

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

INHIBITEUR DES SGLT2 OU AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 AVEC MALADIE CARDIOVASCULAIRE ?

SCHEEN AJ (1), PAQUOT N (2)

RÉSUMÉ : Deux classes d'antidiabétiques ont montré, récemment, une protection cardiovasculaire et rénale chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. L'empagliflozine, un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), et le liraglutide, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1), ont reçu récemment, comme indication, une réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité après les résultats positifs des essais EMPA-REG OUTCOME et LEADER, respectivement. Les mécanismes de protection diffèrent, sans doute, selon la classe pharmacologique et sont peut-être complémentaires. La question qui peut se poser en pratique clinique est de savoir quel médicament choisir entre ces deux options chez le patient diabétique de type 2 avec maladie cardiovasculaire, avant d'envisager éventuellement une combinaison. Le but de cette vignette clinique est de discuter du meilleur choix thérapeutique en fonction du profil individuel du patient et des spécificités de chaque molécule.

MOTS-CLÉS : Agoniste des récepteurs du GLP-1 - Diabète de type 2 - Empagliflozine - Inhibiteur des SGLT2 - Insuffisance cardiaque - Insuffisance rénale - Liraglutide

SGLT2 INHIBITOR OR GLP-1 RECEPTOR AGONIST IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASE ?

SUMMARY : Two classes of antidiabetic agents have shown a cardiovascular and renal protection in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitor, and liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, were granted a reduction of major cardiovascular events and mortality after the positive results of EMPA-REG OUTCOME and LEADER outcome trials, respectively. Protection mechanisms most probably differ between the two pharmacological classes and are perhaps complementary. The question that may arise in clinical practice is to know which drug should be selected between these two options in a patient with type 2 and established cardiovascular disease, before considering a potential combination. The aim of this article is to discuss about the best therapeutic choice according to the patient individual profile and the specificities of each molecule.

KEYWORDS : Empagliflozin - Heart failure - GLP-1 receptor agonist - Liraglutide - SGLT2 inhibitor - Renal impairment - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie à haut risque cardiovasculaire (CV) en raison de la ségrégation de plusieurs facteurs de risque. Environ deux tiers des patients DT2 vont décéder d'une maladie CV et la moitié d'une maladie coronaire si bien que la prévention CV est devenue un objectif clinique majeur dans cette population (1). Il est possible de réduire considérablement le risque d'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans la population DT2 par une approche globale multi-risques, ciblant non seulement l'hyperglycémie, mais aussi l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'agrégation plaquettaire (1).

En ce qui concerne les médicaments anti-hyperglycémiques, les effets sur le pronostic CV étaient, jusqu'il y a peu, relativement mitigés (2). Seule la metformine, dans un sous-groupe limité de patients DT2 obèses de l'étude «United Kingdom Prospective Diabetes Study», et la pioglitazone, en prévention secondaire dans l'étude PROactive, avaient montré une certaine protection, mais ces deux études ont été critiquées pour différentes raisons (2). Néanmoins, la metformine est devenue le premier choix médicamenteux chez tous les patients DT2 tandis que la pioglitazone est restée peu utilisée en raison d'un profil de tolérance et sécurité imparfait (3).

Au cours des deux dernières années, deux grandes études prospectives chez des patients DT2 à haut risque CV (la majorité en prévention secondaire) ont montré une réduction significative des événements CV majeurs et de la mortalité (4, 5) : EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) au niveau rénal (6, 7), et LEADER avec le liraglutide, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) (8). Par ailleurs, les résultats favorables obtenus dans ces deux études ont été confortés, dans des travaux plus

(1) Professeur ordinaire honoraire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

Tableau I. Etudes cardiovasculaires publiées ou en cours avec les inhibiteurs des SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1

Molécules	Nom commercial	Firme	Etudes cardiovasculaires
Inhibiteurs des SGLT2			
Empagliflozine	Jardiance®	Boehringer Ingelheim	EMPA-REG OUTCOME
Canagliflozine	Invokana®	Janssen	CANVAS
Dapagliflozine	Forxiga®	AstraZeneca	DECLARE-TIMI (*) CVD-REAL (**)
Ertugliflozine	Steglatro® Non encore commercialisé	Pfizer-MSD	VERTIS-CV
Agonistes des récepteurs du GLP-1			
Liraglutide	Victoza®	NovoNordisk	LEADER
Lixisépatide	Lyxumia®	Sanofi	ELIXA
Exénatide ER	Bydureon®	AstraZeneca	EXSCEL
Sémaglutide	Ozempic® Non encore commercialisé	NovoNordisk	SUSTAIN 6
Dulaglutide	Trulicity®	Eli Lilly	REWIND (*)
Albiglutide	Eperzan®	GSK	HARMONY (*)
(*) Essai toujours en cours (**) Registre américain et européen (étude observationnelle)			

récents, avec d'autres médicaments appartenant à ces deux classes thérapeutiques : pour les iSGLT2, dans l'essai clinique CANVAS avec la canagliflozine et dans l'étude observationnelle CVD-REAL avec la dapagliflozine et pour les AR GLP-1, avec l'exénatide à libération prolongée dans l'essai EXSCEL et le sémaglutide dans l'essai SUSTAIN 6 (le lixisénatide dans l'essai ELIXA s'est révélé neutre chez des patients DT2 dans les suites d'un accident coronarien aigu) (9) (Tableau I). La Food and Drug Administration, l'Agence Européenne du Médicament et l'American Diabetes Association ont accordé une place privilégiée à l'empagliflozine et au liraglutide pour la prévention CV chez le patient DT2 (10).

Cette vignette clinique a pour but de discuter les arguments en faveur du choix d'un iSGLT2 (empagliflozine) ou d'un AR GLP-1 (liraglutide) chez un patient DT2 avec maladie CV avérée. Ce choix doit s'orienter en fonction des caractéristiques individuelles du patient et du profil de

chaque agent pharmacologique (11). Une combinaison des deux médicaments pourrait aussi être envisagée pour optimiser encore davantage la protection CV, mais cette bithérapie n'est pas remboursée actuellement en Belgique (12).

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur Y, 62 ans, présente un DT2 connu depuis environ 5 ans. Il a d'abord été traité par un renforcement des mesures hygiéno-diététiques et par metformine à doses progressivement croissantes jusqu'à 2 x 850 mg/jour. Ensuite, il a bénéficié de l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant, le gliclazide à libération modifiée à raison de 2 x 60 mg en une prise matinale. Il a présenté un infarctus antérieur STEMI il y a 1 ans avec, comme séquelle, une dysfonction ventriculaire gauche mais à fraction d'éjection encore relativement préservée. Sous la bithérapie orale, le diabète reste imparfaitement équilibré avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 8,2 % (ou 66 mmol/mol). Le patient a une obésité abdominale (indice de masse corporelle 31,5 kg/m², périmètre abdominal 105 cm) et une pression artérielle limite supérieure (143/74 mm Hg). La fonction rénale n'est que peu altérée avec un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule CKD-EPI à 68 ml/min/1,73 m², mais il existe une microalbuminurie mesurée à 100 mg/g créatinine. Le patient reçoit déjà l'ensemble des médicaments à visée protectrice CV et rénale, dont une statine, de l'acide acétylsalicylique, un bloqueur du système rénine-angiotensine et un bêta-bloquant. Outre l'objectif d'améliorer le contrôle glycémique, il convient de protéger ce patient avec une maladie coronarienne connue d'une éventuelle récurrence d'un syndrome coronarien aigu, d'une évolution possible vers l'insuffisance cardiaque ou encore d'un décès prématuré. Au vu des derniers résultats des essais EMPA-REG OUTCOME et LEADER, le diabétologue consulté hésite entre deux choix médicamenteux, l'ajout de l'empagliflozine ou l'administration de liraglutide.

QUESTIONS POSÉES

1. Argumentez la raison de prescrire un iSGLT2 (empagliflozine) chez ce patient ?
2. Argumentez la raison de prescrire un AR GLP-1 (liraglutide) chez ce patient ?
3. Discutez les arguments en faveur de l'une ou l'autre de ces deux approches pharmacologiques.

4. *Quel pourrait être l'intérêt de combiner les deux approches pharmacologiques ?*

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

1. Argumentez la raison de prescrire un iSGLT2 (empagliflozine) chez ce patient ?

L'empagliflozine, que ce soit à la dose de 10 ou 25 mg par jour, a montré sa capacité à réduire significativement les événements CV majeurs (critère primaire d'évaluation), la mortalité CV et la mortalité totale dans l'étude EMPA-REG OUTCOME chez des patients DT2 avec une maladie CV établie (prévention secondaire) (Tableau II) (6, 7). Par contre, il n'y avait pas de réduction significative des infarctus du myocarde et une légère augmentation, non significative cependant, des AVC ischémiques a été rapportée. Fait important, une nette réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) a été observée dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo (Tableau II) (7, 13). Certains considèrent que ce bénéfice sur l'IC, sans doute expliqué par l'action diurétique (14, 15), représente l'effet principal des iSGLT2, position confortée par la Société Européenne de Cardiologie (16). La présence d'une IC, ou d'un risque élevé de développer cette complication, représente donc un argument important en faveur de la prescription de l'empagliflozine.

Les iSGLT2 sont actuellement contre-indiqués si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Même si certains patients inclus dans EMPA-REG OUTCOME avaient un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² et avaient bénéficié de la même protection CV et d'un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale (17), le traitement par empagliflozine doit être interrompu si le DFG tombe en dessous de 45 ml/min/1,73 m² (18). Par contre, chez les patients avec insuffisance rénale légère et présence d'une microalbuminurie, un effet protecteur rénal a été mis en évidence (4, 17).

Le patient décrit dans la vignette présente plusieurs caractéristiques qui en font un bon candidat pour la prescription d'un iSGLT2 comme l'empagliflozine : il est imparfaitement équilibré avec un traitement par metformine plus sulfamide (3), il a présenté un infarctus du myocarde STEMI étendu, avec un risque de développer

une IC, et sa fonction rénale n'est que faiblement altérée (DFG de 68 ml/min/1,73 m²), avec présence d'une microalbuminurie. Par ailleurs, le risque d'infection génitale sous iSGLT2 est très faible dans le sexe masculin (19).

2. Argumentez la raison de prescrire un AR GLP-1 (liraglutide) chez ce patient ?

Le liraglutide, titré jusqu'à la dose de 1,8 mg par jour, a significativement réduit la survenue des événements CV majeurs (critère primaire d'évaluation), de la mortalité CV et de la mortalité totale chez les patients DT2 à haut risque CV de l'étude LEADER (Tableau II) (8). Le liraglutide a également réduit, de façon significative, le risque d'infarctus du myocarde, avec une tendance à la diminution des AVC ischémiques (Tableau II). Contrairement à EMPA-REG OUTCOME, dans LEADER, les trois éléments du critère CV composite primaire sont influencés de manière remarquablement concordante (Tableau II). Par ailleurs, le liraglutide est associé à une légère diminution, non significative, des hospitalisations pour IC dans LEADER. Il est à noter, cependant, qu'un risque possiblement accru chez des patients DT2 avec une IC avérée et traités par liraglutide a été rapporté dans deux autres essais d'amplitude limitée (20). Dès lors, à ce stade, la prudence vis-à-vis de la prescription d'un AR GLP-1 s'impose dans ces circonstances (10, 20). Enfin, une diminution significative des événements rénaux a été observée dans LEADER, du même ordre de grandeur que dans EMPA-REG OUTCOME, avec la réserve que la définition des événements n'était pas exactement la même dans les deux essais (17, 21) (Tableau II). Bien qu'il existe des différences manifestes entre les divers AR GLP-1 (22), une méta-analyse des grands essais cliniques publiés récemment avec les molécules de cette classe pharmacologique a globalement confirmé les effets CV positifs des AR GLP-1 (23).

Le patient décrit dans la vignette présente donc plusieurs caractéristiques qui pourraient en faire un candidat potentiel pour la prescription d'un AR GLP-1 comme le liraglutide. Il est imparfaitement équilibré avec un traitement par metformine plus gliclazide (3). Le patient a présenté un infarctus du myocarde STEMI étendu, avec un risque élevé de récurrence, mais il ne présente pas d'IC clinique objectivée. Enfin, sa fonction rénale est légèrement altérée avec présence d'une microalbuminurie, faisant craindre une dégradation ultérieure progressive.

Tableau II. Résumé des résultats dans deux essais contrôlés ayant démontré une protection cardiovasculaire (et rénale) chez le patient diabétique de type 2 à haut risque

ETUDES	EMPA-REG OUTCOME (6)	LEADER (8)
INHIBITEUR SGLT2	EMPAGLIFLOZINE 10 OU 25 MG	LIRAGLUTIDE 1,2 -1,8 MG
Patients (n) actif/placebo	4.687 / 2.333	4.668/4.672
Patients avec antécédents CV (%)	99	81
Suivi (années)	3,1	3,8
Critère CV composite primaire (*)	0,86 (0,74–0,99) P < 0,001	0,87 (0,78–0,97) P=0,01
Infarctus du myocarde	0,87 (0,70–1,09) P = 0,23	0,86 (0,73–1,00) P=0,046
AVC ischémique	1,18 (0,89–1,56) P = 0,26	0,86 (0,71–1,06) P=0,16
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,65 (0,50–0,85) P = 0,002	0,87 (0,73–1,05) P=0,14
Mortalité CV	0,62 (0,49–0,77) P < 0,001	0,78 (0,66–0,93) P=0,007
Mortalité globale	0,68 (0,57–0,82) P < 0,001	0,85 (0,74–0,97) P=0,02
Événements rénaux composites	0,61 (0,53–0,70) P<0,001	0,78 (0,67–0,92) P=0,003
Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P). AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. (*) Mortalité CV, infarctus non mortel, AVC non mortel.		

3. Discutez les arguments en faveur de l'une ou l'autre de ces deux approches pharmacologiques

Tant l'empagliflozine que le liraglutide améliorent le pronostic CV chez le patient DT2 à haut risque, avec une diminution sensiblement comparable du critère composite CV primaire dans EMPA-REG OUTCOME et dans LEADER (Tableau II). Dès lors, la question se pose de savoir quels pourraient être les critères de choix entre ces deux approches (Tableau III) (11). Il ne semble pas y avoir de différences majeures en termes de réduction de la mortalité CV et globale entre l'empagliflozine et le liraglutide dans les deux essais considérés. Les patients de LEADER, englobant 80 % en prévention secondaire mais aussi 20 % en prévention primaire, représentent une population plus large que

Tableau III. Résumé des éléments de décision quant au choix de l'empagliflozine ou du liraglutide chez un patient diabétique de type 2 avec maladie cardiovasculaire

	EMPAGLIFLOZINE	LIRAGLUTIDE
Patient en prévention secondaire	Oui	Oui
Patient en prévention primaire à haut risque	Pas testé dans EMPA-REG OUTCOME	Testé dans un petit sous-groupe (20% des patients) dans LEADER
Patient avec ou à risque d'insuffisance cardiaque	Oui (indication préférentielle)	Non (prudence)
Patients avec insuffisance rénale de grade III-IV	Non	Oui
Administration quotidienne	Prise orale	Injection sous-cutanée
Coût journalier	Moins élevé	Plus élevé

ceux d'EMPA-REG OUTCOME qui a recruté uniquement des patients avec une maladie CV avérée (prévention secondaire exclusivement). Ainsi, dans un grand registre américain, il est apparu que les patients DT2 dans la vraie vie correspondaient pour 48 % à ceux de LEADER et pour 26 % seulement à ceux d'EMPA-REG OUTCOME (24).

La plus grande différence entre EMPA-REG OUTCOME et LEADER concerne la réduction des hospitalisations pour IC, très importante et significative avec l'empagliflozine (6, 13), modérée et non significative avec le liraglutide (8). La réduction des hospitalisations pour IC a été confirmée avec la canagliflozine dans CANVAS et avec la dapagliflozine dans CVD-REAL (9). Elle correspond donc manifestement à un effet de classe. Par contre, les effets des AR GLP-1 sur ce paramètre semblent marginaux et discutables (20). Dès lors, un iSGLT2, l'empagliflozine en particulier, paraît la plus indiquée en cas d'IC ou de risque important de développer une IC. En 2016, la Société Européenne de Cardiologie a publié des recommandations pour le traitement de l'IC selon lesquelles l'empagliflozine devrait être considérée chez les patients DT2 pour prévenir ou retarder la survenue d'une IC et accroître l'espérance de vie (classe de recommandation IIa, niveau de preuve B) (16).

Tant l'empagliflozine (17) que le liraglutide (21) améliorent le pronostic rénal en diminuant de façon significative les événements susceptibles de conduire à une insuffisance rénale terminale.

De ce point de vue, il n'est donc pas aisé de différencier les deux médicaments. Cependant, l'explication du mécanisme sous-jacent paraît plus évidente pour l'empagliflozine que pour le liraglutide, avec le rôle, sans doute majeur, de la restauration du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire avec l'iSGLT2 (15). Par ailleurs, il existe une différence majeure entre les deux médicaments dans les indications et contre-indications en cas d'insuffisance rénale. Compte tenu de leur mécanisme d'action, les iSGLT2 ont un effet anti-hyperglycémiant moindre chez les patients DT2 avec diminution de la fonction rénale. Dès lors, un traitement par empagliflozine ne peut être instauré si le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² et doit être interrompu si cette valeur descend en dessous de 45 ml/min/1,73 m² (18). Par contre, alors que les AR GLP-1 avaient été mal évalués dans ces populations jusqu'il y a peu et avaient donc également fait l'objet de restrictions d'utilisation (25), des études récentes ont montré l'efficacité et la sécurité d'emploi du liraglutide en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (26). Dès lors, le liraglutide peut être utilisé à un stade plus avancé d'insuffisance rénale que l'empagliflozine.

Il convient, également, de prendre en compte les critères de remboursement des deux médicaments. Dans le cas présent d'un patient sous metformine plus sulfamide, les deux options peuvent être envisagées avec un remboursement. Par contre, si le patient avait été traité par metformine en monothérapie ou encore s'il avait déjà bénéficié d'une insuline basale (avec ou sans metformine), l'ajout de l'empagliflozine pouvait être proposée, mais pas l'ajout du liraglutide dans les conditions actuelles de remboursement en Belgique. Enfin, le choix peut éventuellement être influencé par la facilité d'administration (orale *versus* sous-cutanée) et le coût journalier du traitement (Tableau III).

4. Quel pourrait être l'intérêt de combiner les deux approches pharmacologiques ?

D'une façon générale, le rationnel pour combiner deux médicaments est, soit d'augmenter l'efficacité, but le plus habituel, soit, plus rarement, d'améliorer la tolérance, par exemple en permettant une diminution de la posologie de chacun des deux composants. Dans le cas particulier d'une éventuelle combinaison d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1, en ajout à un traitement de base par metformine (sans ou avec sulfamide), l'objectif serait clairement d'augmenter la protection CV, et peut-être rénale, chez des

patients DT2 à très haut risque (12, 27). Sur le plan de la tolérance, une réduction des infections génitales observées avec les gliflozines a été rapportée lorsqu'on associe une gliptine (28) et on pourrait, éventuellement, attendre le même effet avec l'ajout d'un AR GLP-1. Il n'est pas démontré, actuellement, que l'addition d'un AR GLP-1 pourrait réduire le risque accru d'acidocétose «euglycémique» rapporté avec les iSGLT2 (19). Enfin, les deux classes pharmacologiques entraînent une perte de poids, via des mécanismes fondamentalement différents, et l'augmentation des ingesta caloriques rapportée avec les iSGLT2 (pour compenser les fuites caloriques urinaires) pourrait être inhibée par l'AR GLP-1 dont on connaît les effets anorexigènes, avec, *in fine*, un amaigrissement plus prononcé (27).

Les mécanismes impliqués dans la protection CV (et rénale d'ailleurs) rapportée avec les iSGLT2 et les AR GLP-1 diffèrent, très vraisemblablement, selon la classe pharmacologique envisagée (11). Pour ce qui concerne l'empagliflozine, des explications métaboliques et hémodynamiques ont été avancées (Figure 1). La glucosurie réduit l'hyperglycémie, favorise une perte de poids et, via la réduction de la glucotoxicité, améliore indirectement la fonction de la cellule B et réduit l'insulinorésistance (29). Les iSGLT2 stimulent également la production de glucagon, lui-même augmentant les taux de bêta-hydroxybutyrate, un substrat énergétique bénéfique pour le myocarde et le rein. La précocité de divergences des courbes actuarielles comptabilisant les événements CV dans les groupes empagliflozine et placebo et la réduction remarquable des hospitalisations pour IC sous iSGLT2 a fait privilégier l'hypothèse diurétique et diurèse osmotique, même si celle-ci reste imparfaitement validée (30). La protection rénale semble, avant tout, s'expliquer par un effet intra-rénal, restaurant le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (15). Pour ce qui concerne le liraglutide, l'effet protecteur semble survenir plus lentement et pourrait s'expliquer par des effets pléiotropes de l'AR GLP-1 sur la fonction endothéliale et divers facteurs athéromateux (Figure 2) (31).

Dès lors, une association des deux approches pourrait s'avérer encore plus efficace en termes de protection CV et peut-être rénale (12, 27). Cette hypothèse reste cependant à démontrer, mais n'est, hélas, pas testée actuellement dans un essai clinique prospectif contrôlé (32). Une seule étude a été publiée, à ce jour, démontrant que l'association de la dapagliflozine (un iSGLT2) à l'exénatide à libération retardée (un AR GLP-1) est plus efficace sur le plan du

Figure 1. Mécanismes d'action multiples susceptibles d'expliquer la protection cardiovasculaire d'un inhibiteur des cotransporteurs Sodium-Glucose de Type 2 (iSGLT2), en l'occurrence l'empagliflozine (β -OH-B : bêta-hydroxybutrate)

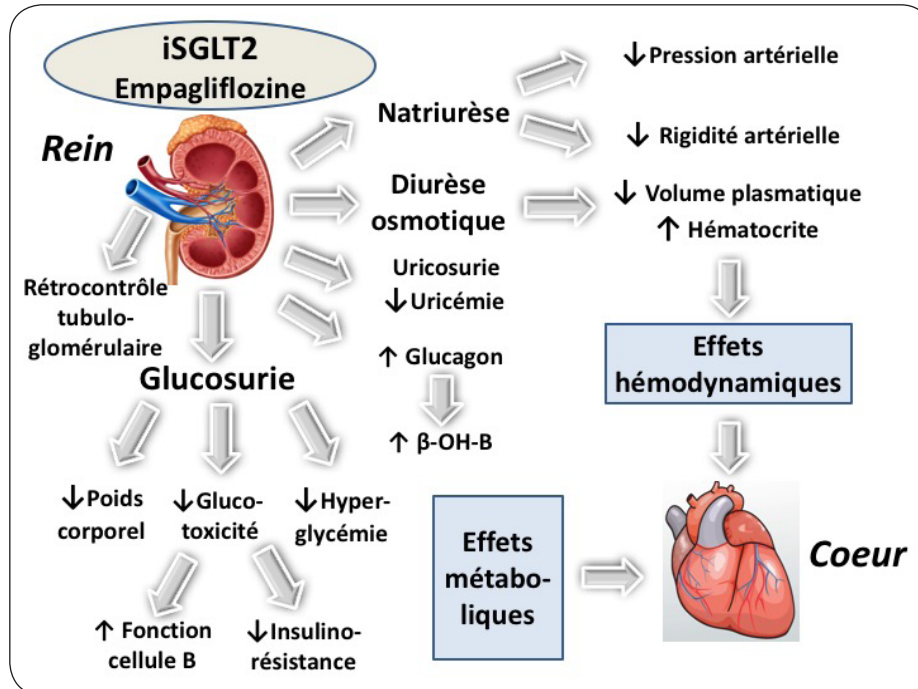
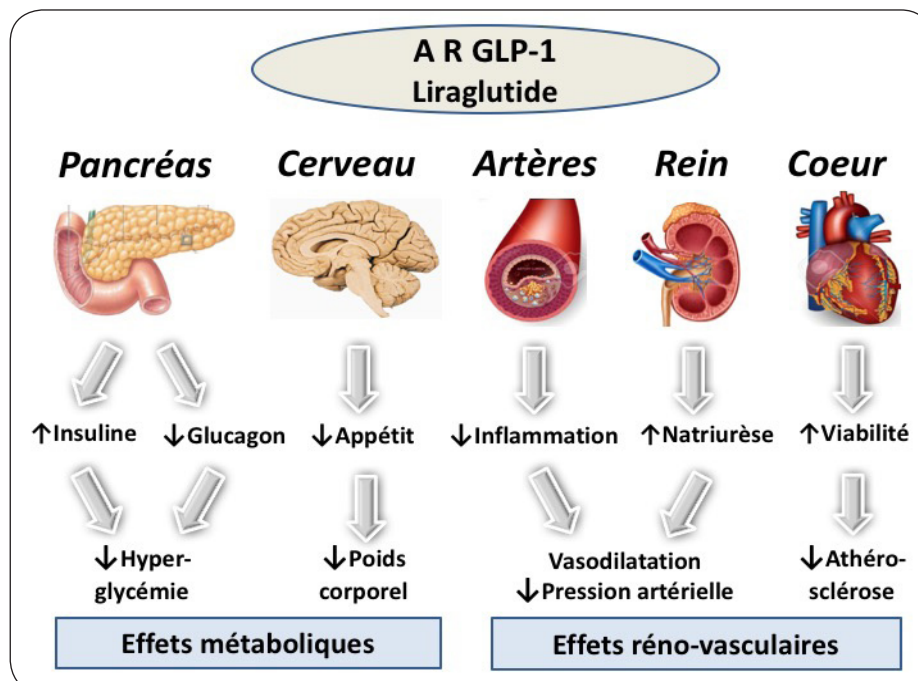


Figure 2. Mécanismes d'action multiples susceptibles d'expliquer la protection cardiovasculaire d'un Agoniste des Récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (AR GLP-1)



contrôle glycémique et de certains facteurs de risque (en particulier le poids corporel et la pression artérielle) que chaque approche séparée (33). Cependant, il faut noter que l'association d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 est plus onéreuse et n'est pas remboursée en Belgique actuellement.

CONCLUSION

Chez le patient DT2 à haut risque CV, le praticien peut choisir entre un iSGLT2 (l'empagliflozine après EMPA-REG OUTCOME) et un AR GLP-1 (le liraglutide après LEADER) pour améliorer le pronostic CV et rénal. Le choix doit s'effectuer en fonction du profil du patient. Si le patient présente une IC ou est à haut risque de développer cette complication, l'empagliflozine doit incontestablement être préférée. Par contre, s'il existe une insuffisance rénale de grade 3 ou 4, la préférence devra se porter sur le liraglutide. Il faut, cependant, aussi tenir compte des critères de remboursement des deux médicaments en vigueur en Belgique, plus larges actuellement pour l'empagliflozine que pour le liraglutide. De grands essais cliniques prospectifs à visée CV sont toujours en cours avec d'autres agents des deux classes pharmacologiques (Tableau 1). Leurs résultats, attendus dans les prochaines années, devraient permettre d'encore affiner la meilleure stratégie à proposer chez le patient DT2 à haut risque CV.

DUALITÉS D'INTÉRÊT

André Scheen a participé comme investigateur clinicien aux études EMPA-REG OUTCOME, LEADER et CANVAS-R.

BIBLIOGRAPHIE

- 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**, 585-592.
- Scheen AJ, Charbonnel B.— Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, 176-185
- Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
- Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, 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**, 376-381.
- Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain B, et al.— Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2 : d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse*, 2016, **12**, 1370-1375.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.— Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 2117-2128.
- Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.— Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 311-322.
- Scheen AJ.— Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP ... aux dernières études. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2017, **11**, 2S15-12S26.
- American Diabetes Association.— Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 2017, **40**, S1-S135.
- Scheen AJ.— Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes : comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, submitted.
- DeFronzo RA.— Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab*, 2017, **19**, 1353-1362.
- 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**, 1526-1534.
- McMurray J.— EMPA-REG - the «diuretic hypothesis». *J Diabetes Complications*, 2016, **30**, 3-4.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al.— Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes: cardiovascular and kidney effects. Potential mechanisms and clinical applications. *Circulation*, 2016, **134**, 752-772.
- 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**, 2129-2200.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.— Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 323-334.
- Scheen AJ, Paquot N.— Comment prescrire un médicament antidiabétique oral chez un patient diabétique de type 2 avec insuffisance rénale ? *Rev Med Liege*, 2017, **72**, 462-468.
- Scheen AJ.— SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep*, 2016, **16**, 92.

20. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab*, 2017, **43** Suppl 1, S13-S19.
21. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al.— Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 839-848.
22. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection. Class effect or not ? *Diabetes Metab*, 2017, in press.
23. 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*, 2017, Dec 5. pii: S2213-8587(17)30412-6. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30412-6. [Epub ahead of print].
24. Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, et al.— Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR(R) Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, **24**, 1637-1645.
25. Scheen AJ.— Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 1-21.
26. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al.— Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): a randomized clinical trial. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 222-230.
27. 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**, 686-697.
28. Fadini GP, Bonora BM, Sarangdhar M, et al.— DPP-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2017, Oct 20. doi: 10.1111/dom.13130. [Epub ahead of print].
29. Scheen AJ, Paquot N.— Metabolic effects of SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria : a review of clinical evidence. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, S4-S11.
30. Scheen AJ.— Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab*, 2016, **42**, 71-76.
31. Ussher JR, Drucker DJ.— Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*, 2014, **114**, 1788-1803.
32. Schernthaner G, Schernthaner-Reiter MH, Schernthaner GH.— EMPA-REG and other cardiovascular outcome trials of glucose-lowering agents: implications for future treatment strategies in type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 2016, **38**, 1288-1298.
33. Frias JP, Guja C, Hardy E, et al.— Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, **4**, 1004-1016.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be