

Quelle option prendre devant un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire : Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1?

A. Taleb⁽¹⁾, N. Dammene Debbih⁽²⁾, F. Hamida⁽¹⁾, Y. Djebbar⁽¹⁾, M. Mokhtar⁽¹⁾, A. Bachir Cherif⁽¹⁾;

(1) Service de médecine interne,

(2) service de cardiologie C.H.U BLIDA

Résumé

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

MOTS CLÉS : iSGLT2, GLP-1RA, maladie cardiovasculaire.

Abstract

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

KEYWORDS: iSGLT2, GLP-1RA, cardiovascular disease.

Introduction

Les options de traitement pour les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et les maladies cardiovasculaires (MCV) se sont récemment développées à un rythme sans précédent. Les résultats des avantages significatifs pour les maladies cardiovasculaires avec de nouveaux agents anti hyperglycémiant (AHGA) tels que le cotransporteur sodium glucose 2 (SGLT2) et les agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP1) ont radicalement changé le récit. Parmi les nouveaux médicaments anti hyperglycémiant, 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}

Le domaine du diabète de type 2 (DT2) a été marqué récemment par la publication de grands essais prospectifs visant à démontrer la sécurité cardiovasculaire (CV) des nouveaux médicaments anti hyperglycémiant commercialisés au cours des 10 dernières années³. Parmi les différentes classes testées, deux ont particulièrement attiré l'attention en raison de leur capacité à réduire l'incidence des accidents CV majeurs, des événements rénaux et de la mortalité CV ou globale chez des patients DT2 avec maladie CV. Il s'agit des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA)^{4,6}. La question qui se pose maintenant au clinicien est de savoir quel agent anti hyperglycémiant choisir chez un patient DT2 à haut risque CV, en particulier chez celui qui a déjà présenté un accident coronarien ou cérébrovasculaire, après échec d'une monothérapie par metformine.

Nous allons d'abord vous résumer les principaux résultats des grands essais cliniques prospectifs à visée CV publiés avec les iSGLT2 et avec les GLP-1RA. Ensuite, nous analyserons quelques critères de choix en faveur de l'une ou l'autre alternative, selon une approche personnalisée. Les mécanismes sous-jacents susceptibles d'expliquer la protection CV (et rénale) restent largement débattus, aussi bien avec les iSGLT2 qu'avec les GLP-1RA et ne seront pas développés ici. Cependant, comme ils sont, sans aucun doute, différents pour les deux classes thérapeutiques, une combinaison des deux approches pourrait prendre tout son sens pour optimiser le pronostic chez des patients à très haut risque^{7,9}.

Diabète de type 2 et maladies cardiovasculaires

Le DT2 est un facteur de risque indépendant bien connu pour les maladies microvasculaires, y compris les maladies coronariennes, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques. Remontant à l'étude de Framingham en 1979, le DT2 a été noté comme ayant un risque deux à trois fois plus élevé d'atteinte CV^{10,11}. Le diabète entraîne une hyperglycémie, une augmentation de l'oxydation des acides gras libres et une résistance à l'insuline, qui augmentent tous le stress oxydatif.

Hyperglycémie diminue le monoxyde d'azote endothélial (NO) conduisant à une relaxation endothéliale altérée. De plus, l'hyperglycémie peut augmenter la production d'espèces de radicaux libres d'oxygène qui, à leur tour, provoquent des dommages endothéliaux.

La fonction plaquettaire est également affectée par le DT2 ; les glycoprotéines Ib, IIb et IIIa sont augmentées ce qui augmente le facteur von Willebrand et une interaction plaquette-fibrine. Il existe donc une prédisposition à l'activation et l'agrégation

plaquettaires avec risque de thrombose et rupture de plaque associée ¹².

De plus, l'étude de Framingham a observé que l'impact du DT2 sur l'insuffisance cardiaque (IC) était en fait supérieur à celle des maladies coronariennes ¹⁰. JAMA 1979;241:2035-2038.) De nombreux rapports depuis l'étude de Framingham ont montré la forte association entre le DT2 et l'IC ¹³. Dans une étude portant sur 65 619 patients atteints de DT2 traités avec de l'insuline dans une base de données américaine sur les réclamations, le taux d'incidence d'hospitalisation pour IC au cours de la période d'étude de 6 ans était de 243 pour 10 000 patients ¹⁴. Pour mettre en perspective, le taux d'incidence des hospitalisations pour l'Infarctus du myocarde n'était que de 97 pour 10 000 patients ¹⁴. Donc la corrélation entre le DT2 et l'IC est clairement bien établie ¹⁵.

Pourtant, de grandes sociétés CV, telles que la American Heart Association et European Society of Cardiology, ont élaboré des définitions pour l'entité de « cardiomyopathie diabétique » qui se concentre sur la dysfonction ventriculaire en l'absence de maladie athérosclérose et d'hypertension ¹⁶.

La cardiomyopathie diabétique se manifeste par une hypertrophie et fibrose du ventricule gauche, entraînant une diminution de sa compliance, une altération du remplissage diastolique et éventuellement une dysfonction systolique ¹⁶. Semblable à l'impact du diabète sur le développement de dysfonction endothéliale et athérosclérose coronarienne, la pathogenèse de l'IC chez les patients DT2 implique également l'oxydation des acides gras libres, réactive des espèces d'oxygène et une manipulation altérée du calcium en plus des changements neurohormonaux dans le système rénine-angiotensine-aldostérone et un dysfonctionnement autonome ¹⁶.

ISGLT2

Depuis 2015, 10 essais thérapeutiques majeurs ont été effectués pour évaluer la tolérance cardiovasculaire des inhibiteurs du SGLT2, puis pour évaluer leur potentiel de protection rénale et vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque (EMPAREG Outcome, CANVAS, DECLARE, DAPA-HF, DAPA-CKD, CREDENCE, VERTIS, EMPEROR-reduced, SCORED, SOLOIST-WHF).

Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine ¹⁷ et de CANVAS avec la dapagliflozine ¹⁸ ont été rapportés et discutés en 2017 ¹⁹. Les principales caractéristiques de ces deux essais ainsi que les résultats essentiels sont résumés dans le (tableau 1). Outre les effets sur le critère d'évaluation composite CV primaire et ses différentes composantes, EMPA-REG OUTCOME a rapporté une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ^{20,21} et des événements rénaux ²² avec l'iSGLT2 comparé au placebo, chez des patients DT2 avec maladie CV. Des données comparables ont été rapportées dans le programme CANVAS, mais sans réduction significative de la mortalité (tableau 1). Les résultats de l'étude DECLARE comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients DT2 (dont deux tiers environ en prévention primaire) devraient être bientôt publiés ²³. Les données observationnelles CVD-REAL obtenues à partir des registres nordiques ont montré une réduction significative des événements CV majeurs, de la mortalité toute cause et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients DT2

(dont seulement environ 25 % avaient une maladie CV établie) traités par la dapagliflozine en comparaison avec ceux traités par un autre agent antihyperglycémiant ²⁴ ou un inhibiteur de la DPP-4 ²⁵. Cependant, les études observationnelles sont exposées à des biais, de telle sorte qu'il convient d'attendre les résultats de l'essai clinique randomisé DECLARE avant de tirer des conclusions définitives.

GLP-1RA

Les résultats de l'étude LEADER avec le liraglutide ²⁶ ont été comparés à ceux de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine dans un article publié dans cette revue en 2016 ²⁷. L'étude LEADER avait été précédée par l'étude ELIXA avec le lixisénatide, dont les résultats n'avaient montré qu'une non-infériorité par rapport au placebo chez des patients DT2 avec un accident coronaire aigu récent ²⁸. Elle a été suivie par deux autres essais, SUSTAIN-6 avec le sémaglutide (un GLP-1RA non encore commercialisé mais qui vient d'avoir un avis positif de l'Agence européenne du médicament) ²⁹ et EXSCCEL avec l'exénatide à libération retardée ³⁰, dont les résultats ont, en partie seulement, reproduits ceux de LEADER. Les principales caractéristiques de ces quatre essais ayant évalué un GLP-1RA ainsi que les résultats essentiels sont résumés dans le (tableau 1). Les résultats de SUSTAIN-6 ont été considérés comme intéressants, même s'ils se différencient de ceux de LEADER par l'absence de réduction de la mortalité ; il s'agissait, cependant, d'un essai de moindre envergure en termes de nombre de patients et de durée de suivi ³¹. Les résultats d'EXSCCEL ont été globalement plus décevants. En effet, le critère d'évaluation CV composite primaire n'a pas atteint la signification ($p = 0,06$) et, en raison d'une analyse hiérarchisée préétablie, les autres différences éventuelles (dont la réduction de la mortalité de toutes causes) n'ont pas pu être testées sur le plan de la signification statistique ³⁰ (tableau 1). Même si une méta-analyse récente des quatre essais CV avec les GLP-1RA n'a pas montré d'hétérogénéité significative entre les résultats obtenus ³, il paraît difficile de pouvoir affirmer, actuellement, qu'il existe un effet classe pour les différents agents appartenant à cette famille d'agents antihyperglycémiants ³².

Critères De Choix Basés Sur Le Profil Du Patient

La deuxième ligne de traitement chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine fait toujours l'objet de débat. À côté des profils pharmacologiques des différentes classes de médicaments antihyperglycémiants, les experts recommandent de prendre en compte des considérations spécifiques aux patients et une décision partagée est de plus en plus intégrée dans les choix thérapeutiques ^{33,35}. Depuis la démonstration que les iSGLT2 et les GLP-1RA sont capables d'améliorer le pronostic CV (et rénal) des patients DT2 avec maladie CV établie, cette supériorité par rapport aux sulfamides et aux inhibiteurs de la DPP-4 doit être prise en compte dans les choix thérapeutiques (figure 2). Ce nouveau paradigme, sortant de l'approche glucocentrique classique, a été proposé, en janvier 2018, dans les « Standards of medical care in diabetes » de l'American Diabète Association. Un agent ayant prouvé une protection CV est recommandé lorsqu'il s'agit de traiter un patient DT2 avec maladie CV athéromateuse ³⁴. L'empagliflozine, suite à l'étude EMPA-REG OUTCOME, et le liraglutide, suite à l'étude LEADER, ont reçu une recommandation

de niveau A, alors que la canagliflozine a reçu une recommandation de niveau C (niveau moindre en raison de l'hétérogénéité du programme CANVAS combinant deux essais séparés, de l'absence de réduction significative de la mortalité et d'un profil de sécurité davantage sujet à caution). Quant au choix entre les iSGLT2 et les GLP-1RA, il peut se discuter³⁴. Outre des effets positifs sur le contrôle glycémique, les médicaments des deux classes sont capables de diminuer le poids corporel, de faire baisser la pression artérielle et de réduire l'albuminurie, un marqueur d'une atteinte d'organe, en l'occurrence le rein (tableau 2).

Un effet propre aux iSGLT2 est la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, démontrée dans EMPA-REG OUTCOME et également rapportée dans CANVAS et dans CVDREAL. Un tel effet n'a pas été observé dans LEADER avec le liraglutide, ni dans d'autres essais avec les GLP-1RA⁴⁰. Dès lors, chez les patients DT2 avec insuffisance cardiaque ou à haut risque de développer cette complication, il paraît logique de privilégier un iSGLT2 (figure 2)⁴¹. Cette conclusion est en accord avec les recommandations de la Société européenne de cardiologie de 2016 (classe IIa, niveau B)⁴², confirmées en 2018⁴³.

Tableau 1

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

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

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

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

Les iSGLT2 et les GLP-1RA partagent certaines propriétés de sécurité, en particulier le fait d'être associés à un risque faible d'hypoglycémies. Les deux classes sont assez aisées à utiliser, même si la prise orale d'un comprimé par jour, comme pour l'empagliflozine, est plus facile à faire accepter par le patient qu'une injection sous-cutanée par jour, comme pour le liraglutide. Chaque classe pharmacologique est associée à des effets indésirables spécifiques et grevée de certaines contre-indications, ce qui peut aider le clinicien à choisir le bon médicament pour le bon patient (figure 2) (tableau 2)³⁷.

Arguments en faveur des iSGLT2

Au-delà des effets sur la glycémie ou d'autres facteurs de risque, les iSGLT2 ont apporté la preuve de leur capacité à réduire l'incidence de complications cardio-rénales majeures et de la mortalité, ce qui devrait leur offrir une place de choix chez les patients DT2 à haut risque³⁸. Par ailleurs, il s'agit d'un traitement oral simple pour le patient et moins coûteux que les traitements injectables. La réduction de mortalité, CV et totale, dans EMPA-REG avec l'empagliflozine est impressionnante, et plus importante que celle rapportée dans LEADER avec le liraglutide. Ceci pourrait plaider pour la prescription d'un iSGLT2 plutôt qu'un GLP-1RA. Cependant, cette réduction de mortalité n'était pas significative dans l'étude CANVAS avec la dapagliflozine (tableau 1). Il faut cependant être prudent en comparant les résultats d'essais différents puisque les différences observées pourraient ne pas être dues aux molécules utilisées, mais plutôt à des facteurs confondants dont les caractéristiques des populations étudiées ou des protocoles d'étude, voire même dues simplement à un effet chance. Il est cependant possible que la réduction de la mortalité soit due à un effet propre de l'empagliflozine, en particulier les effets hémodynamiques³⁹.

Actuellement, la prescription des iSGLT2 n'est pas indiquée lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique (IRC). Selon les notices officielles actuelles, le traitement ne peut plus être débuté lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est en dessous de 60 ml/min/1,73 m² et doit être interrompu en dessous de 45 ml/min/1,73 m². Il est cependant possible que cette limitation soit, au moins en partie, levée à l'avenir au vu des analyses post-hoc de l'étude EMPA-REG OUTCOME montrant une protection CV même chez les patients avec un DFG inférieur à 60, voire 45, ml/min/1,73 m²⁴⁴. Une autre limitation potentielle pour l'utilisation des iSGLT2 est leur profil de sécurité³⁸. Par exemple, chez les patients, notamment les femmes, avec une histoire d'infections génitales (ou urinaires) récurrentes, ces médicaments doivent probablement être évités. D'autres effets indésirables ont été rapportés dont des hypotensions liées à une certaine déplétion volémique chez des patients fragiles ou des épisodes d'acidocétose, sans hyperglycémie majeure, très rares chez les patients DT2 mais pouvant survenir dans des circonstances particulières favorisant^{37,46,47}. Un risque accru de fractures et d'amputations a été rapporté avec la canagliflozine dans le programme CANVAS¹¹, non retrouvé dans EMPA-REG OUTCOME¹⁷, si bien que l'on ne peut parler actuellement d'un effet de classe à ce sujet⁴⁸.

Arguments en faveur des GLP-1RA

Si les effets de protection CV paraissent moins importants en amplitude dans LEADER que dans EMPA-REG OUTCOME, ils sont moins hétérogènes avec une diminution consistante de la mortalité CV, des infarctus du myocarde et des AVC ischémiques (alors qu'une augmentation inattendue de ces derniers a été rapportée dans EMPA-REG OUTCOME, mais qui contraste avec une diminution significative dans SUSTAIN-6) (tableau 1).

Tableau 2

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

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

Propriétés/effets	Inhibiteurs des SGLT2	Agonistes des récepteurs du GLP-1
Molécules	Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine	Exénatide, liraglutide, lixénatide, sémaglutide, dulaglutide, albiglutide
Administration	Orale, une fois par jour	Sous-cutanée, une fois par jour à une fois par semaine
Organecible	Rein	Pancréasendocrine
Effets	Glucosurie forcée (réduction de la glucotoxicité) Natriurèse, diurèseosmotique	Amélioration de la sécrétion d'insuline (effetincrétine)
Effet sur le glucagon	Sécrétionaugmentée	Sécrétiondiminuée
Mécanismeprinceps	Insulino-indépendant	Insulino-dépendant(enpartie) Glucose-dépendant(d'où peu ou pas d'hypoglycémie)
Apportcalorique	Augmentation(compensationpartielle)	Réduction(effets centraux et périphériques)
Réductionde l'HbA1c	-0,7à-1%	-1à-1,2%
Risque d'hypoglycémie	Faible(attention si ajout à sulfamide ou insuline)	Faible (attention si ajout à sulfamide ou insuline)
Poids corporel	Diminution	Diminution
Pressionartérielle	Diminution	Diminution
Autres effets	Augmentation de l'hématocrite Réduction des taux d'acide urique Augmentation du bêta-hydroxybutyrate	Réduction de l'hypertriglycéridémiepostprandiale Effets anti-athéromateux (àinvestiguer)
Stéatosehépatique	Diminution	Diminution
Micro-(albuminurie)	Diminution	Diminution
Événementsindésirables	Infections génitales mycotiquesInfections urinaires (rares) Déshydratation / hypotension Acidocétose « euglycémique» Fractures, amputations (canagliflozine)	Nausées, vomissements Pancréatite (suspicion initiale non confirmée)Cancers du pancréas et de lathyroïde : nonconfirmés
Usage chez patients avec insuffisance rénale	Ne pas débiter si DFG <60ml/min/1,73m²Stopper siDFGe< 45ml/min/1,73m²	Possibletant que DFG>15ml/min/1,73m²
Protection cardiovasculaire	Supériorité versusplacebo(EMPA-REGOUTCOME, CANVAS)	Supériorité ver susplacebo (LEADER, SUSTAIN-6)
Prévention de l'insuffisance cardiaque	Réduction des hospitalisations (EMPA-REGOUTCOME,CANVAS)	Pas d'effet favorable démontré Précaution avec le liraglutide si insuffisance cardiaque
Protection rénale	Démontrée dans EMPA-REGOUTCOME et CANVAS	Démontrée dans LEADER

Par ailleurs, si l'effet de protection apparaît plus tardivement qu'avec l'empagliflozine, dans LEADER, les courbes liraglutide versus placebo ont tendance à diverger progressivement avec le temps, ce qui plaide davantage pour un effet antiathéromateux qui pourrait s'avérer particulièrement salutaire au long cours.

Arguments en faveur des GLP-1RA

Si les effets de protection CV paraissent moins importants en amplitude dans LEADER que dans EMPA-REG OUTCOME, ils sont moins hétérogènes avec une diminution consistante de la mortalité CV, des infarctus du myocarde et des AVC ischémiques (alors qu'une augmentation inattendue de ces derniers a été rapportée dans EMPA-REG OUTCOME, mais qui contraste avec une diminution significative dans SUSTAIN-6) (tableau 1).

Chez les patients qui présentent une contre-indication à l'utilisation des iSGLT2, comme cela vient d'être discuté, les GLP-1RA peuvent représenter une belle alternative. En effet, leur profil de sécurité apparaît de plus en plus rassurant, notamment en ce qui concerne le risque de pancréatite, de cancer du pancréas ou de cancer de la thyroïde. Les nausées et, moins fréquents, les vomissements, sont le plus souvent transitoires et imposent rarement un arrêt du traitement, surtout pour les GLP-1RA à plus longue durée d'action ³⁷⁻⁴⁹. Enfin, les GLP-1RA peuvent être utilisés chez les patients avec une IRC modérée à sévère, une condition qui contre-indique, actuellement, l'usage des iSGLT2. Par contre, la prudence est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque, au vu de certaines données récentes avec le liraglutide ⁴⁰.

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 ans ⁴⁴ 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 para- mètre, confirmant ainsi des effets positifs bien au-delà du contrôle glycémique ⁵⁰.

Traitement combiné avec des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes du GLP-1

Les avantages CV observés avec les inhibiteurs du SGLT2 et les agonistes du GLP-1 rendent la perspective d'un traitement combiné avec ces agents particulièrement attrayants chez les patients atteints de DT2.

Jusqu'à présent, cependant, les avantages de la thérapie additive restent largement inconnus en plus des effets indésirables potentiels ⁵¹.

L'étude DURATION-8, portant sur l'exénatide plus dapagliflozine versus exénatide seule versus dapagliflozine seule, et l'étude AWARD-10, évaluant le du laglutide comme traitement d'appoint chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2, démontre à la fois une amélioration du contrôle glycémique et des facteurs de risque de maladie CV (52,53).

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.

Bibliographie

- 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.
- Ahmed HM, Khraishah H, Cho L. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:2368-75.
- Scheen AJ. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1383-94.
- Thompson PL, Davis TME. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: new drugs in perspective. *Clin Ther* 2017;39:1012-25.
- Roder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:33-50.
- Ahmed HM, Khraishah H, Cho L. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:2368-75.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, et al. Cardiovascular disease and type 2 diabetes: has the dawn of a new era arrived? *Diabetes Care* 2017;40:813-20.
- 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.
- De Fronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1353-62.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
- Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes* 2008;26:77-82.
- Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part 1. *Circulation* 2003;108:1527-1532.
- Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of diabetes in people with heart failure. *Can J Diabetes* 2018;42:S196-S200.
- Juhaeri J, Gao S, Dai WS. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2009;8:497-503.
- McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:843-851.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res* 2018;122:624-638.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2

- diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.
- Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2018;39:363-70.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
- Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102-10.
- Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:709-17.
- Persson F, Nyström T, Jorgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes patients (CVD-REAL Nordic) when compared to DPP-4 inhibitor: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:344-51.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Franden K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Scheen AJ, Wallemacq G, 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.
- Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- 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.
- 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.
- 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.
- Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection. Class effect or not? *Diabetes Metab* 2018;44:193-6.
- 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.
- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S73-85.
- Darmon P, Baudouin B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies métaboliques* 2017;11:577-93.
- Gurgel HE, White KMC, Adam-Marx C. SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:239-49.
- Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, et al. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:293-302.
- d'Emden M, Amerena J, Deed G, et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:23-31.
- Suissa S. Mortality reduction in EMPA-REG OUTCOME trial: beyond the antidiabetes effect. *Diabetes Care* 2018;41:219-23.
- Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43(Suppl. 1):2S13-2S19.
- Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1390-400.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-200.
- Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-72.
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;137:119-29.
- Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diabetes Rep* 2016; 16:92.
- Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14:1879-904.
- Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018; 122:1439-59.
- Scheen AJ. Does lower-limb amputation concern all SGLT-2 inhibitors? *Nature Rev Endocrinol* 2018;14:326-8.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;19:524-36.
- Arenal-Lorido 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.
- Khat DZ, Husain M. Molecular mechanisms underlying cardiovascular benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep* 2018;18:845.
- 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, multicenter, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-1016.
- 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, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370-38.