

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 22 octobre 2020

Par Muhammad Saad ROJUBALLY

Né(e) le 7 octobre 1991 à l'Île Maurice

UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES DES ANALOGUES DE GLP-1 ET INHIBITEURS DE SGLT2 EN 2020

Thèse dirigée par le Professeur Philippe LACROIX

Examineurs :

Mme La Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

M. Le Professeur Philippe LACROIX

M. Le Professeur Pierre JESUS

Mme La Professeur ARCHAMBEAUD Françoise

Présidente du Jury

Directeur de thèse

Membre du Jury

Membre du Jury



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 22 octobre 2020

Par Muhammad Saad ROJUBALLY

Né(e) le 7 octobre 1991 à l'île Maurice

UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES DES ANALOGUES DE GLP-1 ET INHIBITEURS DE SGLT2 EN 2020

Thèse dirigée par le Professeur Philippe LACROIX

Examineurs :

Mme La Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

M. Le Professeur Philippe LACROIX

M. Le Professeur Pierre JESUS

Mme La Professeur ARCHAMBEAUD Françoise

Présidente du Jury

Directeur de thèse

Membre du Jury

Membre du Jury



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

| | |
|----------------------------------|---|
| ABOYANS Victor | CARDIOLOGIE |
| ACHARD Jean-Michel | PHYSIOLOGIE |
| AJZENBERG Daniel | PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE |
| ALAIN Sophie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| AUBARD Yves | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| AUBRY Karine | O.R.L. |
| BERTIN Philippe | THERAPEUTIQUE |
| CAIRE François | NEUROCHIRURGIE |
| CHARISSOUX Jean-Louis | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre | RADIOTHERAPIE |
| CLEMENT Jean-Pierre | PSYCHIATRIE d'ADULTES |
| CORNU Elisabeth | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | NEUROLOGIE |
| DARDE Marie-Laure | PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE |
| DAVIET Jean-Christophe | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| DESCAZEAUD Aurélien | UROLOGIE |
| DES GUETZ Gaëtan | CANCEROLOGIE |
| DESSPORT Jean-Claude | NUTRITION |
| DRUET-CABANAC Michel | MEDECINE et SANTE au TRAVAIL |
| DURAND-FONTANIER Sylvaine | ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE) |
| FAUCHAIS Anne-Laure | MEDECINE INTERNE |
| FAUCHER Jean-François | MALADIES INFECTIEUSES |
| FAVREAU Frédéric | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |

| | |
|------------------------------------|---|
| FEUILLARD Jean | HEMATOLOGIE |
| FOURCADE Laurent | CHIRURGIE INFANTILE |
| GAUTHIER Tristan | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| GUIGONIS Vincent | PEDIATRIE |
| HANTZ Sébastien | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| HOUETO Jean-Luc | NEUROLOGIE |
| JACCARD Arnaud | HEMATOLOGIE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile | IMMUNOLOGIE |
| JESUS Pierre | NUTRITION |
| LABROUSSE François | ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES |
| LACROIX Philippe | MEDECINE VASCULAIRE |
| LAROCHE Marie-Laure | PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | PEDIATRIE |
| LOUSTAUD-RATTI Véronique | HEPATOLOGIE |
| LY Kim | MEDECINE INTERNE |
| MABIT Christian | ANATOMIE |
| MAGY Laurent | NEUROLOGIE |
| MARIN Benoît | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| MARQUET Pierre | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |
| MATHONNET Muriel | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| MELLONI Boris | PNEUMOLOGIE |
| MOHTY Dania | CARDIOLOGIE |
| MONTEIL Jacques | BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE |
| MOUNAYER Charbel | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| NATHAN-DENIZOT Nathalie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| NUBUKPO Philippe | ADDICTOLOGIE |

| | |
|--------------------------------------|---|
| OLLIAC Bertrand | PEDOPSYCHIATRIE |
| PARAF François | MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE |
| PLOY Marie-Cécile | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| PREUX Pierre-Marie | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| ROBERT Pierre-Yves | OPHTALMOLOGIE |
| SALLE Jean-Yves | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| STURTZ Franck | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| TCHALLA Achille | GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT |
| TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre | ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES |
| TOURE Fatouma | NEPHROLOGIE |
| VALLEIX Denis | ANATOMIE |
| VERGNENEGRE Alain | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| VERGNE-SALLE Pascale | THERAPEUTIQUE |
| VIGNON Philippe | REANIMATION |
| VINCENT François | PHYSIOLOGIE |
| YARDIN Catherine | CYTOLOGIE et HISTOLOGIE |

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

| | |
|-------------------------|---|
| BRIE Joël | CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE |
| KARAM Henri-Hani | MEDECINE D'URGENCE |
| MOREAU Stéphane | EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|----------------------------|-------------------------|
| BALLOUHEY Quentin | CHIRURGIE INFANTILE |
| BARRAUD Olivier | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| BOURTHOUMIEU Sylvie | CYTOLOGIE et HISTOLOGIE |

| | |
|-------------------------------|---|
| COUVE-DEACON Elodie | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| DURAND Karine | BIOLOGIE CELLULAIRE |
| ESCLAIRE Françoise | BIOLOGIE CELLULAIRE |
| JACQUES Jérémie | GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE |
| LE GUYADER Alexandre | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| LIA Anne-Sophie | BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| RIZZO David | HEMATOLOGIE |
| TERRO Faraj | BIOLOGIE CELLULAIRE |
| WOILLARD Jean-Baptiste | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |

P.R.A.G.

| | |
|-----------------------|---------|
| GAUTIER Sylvie | ANGLAIS |
|-----------------------|---------|

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

| | |
|-----------------------|---|
| SALLE Laurence | ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021) |
|-----------------------|---|

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

| | |
|---------------------------|--|
| DUMOITIER Nathalie | (Responsable du département de Médecine Générale) |
|---------------------------|--|

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

| | |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| HOUDARD Gaëtan | (du 01-09-2019 au 31-08-2022) |
| LAUCHET Nadège | (du 01-09-2020 au 31-08-2023) |
| PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule | (du 01-09-2018 au 31-12-2020) |
| SEVE Léa | (du 01-09-2020 au 31-08-2023) |

PROFESSEURS EMERITES

| | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| ADENIS Jean-Paul | du 01-09-2017 au 31-08-2021 |
| ALDIGIER Jean-Claude | du 01.09.2018 au 31.08.2020 |
| BESSEDE Jean-Pierre | du 01-09-2018 au 31-08-2020 |

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| BUCHON Daniel | du 01-09-2019 au 31-08-2021 |
| MERLE Louis | du 01.09.2017 au 31.08.2020 |
| MOREAU Jean-Jacques | du 01-09-2019 au 31-08-2021 |
| TREVES Richard | du 01-09-2020 au 31-08-2021 |
| TUBIANA-MATHIEU Nicole | du 01-09-2018 au 31-08-2021 |
| VALLAT Jean-Michel | du 01.09.2019 au 31.08.2022 |
| VIROT Patrice | du 01.09.2018 au 31.08.2021 |

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

| | |
|------------------------------|---|
| AUDITEAU Emilie | EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER) |
| DAURIAT Benjamin | HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE |
| DERBAL Sophiane | CHIRURGIE ANATOMIE |
| DOUCHEZ Marie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| DUPONT Marine | HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE |
| DURIEUX Marie-Fleur | PARASITOLOGIE |
| GUYOT Anne | LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE |
| HERMINEAUD Bertrand | LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE |
| HUMMEL Marie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| LABRIFFE Marc | PHARMACOLOGIE |
| LEFEBVRE Cyrielle | ANESTHESIE REANIMATION |
| LOPEZ Stéphanie | MEDECINE NUCLEAIRE |
| PASCAL Virginie | IMMUNOLOGIE CLINIQUE |
| PIHAN Franck | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| RIVAILLE Thibaud | CHIRURGIE-ANATOMIE |
| SANSON Amandine | ANESTHESIE REANIMATION |
| TCHU HOI NGNO Princia | BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE |

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

| | |
|---------------------------------|--|
| ALBOUYS Jérémie | HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE |
| ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBLANC Mathilde | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| BAÏSSE Arthur | REANIMATION POLYVALENTE |

| | |
|-------------------------------------|--|
| BEEHARRY Adil | CARDIOLOGIE |
| BLOSSIER Jean-David | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| BRISSET Josselin | MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES |
| CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène | RADIOLOGIE |
| CHAUVET Romain | CHIRURGIE VASCULAIRE |
| CISSE Fatou | PSYCHIATRIE |
| COMPAGNAT Maxence | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| DE POUILLY-LACHATRE Anaïs | RHUMATOLOGIE |
| DESCHAMPS Nathalie | NEUROLOGIE |
| DEVAUX Edouard | MEDECINE GERIATRIQUE |
| DUVAL Marion | NEPHROLOGIE |
| EL OUAFI Zhour | NEPHROLOGIE |
| FAURE Bertrand | PSYCHIATRIE d'ADULTES |
| FAYEMENDY Charlotte | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| FROGET Rachel | CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie) |
| GEYL Sophie | GASTROENTEROLOGIE |
| GHANEM Khaled | ORL |
| GILBERT Guillaume | REANIMATION POLYVALENTE |
| GUTTIEREZ Blandine | MALADIES INFECTIEUSES |
| HANGARD Pauline | PEDIATRIE |
| HARDY Jérémy | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE |
| HESSAS-EBELY Miassa | GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE |
| LALOZE Jérôme | CHIRURGIE PLASTIQUE |
| LEGROS Maxime | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| MAURIANGE TURPIN Gladys | RADIOTHERAPIE |

| | |
|------------------------------|--|
| MEUNIER Amélie | ORL |
| MICLE Liviu-Ionut | CHIRURGIE INFANTILE |
| MOWENDABEKA Audrey | PEDIATRIE |
| PARREAU Simon | MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE |
| PELETTE Romain | CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE |
| PEYRAMAURE Clémentine | ONCOLOGIE MEDICALE |
| PLAS Camille | MEDECINE INTERNE B |
| QUILBE Sébastien | OPHTALMOLOGIE |
| SIMONNEAU Yannick | PNEUMOLOGIE |
| SURGE Jules | NEUROLOGIE |
| TRICARD Jérémy | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE |
| VAIDIE Julien | HEMATOLOGIE CLINIQUE |
| VERLEY Jean-Baptiste | PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT |
| VIDAL Thomas | OPHTALMOLOGIE |

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver

Pierre Dac

Remerciements

A nos juges,

**A Notre Directeur de Thèse,
Monsieur le Professeur Philippe LACROIX,**

Professeur des Universités,
Chef de Service de Chirurgie vasculaire et de Médecine vasculaire,

C'est un honneur de pouvoir apprendre à vos côtés. Vos compétences en médecine vasculaire sont reconnues de tous et c'est une chance de pouvoir bénéficier de vos enseignements et de votre sens clinique. Je tiens à vous remercier de vos précieux conseils. Pour l'honneur que vous me faites d'avoir dirigé cette thèse, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A Notre Présidente du jury,
Madame la Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT,**

Professeur des Universités,
Médecin des hôpitaux,
Chef de service d'Endocrinologie-Diabète et Maladies métaboliques,

C'est un honneur d'avoir pu travailler et apprendre à vos côtés. Je tiens à vous remercier de vos précieux conseils et de m'avoir consacré tant de temps tout au long de cette thèse. Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre JESUS,

Professeur des Universités,
Chef de service de Nutrition,

Ton dévouement et ta gentillesse sont un atout majeur de notre formation. C'est une chance pour les étudiants et internes de médecine de pouvoir bénéficier de tes compétences. Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Madame la Professeur Françoise ARCHAMBEAUD,

Professeur des Universités,
Médecin des hôpitaux,
Service d'Endocrinologie-Diabète et Maladies métaboliques,

C'est un privilège d'avoir pu travailler et m'instruire à vos côtés pendant mon internat. Je tiens particulièrement à vous remercier pour votre participation à notre formation. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A ma famille,

A mes parents,

Bientôt 10 ans que me trouve à plus de 10 000 km de vous. Je ne saurais comment vous exprimer toute ma gratitude et mon amour. Merci d'avoir été si présents malgré la distance. Je n'ai qu'un seul regret, que vous ne puissiez être présents en cette période si particulière à plusieurs niveaux. Je vous aime.

A mes soeurs,

Même éparpillées aux quatre coins du monde vous restez mes meilleures alliées. Merci de m'avoir supportée toutes ces années, de m'avoir toujours tréballée partout avec vous. Merci de m'avoir fait grandir.

Je tiens également à remercier toutes les praticiens, soignants et autres personnes qui ont participé à ma formation de près ou de loin durant cet internat et ces années de médecine.

- A mes co-internes d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques
- A mes co-internes de médecine vasculaire

Pour ces séminaires et ces bons moments passés ensemble.

Merci à mes chefs de médecine pour votre disponibilité, vos conseils, votre patience pendant mon internat.

Une pensée pour Sandrine et Sophie, merci de votre aide, votre bienveillance et votre soutien toujours présents même après ces 5 mois aux explorations fonctionnelles.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 19 |
| I.1 AOMI et Diabète de type 2 | 21 |
| I.1.1 Physiopathologie | 21 |
| I.1.2 Les moyens diagnostiques de l'AOMI..... | 23 |
| I.1.3. Prise en charge de l'AOMI..... | 25 |
| I.1.4. Equilibre Glycémique | 28 |
| I.1.4.1. Analogue de GLP-1 | 30 |
| I.1.4.2. Inhibiteur de SGLT-2..... | 32 |
| I.2. Objectif de la Thèse | 33 |
| II. Matériels et Méthodes | 34 |
| II.1. Diagramme de Flux..... | 35 |
| II.2 Analyse de données..... | 36 |
| III. Résultats | 37 |
| III.1.Résultats de recherche et caractéristiques de l'étude..... | 37 |
| IV. Discussion | 52 |
| V. Conclusion | 53 |
| Références bibliographiques..... | 54 |
| Serment d'Hippocrate..... | 64 |

Table des tableaux

| | |
|--|-------|
| Tableau 1 : Caractéristiques majeures des études inclus dans la méta-analyse | 38 |
| Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion;;..... | 39 |
| Tableau 2bis : Caractéristiques des patients à l'inclusion..... | 40-41 |
| Tableau 3 : Les principaux résultats des études | 48-51 |

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Place de l'analogue de glp-1 dans la prise en charge du DT2 | 30 |
| Figure 2 : Effets du GLP-1 | 31 |
| Figure 3 : Diagramme de flux | 35 |

Introduction :

Le diabète de type 2 (DT2) touche environ 58 millions de personnes en Europe et 46 millions aux États-Unis, et il devrait atteindre 629 millions dans le monde d'ici 2045 (1).

Il s'agit d'une maladie chronique potentiellement grave par les complications qu'elle peut engendrer. En effet, le diabète induit une micro-angiopathie, c'est-à-dire une altération des petites artères, mais également une atteinte des grosses artères ou macro-angiopathie rendant le diabétique plus vulnérable aux maladies cardio-vasculaires (2). Ces complications sont en lien avec l'équilibre glycémique d'une part et le contrôle, ou non, des facteurs de risques cardio-vasculaires (HTA, hypercholestérolémie, surpoids, antécédents familiaux de pathologies cardio-vasculaires, âge, tabagisme) (3).

Le patient diabétique de type 2 est de plus habituellement porteur de plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires de part le statut de syndrome métabolique lié à l'obésité viscérale à laquelle il est classiquement associée.

L'atteinte artérielle macro et micro-angiopathique peut conduire à des complications multiples : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, atteinte rénale avec risque de défaillance des reins pouvant conduire à la dialyse, atteinte ophtalmique avec risque de cécité et enfin l'atteinte des artères des membres inférieurs (4).

Les Complications cardio-rénales et la mort à la suite d'une hyperglycémie ont diminué substantiellement dans le monde, avec un taux de réduction allant de 28% à 68% (5). Cependant, entre 2010 et 2015, les hospitalisations pour une complication majeure du diabète notamment infarctus aigu du myocarde (IAM), accident vasculaire cérébral, l'amputation des membres inférieurs et l'insuffisance rénale terminale (ESKD), ont augmenté de façon substantielle (6). De plus, l'insuffisance cardiaque (IC), qui était assez négligée dans le passé, est devenue l'une des complications les plus fréquentes du diabète, car elle est presque aussi courante que les complications ischémiques chez les patients atteints de DT2 (6).

Dans ce contexte, le domaine du diabète de type 2 (DT2) a été récemment marqué par la publication de grands essais prospectifs visant à démontrer la sécurité cardiovasculaire (CV) des nouveaux médicaments anti-hyperglycémiant commercialisés au cours des 10 dernières années. Parmi les différentes classes testées, deux ont particulièrement attiré l'attention de la communauté médicale en

raison de leur capacité à réduire l'incidence des accidents CV majeurs, des événements rénaux et de la mortalité CV ou globale chez des patients DT2 avec maladie CV. Il s'agit des inhibiteurs des cotransporteurs du sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1).

Néanmoins, on ne retrouve pas d'étude bien menée sur les médicaments anti-hyperglycémiants et leurs effets sur l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, hormis deux études qui avaient démontré des résultats discordants sur les amputations des pieds et des jambes chez les patients diabétiques (CANVAS et DECLARE).

Ce travail va s'intéresser aux résultats des différentes études ayant été réalisées sur les analogues de GLP-1 et inhibiteurs de SGLT 2 sur le critère MACE, afin d'élaborer une étude sur les médicaments anti-hyperglycémiants et leurs effets sur l'artériopathie oblitérantes des membres inférieurs.

1.1. AOMI et Diabète de type 2 (7)

Le diabète est un facteur de risque vasculaire qui touche les vaisseaux de tout calibre. Des artériopathies proximales, distales ou mixtes ont ainsi été décrites. Les artériopathies proximales correspondent à des lésions iliaques et/ou fémorales, elles sont favorisées par d'autres facteurs de risque (tabac, HTA, dyslipidémies). Ces formes sont habituellement symptomatiques et occasionnent une claudication à l'effort (8). Chez le patient diabétique, les lésions oblitérantes sont plus fréquentes au niveau jambier, sur les artères de moyen et petit calibre, qu'au niveau aorto-iliaques (9). Les artériopathies distales concernent les axes jambiers et sont dans la majorité des cas bilatérales et relativement symétriques. Leur développement va de pair avec l'ancienneté du diabète et le degré de déséquilibre du diabète. Ces formes sont très souvent asymptomatiques (10). L'absence de douleurs d'origine artérielle est classiquement mise sur le compte de la neuropathie sensitivo-motrice associée (11). Les artériopathies mixtes ou diffuses présentent des lésions étagées au-dessus et au-dessous du genou.

1.1.1. Physiopathologie

Le diabète de type 2 est caractérisée par une hyperglycémie, une dyslipidémie et une résistance à l'insuline (12-15). Ces états pathologiques favorisent le développement et la progression de l'AOMI avec des mécanismes similaires à ceux des atteintes coronariennes ou carotidiennes (16,17). Parmi ces mécanismes, la génération de produits de glycation avancée (Advanced glycation end-products, ou "AGEs"), favorisée par l'hyperglycémie chronique, est considérée comme un des plus importants, leur rôle potentiel a fait l'objet d'une revue spécifique (91).

Ces mécanismes entraînent des altérations dans la paroi vasculaire par la promotion d'une inflammation vasculaire et d'un dysfonctionnement des cellules endothéliales, des anomalies dans les cellules sanguines, les cellules musculaires lisses, les plaquettes et les facteurs affectant l'hémostase. Ces anomalies vasculaires qui provoquent l'athérosclérose chez les patients atteints de diabète sont souvent présents avant le diagnostic du diabète et leur sévérité augmente avec l'aggravation de l'équilibre glycémique et la durée de diabète (9,18).

L'inflammation est un facteur de risque bien établi de la maladie athéromateuse. Un niveau élevé de CRP est associé à l'apparition de l'AOMI (19). La CRP est élevée chez les malades qui ont une intolérance au glucose et chez les obèses. Elle a un effet pro-coagulant liée à la surexpression du facteur tissulaire. La CRP inhibe la production endothéliale de NO ce qui entraîne une régulation anormale du tonus vasculaire et inhibe la thromolyse physiologique via la production de plasmine (9,19). La plupart des malades diabétiques ayant une AOMI ont une dysfonction endothéliale. Les cellules endothéliales saines fabriquent du NO, un vasodilatateur puissant qui inhibe l'activation plaquettaire et la migration des cellules musculaires lisses (20). Cette dysfonction endothéliale augmente la susceptibilité artérielle à l'athérosclérose. En plus de réduire la concentration de NO, le diabète augmente la production de substances vasoconstrictrices comme l'endothéline qui stimule la croissance des cellules musculaires lisses et leur migration. (21). Au niveau des cellules musculaires lisses, le diabète majore l'activation de la protéine kinase C et la voie NF kappa-B ce qui augmente la production de radicaux libres oxygénés et la formation de lésions athéromateuses (22). Les cellules musculaires lisses de patients diabétiques en culture ont des capacités de migration accrues, étape importante dans la progression des plaques d'athérome. Ces cellules présentes dans l'athérome empêchent la rupture de plaque et entraînent par conséquent la thrombose. L'hyperglycémie est responsable de l'apoptose des cellules musculaires lisses, ce qui augmente l'instabilité des plaques et la survenue d'événements thrombotiques artériels (23). L'agrégation plaquettaire est augmentée au cours du diabète. L'hyperglycémie active la protéine-kinase C, diminue la production plaquettaire de NO et augmente le stress oxydatif. Le diabète entraîne aussi une surexpression des récepteurs plaquettaires Ib et IIb/IIIa ce qui accroît le potentiel thrombotique des plaquettes (24). A côté de cet effet, le diabète augmente la coagulation en augmentant l'expression du facteur tissulaire et en diminuant les anticoagulants comme l'antithrombine III (25). Par conséquent, en cas de rupture de plaque athéromateuse le risque de formation de thrombus est plus élevé. Enfin, en cas d'ischémie, le diabète limite l'athérogenèse adaptative en inhibant le développement des artères collatérales (26).

1.1.2. Les moyens diagnostiques

Dans l'étude de Framingham, l'existence d'un diabète multiplie le risque de claudication par 3-5 chez l'homme et 6-8 chez la femme (27).

L'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique n'occasionne pas de douleurs dans plus de 50 % des cas (28). En l'absence de claudication intermittente ou de douleurs de repos, elle risque d'être méconnue et d'évoluer à bas bruit jusqu'au stade des troubles trophiques. La prise en charge se fait alors dans un contexte de sauvetage de membre. Souvent il y a une absence de solution de revascularisation et le recours à l'amputation reste fréquent.

L'Association américaine du diabète (ADA) recommande un dépistage initial de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, basé sur un entretien exhaustif et un examen clinique rigoureux dont les antécédents de claudication à la marche et / ou repos (29). La neuropathie diabétique peut masquer les symptômes de l'AOMI et devrait également être systématiquement recherchée. La neuropathie diabétique est également impliquée dans la calcification artérielle qui conduit à des artères incompressibles (médiacalcoses) (30,31). La présentation clinique de l'AOMI peut être évaluée selon la classification de Leriche et Fontaine ou Rutherford (32). Toute détérioration de la qualité de marche ou de la vitesse doit être prise en compte ainsi que la fatigue, la douleur, crampes, inconfort ou brûlures dans les fesses, les cuisses, les mollets ou pieds. L'examen clinique doit également comporter une évaluation de l'aspect général de la peau, de la pilosité et température des membres inférieurs. La palpation des pouls (pédieux, artères tibiales postérieures, poplitées et fémorales) doit être systématiquement réalisée chez tous les patients diabétiques (29). Toutefois, la palpation du pouls n'est pas un test fiable, cela dépend des variations anatomiques, de l'expérience du médecin et des conditions d'examen (33, 34). La palpation des pouls périphériques a une faible valeur diagnostique (35-36), en particulier le pouls pédieux, qui peut être absent sans qu'aucune anomalie vasculaire soit présente.

L'IPS (Index de Pression Systolique) est devenu l'outil relativement simple, non invasif et peu coûteux pour le diagnostic d'AOMI (37). L'ADA recommande l'évaluation de l'IPS comme le test de première ligne chez les patients présentant des symptômes ou des signes d'artériopathie des MI (29). Il est calculé comme un rapport de la pression artérielle systolique au niveau de la cheville sur la pression artérielle systolique au

niveau du bras. L'IPS est normal entre les valeurs de 1,0 et 1,4, suspect dans la gamme 0,9-1 et pathologique sous 0,9. Un IPS supérieur à 1,4 est également considéré comme anormal, reflétant des artères calcifiées. L'IPS est aussi un marqueur de Maladie Cardio-Vasculaire et de décès (38) mais les performances de l'IPS pour le dépistage de l'AOMI chez les personnes diabétiques sont débattues (39-40). Une revue systématique a montré une performance variable : la sensibilité de l'IPS $<0,9$ variait de 29 à 95% (médiane à 63%) et sa spécificité variait entre 58 et 97% (médiane 93%). La modification du seuil de l'IPS $> 1,3$ n'a pas amélioré la discrimination. La mesure de l'IPS dépend également des compétences de l'opérateur (41). La performance est particulièrement affectée par la présence de la neuropathie diabétique périphérique, la médiacalcosse et des artères incompressibles. Dans ces situations, l'indice de pression brachial et d'orteil peut être plus efficace (pathologique si $<0,70$). La qualité des études évaluant d'autres techniques alternatives pour dépister l'AOMI chez les personnes atteintes de diabète sont médiocres. La pression des orteils et la pression transcutanée d'oxygène (TcPO₂) sont recommandées pour le diagnostic de l'ischémie critique des membres inférieurs et avoir une estimation de la probabilité de cicatrisation ou d'une nécessité d'amputation.

L'examen échographique Doppler est une méthode d'imagerie très fiable pour le diagnostic de l'AOMI avec une sensibilité de 93% et spécificité de 97% (42). C'est un moyen simple, non invasif et une méthode abordable permettant des évaluations vasculaires anatomiques et hémodynamiques, indépendamment de la médiacalcosse, mais elle reste dépendante de l'expérience de l'opérateur. L'analyse de l'onde au doppler fournit de plus ample information avec une forme d'onde triphasique reflétant un état hémodynamique normal et l'absence d'artériopathie.

Le test de marche avec mesure de la distance de marche et du retentissement hémodynamique (habituellement pressions de cheville) est parfois indispensable pour le diagnostic différentiel et utile au suivi thérapeutique (43).

L'angio-scanner montre le plus souvent de manière très précise l'étude du réseau jambier avec une sensibilité supérieure à 90 % et donne une idée très fine de la vascularisation du pied notamment au niveau des artères plantaires et du tarse (44). Il est le plus souvent suffisant en cas d'option thérapeutique chirurgicale ou endovasculaire avec un recours plus limité à l'utilisation de l'angiographie digitalisée. L'angio-IRM peut être une solution alternative en cas d'atteinte rénale. Cependant, sa

résolution spatiale limitée, les artéfacts inhérents aux calcifications en font une méthode moins utilisée que l'angio-scanner (45-46).

1.1.3. Prise en charge de l'AOMI

La prise en charge de l'artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI) chez les patients diabétiques nécessite une équipe multidisciplinaire comprenant endocrinologue, médecin vasculaire, chirurgien vasculaire, infectiologue, radiologue, médecin de réadaptation, infirmière et podologue.

Malgré un risque cardio-vasculaire élevé, les thérapies de prévention basées sur des études bien fondées restent sous-utilisées chez les diabétiques atteints d'une AOMI par rapport à ceux ayant un antécédent de maladie coronarienne ou cérébro-vasculaire (47,48). Par conséquent, une proportion considérable de patients diabétiques artériopathes reste à risque accru de MCV. Un contrôle strict des facteurs de risques cardiovasculaires est crucial pour gérer cette pathologie et améliorer le pronostic cardiovasculaire global de chaque patient.

Tabagisme :

Le tabagisme, y compris le tabagisme passif, a été démontré comme l'un des trois principaux facteurs de risque de morbidité dans le monde (49). Il est prédictif d'événements périphériques et de décès chez les patients ayant un pontage des membres inférieures (50). Le tabagisme peut induire des anomalies pro-thrombotiques et athérogènes. Il augmente le risque d'infarctus aigu du myocarde, de mort cardiaque subite, d'accident vasculaire cérébral, d'anévrisme aortique et d'artériopathie oblitérante des membres inférieures (51, 52). L'arrêt passif et actif du tabagisme est nécessaire chez tous les patients présentant un AOMI. Les autorités sanitaires sont en train d'adopter des politiques de santé publique efficaces afin de limiter l'usage du tabac, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Activité physique

L'entraînement physique améliore la capacité de marche ainsi que la fonction physique et la santé (53). Certaines données ont montré une amélioration de la distance de marche maximale et sans douleur chez les sujets participant à une thérapie physique supervisée (54).

Thérapie nutritionnelle

Une alimentation saine pourrait aider à atteindre et à maintenir le corps à un poids optimal, atteindre les cibles glycémiques, tensionnelles et lipidiques individualisées et retarder ou prévenir le diabète et ses complications, en particulier les maladies micro-vasculaires (55). Des études antérieures ont suggéré l'influence de la qualité des nutriments sur la prévalence de l'AOMI (56-57).

De façon intéressante, une étude espagnole a suggéré que le régime méditerranéen complété avec de l'huile d'olive extra vierge ou des noix, par rapport à un régime pauvre en graisses, était associé à un risque moindre d'AOMI.

Thérapeutique Antihypertensive

Un traitement antihypertenseur doit être administré aux patients souffrant d'Hypertension artérielle et d'AOMI pour réduire le risque d'infarctus du myocarde (IM), d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire (58). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine inhibent directement le processus athérosclérotique et améliorent la fonction endothéliale vasculaire, indépendamment de leurs effets antihypertenseurs (59,60). L'étude d'évaluation de la prévention des événements cardiaques a montré que l'utilisation du Ramipril réduisait considérablement le taux de mortalité, d'IM et d'AVC chez les patients à haut risque présentant des signes de maladie vasculaire ou de diabète mais sans une insuffisance cardiaque (61). Fait intéressant, pendant la période d'observation de l'étude UKPDS, chaque diminution de 10mmHg de la pression artérielle systolique a été associée à une réduction de 16% du risque d'AOMI (62). Cependant, l'essai ADVANCE, plus récent n'a signalé aucun avantage sur l'AOMI liés au traitement par périndopril / indapamide par rapport au placebo (63).

Thérapie par les statines

La Société européenne de cardiologie (ESC) et La Société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS) ont recommandé de cibler le cholestérol lipoprotéique de basse densité (LDL-C) sérique à moins de 55 mg / dl pour tous les patients artériopathes (64). Des preuves substantielles soutiennent l'utilisation de la thérapie par statines chez tous les patients atteints d'une maladie artérielle périphérique symptomatique (58).

Une étude évaluant les patients avec une AOMI symptomatique, a constaté que l'utilisation d'une statine (LIPITOR) réduisait de 18% les risques d'une procédure de revascularisation et la nécessité d'une amputation ischémique par rapport à ceux qui ne recevait pas de statine (65). L'atorvastatine à forte dose (40, 80 mg/j) améliore également la distance de marche sans douleur et l'activité physique communautaire chez ceux qui ont une claudication intermittente (66).

L'étude de FOURIER a démontré que l'évolocumab par rapport au placebo, réduisait le taux de cholestérol LDL et les événements cardiovasculaires majeures chez les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé sous traitement par statines (67). L'évolocumab a diminué de manière significative les événements cardio-vasculaires chez les participants diabétiques et non-diabétiques (68). L'utilisation d'évolocumab a également été associée à une réduction significative de 42% des événements liés à l'artériopathie oblitérantes des membres inférieurs, (critère MALE : ischémie aiguë du membre inférieur, amputation majeure ou revascularisation périphérique urgente pour ischémie) chez des patients artériopathes ou non (69). Il y avait une relation linéaire entre la diminution du LDL-cholestérol et un risque réduit d'événement liés à l'AOMI.

Thérapie antiplaquettaire unique

Les directives actuelles de l'AHA (American Heart Association) recommandent un traitement antiplaquettaire avec de l'aspirine seule (75 à 325 mg par jour) ou du clopidogrel (Plavix) seul (75 mg par jour) pour réduire le risque d'IM, d'accident vasculaire cérébral et de mort vasculaire chez les patients atteints d'une maladie artérielle périphérique symptomatique (58).

Une méta-analyse a démontré que l'aspirine était protectrice dans différentes populations vasculaires à risque, y compris ceux avec une AOMI (70). Cependant, certaines données pourraient encourager l'utilisation du clopidogrel plutôt que de l'aspirine chez les artériopathes, en particulier chez les personnes atteintes de diabète. Une méta-analyse de 18 études contrôlées randomisées, comparant l'aspirine à un placebo chez 5269 patients présentant des symptômes ou un AOMI asymptomatique n'a pas montré de réduction significative des événements indésirables cardiovasculaires (71). L'étude CAPRIE, qui incluait 20% de sujets diabétiques, a affiché une réduction du risque d'événements liés à AOMI chez les participants affectés au clopidogrel 75 mg par rapport à ceux assignés à l'aspirine 325 mg (72). Enfin, le traitement par Ticagrelor (90 mg deux fois par jour) ne s'est pas avéré

supérieur à clopidogrel (75 mg une fois par jour) pour la réduction des événements cardiovasculaires ou des membres chez 13 885 participants (38% des atteints de diabète) chez les patients symptomatiques (73).

Thérapie anticoagulante

L'étude COMPASS a montré que le Rivaroxaban, un inhibiteur oral du facteur Xa plus l'aspirine, était associé à moins d'événements cardiovasculaires mais avec des événements hémorragiques plus importants versus aspirine seule (74). Le traitement par Rivaroxaban a également été associé à une réduction des événements majeurs au niveau des membres inférieures chez les patients atteints d'une maladie artérielle périphérique. Cette réduction significative était présente chez les participants avec ou sans diabète au départ (75).

1.1.4. Equilibre glycémique :

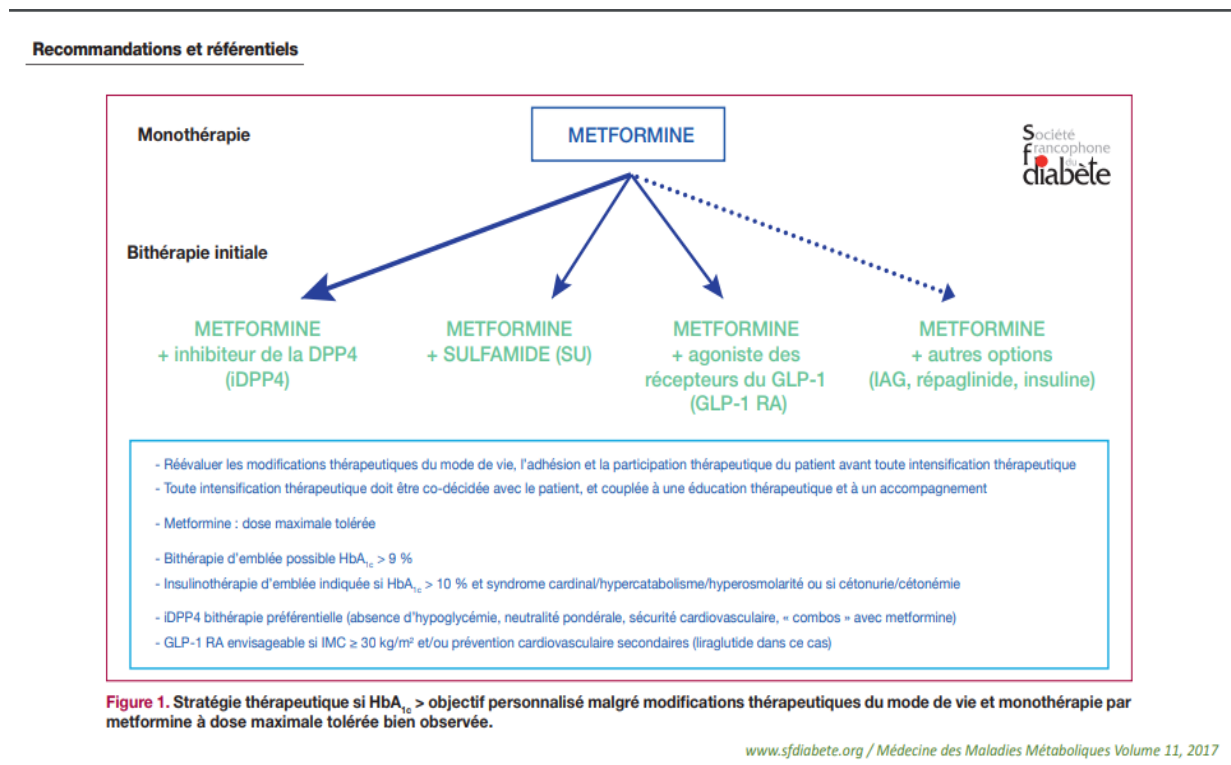
Des études épidémiologiques et des Essais Contrôlés Randomisés ont montré l'efficacité du contrôle intensif de la glycémie dans la réduction de développement et de la progression des complications microvasculaires à long terme (néphropathie diabétique, rétinopathie et neuropathie) chez les patients diabétiques [76-78]. Dans l'essai UKPDS, chaque réduction de 1% de l'HbA1c était associée à une diminution de 43% du risque d'AOMI majeur (amputation ou décès à la suite d'un événement vasculaire) (79).

Bien que le traitement pharmacologique optimal pour le DT2 reste débattu, la modification du mode de vie représente toujours la pierre angulaire sur laquelle un traitement pharmacologique doit être ajouté. Actuellement, la metformine est le médicament pharmacologique initial préféré pour le traitement du DT2. Lorsque les cibles d'HbA1c ne sont pas atteintes, les cliniciens peuvent choisir parmi six options de traitement comprenant sulfonylurée, les inhibiteurs de DPP-4, les inhibiteurs de SGLT-2, les analogues de GLP-1 et l'insuline basale, en fonction des effets spécifiques des médicaments et des caractéristiques du patient (80).

Depuis 2005, l'introduction de nouveaux médicaments anti-hyperglycémiques a ouvert de nouvelles voies pour le contrôle de l'hyperglycémie dont les Analogues de GLP-1 et inhibiteurs de SGLT2 .

Ces médicaments ont généré un nouvel espoir d'atténuation des complications chroniques voir d'un arrêt des complications diabétiques micro et macro-vasculaires, étant donné le risque macrovasculaire toujours élevé qui persiste même après la réussite du contrôle glycémique chez les patients atteints de DT2 (81,82). En 2008, la FDA requiert une preuve de sécurité cardiovasculaire comme condition préalable à l'approbation d'un nouveau médicament anti hyperglycémiant (83), ce qui a conduit à des études de sécurité cardio-vasculaire des nouveaux médicaments avant la mise en place sur le marché. Afin d'assurer un nombre suffisant d'événements dans les plus brefs délais, les compagnies pharmaceutiques et les enquêteurs ont inclus des patients dont la plupart ayant déjà fait un évènement cardiovasculaire précédent et / ou ayant une maladie cardio-vasculaire établie.

1.1.4.1. Figure 1. Place de l'analogue de glp-1 dans la prise en charge du Diabète de Type 2 (84)



Concept des Analogues de GLP-1

La prise de nourriture provoque un certain nombre d'adaptations physiologiques qui vont permettre l'absorption et le métabolisme des nutriments. Parmi ces adaptations, des hormones gastro-intestinales (incrétines) vont faciliter le métabolisme du glucose par la stimulation de la sécrétion d'insuline. La première incrétine identifiée, le GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*), inhibe faiblement la sécrétion d'acide gastrique et stimule la sécrétion d'insuline. La deuxième incrétine, le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), est un produit du gène du pro-glucagon et sécrétée par les cellules L entéro-endocrines qui se trouvent dans l'iléon distal et le côlon. Le GLP-1 est dégradé rapidement, comme le GIP, par deux enzymes, la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) et la neutral endopeptidase (NEP) avec une demi-vie de deux minutes et est éliminé, comme ses métabolites par les reins (85).

Le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline d'une manière glucose-oral dépendante ; son effet insulinothéropique est perdu lorsque la valeur de glucose est inférieure à 4,5 mmol/l (86). L'effet insulinothéropique commun du GLP-1 et du GIP est responsable d'environ 60% de l'insuline sécrétée après un repas chez l'homme non diabétique. Ces hormones

jouent donc un rôle extrêmement important dans l'homéostasie du glucose après les repas (87). Dans le diabète de type 2, la sécrétion de GLP-1 et de GIP est relativement normale au début de la maladie. Cependant, leur capacité de stimuler la sécrétion d'insuline est diminuée d'environ 50% pour le GIP et d'environ 30% pour le GLP-1 comparés à des sujets non diabétiques (88).

Actions du GLP-1

Le GLP-1 agit par l'intermédiaire d'un récepteur exprimé au niveau des cellules à insuline (β) et de certains tissus périphériques comme le système nerveux central et périphérique, le cœur, les reins, les poumons et le tractus digestif (85,89). L'activation des récepteurs par le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline mais aussi active la transcription du gène de l'insuline, augmente la biosynthèse d'insuline, stimule la prolifération et la survie des cellules et diminue la mort cellulaire. Enfin, le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique et augmente le sentiment de satiété (tableau 1) (89).

Figure 2 : Effets du GLP-1

| Pancréas endocrine | Estomac | Système nerveux central Hypothalamus |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ↑ Sécrétion d'insuline ↑ Biosynthèse d'insuline ↑ Prolifération des cellules β ↓ Apoptose des cellules β ↓ Sécrétion de glucagon ↑ Sécrétion de somatostatine | <ul style="list-style-type: none"> Ralentissement de la vidange gastrique ↓ Sécrétion d'acide | <ul style="list-style-type: none"> ↓ Appétit ↑ Sentiment de satiété (diminution de la prise alimentaire et boisson) |

L'ensemble des effets du GLP-1 sur l'homéostasie du glucose mais aussi sur le sentiment de satiété et la masse cellulaire β , a engendré un intérêt considérable pour le traitement du diabète de type 2. En effet, la plupart des traitements antidiabétiques agissent par l'augmentation soit de la sécrétion d'insuline (sulfonyleurées, glinides), soit de la sensibilité périphérique à l'insuline (metformine, glitazones). Mais aucun d'entre eux ne semble modifier les deux paramètres les plus importants dans l'évolution du diabète de type 2, le poids et la détérioration progressive de la fonction cellulaire β . Le GLP-1 par ses effets pléiotropes particulièrement au niveau de la prise alimentaire et

de la masse cellulaire β , apporte un espoir pour la prise en charge à longue durée de cette maladie.

1.1.4.2. INHIBITEURS DU SGLT2

Mode d'action

99% des 180 g environ de glucose filtré quotidiennement par le rein sont réabsorbés, principalement par le cotransporteur sodium-glucose-2 (SGLT2), situé dans le tubule rénal proximal (90). Les inhibiteurs du SGLT2 permettent une glycosurie observée jusqu'à 62 g /j chez les sujets sains. Les molécules actuellement disponibles sont utilisables soit en monothérapie, soit combinées à la metformine : empagliflozine (Jardiance, Jardiance Met), dapagliflozine (Forxiga, Xigudo), canagliflozine (Invokana, Vokanamet). Une seule est actuellement commercialisée en France, la dapagliflozine.

Effets

Ces médicaments induisent une glycosurie en inhibant la réabsorption du glucose et du sodium au niveau du tube contourné proximal (91). En dehors de leur action hypoglycémiante, ils réduisent la pression artérielle (PA) systolique de -4 et diastolique de -2 mmHg environ, et réduisent le poids des patients de 2 à 3kg environ (92). La tolérance à court terme est un enjeu important, car on peut observer une hypovolémie mineure initiale, pouvant, chez certains patients, entraîner une hypotension orthostatique et, rarement, une réduction du DFG, à dépister et à prendre en charge.

Un intérêt particulier de ces molécules concerne leurs effets au niveau rénal car ils démontrent une réduction de survenue d'une macroalbuminurie. Outre l'effet glycémique et tensionnel, un effet néphroprotecteur pourrait être expliqué par la diminution de l'hyperfiltration glomérulaire observée qui est soutenue par deux principales hypothèses : une diminution de la réabsorption du glucose par l'inhibition du cotransporteur sodium-glucose-2 (phénomène tubulaire) et une régulation du tonus artériolaire, par diminution de la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné proximal et augmentation de sa concentration au niveau de la *macula densa* qui elle exerce un feedback tubulo-glomérulaire permettant une vasoconstriction de l'artère afférente (phénomène neurohumoral /hémodynamique) (91).

1.2. Objectifs de la thèse :

Nous avons vu que l'athérosclérose est une des complications les plus importantes chez le patient diabétique. Les atteintes vasculaires ont été reliées à l'hyperglycémie chronique par plusieurs mécanismes biologiques, revus par Brownlee (93). Parmi ces mécanismes, la génération de produits de glycation avancée (Advanced glycation end-products, ou "AGEs"), favorisée par l'hyperglycémie chronique, est considérée comme l'une des pistes les plus importantes. Leur rôle potentiel a fait l'objet d'une revue spécifique (94).

Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont associés à un effet anti-inflammatoire et anti-oxydative. Ceriello et al. ont démontré l'effet protecteur des agonistes du récepteur du GLP-1 pendant l'hypoglycémie et l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 1 (96-97).

Les études de sécurité cardio-vasculaire ont tous été conçues pour évaluer le rôle des nouveaux médicaments anti-hyperglycémiant concernant le MACE, qui était le principal résultat de tous les essais. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin de chercher des essais contrôlés randomisés, bien effectués sur l'effet des analogues GLP-1 et les inhibiteurs de SGLT2 sur les événements cardio-vasculaires.

Bien que certains traitements anti hyperglycémiant ont démontré pouvoir réduire le MACE chez les patients DT2 en prévention primaire ou secondaire, il n'y a pas eu d'essais prospectifs randomisés bien menés sur l'association des Analogues de glp-1 sur le critère MALE (Ischémie aigue du membre inférieur, amputation majeure ou revascularisation périphérique urgente pour ischémie)

La thèse aborde les différentes études ayant été réalisées sur les analogues de GLP-1 et inhibiteur de SGLT 2 sur le critère MACE.

II. Matériels et Méthodes :

Sélection des études, Processus de collection des données, Évaluation de la qualité de la méthodologie

Nous avons effectué une recherche systématique complète des bases de données électroniques médicales, qui comprennent PubMed et Embase jusqu'au 29 Mars 2020.

Les essais contrôlés randomisés (ECR) qui ont évalué l'effet du GLP-1 sur le risque cardiovasculaire, basé sur le critère composite MACE, étaient éligibles à l'inclusion, avec une restriction néanmoins sur la langue de publication (Anglais) et le statut de publication.

Les principaux termes de recherche sont répertoriés comme suit : Incrétine OR glp-1 OR Liraglutide OR GLP-1 Analogue OR ISGLT2 OR exénatide OR Byetta OR Bydureon OR Liraglutide OR Victoza OR Saxenda OR lixisénatide OR albiglutide OR dulaglutide OR Trulicity OR Taspoglutide OR Canagliflozine OR Dapagliflozine OR Empagliflozine OR Type 2 Diabetes Mellitus OR type 2 DM OR Mace OR Cardiovascular AND Randomised Controlled Trials.

Les essais ont été sélectionnés sur les titres puis sur les résumés, puis sur les études avec évaluation de la qualité de l'étude.

Nous n'avons inclus que des études qui ont été menés avec les Analogues de GLP-1 ou inhibiteurs de SGLT2, qui recherchaient les principaux événements cardiovasculaires (MACE) définis comme l'infarctus du myocarde non fatal, les accidents vasculaires cérébraux non mortels et la mort cardiovasculaire comme résultat principal.

Les critères d'éligibilité des études étaient les suivants :

(1) les Essais Contrôlés Randomisés qui évaluaient un analogue de GLP-1 ou inhibiteur de SGLT-2 par rapport à un placebo ou aux autres agents antidiabétiques conventionnels ;

(2) comparaison du risque cardiovasculaire entre l'analogue de GLP-1 ou inhibiteur de SGLT-2 et le traitement placebo / antidiabétiques conventionnels chez les diabétiques de type 2 ;

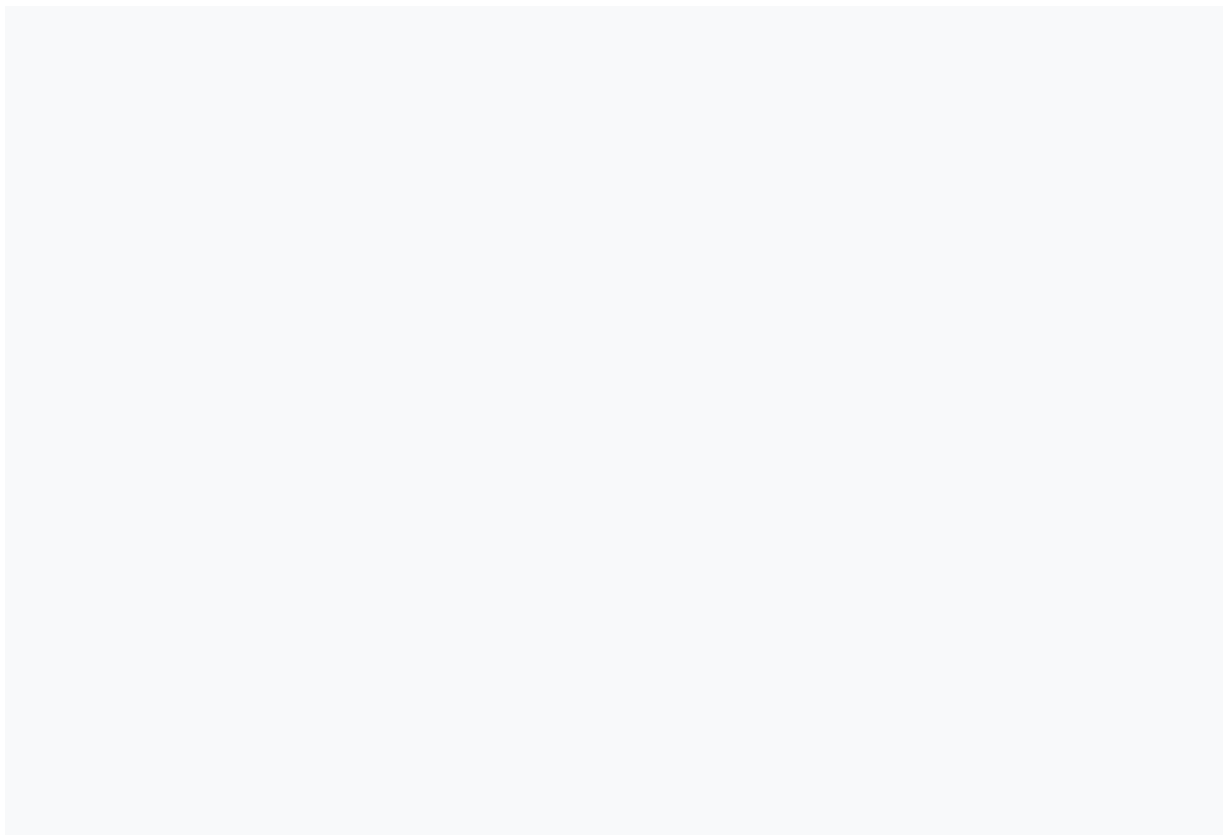
(3) les articles devaient décrire les cas et les contrôles inclus dans leurs études ;

(4) rapport de risque (RR) avec IC 95% ou des données qui ont été rapportées.

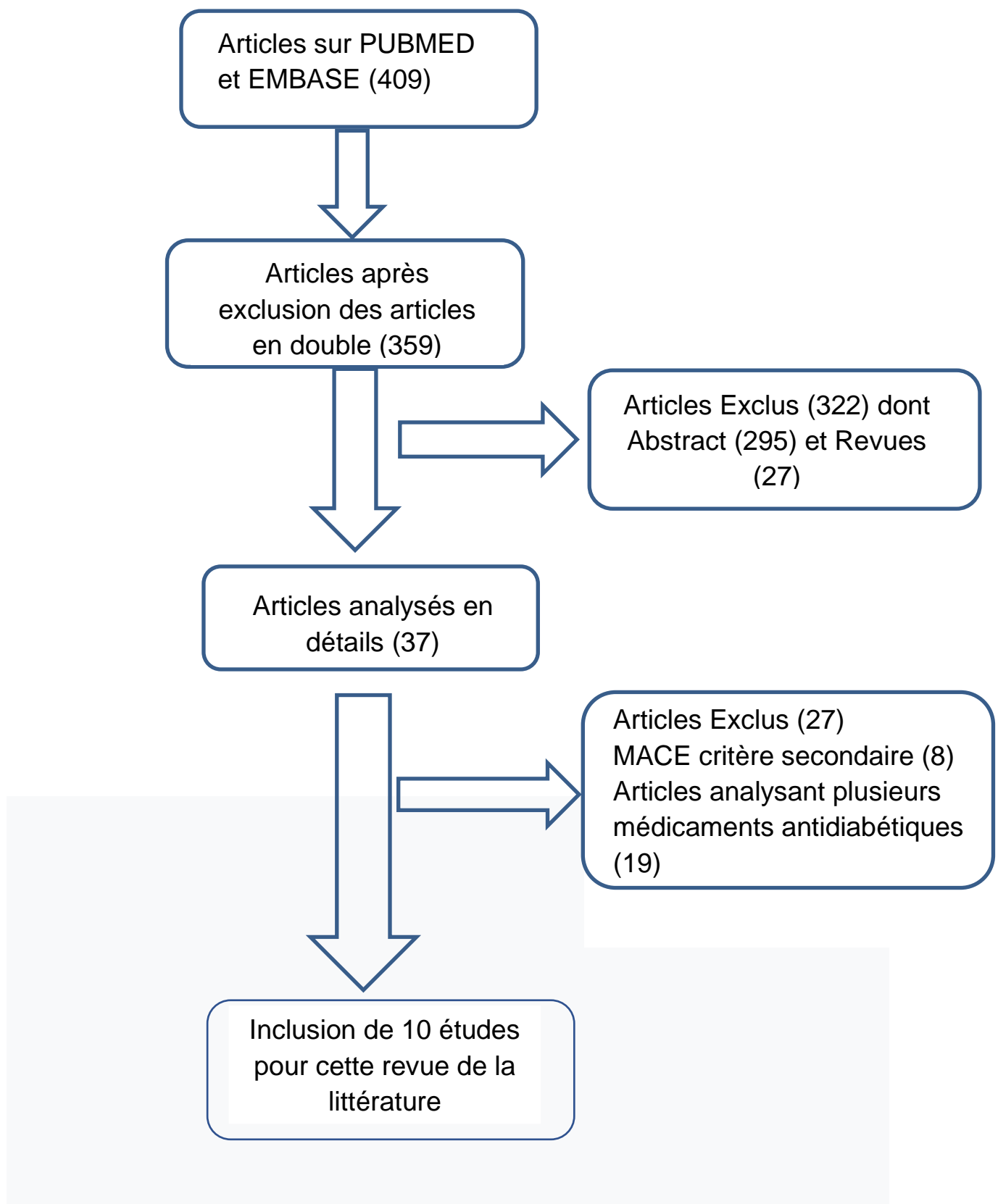
Concernant les critères d'exclusion, nous avons appliqué les critères suivants :

- les études qui n'étaient pas des essais contrôlés et randomisés ;
- les contrôles incluant les patients avec une autre maladie ;
- les publications qui étaient des études en double, des résumés isolés, des revues ou les données étaient rapportées à partir d'un résumé ou d'une revue.

Le texte intégral et l'annexe complémentaire de toutes les études qui ont répondu à nos critères d'inclusion prédéfinis ont été sélectionnés et récupérés par les auteurs. Un diagramme de flux détaillé pour le processus d'inclusion et d'exclusion pour la sélection des études a été utilisés et est présenté sur la figure 3.



II. 1. Figure 3 : Diagramme de Flux pour la sélection des études



II.2. Analyse de données : 10 revues

Les données déclarées des sous-groupes ont été recueillies et analysées chaque fois que possible, pour comparer les caractéristiques des patients de chaque étude.

Les différents caractéristiques pris en compte sont :

- a) les critères d'inclusion de chaque étude concernant l'HbA1c et les antécédents cardio-vasculaires
- b) le pourcentage des femmes ;
- c) l'Age moyen ;
- d) l'IMC moyen en kg / m² ;
- e) le taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < ou ≥ 60 ml / min ;
- f) HbA1c médiane et la durée du diabète ;
- g) les antécédents d'HTA, de Dyslipidémie et de Tabagisme.

Une analyse de sensibilité post-hoc a été réalisée sur le critère MACE.

III. Résultats :

III.1. Résultats de recherche et caractéristiques de l'étude

Nous avons identifié un total de dix études qui étaient éligibles pour l'inclusion (Figure 3), dont les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1. Les participants étaient tous des patients atteints de DT2 (> 18 ans). Tous les essais étaient multinationaux et étaient parrainés par des laboratoires (dont Sanofi Aventis, Novo Nordisk, ou par GlaxoSmithKline). Les résultats des essais ont été publiés entre 2015 et 2019. Tous les essais étaient de conception parallèle en double aveugle, et leur durée moyenne variait de 1,3 à 5,4 ans.

Les caractéristiques des populations incluses dans les études sont résumées dans le tableau 2 et la taille de la population étudiée variait de 3297 dans SUSTAIN-6 (98) à 14752 dans EXSCEL (99) et étaient d'âge similaire (entre 60,3–66,2 ans).

Tableau 1: Caractéristiques majeures des études inclus dans la méta-analyse

| Etude | Année | Intervention | Durée de l'étude (an) | Patient (Sous GLP1/ Placebo) | Critère Primaire | HR (IC 95%) de MACE | HR (IC 95%) Mortalié toute cause |
|------------------------|-------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------------|
| ELIXA (100) | 2015 | Lixisenatide vs.Placebo | 2.1 | 6068 (3034/3034) | MACE ou Angor Instable | 1.02 (0.89–1.17) | 0.94 (0.78–1.13) |
| LEADER (101) | 2016 | Liraglutide vs placebo | 3.8 | 9340 (4668/4672) | MACE | 0.87 (0.78–0.97) | 0.85 (0.74–0.97) |
| SUSTAIN-6 (98) | 2016 | Semaglutide SC vs placebo | 2.1 | 3297 (1648/1649) | MACE | 0.74 (0.58–0.95) | 1.05 (0.74–1.50) |
| HARMONY OUTCOMES (102) | 2018 | Albiglutide vs placebo | 1.6 | 9463 (4731/4732) | MACE | 0.78 (0.68–0.90) | 0.95 (0.79–1.16) |
| EXSCEL (99) | 2018 | Exenatide vs Placebo | 3.2 | 10,782 (5394/5388) | MACE | 0.90 (0.82- 1.00) | 0.88 (0.77–1.00) |
| REWIND (103) | 2019 | Dulaglutide vs placebo | 5.4 | 9901 (4949 /4952) | MACE | 0.88 (0.79-0.99) | 0.90 (0.80-1.01) |
| PIONNEER-6 (104) | 2019 | Sémaglutide oral vs placebo | 1.3 | 3183 (1591/1592) | MACE | 0.79 (0.57-1.11) | 0.51 (0.31-0.84) |
| EMPA-REG (105) | 2015 | Empaglifozine vs placebo | 3.1 | 7020 (4687/2333) | MACE | 0.86 (0.74-0.99) | 0.68 (0.57-0.82) |
| CANVAS (106) | 2018 | Canaglifozine vs placebo | 2.4 | 10142 (5203/4939) | MACE | 0.86 (0.75–0.97) | - |
| DECLARE (107) | 2018 | Dapaglifozine vs placebo | 4.2 | 17160 (8582/8578) | MACE | 0.93 (0.84–1.03) | 0.93 (0.82–1.04) |

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion :

| | Elixa (97) | Leader | Sustain-6 | Harmony |
|--|--|--|--|-------------------------------|
| Intervention | Lixisenatide vs.Placebo | Liraglutide vs placebo | Semaglutide SC vs placebo | Albiglutide vs placebo |
| Critère d'inclusion | DT2 + ATCD IIDM Ou Angor instable dans les 6 Mois | DT2+ ≥50ans+ ATCD CV, IRénale , DT2+ ≥60ans + FDR CV | DT2 + ≥50ans+ ATCD CV , DT2 + ≥60ans + FDR CV | DT2 + ≥40 ans + ATCD CV |
| HbA1c (critère l'inclusion) mmol/l | ≥ 5.5 et ≤ 11.0 | > 7.0 | > 7.0 | > 7.0 |
| Age moyenne / an | 60.3 | 64.3 | 64.6 | 64.1 |
| Femme % | 30.7 | 36 | 39 | 31 |
| IMC moyenne (kg /m2) | 30.2 | 32.5 | 32.8 | 32.3 |
| Hba1C médiane | 7.7 | 8.7 | 8.7 | 8.74 |
| Durée du diabète en année (moyenne) | 9.3 | 12.8 | 13.9 | 14.2 |
| Histoire de Tabagisme % | 11.7 | 12 | 55 | 16 |
| HTA % | 76.4 | 90 | 93 | 87 |
| Antécédent Cardiovasculaire % | 100 | 81 | 83 | 100 |
| Sous Statine % | / | 72 | 73 | 84 |
| Histoire d'IC % | 22.4 | 18 | 24 | 20 |
| eGFR < 60ml/min/1,73m2 % | / | 25 | 28 | 23 |

Tableau 2 bis : Caractéristiques des patients à l'inclusion :

| | Exscel | Rewind | Pioneer-6 |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Intervention | Exenatide vs placebo | Dulaglutide vs placebo | Semaglutide oral vs placebo |
| Critère d'inclusion | DT2+≥18ans +ATCD CV ou DT2+≥18ans | DT2 + ≥50ans+ ATCD CV OU DT2 + ≥50ans+ FDR CV , | DT2 + ≥50ans+ ATCD CV , IRénale, ≥60ans + FDR CV |
| HbA1c (critère l'inclusion) mmol/l | ≥6.5% ET <10% | ≤ 9.5 | / |
| Age moyenne / an | 62 | 66.2 | 66 |
| Femme % | 38 | 46.4 | 31.6 |
| IMC moyenne (kg /m2) | 30.9 | 32.3 | 32.3 |
| Hba1C médiane | 8.0 | 7.4 | 8.2 |
| Durée du diabète en année (moyenne) | 12.0 | 10.6 | 14.9 |
| Histoire de Tabagisme % | 51 | 14.2 | 11 |
| HTA% | / | 93.2 | 93.9 |
| Antécédent Cardiovasculaire% | 73 | 31.5 | 84.7 |
| Sous Statine % | 74 | 66.2 | 85.2 |
| Histoire d'IC % | 16.2 | 8.6 | / |
| eGFR < 60ml/min/1,73m2 % | 21 | 22.2 | 26.9 |

Tableau 2 bis : Caractéristiques des patients à l'inclusion :

| | EMPA-REG | CANVAS | DECLARE |
|-------------------------------------|---------------------------|---|-----------------------------|
| Intervention | Empaglifozine vs placebo | Canaglifozine vs placebo | Dapaglifozine vs placebo |
| Critère d'inclusion | DT2 + ≥ 18 + ATCD CV | DT2 + ≥ 50 ans+ ATCD CV OU DT2 + ≥ 50 ans+ 2 FDR CV | DT2 + ≥ 40 ans+ FDR CV |
| HbA1c (critère l'inclusion) mmol/l | $\geq 7\%$ ET $\leq 9\%$ | $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.5\%$ | $\geq 6.5\%$ ET $\leq 12\%$ |
| Age moyenne / an | 63.1 | 63.3 | 63.9 |
| Femme % | 28.5 | 35.8 | 37.4 |
| IMC moyenne (kg /m2) | 30,6 | 32 .1 | 32.1 |
| Hba1C médiane | 7.9 | 8.2 | 8.3 |
| Durée du diabète en année (moyenne) | / | 13.6 | 10.5 |
| Histoire de Tabagisme % | / | 17.8 | / |
| HTA% | 38.7 | 89.9 | 81.3 |
| Antécédent Cardiovasculaire% | 99 | 14 .4 | 40.6 |
| Sous Statine % | 77.5 | / | 75 |
| Histoire d'IC % | 10.1 | 14.4 | 10 |
| eGFR < 60ml/min/1,73m2 % | 25.9 | 20.1 | 7.4 |

ELIXA (100):

L'évaluation de **lixisénatide** contre placebo (ELIXA) était un essai contrôlé randomisé, multicentrique, en double aveugle. Il était conçu pour pouvoir évaluer si l'usage du lixisénatide une fois par jour, chez les patients (n = 6068) atteints de DT2 ayant eu récemment un événement coronarien aigu ou qui avait été hospitalisé pour un angor instable au cours des 180 derniers jours, était seulement « non inférieur » mais également supérieure au placebo, pour le critère composite primaire (décès CV, Infarctus du Myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation pour une angine instable).

Suivi pendant une médiane de 2,1 ans (25 mois) après événement coronarien aigu, l'événement de critère principal s'est produit dans 13,4% dans le groupe lixisénatide et dans 13,2% dans le groupe placebo démontrant une non-infériorité du lixisénatide par rapport au placebo ($p < 0,001$) mais, clairement, pas de supériorité ($p = 0,8$ pour la supériorité et $p = 0,006$ pour la non-infériorité). Il y avait une diminution non significative du taux des décès toutes causes confondues. Le lixisenatide était également neutre sur les critères individuels composant le critère composite principal.

LEADER (101) :

LEADER était une étude multinationale, multicentrique comparant le liraglutide contre placebo en double aveugle dans lequel 9340 patients diabétiques de type 2 contrôlé dont 81 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire, ont été randomisés pour recevoir 18 mg de **liraglutide** ou un placebo en concomitance avec des traitements de fond standard pour DT2. Le résultat principal était le délai avant la première occurrence du critère composite MACE à 3 points (décès par des causes CV, infarctus du myocarde mortel ou non mortel, accident vasculaire cérébral). Le principal résultat est survenu dans 13% dans le groupe liraglutide et dans 14,9% du groupe placebo avec une réduction du risque relatif (RRR) de 13% (HR :0,87 et IC95% : 0,78 à 0,97). Le p pour la valeur de non-infériorité était $< 0,001$ et la supériorité était 0,01. Le nombre de personnes nécessaire à traiter (NNT) pour empêcher le critère composite principal était de 53 personnes. Des décès CV se sont produites dans 4,7% dans le groupe liraglutide par rapport à 6,0% dans le groupe placebo pour un RRR de 22% (HR :0,78 ;IC95% : 0,66 à 0,93, $p = 0,007$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les taux de survenue d'AVC non mortel dans le groupe liraglutide versus dans le groupe placebo.

SUSTAIN -6 (98)

SUSTAIN-6 était conçu pour évaluer la non-infériorité, mais pas prédéfini pour évaluer la supériorité du **sémaglutide** par rapport à un placebo en terme de sécurité cardiovasculaire chez les patients DT2. SUSTAIN-6 avait une durée relativement courte de 2,1 ans avec 3 297 participants, dont 83% avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire. Le taux de résultat principal du critère composite MACE à 3 points s'est produit à 6,6% dans le groupe sémaglutide et 8,9% dans le groupe placebo, pour un RRR de 26%, démontrant non seulement sa non-infériorité de conception pré-spécifiée ($p < 0,001$), mais aussi sa supériorité ($p = 0,02$) relative au placebo. Bien que prometteur, SUSTAIN-6 s'appuie sur un échantillon relativement petit ($n = 3297$) et l'étude a été conçue comme une étude de non-infériorité ce qui rend difficile l'analyse de résultats dans le sens de la supériorité. De plus, il n'y avait aucune différence statistiquement significative sur les décès CV (- 2%; $p = 0,92$) ou sur le critère décès quelle qu'en soit la cause (+ 5%; $p = 0,79$).

HARMONY (102) :

HARMONY était une étude contrôlée randomisée en double aveugle, réalisée sur 610 sites dans 28 pays. Les patients diabétiques de type 2, âgés de 40 ans ou plus et atteints de maladies cardiovasculaires ont été randomisés (dans un rapport de 1: 1) soit dans un groupe recevant une injection sous-cutanée **d'albiglutide** (30 à 50 mg, en fonction de la réponse glycémique et de la tolérabilité), soit dans un groupe placebo en plus de leur traitement habituel. La principale hypothèse de l'étude était que l'albiglutide était non inférieure par rapport au placebo sur le critère composite principal MACE, critère évalué dans la population en intention de traiter. Si la non-infériorité était confirmée avec un HR inférieur à 1,30, un test fermé de supériorité était prédéfini. Le critère composite principal s'est produit chez 338 (7%) des 4731 patients avec un taux d'incidence de 4.6 événements pour 100 personnes-années dans le groupe albiglutide et chez 428 (9%) de 4732 patients avec un taux d'incidence de 5.9 événements pour 100 personnes- années dans le groupe placebo (HR 0,78, IC 95% 0,68-0,90), ce qui indique que l'albiglutide est non -inférieur au placebo sur la survenue

des événements cardio-vasculaires mais également supérieur au placebo ($p < 0,0001$ pour la non-infériorité ; $p = 0,0006$ pour la supériorité) .

EXSCEL (99) :

Dans l'étude EXSCEL on comparait l'effet de l'**exénatide** une fois par semaine sur les patients diabétique de type 2 avec une étude non seulement de non-infériorité mais également de supériorité par rapport au placebo, pour le critère principale MACE à 3 points sur une durée de suivi de 3.7 ans. Il y avait 1744 d'événements pour le critère principal. Le principal résultat est survenu dans 12,2% des patients dans le groupe placebo et 11,4%, dans le groupe Exenatide pour une modeste réduction du risque relatif de 9% qui était statistiquement non significative. L'étude avait par ailleurs démontré que l'exénatide était non inférieur au placebo sur la sécurité cardio-vasculaire mais non supérieur au placebo sur l'efficacité ($p=0.06$).

REWIND (103) :

REWIND est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui a été réalisée dans 371 sites dans 24 pays. Les hommes et les femmes âgés d'au moins 50 ans atteints de diabète de type 2 qui ont eu un événement cardiovasculaire ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ont été assignés au hasard (1: 1) à une injection sous-cutanée hebdomadaire de **dulaglutide** (1,5 mg) ou à un placebo. Le critère de jugement principal était la première occurrence du critère composite dont l'infarctus du myocarde non mortel, d'accident vasculaire cérébral non mortel ou de décès d'origine cardiovasculaire (y compris des causes inconnues), qui a été évalué dans la population en intention de traiter.

Au cours d'un suivi médian de 5,4 ans, le principal résultat composite s'est produit chez 594 participants (12,0%) à un taux d'incidence de 2,4 pour 100 années-personnes dans le groupe dulaglutide et chez 663 (13,4%) participants à un taux d'incidence de 2,7 pour 100 personnes-années dans le groupe placebo (HR ; 0,88, IC 95% 0,79-0,99 ; $p = 0,026$). La mortalité toutes causes confondues ne différait pas entre les 2 groupes (536 (10,8%) dans le groupe dulaglutide vs 592 (12,0%) dans le groupe placebo (HR 0,90, IC 95% 0,80-1-1,01; $p = 0,067$).

PIONEER-6 (104) :

PIONEER-6 a évalué les résultats cardiovasculaires du **Sémaglutide** par voie orale une fois par jour par rapport à un placebo, dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle, impliquant des patients à haut risque cardiovasculaire (âge \geq 50 ans avec une maladie cardiovasculaire ou rénale chronique établie, ou âge \geq 60 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaires uniquement). Le critère de jugement principal était la première occurrence d'un événement cardiovasculaire indésirable majeur (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel). L'essai a été conçu pour exclure un risque cardiovasculaire excessif de 80% par rapport au placebo (marge de non-infériorité de 1,8).

Des événements cardiovasculaires indésirables majeurs sont survenus chez 61 des 1591 patients (3,8%) du groupe semaglutide oral et 76 des 1592 (4,8%) du groupe placebo (HR : 0,79; IC95% : 0,57 à 1,11; P <0,001 pour la non-infériorité).

EMPA-REG (105) :

EMPAREG était un essai contrôlé randomisé qui incluait 7020 patients avec une durée moyenne d'observation de 3,1 ans. Les patients recevaient au hasard soit 10 mg ou 25 mg **d'empagliflozine** ou un placebo une fois par jour. Le principal critère de jugement composite était le critère MACE.

Le critère de jugement principal est survenu chez 490 des 4687 patients (10,5%) dans le groupe empagliflozine et chez 282 des 2333 patients (12,1%) du groupe placebo (RR : 0,86; IC95% : 0,74 à 0,99; p = 0,04 pour la supériorité).

CANVAS (106) :

Le programme CANVAS est le premier à étudier l'efficacité et la sécurité à long terme de la **canagliflozine** chez plus de 10 000 patients atteints d'un DT2 et présentant soit des antécédents de maladies cardiovasculaires soit au moins deux facteurs de risques cardiovasculaires.

La canagliflozine permet d'obtenir une réduction de 14 % du risque pour le critère composite principal de l'essai, c'est-à-dire un décès lié à une maladie cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal ou un AVC non fatal (risque relatif RR : 0,86 ;

IC95 % : 0,75 - 0,97) et démontre une amélioration du profil de sécurité cardiovasculaire par rapport au placebo ($p < 0,0001$ pour la non-infériorité) ainsi qu'une supériorité par rapport au placebo ($p = 0,016$). Ces résultats se sont montrés globalement uniformes pour divers sous-groupes de patients ainsi que pour chaque composante du critère composite principal. Il apparaît également que la canagliflozine réduit le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 33 % (RR : 0,67 ; IC à 95 % : 0,52 à 0,87) et possède une incidence positive et durable pour la régulation de la glycémie et de la tension artérielle, ainsi que pour la réduction durable du poids chez un grand nombre de patients. La canagliflozine montre par ailleurs un potentiel de protection rénale, en retardant la progression de l'albuminurie et en réduisant de 40 % le risque de complications rénales graves (par exemple, réduction du taux estimé de filtration glomérulaire (eGFR), des décès liés à une maladie rénale ou de la nécessité d'un traitement rénal de substitution).

DECLARE (107):

Dans l'étude DECLARE-TIMI-58, 17.160 patients ont été inclus chez des sujets diabétiques de type 2 présentant un risque (59,4% de la cohorte) ou un diagnostic (40,6%) de maladie athéroscléreuse. Les sujets ont été randomisés pour recevoir de la **dapagliflozine** ou un placebo, et suivis durant 4,2 années. Les résultats ont montré que durant le traitement, les patients sous dapagliflozine ont eu une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,42%, une réduction de 2,7 mmHg de la PAS, de 0,7 mmHg de la PAD et de 1,8 kg du poids par rapport au groupe placebo. Si le taux d'événements cardiovasculaires majeurs (ou MACE) n'était pas significativement différent sous dapagliflozine *versus* placebo, en revanche la non-infériorité sur ce critère composite principal d'évaluation a bien été atteinte. Le critère composite de mortalité d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était moins élevé sous dapagliflozine que sous placebo (4,9% *versus* 5,8%, soit un *hazard ratio* de 0,83 [0,73-0,95], $p=0,005$). Ce résultat était exclusivement lié à la diminution de 27% du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, car le taux de décès d'origine cardiovasculaire, lui, n'était pas significativement différent sous dapagliflozine *versus* le placebo.

Les résultats de chaque étude sont détaillés dans le tableau 3.

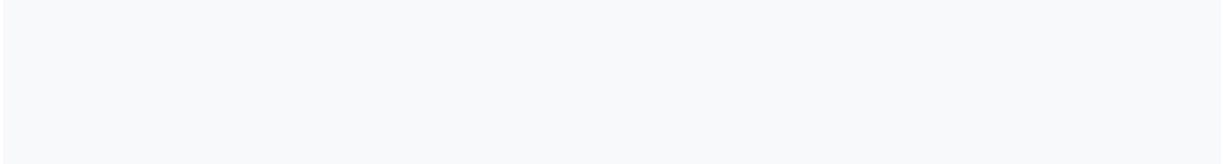


Tableau 3 : Les principaux résultats des études

| | | HARMONY | | ELIXA | | LEADER | |
|----------------------------|-------------------------|--|-------------|----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | | Albiglutide | Placebo | Lixisenatide | Placebo | Liraglutide | Placebo |
| Mace | Patients No (%) | 338 (7) | 428 | 406 (13.4%) | 399 (13.2%) | 608 (13.0%) | 694 (14.9%) |
| | NNT /100 patients-an | 4.57 | 5.27 | 6.4 | 6.3 | 3.4 | 3.9 |
| | HR P value | 0.78(0.68-0.90) <0.0001 non inf = 0.0006 supériorité | | 1.02 (0.89- 1.17) 0.81 | | 0.87 (0.78-0.97) 0.01 | |
| Décès toutes causes | Patients No (%) | 196 (4%) | 205 (4%) | 211 (7.0%) | 223 (7.4%) | 381 (8.2%) | 447 (9.6%) |
| | NNT /100 patients-an | 2.44 | 2.56 | 3.1 | 3.3 | 2.1 | 2.5 |
| | HR P value | 0.95 (0.79-1.16) 0.644 | | 0.94 (0.78-1.13) 0.50 | | 0.85 (0.74-0.97) 0.02 | |
| Décès de cause CV | Patients No (%) | 122 (3%) | 130 (3%) | 156 (5.1%) | 158 (5.2 %) | 219 (4.7%) | 278 (6.0 %) |
| | NNT /100 patients-an | 1.61 | 1.72 | 2.3 | 2.4 | 1.2 | 1.6 |
| | HR P value | 0.93(0.73-1.19) 0.578 | | 0.98 (0.78-1.22) 0.85 | | 0.78 (0.66-0.93) 0.007 | |
| IDM | Patients No (%) | 181 (4%) | 240 (5%) | 270 (8.9 %) | 261 (8.6 %) | 292 (6.3%) | 339 (7.3%) |
| | NNT /100 patients-an | 2.43 | 3.26 | 4.2 | 4.1 | 1.6 | 1.9 |
| | HR P value | 0.75 (0.61-0.90) 0.003 | | 1.03 (0.87-1.22) 0.71 | | 0.86 (0.73-1.0) 0.046 | |
| AVC | Patients No (%) | 94 (2%) | 108 (2%) | 67 (2.2 %) | 60 (2.0%) | 173 (3.7%) | 199 (4.3%) |
| | NNT /100 patients-an | 1.25 | 1.45 | 1.0 | 0.9 | 1.0 | 1.1 |
| | HR P value | 0.86 (0.66-1.14) 0.300 | | 1.12 (0.79- 1.58) 0.54 | | 0.86 (0.71-1.06) 0.16 | |



| | | SUSTAIN-6 | | EXSCEL | | REWIND | |
|---------------------|----------------------|-----------------------------------|----------|--|-------------|---------------------------|-------------|
| | | Semaglutide Orale | Placebo | Exenatide | Placebo | Dulaglutide | Placebo |
| Mace | Patient No (%) | 338 (7) | 428 | 839 (11.4%) | 905(12.2%) | 608 (13.0%) | 694 (14.9%) |
| | NNT /100 patients-an | 4.57 | 5.27 | 3.7 | 4.0 | 3.4 | 3.9 |
| | HR P value | 0.78(0.68-0.90) <0.001 Non inf | | 0.91 (0.83-1.00) <0.001 Non inf, =0.06 supériorité | | 0.87 (0.78-0.97) 0.01 | |
| Décès toutes causes | Patient No (%) | 196 (4%) | 205 (4%) | 507 (6.9%) | 584 (7.9%) | 381 (8.2%) | 447 (9.6%) |
| | NNT /100 patients-an | 2.44 | 2.56 | 2.0 | 2.3 | 2.1 | 2.5 |
| | HR P value | 0.95 (0.79-1.16) 0.644 | | 0.86 (0.77-0.97) 0.016 | | 0.85 (0.74-0.97) 0.02 | |
| Décès de cause CV | Patient No (%) | 122 (3%) | 130 (3%) | 340 (4.6%) | 383 (5.2 %) | 219 (4.7%) | 278 (6.0 %) |
| | NNT /100 patients-an | 1.61 | 1.72 | 1.4 | 1.5 | 1.2 | 1.6 |
| | HR P value | 0.93(0.73-1.19) 0.578 | | 0.88 (0.76-1.02) NS | | 0.78 (0.66-0.93) 0.007 | |
| IDM | Patient No (%) | 181 (4%) | 240 (5%) | 483(6.6 %) | 493 (6.7 %) | 292 (6.3%) | 339 (7.3%) |
| | NNT /100 patients-an | 2.43 | 3.26 | 2.1 | 2.1 | 1.6 | 1.9 |
| | HR P value | 0.75 (0.61-0.90) 0.003 | | 0.97 (0.85-1.10) NS | | 0.86 (0.73-1.0) 0.046 | |
| AVC | Patient No (%) | 94 (2%) | 108 (2%) | 187 (2.5 %) | 218 (2.9%) | 173 (3.7%) | 199 (4.3%) |
| | NNT /100 patients-an | 1.25 | 1.45 | 0.8 | 0.9 | 1.0 | 1.1 |
| | HR P value | 0.86 (0.66-1.14) 0.300 | | 0.85 (0.70-1.03) NS | | 0.86 (0.71-1.06) 0.16 | |

| | | EMPA-REG | | CANVAS | | DECLARE | |
|---------------------|----------------------|---|------------|----------------------------|---------|---------------------------|-----------|
| | | Empaglifozine | Placebo | Canaglifozine | Placebo | Dapaglifozine | Placebo |
| Mace | Patient No (%) | 490 (10.5) | 282 (12.1) | / | / | 756 (8.8) | 803 (9.4) |
| | NNT /100 patients-an | 3.7 | 4.4 | 2.7 | 3.2 | 2.3 | 2.4 |
| | HR P value | 0.86 (0.74-0.99) <0.001 Non inf =0.04 supériorité | | 0.86 (0.75-0.97) 0.18 | | 0.93 (0.84- 1.03) 0.17 | |
| Décès toutes causes | Patient No (%) | 269 (15.7) | 194 (8.3) | / | / | 529 (6.2) | 570 (6.6) |
| | NNT /100 patients-an | 1.9 | 2.9 | 1.7 | 2.0 | 1.5 | 1.6 |
| | HR P value | 0.68 (0.57-0.82) <0.001 | | 0.87 (0.74-1.01) | | 0.93 (0.82 -1.04) | |
| Décès de cause CV | Patient No (%) | 569 (12.8) | 333 (14.3) | / | / | 245 (2.9) | 249 (2.9) |
| | NNT /100 patients-an | 4.6 | 5.3 | 1.2 | 1.3 | 0.7 | 0.7 |
| | HR P value | 0.89 (0.78-1.01) <0.001 Non inf =0.08 supériorité | | 0.87 (0.72-1.06) 0.44 | | 0.98 (0.82-1.17) | |
| IDM | Patient No (%) | 223 (4.8) | 126 (5.4) | / | / | 393 (4.6) | 441 (5.1) |
| | NNT /100 patients-an | 1.7 | 1.9 | 1.0 | 1.2 | 1.2 | 1.3 |
| | HR P value | 0.87 (0.70 -1.09) 0.23 | | 0.85 (0.69-1.05) 0.10 | | 0.89 (0.77-1.01) | |
| AVC | Patient No (%) | 164 (3.5) | 69 (3.0) | / | / | 235 (2.7) | 231 (2.7) |
| | NNT /100 patients-an | 1.2 | 1.1 | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 0.7 |
| | HR P value | 1.18 (0.89-1.56) 0.26 | | 0.90 (0.71 – 1.15) 0.83 | | 1.01 (0.84-1.21) | |

IV. Discussion

Cette revue de la littérature nous démontre un bénéfice cardio-vasculaire des analogues de GLP-1 et des inhibiteurs de SGLT2 chez les patients diabétiques de type 2. Plusieurs études ont démontré que le GLP-1 agit directement sur les cellules endothéliales humaines via un récepteur du GLP-1. De cette façon, il favorise une action anti-inflammatoire en diminuant l'expression des récepteurs aux AGEs (RAGE). Il semble aussi que le GLP-1 pourrait agir sur le stress oxydatif. Des effets anti-apoptotiques du GLP-1 ont été démontrés dans plusieurs types cellulaires dont les cellules neuronales, cardiomyocytes et cellules bêta pancréatiques (92).

Par contre, on constate que les inhibiteurs du SGLT2 ont un effet plus robuste et cohérent sur la prévention de l'insuffisance cardiaque comme ils présentent des résultats au niveau de la fonction rénale qui sont plus significatifs que sur les événements cardiovasculaires athéroscléreux. Ces observations concordent avec le mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2 sur le rein. Bien que le traitement par les inhibiteurs du SGLT2 semble aller dans le sens d'une réduction modérée du risque de MACE chez les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire, aucun effet n'a été observé chez les patients avec plusieurs facteurs de risque.

En tenant compte de tous ces résultats, nous avons décidé de s'intéresser à l'effet des analogues de GLP-1 sur l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, compte tenu du fait qu'ils agissent directement sur les cellules endothéliales humaines via un récepteur du GLP-1 et qu'ils favorisent une action anti-inflammatoire.

Une étude rétrospective, basée sur un registre multicentrique est en cours d'élaboration avec comme hypothèse principale :

Les Analogues de GLP-1 sont-ils associés à une réduction du critère composite principale qui est le MALE (Ischémie aiguë du membre inférieur, amputation majeure ou revascularisation périphérique urgente pour ischémie) chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire ou secondaire.

V. CONCLUSION

Si les effets pléiotropes qu'offrent les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 sont loin d'être complètement élucidés, ils semblent prometteurs non seulement sur le contrôle glycémique mais aussi sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire tout en assurant une néphro-protection et en affichant un profil de sécurité cardiovasculaire rassurant avec, pour la première fois de l'histoire de la diabétologie, des études prospectives montrant une réduction de mortalité cardiovasculaire.

Néanmoins les effets de ces différentes classes médicamenteuses n'ont pas été étudié dans l'évolution de l'artériopathie oblitérante des membres inférieures. Des études élaborées doivent être mises en place afin d'étudier leurs effets sur l'AOMI dont notre étude en cours d'élaboration.

Références bibliographiques

- 1- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018.
- 2- Jean -Louis Schlienger. Type 2 Diabetes Complications. *Presse Med* 2013 May;42(5):839-48.
- 3- Pitchai B, Hin Mai U, Gowraganahalli J. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res* 2016 Nov;113 :600-609.
- 4- Michael H Criqui , Victor Aboyans . Epidemiology of Peripheral Artery Disease: *Circ Res*, 2015 Apr 24;116(9):1509-26.
- 5- Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in diabetes-related complications. *JAMA* 2019 ;321:1867-1868.
- 6-Prompers L, Schaper N et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):747-55.
- 7-Lipsky Benjamin, Senneville Eric et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of Diabetic Foot Disease. 2019.
- 8- Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1433-1437
- 9-American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333-3341;
- 10- Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 15;44(4):562-5. Epub 2007 Jan 17;
- 11- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
- 12- Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006.
- 13- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-29F [PMID: 10357572 DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00211-8]
- 14- Rizzo M, Pernice V, Frasheri A, Berneis K. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 237-241.

- 15 - MacGregor AS, Price JF, Hau CM, Lee AJ, Carson MN, Fowkes FG. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 453-458.
- 16- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34: 2436-2443
- 17- Price JF, Lee AJ, Fowkes FG. Hyperinsulinaemia: a risk factor for peripheral arterial disease in the non-diabetic general population. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 501-505
- 18 -Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):425-8.
- 19- Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, Gordon D, Webb RC. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996 Feb;78(2):225-30.
- 20- Matsumoto T, Lopes RA, Taguchi K, Kobayashi T, Tostes RC. Linking the beneficial effects of current therapeutic approaches in diabetes to the vascular endothelin system. *Life Sci*. 2014 Nov 24;118(2):129-35.
- 21- Quehenberger P, Bierhaus A, Fasching P et al. Endothelin 1 transcription is controlled by nuclear factor-kappaB in AGE-stimulated cultured endothelial cells. *Diabetes*. 2000 Sep;49(9):1561-70.
- 22- Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Sep 1;22(9):1370-80.
- 23- Tschöpe D, Rösen P, Kaufmann L et al.; Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1990 Apr;20(2):166-70.
- 24-. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H et al.. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Aug;15(8):1114-20.
- 25- Howangyin KY, Silvestre JS. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jun;34(6):1126-35.

- 26- Andre Pascal Kengne , Fiona Turnbull, Stephen MacMahon. The Framingham Study, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Turning Back the Clock; Prog Cardiovasc Dis ; Jul-Aug 2010;53(1):45-51.
- 27- Shao-Ling Yang , Lv-Yun Zhu , Rui Han ; Pathophysiology of Peripheral Arterial Disease in Diabetes Mellitus J Diabète 2017 Feb;9(2):133-140.
- 28- Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:185–192.
29. Jefcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, Game FL. Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia.* 2009;52(12I):2478–88.
30. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(8I):978–83.
31. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3I):517–38.
32. Lundin M, Wiksten JP, Perakyla T, Lindfors O, Savolainen H, Skytta J, Lepantalo M. Distal pulse palpation: is it reliable? *World J Surg.* 1999;23(3I):252–5.
33. Mowlavi A, Whiteman J, Wilhelmi BJ, Neumeister MW, McLaferty R. Dorsalis pedis arterial pulse: palpation using a bony landmark. *Postgrad Med J.* 2002;78(926I):746–7.
34. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation.* 1985;71(3I):516–22.
35. Hiatt WR, Marshall JA, Baxter J, Sandoval R, Hildebrandt W, Kahn LR, Hamman RF. Diagnostic methods for peripheral arterial disease in the San Luis Valley Diabetes Study. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(6I):597–606.
36. Collins TC, Suarez-Almazor M, Peterson NJ. An absent pulse is not sensitive for the early detection of peripheral arterial disease. *Fam Med.* 2006;38(1I):38–42.
- 37- Weiss NS, McClelland R, Criqui MH, Wassel CL, Kronmal R. Incidence and predictors of clinical peripheral artery disease in asymptomatic persons with a low ankle–brachial index. *J Med Screen.* 2018.
- 38- Potier L, Roussel R, Labreuche J, Marre M et al. Interaction between diabetes and a high ankle–brachial index on mortality risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(5I):615–21

- 39- Guirguis-Blake JM, Evans CV, Redmond N, Lin JS. Screening for peripheral artery disease using the ankle-brachial index: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2018;320(21):184–96.
- 40-Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(11):110–6.
- 41- Davies JH, Kenkre J, Williams EM. Current utility of the ankle-brachial index (ABI) in general practice: implications for its use in cardiovascular disease screening. *BMC Fam Pract*. 2014;15:69.
- 42- Polak JF. Peripheral arterial disease. Evaluation with color flow and duplex sonography. *Radiol Clin North Am*. 1995;33(11):71–90.
- 43- Haute Autorité de Santé: Recommandations pour la pratique clinique Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation) Avril 2006.
- 44- Akbari Cameron M et col. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1999; 30: 373-84.
- 45- Beckman Joshua A et col. Diabetes and Atherosclerosis. *JAMA*, May 15, 2002 – vol 287 n° 19.
- 46- Marso Steven P et col. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* - Vol 47, n° 5, 2006
- 47- Gonzalez-Clemente JM, Pinies JA, Calle-Pascual A, et al. Cardiovascular risk factor management is poorer in diabetic patients with undiagnosed peripheral arterial disease than in those with known coronary heart disease or cerebrovascular disease. Results of a nationwide study in tertiary diabetes centres. *Diabet Med*. 2008;25(41):427–34. 58.
- 48- Berger JS, Ladapo JA. Underuse of prevention and lifestyle counseling in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(18I):2293–300.
- 49- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859I):2224–60.

- 50- Kalbaugh CA, Gonzalez NJ, Luckett DJ et al. The impact of current smoking on outcomes after infrainguinal bypass for claudication. *J Vasc Surg*. 2018;68(2I):495–502.e491.
- 51- Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6I):883–95.
- 52- Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN et al. Cardiovascular effects of exposure to cigarette smoke and electronic cigarettes: clinical perspectives from the prevention of cardiovascular disease section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12I):1378–91.
- 53- Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014.
- 54- Fokkenrood HJ, Bendermacher BL, Lauret GJ et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD005263.
- 55- Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2I):145–54.
- 56- Lane JS, Magno CP, Lane KT, Chan T, Hoyt DB, Greenfeld S. Nutrition impacts the prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *J Vasc Surg*. 2008;48(4I):897–904.
- 57- Naqvi AZ, Davis RB, Mukamal KJ. Dietary fatty acids and peripheral artery disease in adults. *Atherosclerosis*. 2012;222(2I):545–50.
- 58- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2017;135(12):e791–e792].
- 59- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al.; HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. 2002;324(7339):699–702.
- 60- Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation*. 1994;90(4):2056–2069.
- 61- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000.
- 62- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular

complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258I):412–9.

63- Mohammadi K, Woodward M, Hirakawa Y et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1I):129

64- Dyslipidémies : les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie 2019.

65-Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2864–2872.

66- Mohler ER III, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108(12):1481–1486.

67- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18I):1713–22.

68- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12I):941–50.

69. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018;137(4I):338–50.

70-Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86.

71-Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2009;301(18I):1909–19.

72- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39.

- 73- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahafey KW, Norgren L, Jones WS, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376(11):32–40.
- 74- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14I):1319–30.
- 75- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: Nativel et al. *Cardiovasc Diabetol* (2018) *Lancet*. 2017; 391:219–29.
- 76- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14I):977–86.
- 77-UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131I):837–53.
- 78- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24I):2560–72.
- 79- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000.
- 80- Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(suppl 1): S90-S102.
- 81- Giugliano D, Meier JJ, Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: from cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21:1081-1087.
- 82- Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Rydén L. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:391-402.
- 83- Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus— Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes (Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland). 2008.
- 84- SFD, Médecine des maladie métaboliques, volume 11, 2017.

- 85- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system : Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006.
- 86- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1239-46.
- 87- Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP- 1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev* 2005.
- 88- Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993.
- 89- Madsbad S, Krarup T, Deacon CF, Holst JJ. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes : A review of clinical trials. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008.
- 90- Y Kanai WS Lee G You The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest* 1994.
- 91- Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus : Therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27: 136-42.
- 92- Nair S, Wilding J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
- 93- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 414:813–820.
- 94- Den Dekker MA, Zwiers M, van den Heuvel ER, de Vos LC, Smit AJ, Zeebregts CJ, Oudkerk M, Vliegenthart R, Lefrandt JD, Mulder DJ. Skin autofluorescence, a non-invasive marker for AGE accumulation, is associated with the degree of atherosclerosis. *PLoS ONE* Dec 2013
- 95- Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen X, Zheng D, Liu J, Chen S, Zhu J, Xu X, Li R, Li J, Chen S, Yang X, Li H. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. *Int J Biol Sci* 2018.
- 96- Ceriello A, Valeria De V, Pujadas G, La Sala L, Bonfigli AR, Testa R, Uccellatore A, Genovese S. The simultaneous control of hyperglycemia and GLP-1 infusion normalize endothelial function in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016.
- 97- Ceriello A, Lucia SL, De Nigris V, Pujadas G, Rondinelli M, Genovese S. GLP-1 reduces

metalloproteinase-9 induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. The possible role of oxidative stress. *Ther Clin Risk Manage* 2015.

98- Steven P Marso , Stephen C Bain , Agostino Consoli et all. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes; *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844; doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15.

99- Rury R Holman , M Angelyn Bethel , Robert J Mentz et all. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Sep 28;377(13):1228-1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917. Epub 2017 Sep 14.

100- Marc A Pfeffer , Brian Claggett, Rafael Diaz,et all. Lixisenatide in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015 Dec 3;373(23):2247-57. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.

101- Steven P Marso , Gilbert H Daniels , Kirstine Brown-Frandsen et all. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13.

102- Adrian F Hernandez , Jennifer B Green , Salim Janmohamed et all. Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease (Harmony Outcomes): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2.

103- Hertzfel C Gerstein , Helen M Colhoun , Gilles R Dagenais Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9.

104- Mansoor Husain , Andreas L Birkenfeld , Morten Donsmark et all. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*.2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11.

105- Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M. Lachin; Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of medicine*, 2015.

106- Kenneth W. Mahaffey, Bruce Neal, Vlado Perkovic ; Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), 2017.

107- S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca, O. Mosenzon et all. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of medicine*, 2018

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

