

EXTENSION DES INDICATIONS POUR LES ANTIDIABÉTIQUES AVEC PROTECTION CARDIO-RÉNALE DANS LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES POUR LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 À RISQUE

SCHEEN AJ (1), PAQUOT N (2)

RÉSUMÉ : Une actualisation des recommandations pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) a été publiée par un groupe d'experts au nom de l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) fin 2019-début 2020. Les indications de deux classes de médicaments qui ont démontré une protection cardiovasculaire et rénale, les inhibiteurs des sodium-glucose cotransporteurs de type 2 (iSGLT2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1), ont été élargies au vu des résultats favorables des essais cliniques récents. Chez les patients avec DT2 à haut risque cardiovasculaire (même sans événement antérieur, mais avec des indicateurs de maladie athéromateuse), l'ajout de ces médicaments à la metformine est dorénavant recommandé quel que soit le niveau d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Pour les iSGLT2, la prescription peut être étendue jusqu'à un débit de filtration glomérulaire de 30 (et non plus 60) $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, en particulier chez les patients avec insuffisance rénale progressive et albuminurie et chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque, notamment si la fraction d'éjection du ventricule gauche est réduite. Ces nouvelles recommandations ne peuvent cependant pas encore être appliquées *stricto sensu*, compte tenu des critères de remboursement basés sur le taux d' HbA_{1c} imposés actuellement pour ces médicaments dans notre pays.

MOTS-CLÉS : *Antidiabétiques - Diabète de type 2 - Insuffisance cardiaque - Insuffisance rénale - Maladie cardiovasculaire - Recommandations*

EXTENDED INDICATIONS FOR ANTIDIABETIC AGENTS WITH CARDIO-RENAL PROTECTION IN UPDATED INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF AT RISK PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : The strategy for the management of type 2 diabetes (T2D) has been updated late 2019-2020 by a group of experts of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). The indications of two pharmacological classes that have demonstrated a cardiovascular and renal protection, i.e. sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1AR), are now extended because of the favourable results of recent clinical trials. In patients with T2D at high cardiovascular risk (even without previous event, but with indicators of atherosclerotic disease), the addition of these antidiabetic agents to metformin background therapy is now recommended independently of the glycated haemoglobin (HbA_{1c}) level. For SGLT2i, the prescription may be extended to patients with an estimated glomerular filtration rate down to 30 (instead of 60) $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, in particular in patients with progressive renal disease and albuminuria and in patients at risk of heart failure, especially if left ventricular ejection fraction is reduced. However, these new proposals could not be applied *stricto sensu* because of strict reimbursement criteria based upon HbA_{1c} currently applied in our country.

KEYWORDS : *Antidiabetic medications - Cardiovascular disease - Guidelines - Heart failure - Chronic kidney disease - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

La prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 (DT2) a subi une profonde (R)évolution au cours des dix dernières années. Celle-ci a déjà fait l'objet de trois actualisations successives par un groupe d'experts de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) qui ont déjà été présentées dans la revue. En 2012, l'accent a, tout d'abord, été mis sur une approche centrée sur le patient.

Elle concernait la cible glycémique à atteindre (niveau d'hémoglobine glyquée ou HbA_{1c} à viser en fonction des caractéristiques individuelles du patient) et le choix individualisé des médications anti-hyperglycémiantes. Celui-ci était basé sur l'efficacité du contrôle glycémique (attestée par la diminution escomptée du taux d' HbA_{1c}), le profil de tolérance et de sécurité (risque d'hypoglycémie, prise de poids) et le coût des molécules disponibles (1, 2). En 2015, quelques ajustements ont été proposés. Ils étaient justifiés par la commercialisation des gliflozines (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ou iSGLT2) et les premières publications des grands essais cardiovasculaires (CV) avec les gliptines (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou iDPP-4) et le lixisénatide, un agoniste des récepteurs du glucagon-like pep-

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

tide-1 (ARGLP-1). Ces essais démontraient la sécurité CV de ces molécules, mais pas de supériorité par rapport à un placebo, en particulier pour les gliptines (3). En règle générale, les principales lignes directrices du traitement du DT2 proposées en 2012 (1, 2) restaient d'actualité en 2015 (4, 5). En 2018, est apparu un véritable changement de paradigme. Certes, les critères gluco-métaboliques classiques restaient d'application chez les patients sans maladie CV athéromateuse, insuffisance cardiaque ou maladie rénale. Cependant, suite aux résultats de nouveaux grands essais cliniques prospectifs à visée CV (6), l'approche chez les patients DT2, avec ou à risque élevé de développer ce type de complications, a été radicalement modifiée. Elle prônait le positionnement privilégié, après la metformine, d'une gliflozine ou d'un ARGLP-1 (7, 8), médicaments qui venaient de démontrer une protection CV et rénale (9), contrairement à ce qui avait été montré avec une gliptine (3). Au cours des deux dernières années, les résultats de nouveaux grands essais cliniques ont été publiés, que ce soit avec les iSGLT2 ou les ARGLP-1 (6), ce qui a permis de peaufiner les modalités de la prise en charge par rapport à celles publiées en 2018 (10).

Le but de cet article est de présenter les principales modifications apportées dans la dernière prise de position de l'ADA-EASD. D'une façon générale, les changements proposés contribuent à étendre les indications des médicaments iSGLT2 et ARGLP-1 qui ont démontré une protection cardio-rénale. A la lumière d'un bref rappel des principaux résultats des derniers essais cliniques, nous expliquerons sur quels arguments ces restrictions ont été levées (10). Ensuite, nous comparerons ces propositions de prise en charge avec celles des dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) qui plaignent pour une extension encore plus large de l'utilisation de ces molécules, y compris en première ligne avant la metformine chez les patients DT2 à très haut ou haut risque CV (11). Nous terminerons cette présentation par la mise en perspective de ces nouvelles recommandations avec les critères actuels de remboursement des iSGLT2 et des ARGLP-1 en Belgique. En effet, ceux-ci tiennent compte de critères gluco-métaboliques classiques (HbA_{1c} dans les deux cas, indice de masse corporelle pour les ARGLP-1) et de niveaux de débit de filtration glomérulaire (DFG, pour les iSGLT2) selon les notices scientifiques de ces médicaments, critères qui paraissent désormais dépassés au vu des données les plus récentes de médecine factuelle.

MESSAGES DES DERNIERS GRANDS ESSAIS PROSPECTIFS

Le changement de paradigme de la prise de position de 2018 avait essentiellement été fondé sur les résultats des essais EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine) (12) et CANVAS (canagliflozine) (13), pour les iSGLT2, et des essais LEADER (liraglutide) (14) et, dans une moindre mesure, EXSCEL (exénatide retard) et SUSTAIN-6 (sémaglutide), pour les ARGLP-1. Tous ces essais ont été réalisés chez des patients DT2 à très haut risque CV (tous ou la plupart avec une maladie athéromateuse établie, souvent avec des antécédents d'un événement coronarien ou cérébrovasculaire). Depuis la publication de la prise de position de 2018, plusieurs nouveaux essais d'importance ont été publiés, tant avec les iSGLT2 qu'avec les ARGLP-1 (6). Comme ils ont rapporté des effets favorables dans des populations plus particulières, ces essais ont fourni des arguments en faveur d'une extension des indications de ces médicaments dans la dernière prise de position ADA-EASD (10).

ESSAIS RÉCENTS AVEC LES iSGLT2

DECLARE-TIMI 58

L'essai DECLARE-TIMI 58 (15) a recruté une proportion importante (40 %) de patients DT2 qui n'avaient pas présenté un événement CV. Si la dapagliflozine n'a pas réduit significativement le critère de jugement classique (événements CV majeurs ou MACE-3 points : mortalité CV, infarctus non mortel et accident vasculaire cérébral non mortel : - 7 %, $p = 0,17$), elle a diminué significativement un autre critère d'évaluation primaire, combinant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 17 %, $p = 0,005$). Elle a également montré une protection rénale sur la base d'un critère composite comprenant une baisse du DFG $\geq 40\%$, la progression vers l'insuffisance rénale terminale ou le décès de cause rénale (- 27 %) (16). Cette étude n'a pas montré d'hétérogénéité entre les patients ayant (prévention secondaire) ou n'ayant pas (prévention primaire) un événement CV préalable. Ces résultats offrent un argument pour étendre la prescription d'un iSGLT2 aux patients DT2 avec multiples facteurs de risque CV, mais sans événement CV préalable.

CREDENCE

L'essai CREDENCE est un essai particulier dans le sens où il a recruté des patients avec une insuffisance rénale légère à modérée (DFG

de 30 à 90 ml/min/1,73 m²) avec macroalbuminurie et qu'il a utilisé comme critère de jugement principal un critère composite rénal (progression vers l'insuffisance rénale terminale, doublement de la créatininémie ou décès de cause rénale) plutôt qu'un critère CV (17). Les principaux résultats ont été analysés dans la revue, en les comparant à ceux de CANVAS (13). CREDENCE a démontré, avec la canagliflozine 100 mg par comparaison au placebo, une réduction significative du critère composite rénal (- 34 %, p < 0,001), accompagnée, par ailleurs, d'une diminution des MACEs (- 20 %, p = 0,01) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 39 %, p < 0,001). Cet essai donne un argument pour étendre l'utilisation d'un SGLT2 chez des patients DT2 avec un DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m², confortant des analyses *posthoc* concernant le critère rénal composite lors des essais antérieurs à visée CV (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58) remarquablement synthétisés dans une méta-analyse du Lancet (18).

DAPA-HF

L'essai DAPA-HF a été réalisé chez des patients présentant une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (≤ 40 %) qui, pour la moitié environ, n'étaient pas diabétiques (19). Le critère composite de jugement primaire, à savoir l'aggravation de l'insuffisance cardiaque définie par la nécessité d'hospitalisation ou du recours urgent à un traitement intraveineux, ou le décès de cause CV, a été significativement réduit avec la dapagliflozine 10 mg par comparaison au placebo (- 26 %, p < 0,001), sans différence entre les patients avec ou sans DT2. Ces résultats, également obtenus chez des patients non diabétiques (avec, par définition, un taux d'HbA_{1c} normal), confirment les analyses *posthoc* d'EMPA-REG OUTCOME (20) et de CREDENCE (21), qui ont montré que les effets favorables observés étaient indépendants du niveau d'HbA_{1c} de base et de la réduction du taux d'HbA_{1c} enregistrée sous traitement.

ESSAIS RÉCENTS AVEC LES ARGLP-1

REWIND

L'essai REWIND a recruté des patients DT2 qui, pour la majorité (60 % environ), avaient de multiples facteurs de risque CV, mais n'avaient pas encore présenté d'événements CV à proprement parler (prévention primaire) (22). De plus, les patients recrutés avaient un taux d'HbA_{1c} relativement bas, avec une moyenne

de 7,2 %, ce qui contraste avec la plupart des autres essais où le taux moyen d'HbA_{1c} était compris entre 8 et 8,5 %. Après un suivi médian de 5,2 ans, le critère composite CV (MACE-3 points) a été réduit significativement de 12 % (p = 0,02). Le critère rénal composite a également été réduit de 15 % (p = 0,0002), différence tirée essentiellement par la diminution de l'albuminurie. Cet essai apporte donc des arguments pour l'utilisation d'un ARGLP-1 chez des patients avec HbA_{1c} dans (ou quasi dans) les cibles thérapeutiques et uniquement avec des facteurs de risque CV plutôt que des antécédents d'événements CV.

HARMONY OUTCOMES

L'essai HARMONY OUTCOMES, dans une population DT2 avec maladie CV, a montré que l'albiglutide réduit significativement de 22 % (p = 0,0006) le critère CV composite primaire (MACE-3 points) après un suivi médian de seulement 1,5 années (23). Ces résultats, en accord avec les données de LEADER, SUSTAIN-6 et REWIND, plaident pour un effet de classe, au moins pour les ARGLP-1 dérivés du GLP-1 humain (24).

D'une façon générale, les ARGLP-1 ont une action moins importante que les iSGLT2 sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et sur les événements rénaux composites, en particulier si l'on prend en compte les événements rénaux durs en excluant la progression vers la protéinurie (9, 24, 25).

IMPACT SUR LA SÉLECTION PRÉFÉRENTIELLE DES ANTIDIABÉTIQUES

La prise de position de l'ADA-EASD de 2018 avait déjà donné des indications relativement précises quant à la prescription des iSGLT2 ou des ARGLP-1 qui ont démontré une amélioration du pronostic CV ou rénal en leur donnant une place préférentielle chez les patients DT2 à risque (7). Ce changement de paradigme avait été décrit et justifié dans un article de la revue (8) et repris dans le «Standard of medical care in diabetes 2020» de l'ADA (6). Au vu des résultats des essais cliniques les plus récents, tant avec les iSGLT2 qu'avec les ARGLP-1, tels qu'ils viennent d'être brièvement rappelés, des précisions ont été apportées dans la prise de position actualisée ADA-EASD de 2019-2020 (10).

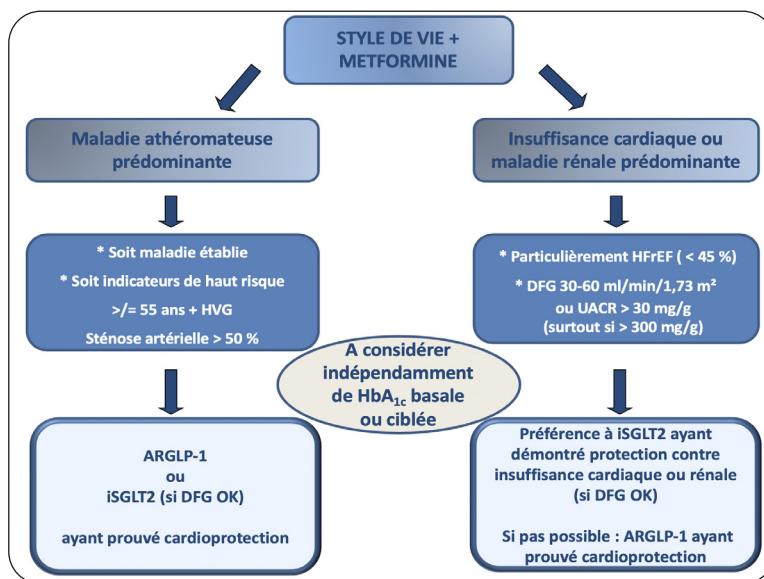


Figure 1. Recommandations générales de prise en charge de l'hyperglycémie du patient DT2 en fonction du profil de risque cardiovasculaire ou rénal.

ARGLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. iSGLT2 : inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. HbA_{1c} : hémoglobine glyquée. HVG : hypertrophie ventriculaire gauche. HFrEF : insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection du ventricule gauche réduite. DFG : débit de filtration glomérulaire. UACR : rapport albumine-créatinine urinaire.

Les principales avancées peuvent être résumées en quatre points (Figure 1) :

- la décision de traiter un patient DT2 à haut risque avec un ARGLP-1 ou un iSGLT2 pour réduire les événements CV majeurs, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la progression de l'insuffisance rénale devrait être considérée indépendamment du niveau d'HbA_{1c} de base ou de la cible individualisée d'HbA_{1c} (changement supporté par les analyses *posthoc* d'EMPA-REG OUTCOME et de CREDENCE, ainsi que par les résultats de DAPA-HF) (19-21);
- les iSGLT2 ou les ARGLP-1 peuvent également être considérés chez les patients DT2 sans maladie CV établie, mais qui présentent des indicateurs de haut risque, indicateurs définis de façon plus précise (Figure 1) (changement supporté par les résultats de REWIND) (22);

c) les iSGLT2 sont recommandés chez les patients DT2 avec insuffisance cardiaque, particulièrement ceux avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, pour réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les événements CV majeurs et la mortalité CV (changement supporté par les résultats de DAPA-HF) (19);

d) les iSGLT2 sont recommandés chez les patients DT2 avec insuffisance rénale (DFG 30 à 60 ml/min/1,73 m² ou rapport albumine-créatinine urinaire > 30 mg/g, particulièrement si > 300 mg/g) pour prévenir la progression de l'insuffisance rénale, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les événements CV majeurs et la mortalité CV (changement

supporté principalement par les résultats de CREDENCE) (17).

ANALYSE CRITIQUE DES RECOMMANDATIONS CARDIOLOGIQUES 2019

L'ESC, par ailleurs en collaboration avec certains membres de l'EASD, a publié récemment des nouvelles recommandations pour la prise en charge du patient DT2 à haut ou très haut risque CV (11). Contrairement à la prise de position de l'ADA-EASD (10), les «guidelines» de l'ESC classent les propositions thérapeutiques en fonction du niveau de preuve (A, B, C) et du niveau de recommandation (I, II, III) (11). Les recommandations de l'ESC méritent cependant, à notre avis, d'être challengées (26). En effet, la définition du très haut risque CV et, surtout, du haut risque CV (présence d'un seul autre facteur de risque CV chez les patients avec un DT2 ≥ 10 ans) retenue par l'ESC fait en sorte que de très nombreux patients DT2 devraient faire partie de cette catégorie et, donc, selon ces recommandations, bénéficier prioritairement de ces médicaments protecteurs. Rappelons, cependant, que les études n'ont pas montré de protection sur le critère MACE-3 points dans le sous-groupe de patients avec multiples facteurs de risque CV, contrairement aux patients avec événements CV préalables. Ceci a été démontré en particulier dans les méta-analyses des essais réalisés avec les iSGLT2 (18, 25). Néanmoins, les résultats avec les ARGLP-1 paraissent plus positifs (24, 25), essentiellement tirés favorablement par les données de REWIND (22). Quoi

qu'il en soit, le nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter un événement est beaucoup plus important chez les patients avec facteur(s) de risque que chez ceux avec un antécédent CV. C'est pour cette raison que la dernière prise de position ADA-EASD est plus restrictive quant à la sélection des personnes à haut risque CV, définies plutôt comme des patients DT2 avec des indicateurs évidents d'atteinte CV athéromateuse (10) (Figure 1).

Un autre point de divergence concerne la place à réserver à la metformine. Alors que l'ESC considère que la metformine ne doit plus être le premier choix chez les patients à très haut, voire même à haut risque CV (11), l'ADA-EASD continue à retenir la metformine en premier choix, quel que soit le profil du patient DT2, sauf, bien entendu, s'il existe des contre-indications (DFG < 30 ml/min/1,73 m²) ou une intolérance digestive (10). Nous avons développé l'argumentaire en faveur du maintien de la metformine en première intention, combinée aux mesures hygiéno-diététiques, dans un article récent (26). Ce choix est en accord avec la dernière prise de position de la Société Francophone du Diabète qui conserve également la metformine comme premier choix pharmacologique, en ce compris chez les patients DT2 à risque CV (27).

Par contre, un point sur lequel les deux sociétés ESC, d'une part, et ADA-EASD, d'autre part, sont en accord est le fait que, chez les patients DT2 à risque CV élevé, un médicament ayant démontré une protection CV et rénale devrait être prescrit indépendamment du taux d'HbA_{1c}. Ce point de vue, pour lequel nous avions déjà plaidé en 2018 au vu des analyses *posthoc* des premiers essais cliniques (28), a été conforté par les dernières analyses faites dans EMPA-REG OUTCOME en ce qui concerne la protection CV (20) et dans CREDENCE pour ce qui concerne la protection rénale (21), et par les résultats étonnants de l'étude DAPA-HF, chez les patients non diabétiques, en ce qui concerne le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (19).

MISE EN PERSPECTIVE DE CES RECOMMANDATIONS AVEC LES CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

Comme pour les propositions précédentes faites par l'ADA-EASD en 2018 (7, 8), les propositions encore élargies, faites dans la dernière prise de position ADA-EASD actualisée en 2019 (10), ne peuvent être transposées telles quelles

Tableau I. iSGLT2 et ARGLP-1 commercialisés en Belgique ayant démontré une protection cardio-rénale dans un grand essai clinique prospectif versus placebo.

Nom générique	Nom commercial	Essai clinique
Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines)		
Canagliflozine	Invokana®	CANVAS CREDENCE
Dapagliflozine	Forxiga®	DECLARE-TIMI 58 DAPA-HF
Empagliflozine	Jardiance®	EMPA-REG OUTCOME
Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1)		
Dulaglutide	Trulicity®	REWIND
Liraglutide	Victoza®	LEADER
Sémaglutide	Ozempic®	SUSTAIN-6

en Belgique actuellement, en raison de critères de remboursement spécifiques pour certaines classes de médicaments anti-hyperglycémiants. Nous avions déjà évoqué les limitations des critères de remboursement dans deux articles récents, l'un évoquant les possibilités thérapeutiques chez le patient DT2 après échec d'une bithérapie metformine-gliptine (29), l'autre lors du passage à un injectable après échec d'un traitement oral maximum (30). Nous avions également discuté, en détail, les critères de choix entre un iSGLT2 et un ARGLP-1 chez un patient DT2 avec maladie CV (31). A titre d'information, le Tableau I reprend les médicaments iSGLT2 et ARGLP-1 commercialisés en Belgique qui ont prouvé une réduction des événements CV et rénaux lors de grands essais prospectifs chez des patients DT2 à risque.

Le point d'achoppement le plus évident est que les antidiabétiques de dernière génération, que ce soit les iSGLT2 ou les ARGLP-1 (et d'ailleurs aussi les gliptines) sont remboursés, à l'initiation du traitement, chez les patients DT2 sur la base d'un taux d'HbA_{1c}; de plus, le remboursement lors de la première demande de prolongation après un an n'est accordé que si le médecin apporte la preuve d'une diminution suffisante du taux d'HbA_{1c}. En l'occurrence, les critères actuels sont purement métaboliques et ne prennent pas du tout en compte le profil de risque du patient DT2, qu'il soit atteint d'une maladie CV avérée, d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale progressive. Donc, force est de constater que les critères belges pour le remboursement des iSGLT2 et des ARGLP-1 ne sont plus en phase avec les

dernières propositions internationales résumées dans la prise de position ADA-EASD (10).

Un autre point de dissonance est que l'indice de masse corporelle est pris en compte dans les critères de remboursement des ARGLP-1 (uniquement si $> 30 \text{ kg/m}^2$) alors que ce critère n'est pas du tout retenu dans les recommandations internationales. En effet, toutes les études réalisées ont montré que les effets protecteurs observés avec les ARGLP-1 étaient aussi favorables chez les patients DT2 non obèses que chez les patients DT2 obèses (24, 25).

Il conviendra donc, dans un avenir que l'on peut espérer aussi proche que possible, de renégocier les critères de remboursement des iSGLT2 et des ARGLP-1 en tenant compte des critères de risque CV ou rénal plutôt que du niveau d' HbA_{1c} . Le défi est cependant de taille, compte tenu qu'il doit faire appel à un revirement conceptuel complet vis-à-vis de ce que l'on attendait classiquement d'un médicament anti-diabétique ! *Mutatis mutandis*, une démarche assez similaire avait déjà été réalisée pour le remboursement des statines. Celui-ci avait d'abord été basé sur le taux de cholestérol pour finalement se fonder plutôt sur le profil de risque CV du patient, notamment avec l'utilisation de la table SCORE (32).

Comme les conditions de remboursement évoluent constamment, nous conseillons le lecteur intéressé et le prescripteur potentiel de consulter le site web de l'Institut National de l'Assurance Maladie Invalidité (INAMI) (www.inami.fgov.be).

CONCLUSION

La prise de position actualisée du groupe d'experts de l'ADA-EASD pour la prise en charge d'un DT2 a confirmé le changement de paradigme décrit dans la mouture précédente. En effet, elle privilégie, après la metformine, indifféremment les ARGLP-1 ou les iSGLT2 chez les patients DT2 avec maladie CV athéromateuse établie et donne la préférence aux iSGLT2 par rapport aux ARGLP-1 chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque ou avec maladie rénale progressive. Au vu des résultats de quelques grands essais récents, la dernière prise de position ouvre, cependant, la porte à des patients non spécifiquement retenus précédemment. Citons les patients sans maladie CV établie mais avec facteurs de risque, les patients à risque CV ou rénal dont le contrôle métabolique est jugé satisfaisant au vu de la valeur d' HbA_{1c} , les patients avec insuffisance cardiaque et

fraction d'éjection réduite et les patients avec insuffisance rénale de stade 3 (DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²). Tôt ou tard, les critères de remboursement des ARGLP-1 et des iSGLT2 devront s'inspirer de cette prise de position internationale actualisée de façon à éviter des discordances trop importantes entre, d'une part, ce qui est recommandé et, d'autre part, ce qui est autorisé au remboursement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96.
2. Scheen AJ, Mathieu C. Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège* 2012;67:623-31.
3. Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-59.
4. 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.
5. Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2015;70:122-28.
6. American Diabetes A. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43:S111-S34.
7. 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.
8. Scheen AJ, Paquot N. Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liège* 2018;73:629-33.
9. 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.
10. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: 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* 2020;63:221-28.
11. Cosentino F, Grant PJ, Abayans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
12. Scheen AJ. EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2015;70:583-9.
13. Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liège* 2019;74:508-13.
14. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, et al. Protection cardio-vasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liège* 2016;71:376-81.

15. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57.
16. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:606-17.
17. 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.
18. 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**:31-39.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995-2008.
20. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;**138**:1904-7.
21. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R, et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, including those with HbA1c < 7 %: results from the CREDENCE trial. *Circulation* 2020;**141**:407-10.
22. 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**:121-30.
23. 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.
24. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:776-85.
25. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;**139**:2022-31.
26. Scheen AJ. Challenging 2019 ESC guidelines for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2019;doi: 10.1016/j.diabet.2019.10.006.
27. 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 - 2019. *Médecine des maladies Métaboliques* 2019;**13**:711-32.
28. Scheen AJ. Why not adding a glucose-lowering agent with proven cardioprotection in high-risk patients with type 2 diabetes at HbA1c target on metformin ? *Diabetes Res Clin Pract* 2019;**147**:169-71.
29. Scheen AJ. Comment je traite... un patient diabétique de type 2 mal contrôlé sous une combinaison metformine plus gliptine. *Rev Med Liège* 2019;**74**:443-50.
30. Scheen AJ, Paquot N. Quel traitement injectable après échec du traitement oral chez le patient diabétique de type 2 ? *Rev Med Liège* 2020;**75**:60-6.
31. Scheen AJ, Paquot N. Inhibiteur des SGLT2 ou agoniste des récepteurs du GLP-1 chez un patient diabétique de type 2 avec maladie cardiovasculaire ? *Rev Med Liège* 2018;**73**:43-50.
32. Scheen AJ. Comment j'explore... le risque cardio-vasculaire absolu à 10 ans: de Framingham 1998 à SCORE 2003. *Rev Med Liège* 2004;**59**:460-6.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be