

Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1 chez un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire?

Prs ANDRÉ J. SCHEEN^{a,b} et NICOLAS PAQUOT^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1460-5

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME, et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA), avec le liraglutide dans LEADER, ont prouvé leur capacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité chez des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire. En pratique clinique, le choix se pose donc chez le patient avec un diabète de type 2 à haut risque. Il doit se fonder sur une approche personnalisée, tenant compte des propriétés de chaque médicament, en particulier de son profil de tolérance, mais aussi des caractéristiques individuelles du patient. Chez le patient avec insuffisance cardiaque, l'intérêt d'un iSGLT2 paraît évident tandis que chez celui avec insuffisance rénale avancée, la préférence va, actuellement, à un GLP-1RA.

SGLT2 inhibitor or GLP-1 receptor agonist in a type 2 diabetic patient with cardiovascular disease?

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2is), with empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), with liraglutide in LEADER, have proven their ability to reduce major cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Thus clinicians have to choose between the two options in patients at high risk. The choice should be based upon a personalized approach, which has to take into account the drug properties, especially the tolerance profile, and patient's individual characteristics. In patients with heart failure, the added value of a SGLT2i appears obvious while in those with advanced renal insufficiency, current evidence favours the use of a GLP-1RA.

INTRODUCTION

Le domaine du diabète de type 2 (DT2) a été marqué récemment par la publication de grands essais prospectifs visant à démontrer la sécurité cardiovasculaire (CV) des nouveaux médicaments antihyperglycémiant commercialisés au cours des 10 dernières années.¹ Parmi les différentes classes testées, deux ont particulièrement attiré l'attention en raison de leur capacité à réduire l'incidence des accidents CV majeurs, des événements rénaux et de la mortalité CV ou globale chez des patients DT2 avec maladie CV (**figure 1**). Il s'agit des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)

et des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA).²⁻⁴ La question qui se pose maintenant au clinicien est de savoir quel agent antihyperglycémiant choisir chez un patient DT2 à haut risque CV, en particulier chez celui qui a déjà présenté un accident coronarien ou cérébrovasculaire, après échec d'une monothérapie par metformine.

Dans cet article, nous allons d'abord résumer les principaux résultats des grands essais cliniques prospectifs à visée CV publiés récemment avec les iSGLT2 et avec les GLP-1RA. Ensuite, nous analyserons quelques critères de choix en faveur de l'une ou l'autre alternative, selon une approche personnalisée. Les mécanismes sous-jacents susceptibles d'expliquer la protection CV (et rénale) restent largement débattus, aussi bien avec les iSGLT2 qu'avec les GLP-1RA et ne seront pas développés ici. Cependant, comme ils sont, sans aucun doute, différents pour les deux classes thérapeutiques, une combinaison des deux approches pourrait prendre tout son sens pour optimiser le pronostic chez des patients à très haut risque.⁵⁻⁷

iSGLT2

Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine⁸ et de CANVAS avec la canagliflozine⁹ ont été rapportés et discutés en 2017.¹⁰ Les principales caractéristiques de ces deux essais ainsi que les résultats essentiels sont résumés dans le **tableau 1**. Outre les effets sur le critère d'évaluation composite CV primaire et ses différentes composantes, EMPA-REG-OUTCOME a rapporté une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque^{11,12} et des événements rénaux¹³ avec l'iSGLT2 comparé au placebo, chez des patients DT2 avec maladie CV. Des données comparables ont été rapportées dans le programme CANVAS, mais sans réduction significative de la mortalité (**tableau 1**).⁹ Les résultats de l'étude DECLARE comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients DT2 (dont deux tiers environ en prévention primaire) devraient être bientôt publiés.¹⁴ Les données observationnelles CVD-REAL obtenues à partir des registres nordiques ont montré une réduction significative des événements CV majeurs, de la mortalité toute cause et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients DT2 (dont seulement environ 25% avaient une maladie CV établie) traités par la dapagliflozine en comparaison avec ceux traités par un autre agent antihyperglycémiant¹⁵ ou un inhibiteur de la DPP-4.¹⁶ Cependant, les études observationnelles sont exposées à des biais, de telle sorte qu'il convient d'attendre les résultats de l'essai clinique randomisé DECLARE avant de tirer des conclusions définitives.

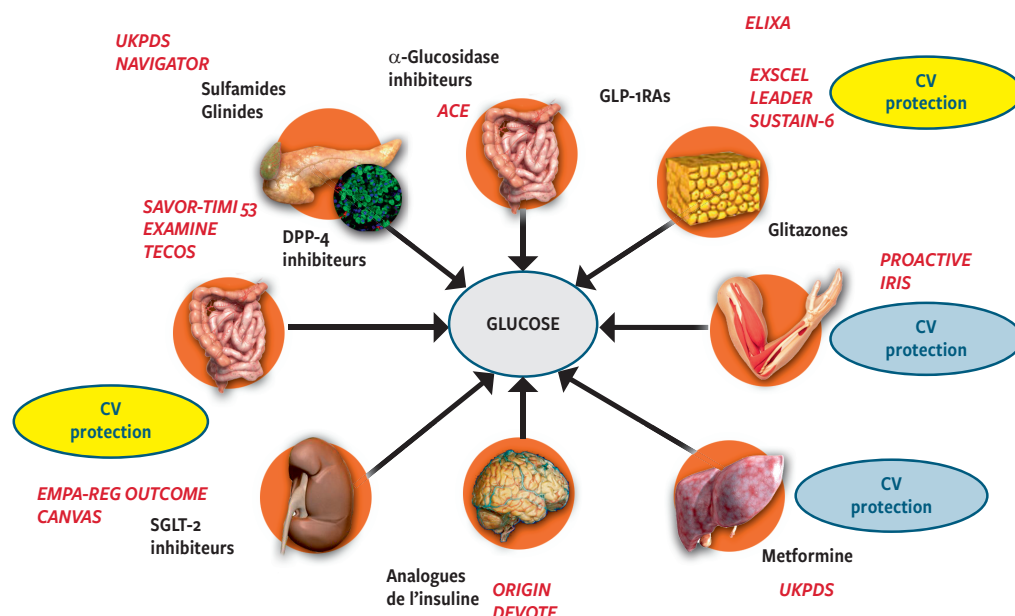
^a Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, 4000 Liège, Belgique. ^b Unité de pharmacologie clinique, Centre interdisciplinaire de recherche du médicament (CIRM), 4000 Liège Université, Belgique andre.scheen@chuliege.be

FIG 1

Etudes cliniques

Acronymes indiqués en rouge, avec données cardiovasculaires pour les différentes classes de médicaments antihyperglycémiants. Parmi les nouvelles classes, seuls les inhibiteurs des SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 ont montré une protection cardiovasculaire.

CV: cardiovasculaire; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; GLP-1RAs: agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1); SGLT2: cotransporteurs sodium-glucose de type 2.



GLP-1RA

Les résultats de l'étude LEADER avec le liraglutide¹⁷ ont été comparés à ceux de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine⁸ dans un article publié dans cette revue en 2016.¹⁸ L'étude LEADER avait été précédée par l'étude ELIXA avec le lixisénatide, dont les résultats n'avaient montré qu'une non-infériorité par rapport au placebo chez des patients DT2 avec un accident coronaire aigu récent.¹⁹ Elle a été suivie par deux autres essais, SUSTAIN-6 avec le sémaglutide (un GLP-1RA non encore commercialisé mais qui vient d'avoir un avis positif de l'Agence européenne du médicament)²⁰ et EXSCEL avec l'exénatide à libération retardée,²¹ dont les résultats ont, en partie seulement, reproduits ceux de LEADER. Les principales caractéristiques de ces quatre essais ayant évalué un GLP-1RA ainsi que les résultats essentiels sont résumés dans le **tableau 1**. Les résultats de SUSTAIN-6 ont été considérés comme intéressants, même s'ils se différencient de ceux de LEADER par l'absence de réduction de la mortalité; il s'agissait, cependant, d'un essai de moindre envergure en termes de nombre de patients et de durée de suivi.²⁰ Les résultats d'EXSCEL ont été globalement plus décevants. En effet, le critère d'évaluation CV composite primaire n'a pas atteint la signification ($p = 0,06$) et, en raison d'une analyse hiérarchisée préalable, les autres différences éventuelles (dont la réduction de la mortalité de toutes causes) n'ont pas pu être testées sur le plan de la signification statistique²¹ (**tableau 1**). Même si une méta-analyse récente des quatre essais CV avec les GLP-1RA n'a pas montré d'hétérogénéité significative entre les résultats obtenus,²² il paraît difficile de pouvoir affirmer, actuellement, qu'il existe un effet classe pour les différents agents appartenant à cette famille d'agents antihyperglycémiants.²³

CRITÈRES DE CHOIX BASÉS SUR LE PROFIL DU PATIENT

La deuxième ligne de traitement chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine fait toujours l'objet de débat. À côté des profils pharmacologiques des différentes classes de médicaments antihyperglycémiants, les experts recommandent de prendre en compte des considérations spécifiques aux patients et une décision partagée est de plus en plus intégrée dans les choix thérapeutiques.²⁴⁻²⁶ Depuis la démonstration que les iSGLT2 et les GLP-1RA sont capables d'améliorer le pronostic CV (et rénal) des patients DT2 avec maladie CV établie, cette supériorité par rapport aux sulfamides et aux inhibiteurs de la DPP-4 doit être prise en compte dans les choix thérapeutiques (**figure 2**). Ce nouveau paradigme, sortant de l'approche glucocentrique classique, a été proposé, en janvier 2018, dans les « Standards of medical care in diabetes » de l'American Diabetes Association. Un agent ayant prouvé une protection CV est recommandé lorsqu'il s'agit de traiter un patient DT2 avec maladie CV athéromateuse.²⁵ L'empagliflozine, suite à l'étude EMPA-REG OUTCOME, et le liraglutide, suite à l'étude LEADER, ont reçu une recommandation de niveau A, alors que la canagliflozine a reçu une recommandation de niveau C (niveau moindre en raison de l'hétérogénéité du programme CANVAS combinant deux essais séparés, de l'absence de réduction significative de la mortalité et d'un profil de sécurité davantage sujet à caution). Quant au choix entre les iSGLT2 et les GLP-1RA, il peut se discuter.²⁷ Outre des effets positifs sur le contrôle glycémique, les médicaments des deux classes sont capables de diminuer le poids corporel, de faire baisser la pression artérielle et de réduire l'albuminurie, un marqueur d'une atteinte d'organe, en l'occurrence le rein (**tableau 2**).

TABLEAU 1**Caractéristiques et résultats des essais cardiovasculaires publiés avec les iSGLT2 et les GLP-1RA**

Comparaisons au placebo, chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire.

* Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC ischémique non mortel. ** Non considéré comme statistiquement significatif sur la base de la séquence hiérarchisée pré-spécifiée testant les différentes hypothèses; iSGLT2: inhibiteurs des SGLT2; GLP-1RA: agonistes des récepteurs du GLP-1; CV: cardiovasculaire; MCV: maladie cardiovasculaire; IRC: insuffisance rénale chronique; ER: extended-release; NS: non significatif.

Classe pharmacologique	Inhibiteurs des SGLT2		Agonistes des récepteurs du GLP-1			
Essais cliniques	EMPA-REG OUTCOME ⁸	CANVAS ⁹	ELIXA ¹⁹	LEADER ¹⁷	SUSTAIN 6 ²⁰	EXSCEL ²¹
Médicament antidiabétique	Empagliflozine	Canagliflozine	Lixisénatide	Liraglutide	Sémaglutide	Exénatide ER
Suivi médian (années)	3,1	2,4	2,1	3,8	2,1	3,2
Patients (n) (actif vs placebo)	4687 vs 2333	5795 vs 4347	3034 vs 3034	4668 vs 4672	1648 vs 1649	7356 vs 7396
% patients avec une MCV connue	99	65	100 (syndrome coronarien aigu)	72,3	83,0 (MCV ou IRC)	73,1
Critère CV principal composite*	0,86 (0,74 – 0,99) p = 0,04	0,86 (0,75 – 0,97) p = 0,02	1,02 (0,89 – 1,17) p = 0,81	0,87 (0,78 – 0,97) p = 0,01	0,74 (0,58 – 0,95) p = 0,02	0,91 (0,83 – 1,00) p = 0,06
Infarctus du myocarde	0,87 (0,70 – 1,09) p = 0,23	0,85 (0,69 – 1,05) NS	1,03 (0,87 – 1,22) p = 0,71	0,86 (0,73 – 1,00) p = 0,046	0,74 (0,51 – 1,08) p = 0,12	0,97 (0,85 – 1,10) NS
AVC ischémique	1,18 (0,89 – 1,56) p = 0,26	0,90 (0,71 – 1,15) NS	1,12 (0,79 – 1,58) p = 0,54	0,86 (0,71 – 1,06) p = 0,16	0,61 (0,38 – 0,99) p = 0,04	0,85 (0,70 – 1,03) NS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,65 (0,50 – 0,85) p = 0,002	0,67 (0,52 – 0,87)**	0,96 (0,75 – 1,23) p = 0,75	0,87 (0,73 – 1,05) p = 0,14	1,11 (0,77 – 1,61) p = 0,57	0,94 (0,78 – 1,13) NS
Mortalité liée à une MCV	0,62 (0,49 – 0,77) p < 0,001	0,87 (0,72 – 1,06) NS	0,98 (0,78 – 1,22) p = 0,85	0,78 (0,66 – 0,93) p = 0,007	0,98 (0,65 – 1,48) p = 0,92	0,88 (0,76 – 1,02) NS
Mortalité de toute cause	0,68 (0,57 – 0,82) p < 0,001	0,87 (0,74 – 1,01) NS	0,94 (0,78 – 1,13) p = 0,50	0,85 (0,74 – 0,97) p = 0,02	1,05 (0,74 – 1,50) p = 0,79	0,86 (0,77 – 0,97) **

Les iSGLT2 et les GLP-1RA partagent certaines propriétés de sécurité, en particulier le fait d'être associés à un risque faible d'hypoglycémies. Les deux classes sont assez aisées à utiliser, même si la prise orale d'un comprimé par jour, comme pour l'empagliflozine, est plus facile à faire accepter par le patient qu'une injection sous-cutanée par jour, comme pour le liraglutide. Chaque classe pharmacologique est associée à des effets indésirables spécifiques et grevée de certaines contre-indications, ce qui peut aider le clinicien à choisir le bon médicament pour le bon patient (**figure 2**) (**tableau 2**).²⁸

Arguments en faveur des iSGLT2

Au-delà des effets sur la glycémie ou d'autres facteurs de risque, les iSGLT2 ont apporté la preuve de leur capacité à réduire l'incidence de complications cardiorénales majeures et de la mortalité, ce qui devrait leur offrir une place de choix chez les patients DT2 à haut risque.²⁹ Par ailleurs, il s'agit d'un traitement oral simple pour le patient et moins coûteux que les traitements injectables.

La réduction de mortalité, CV et totale, dans EMPA-REG avec l'empagliflozine est impressionnante,⁸ et plus importante que celle rapportée dans LEADER avec le liraglutide.¹⁷ Ceci pourrait plaider pour la prescription d'un iSGLT2 plutôt qu'un GLP-1RA. Cependant, cette réduction de mortalité n'était pas significative dans l'étude CANVAS avec la canagliflozine (**tableau 1**).⁹ Il faut cependant être prudent en comparant les résultats d'essais différents puisque les différences observées pourraient ne pas être dues aux molécules utilisées, mais plu-

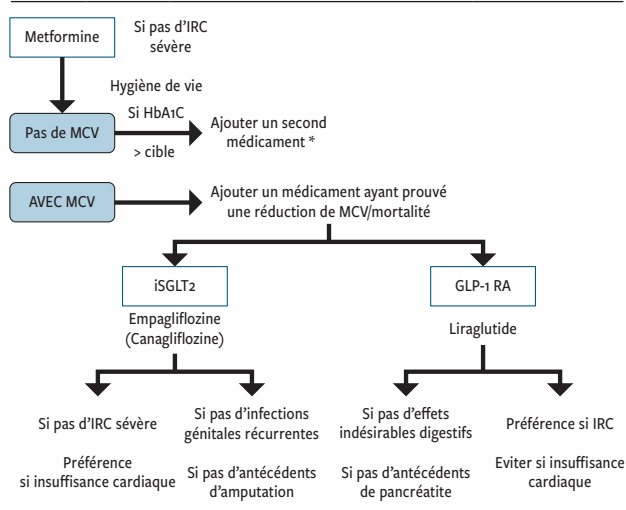
FIG 2

Guide pour la prescription

Guide pour la prescription d'un inhibiteur des SGLT2 ou d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 pour traiter les patients diabétiques de type 2 après échec d'une monothérapie par metformine. Le choix peut être orienté par la présence ou non d'une maladie cardiovasculaire, d'une insuffisance cardiaque et d'une insuffisance rénale chronique.

* Une approche centrée sur le patient et concertée avec lui doit être utilisée pour guider le choix du second agent pharmacologique. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ont un excellent profil de sécurité et sont neutres sur le plan cardiovasculaire.

HbA1c: hémoglobine glyquée; MCV: maladie cardiovasculaire; IRC: insuffisance rénale chronique; iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; GLP-1RA: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1.



TABEAU 2 Principaux effets décrits avec les inhibiteurs des SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1

HbA1c: hémoglobine glyquée; CV: cardiovasculaire; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé.

Propriétés/effets	Inhibiteurs des SGLT2	Agonistes des récepteurs du GLP-1
Molécules	Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine	Exénatide, liraglutide, lixisénatide, sémaglutide, dulaglutide, albiglutide
Administration	Orale, une fois par jour	Sous-cutanée, une fois par jour à une fois par semaine
Organe cible	Rein	Pancréas endocrine
Effets	Glucosurie forcée (réduction de la glucotoxicité) Natriurèse, diurèse osmotique	Amélioration de la sécrétion d'insuline (effet incrétine)
Effet sur le glucagon	Sécrétion augmentée	Sécrétion diminuée
Mécanisme princeps	Insulino-indépendant	Insulino-dépendant (en partie) Glucose-dépendant (d'où peu ou pas d'hypoglycémie)
Apport calorique	Augmentation (compensation partielle)	Réduction (effets centraux et périphériques)
Réduction de l'HbA1c	- 0,7 à -1%	- 1 à -1,2%
Risque d'hypoglycémie	Faible (attention si ajout à sulfamide ou insuline)	Faible (attention si ajout à sulfamide ou insuline)
Poids corporel	Diminution	Diminution
Pression artérielle	Diminution	Diminution
Autres effets	Augmentation de l'hématocrite Réduction des taux d'acide urique Augmentation du bêta-hydroxybutyrate	Réduction de l'hypertriglycéridémie postprandiale Effets anti-athéromateux (à investiguer)
Stéatose hépatique	Diminution	Diminution
Micro-(albuminurie)	Diminution	Diminution
Événements indésirables	Infections génitales mycotiques Infections urinaires (rares) Déshydratation/hypotension Acidocétose «euglycémique» Fractures, amputations (canagliflozine)	Nausées, vomissements Pancréatite (suspicion initiale non confirmée) Cancers du pancréas et de la thyroïde: non confirmés
Usage chez patients avec insuffisance rénale	Ne pas débiter si DFGe < 60 ml/min/1,73 m ² Stopper si DFGe < 45 ml/min/1,73 m ²	Possible tant que DFG > 15 ml/min/1,73 m ²
Protection cardiovasculaire	Supériorité versus placebo (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS)	Supériorité versus placebo (LEADER, SUSTAIN-6)
Prévention de l'insuffisance cardiaque	Réduction des hospitalisations (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS)	Pas d'effet favorable démontré Précaution avec le liraglutide si insuffisance cardiaque
Protection rénale	Démontrée dans EMPA-REG OUTCOME et CANVAS	Démontrée dans LEADER

tôt à des facteurs confondants dont les caractéristiques des populations étudiées ou des protocoles d'étude, voire même dues simplement à un effet chance. Il est cependant possible que la réduction de la mortalité soit due à un effet propre de l'empagliflozine, en particulier les effets hémodynamiques.³⁰

Un effet propre aux iSGLT2 est la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, démontrée dans EMPA-REG OUTCOME^{8,11} et également rapportée dans CANVAS⁹ et dans CVD-REAL.^{15,16} Un tel effet n'a pas été observé dans LEADER avec le liraglutide,¹⁷ ni dans d'autres essais avec les GLP-1RA.³¹ Dès lors, chez les patients DT2 avec insuffisance cardiaque ou à haut risque de développer cette complication, il paraît logique de privilégier un iSGLT2 (figure 2).³² Cette conclusion est en accord avec les recommandations de la Société européenne de cardiologie de 2016 (classe IIa, niveau B),³³ confirmées en 2018.³⁴

Actuellement, la prescription des iSGLT2 n'est pas indiquée lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique (IRC). Selon les notices officielles actuelles, le traitement ne peut plus être débuté lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est en dessous de 60 ml/min/1,73 m² et doit être interrompu en dessous de 45 ml/min/1,73 m². Il est cependant

possible que cette limitation soit, au moins en partie, levée à l'avenir au vu des analyses post-hoc de l'étude EMPA-REG OUTCOME montrant une protection CV même chez les patients avec un DFG inférieur à 60, voire 45, ml/min/1,73 m².³⁵ Une autre limitation potentielle pour l'utilisation des iSGLT2 est leur profil de sécurité.³⁶ Par exemple, chez les patients, notamment les femmes, avec une histoire d'infections génitales (ou urinaires) récurrentes, ces médicaments doivent probablement être évités. D'autres effets indésirables ont été rapportés dont des hypotensions liées à une certaine déplétion volumique chez des patients fragiles ou des épisodes d'acidocétose, sans hyperglycémie majeure, très rares chez les patients DT2 mais pouvant survenir dans des circonstances particulières favorables.^{28,37,38} Un risque accru de fractures et d'amputations a été rapporté avec la canagliflozine dans le programme CANVAS,⁹ non retrouvé dans EMPA-REG OUTCOME,⁸ si bien que l'on ne peut parler actuellement d'un effet de classe à ce sujet.³⁹

Arguments en faveur des GLP-1RA

Si les effets de protection CV paraissent moins importants en amplitude dans LEADER que dans EMPA-REG OUTCOME, ils sont moins hétérogènes avec une diminution consistante de la

mortalité CV, des infarctus du myocarde et des AVC ischémiques (alors qu'une augmentation inattendue de ces derniers a été rapportée dans EMPA-REG OUTCOME, mais qui contraste avec une diminution significative dans SUSTAIN-6) (**tableau 1**). Par ailleurs, si l'effet de protection apparaît plus tardivement qu'avec l'empagliflozine, dans LEADER, les courbes liraglutide versus placebo ont tendance à diverger progressivement avec le temps,¹⁷ ce qui plaide davantage pour un effet antiathéromateux qui pourrait s'avérer particulièrement salubre au long cours.

Chez les patients qui présentent une contre-indication à l'utilisation des iSGLT2, comme cela vient d'être discuté, les GLP-1RA peuvent représenter une belle alternative. En effet, leur profil de sécurité apparaît de plus en plus rassurant, notamment en ce qui concerne le risque de pancréatite, de cancer du pancréas ou de cancer de la thyroïde.²⁸ Les nausées et, moins fréquents, les vomissements, sont le plus souvent transitoires et imposent rarement un arrêt du traitement, surtout pour les GLP-1RA à plus longue durée d'action.^{28,40} Enfin, les GLP-1RA peuvent être utilisés chez les patients avec une IRC modérée à sévère, une condition qui contre-indique, actuellement, l'usage des iSGLT2. Par contre, la prudence est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque, au vu de certaines données récentes avec le liraglutide.³¹

CONCLUSION

Les iSGLT2 (empagliflozine, canagliflozine) et certains GLP-1RA (liraglutide, sémaglutide) ont apporté la preuve d'une protection cardiorénale chez des patients DT2 à haut risque CV. Le choix de l'une ou l'autre classe chez un patient avec maladie CV établie doit se baser sur le profil de tolérance de chaque classe, mais aussi sur les caractéristiques individuelles du patient, en particulier la présence d'une insuffisance cardiaque ou rénale, et sur certaines contre-indications en rapport avec le mécanisme d'action de chacune de ces classes pharmacologiques. Il est cependant possible que les critères de prescription évoluent prochainement ainsi, d'ailleurs, que la possibilité, de plus en plus envisagée, de

pouvoir combiner les deux classes thérapeutiques pour optimiser la protection cardiorénale chez des patients à très haut risque.

Conflit d'intérêts: Le Pr A. Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi et Servier. Le Pr A. Scheen a été investigateur clinicien dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-R et LEADER.

Le Pr N. Paquot a reçu des honoraires comme orateur ou membre d'un conseil scientifique de la part des firmes Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim et NovoNordisk.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- On assiste à un changement de paradigme dans la prise en charge du DT2, passant d'une approche glucocentrique à un objectif de prévention cardiovasculaire et rénale
- Les iSGLT2 et les GLP-1 RA réduisent l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients DT2 à haut risque
- L'empagliflozine ou le liraglutide doivent être préférés, en ajout à la metformine, chez les patients DT2 avec maladie cardiovasculaire
- Chez les patients avec (ou à risque de développer une) insuffisance cardiaque, un iSGLT2 doit être préféré tandis que chez les patients avec insuffisance rénale modérée à sévère, un GLP-1RA a la préférence actuellement

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Une recherche a été réalisée dans Medline entre janvier 2005 et juin 2018 en utilisant les termes anglais correspondant à «inhibiteur des SGLT2», «gliflozine», «empagliflozine», «canagliflozine», «agonistes des récepteurs du GLP-1», «liraglutide», «sémaglutide» combinés à «cardiovasculaire», «infarctus du myocarde», «accident vasculaire cérébral» ou «mortalité». Les listes des références des études originales, des revues narratives et des revues systématiques comparant les effets des iSGLT2 et des GLP-1RA ont également été consultées.

1 Scheen AJ. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1383-94.

2 Thompson PL, Davis TME. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: new drugs in perspective. *Clin Ther* 2017;39:1012-25.

3 Roder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:33-50.

4 Ahmed HM, Khraishah H, Cho L. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:2368-75.

5 Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, et al. Cardiovascular disease and type 2 diabetes: has the dawn of a new era arrived? *Diabetes Care* 2017;40:813-20.

6 Busch RS, Kane MP. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2017;129:686-97.

7 DeFronzo RA. Combination therapy

with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1353-62.

8 ** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

9 * Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.

10 Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines): d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse* 2017;13:1421-6.

11 Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.

12 Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of

heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2018;39:363-70.

13 Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.

14 Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102-10.

15 Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:709-17.

16 Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes patients (CVD-REAL Nordic) when compared to DPP-4 inhibitor: a multina-

tional observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:344-51.

17 ** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.

18 Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain B, et al. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2: d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse* 2016;12:1370-5.

19 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.

20 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Sema-glutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

21 * Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.

22 Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in

patients with type 2 diabetes : a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:105-13.

23 Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection. Class effect or not ? *Diabetes Metab* 2018;44:193-6.

24 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.

25 * American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S73-85.

26 Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies métabo-*

liques 2017;11:577-93.

27 * Gurgle HE, White KMc, Adam-Marx C. SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:239-49.

28 * Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, et al. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:293-302.

29 d'Emden M, Amerena J, Deed G, et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:23-31.

30 Suissa S. Mortality reduction in EMPA-REG OUTCOME trial: beyond the antidiabetes effect. *Diabetes Care* 2018;41:219-23.

31 Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43(Suppl. 1) 2S13-2S9.

32 Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al.

The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1390-400.

33 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.

34 Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-72.

35 Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*

2018;137:119-29.

36 Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diabetes Rep* 2016;16:92.

37 Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1879-904.

38 * Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-59.

39 Scheen AJ. Does lower-limb amputation concern all SGLT-2 inhibitors ? *Nature Rev Endocrinol* 2018;14:326-8.

40 Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;19:524-36.

* à lire

** à lire absolument