

Combinaison «inhibiteur des SGLT2-agoniste des récepteurs du GLP-1» pour traiter le diabète de type 2

Pr ANDRÉ J. SCHEEN^{a,b}

Rev Med Suisse 2019; 15: 1436-41

Certains inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) réduisent les événements cardiovasculaires majeurs chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque. De plus, les iSGLT2 réduisent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale. Le consensus 2018 de l'ADA-EASD donne à ces médicaments une place privilégiée pour prévenir ces complications. Les mécanismes protecteurs sont complexes, différents pour les deux classes et possiblement complémentaires, offrant un rationnel pour une combinaison chez les patients à très haut risque. Des études ont démontré cette complémentarité sur le contrôle glycémique, le poids corporel et la pression artérielle, mais pas encore sur la protection cardiovasculaire ou rénale.

Combinaison therapy with SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes

Some sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2is) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have proven their ability to reduce major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. Furthermore, SGLT2is reduce the risk of hospitalization for heart failure and the progression of renal disease. The 2018 ADA-EASD consensus gave the preference to either SGLT2is or GLP-1 RAs to prevent these complications. Underlying protective mechanisms are complex, differ between the two pharmacological classes and are potentially complementary, thus providing a rationale for a combination in patients at very high risk. Some studies already showed positive complementary effects on glucose control, body weight and arterial blood pressure, but not on cardiovascular and/or renal outcomes yet.

INTRODUCTION

Parmi les nouveaux médicaments antihyperglycémiques, commercialisés au cours des dix dernières années, deux classes ont particulièrement attiré l'attention en raison de leur capacité à améliorer le pronostic cardiovasculaire (CV) et, même parfois, à réduire la mortalité chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) et à haut risque CV: les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1).^{1,2}

Nous avons discuté, dans un article précédent, les arguments en faveur de l'une ou l'autre classe pharmacologique en fonction des caractéristiques du patient.³ Il existe, cependant, des arguments pour combiner ces deux classes thérapeutiques, de façon à optimiser le pronostic CV et rénal chez des patients DT2 à très haut risque car elles agissent, toutes les deux, et probablement de façon au moins en partie complémentaire, sur plusieurs facteurs de risque.⁴⁻⁶

Nous rappellerons, d'abord, les principaux résultats des études cliniques à visée CV, publiées fin 2018-début 2019, avec les iSGLT2 et les AR GLP-1: d'une part, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine⁷ et CREDENCE avec la canagliflozine,⁸ d'autre part, HARMONY OUTCOMES avec l'albiglutide⁹ et REWIND avec le dulaglutide.¹⁰ Nous soulignerons, ensuite, que le consensus, publié fin 2018, par des experts de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) a donné des orientations précises quant au choix de l'une ou l'autre classe, selon le profil de risque cardiaque et rénal du patient, tout en offrant la possibilité de combiner les deux si nécessaire.¹¹ Enfin, nous présenterons les résultats cliniques disponibles avec une bithérapie associant les deux modalités pharmacologiques chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés.¹²

ISGLT2

Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine¹³ et de CANVAS avec la canagliflozine¹⁴ ont été discutés en 2017.¹⁵ Depuis la publication originale d'EMPA-REG OUTCOME en 2015,¹³ de nombreuses analyses post-hoc ont été publiées et les principaux résultats ont été résumés dans un article récent.¹⁶ Les résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients DT2 sont résumés dans le **tableau 1**.⁷ Cet essai n'a pas montré de réduction significative pour ce qui concerne le critère d'évaluation primaire classiquement utilisé (MACE-3 points), combinant la mortalité CV, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels, contrairement à ce qui avait été rapporté dans EMPA-REG OUTCOME¹³ et dans CANVAS.¹⁴ Cette différence s'explique vraisemblablement par les caractéristiques des populations étudiées, avec une proportion moindre de patients en prévention secondaire dans DECLARE-TIMI 58⁷ (**tableau 1**). Par contre, cet essai a montré une réduction significative d'un autre critère de jugement principal préspecifié, la combinaison de la mortalité CV et des hospitalisations pour insuffisance

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

TABLEAU 1

Deux derniers essais cardiovasculaires publiés avec un inhibiteur des SGLT2

AVC: accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. MCV : maladie cardiovasculaire. ND: non disponible.

* Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC ischémique non mortel. ** Décès CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

*** Doublement de la créatinine (ou chute du DFG d'au moins 40% tombant < 60 ml/min/1,73 m²), évolution vers l'insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale. **** Non considéré comme statistiquement significatif sur la base de la séquence hiérarchisée préséparée testant les différentes hypothèses.

Essai clinique	DECLARE-TIMI 58 ⁷	CREDESCENCE ⁸
iSGLT2	Dapagliflozine 10 mg	Canagliflozine 100 mg
Suivi médian (années)	4,2	2,62
Patients (n) (actif vs placebo)	8582 vs 8578	2202 vs 2199
% Patients avec une MCV connue	40,5	50,4
Critère CV principal composite (*)	0,93 (0,84-1,03) p = 0,17	0,80 (0,67-0,95) p = 0,01
Co-critère primaire composite (**)	0,83 (0,73-0,95) p = 0,005	0,69 (0,57-0,83) p < 0,001
Infarctus du myocarde	0,89 (0,77-1,01) ND	ND
AVC ischémique	1,01 (0,84-1,21) ND	ND
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,73 (0,61-0,88) ND (****)	0,61 (0,47-0,80) p < 0,001
Mortalité liée à une MCV	0,98 (0,82-1,17) ND	0,78 (0,61-1,00) p = 0,05
Mortalité de toute cause	0,93 (0,82-1,04) ND	0,83 (0,68-1,02) ND
Critère composite rénal (***)	0,53 (0,43-0,66) ND	0,66 (0,53-0,81) p < 0,001

cardiaque, une différence essentiellement due à une réduction marquée de ce dernier événement (**tableau 1**).

Ces trois grands essais à visée CV ont été rassemblés dans une méta-analyse publiée dans le *Lancet*.¹⁷ Les résultats sont suffisamment concordants pour évoquer un effet de classe, même s'il peut s'avérer hasardeux de comparer les essais entre eux compte tenu de certaines différences notables dans les populations recrutées. En prévention secondaire, une réduction des événements CV majeurs et de la mortalité CV (contribuant majoritairement à la mortalité de toutes causes) est objectivée. En prévention primaire, les effets positifs des iSGLT2 concernent essentiellement la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale.¹⁸

Depuis lors, l'étude CREDESCENCE a été publiée et ses principaux résultats sont résumés dans le **tableau 1**.⁸ Cet essai a la particularité d'avoir recruté des patients DT2 avec une maladie rénale attestée par un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 90 ml/min/1,73 m² et une albuminurie comprise entre 300 et 5000 mg/g de créatinine. Il a été interrompu prématurément, après un suivi médian de 2,62 années, en raison d'un bénéfice évident en faveur de la canagliflozine par comparaison au placebo. En effet, le critère d'évaluation primaire, combinant une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, un doublement de la créatininémie, ou un décès d'origine rénale ou CV, est survenu avec un risque relatif réduit de 30% (hasard ratio (HR) = 0,70; IC 95% : 0,59-0,82;

p = 0,00001). Le critère strictement rénal a été réduit de 34%, y compris le risque d'insuffisance rénale terminale. De plus, une réduction des événements CV majeurs (MACE-3 points) a été observée, de même qu'une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (**tableau 1**).⁸

Compte tenu de leur mécanisme d'action spécifique, les iSGLT2 peuvent être combinés à tous les autres médicaments antihyperglycémiques,¹⁹ y compris les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (gliptines)²⁰ et l'insuline basale,²¹ comme déjà discuté précédemment. Ils peuvent également être combinés à un AR GLP-1,^{4,5} comme ce sera envisagé plus loin.

AR GLP-1

Les résultats de l'étude LEADER avec le liraglutide²² ont été comparés à ceux de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine¹³ dans un article publié dans la revue en 2016.²³ Deux autres essais avec des AR GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire, SUSTAIN-6 avec le sémaglutide²⁴ et EXSCEL avec l'exénatide à libération retardée,²⁵ ont reproduit, en partie seulement, les résultats de LEADER.²² Même si une méta-analyse des quatre essais CV avec les AR GLP-1 n'a pas montré d'hétérogénéité significative entre les résultats obtenus,²⁶ il paraît difficile de pouvoir affirmer, actuellement, qu'il existe un effet de classe pour les différents agents appartenant à cette famille pharmacologique.²⁷

Plus récemment, deux autres études avec un AR GLP-1 en injection sous-cutanée hebdomadaire ont été publiées, HARMONY OUTCOMES avec l'albiglutide, exclusivement chez des patients avec une maladie CV établie,⁹ et REWIND avec le dulaglutide, chez une large majorité de patients DT2

TABLEAU 2

Deux derniers essais cardiovasculaires publiés avec un agoniste des récepteurs du GLP-1

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. AVC: accident vasculaire cérébral. CV: cardiovasculaire. MCV: maladie cardiovasculaire.

* Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC ischémique non mortel.

Essai clinique	HARMONY OUTCOMES ⁹	REWIND ¹⁰
AR GLP-1	Albiglutide 30-50 mg/semaine	Dulaglutide 1,5 mg/semaine
Suivi médian (années)	1,6	5,4
Patients (n) (actif vs placebo)	4731 vs 4732	4949 vs 4952
% Patients avec une MCV connue	100	31,5
Critère CV principal composite (*)	0,78 (0,68-0,90) p = 0,0006	0,88 (0,79-0,99) p = 0,026
Infarctus du myocarde	0,75 (0,61-0,90) p = 0,003	0,96 (0,79-1,16) p = 0,65
AVC ischémique	0,86 (0,66-1,14) p = 0,300	0,76 (0,61-0,95) p = 0,017
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,85 (0,70-1,04) p = 0,113	0,93 (0,77-1,12) p = 0,46
Mortalité liée à une MCV	0,93 (0,73-1,19) p = 0,578	0,91 (0,78-1,06) p = 0,21
Mortalité de toute cause	0,95 (0,79-1,16) p = 0,644	0,90 (0,80-1,01) p = 0,067

avec facteurs de risque CV mais sans maladie athéromateuse avérée¹⁰ (tableau 2). Les résultats ont été positifs dans les deux cas pour ce qui concerne le critère de jugement composite principal, même s'il est survenu plus précocement et de façon plus nette dans HARMONY OUTCOMES que dans REWIND. La première étude a montré une réduction des infarctus du myocarde tandis que la seconde a révélé une diminution des AVC ischémiques, sans véritable explication à ce stade. Aucun des deux essais n'a montré de réduction significative des décès d'origine CV ou de toutes causes, ni des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Dans une analyse exploratoire spécifique, REWIND a aussi étudié la progression de la maladie rénale.²⁸ Le critère composite rénal survient moins fréquemment avec le dulaglutide qu'avec le placebo (HR 0,85; IC 95% : 0,77-0,93; p = 0,0004). L'effet est surtout marqué sur l'apparition d'une macroalbuminurie (HR 0,77; 0,68-0,87) alors que les effets sur la réduction du DFG d'au moins 30% (HR 0,89; 0,78-1,01 ; p = 0,066) ou sur le recours à une technique de remplacement rénal (HR 0,75 ; 0,39-1,44; p = 0,39) ne sont pas statistiquement significatifs.²⁸ Globalement, les résultats rénaux obtenus avec les AR GLP-1 sont donc moins positifs que ceux observés avec les iSGLT2.²⁹

POSITIONNEMENT PRÉFÉRENTIEL SELON LE CONSENSUS ADA-EASD

Dans un article précédent, nous avons comparé les caractéristiques principales des iSGLT2 et des AR GLP-1.³ Les effets respectifs plus spécifiquement sur les événements CV ont été analysés dans un autre article.³⁰ Chaque classe pharmacologique est associée à des effets indésirables spécifiques et grevée de certaines contre-indications. Leur prise en considération peut aider le clinicien à choisir le bon médicament pour le bon patient.³¹

Dans le consensus publié en 2018 par l'ADA et l'EASD, les iSGLT2 et les AR GLP-1 qui ont démontré un effet protecteur sur les événements CV ont bénéficié d'un positionnement privilégié chez les patients DT2 à haut risque.¹¹ On assiste donc à un changement de paradigme en endocrinologie pour la prise en charge du DT2.³² Chez les patients avec maladie athéromateuse démontrée, un médicament appartenant à l'une ou l'autre classe peut être indifféremment prescrit en

ajout à la metformine. Chez les patients DT2 à haut risque de développer ou ayant déjà une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale, un iSGLT2 a la préférence, à condition que le DFG reste suffisant (> 45-60 ml/min/1,73 m²). Cette position est basée sur les résultats des essais cliniques contrôlés, publiés les dernières années.¹⁸ Si l'ajout d'un seul médicament ne s'avère pas suffisamment efficace, le rapport de consensus propose, parmi d'autres options thérapeutiques, de combiner un iSGLT2 et un AR GLP-1.¹¹

ÉTUDES DE COMBINAISON

La combinaison d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 exerce des effets complémentaires (bien que non complètement additifs) sur différents facteurs de risque CV, dont l'hyperglycémie, l'excès de poids et l'élévation de la pression artérielle (figure 1). On peut donc spéculer sur une meilleure protection CV et rénale procurée par la combinaison, même si des essais prospectifs manquent encore à ce stade.^{33,34}

Etudes physiologiques

Quelques études ont été réalisées visant à mieux comprendre les mécanismes soutenant l'efficacité d'une combinaison iSGLT2-AR GLP-1, chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés avec la metformine notamment. L'une a particulièrement analysé les effets de la combinaison sur les taux d'insuline et de glucagon et sur la production endogène de glucose.³⁵ Une autre a montré que l'ajout d'un iSGLT2 améliore la sensibilité de la cellule B aux hormones de type incrétine et au glucose lors d'un clamp hyperglycémique.³⁶ Enfin, une dernière a révélé que la combinaison est associée à une moindre suppression des concentrations plasmatiques des acides gras libres lors d'une hyperglycémie provoquée orale, suggérant une mobilisation lipidique accrue compensatoire face à une disponibilité en glucose plus limitée en raison de la glucosurie.³⁷

Essais cliniques contrôlés

Trois grands types d'essais contrôlés sont disponibles dans la littérature (tableau 3): soit l'ajout d'une combinaison iSGLT2-AR GLP-1, comparé à l'ajout d'un des deux composants, chez des patients traités par metformine,³⁸ soit l'ajout

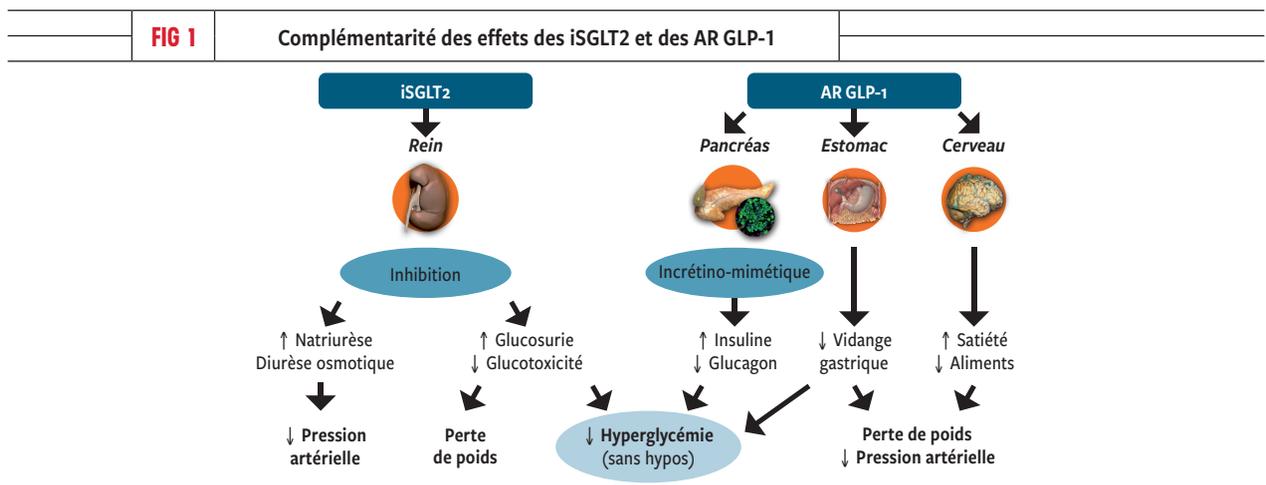


TABLEAU 3 Résultats des études ayant analysé les effets de la combinaison d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1

AR GLP-1: agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1; GAJ: glycémie à jeun; HbA1c: hémoglobine glyquée; iSGLT2: inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; PAS: pression artérielle systolique; ND: non disponible.

Référence (durée)	Traitement	Patients (n)	HbA1c basale (%)	Delta HbA1c (%)	HbA1c < 7 % (% patients)	Delta GAJ (mmol/l)	Delta Poids (kg)	Delta PAS (mm Hg)
Ajout d'une combinaison vs une monothérapie à un traitement par metformine								
Frias et coll. 2016 ³⁸ DURATION-8 (28 semaines)	Exénatide ER + dapagliflozine 10 mg	228	9,3	- 2,0	45	- 2,30	- 3,41	- 4,2
	Exénatide ER seule	227	9,3	- 1,6	27	- 1,19	- 1,54	- 1,3
	Dapagliflozine 10 mg seule	230	9,3	- 1,4	19	- 1,46	- 2,19	- 1,8
Ajout d'un AR GLP-1 vs placebo à un iSGLT2								
Ludvik et coll. 2018 ³⁹ AWARD-10 (24 semaines)	iSGLT2 + dulaglutide 0,75 mg	142	8,04	- 1,21	60	- 1,47	- 2,6	- 3,2
	iSGLT2 + dulaglutide 1,5 mg	140	8,04	- 1,34	71	- 1,76	- 3,1	- 4,5
	iSGLT2 + placebo	140	8,05	- 0,54	32	- 0,38	- 2,1	- 1,4
Ajout d'un iSGLT2 à un AR GLP-1								
Fulcher et coll. 2016 ⁴⁰ CANVAS (sous-groupe, 18 semaines)	AR GLP-1 + canagliflozine 100 mg	35	8,2	- 0,83	21,8	- 1,8 vs placebo	- 3,3	- 8,1 vs placebo
	AR GLP-1 + canagliflozine 300 mg	30	8,3	- 0,89	34,3	- 2,5 vs placebo	- 3,9	- 8,0 vs placebo
	AR GLP-1 + placebo	30	8,0	+ 0,17	14,6	ND	- 0,6	ND
Terauchi et coll. 2019 ⁴¹ (52 semaines, pas de placebo)	Liraglutide + empagliflozine 10 mg	32	8,83	- 0,55	ND	- 1,8	- 2,6	- 6,7
	Liraglutide + empagliflozine 25 mg	33	8,68	- 0,77	ND	- 2,0	- 3,1	- 8,4

d'un AR GLP-1 chez des patients déjà traités par un iSGLT2 (avec ou sans metformine),³⁹ soit, inversement, l'ajout d'un iSGLT2 à un traitement préalable comprenant un AR GLP-1.^{40,41} Dans tous les cas de figure, la combinaison d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 entraîne une réduction supplémentaire du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), une augmentation de la proportion de patients DT2 atteignant la cible d'HbA1c < 7%, une perte de poids plus importante et une diminution plus marquée de la pression artérielle systolique, différences statistiquement significatives par rapport aux résultats obtenus avec un seul des deux traitements (tableau 3).

L'étude la plus large et la plus complète à cet égard est l'étude DURATION-8 qui a comparé, chez des patients DT2 imparfaitement contrôlés par metformine, l'ajout d'une combinaison dapagliflozine-exénatide en injection hebdomadaire avec l'ajout de l'un ou l'autre traitement (tableau 2).³⁸ Elle a fait l'objet de deux analyses post-hoc. La première a montré que la combinaison est plus efficace, en termes de réduction du taux d'HbA1c et du poids, que chaque traitement individuel dans tous les sous-groupes de patients analysés.⁴² La seconde a révélé que les effets de la combinaison sur les facteurs de risque CV (poids, pression artérielle, triglycérides) sont d'autant plus marqués que les valeurs à l'inclusion sont élevées.⁴³ Les manifestations indésirables sont celles généralement rapportées avec les iSGLT2 et les AR GLP-1,³ sans majoration des effets secondaires avec l'utilisation de la combinaison, y compris en ce qui concerne les hypoglycémies et les hypotensions orthostatiques.³⁸

Etudes en vie réelle

Les résultats des essais cliniques ont été confirmés dans des études ouvertes en vie réelle, mais dont l'ampleur reste limitée : chez des patients DT2 âgés de plus de 65 ans⁴⁴ et chez des

patients japonais.⁴⁵ Outre l'efficacité de la combinaison, sa sécurité d'emploi a également été démontrée, en particulier quant au faible risque d'hypoglycémie associé à cette combinaison thérapeutique. Un essai ouvert avec mesure ambulatoire pendant 24 heures de la pression artérielle a démontré l'efficacité de la combinaison iSGLT2-AR GLP-1 sur ce paramètre, confirmant ainsi des effets positifs bien au-delà du contrôle glycémique.⁴⁶

CONCLUSION

Les iSGLT2 et les AR GLP-1 améliorent le pronostic des patients DT2 à haut risque CV, sans doute par des mécanismes sensiblement différents. Les premiers exercent à la fois des effets métaboliques et hémodynamiques favorables, tandis que les seconds sont plutôt associés à des effets anti-athéromateux. Il existe donc un rationnel pour combiner ces deux classes de médicament pour protéger au mieux les patients DT2 à très haut risque. La combinaison d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 améliore le contrôle glycémique, favorise la perte pondérale et abaisse la pression artérielle, de façon plus marquée que chaque monothérapie. Il reste cependant à démontrer que cette combinaison thérapeutique, par ailleurs plus onéreuse, est plus efficace que chaque médicament pris isolément en ce qui concerne sa capacité à améliorer le pronostic CV et rénal, attesté par une réduction d'événements cliniques «durs», chez les patients DT2 à haut risque de développer semblables complications.

Conflit d'intérêts: 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, Novo Nordisk, Sanofi et Servier. A. Scheen a été investigateur clinicien dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58, LEADER et HARMONY OUTCOMES.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Chez les patients DT2, l'approche glucocentrique a fait place à une stratégie de prévention des complications cardiovasculaires et rénales
- Certains iSGLT2 et AR GLP-1 réduisent l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients DT2 à haut risque de maladie athéromateuse
- Par rapport aux AR GLP-1, les iSGLT2 ont une place privilégiée pour prévenir les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression de la maladie rénale
- Une combinaison des deux classes pharmacologiques améliore le contrôle glycémique, réduit le poids corporel et diminue la pression artérielle
- Il serait intéressant d'évaluer cette complémentarité dans des études de prévention cardiovasculaire et/ou rénale chez des patients DT2 à très haut risque de développer ces complications

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

- Une recherche a été réalisée dans Medline entre janvier 2010 et juin 2019 en utilisant les termes anglais correspondant à «inhibiteur des SGLT2», «gliflozine», «agoniste des récepteurs du GLP-1» et «combinaison thérapeutique». Les listes des références des études originales, des revues narratives et des revues systématiques comparant les effets des iSGLT2 et des AR GLP-1 et ceux de la combinaison thérapeutique ont également été consultées.

1 Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.

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

3 **Scheen AJ, Paquot N. Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1 chez un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire? *Rev Med Suisse* 2018;14:1460-5.

4 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.

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

6 De Block C. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: a sound combination. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:349-52.

7 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.

8 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.

9 Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.

10 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; Published online June 10, 2019.

11 *Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.

12 Pfeifer M, Townsend RR, Davies MJ, et al. Effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:29.

13 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.

14 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.

15 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.

16 Scheen AJ. Focus sur l'empagliflozine: synthèse des analyses post-hoc de l'étude cardiovasculaire EMPA-REG OUTCOME. *Rev Med Liege* 2019;74:185-91.

17 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.

18 Scheen AJ. Etudes cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque: conclusions et impact des essais publiés en 2017-2018. *Médecine des maladies Métaboliques* 2019;13:10-23.

19 van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* 2018;41:1543-56.

20 Scheen AJ, Paquot N. Combinaison glipatine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2016;12:1384-8.

21 Scheen AJ, Paquot N. Options thérapeutiques chez un patient diabétique de type 2 mal contrôlé par une insuline basale. *Rev Med Suisse* 2017;13:1416-20.

22 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.

23 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.

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

25 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.

26 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.

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

28 Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. Published online June 10, 2019.

29 Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on renal surrogate endpoints and hard clinical outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2019;45:110-21.

30 Scheen AJ. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: Comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:88-100.

31 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;17:1-10.

32 Scheen AJ. Diabetes Research & Clinical Practice Series: Implications of the recent CVOTs in Type 2 Diabetes: Impact on guidelines: the endocrinologist point of view. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; epub ahead of print.

33 Goncalves E, Bell DSH. Combination treatment of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: symbiotic effects on metabolism and cardiorenal risk. *Diabetes Ther* 2018;9:919-26.

34 Doumas M, Imprialos K, Stavropoulos K, et al. Combination of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: potential benefits in surrogate and hard endpoints. *Curr Pharm Des* 2018;24:1879-86.

35 Martinez R, Al-Jobori H, Ali AM, et al. Endogenous glucose production and hormonal changes in response to canagliflozin and liraglutide combination therapy. *Diabetes* 2018;67:1182-9.

36 Ahn CH, Oh TJ, Kwak SH, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition improves incretin sensitivity of pancreatic beta-cells in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:370-7.

37 Pereira MJ, Lundkvist P, Kamble PG, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin plus once-weekly exenatide versus placebo in individuals with obesity and without diabetes: metabolic effects and markers associated with bodyweight loss. *Diabetes Ther* 2018;9:1511-32.

38 *Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-16.

39 Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370-81.

40 Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:82-91.

41 Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, et al. Safety and efficacy of empagliflozin as add-on therapy to GLP-1 receptor agonist (liraglutide) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind, parallel-group phase 4 study. *Diabetes Ther* 2019;10:951-63.

42 Frias JP, Hardy E, Ahmed A, et al. Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly, or dapagliflozin added to metformin monotherapy in subgroups of patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1520-5.

43 Jabbour SA, Frias JP, Guja C, et al.

Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly, or dapagliflozin, added to metformin monotherapy, on body weight, systolic blood pressure, and triglycerides in patients with type 2 diabetes in the DURATION-8 study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1515-9.
44 Carretero Gomez J, Arevalo Lorigo JC,

Gomez Huelgas R, et al. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes: a real-world evidence study. *Can J Diabetes* 2018;43:186-92.
45 Harashima SI, Inagaki N, Kondo K, et al. Efficacy and safety of canagliflozin as

add-on therapy to a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week, open-label, phase IV study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1770-5.
46 Arevalo-Lorigo JC, Gomez JC, Huelgas RG, et al. Lowering blood pressure with the combination of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and a glucagon-

like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetic patients: a clinical evidence. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:417-20.

* à lire
** à lire **absolument**