

Rétine et agonistes du GLP-1 : données actuelles, signaux d'alerte et implications pratiques



Dr B. Wolff¹, Dr F. De Bats²

¹ Centre ophtalmologique Maison Rouge, STRASBOURG

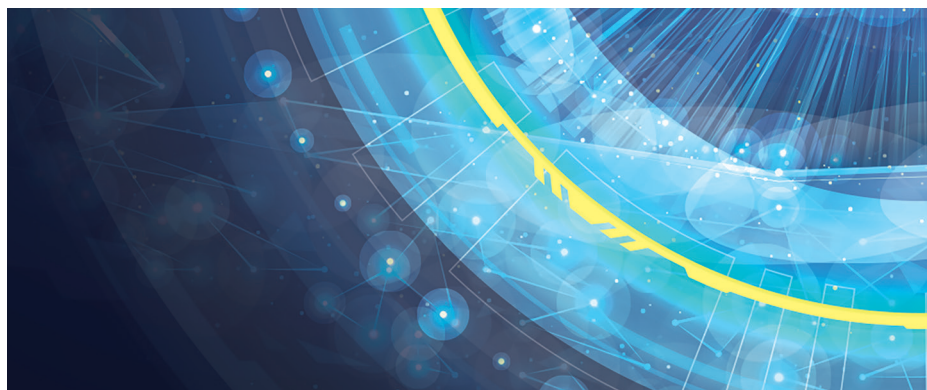
² Pôle Vision, clinique du Val d'Ouest, ECULLY

RÉSUMÉ : Les agonistes du GLP-1 (a-GLP1) sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité. Les données de la littérature ont mis en évidence un risque d'aggravation d'une rétinopathie diabétique possiblement en lien avec une équilibration trop rapide de la glycémie.

Par ailleurs, un surrisque de neuropathie optique ischémique non artéritique, notamment dans les mois suivant l'introduction des a-GLP1, semble exister. Ces complications devront être prises en compte et mesurées avant toute instauration du traitement.

POINTS FORTS

- Les agonistes du GLP-1 (a-GLP1) sont indiqués dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité. Leurs bénéfices métaboliques et cardiovasculaires ont été largement démontrés.
- Les données de la littérature suggèrent un risque d'aggravation d'une rétinopathie diabétique préexistante et un surrisque de neuropathie optique ischémique non artéritique.
- Ces risques devront être pris en compte et mesurés avant toute instauration du traitement.
- Une prise en charge en étroite collaboration avec les diabétologues permettra de réduire le risque de complications liées aux a-GLP1.



©artacet@istock

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



ou sur : drclie.eu/RO331_C1_WOLFF

Les agonistes du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*, a-GLP1) (exénatide, liraglutide, dulaglutide, sémaglutide) sont une nouvelle classe thérapeutique d'anti-diabétiques agissant sur les incrélines. Leur administration permet, sur le plan pharmacologique, de stimuler l'insulino-sécrétion pancréatique et de diminuer la sécrétion de glucagon. L'effet clinique ainsi obtenu est celui d'une réduction de la glycémie postprandiale associée à un ralentissement de la vidange gastrique.

Les agonistes du GLP-1 sont donc indiqués dans le diabète de type 2 et le traitement de l'obésité. Certaines études ont cependant mis en relief un risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique ou la survenue d'une neuropathie optique ischémique non artéritique (NOIAna).

Cet article a pour objectif de faire une revue des données actuelles sur les risques ophtalmologiques associés à la prise d'a-GLP1.

Quelles sont les données de la littérature ?

1. Aggravation d'une rétinopathie diabétique

L'étude randomisée SUSTAIN 6 [1], évaluant l'effet au long cours (56 semaines) du sémaglutide vs placebo sur la diminution du risque cardiovasculaire, a retrouvé un risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique de 3 % chez les patients traités par sémaglutide (vs 1,8 % pour placebo).

Une large méta-analyse [2] portant sur quatre études randomisées a confirmé cette augmentation significative du risque de rétinopathie diabétique. Cet effet ne semble cependant pas lié aux a-GLP1 eux-mêmes, mais plutôt à la rapidité d'équilibration de la glycémie. D'ailleurs, le risque est corrélé au degré de réduction de l'hémoglobine glyquée. Une aggravation de la rétinopathie diabétique est une complication bien connue en cas d'équilibration rapide chez les patients diabétiques de type 1, mais n'a jusqu'alors pas été retrouvée pour les diabétiques de type 2. Le mécanisme physiopathologique expliquant ce phénomène pourrait être en lien avec une chute de la pression

osmotique intravasculaire et une augmentation brutale de la production de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). L'ancienneté du diabète et la présence d'une dyslipidémie majoreraient ce risque.

2. Neuropathie optique ischémique non artéritique

Les études ne sont pas non plus équivoques quant à ce risque. Une méta-analyse de vingt études randomisées [3], portant sur plus de 80 000 participants, n'a pas retrouvé de majoration du risque de NOIAna chez des patients traités par a-GLP1.

Cependant, une revue récente de la littérature [4], portant sur 78 études randomisées et plus de 73 000 yeux, a retrouvé une augmentation du risque de NOIAna avec un *odds ratio* de 3,92. À l'inverse, ce même article n'a pas rapporté de risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique !

Le risque de survenue de cette complication serait majoré par l'âge, le sexe masculin, l'obésité, une rétinopathie diabétique préexistante, l'ancienneté du diabète et un déséquilibre glycémique [5].

Quels sont les signaux d'alerte à prendre en compte chez un patient traité par a-GLP1 ?

Tout patient débutant un traitement par a-GLP1 doit être averti des risques ophtalmologiques potentiels associés à cette classe pharmaceutique. Il sera informé de la nécessité de consulter en urgence devant la survenue d'une baisse visuelle, une dyschromatopsie, la perception de corps flottants ou une amputation du champ visuel. Une vigilance accrue sera de mise si une baisse importante de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est observée.

Quelles implications pratiques lors de l'introduction d'un a-GLP1 [6] ?

1. Avant l'initiation du traitement

Un bilan ophtalmologique complet doit être réalisé afin de dépister, et grader le cas

échéant, une rétinopathie diabétique. En cas de stade dépassant une rétinopathie non proliférante sévère, on proposera de retarder l'introduction d'un a-GLP1. On notera également les facteurs de risque d'aggravation d'une rétinopathie diabétique tels que l'ancienneté et un déséquilibre du diabète, une hypertension artérielle mal contrôlée, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS).

Un bilan morphologique et structurel du nerf optique sera réalisé afin d'éliminer tout facteur de risque de NOIAna (petite papille non excavée, drusen du nerf optique, antécédent de NOIAna sur un œil). Il comprendra une photographie du fond d'œil, un OCT des fibres nerveuses péripapillaires et une cartographie des cellules du complexe ganglionnaire maculaire. Un cliché en autofluorescence sera indiqué en cas de suspicion de drusen du nerf optique (**fig. 1**).

2. Suivi lors du traitement

Une équilibration progressive des paramètres glycémiques sera recommandée. En cas de chute rapide de l'HbA1c (> 1 %), un suivi ophtalmologique sera réalisé tous les 4-6 mois la première année de traitement, et ce d'autant que des facteurs de risque de rétinopathie auront été préalablement identifiés.

3. Conduite à tenir en cas d'aggravation de la rétinopathie diabétique

Devant le risque important de progression de l'atteinte rétinienne, un bilan complet



Fig. 1 : Cliché en autofluorescence de drusen du nerf optique. Ces derniers apparaissent hyperautofluorescents.

comprenant un OCT, une rétinophotographie, plus ou moins associés à une angiographie à la fluorescéine, sera indiqué. En cas de rétinopathie ou maculopathie avérée (**fig. 2**), une prise en charge rapide sera proposée au patient avec réalisation d'une panphotocoagulation rétinienne éventuellement associée à des injections intravitréennes d'anti-VEGF.

L'arrêt du traitement par a-GLP1 n'est pas systématiquement nécessaire. On insistera davantage sur une équilibration plus lente de la glycémie et l'arrêt possible d'autres anti-diabétiques oraux. Ces ajustements thérapeutiques seront discutés au cas par cas avec le diabétologue.

4. Conduite à tenir en cas de neuropathie optique ischémique (fig. 3)

L'urgence consistera avant tout à éliminer une NOIA artéritique en réalisant en urgence un bilan sanguin à la recherche d'un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation, protéine C réactive, fibrinogène, plaquettes).

Le bilan clinique sera celui d'une NOIA et devra comporter un OCT du nerf optique, un champ visuel et, si possible, une angiographie à la fluorescéine afin d'établir le diagnostic avec certitude.

Il n'y a malheureusement pas de traitement efficace de ce type de complication.

On insistera néanmoins sur la recherche et le traitement des facteurs de risque tels que l'hypotension artérielle nocturne ou un SAOS. L'arrêt, au moins temporaire, des a-GLP1 pourra se discuter en concertation avec le diabétologue.

Un registre national a été mis en place par la Société française d'ophtalmologie et les cas de NOIA sous a-GLP1 peuvent être déclarés à cette adresse : noia.glp1@gmail.com.

Conclusion

Les agonistes du GLP-1 enrichissent l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du diabète de type 2 et de l'obésité en raison de leurs bénéfices métaboliques et cardiovasculaires démontrés. Les données de la littérature suggèrent cependant l'existence de signaux ophtalmologiques nécessitant une vigilance particulière, principalement concernant l'aggravation d'une rétinopathie diabétique préexistante et un surrisque de NOIA.

À ce jour, les résultats demeurent parfois contradictoires et ne permettent pas d'affirmer avec certitude une toxicité oculaire directe des a-GLP1. Pour la rétinopathie diabétique, le mécanisme semble plutôt lié à une correction rapide du déséquilibre glycémique. Ce risque devra être pris en compte et mesuré avant toute instauration du traitement.

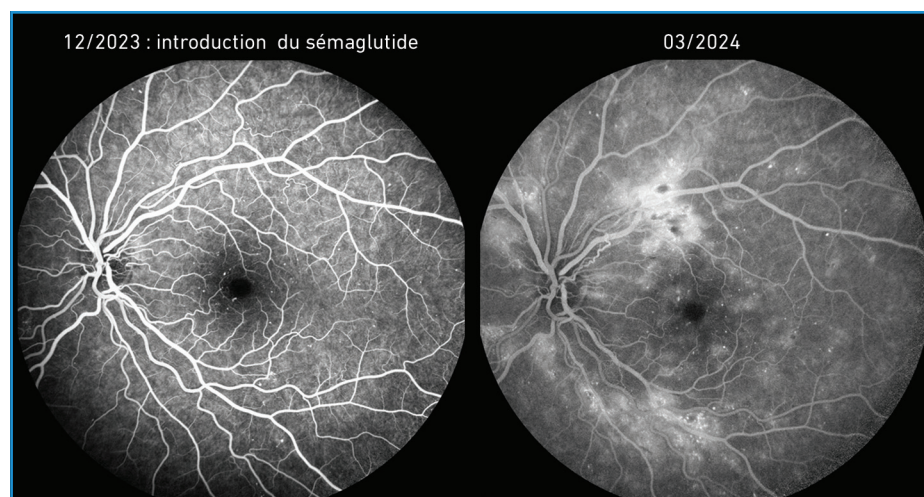


Fig. 2 : Aggravation d'une rétinopathie diabétique 4 mois après l'introduction du sémaglutide. On note l'apparition d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) et une rupture de la barrière hémato-rétinienne au pôle postérieur.

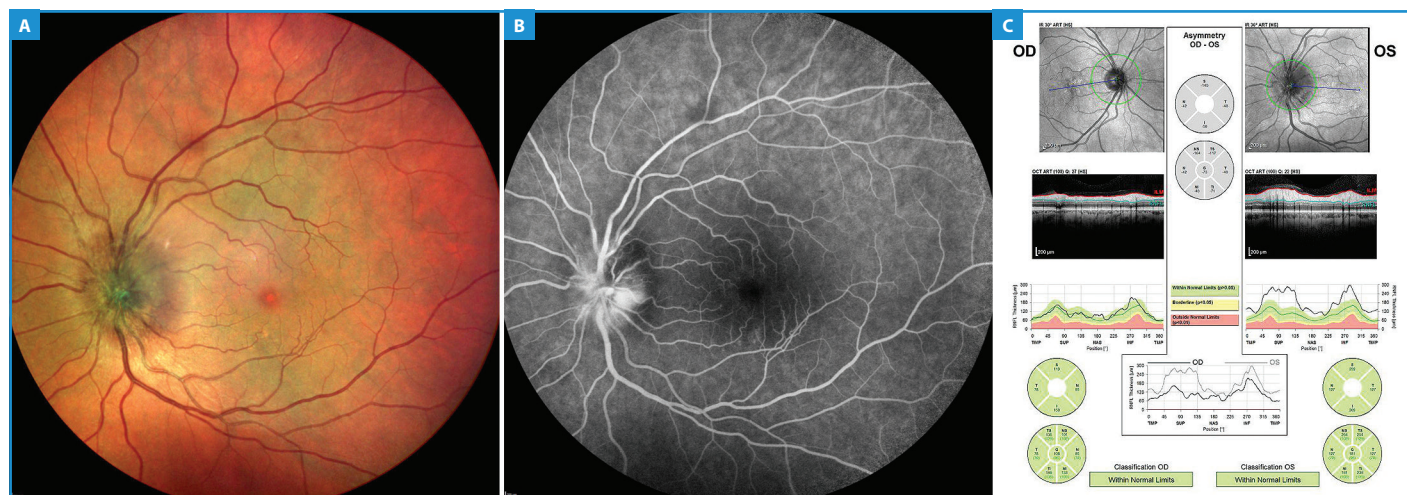


Fig. 3 : Neuropathie optique ischémique non artéritique de l'œil gauche survenant après 3 mois de traitement par dulaglutide. **A.** L'examen du fond d'œil objective un œdème papillaire. **B.** L'angiographie retrouve une hyperfluorescence papillaire prédominant en inférieure. **C.** L'OCT confirme l'épaississement des fibres nerveuses péripapillaires.

Par ailleurs, la survenue d'une NOIAA devra être prévenue, autant que faire se peut, par une prise en charge des facteurs de risques généraux (SAOS, hypotension nocturne) et la recherche de facteurs de risques oculaires.

Dans ce contexte, l'enjeu principal repose sur une approche préventive et multidisciplinaire associant ophtalmologistes, diabétologues et médecins traitants. C'est l'analyse des complications ophtalmologiques associées à cette classe thérapeutique, notamment grâce aux registres nationaux et aux futures études cliniques, qui permettra d'établir des recommandations claires de prise en charge pour ces patients.

Bibliographie

1. MARSO SP, BAIN SC, CONSOLI A *et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016; 375:1834-1844.
2. YOSHIDA Y, JOSHI P, BARRI S *et al.* Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*, 2022;36:108255.
3. LI HY, CHAN TK, CO SHIH K *et al.* GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Optic Nerve or Vision-Threatening Events in Patients With Type 2 Diabetes or Cardiometabolic Diseases: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*, 2026;49: 526-535.
4. NATIVIDADE GR, SPIAZZI BF, BAUMGARTEN MW *et al.* Ocular Adverse Events With Semaglutide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2025;143:759-768.
5. CHEN KY, CHAN HC, CHAN CM. Does semaglutide increase the risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy? A systematic review and meta-analysis of emerging evidence. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2026;15:100245.
6. CARTER P, SIMÓ R, LÖVESTAM-ADRIAN M *et al.* Addressing the risk of ocular complications of GLP-1RAs; a multi-disciplinary expert consensus. *Diabetes Obes Metab*, 2025;27:7535-7543.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.