

AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 ET DIABÈTE DE TYPE 2 :

SOUS-UTILISATION PARADOXALE CHEZ LES PATIENTS AVEC MALADIE CARDIOVASCULAIRE ATHÉROMATEUSE

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) réduisent le risque de complications cardiovasculaires (CV) chez les patients avec un diabète de type 2 (DT2) et une maladie cardiovasculaire athéromateuse (MCVA) dans des essais contrôlés *versus* placebo. Cet article compare l'utilisation des ARGLP-1 dans des études observationnelles rétrospectives en vie réelle chez des patients DT2 avec MCVA *versus* sans MCVA. Neuf cohortes provenant de 7 études ont été collectées dans la littérature internationale entre 2019 et 2022. Au total, les pourcentages de patients DT2 traités par un ARGLP-1 restent faibles (< 10 %) dans la plupart des études, même si une certaine progression a été notée ces dernières années. Curieusement, le recours à un ARGLP-1 chez des patients DT2 avec MCVA s'avère être légèrement inférieur chez les patients avec MCVA par rapport à ceux sans MCVA dans 7 cohortes sur 9 (odds ratio 0,80, intervalle de confiance à 95 % 0,79-0,81). Les raisons de cette sous-utilisation sont multiples. Comblant le fossé entre l'évidence clinique d'une cardioprotection procurée par les ARGLP-1 et leur sous-utilisation en pratique clinique chez les patients DT2 à haut ou très haut risque CV, en particulier ceux avec une MCVA avérée, doit être considéré comme un objectif par les professionnels de la santé, en particulier les cardiologues.

MOTS-CLÉS : Agoniste des récepteurs du GLP-1 - Diabète de type 2 - Maladie cardiovasculaire - Pratique clinique - Sous-utilisation - Vie réelle

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN TYPE 2 DIABETES : PARADOXICAL REAL-LIFE UNDERUSE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIO- VASCULAR DISEASE

SUMMARY : Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) reduce the risk of cardiovascular (CV) complications in patients with type 2 diabetes (T2DM) and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in placebo-controlled CV outcome trials. This article compares the proportion of T2DM patients treated with GLP-1RAs in retrospective observational studies that recruited T2DM patients with *versus* without established ASCVD. Nine cohorts from seven studies were collected in the international literature between 2019 and 2022. Overall, the percentages of patients treated with GLP-1RAs were low (< 10 %) in most studies. Surprisingly, the use of GLP-1RAs in patients with ASCVD was slightly lower in 7 out of 9 cohorts when compared to the use in patients without ASCVD (odds ratio 0.80, 95% CI 0.79-0.81). Despite a positive trend over the last decade, the real-world use of GLP-1RAs remains limited, especially in patients with established ASCVD. The reasons for this underuse are diverse. Bridging the gap between clinical evidence of cardioprotective effects of GLP-1RAs and their underuse in clinical practice in T2DM patients at high/very high CV risk, more particularly those with established ASCVD, should be considered as a key objective for health care providers, especially cardiologists.

KEYWORDS : GLP-1 receptor agonist - Type 2 diabetes - Cardiovascular disease - Clinical practice - Underuse - Real-life

INTRODUCTION

Les personnes vivant avec un diabète de type 2 (DT2) sont à haut risque de présenter une maladie cardiovasculaire athéromateuse (MCVA) (1). Deux classes de médicaments anti-hyperglycémifiants ont démontré une protection cardiovasculaire (CV) chez des patients avec DT2 : les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) (2), avec un bénéfice clairement démontré dans l'insuffisance cardiaque (3), et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) (4-6). La protection CV procurée par les ARGLP-1 dépend partiellement de la réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), mais d'autres mécanismes ont

été proposés, dont des effets vasculaires directs (7). Malgré la démonstration de cette protection CV dans des essais cliniques contrôlés *versus* placebo (8, 9) et les recommandations publiées par différentes sociétés scientifiques internationales (10-12), l'utilisation de ces deux classes pharmacologiques reste relativement limitée dans la pratique clinique. Nous avons déjà spécifiquement analysé ce phénomène pour ce qui concerne les iSGLT2 (13). La sous-utilisation concerne également les ARGLP-1 et ce, même chez les patients à haut ou très haut risque CV, y compris chez les patients avec MCVA démontrée (14, 15).

Cet article a pour but de comparer, dans des conditions de vraie vie correspondant à la pratique clinique, l'utilisation des ARGLP-1 chez les patients avec un DT2 qui ont une MCVA avérée et chez ceux indemnes de cette complication. En toute logique, au vu des données de la médecine factuelle, les ARGLP-1 devraient être davantage prescrits chez les patients DT2 avec MCVA en comparaison avec ceux sans MCVA.

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

MÉTHODES

La littérature a été scrutée pour détecter des études observationnelles en vie réelle qui ont comparé l'usage des ARGLP-1 chez des patients avec *versus* sans MCVA. La recherche s'est faite sur les bases de données PubMed, EMBASE et «Cochrane Database of Systematic Reviews» entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2023. Les bibliographies des revues systématiques, méta-analyses et études observationnelles ont également été parcourues pour identifier d'éventuelles études supplémentaires potentiellement intéressantes.

La plupart des études ont montré une tendance à l'augmentation de l'usage des ARGLP-1 au cours de la dernière décennie, que ce soit chez les personnes avec ou sans MCVA. Lorsque différents taux d'utilisation étaient mentionnés dans les publications en fonction des années évaluées, les résultats des années les plus récentes ont été pris en compte pour la présente analyse. Dans chaque étude, les paramètres suivants ont été relevés : le pays, l'année considérée pour l'évaluation, le nombre total de patients DT2 avec et sans MCVA et le pourcentage de patients traités par un ARGLP-1 dans chaque sous-groupe. Une méta-analyse comparant l'utilisation des ARGLP-1 chez les patients DT2 avec *versus* sans MCVA a été réalisée (16).

RÉSULTATS

La plupart des études ont montré une tendance à l'augmentation de l'usage des ARGLP-1 au cours de la dernière décennie. La proportion de patients DT2 traités par ARGLP-1 a progressé de 0,6-10,0 % en 2013-2017 jusqu'à 10,0-20,0 % en 2017-2020, de façon variable selon les pays considérés (17). Cependant, les augmentations n'ont pas été plus prononcées chez les patients DT2 avec MCVA par rapport à ceux sans MCVA (Tableau I).

Sept études observationnelles rétrospectives remplissant les objectifs de ce travail ont pu être collectées dans la littérature (18-24) (Tableau II). La plupart des études ont été réalisées aux Etats-Unis. Une étude américaine a inclus trois cohortes différentes en fonction de leurs systèmes d'assurance (20). Ainsi, au total, neuf cohortes ont été analysées dans l'évaluation finale. Les données ont été récoltées entre les périodes 2014-2015 (18) et 2017-2020 (24). Les échantillons sont très variables, allant de quelques centaines à plus de 500.000 patients.

Les pourcentages de patients avec MCVA qui étaient traités par un ARGLP-1 varient entre 0,98 et 9,4 % alors que les pourcentages correspondants chez les sujets sans MCVA varient entre 0,73 et 11,6 %. De façon étonnante, les pourcentages de patients traités par ARGLP-1 sont légèrement plus bas (et non plus hauts comme on aurait pu l'attendre) chez les patients avec MCVA par rapport à ceux sans MCVA dans 7 cohortes sur 9 (Tableau II). L'odds ratio (OR) d'utilisation d'un ARGLP-1 est significativement plus bas chez les patients avec MCVA que chez les patients sans MCVA (OR 0,80, intervalle de confiance à 95 % 0,79-0,81 (16). Il faut cependant noter une assez forte hétérogénéité entre les études et un impact particulièrement important des deux cohortes les plus larges (18, 22).

Une autre étude intéressante n'a pas pu être incluse dans la méta-analyse car elle avait comparé l'utilisation des ARGLP-1 chez des patients DT2 avec *versus* sans non seulement une MCVA, mais aussi une insuffisance cardiaque. Néanmoins, cette étude a également rapporté une moindre utilisation chez les patients avec maladie cardiaque en comparaison à ceux indemnes de ces complications (4,6 % *versus* 11,0 %) (25) (Tableau III). Dans une autre grande étude pharmaco-épidémiologique (LEGEND-T2DM), qui a regroupé 10 études américaines et 7 études non américaines qui ont utilisé des données électroniques et des bases de données administratives entre 2011 et 2021, l'utilisation des ARGLP-1 était également plus basse chez les patients avec MCVA que chez ceux sans MCVA (malheureusement, le nombre de patients dans chaque sous-groupe n'était pas mentionné dans la publication, ce qui n'a pas permis d'inclure les résultats dans la méta-analyse) (26) (Tableau III). Néanmoins, dans la «France Longitudinal Patient Database», issue d'un réseau incluant également des médecins généralistes informatisés, l'utilisation des ARGLP-1 entre 2012 et 2023 était plus élevée chez les patients avec MCVA plutôt que sans MCVA (13,4 % *versus* 10,7 %). Cependant, dans cette étude, si l'on considère l'augmentation annuelle de l'utilisation d'un ARGLP-1 (ajustée pour l'âge et le sexe), elle était plus basse chez les patients avec une MCVA établie (0,35 %; IC 95 % 0,06-0,64) que chez eux sans MCVA (1,07%, IC 95 % 0,28-1,86; P = 0,045 pour la différence inter-groupes) (cité dans Khera et coll. (26)). Dans une autre étude américaine chez des patients âgés avec DT2 avec une histoire d'infarctus du myocarde, qui pourraient bénéficier d'un ARGLP-1, ils ne sont pas plus souvent traités par cette classe pharmacologique potentiellement protectrice que les patients sans infarctus du myocarde

Tableau I. Progression comparable de l'utilisation des ARGLP-1 au cours de la dernière décennie chez les patients DT2 avec et sans MCVA

Référence	Pays	% patients traités par ARGLP-1	
		Première évaluation (année)	Dernière évaluation (année)
Patients avec DT2 sans MCVA			
Farmer et al 2021 (19)	UK	3,30 (2017)	4,90 (2020)
Shin et al 2021 (20)	US (Medicare)	0,55 (2015)	0,91 (2017)
	US (Clinformatics)	1,26 (2015)	3,02 (2019)
	US (Marketscan)	1,61 (2015)	3,28 (2018)
Eberly et al 2021 (22)	US	3,10 (2015)	10,30 (2019)
Patients avec DT2 avec MCVA			
Farmer et al 2021 (19)	UK	2,80 (2017)	4,30 (2020)
Shin et al 2021 (20)	US (Medicare)	0,61 (2015)	1,15 (2017)
	US (Clinformatics)	0,95 (2015)	3,09 (2019)
	US (Marketscan)	1,56 (2015)	3,11 (2018)
Eberly et al 2021 (22)	US	2,80 (2015)	9,40 (2019)

DT2 : diabète de type 2. MCVA : maladie cardiovasculaire athéromateuse.

(OR 0,96; IC 95 % 0,90-1,03). Encore plus surprenant, les patients DT2 avec maladie cérébro-vasculaire, chez lesquels les essais cliniques ont clairement démontré une protection contre les accidents vasculaires cérébro-vasculaires ischémiques (27), bénéficiaient moins souvent, de façon significative, d'un ARGLP-1 par rapport à ceux sans maladie cérébro-vasculaire (OR 0,92; IC 95% 0,87-0,98) (28). Enfin, dans une étude rétrospective américaine, les patients

DT2 avec antécédents d'infarctus du myocarde ou de maladie cérébro-vasculaire ont été traités moins fréquemment par un ARGLP-1 que par un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (glipatine, une classe qui n'a pas démontré de protection CV) en comparaison aux patients sans ces complications vasculaires (OR 0,83; IC 95 % 0,78-0,88 pour l'infarctus du myocarde et OR 0,77; IC 95 % 0,74-0,81 pour la maladie cérébro-vasculaire) (29).

Tableau II. Pourcentages de patients DT2 avec versus sans MCVA traités par des ARGLP-1 dans des études de vraie vie incluses dans la méta-analyse

Référence	Pays	Années	Patients avec MCVA		Patients sans MCVA	
			N total patients	% sous ARGLP-1	N total patients	% sous ARGLP-1
Weng et al 2019 (18)	US	2014-15	543.938	5,0	659.498	6,2
Farmer et al 2021 (19)	UK	2019-20	44.808	4,3	100.565	4,9
Shin et al 2021 (20)	US (Medicare)	2015-17	43.142	0,98	55.925	0,73
Shin et al 2021 (20)	US (Clinformatics)	2018-19	19.001	2,52	67.184	2,57
Shin et al 2021 (20)	US (MarketScan)	2018	5.482	3,11	38.896	3,28
Nargesi et al 2021 (21)	US	2017-18	265	1,6	191	0,7
Eberly et al 2021 (22)	US	2019	815.319	9,4	364.941	11,6
Mosenzon et al 2021 (23)	13 pays	2018-19	3.582	8,3	6.241	8,7
Limonte et al 2022 (24)	US	2017-20	316	3,5	1.059	4,7

MCVA : maladie cardiovasculaire athéromateuse

Tableau III. Pourcentages de patients DT2 avec versus sans MCVA traités par des ARGLP-1 dans des études de vraie vie non incluses dans la méta-analyse

Référence	Pays	Années	Patients avec MCVA		Patients sans MCVA	
			N total patients	% sous ARGLP-1	N total patients	% sous ARGLP-1
Hao et al 2022 (25)	Canada	2018-19	680 (*)	11,0	6.488 (**)	4,6
Khera et al 2023 (26)	US (cohorte 1)	2019-21	ND	15,7	ND	22,3
	US (cohorte 2)	2019-21	ND	21,0	ND	38,0
	US (cohorte 3)	2019-21	ND	28,0	ND	29,0
	France	2019-21	ND	13,4	ND	10,7

MCVA : maladie cardiovasculaire athéromateuse, ND : non disponible, * Patients avec MCVA ou insuffisance cardiaque, ** Patients sans MCVA ou insuffisance cardiaque.

DISCUSSION

Voici plus de 15 ans que médecins et patients peuvent bénéficier des ARGLP-1, développés au départ comme médicaments anti-hyperglycémiants (30) et qui, depuis, ont démontré une protection CV (4-6). La présente analyse montre, d’une façon générale, que l’utilisation clinique des ARGLP-1 reste faible pour le traitement du DT2 (< 10 %), malgré une progression sensible, quoique restant limitée, au cours de la dernière décennie, comme rapporté dans plusieurs études observationnelles rétrospectives (Tableau I). De façon plus surprenante, le recours aux ARGLP-1 est plus bas, et non plus haut comme on aurait pu s’y attendre, chez les patients DT2 avec MCVA en comparaison à ceux sans MCVA. Ces observations de vraie vie contrastent avec les données probantes plaidant pour l’efficacité des ARGLP-1 pour réduire la survenue et la progression des complications CV (4-6) et les recommandations des sociétés scientifiques internationales (10-12). Au contraire, des médications anti-hyperglycémiantes dépourvues d’un tel effet protecteur CV, comme les sulfamides hypoglycémiantes, les gliptines et l’insuline basale, continuent à être prescrits plus fréquemment chez ces patients à haut risque. Dans une cohorte de 435.000 patients avec un DT2 identifiés dans le “Swedish National Diabetes Register”, seulement 20 % des patients étaient traités par un ARGLP-1 parmi ceux qui auraient dû en bénéficier selon le rapport de consensus publié en 2019 conjointement par l’ADA («American Diabetes Association») et l’EASD («European Association for the Study of Diabetes») (31).

Les raisons de la faible pénétrance des ARGLP-1 pour le traitement du DT2 dans la pratique clinique sont multiples et ont été discutées en détail dans d’autres articles (15, 17). Citons, notamment, l’inertie clinique bien connue des prescripteurs (par manque de connaissance et/ou de temps), la réticence des patients (par crainte des injections), la survenue de manifestations indésirables digestives (surtout en début de traitement), la faible persistance au long cours (nombreux abandons prématurés), le prix relativement élevé (par exemple, en comparaison à celui des iSGLT2) et les barrières inhérentes au système de santé pour des raisons économiques (critères stricts de remboursement, à l’instauration et à la prolongation de ce traitement). Tous ces facteurs peuvent contribuer à une sous-utilisation relative des ARGLP-1 dans la vie réelle. Cependant, le fait que cette sous-utilisation soit encore plus marquée chez les patients DT2 avec MCVA est plus difficile à expliquer et, en fait, certainement contre-productif. Combler le fossé entre l’évidence clinique démontrée dans les essais contrôlés à visée CV (4-6) et la sous-utilisation des ARGLP-1 dans la pratique clinique représente, de toute évidence, un défi (14, 15). Seules des interventions coordonnées à plusieurs niveaux engageant les praticiens, les patients, les payeurs, les compagnies pharmaceutiques, les sociétés scientifiques et les systèmes de soins de santé devraient permettre de favoriser une meilleure adoption des ARGLP-1 en tant que médicaments protecteurs CV, tout spécialement chez les patients DT2 avec une MCVA établie (15, 32). En effet, si l’éducation reste un pilier fondamental pour augmenter l’adhésion aux recommandations thérapeutiques, il apparaît que cibler uniquement cette stratégie n’est pas suffisante pour induire un

changement de comportement soutenu de la part des cliniciens prescripteurs (32). Un essai clinique randomisé réalisé dans 43 cliniques cardiologiques américaines a démontré qu'une intervention coordonnée ciblant plusieurs facettes de la problématique permet d'augmenter significativement la prescription de trois groupes de médicaments ayant prouvé une protection CV chez des patients avec DT2 et MCVA, dont les ARGLP-1 et les iSGLT2 (gli-flozines) (33). Une autre étude américaine a montré que les patients avec un DT2 avaient deux fois plus de chance de voir un cardiologue plutôt qu'un endocrinologue et le ratio augmentait jusqu'à quatre fois s'ils présentaient une MCVA en plus de leur DT2 (34). Dès lors, les cardiologues occupent une position privilégiée pour favoriser le recours à un ARGLP-1 chez les patients DT2 à haut risque CV, en particulier ceux avec une MCVA établie (35-37).

Comme cela a été mis en exergue récemment (38), des disparités socio-économiques, non seulement dans les pays à faibles revenus mais aussi dans les pays plus nantis, existent quant à l'utilisation des ARGLP-1. Cette différence peut contribuer à accentuer les inégalités sociales en termes de pronostic de santé et à limiter une plus large utilisation de ces médicaments dans la pratique clinique et ce, même chez les patients DT2 avec MCVA. Aussi, il a été proposé de plaider pour réduire le prix des ARGLP-1 de façon à favoriser leur accessibilité aux patients les plus démunis (22) et aussi accroître sensiblement le rapport qualité-prix («value-for-money») dans une perspective socio-économique (38).

Il est paradoxal de constater que médecins et patients négligent les bénéfices CV potentiels des ARGLP-1 chez les patients DT2 avec MCVA alors qu'ils se précipitent sur ce type de traitement pour favoriser une simple perte de poids. Cet engouement pose d'ailleurs actuellement un problème d'approvisionnement de ces molécules, avec un risque de voir les patients avec DT2 et MCVA être privés des ARGLP-1 sensés les protéger (39, 40). Il conviendra d'être attentif à cette problématique lorsque sera disponible sur le marché le tirzépate, un co-agoniste (agoniste double des récepteurs GIP/GLP-1) plus puissant que les ARGLP-1 purs en termes d'amélioration du contrôle glycémique et de perte pondérale (41, 42). Le tirzépate est actuellement en investigation clinique dans un vaste essai cardiovasculaire, SURPASS-CVOT (comparant le tirzépate au dulaglutide), dont les résultats sont attendus avec intérêt (43).

CONCLUSION

Malgré une certaine progression dans la prescription des ARGLP-1 au cours des dernières années, leur utilisation reste relativement limitée dans les différents pays du monde, généralement en dessous de 10 % parmi les patients présentant un DT2. Les raisons sont probablement multiples, incluant la nécessité de recourir à une injection sous-cutanée (sauf pour le sémaglutide oral), la crainte de présenter des effets secondaires digestifs désagréables et, *last but not least*, le prix élevé. Cependant, et de façon paradoxale, l'utilisation des ARGLP-1 apparaît être plus faible chez les patients DT2 avec une histoire de MCVA en comparaison à ceux sans MCVA. Cette constatation est, en effet, surprenante puisque ces ARGLP-1 ont apporté la preuve d'une protection CV dans plusieurs essais cliniques contrôlés d'envergure, ce qui a amené les sociétés scientifiques, qu'elles soient diabétologiques ou cardiologiques, à les recommander chez les patients DT2 à haut risque CV, en particulier ceux ayant déjà une MCVA établie. Les raisons de ce paradoxe restent mal connues. Quoi qu'il en soit, des efforts doivent être réalisés, à tous les niveaux, pour que les patients DT2 à haut ou très haut risque CV puissent bénéficier de la prescription d'un ARGLP-1 en tant que médicament cardio-protecteur.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;**47**: S179-S218.
2. Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
3. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
4. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, 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 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:653-62.
5. Marx N, Husain M, Lehrke M, et al. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Circulation* 2022;**146**:1882-94.
6. Solini A, Trico D, Del Prato S. Incretins and cardiovascular disease: to the heart of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2023;**66**:1820-31.
7. Scheen AJ. Cardiovascular protection significantly depends on HBA1c improvement with GLP-1 RAs but not with SGLT2is in patients with type 2 diabetes : a narrative review. *Diabetes Metab* 2023;**50**:101508.

8. 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.
9. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol* 2023;**20**:463-74.
10. Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les anti-diabétiques 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.
11. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;**65**:1925-66.
12. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;**47**:S158-S78.
13. Scheen AJ. Real-life underuse of SGLT2 inhibitors for patients with type 2 diabetes at high cardiorenal risk. *Diabetes Epidemiol Manag* 2024;**13**:100184.
14. Scheen AJ. Underuse of glucose-lowering medications associated with cardiorenal protection in type 2 diabetes: from delayed initiation to untimely discontinuation. *Lancet Reg Health Eur* 2023;**29**:100627.
15. Scheen AJ. Bridging the gap in cardiovascular care in diabetic patients: are cardioprotective antihyperglycemic agents underutilized? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023;**16**:1053-62.
16. Scheen AJ. Paradoxical real-life underuse of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Epidemiol Manag* 2024;**14**:100197.
17. Scheen AJ. Underuse of GLP-1 receptor agonists in the management of type 2 diabetes despite a favourable benefit-safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2024; Submitted (invited review).
18. Weng W, Tian Y, Kong SX, et al. The prevalence of cardiovascular disease and antidiabetes treatment characteristics among a large type 2 diabetes population in the United States. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019;**2**:e00076.
19. Farmer RE, Beard I, Raza SI, et al. Prescribing in type 2 diabetes patients with and without cardiovascular disease history: a descriptive analysis in the UK CPRD. *Clin Ther* 2021;**43**:320-35.
20. Shin H, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Trends in first-line glucose-lowering drug use in adults with type 2 diabetes in light of emerging evidence for SGLT-2i and GLP-1RA. *Diabetes Care* 2021;**44**:1774-82.
21. Nargesi AA, Jeyashanmugaraja GP, Desai N, et al. Contemporary national patterns of eligibility and use of novel cardioprotective antihyperglycemic agents in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e021084.
22. Eberly LA, Yang L, Essien UR, et al. Racial, ethnic, and socioeconomic inequities in glucagon-like peptide-1 receptor agonist use among patients with diabetes in the US. *JAMA Health Forum* 2021;**2**:e214182.
23. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:154.
24. Limonte CP, Hall YN, Trikudanathan S, et al. Prevalence of SGLT2i and GLP1RA use among US adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2022;**36**:108204.
25. Hao R, Myroniuk T, McGuckin T, et al. Underuse of cardiorenal protective agents in high-risk diabetes patients in primary care: a cross-sectional study. *BMC Prim Care* 2022;**23**:124.
26. Khera R, Dhingra LS, Aminorroaya A, et al. Multinational patterns of second line antihyperglycaemic drug initiation across cardiovascular risk groups: federated pharmacoepidemiological evaluation in LEGEND-T2DM. *BMJ Med* 2023;**2**:e000651.
27. Scheen AJ. Do SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists modulate differently the risk of stroke ? Discordance between randomised controlled trials and observational studies. *Diabetes Metab* 2023;**49**:101474.
28. McCoy RG, Van Houten HK, Deng Y, et al. Comparison of diabetes medications used by adults with commercial insurance vs medicare advantage, 2016 to 2019. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e2035792.
29. McCoy RG, Van Houten HK, Karaca-Mandic P, et al. Second-line therapy for type 2 diabetes management: the treatment/benefit paradox of cardiovascular and kidney comorbidities. *Diabetes Care* 2021;**44**:2302-11.
30. 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.
31. Lim CE, Pasternak B, Eliasson B, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists according to the 2019 ESC guidelines and the 2019 ADA/EASD consensus report in a national population of patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2023;**30**:634-43.
32. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Aroda VR, et al. Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for cardiovascular and kidney disease risk reduction: call for action to the cardiology community. *Circulation* 2021;**144**:74-84.
33. Pagidipati NJ, Nelson AJ, Kaltenbach LA, et al. Coordinated care to optimize cardiovascular preventive therapies in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;**329**:1261-70.
34. Gunawan F, Nassif ME, Partridge C, et al. Relative frequency of cardiology vs. endocrinology visits by type 2 diabetes patients with cardiovascular disease in the USA: implications for implementing evidence-based use of glucose-lowering medications. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 2020;**9**:56-9.
35. Vaduganathan M, Patel RB, Singh A, et al. Prescription of glucagon-like peptide-1 receptor agonists by cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 2019;**73**:1596-8.
36. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, et al. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol* 2020;**5**:1182-90.
37. Marx N, Federici M, Schutt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;**44**:4043-140.
38. Karagiannis T, Bekiari E, Tsapas A. Socioeconomic aspects of incretin-based therapy. *Diabetologia* 2023;**66**:1859-68.
39. Whitley HP, Trujillo JM, Neumiller JJ. Special report: potential strategies for addressing GLP-1 and dual GLP-1/GIP receptor agonist shortages. *Clin Diabetes* 2024;**41**:467-73.
40. Goncette V, Radermecker R. Médicaments indisponibles : une fatalité ? *Rev Med Liege* 2024;**79**:23-8.
41. Neuville MF, Paquot N, Scheen AJ. Une nouvelle ère pour les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1. *Rev Med Liege* 2023;**78**:40-5.
42. Scheen AJ. Dual GIP/GLP-1 receptor agonists : new advance for treating type 2 diabetes. *Ann Endocrinol* 2023;**84**:316-21.
43. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024;**267**:1-11.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies
métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be