

Importance de l'évaluation du risque cardiovasculaire pour une préconisation personnalisée des nouveaux traitements anti-hyperglycémiant en prévention cardiovasculaire

Paul Valensi^{1,2}

Disponible sur internet le :
9 juin 2020

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Jean Verdier, unité d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, Bondy, France
2. Université Paris Nord, Sorbonne Paris Cité, CINFO, CRNH-IdF, Bondy, France

Correspondance :

Paul Valensi, Hôpital Jean Verdier, unité d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, avenue du 14 Juillet, 93140 Bondy, France.
paul.valensi@aphp.fr

■ Résumé

L'European Society of Cardiology (ESC), en collaboration avec l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), a publié en 2019 ses dernières recommandations sur « Diabète, prédiabète et maladie cardiovasculaire ». L'American Diabetes Association (ADA) et l'EASD, un peu pressées par ces recommandations, ont aussitôt actualisé leur position commune. L'approche ESC-EASD est centrée sur la stratification du risque cardiovasculaire (CV) dont dérivent, d'une part, des indications rationalisées d'explorations qui affinent l'évaluation de ce risque selon l'existence éventuelle d'atteintes d'organes cibles (AOC) et, d'autre part, la définition, chez les patients diabétiques de type 2, d'une stratégie thérapeutique individuelle incluant les nouveaux traitements anti-hyperglycémiant (NTAH), agonistes du récepteur du *glucagon-like* peptide-1 et inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), pour réduire le risque CV et rénal indépendamment du niveau d'HbA_{1c}. L'approche ADA-EASD se concentre strictement sur les indications des NTAH selon les AOC déjà identifiées. S'il existe un agrément sur la place des NTAH en cas de maladie CV établie, deux points principaux de divergence font l'objet d'un débat. L'ESC-EASD attribue une place plus large aux NTAH, en particulier aux iSGLT2 qui pourraient bénéficier aux patients en prévention primaire ayant seulement des facteurs de risque CV (risque élevé à très élevé), et invite à un positionnement des NTAH avant la metformine chez les patients à risque très élevé/élevé. Cet article justifie ces choix, ce qui implique de la part des diabétologues des changements de pratiques, un plus grand investissement et une compétence dans l'évaluation du risque CV et rénal, ainsi qu'une meilleure collaboration avec les autres spécialistes concernés.

■ Summary

The European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD), published in 2019 new guidelines for "Diabetes, prediabetes and cardiovascular disease". The American Diabetes Association (ADA) and the EASD, somewhat prompted by these guidelines, soon after updated their joint position. The ESC-EASD approach is based upon the cardiovascular (CV) risk stratification which leads to perform or not some additional investigations prone to refine the risk assessment according to the presence or absence of organ damage (OD), and to define, for patients with type 2 diabetes, an individualized therapeutic strategy including the new glucose-lowering drugs (NGLDs), glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i), to reduce CV and renal risk whatever the HbA_{1c} level. The ADA-EASD approach is strictly focused towards the NGLDs indications according to already known OD. While there is an agreement about the benefit of the NGLDs in the patients with established CV disease, two points are mostly debated. The ESC-EASD Task Force stands for larger indications for the NGLDs, particularly the SGLT2i which may be beneficial to patients in primary prevention with only some CV risk factors (high to very high risk), and opens the door to the NGLDs before metformin in the very high/high risk patients. This article provides the rationale for these positions, which implies from diabetologists changing current practice, a greater investment and competence in CV and renal risk assessment, and a reinforced collaboration with the other concerned specialists.

Les points essentiels

- Le risque cardiovasculaire doit être évalué chez tous les patients diabétiques en y intégrant les atteintes d'organes cibles.
- Les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) en collaboration avec l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2019 fournissent un outil adapté qui guide la réalisation éventuelle d'explorations complémentaires, aide à définir les objectifs thérapeutiques et la place éventuelle des nouveaux traitements anti-hyperglycémiant.
- Le niveau de risque cardiovasculaire (RCV) introduit un nouveau paradigme thérapeutique dans le diabète de type 2.
- Lorsque ce risque est très élevé, tout particulièrement s'il existe des atteintes cardiovasculaires même asymptomatiques, la place des nouveaux traitements anti-hyperglycémiant est indiscutable, indépendamment du taux d'HbA_{1c}, et devrait alors se situer en première intention si le diabète vient d'être découvert ou redécouvert.
- Un agoniste du récepteur du GLP1 (GLP1-RA) ayant démontré son bénéfice a une place privilégiée en présence d'une maladie athérosclérotique clinique ou asymptomatique, pour réduire l'incidence d'évènements ischémiques.
- Un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) a une place privilégiée pour prévenir l'insuffisance cardiaque ou son aggravation, et pour retarder le déclin de la fonction rénale.
- Un traitement par un iSGLT2 peut être envisagé dès le grade du RCV élevé.

Introduction

Les dernières recommandations européennes sur « Diabète, prédiabète et maladie cardiovasculaire » publiées fin 2019 [1] font suite aux précédentes qui dataient de 2013. Nous commencerons par préciser quelques éléments de contexte. Comme les précédentes, ces recommandations ont été élaborées par un groupe de travail (*Task Force*) de cardiologues et de diabétologues réunis sous l'égide de l'European Society of Cardiology (ESC), en collaboration avec l'European Association for the Study of Diabetes (EASD). Cette actualisation était indispensable dans la mesure où les connaissances ont considérablement progressé, largement enrichies notamment par des études épidémiologiques, et surtout les grands essais cardiovasculaires (Cardiovascular Outcome Trials [CVOTs]) menés avec les nouveaux traitements anti-hyperglycémiant (NTAH).

Les CVOTs, dont l'objectif principal était de démontrer la sécurité — et éventuellement le bénéfice cardiovasculaire (CV) — de ces traitements, nous éclairent sur le risque cardiovasculaire (RCV) des patients ayant un diabète de type 2 (DT2) traités selon les standards modernes. L'analyse et l'interprétation de leurs résultats sont débattues annuellement lors d'un congrès annuel organisé par le Groupe de travail de l'EASD « Diabetes and Cardiovascular Disease » [2]. Les critères CV de jugement ont évolué à la suite, notamment, de l'étude SAVOR-TIMI 53 (menée avec la saxagliptine). Il s'agit, de façon classique, d'évènements ischémiques majeurs liés à l'athérosclérose, habituellement rassemblés dans le critère principal des CVOTs, un critère composite en 3 points (*Major adverse cardiovascular events* [MACE]-3 : décès d'origine CV, infarctus du myocarde ou accident vasculaire

Glossaire

CANVAS	Canagliflozin cardiovascular assessment study
DAPA-CKD	Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in chronic kidney disease
DAPA-HF	Dapagliflozin and prevention of adverse-outcomes in heart failure
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58
ELIXA	Evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin cardiovascular outcome events in type 2 diabetes mellitus patients
EXCEL	Exenatide study of cardiovascular event lowering trial
HARMONY OUTCOMES	Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (HARMONY program)
LEADER	Liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results
PIONEER 6	Trial investigating the cardiovascular safety of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes (PIONEER program)
REWIND	Researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus – Thrombolysis in myocardial infarction 53
SUSTAIN-6	Trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes (programme SUSTAIN: semaglutide unabated sustainability in treatment of type 2 diabetes)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

cérébral non fatal), mais aussi de l'insuffisance cardiaque (IC), en considérant les hospitalisations pour IC comme critère secondaire.

Le RCV des patients diabétiques sans antécédent CV est difficile à évaluer. Les recommandations ESC/EASD 2019 [1] proposent une nouvelle stratification du risque dont l'utilité est multiple, notamment d'aider à mieux définir la place des NTAH, agonistes du récepteur du *glucose-like peptide-1* (GLP1-RAS) et inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2 ou gliflozines). Le choix des traitements dérivé du risque ainsi stratifié prend en compte les résultats éblouissants obtenus avec certains NTAH, incluant une réduction de la mortalité CV, mais suscite un certain inconfort, car adhérer à cette nouvelle stratégie implique des modifications de nos pratiques. C'est bien volontiers que je me livre à cette controverse avec mon ami, le Pr André Scheen (Liège, Belgique) [3], dans le but d'éclairer des positions qu'il était difficile de développer davantage dans un texte de longueur contrainte (qui traitait les multiples aspects de la maladie CV dans le diabète et le prédiabète), et de justifier les choix de la Task Force ESC/EASD dont j'ai eu l'honneur et le plaisir de faire partie pour la seconde fois.

Stratification du risque cardiovasculaire et éligibilité des patients aux nouveaux traitements anti-hyperglycémiques

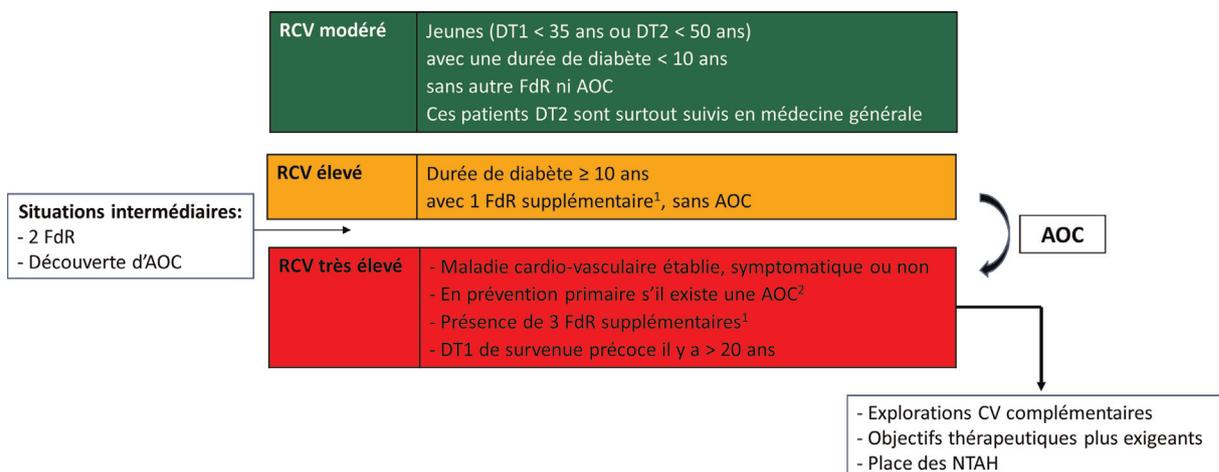
Les situations cliniques conduisant à recommander les NTAH résultent de la lecture précise des critères d'inclusion des patients dans ces études et de l'interprétation des résultats observés dans la population totale et dans les sous-groupes. Si le consensus existe sur l'intérêt de ces nouveaux traitements chez les patients ayant une maladie CV établie, encore que celle-ci nécessite certaines clarifications, le débat réside surtout dans la situation dite de prévention CV primaire.

Populations de patients diabétiques inclus dans les CVOTs

Pour des raisons de puissance, ces grandes études ont inclus des populations de patients DT2 à RCV considéré comme élevé ou très élevé, ce dont témoignaient des antécédents CV (cohorte clairement de prévention secondaire) ou des indicateurs d'atteintes CV ou encore la présence de facteurs de risque (FdR) (« cohorte FdR »). Leurs résultats principaux portent sur la population totale recrutée, mais les analyses en sous-groupes, pour beaucoup prévues dans le protocole de l'étude, apportent des informations potentiellement importantes pour leur transposition clinique selon le profil du patient. Dans le bras placebo de ces études, comme attendu, le taux d'incidence des événements CV est moindre dans la « cohorte FdR », en situation de prévention primaire, que dans la cohorte avec antécédents CV, mais en fait hétérogène. En effet, la présence d'altérations CV détectées par des explorations non invasives chez des patients asymptomatiques sans antécédent CV majeure le RCV. Or, ces altérations sont intégrées de façon différente selon les études, dans l'une ou l'autre cohorte, ce qui complexifie la lecture et l'interprétation comparatives de ces études.

Besoin d'une échelle d'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques

Le RCV des patients diabétiques a nettement baissé ces dernières années grâce au meilleur contrôle des FdR s'appuyant sur une approche multifactorielle largement préconisée à la suite de l'étude pionnière danoise Steno-2. Le risque résiduel demeure toutefois plus fort que chez les non-diabétiques. Déterminer le niveau de RCV d'un patient doit servir à guider notre démarche sur une base individuelle à l'ère d'une médecine de précision. Or, en prévention CV primaire, cette stratification du risque est difficile chez les patients diabétiques, car plusieurs facteurs, certains communs aux non-diabétiques et d'autres spécifiques au diabète, doivent être pris en compte. Les échelles de risque pour la population générale ne fonctionnent pas chez les patients diabétiques, et les différentes échelles de risque développées spécifiquement pour ces patients se révèlent inadaptes lorsqu'elles sont testées dans de nouvelles populations [4]. Dans les recommandations ESC/EASD 2019 [1], nous avons l'objectif ambitieux de concevoir un outil d'évaluation du RCV



¹ Parmi âge, hypertension, dyslipidémie, tabac, obésité, microalbuminurie
² Protéinurie, altération de la fonction rénale avec DFG estimé < 30 ml/min/1,73 m², hypertrophie ventriculaire gauche ou rétinopathie
 FdR: facteur de risque. AOC: atteinte d'organes cibles. NTAH: nouveaux traitements anti-hyperglycémiants

FIGURE 1
Trois catégories de risque cardiovasculaire (RCV) chez les patients diabétiques et incidence sur la prise en charge (d'après [1]).

convivial, rapide, utilisable par le plus grand nombre de médecins et devant servir de fil directeur des attitudes qui en sont dérivées. Ainsi, cet outil auquel j'ai particulièrement contribué à deux grandes fonctions :

- réaliser ou pas certaines explorations CV complémentaires, notamment à la recherche d'une maladie coronaire silencieuse. Ces explorations, pertinentes dans le très haut risque, sont inutiles, très rarement anormales — voire délétères — si le risque est modéré ;
- déterminer les objectifs thérapeutiques ciblant des facteurs modifiables et les moyens pour les atteindre, notamment le bénéfice potentiel des NTAH pour le patient.

Ainsi, par exemple, seuls les patients à très haut risque peuvent justifier la recherche d'une maladie coronaire silencieuse, justifient de viser un LDL-cholestérol (LDL-C) très bas (<0,55 g/L), de cibler la dyslipidémie athérogène comme objectif lipidique secondaire et de proposer un traitement anti-agrégant par l'aspirine en l'absence de contre-indication, tandis que les objectifs lipidiques sont moins exigeants et le traitement anti-agrégant non justifié chez un patient à risque modéré ou élevé [1]. De même, ces patients à très haut risque devraient être particulièrement éligibles à un traitement anti-hyperglycémiant dont les preuves de bénéfice CV sont démontrées.

Plusieurs ordres de critères entrent dans la stratification du risque proposée [1] :

- le type et l'ancienneté du diabète ;
- l'existence d'autres facteurs de risque ;
- les atteintes d'organes cibles (AOC) qui font passer le patient dans la catégorie du très haut risque dans la mesure où elles prédisent effectivement la survenue d'événements CV majeurs.

Trois strates de RCV sont ainsi décrites : risque modéré, élevé ou très élevé (figure 1).

La place des facteurs de risque

Dans les recommandations ESC/EASD 2019 (figure 1), la présence d'au moins trois FdR ajoutés au diabète fait franchir le seuil du risque très élevé. Ce nombre, surprenant pour certains, peut paraître arbitraire, mais plus approprié qu'un seul ou deux FdR comme préconisé par certaines institutions qui classent un patient DT2 dans le très haut risque s'il a plus de 40 ans à partir d'un FdR [5] ou de deux FdR ajoutés au diabète [6,7], ce qui est à l'évidence un contre-sens si on pense au RCV notablement plus fort des patients ayant des antécédents CV ou des marqueurs d'AOC. Par exemple, nous avons observé, dans une série de patients du service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition (hôpital Jean Verdier, AP-HP, Bondy), que la présence de trois FdR s'associe effectivement, au scanner cardiaque sans injection, à une forte prévalence de scores élevés de calcifications coronaires (CAC) (communication au prochain congrès annuel de la Société francophone du diabète, SFD Bruxelles — 2020). Sans doute le contrôle des FdR mériterait d'être pris en compte dans l'évaluation du risque, comme le suggère une étude issue du Registre national suédois du diabète [8], mais complexe à intégrer.

Que faut-il entendre par atteintes d'organes cibles ?

Ces AOC sont la résultante du nombre de FdR, de leur intensité (contrôlés ou pas), et de la durée d'exposition à ces facteurs. Il s'agit d'altérations témoignant d'atteintes rénales (présence d'une protéinurie ou si le débit de filtration glomérulaire estimé [eDFG] est < 30 mL/min/1,73 m²), rétiniques (il conviendrait

TABLEAU I
Modificateurs de risque cardiovasculaire (d'après [1]).

Cardiaques	CAC score > 100 ou 400 unités agatston Ischémie myocardique silencieuse (épreuve de stress). Hypertrophie ventriculaire gauche
Artériels périphériques	Index de pression systolique cheville-bras < 0,90 Plaques sténosantes (>50 %) carotidiennes ou fémorales à l'écho-doppler
Rénaux	Protéinurie ou DFG estimé < 30 mL/min/1,73 m ²
Rétiens	Rétinopathie sévère

CAC : score de calcifications coronaires ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

de spécifier rétinopathie sévère) ou cardiaques (présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche [HVG]). Il s'agit aussi, même chez un patient sans symptôme CV, de la présence d'une sténose athéromateuse coronaire, carotidienne ou dans un autre territoire périphérique. Soulignons ici la valeur d'un CAC score > 100 et, a fortiori, > 400 unités Agatston, d'une ischémie myocardique silencieuse détectée lors d'une épreuve de stress (dont nous avons montré la valeur pronostique au-delà du risque évalué sur des critères traditionnels) [9], et d'un athérome périphérique significatif (authentifié par l'écho-doppler artériel). Si certaines explorations CV ont déjà été pratiquées ou le sont secondairement, la mise en évidence des AOC ou marqueurs intermédiaires viendra modifier le niveau de risque (tableau I), faisant passer le patient du risque modéré ou du risque élevé (diabète depuis > 10 ans avec un FdR) au très haut risque (figure 1). Tel est le cas, par exemple, d'un patient DT2 depuis 12 ans, hypertendu (risque élevé), chez qui l'échographie cardiaque décèlerait une HVG (risque très élevé). Ce patient n'est plus strictement en prévention primaire, mais proche de la prévention secondaire, en primo-secondaire pourrait-on dire. Cette notion est fondamentale pour comprendre les résultats des CVOTs qui ont inclus des cohortes constituées de patients en prévention secondaire surtout, mais aussi de patients en prévention primaire porteurs d'AOC.

Incidences et limites de cette stratification du risque cardiovasculaire

Cette nouvelle stratification ne prétend pas à la perfection et souffre de certaines limites. En particulier, il est probable que la présence de trois FdR associés au diabète n'expose pas à un RCV équivalent à l'existence d'antécédents CV ou d'AOC. Dans la classe du très haut risque, il serait plus approprié de graduer, mais au prix d'une plus grande complexité. En outre, la présence de deux FdR situe le patient entre le haut et le très haut risque, ce qui pourra être précisé à la lumière des AOC éventuellement retrouvées (figure 1).

Cette stratification concerne essentiellement le risque d'évènements ischémiques. Or, l'IC est une complication émergente du

diabète [10]. Dans plusieurs CVOTs, l'incidence des hospitalisations pour IC approche celle de l'infarctus du myocarde [11]. Selon l'étude suédoise citée plus haut, le contrôle des FdR laisse persister un risque élevé d'IC [8]. Ainsi, la prévention de l'IC devient un enjeu majeur et devrait bénéficier des NTAH. Il est donc utile de savoir l'évaluer, par exemple, en utilisant le score clinique de risque d'hospitalisation pour IC développé à partir des données du bras placebo de l'étude SAVOR-TIMI 53 (avec la saxagliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4) [12].

Retour sur les CVOTs

Études de sécurité cardiovasculaire avec les GLP1-RA

Ces études conduites avec des GLP1-RA indiquent une réduction significative du MACE-3 et des différents événements ischémiques, ainsi qu'une réduction plus modérée des hospitalisations pour IC dans leurs populations totales. Mais les résultats en sous-groupes ne sont pas univoques, en particulier dans le sous-groupe sans maladie CV établie (cohorte dite « facteurs de risque »). Quatre études peuvent être comparées sur ce plan : d'une part, LEADER avec le liraglutide [13], SUSTAIN-6 avec le sémaglutide injectable [14] et PIONEER 6 avec le sémaglutide oral [15] ; d'autre part, REWIND avec le dulaglutide [16]. Seule REWIND affiche un bénéfice chez les patients « sans maladie CV établie ». Une des explications de cette différence semble résider dans l'affectation des patients dans les sous-groupes. Le tableau II résume les critères d'inclusion dans ces quatre études. Insistons sur le classement différent des patients avec AOC et sur le fait que seule l'étude REWIND a inclus des patients avec FdR seulement, sans évidence d'AOC, réellement en prévention primaire.

Dans REWIND [16], la réduction du MACE-3 était de 13 % en présence ou pas d'une maladie CV établie, sans que, pour l'instant, le résultat chez les patients avec FdR seulement ait été communiqué. Or, les différences d'affectation des patients sont sûrement importantes à considérer, car le risque associé à la présence établie de sténoses athéromateuses est plus élevé que celui associé à une altération modérée de la fonction rénale, et notablement plus élevé que celui des patients ayant

TABLEAU II

Critères d'inclusion dans les études LEADER [13], SUSTAIN-6 [14], PIONEER 6 [15] et REWIND [16]. Différences d'affectation des patients dans les sous-groupes avec ou sans maladie cardiovasculaire (CV).

	Avec maladie CV établie	Sans maladie CV établie
Maladie coronaire : symptomatique, antécédent d'infarctus myocardique, revascularisation, ischémie myocardique documentée (notamment par une épreuve de stress)	LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER 6	REWIND
Maladie cérébrovasculaire : antécédent d'accident vasculaire cérébral, revascularisation		
AOMI : revascularisation		
Insuffisance cardiaque classe NYHA II ou III	LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER 6	
Maladie rénale chronique : eDFG < 60 mL/min/1,73 m ²	LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER 6	REWIND
Sténoses athéromateuses > 50 % (non ou pauci-symptomatiques)	LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER 6	REWIND
Microalbuminurie ou macroprotéinurie, HTA avec HVG, dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche, IPS < 0,9		LEADER, SUSTAIN-6, PIONEER 6
Présence de facteurs de risque ¹		REWIND

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; NYHA : New York Heart Association ; eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé ; HTA : hypertension artérielle ; HVG : hypertrophie ventriculaire gauche ; IPS : index de pression systolique cheville-bras.

¹ ≥ 60 ans avec ≥ deux facteurs de risque parmi tabac, dyslipidémie, HTA ou adiposité abdominale.

seulement des FdR. Ce point est soutenu par l'incidence du MACE-3 sous placebo dans ce sous-groupe « sans maladie CV établie », notablement plus forte dans REWIND (10,1 %) que dans LEADER (7,2 %). Cet écart a pu tirer favorablement la réduction du risque dans REWIND, réduction non observée sous liraglutide dans la cohorte homologue de LEADER.

Une méta-analyse [17] a inclus les résultats des études LEADER [13], SUSTAIN-6 [14], PIONEER 6 [15], REWIND [16], ELIXA [18] avec le lixisénatide, EXSCEL [19] avec l'exénatide en injection hebdomadaire, HARMONY OUTCOMES [20] avec l'albiglutide, et porte ainsi sur un total de 56 004 patients, dont 23 % « sans maladie CV établie ». Globalement, le MACE-3 et la mortalité CV étaient réduits de 12 %. L'analyse en sous-groupes indique une réduction significative du MACE-3 (-14 %) chez les patients « avec maladie CV établie », avec une tendance favorable (-6 %) — mais non significative — chez ceux « sans maladie CV établie », sans hétérogénéité d'effets entre ces deux sous-groupes (*p* d'interaction = 0,24). Ces résultats suggèrent que le bénéfice concerne les deux situations. Cette méta-analyse a des limites : durée un peu différente des études, voie d'administration du GLP1-RA (injectable, quotidienne ou hebdomadaire ou orale), différences de sous-classes pharmacologiques des GLP1-RAs testés, incidence relativement faible du MACE-3 dans la cohorte « sans maladie CV établie », et encore les différences d'affectation des patients en sous-groupes selon les études. Ainsi, malgré leur intérêt, les résultats en sous-groupes doivent être considérés avec prudence, comme générateurs d'hypothèses, mais non définitivement concluants. En tous cas, ils n'incitent pas à restreindre l'usage d'un GLP1-RA aux patients avec

antécédents d'évènements CV, mais de considérer cette classe en présence de sténoses artérielles asymptomatiques et, possiblement, en présence seulement de FdR.

Les populations incluses dans ces études correspondaient, d'après les recommandations ESC/EASD 2019 [1], au risque très élevé ou à une situation intermédiaire entre le risque élevé et le risque très élevé, reclassifiable pour une bonne part en très élevé au vu des AOC (figure 2). Néanmoins, comme attendu, l'incidence du MACE-3 dans le bras placebo était plus forte en présence d'une « maladie CV établie » (symptomatique ou non) qu'en son absence (13 % versus 7,9 %, respectivement), de même que la réduction du risque absolu sous traitement actif [17], ce qui se traduirait par un nombre de patients à traiter pour éviter un accident CV nettement inférieur dans la première situation, en faveur d'une meilleure relation coût-efficacité.

Études de sécurité cardiovasculaire avec les iSGLT2

Nous évoquons ici seulement les bénéfices CV, sans méconnaître l'intérêt de cette classe thérapeutique dans la prévention du déclin de la fonction rénale. Une méta-analyse récente [21] a rassemblé trois CVOTs, EMPA-REG OUTCOME [22] avec l'empagliflozine, CANVAS [23] avec la canagliflozine, et DECLARE-TIMI 58 [24] avec la dapagliflozine, dans lesquels les patients « avec maladie CV établie » représentaient, respectivement, 100 %, 66 % et 41 % de la population totale. Globalement, les résultats indiquent une réduction significative de 11 % du MACE-3 et de 31 % des hospitalisations pour IC.

Dans les analyses en sous-groupes, il est d'abord important de préciser que les patients du sous-groupe « sans maladie CV

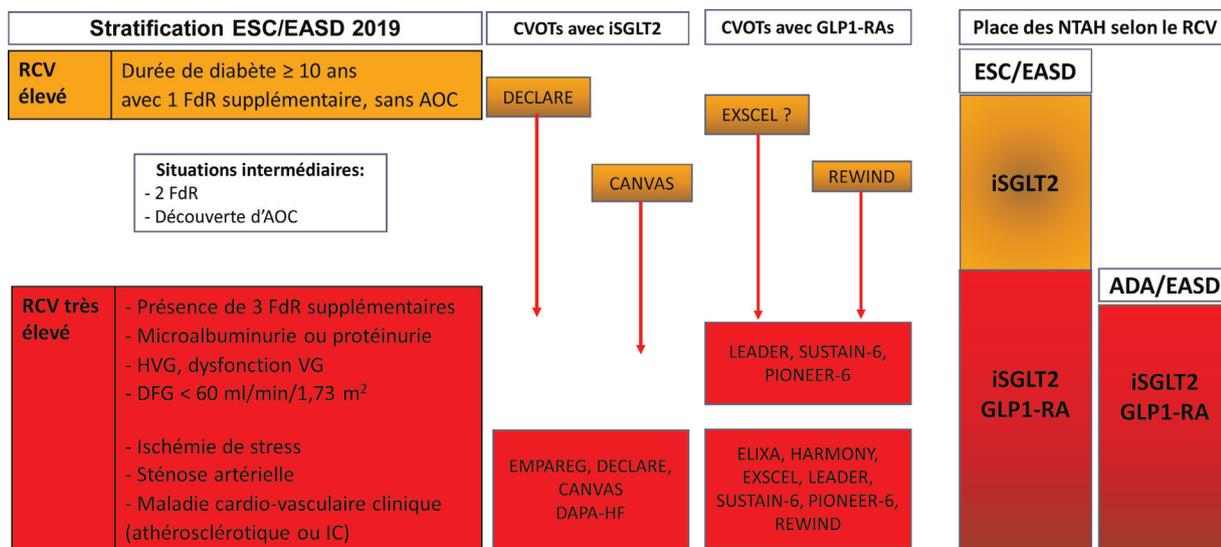


FIGURE 2

Situation des patients recrutés dans les essais cardiovasculaires contrôlés (Cardiovascular Outcome Trials [CVOTs]) selon leur risque cardiovasculaire (RCV) « élevé » ou « très élevé » d'après la stratification European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) 2019 [1]. Positions ESC/EASD [1] et American Diabetes Association (ADA)-EASD [27] sur la place des nouveaux traitements anti-hyperglycémiant selon le RCV et ses composants

Les flèches rouges représentent l'étendue du recrutement selon le nombre de FdR ajoutés au diabète. FdR : facteurs de risque ; AOC : atteintes d'organes cibles ; VG : ventricule gauche ; eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé ; NTAH : nouveaux traitements anti-hyperglycémiant.

établie » étaient strictement en prévention primaire, de façon plus harmonieuse que dans les essais de GLP1-RAs :

- dans DECLARE-TIMI 58 [24], hommes âgés de ≥ 55 ans ou femmes ≥ 60 ans ayant au moins un FdR parmi hypertension artérielle, dyslipidémie ou tabac ;
- dans CANVAS [23], patients âgés de ≥ 50 ans ayant au moins deux FdR parmi ces mêmes facteurs et microalbuminurie ou protéinurie.

Comme attendu, l'incidence cumulée du MACE-3 en 4 ans de suivi dans le bras placebo était bien plus forte dans le sous-groupe « avec maladie CV établie » que dans le sous-groupe « sans maladie CV établie » : dans la méta-analyse [21], 12,5 % versus 5,5 %, respectivement, soit un écart entre les deux populations proche de ce que nous avons vu dans la même méta-analyse avec les GLP1-RAs. Le MACE-3 était réduit chez les patients avec maladie CV établie (-14 %), et non chez ceux sans maladie CV établie (p d'interaction = 0,0501).

Cependant, l'effet des iSGLT2 porte principalement sur la réduction des hospitalisations pour IC (-31 %) et du critère composite « hospitalisations pour IC et mortalité CV » (-23 %) [25]. Ce critère composite bénéficie équitablement aux deux sous-groupes, avec et sans maladie CV établie (-24 % et -16 %, respectivement ; p d'interaction = 0,41), de même qu'aux sous-groupes avec ou sans antécédent d'IC (-29 % et -21 %,

respectivement ; p d'interaction = 0,51). Toutefois, l'incidence du critère composite dans le bras placebo est nettement plus forte en cas de « maladie CV établie » (24 à 30 % selon les études) qu'en son absence (8 à 10 %) et chez les patients ayant des antécédents d'IC (55 à 85 %) que chez ceux sans cet antécédent (10 à 25 %) [25]. Ainsi, en termes de relation coût-efficacité, un iSGLT2 apparaît comme le meilleur choix chez les patients ayant une maladie CV établie ou un antécédent d'IC, tandis qu'un GLP1-RA pourrait être une alternative thérapeutique pour un patient intolérant ou ayant une contre-indication aux iSGLT2 [26]. Toutefois, il paraît abusif d'omettre la réduction substantielle du risque relatif de ce critère procurée par cette classe chez les patients ayant des FdR seulement. Sans doute certains de ces patients avec AOC documentées, et donc à risque plus élevé, pourraient-ils en tirer un plus grand bénéfice. Pour aller dans ce sens, citons une analyse post-hoc de EMPA-REG OUTCOME qui a montré, chez des patients avec maladie CV établie, que l'incidence du MACE-3 était, dans le bras placebo, 3,5 fois plus élevée en présence d'une HVG (sur l'électrocardiogramme), et qu'elle était plus fortement réduite sous empagliflozine comparativement aux patients sans HVG (HR = 0,39 versus 0,89, respectivement ; p d'interaction = 0,03). La valeur de cette altération structurelle cardiaque, une des AOC, est reconnue par les recommandations ESC/EASD 2019 [1] et

American Diabetes Association (ADA)-EASD [27] comme un marqueur pronostique et une des indications des NTAH, des iSGLT2 faudrait-il préciser.

Position des sociétés savantes internationales

Les positions des sociétés savantes internationales sont :

- la position de la Task Force ESC/EASD a été de recommander la place des NTAH chez les patients ayant une maladie CV établie, mais aussi chez les patients ayant un RCV très élevé/élevé [1]. Cette place dans le risque élevé (ancienneté du diabète > 10 ans avec un FdR selon notre stratification) surprend, voire irrite certains, ce que je comprends si la lecture en est faite rapidement. En fait, dans l'algorithme figurant à la page 31 du document, pour « RCV très élevé/élevé », il est spécifié entre parenthèses « atteintes d'organes cibles ou FdR multiples ». Cette position résulte des critères d'inclusion ou d'affectation des patients dans les sous-groupes qui correspondent au risque élevé ou très élevé ou aux situations intermédiaires où le RCV est a priori élevé, mais serait requalifié en très élevé au vu des modificateurs de risque fournis par des explorations dont les résultats n'étaient pas initialement disponibles (figure 2). Ce que nous avons résumé ici, pour les GLP1-RAS, à partir de l'étude REWIND (\geq deux FdR) et la méta-analyse montrant l'absence d'hétérogénéité sur le MACE-3 entre présence et absence d'une maladie CV établie et, pour les iSGLT2, à partir de DECLARE-TIMI 58 (\geq un FdR) et de la méta-analyse montrant l'absence d'hétérogénéité sur les hospitalisations pour IC ou, sur son composite avec la mortalité CV entre présence d'une maladie CV établie ou présence de FdR, est évocateur d'un bénéfice dans le risque élevé ou entre élevé et très élevé (figure 2). Ceci conduirait toutefois à des indications très larges pour les NTAH. La Task Force a ouvert cette porte, en cohérence avec le taux de mortalité CV projeté à 10 ans dans le bras placebo de DECLARE-TIMI 58 et de CANVAS qui était respectivement de 4,2 % et 6,2 %, correspondant au risque modéré ou élevé. Toutefois, en termes de coût-efficacité, les NTAH devraient bénéficier de façon prioritaire aux situations de risque très élevé, avec des avantages différents procurés par les GLP1-RAS ou les iSGLT2 ;
- le consensus ADA-EASD 2019 a estimé nécessaire d'actualiser sa position [27], un an seulement après sa précédente édition, consécutivement aux nouveaux résultats des CVOTs et un peu contraint à la suite de la recommandation ESC/EASD, sans y faire apparaître de contradiction fondamentale, mais plutôt des précisions pertinentes (figure 2) ;
 - un GLP1-RA a une place de choix chez les patients avec « maladie CV établie », symptomatique ou détectée par une ischémie lors d'une épreuve de stress. Le bénéfice de cette classe est maintenant également reconnu chez les patients âgés d'au moins 55 ans « sans maladie CV établie », à condition qu'ils aient des AOC (les auteurs utilisent le terme « indicateurs de haut risque ») telles que sténoses coronaires

ou artérielles périphériques > 50 %, HVG, eDFG < 60 mL/min/1,73 m² ou albuminurie,

- quant aux iSGLT2, leur place est reconnue, avant tout dans la prévention ou l'aggravation de l'IC et dans la prévention de la dégradation rénale, chez les patients avec ou sans maladie CV établie s'ils ont une IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite (<45 %) ou un eDFG entre 30 et 60 mL/min/1,73 m² ou une albuminurie ;
- un consensus devrait maintenant se faire sur l'intérêt de la stratification du risque qui doit prendre en compte les FdR classiques, mais aussi ce que nous avons considéré dans les recommandations ESC-EASD comme des témoins d'AOC et qui sont bien des modificateurs du risque. Quant à la place des iSGLT2 dans la prévention de l'IC en prévention primaire stricte correspondant à la présence de FdR seulement, le consensus ADA-EASD ne franchit pas ce pas, considérant sans doute la nécessité de disposer d'autres données et, surtout, la relation coût-efficacité.

Indications des NTAH en cardioprotection indépendamment du niveau d'HbA_{1c}

La recommandation d'un NTAH dans une indication de protection CV ou rénale indépendamment du niveau d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) résulte d'analyses en sous-groupes ou exploratoires de plusieurs CVOTs. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, une analyse post-hoc n'a pas trouvé de relation du critère composite mortalité CV et hospitalisation pour IC avec le taux initial d'HbA_{1c}, et une analyse exploratoire — dite de médiation — suggère que la baisse d'HbA_{1c} était un contributeur minoritaire à la réduction de mortalité CV [28]. Dans LEADER, le bénéfice sur le MACE-3 sous liraglutide ne différait pas selon qu'à l'inclusion l'HbA_{1c} était > ou \leq 8,3 % [13], de même que dans REWIND pour une HbA_{1c} \geq ou < 7,2 % [16]. Une méta-analyse de 15 CVOTs avec méta-régression, portant sur un total de 138 250 patients, a montré que la baisse d'HbA_{1c} obtenue à la fin de l'essai était fortement associée à la réduction du MACE-3 [29]. En fait, cette relation est entièrement tirée par la réduction du risque d'AVC non fatal et limitée à la classe des GLP1-RAS, et il n'existe pas de relation entre la réduction d'HbA_{1c} et la réduction du risque d'hospitalisation pour IC ni de mortalité totale. Enfin, l'étude DAPA-HF a récemment rapporté un bénéfice comparable de la dapagliflozine sur l'aggravation de l'IC et la mortalité CV chez les patients ayant une IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, diabétiques ou non [30].

Ces données plaident en faveur du rôle de mécanismes spécifiques, pléiotropes, dans le bénéfice procuré par les NTAH. En dehors du rôle d'une légère baisse tensionnelle, de la baisse notable du poids, et d'une légère amélioration du profil lipidique, les GLP1-RAS améliorent la fonction endothéliale et la fonction plaquettaire, et ont des effets anti-athéromateux. La divergence des courbes d'incidence du MACE-3 entre les bras GLP1-RA et placebo, qui débute en 3 à 6 mois, est cohérente

avec une réduction des processus athéro-thrombogènes. Concernant les iSGLT2, plusieurs mécanismes peuvent également rendre compte du bénéfice, qui porte surtout sur la réduction des hospitalisations pour IC. Outre la baisse tensionnelle et du poids, soulignons le rôle majeur de la réduction de la volémie et de l'activité sympathique.

Les recommandations ESC-EASD 2019 [1] et la nouvelle position ADA-EASD [27] expriment à l'unisson qu'un NTAH devrait être entrepris pour réduire le risque d'événements CV majeurs indépendamment du niveau d'HbA_{1c}. Cette attitude correspond à un changement de paradigme thérapeutique dans le DT2, avec un choix de médicaments anti-hyperglycémiant privilégiant la situation CV ou rénale au niveau d'HbA_{1c}, mais ne doit pas négliger la nécessité d'un bon contrôle glycémique pour réduire le risque de complications micro-angiopathiques. La situation est comparable à la reconnaissance des bénéfices des antagonistes du système rénine-angiotensine dans la prévention du risque CV et la néphroprotection, et des statines en prévention CV, bénéfices liés à des effets pléiotropes s'ajoutant à leur effet principal, respectivement sur la baisse tensionnelle et du LDL-C. Cette reconnaissance s'exprime maintenant en pratique clinique sans trop craindre d'hypotension, ni de baisse profonde du LDL-C.

Place des NTAH en combinaison ou en concurrence avec la metformine

La Task Force ESC/EASD 2019 recommande chez les patients à très haut ou à haut risque, quel que soit le taux d'HbA_{1c}, de placer les NTAH comme meilleur choix de seconde ligne pour ceux sous metformine, mais aussi en première ligne chez ceux qui ne sont pas sous metformine, ce qui génère des réticences de nombreux diabétologues — comme nous le craignons.

Il n'est pas question d'omettre les mérites de la metformine, cette dame respectable qui a plus de 60 ans : ses effets métaboliques en premier lieu, sa sécurité d'emploi bien établie, sa disponibilité à faible coût, ses effets favorables dans la stéatohépatite non alcoolique (*Non-alcoholic steatohepatitis* [NASH]), et ses effets anti-néoplasiques. La metformine offre aussi des effets de protection CV : réduction du stress oxydatif et de l'inflammation de bas grade, amélioration de la fibrinolyse et de la fonction endothéliale [31]. La réduction des événements CV majeurs obtenue dans l'UKPDS [32] sous metformine comparativement à la diététique seule a été mise en évidence dans une population de seulement 342 patients en surpoids ou obèses ayant un DT2 de découverte récente, plus jeunes que dans les CVOTs (en moyenne 53 ans versus 62 ans, respectivement) et moins de sexe masculin (47 % versus 55 à 65 %, respectivement), donc ayant un RCV a priori inférieur. Dans le bras contrôle diététique seule, j'ai pu calculer l'incidence du MACE-3 en 4 ans qui était de 10,5 %, un taux élevé se situant entre ceux observés sous placebo dans les sous-groupes des CVOTs avec ou sans maladie CV établie. Une telle incidence qui

constituait une situation favorable à la démonstration d'un bénéfice, résultait probablement du contrôle des FdR à l'inclusion bien plus mauvais que dans les CVOTs. Le bénéfice CV de la metformine reste à démontrer dans le contexte des standards actuels de contrôle des FdR. Hélas, aucune étude randomisée récente n'est disponible pour le confirmer, ni aucune étude interventionnelle en cas de maladie CV établie.

La majorité des patients inclus dans les CVOTs étaient sous metformine, équitablement dans les bras actifs et placebo. Des analyses en sous-groupes avec ou sans metformine réalisées dans EMPA-REG OUTCOME [22] et HARMONY OUTCOMES [20] n'ont pas détecté d'hétérogénéité significative sur le MACE-3. Ces analyses de caractère exploratoire rendent peu probable — sans l'exclure complètement — que le bénéfice des NTAH requiert la présence de metformine.

La préconisation par l'ESC/EASD 2019 des NTAH chez les patients ayant une maladie CV apparaît logique en deuxième intention chez les patients sous metformine. Leur place éventuelle en première ligne doit être considérée dans son juste cadre. Chez les patients sans diabète connu atteints d'une maladie CV, la prévalence du diabète ou du prédiabète méconnus ou négligés jusqu'alors est très élevée, atteignant 20 % selon la glycémie à jeun, et 50 % si un test de charge orale en glucose est effectué [33]. Aussi est-il recommandé de dépister systématiquement des anomalies glycémiques chez ces patients en dosant la glycémie à jeun et l'HbA_{1c}, et en réalisant une charge en glucose si les résultats sont non concluants [1]. Dans les syndromes coronaires aigus, l'HbA_{1c} permet de diagnostiquer le diabète plus fiablement que la glycémie à jeun, qui peut être élevée par le stress ; et si l'HbA_{1c} n'est pas déterminante, la charge en glucose devrait être réalisée à distance du stress, au moins 4 ou 5 jours après la phase aiguë [1]. Dans ces situations de maladie CV établie où le diabète vient d'être découvert ou redécouvert, le bénéfice CV escompté des NTAH est tel, comparativement aux données existantes avec la metformine, qu'il est apparu légitime à la Task Force ESC/EASD [1] de les proposer en première intention, ce d'autant qu'ils n'exposent pas au risque d'hypoglycémie. Ne pas prescrire d'emblée un NTAH ayant un bénéfice CV démontré expose à ne pas les prescrire plus tard lorsque sous metformine le taux d'HbA_{1c} sera à l'objectif fixé, et donc équivaldrait à une perte de chance. La metformine n'est donc pas écartée, mais sera introduite secondairement. Une alternative à débattre consisterait à introduire simultanément un NTAH et la metformine.

Concernant la place initiale des NTAH dans le haut risque, j'admets volontiers encore que les recommandations ESC/EASD 2019 auraient dû s'accompagner d'explications sur le rôle des AOC et du nombre de FdR qui font passer du risque a priori élevé à un risque très élevé. La préconisation précoce des NTAH dans ces recommandations a entrouvert une porte que n'ont pas franchie les dernières positions ADA-EASD [27] et de la Société francophone du diabète (SFD) [34] qui soutiennent toujours la

metformine en première intention, même chez les patients atteints d'une maladie CV.

Conclusion

Les essais de sécurité cardiovasculaire, dont la diabétologie peut maintenant s'enorgueillir, nous montrent que plusieurs nouveaux traitements anti-hyperglycémiant (NTAH) répondent à une triple attente : prévention des événements ischémiques — surtout avec les GLP1-RAs, de l'insuffisance cardiaque et du déclin de la fonction rénale — surtout avec les iSGLT2. Ainsi, la prescription personnalisée des NTAH implique d'évaluer correctement le risque cardiovasculaire et d'insuffisance rénale. La stratification ESC/EASD requiert une compétence qu'il convient de développer. Elle requiert, comme les prescriptions des NTAH et des traitements ciblant les objectifs lipidiques et tensionnels, une meilleure collaboration des diabétologues avec les cardiologues, les angiologues et les néphrologues [35]. La démarche selon ce nouveau paradigme doit être communiquée au médecin généraliste, et le patient doit recevoir une information éclairée pour partager la décision et mieux adhérer aux pluri-thérapies devenues incontournables.

J'espère que ces réflexions auront permis de mieux comprendre les approches assez différentes adoptées par les sociétés savantes dans leurs positions récentes, des positions de plus en plus engagées vers une médecine de précision, individualisée,

à laquelle nous pouvons prétendre. L'approche ESC/EASD 2019 s'est voulue centrer sur la stratification du risque cardiovasculaire (RCV) dont dérivent, d'une part, des indications éventuelles d'explorations pour mieux préciser l'existence d'atteintes d'organes cibles et ainsi le RCV, d'autre part, des stratégies thérapeutiques individuelles incluant les NTAH pour réduire le risque cardiovasculaire et rénal. L'approche ADA-EASD 2019, sans contredire la précédente, se concentre strictement sur les indications des NTAH en privilégiant la place des atteintes d'organes cibles déjà identifiées (figure 2). La place première des NTAH chez les patients avec maladie cardiovasculaire établie constitue un point de discordance. Chez les patients en prévention primaire, avec des facteurs de risque seulement (RCV élevé à très élevé), la place des iSGLT2 paraît mieux se dessiner que celle des GLP1-RAs, mais reste à clarifier en considérant simultanément leur apport attendu sur le contrôle glycémique et la perte de poids. À cet égard, la mise à disposition récente de la dapagliflozine en France et ses conditions de remboursement, nous invitent à des réflexions complémentaires.

Déclaration de liens d'intérêts : Paul Valensi déclare avoir fait des conférences rémunérées à la demande des firmes Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier ; avoir obtenu des crédits de recherche de AstraZeneca et Novo Nordisk ; avoir participé à des comités d'experts pour Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Sanofi.

Références

- [1] Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- [2] Schnell O, Standl E, Catrinou D, et al. Report from the 4th Cardiovascular Outcome Trial (CVOT) Summit of the Diabetes & Cardiovascular Disease (D&CVD) EASD Study Group. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:30.
- [3] Scheen AJ. Traiter le patient diabétique de type 2 à risque : analyse critique des recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC). *Med Mal Metab* 2020;14. doi: 10.1016/j.mmm.2020.04.014.
- [4] van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360-9.
- [5] Haute Autorité de santé (HAS). Évaluation et prise en charge du risque cardiovasculaire. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé; 2017 [Recommandation abrogée le 21 novembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2754387/fr/evaluation-et-prise-en-charge-du-risque-cardio-vasculaire-recommandation-abrogee].
- [6] Working Group commissioned by the French Society of Endocrinology (SFE), Francophone Society of Diabetes (SFD), The New French Society of Atherosclerosis (NSFA), Béliard S, Bonnet F, Bouhanick B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab* 2016;42:398-408.
- [7] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;252:207-74.
- [8] Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407-18.
- [9] Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:2101-7.
- [10] Valensi P, Meune C. Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: diagnostic challenge in type 2 diabetes. *Herz* 2019;44:210-7.
- [11] Standl E, Schnell O, McGuire DK. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. *Circ Res* 2016;118:1830-43.
- [12] Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart failure risk stratification and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;140:1569-77.
- [13] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- [14] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

- [15] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
- [16] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
- [17] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776-85.
- [18] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- [19] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- [20] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
- [21] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022-31.
- [22] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- [23] Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323-34.
- [24] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- [25] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
- [26] Valensi P, Prévost G. CVOTs: what did the endocrinologist learn? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;159:107947.
- [27] Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in Type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-93.
- [28] Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;41:356-63.
- [29] Giugliano D, Bellastella G, Longo M, et al. Relation between improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: a meta-analysis with metaregression. *Diabetes Obes Metab* 2020;159:107947.
- [30] McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- [31] Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:657-69.
- [32] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65 [Erratum in: *Lancet* 1998;352:1558].
- [33] Paulweber B, Valensi P, Lindström J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42(Suppl.1):S3-6.
- [34] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Société francophone du diabète (SFD). Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2-2019. *Med Mal Metab* 2019;13:711-32.
- [35] Valensi P, Picard S, Pathak A. Type 2 diabetes: why should diabetologists and cardiologists work more closely together? *Diabetes Metab* 2019;45:501-4.