

UNE RÉVOLUTION DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 :

DES ANTIDIABÉTIQUES DOTÉS D'UNE PROTECTION CARDIO-RÉNALE INDÉPENDAMMENT DU CONTRÔLE GLYCÉMIQUE !

SCHÉEN AJ (1), PAQUOT N (2)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est une maladie complexe dont la prévalence est en constante augmentation et qui est grevée d'une morbi-mortalité importante, essentiellement suite à des complications cardiovasculaires et rénales. Les médicaments anti-hyperglycémiant classiques (metformine, sulfamides) ont peu d'effets protecteurs sur ces complications si bien que l'accent a surtout été placé sur une prise en charge multifactorielle ciblant tous les facteurs de risque. Les gliptines offrent l'avantage d'un excellent profil de tolérance avec l'absence d'hypoglycémies et de prise pondérale, mais n'ont pas démontré de protection cardio-rénale spécifique. Depuis une dizaine d'années, les praticiens disposent de nouveaux médicaments antidiabétiques (agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 et gliflozines) qui ont apporté la preuve d'une protection cardiovasculaire et rénale, indépendamment de l'amélioration du contrôle glycémique. Ces données de médecine factuelle ont révolutionné l'approche thérapeutique des patients diabétiques de type 2 à risque de maladie athéromateuse, d'insuffisance cardiaque et de progression de l'insuffisance rénale. De façon inattendue, l'effet protecteur des gliflozines est actuellement étudié chez des patients avec insuffisance cardiaque ou maladie rénale en l'absence de diabète.

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

**A REVOLUTION IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES :
ANTIDIABETIC AGENTS PROVIDING A CARDIOVASCULAR AND RENAL
PROTECTION INDEPENDENTLY OF GLUCOSE CONTROL !**

SUMMARY : Type 2 diabetes is a complex disease with an increasing prevalence and a huge morbidity and premature mortality, essentially due to cardiovascular and renal complications. Classical glucose-lowering agents (metformin, sulphonylureas) exert little protective effects on these complications so that emphasis has been put on a multifactorial management targeting all risk factors. Gliptins offer the advantage of an excellent tolerance profile, with no hypoglycaemia or weight gain, but have not shown any specific cardiovascular or renal protection. Over the last decade, new antidiabetic medications (glucagon-like peptide-1 receptor agonists and gliflozins) have demonstrated a cardiovascular and renal protection, independently of glucose control. These data of evidence-based medicine have revolutionized the therapeutic approach of patients with type 2 diabetes who are at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease, heart failure and progressive renal disease. Unexpectedly, the protective effect of gliflozins is currently investigated in patients with heart failure or renal disease, in the absence of diabetes.

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

INTRODUCTION

Le traitement pharmacologique du diabète de type 2 (DT2) a longtemps été confiné à l'utilisation de trois classes pharmacologiques : l'insuline, les biguanides (metformine) et les sulfamides hypoglycémiant (sulfonylurées). L'arrivée des inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales (acarbose), puis des thiazolidinediones (glitazones), n'a pas fondamentalement bouleversé le paysage car aucune de ces deux classes n'est parvenue à s'imposer, essentiellement pour des problèmes de tolérance ou de sécurité d'emploi (1, 2).

La commercialisation des médicaments antidiabétiques à effet incrétine, il y a une dizaine d'années, a complètement changé la donne en occupant une place de plus en plus importante

dans l'arsenal thérapeutique du DT2 (2). Il s'agit, d'une part, des incrétinopotentiateurs (gliptines) qui inhibent l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) dégradant le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), et d'autre part, des incrétinomimétiques injectables (agonistes des récepteurs du GLP-1 ou ARGLP-1), qui reproduisent l'action du GLP-1 endogène, en particulier la stimulation de l'insulinosécrétion et la réduction de la sécrétion de glucagon (3). Ces médicaments offrent l'avantage de ne pas entraîner d'hypoglycémies et de ne pas occasionner de prise pondérale (neutralité pour les gliptines et perte de poids pour les ARGLP-1).

Enfin, au cours des cinq dernières années, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), appelés gliflozines, ont été mis à la disposition des praticiens, avec un mécanisme d'action rénal original provoquant une augmentation de la glycosurie, entraînant une diurèse osmotique et favorisant une certaine natriurèse (4). Ces médicaments, dont l'action *princeps* est indépendante de l'insuline, ne provoquent pas d'hypoglycémies, entraînent un certain amaigrissement et diminuent la pression artérielle.

(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.

Depuis 2008, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a exigé que tous les nouveaux médicaments anti-hyperglycémiques destinés au traitement du DT2 apportent la démonstration de leur sécurité cardiovasculaire (CV) (5). Il s'en est suivi une série impressionnante d'essais cliniques contrôlés chez des patients DT2 à risque CV élevé (6, 7). Alors que ces essais ont démontré une non-infériorité *versus* placebo pour les gliptines, ils ont apporté la preuve d'une supériorité, et donc d'une protection CV (et rénale), pour les ARGLP-1 et les iSGLT2. Ces résultats ont révolutionné les recommandations internationales de prise en charge du patient DT2 à risque de maladie athéromateuse, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale (8, 9), comme nous l'avons discuté dans des articles récents de la revue (10, 11).

Le but de cet article est de présenter l'évolution, pour ne pas dire la révolution, qui concerne la prise en charge des patients DT2 au cours de la dernière décennie, en particulier ceux à risque CV et/ou rénal.

FRUSTRATION, VOIRE SUSPICION, AVEC LES PREMIERS ANTIDIABÉTIQUES

La première grande étude dans le DT2 a été l'UGDP («University Group Diabetes Program»), réalisée aux Etats-Unis dans les années 70 (7). Elle a jeté la suspicion sur les sulfamides hypoglycémiques de la première génération qui seraient associés à un risque CV accru. L'étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study») a été réalisée pour rassurer les cliniciens en utilisant des sulfamides de seconde génération. Publiée en 1998, elle n'a pas confirmé une augmentation du risque CV, mais aucune protection n'a pu être démontrée. Depuis, diverses études observationnelles ont continué à jeter la suspicion quant à une éventuelle augmentation du risque CV avec les sulfamides (12). Tout récemment, l'étude CAROLINA a rapporté des résultats rassurants avec un risque CV comparable chez les patients DT2 traités par un sulfamide de dernière génération, le glimépiride, et ceux traités par une gliptine, la linagliptine, malgré un risque nettement accru d'hypoglycémies (13). Les sulfamides ont l'avantage d'un coût très faible en regard de celui des nouveaux médicaments.

Dans un sous-groupe de patients obèses de l'étude UKPDS, la metformine, quant à elle, a montré une réduction significative des événements CV, notamment coronariens. Néanmoins, il s'agissait d'un nombre relativement limité de personnes, par ailleurs avec un DT2 nouvelle-

ment diagnostiqué et à faible risque CV (7). Il n'y a aucun essai clinique contrôlé démontrant une protection CV avec la metformine chez des patients DT2 à haut ou très haut risque CV. Quoi qu'il en soit, la metformine reste l'antidiabétique de première intention dans les recommandations (10, 11), d'autant plus qu'elle a un coût extrêmement bas. Elle a vu certaines de ses limitations d'utilisation levées au cours des dernières années. Ainsi, la metformine peut désormais être utilisée chez les patients avec une coronaropathie, une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale de stade 3 (jusqu'à un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé de 30 ml/min/1,73 m², au lieu de 60 précédemment), à condition que ces situations pathologiques soient stables et que la posologie soit adaptée (14). Il est à noter que la metformine faisait partie du traitement de base d'environ trois quarts des patients DT2 recrutés dans les grands essais cliniques à visée CV publiés avec les gliptines ou les ARGLP-1, chez des patients à risque CV dont une majorité avait déjà présenté un événement (voir plus loin) (6).

Les thiazolidinediones (TZDs), qui avaient apparemment le profil idéal pour réduire le risque CV en ciblant l'insulinorésistance, n'ont pas répondu aux attentes, même si la pioglitazone a fait l'objet d'études avec certains résultats positifs. Cependant, la rosiglitazone a été incriminée dans un sur-risque coronarien, ce qui a jeté le discrédit sur toute la classe (2, 6, 7). Les gliptines sont, par ailleurs, associées à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque, risque lié à une rétention hydro-sodée sans effet direct négatif sur le myocarde. Pour toutes ces raisons, la rosiglitazone a été retirée du marché. Quant à la pioglitazone, elle est très peu prescrite en Belgique et non disponible en France. Quoi qu'il en soit, ces résultats très mitigés avec les thiazolidinediones ont largement contribué aux nouvelles exigences de la FDA de démontrer la sécurité CV de tout nouvel agent antidiabétique développé pour le traitement du DT2 (5).

Au vu de ces résultats finalement assez décevants rapportés avec les antidiabétiques sur le risque CV, première cause de morbi-mortalité chez les patients DT2, l'attention a surtout été placée sur une approche multi-risques, au-delà du contrôle glycémique : celle-ci combine des mesures hygiéno-diététiques, une baisse des taux de cholestérol LDL, un traitement optimal de l'hypertension artérielle, un blocage du système rénine-angiotensine en cas de micro-albuminurie et la prescription d'un antiagrégant plaquettaire chez les sujets cumulant plusieurs facteurs de risque ou, *a fortiori*, ayant déjà présenté un événement CV (15).

DÉMONSTRATION DE LA NEUTRALITÉ AVEC LES GLIPTINES

Les gliptines offrent comme avantages une absence de risque d'hypoglycémie, une neutralité pondérale et un excellent profil de tolérance comparable au placebo (16). Pour ces raisons, elles sont préférées aux sulfamides dans les recommandations thérapeutiques du DT2, en particulier chez les patients âgés ou fragiles, *a fortiori* s'il existe un risque notable d'hypoglycémies (8, 10). Par contre, tous les essais cliniques à visée CV réalisés avec les inhibiteurs de la DPP-4 ont montré une non-infériorité, mais pas de supériorité, de la gliptine *versus* le placebo chez les patients DT2 à haut risque CV. Dans ces conditions, cette classe d'antidiabétiques oraux ne peut être créditée d'une place privilégiée chez les patients DT2 à risque CV (8, 10).

DÉMONSTRATION DE LA PROTECTION AVEC LES GLIFLOZINES

Plusieurs grands essais cliniques prospectifs ont démontré, de manière constante, que l'ajout d'un iSGLT2 à un traitement de base standard chez un patient DT2 à risque CV s'accompagnait d'une réduction, importante d'un point de vue clinique et statistiquement significative, des événements CV majeurs (critère composite de la mortalité CV, des infarctus du myocarde non mortels et des accidents vasculaires cérébraux non mortels), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la détérioration de la fonction rénale en comparaison à un placebo (17-21) (**Tableau I**). L'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine a également démontré une réduction significative de la mortalité CV et de la mortalité de toutes causes (17, 22). Des analyses *post hoc* détaillées ont démontré que ces effets favorables sont observés indépendamment de la valeur de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à l'inclusion et de la baisse de l'HbA_{1c} sous traitement. La réduction des événements CV majeurs a également été observée dans l'étude DECLARE-TIMI 58 qui avait recruté près de deux tiers de patients DT2 qui n'avaient pas présenté antérieurement d'événements CV (19). Par ailleurs, alors que ces médicaments n'étaient pas recommandés chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² depuis leur commercialisation, ces grands essais, qui avaient inclus de nombreux patients avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m², ont démontré à la fois une protection CV et rénale dans

ce sous-groupe spécifique, comme ce fut le cas en particulier dans l'étude CREDENCE (20, 23). Enfin, la récente étude DAPA-HF a montré une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, qu'ils soient diabétiques ou non (ces derniers ayant donc un taux d'HbA_{1c} strictement normal) (21). Ces résultats, dans leur ensemble (24), ont considérablement influencé les dernières recommandations, ouvrant la porte à la prescription des iSGLT2 indépendamment du niveau d'HbA_{1c} et jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1,73 m² (11) (voir plus loin).

DÉMONSTRATION DE LA PROTECTION AVEC LES ARGLP-1

L'ajout d'un ARGLP-1 à un traitement standard chez des patients DT2 à haut risque CV a prouvé son efficacité pour réduire les événements CV majeurs, que ce soit avec le liraglutide, titré à une dose maximale de 1,8 mg en injection journalière, ou avec plusieurs analogues du GLP-1 humain en injection hebdomadaire (sémaglutide, albiglutide, dulaglutide) (25-28); seulement une tendance positive a été rapportée avec l'exénatide retard (29) (**Tableau II**). Un seul essai a démontré une réduction de la mortalité CV, l'étude LEADER avec le liraglutide (22, 25). Il est à noter que dans l'étude REWIND ayant testé le dulaglutide, plus de deux tiers des patients DT2 recrutés étaient en prévention dite primaire (28).

Les ARGLP-1 n'ont pas montré de réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans aucun des essais publiés (**Tableau II**). Néanmoins, une méta-analyse de ceux-ci a conclu à une réduction faible de 9 %, (P = 0,028) (30), nettement moindre que la diminution de 30 à 40 % enregistrée avec les iSGLT2 (**Tableau I**). Les ARGLP1 améliorent également le pronostic rénal, mais l'effet concerne essentiellement une diminution de la progression vers la macroalbuminurie (**Tableau II**), sans réduction statistiquement significative des événements rénaux majeurs, à savoir la détérioration soutenue de la fonction rénale, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et les décès d'origine rénale (30-32). Par contre, les ARGLP-1 semblent avoir une action protectrice intéressante sur les accidents ischémiques coronariens et cérébraux, apparemment meilleure que celle des iSGLT2 sur ces événements, effet attribué à un effet anti-athéromateux du GLP-1 (30).

Tableau I. Protection cardiovasculaire et rénale démontrée avec les iSGLT2 (gliflozines) dans de grands essais cliniques prospectifs versus placebo (suivi médian de 1,5 à 4,2 ans). Les résultats sont exprimés par les hazard ratio (intervalle de confiance à 95 %).

| Etudes | iSGLT2 Dose journalière | % patients avec MCV | Critère composite CV primaire (a) | Mortalité CV | Mortalité de toutes causes | Hospitalisation pour insuffisance cardiaque (hIC) | Critère combinant hIC et mortalité CV | Critère composite rénal (b) |
|-----------------------|----------------------------|---|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------------|
| EMPA-REG OUTCOME (17) | Empagliflozine 10 ou 25 mg | 99 | 0,86 (0,74-0,99) P = 0,04 | 0,62 (0,49-0,77) P < 0,001 | 0,68 (0,57-0,82) P < 0,001 | 0,65 (0,50-0,85) P = 0,002 | 0,66 (0,55-0,79) P = ND | 0,54 (0,40-0,75) P < 0,001 |
| CANVAS (18) | Canagliflozine 100-300 mg | 65 | 0,86 (0,75-0,97) P = 0,02 | 0,87 (0,72-1,06) NS | 0,87 (0,74-1,01) NS | 0,67 (0,52-0,87) (*) | 0,78 (0,67-0,91) P = ND | 0,60 (0,47-0,77) P < 0,001 |
| DECLARE TIMI 58 (19) | Dapagliflozine 10 mg | 40 | 0,93 (0,84-1,03) P = 0,17 | 0,98 (0,82-1,17) NS | 0,93 (0,82-1,04) NS | 0,73 (0,61-0,88) P = ND | 0,83 (0,73-0,95) P = 0,005 | 0,53 (0,43-0,66) P < 0,0001 |
| CREDENCE (20) | Canagliflozine 100 mg | 50 (+ insuffisance rénale albuminurique) | 0,80 (0,67-0,95) P = 0,01 | 0,78 (0,61-1,00) P = 0,05 | 0,83 (0,68-1,02) P = NA | 0,61 (0,47-0,80) P < 0,001 | 0,69 (0,57-0,83) P < 0,001 | 0,66 (0,53-0,81) P < 0,001 |
| DAPA-HF (21) | Dapagliflozine 10 mg | 100 (insuffisance cardiaque) | ND | 0,82 (0,69-0,98) P = ND | 0,83 (0,71-0,97) P = ND | 0,70 (0,59-0,83) P = ND | 0,75 (0,65-0,85) P < 0,001 | ND |

(a) Mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel.
 (b) Aggravation de l'insuffisance rénale, progression vers l'insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale.
 CV : cardiovasculaire. hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque. iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.
 MCV : maladie cardiovasculaire. ND : non disponible. NS : non significatif.

Tableau II. Protection cardiovasculaire et rénale démontrée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1 dans de grands essais cliniques prospectifs versus placebo (suivi médian de 1,6 à 5,4 ans). Les résultats sont exprimés par les hazard ratio (intervalle de confiance à 95 %).

| Etudes | ARGLP-1 Dose | % patients avec MCV | Critère composite CV primaire (a) | Mortalité CV | Mortalité de toutes causes | Hospitalisation pour insuffisance cardiaque | Critère composite rénal (b) |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|
| LEADER (25) | Liraglutide 1,8 mg/jour | 82 | 0,87 (0,78-0,97) P = 0,01 | 0,78 (0,66-0,93) P = 0,007 | 0,85 (0,74-0,97) P = 0,02 | 0,87 (0,73-1,05) P = 0,14 | 0,78 (0,67-0,92) P = 0,003 |
| EXSCEL (29) | Exénatide retard 2 mg/semaine | 73 | 0,91 (0,83-1,00) P = 0,06 | 0,88 (0,76-1,02) NS | 0,86 (0,77-0,97) ND | 0,94 (0,78-1,13) NS | ND |
| SUSTAIN 6 (26) | Sémaglutide 0,5 ou 1,0 mg/semaine | 72 | 0,74 (0,58-0,95) P = 0,02 | 0,98 (0,85-0,48) P = 0,92 | 1,05 (0,74-1,50) P = 0,79 | 1,11 (0,77-1,61) P = 0,57 | 0,64 (0,46-0,88) P = 0,005 |
| HARMONY OUTCOME (27) | Albiglutide 30-50 mg/semaine | ≈ 100 | 0,78 (0,68-0,90) P = 0,0006 | 0,93 (0,73-1,19) P = 0,578 | 0,95 (0,79-1,16) P = 0,644 | 0,85 (0,70-1,04) (c) P = 0,113 | ND |
| REWIND (28) | Dulaglutide 1,5 mg/semaine | 31 | 0,88 (0,79-0,99) P = 0,026 | 0,91 (0,78-1,06) P = 0,21 | 0,90 (0,80-1,01) P = 0,067 | 0,93 (0,77-1,12) P = 0,46 | 0,85 (0,77-0,93) P = 0,0004 |

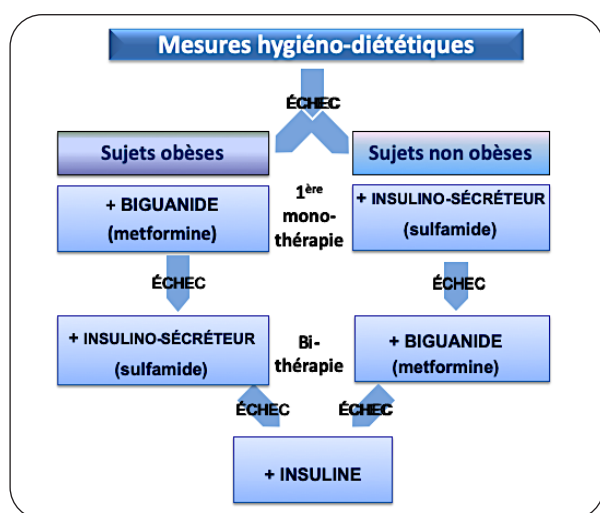
(a) Mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel.
 (b) Progression vers la macroalbuminurie, aggravation de l'insuffisance rénale, progression vers l'insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale.
 (c) Hospitalisation pour insuffisance cardiaque combinée à mortalité CV.
 ARGLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. CV : cardiovasculaire. MCV : maladie cardiovasculaire.
 ND : non disponible. NS : non significatif.

IMPACT SUR LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Les figures 1 à 3 illustrent les profondes modifications dans la prise en charge du DT2. Avant 2010, alors que les praticiens n'avaient à leur disposition que la metformine, les sulfamides et l'insuline, le schéma de traitement était très simple (Figure 1). Avec l'arrivée des TZDs mais surtout des médicaments à effet incrétine (gliptines et ARGLP-1), les recommandations sont devenues plus élaborées. La metformine a été considérée comme premier choix (suite à

l'étude UKPDS publiée en 1998); en cas d'échec de la monothérapie par metformine, le médecin avait la possibilité d'ajouter une parmi six classes de médicaments en se basant sur des critères assez basiques (efficacité sur l'HbA_{1c}, risque hypoglycémique, tolérance subjective, effet sur le poids corporel et coût). En fonction de ces critères, le choix pouvait se faire entre un sulfamide, une TZD (pioglitazone), une gliptine, une gliflozine, un ARGLP-1 et une insuline basale, selon la prise de position de l'American Diabetes Association - European Association for the Study of Diabetes (ADA-EASD) de 2012 (33), confirmée en 2015 (34) (Figure 2).

Figure 1. Recommandations thérapeutiques pour le DT2 avant 2010.



La véritable révolution est apparue en 2018, suite à la publication des premiers grands essais cliniques (6, 7). A ce moment, la prise de position de l'ADA-EASD a profondément modifié l'approche du patient DT2 (8). En effet, chez les patients à risque CV, et si le taux d'HbA_{1c} est > 7 % ou supérieur à la cible personnalisée, après la metformine, il est recommandé de prescrire un ARGLP-1 ou un iSGLT2 (si le DFG était adéquat) (10). Chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque ou de détérioration de la fonction rénale, un iSGLT2 est préféré à un ARGLP-1 au vu des résultats des essais cliniques, puisque les gliflozines ont montré une meilleure protection vis-à-vis de ces deux complications que les ARGLP-1, comme déjà mentionné plus haut (35) (Figure 3).

Au vu des résultats des essais cliniques les plus récents, tant avec les iSGLT2 qu'avec les

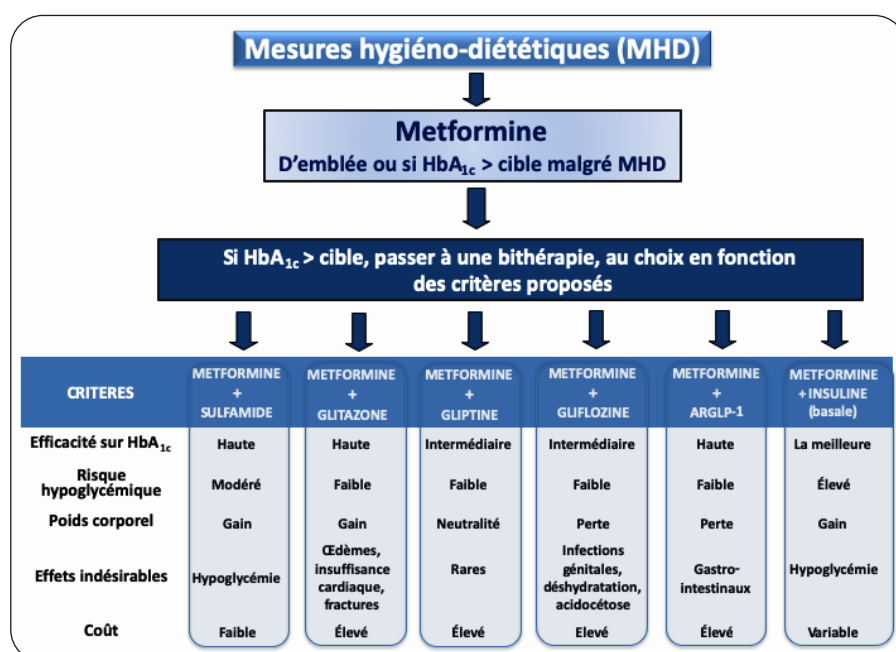


Figure 2. Recommandations thérapeutiques pour le DT2 entre 2010 et 2018.

ARGLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1.
HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

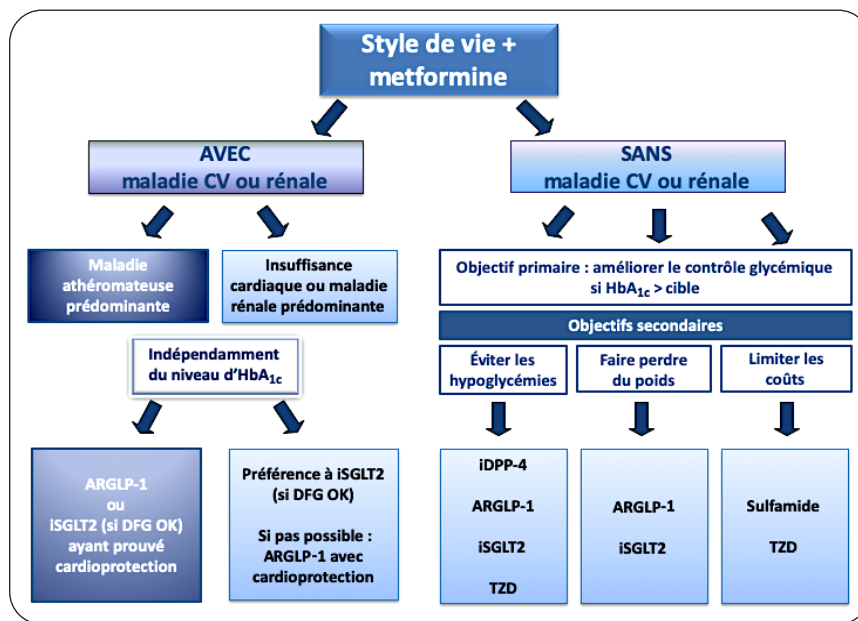


Figure 3. Recommandations thérapeutiques pour le DT2 entre 2019 et 2020.

ARGLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. CV : cardiovasculaire. DFG : débit de filtration glomérulaire. HbA_{1c} : hémoglobine glyquée. iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4. iSGLT2 : inhibiteur des co-transporteurs sodium-glucose de type 2. TZD : thiazolidinedione (glitazone).

ARGLP-1, la stratégie thérapeutique proposée en 2018 (8) a été confortée, avec cependant des précisions importantes apportées dans la prise de position actualisée ADA-EASD de 2019-2020 (9). En pratique, il en résulte une extension non négligeable des indications pour ces deux classes pharmacologiques (11). Ainsi, 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}. Les ARGLP-1 et les iSGLT2 peuvent également être considérés chez les patients DT2 sans maladie CV établie, mais qui présentent des indicateurs de haut risque CV. Ces indicateurs sont définis de façon plus précise dans la dernière version du consensus ADA-EASD (9) : soit des patients de plus de 55 ans qui présentent une hypertrophie ventriculaire gauche, soit des patients qui présentent des signes de maladie athéromateuse avec des sténoses artérielles > 50 % au niveau des coronaires, des carotides ou des artères des membres inférieurs aux examens d'imagerie médicale (11). Les ARGLP-1 sont maintenant préférés aux iSGLT2 chez les patients avec une maladie athéromateuse. Les iSGLT2 sont recommandés chez les patients DT2 avec insuffisance cardiaque, particulièrement ceux avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, pour diminuer les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les événements CV majeurs et la mortalité CV. Enfin, 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 (9, 11).

CONCLUSION

La prise en charge du patient DT2 s'est considérablement complexifiée au cours de la dernière décennie avec l'arrivée de nouveaux médicaments, certes plus onéreux, mais qui offrent des avantages par rapport aux antidiabétiques classiques, notamment en termes de risque hypoglycémique. L'avancée majeure des cinq dernières années a été la démonstration d'une protection CV et rénale avec deux classes de médicaments, les ARGLP-1 et les gliflozines. Ces nouvelles données factuelles ont profondément modifié l'approche d'une proportion importante de patients DT2, tous ceux présentant déjà ou à haut risque de présenter une maladie athéromateuse, une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale pouvant progresser vers l'insuffisance rénale terminale. D'une approche glucométabolique, la stratégie a évolué vers une approche centrée sur la protection des complications CV et rénales. Les résultats des études en cours, notamment avec les iSGLT2, devraient encore élargir la place de ces médicaments, ouvrant des perspectives chez des personnes non diabétiques. Ainsi, on pourra parler d'une véritable révolution thérapeutique !

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998;**55**:225-36.
2. Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Med Mal Metab* 2015;**9**:186-97.
3. Scheen AJ. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2007;**62**:217-21.
4. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015;**75**:33-59.
5. Goldfine AB. Assessing the cardiovascular safety of diabetes therapies. *N Engl J Med* 2008;**359**:1092-5.
6. 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.
7. Scheen AJ. Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP... aux dernières études. *Med Mal Metab* 2017;**11**:2S15-2S26.
8. 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.
9. 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.
10. 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 Liege* 2018;**73**:629-33.
11. Scheen AJ, Paquot N. 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. *Rev Med Liege* 2020;**75**:233-9.
12. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Light PE, et al. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obes Metab* 2015;**17**:523-32.
13. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;doi: 10.1001/jama.2019.13772.
14. Scheen AJ, Lefebvre PJ, Paquot N. La metformine revisitée : moins de restrictions et davantage d'indications. *Rev Med Liege* 2018;**73**:544-9.
15. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al. Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1ère partie : Gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liege* 2013;**68**:585-92.
16. Scheen AJ. The safety of gliptins : updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf* 2018;**17**:387-405.
17. 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.
18. 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.
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57.
20. 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.
21. 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.
22. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski JM, et al. Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege* 2016;**71**:376-81.
23. Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liege* 2019;**74**:508-13.
24. Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020;in press.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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 Liege* 2012;**67**:623-31.
34. Scheen AJ, Paquot N. Actualisation 2015 du traitement de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2015;**11**:1518,20-25.
35. 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 Liege* 2018;**73**:43-50.

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, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be