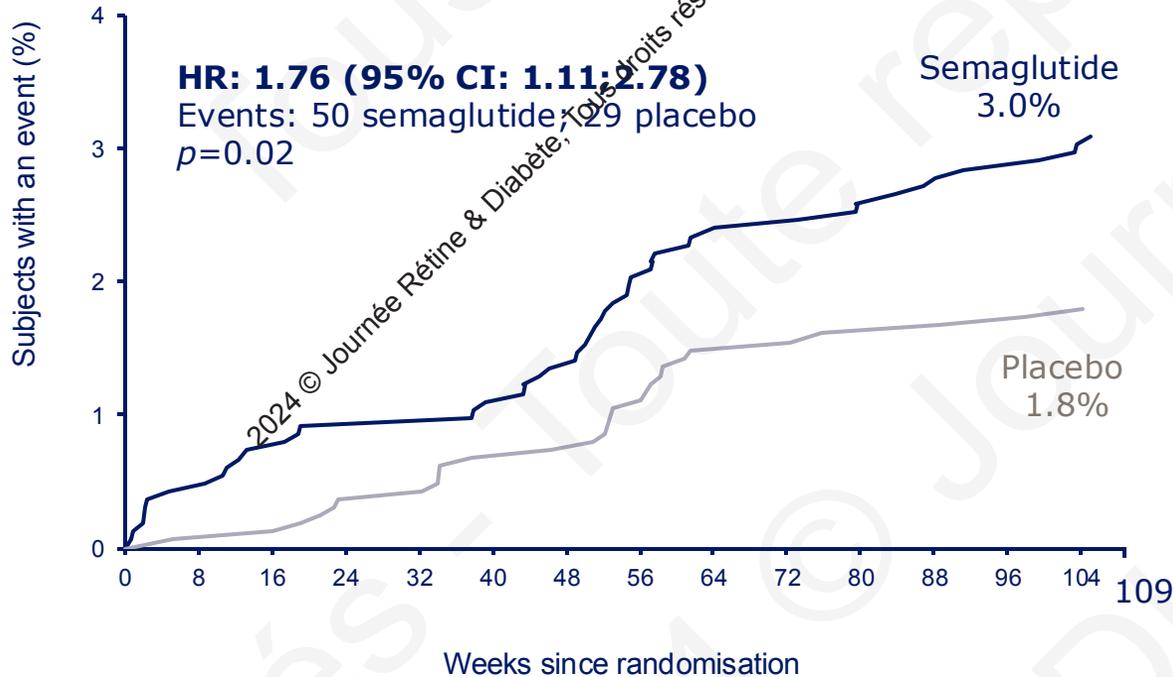
2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Agonistes GLP-1

- ↗ **sécrétion d'insuline de façon glucose- dépendante**
- ↘ **sécrétion de glucagon de façon glucose- dépendante**
- ↘ **Poids** et ↘ **résistance à l'insuline**
- En **injection sous-cutanée**: forme quotidienne (liraglutide/Victoza®) ou hebdomadaire (dulaglutide/Trulicity®; semaglutide/ Ozempic®)
- **Pas d'hypoglycémies**

# Sustain-6 (semaglutide): Rétinopathie diabétique

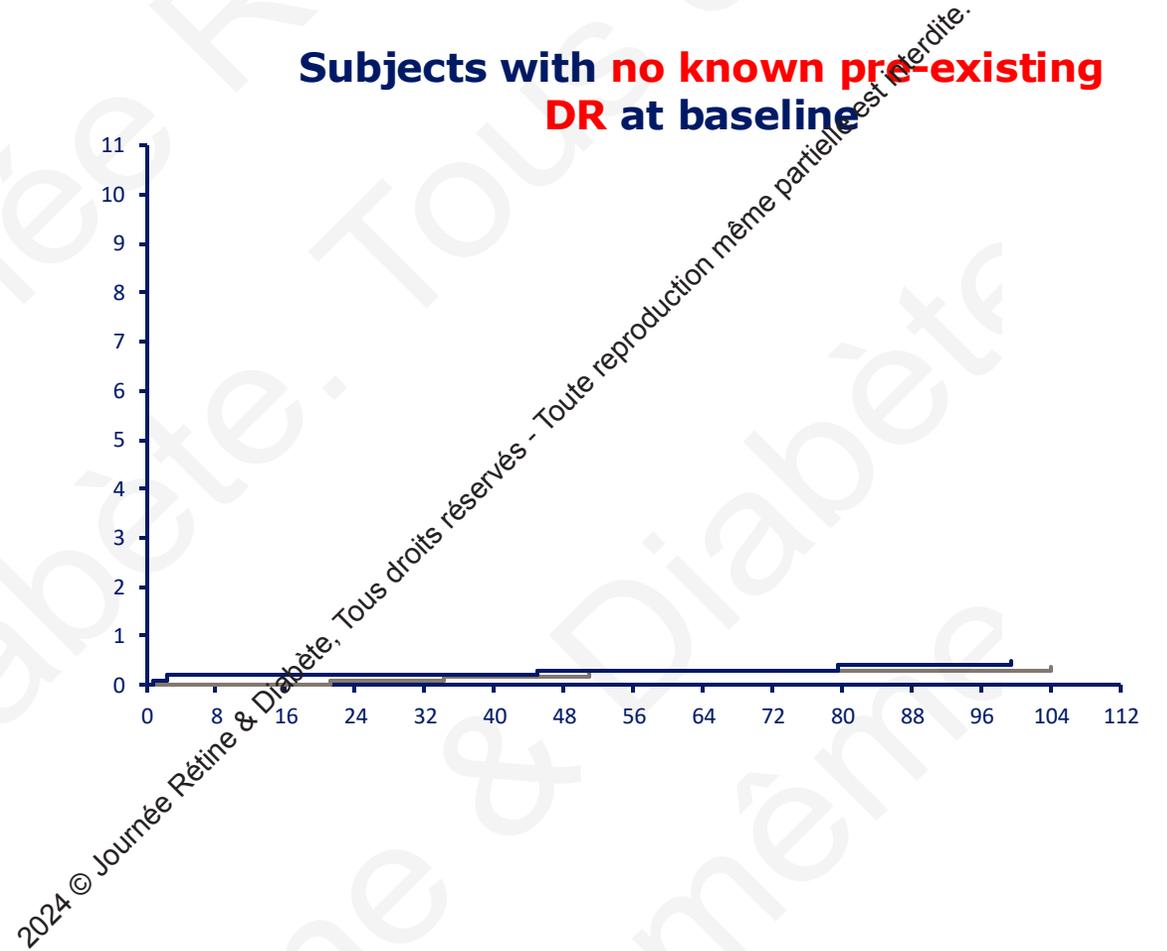
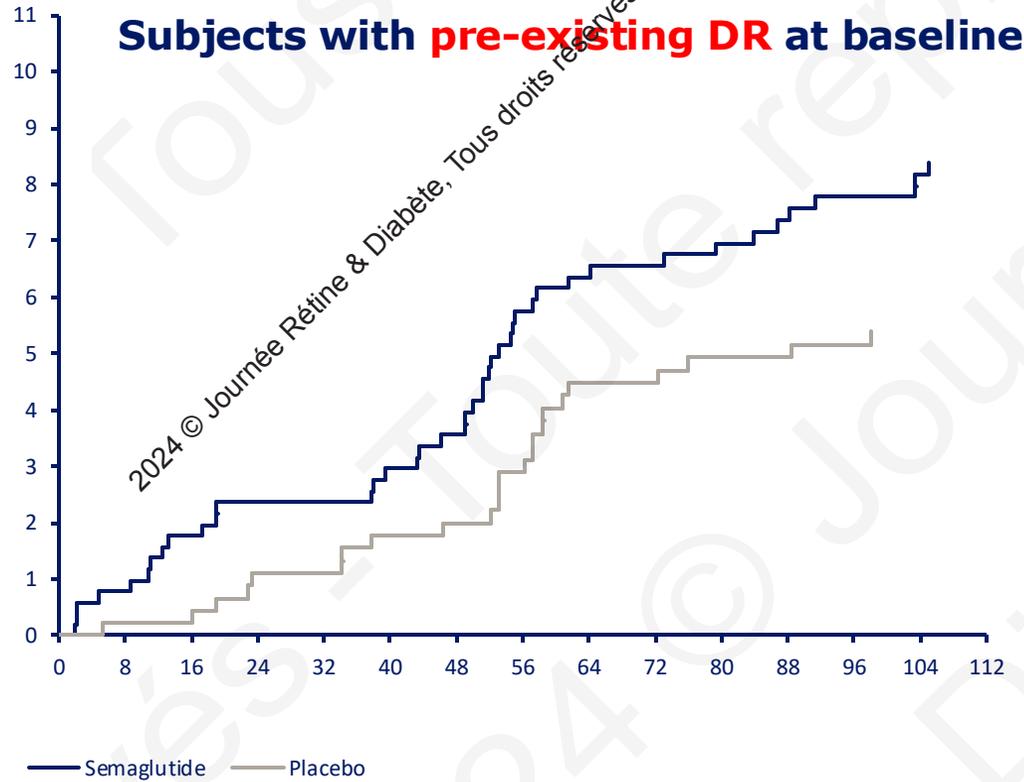
## Diabetic retinopathy complications



Diabetic retinopathy outcomes	Semaglutide Incidence rate per 100 PYR	Placebo Incidence rate per 100 PYR	HR (95% CI)	P value
Diabetic retinopathy complications	1.49	0.86	1.76 (1.11; 2.78)	0.02
Need for retinal photocoagulation	1.13	0.59	1.91 (1.11; 3.28)	0.02
Need for treatment with intravitreal agents	0.47	0.38	1.23 (0.59; 2.56)	0.58
Vitreous haemorrhage	0.47	0.21	2.29 (0.94; 5.57)	0.07
Onset of diabetes related blindness*	0.15	0.03	5.01 (0.59; 42.88)	0.14

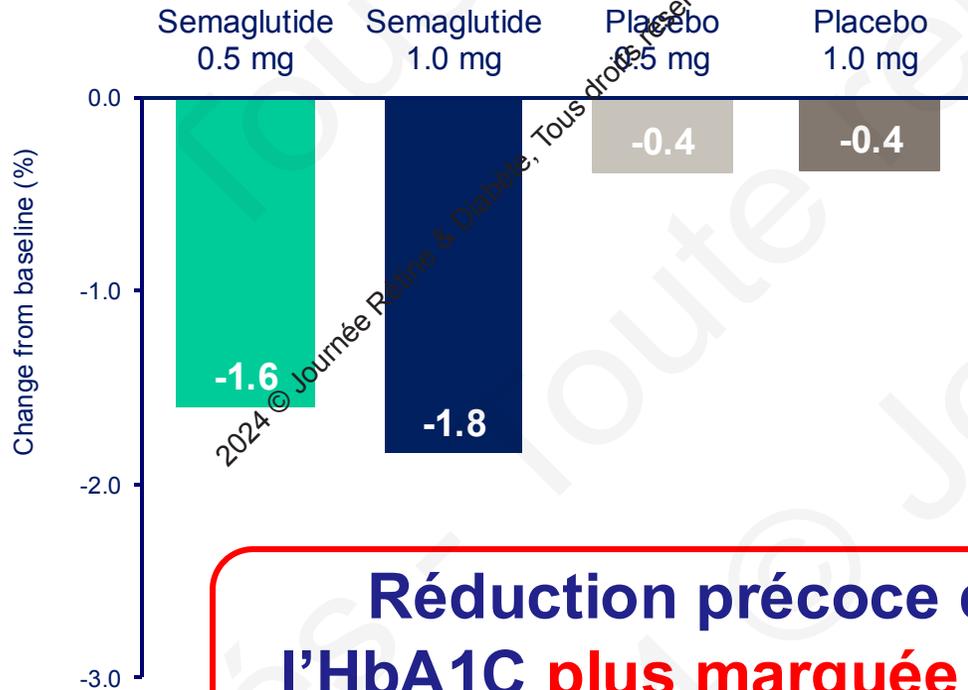
2024 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# SUSTAIN 6: Augmentation du risque de RD notée seulement chez patients avec RD initiale



## SUSTAIN 6: evolution précoce de l'HbA<sub>1c</sub> pour l'ensemble de la population

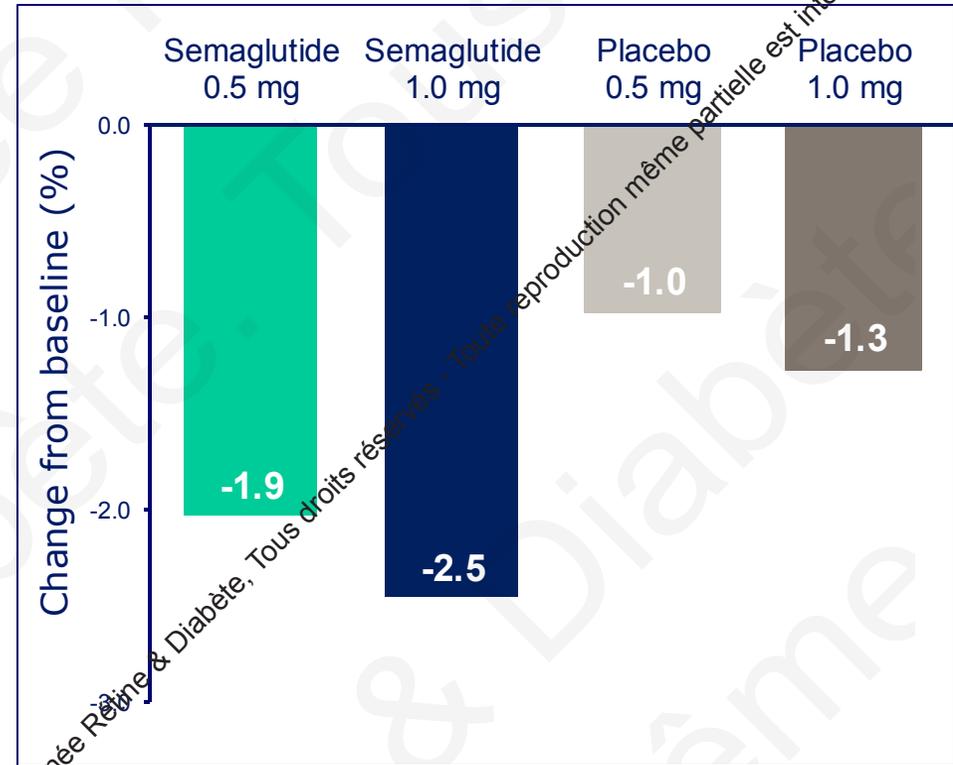
Change from baseline at week 16 (n=3,297)



**Réduction précoce de l'HbA1C plus marquée chez patients avec evt de RD**

## SUSTAIN 6: evolution précoce de l'HbA1c chez patients avec un evt de RD

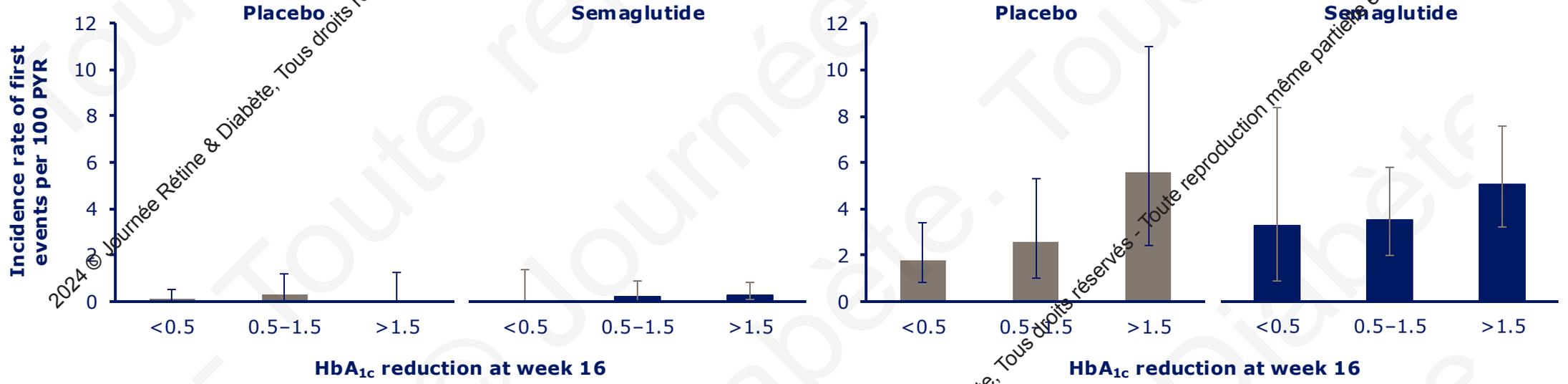
Change from baseline at week 16 (n=79)



# SUSTAIN 6: Complications de la rétinopathie en fonction de la présence d'une rétinopathie initiale et de la baisse de l'HbA1c

Subjects without known pre-existing DR

Subjects with known pre-existing DR



Subjects with event/at risk	Placebo <0.5	Placebo 0.5-1.5	Placebo >1.5	Semaglutide <0.5	Semaglutide 0.5-1.5	Semaglutide >1.5	Placebo <0.5	Placebo 0.5-1.5	Placebo >1.5	Semaglutide <0.5	Semaglutide 0.5-1.5	Semaglutide >1.5
	2/658	2/291	0/140	0/131	2/399	3/493	9/225	7/138	8/76	4/61	15/213	23/236

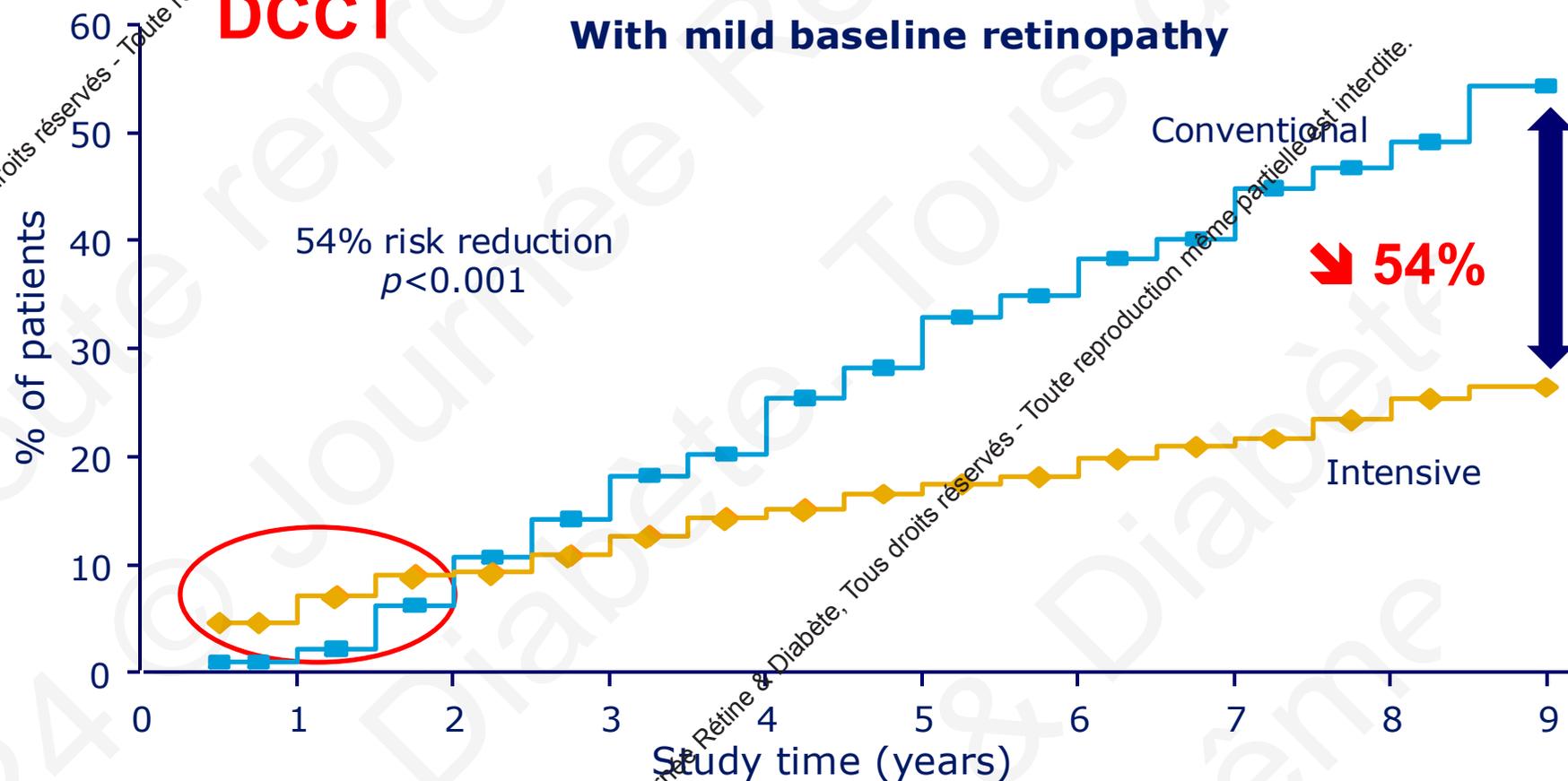
**Aussi bien sous semaglutide que sous placebo**

# Aggravation de la RD dans SUSTAIN 6 apparaît liée à une réduction initiale très rapide de l'HbA1C chez des sujets avec RD préexistante

Etude DCCT :  
 aggravation initiale de la RD avec Tt intensif du DT1 si rétinopathie initiale

**DCCT**

With mild baseline retinopathy



Mais amélioration finale de la RD avec Tt intensif du DT1

# SUSTAIN 6: Rétinopathie

- Les données indiquent que l'aggravation de la rétinopathie diabétique au cours de l'étude SUSTAIN 6 est liée à la **baisse initiale très rapide de la glycémie**
- **Similaire** à ce qui a été observé avec le traitement intensif par insuline au cours de l'étude DCCT
- Aucune inquiétude de la FDA sur ce sujet

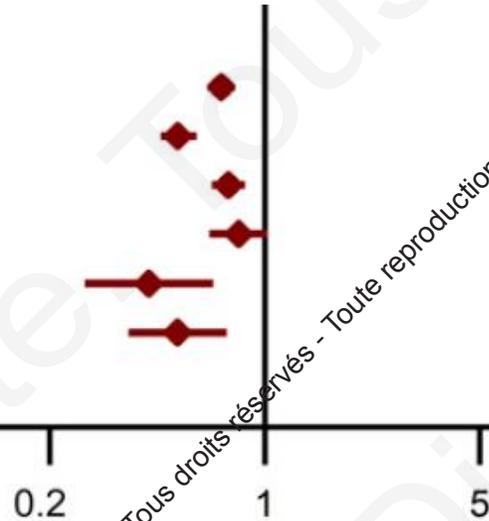
# Agonistes GLP-1 et Rétinopathie Diabétique

- Etude en vie réelle à partir d'une base de données américaines

Wang et al. Diabetes Care 2018

## Comparing to all other drugs

Diabetic Retinopathy (DR)	389/344190 (0.11)	67125/42852374 (0.16)	0.72 (0.65, 0.80)
DR, Primary suspect case	197/231032 (0.09)	35717/21971291 (0.16)	0.52 (0.46, 0.60)
DR, Exenatide	263/220472 (0.12)	67125/42852374 (0.16)	0.76 (0.67, 0.86)
DR, Liraglutide	82/63770 (0.13)	67125/42852374 (0.16)	0.82 (0.66, 1.02)
DR, Albiglutide	16/24375 (0.07)	67125/42852374 (0.16)	0.42 (0.26, 0.68)
DR, Dulaglutide	28/34396 (0.08)	67125/42852374 (0.16)	0.52 (0.36, 0.75)



**Aucune augmentation du risque de rétinopathie diabétique sous agonistes GLP-1**

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

# Agonistes GLP1 et rétinopathie diabétique

- L'aggravation de la rétinopathie diabétique sous semaglutide apparaît liée à une **réduction rapide de l'hyperglycémie** chez des patients avec **rétinopathie pré-existante**.
- Les études de "vraie vie" n'objectivent **pas d'augmentation** du risque complications de rétinopathie sous agoniste GLP1.
- Cependant, en raison de la puissance hypoglycémiante des agonistes GLP1, il apparaît **prudent de ne pas initier** le traitement chez un patient présentant une **rétinopathie évolutive**.

# Inhibiteurs SGLT2

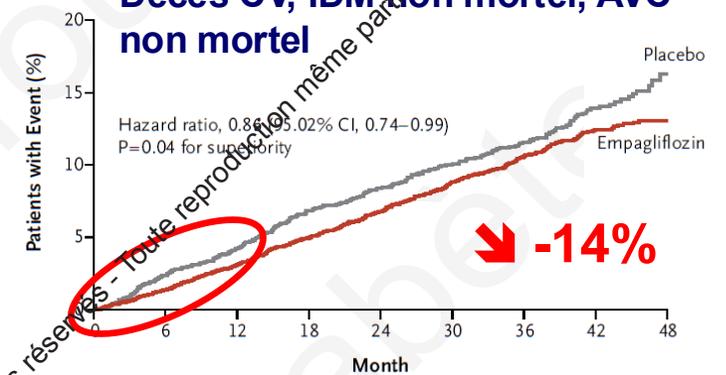
- réabsorption du glucose dans le tubule rénal: entraînent glycosurie
  - glycémie
  - poids
- accidents cardiovasculaires majeurs, par ➤ insuffisance cardiaque
- Effet confirmé avec toutes les molécule de la classe** (canagliflozine, dapagliflozine...)
- Par ailleurs, ➤ néphropathie diabétique

empagliflozine

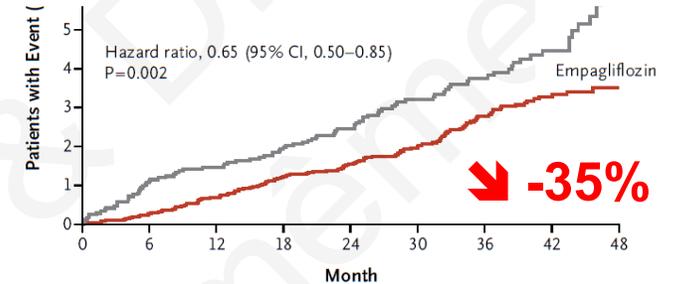
## EMPA-REG OUTCOME

**Décès CV, IDM non mortel, AVC non mortel**

A Primary Outcome



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

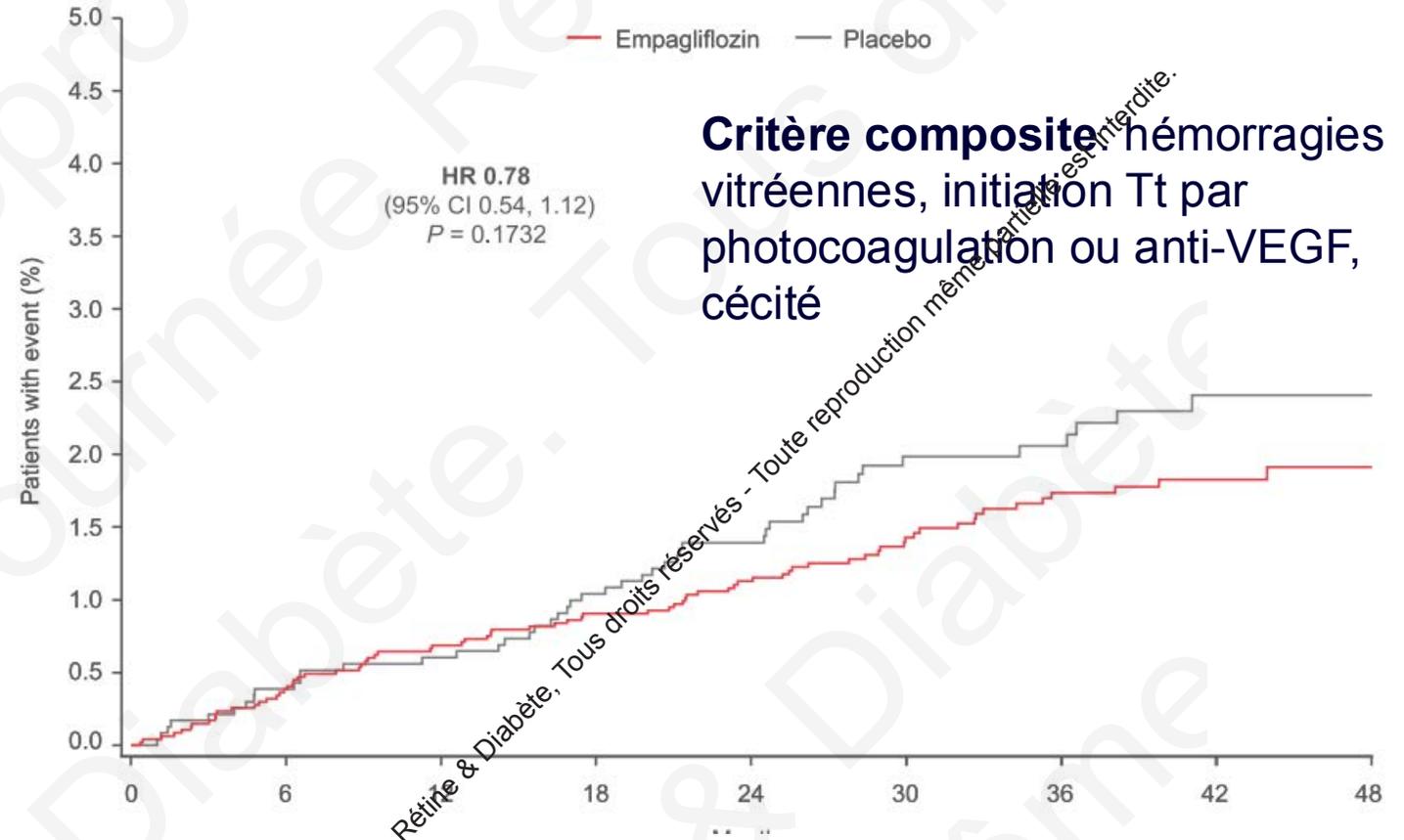


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

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

# iSGLT2 et rétinopathie

- Analyse post-hoc de l'étude EMPAREG-OUTCOMES sur l'effet de l'empagliflozine sur un critère composite de RD sévère
- Diminution, qui n'atteint pas significativité
- Cependant, Rétinopathie n'était pas un élément pré-spécifié de l'étude

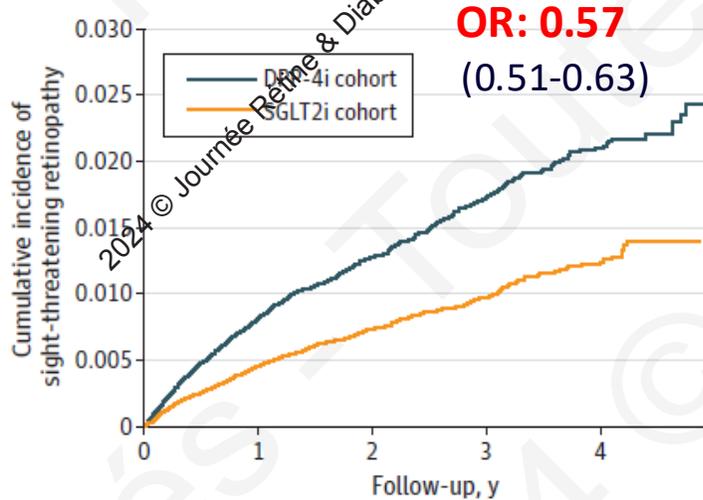


# iSGLT2 et rétinopathie

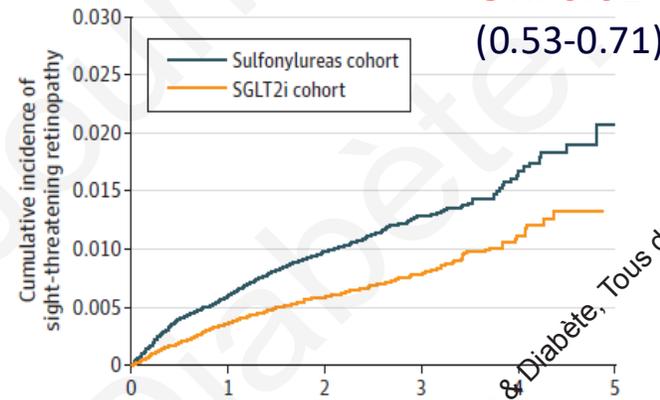
Etude de cohorte chez 3 544 383 patients DT2, à Taiwan, suivis entre 2009 et 2019

- À partir des bases de données nationales
- Effets des ADO sur RD menaçant la vue (nécessité d'un Tt par chirurgie, laser, anti-VEGF ou cécité)

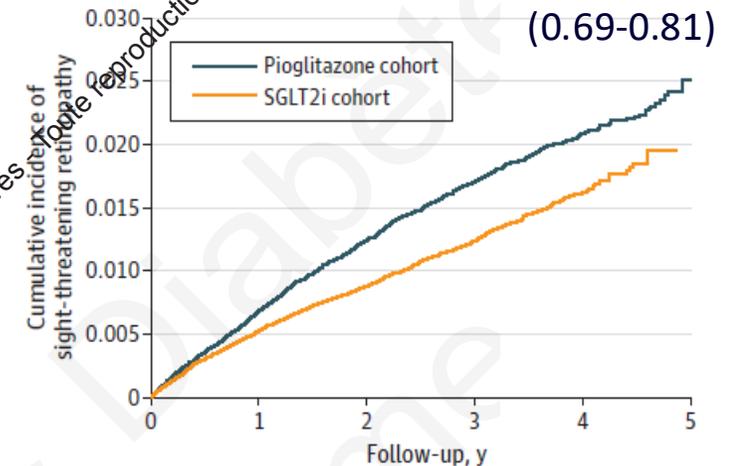
A DPP-4i and SGLT2i cohorts



C Sulfonylureas and SGLT2i cohorts



B Pioglitazone and SGLT2i cohorts



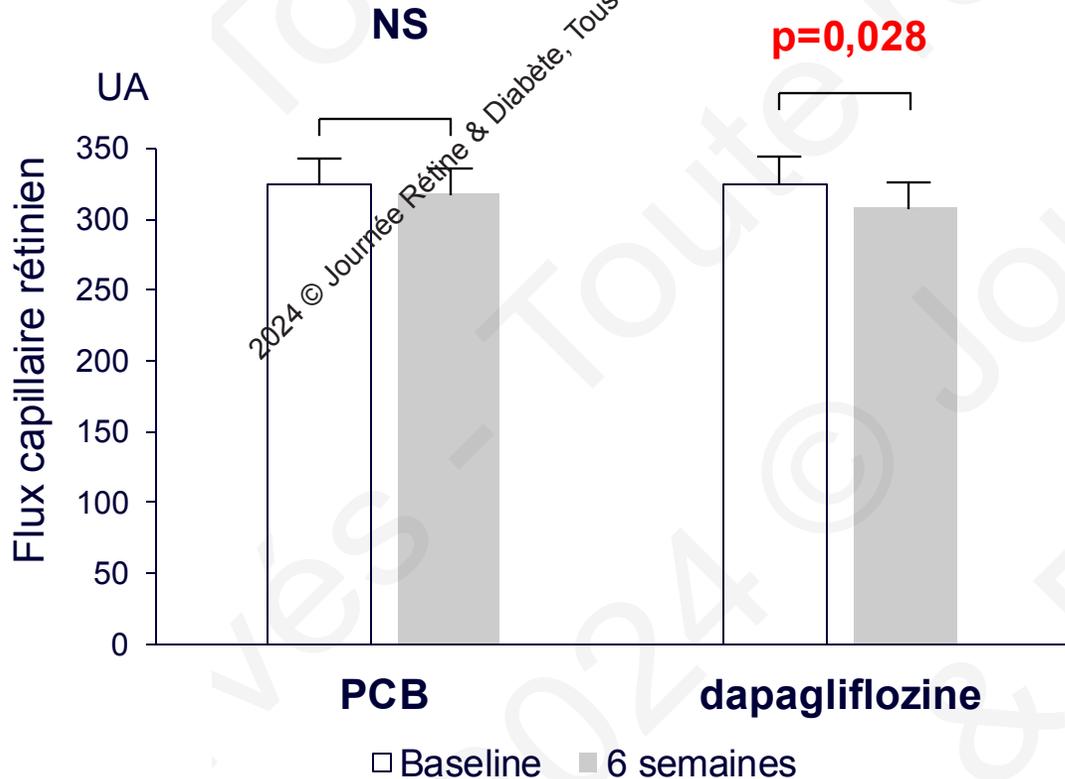
- **significative RD menaçante avec iSGLT2 vs. iDP-4, sulfamides ou pioglitazone**

# microvascularisation rétinienne

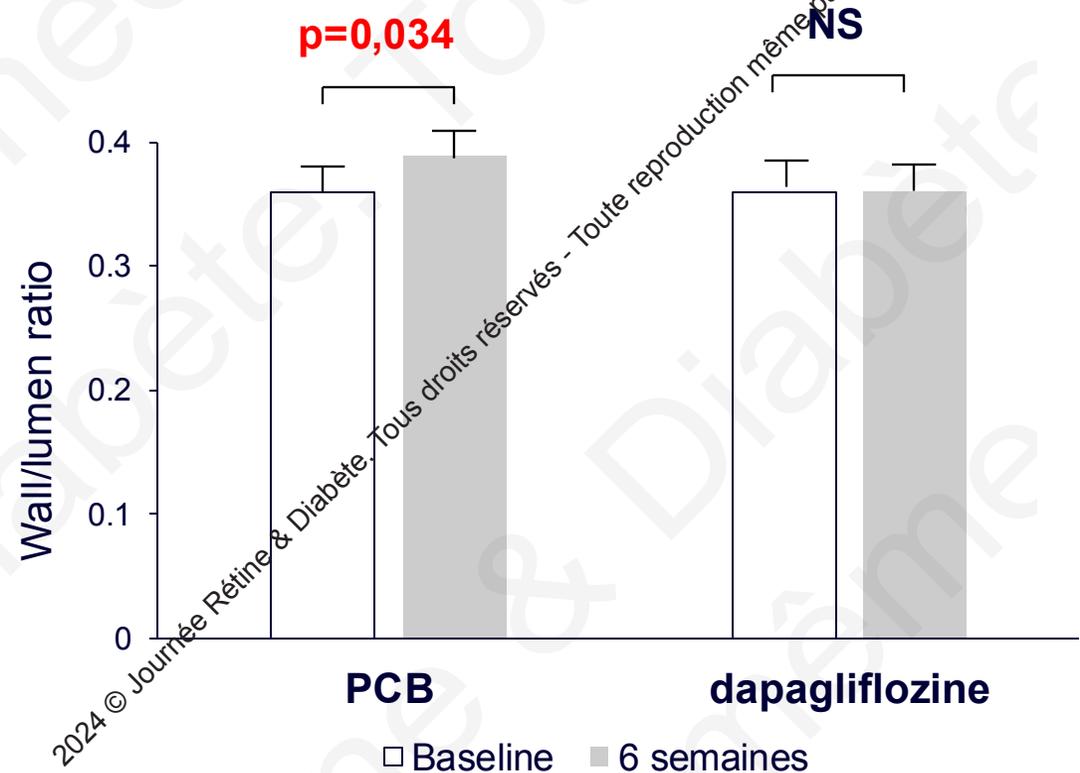
- Etude chez 59 patients DT2, traités en cross-over par dapagliflozine ou PCB (périodes de 6 semaines). Débitmétrie par laser doppler

Ott et al. Cardiovasc Diabetol (2017) 16:26

## Hyperperfusion des capillaires rétiens

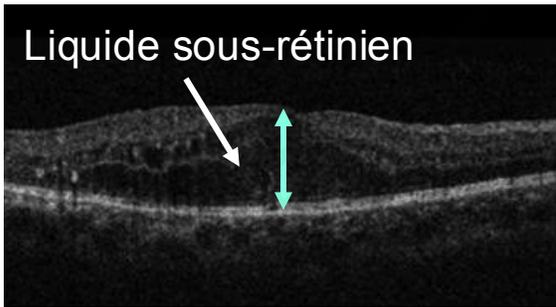


## Remodelage des artéριοles rétinienne

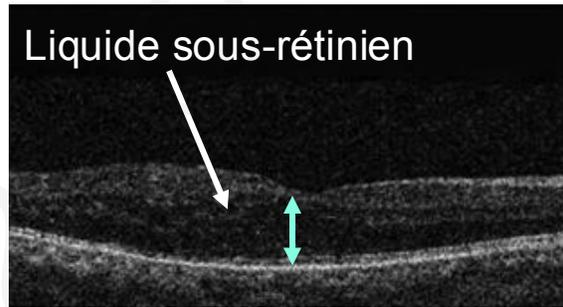


# iSGLT2 et œdème maculaire

- 5 patients avec œdème maculaire chronique bilatéral après vitrectomie, non traités par anti-VEGF (10 yeux)
- Initiation d'un Tt par iGLT2 (dapagliflozine, luseogliflozine)
- ➡ liquide sous-rétinien

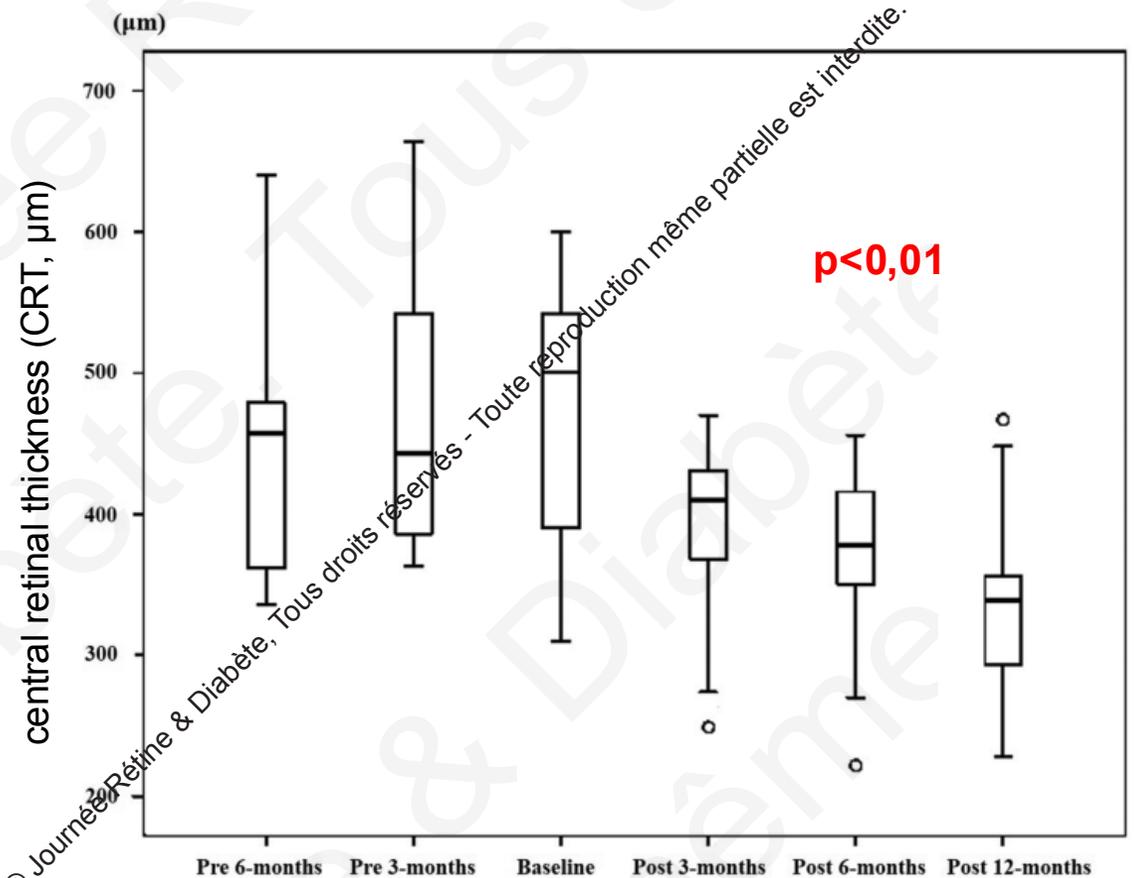


Etat basal



12 mois iSGLT2

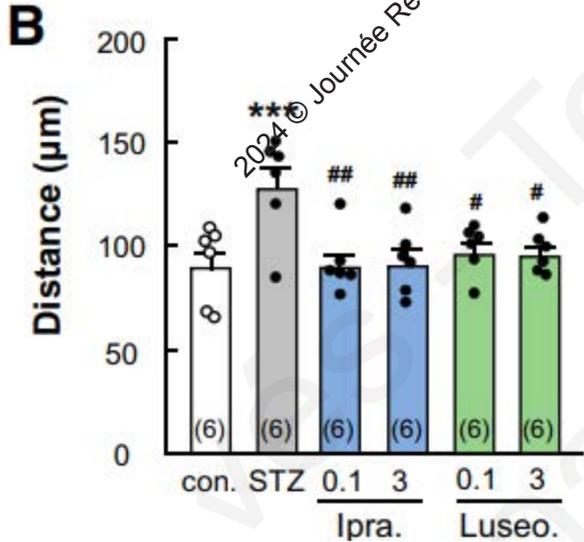
- ➡ significative de l'épaisseur rétinienne à l'OCT



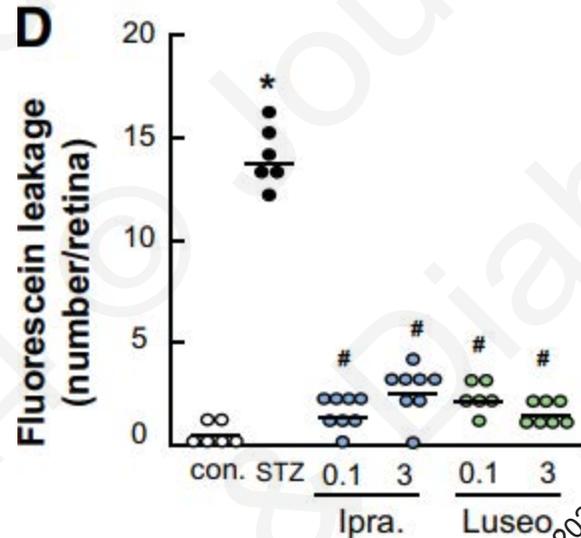
# Hypothèses mécanistiques

- SGLT2 présents: péricytes, épithélium pigmentaire rétinien, cel. mésangiales, cristallin, plexus vasculaires rétiniens
- Étude chez souris diabétiques: effets bénéfiques observés des iSGLT2 (même à dose faible, sans effet sur la glycémie)

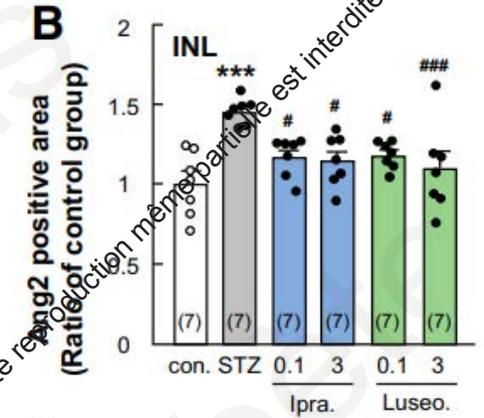
↘ hypertrophie rétinienne



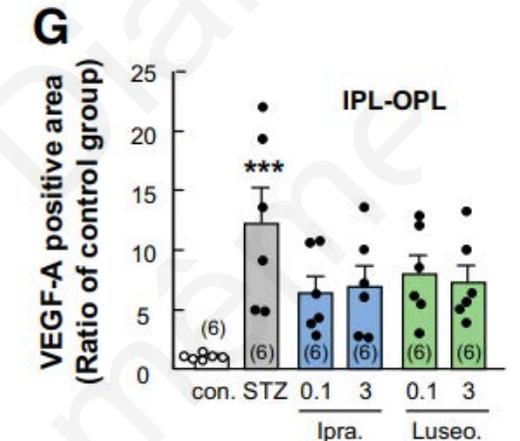
↘ perméabilité vasculaire (↘ fuite)



↘ Expression angiotensine 2

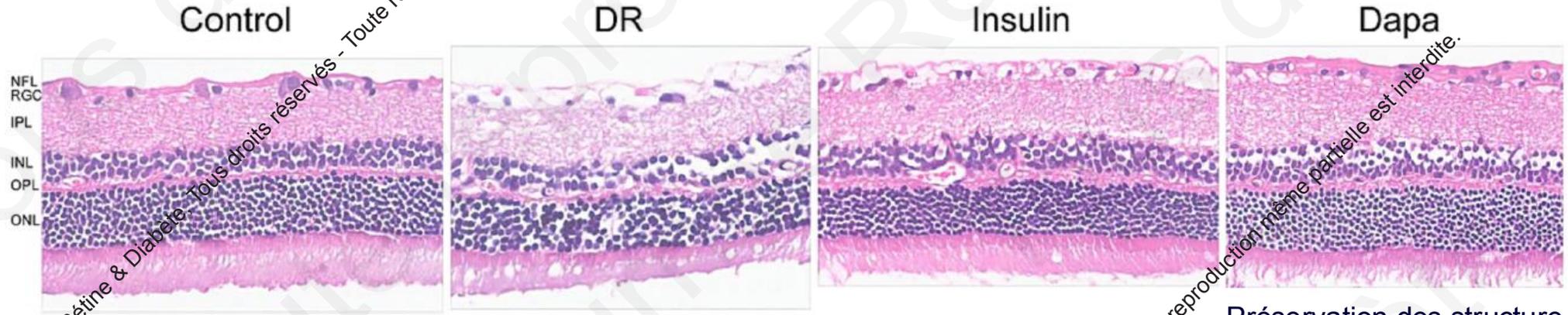


↘ Expression VEGF



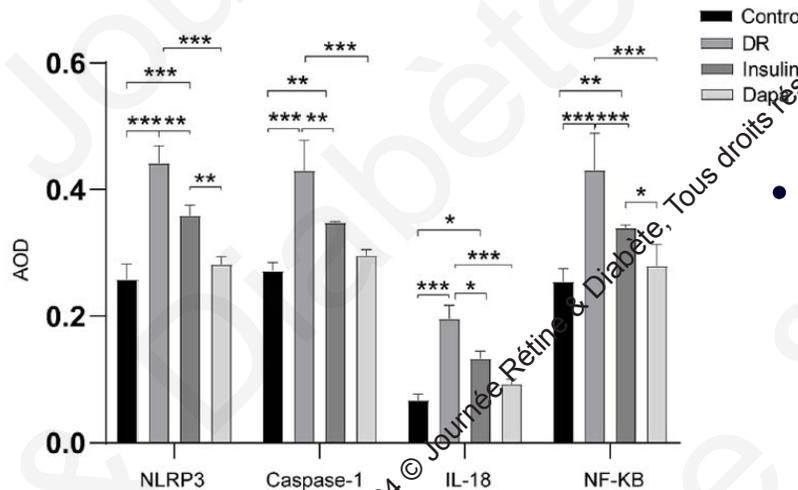
# Hypothèses mécanistiques

- Etude chez rats diabétiques: dapagliflozine vs. insuline et vs. PCB



Préservation des structure  
 ↓↓ dégenérescence vacuolaire  
 Effet supérieur à l'insuline

- iSGLT2 ↓ expression rétinienne de cytokines pro-inflammatoires (+ marquée qu'avec l'insuline)
- Possible effet direct de l'iSGLT2 indépendant de la glycémie



- iSGLT2 maintient un taux normal des protéines des tight junctions (claudin-1, occludin)
- iSGLT2 améliore perméabilité vasculaire

# Conclusion

- Pas d'effet délétère propre des **agonistes GLP1** sur la rétinopathie diabétique
- Avec les agonistes GLP1 dont le pouvoir hypoglycémiant est fort, éviter leur utilisation en cas de **rétinopathie évolutive**
- Pas d'effet délétère des **inhibiteurs SGLT2** sur la rétinopathie diabétique
- Un possible effet positif propre des inhibiteurs **SGLT2** sur la rétinopathie est possible.



Centre Hospitalier Universitaire Dijon



# Merci



**PADYS**  
Pathophysiology  
of Dyslipidemia



**Inserm**

Centre Hospitalier Universitaire Dijon



**[bruno.verges@chu-dijon.fr](mailto:bruno.verges@chu-dijon.fr)**