

La canagliflozine (Invokana®) est associée à une néphro – cardioprotection exemplaire dans le diabète de type 2

Synopsis de l'étude CREDENCE

Martin Buyschaert

Canagliflozin (Invokana®) associated with exemplary nephro- and cardioprotection in Type 2 diabetes

Synopsis of the CREDENCE study

The CREDENCE study sought to compare the efficacy of canagliflozin vs. placebo in preventing clinically-relevant kidney and cardiovascular events in patients with diabetes and established kidney disease. With regard to the primary endpoint (terminal kidney failure; doubling of creatinine; renal or cardiovascular death), the authors reported a 30% reduction in the relative risk (hazard ratio [HR]: 0.70; 95% CI: 0.59-0.82, $p=0.00001$) after 2.6 years of follow-up. The risk was reduced by 17-39% with regard to secondary cardiovascular or renal endpoints. These results should be integrated in our therapeutic approach for Type 2 diabetes patients, in terms of both nephro- and cardioprotection.

KEY WORDS

Canagliflozin, type 2 diabetes, renal failure, nephroprotection, cardioprotection

L'étude CREDENCE a pour but principal d'évaluer le devenir de la fonction rénale (objectif primaire : insuffisance rénale terminale ; doublement de la créatinine ; décès d'origine rénale ou cardiovasculaire) d'une cohorte de sujets diabétiques de type 2, avec insuffisance rénale, traités par canagliflozine (Invokana®) vs. placebo. Les auteurs rapportent une réduction de risque relatif de cet objectif primaire de 30 % (Hazard Ratio [HR] : 0.70 ; 95 % CI : 0.51-0.82, $p=0.00001$) après 2,6 ans de suivi. L'étude met également en évidence une réduction de 17 à 39 % des objectifs secondaires rénaux et cardiovasculaires.

Au vu de leur intérêt clinique, les résultats de CREDENCE en termes de néphro – et cardioprotection par la canagliflozine doivent aujourd'hui être intégrés dans notre réflexion thérapeutique.

Que nous apporte cet article ?

Les études antérieures avec les SGLT-2 inhibiteurs avaient montré, à côté des bénéfices glycémiques, un « bonus » cardiovasculaire et rénal chez des patients diabétiques de type 2, en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. La majorité des sujets n'avait pas d'altérations importantes de la fonction rénale (eGFR : 74-85 ml/min/1.73 m² [moyenne]). CREDENCE analyse les résultats d'une cohorte de sujets diabétiques avec insuffisance rénale préexistante (eGFR : 56 ml/min/1.73 m²) traités par canagliflozine vs. placebo.

What does this article bring up for us?

Previous studies with gliflozins have demonstrated cardiovascular and renal benefits, in addition to the glycemic improvement in Type 2 diabetic subjects, with a "near-normal" renal function observed in the majority of patients (eGFR : 74-85 mL/min/1.7 m² [mean]). CREDENCE reports new original data collected from diabetic patients with preexisting renal failure (eGFR : 56 mL/min/1.73 m²) treated with canagliflozin vs. placebo.

La néphropathie reste en 2019 une complication fréquente et redoutable du diabète sucré (1,2). Elle est associée, entre autres, à une augmentation de la mortalité globale et des décès cardiovasculaires (CV). La littérature l'illustre sans concession : l'étude NHANES III (*Nutrition Health and Examination Survey*) rapporte que les incidences cumulées de mortalité, toutes causes confondues, et de décès CV sont très augmentées chez les patients diabétiques avec néphropathie (31.1 et 19.6 % respectivement au cours d'un suivi de dix ans) par rapport à ceux indemnes de maladie rénale (11.5 et 6.7 %) (3). Dans l'enquête européenne de Tancredi *et al.*, le risque de décès CV est multiplié par un facteur 30 chez les sujets diabétiques de type 2 âgés de moins de 55 ans au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT) vs. l'absence de néphropathie (4).

L'approche thérapeutique de la néphropathie diabétique est aujourd'hui fondée sur l'optimisation glycémique, le contrôle de l'hypertension artérielle, le blocage de l'axe rénine-angiotensine et la maîtrise des autres facteurs de risque conventionnels (1). Récemment, il a été rapporté dans trois études interventionnelles à objectif primaire CV que l'administration d'un SGLT-2 inhibiteur (pour Sodium-Glucose Cotransporter-2) (gliflozines) à des diabétiques de type 2 était couplée, à côté de bénéfices glycémiques et CV évidents, à un certain degré de « néphroprotection » (5-7). L'étude CREDENCE (pour *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), publiée online dans le *N Engl J Med* en avril 2019, analyse l'effet d'un SGLT-2 inhibiteur, la canagliflozine (Invokana®), plus spécifiquement chez des sujets diabétiques de type 2 avec néphropathie préexistante (8). Cet essai était d'autant plus justifié qu'une méta-analyse en 2019 des trois études EMPA-REG OUTCOME Trial (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), CANVAS (*CANagliflozin CardioVascular Assessment Study*) et DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*), suggérait que l'effet néphroprotecteur des gliflozines tendait plutôt à s'amenuiser dès lors que la fonction rénale déclinait (filtration glomérulaire < 60 vs. 60 - 90 vs. > 90 ml/min/1.73m²; p=0.028 pour l'interaction) (9).

Dans ce contexte, le but de cet article est d'une part de présenter les principaux résultats de l'étude CREDENCE et, d'autre part, d'en discuter les retombées cliniques et thérapeutiques pour une prise en charge moderne et efficace des patients diabétiques de type 2.

CREDENCE : PATIENTS, MÉTHODES ET OBJECTIFS DE L'ESSAI

CREDENCE est une étude randomisée, en double aveugle, menée dans 34 pays, qui a inclus dès 2014 des malades diabétiques de type 2, âgés de plus de 30 ans (HbA1c : 6.5 - 12.0%), avec néphropathie définie par une eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) de 30 à < 90 ml/min/1.73 m² et une albuminurie (rapport albumine/créatinine > 300 < 5000 mg/g). Tous les sujets à l'inclusion étaient déjà traités par une dose stable maximale d'un ACE-inhibiteur ou d'un sartan. Étaient exclus les diabétiques de type 1 ou les malades avec néphropathie non-diabétique.

Le but de CREDENCE était de déterminer les effets de la canagliflozine à la dose de 100 mg/j (10) sur la fonction rénale, avec un objectif primaire pluriel, incluant l'IRT (dialyse ; transplantation ; GFR < 15 ml/min/1.73 m²), le doublement de la créatinine plasmatique et les décès d'origine rénale ou CV. Plusieurs objectifs secondaires ont été analysés dans un ordre statistiquement hiérarchisé (Tableau 1) (11). L'essai a délibérément été interrompu après 2,62 (0.02-4.53) ans (médiane et extrêmes), sur base d'une évaluation intérimaire programmée. Il est intéressant de mentionner que plus de 99% des patients ont complété l'étude.

TABLEAU 1. Objectifs de l'étude CREDENCE

Objectif primaire*	IRT- doublement créatinine - décès rénal ou CV
Objectifs secondaires*	décès CV- hospitalisation pour DC décès CV – infarctus – AVC hospitalisation pour DC IRT – doublement créatinine – décès rénal décès CV décès toutes causes décès CV – infarctus – AVC - hospitalisation pour DC ou angor non contrôlé

* Analyse statistique hiérarchisée

IRT : Insuffisance Rénale Terminale (dialyse ; transplantation ; GFR < 15 ml)
CV : Cardiovasculaire ; DC : Décompensation Cardiaque ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CREDENCE : PRINCIPAUX RÉSULTATS

Les caractéristiques cliniques et biologiques, à l'inclusion, des 4401 sujets, répartis dans les groupes canagliflozine et placebo, étaient comparables (Tableaux 2 et 3). L'HbA1c était de 8.3 % et la eGFR de 56.2 ml/min/1.73 m² (moyenne). L'albuminurie était de 927 mg/g (médiane). Les auteurs rapportaient au cours des 2.62 années de suivi une réduction de l'hémoglobine glycatée (HbA1c) de 0.25 % (Hazard Ratio [HR] : 0.75 ; intervalle de confiance 95 % [CI] : 0.20 - 0.30) (NS) ainsi qu'une perte de poids de 0.80 kg (CI : 0.69- 0.92) sous canagliflozine vs. placebo. Les pressions artérielles systolique et diastolique étaient également diminuées dans le groupe interventionnel (3.30 ; CI : 2.73-3.87 et 0.95 mmHg ; CI : 0.61-1.28, respectivement) par rapport à la cohorte contrôlée.

De manière forte, l'étude a mis en évidence dans le groupe canagliflozine une diminution très significative de 30 % du risque de perte de la fonction rénale telle que définie par l'objectif composite principal ([HR] : 0.70 ; [CI] : 0.59-0.82, p=0.00001) (Tableau 4). Cette réduction de risque était retrouvée quel que soit le degré d'altération de la fonction glomérulaire à l'inclusion (p=0.11) ou un degré d'albuminurie < ou > à 1000 mg/g (p=0.49).

Les risques d'IRT ou de doublement de la créatinine *per se* étaient également réduits respectivement de 32 et 40 % ([HR] : 0.68 ; [CI] : 0.54 - 0.86, p=0.002 et [HR] : 0.60 ; [CI] : 0.48 - 0.76, p<0.001). Une moindre probabilité de décès CV ([HR] : 0.78 ; [CI] : 0.61-1.00, p=0.0502) et un moindre risque pour les principaux objectifs secondaires (de 17 à 39 %), en particulier pour le critère composite rénal ([HR] : 0.66 ; [CI] : 0.53 - 0.81, p<0.001) étaient également observés sous canagliflozine par rapport au placebo (Tableau 4). Enfin, le déclin de la eGFR était ralenti sous canagliflozine par rapport au contrôle (Δ : 2.7 ml/min/1.73 m²/an). Il en était de même pour l'albuminurie (- 31% ; [CI] : 26-35).

TABLEAU 2. Principales caractéristiques des patients

	canagliflozine	placebo
n	2202	2199
âge (années)*	63	63
M/F (%)	65/35	37/33
BMI (kg/m ²)*	31	31
durée du diabète (années)*	16	16
HbA1c (%)*	8.3	8.3
LDL-cholestérol (mmol/l)*	2.5	2.5
tension artérielle (mmHg)*		
- systolique	140	140
- diastolique	78	78
traitements (% patients)		
- insuline	66	65
- ACE/sartan	99.9	99.8
- statine	70	68
- antithrombotique	61	58
tabagisme actif (%)	15.5	13.6

* moyenne

À l'exception, comme attendu, d'une augmentation du nombre des infections génitales ([HR] : 1.30 chez l'homme et 2.10 chez la femme), les effets secondaires en cours d'étude ont été comparables dans les deux groupes, en particulier le taux des amputations (n=70 et 63 sous canagliflozine et placebo, [HR] : 1.11) et des fractures (n=68 et 67, [HR] : 0.98). Une acidocétose a été rapportée chez 11 patients sous canagliflozine par rapport à un seul événement sous placebo.

DISCUSSION

L'étude CREDENCE met remarquablement en évidence que l'administration de canagliflozine à des patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale, bénéficiant déjà d'un blocage de l'axe rénine-angiotensine est associée à une néphroprotection. Cette « plus-value » de la canagliflozine est illustrée, entre autres, par une réduction de 30 % (statistiquement très robuste) de « l'outcome » primaire et de 34 % d'un « outcome » secondaire de l'étude intégrant l'IRT, le doublement de la créatinine et le décès rénal. Les résultats observés pour d'autres critères comme le risque d'IRT *per se* ou l'objectif composite exploratoire [dialyse/transplantation/décès rénal] consolident sans équivoque le constat encore renforcé par la mise en évidence d'un moindre déclin annuel de la fonction rénale sous Invokana® par rapport au placebo. Ces observations péremptoires ont des retombées cliniques patentes. Dans ce contexte, dans une cohorte de 1000 patients, il y aurait 47 patients en moins dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo qui développeraient l'objectif primaire au cours d'un suivi de 2.5 ans (NNT [number needed to treat] : 22 [CI : 15-38]) (8,12).

Les données de CREDENCE sont en phase avec celles des autres essais gliflozines dont les objectifs dominants étaient CV : ils rapportent en effet chez des diabétiques de type 2 au profil rénal généralement plus proche de la normalité, comme illustré dans le tableau 3, une réduction du risque de néphropathie par rapport au placebo comparable à celle observée dans CREDENCE (5-7).

Ces bénéfices rénaux se différencient de ceux observés avec les DPP-4 inhibiteurs ou les agonistes du GLP-1 qui se caractérisent principalement par une diminution de l'excrétion urinaire d'albumine au cours du suivi (13-16).

TABLEAU 3. Caractéristiques cardiovasculaires et rénales des patients dans les quatre études *princeps* SGLT-2 inhibiteurs 2015-2019

	EMPA-REG (empagliflozine)	CANVAS (canagliflozine)	DECLARE (dapagliflozine)	CREDENCE (canagliflozine)
antécédents cardiovasculaires (%)	99	65.6	40.6	50
eGFR (ml/min/1.73 m ²) ⁺	74	76.5	85	56.2
GFR<60 ml/min/1.73 m ² (%)	25	20	7	60*
albuminurie (mg/g) ⁺	18	12.3	13	927
albuminurie >300 mg/g (%)	11	8	7	88**

⁺ moyenne

* GFR ≥ 45 - < 60 : 29% ; GFR ≥ 30 - < 45 : 27% ; GFR < 30 : 4%

** albuminurie < 30 : < 1% ; albuminurie 30 - 300 : 11% ; albuminurie > 300 - ≤ 3000 : 77% ; albuminurie > 3000 : 11%

TABLEAU 4. Principaux résultats rénaux et cardiovasculaires de l'étude CREDENCE

	Hazard Ratio (HR)	Réduction de risque relatif (%)	P
Objectif primaire			
composite	0.70	30	0.00001
- doublement créatinine	0.60	40	< 0.001
- IRT	0.68	32	0.002
- décès CV	0.78	22	0.0502
- décès rénal	-	-	non testé*
Objectifs secondaires			
décès CV, hospitalisation pour DC	0.69	31	< 0.001
décès CV, infarctus, AVC	0.80	20	0.01
hospitalisation pour DC	0.61	39	< 0.001
IRT, doublement créatinine, décès rénal	0.66	34	< 0.001
mortalité toutes causes	0.83	17	non testé**
décès CV, infarctus, AVC, hospitalisation pour DC ou angor instable	0.74	26	non testé**
IRT, décès rénal ou CV	0.73	27	non testé***
dialyse, transplantation ou décès CV	0.72	28	non testé***

*non testé car moins de 10 événements dans chaque groupe

**non testé statistiquement dans la séquence hiérarchique car décès CV NS

*** analyse exploratoire

IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; CV : Cardiovasculaire ; DC : Décompensation Cardiaque ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour rendre compte de l'effet de néphroprotection des gliflozines (17-19). Parmi eux, les auteurs privilégient le rétablissement sous glucorétiques de la boucle de rétrocontrôle tubuloglomérulaire par l'apport dans le tubule distal de glucose et de sodium. Ceci amène une vasoconstriction réflexe de l'artériole afférente du glomérule avec, en conséquence, une diminution de la perfusion glomérulaire et une réduction de la pression intraglomérulaire. D'autres mécanismes font appel à une réduction de l'inflammation locale et à une meilleure oxygénation intrarénale via, entre autres, une diminution du taux d'angiotensine II et d'hormone natriurétique cardiaque. L'absence de différence significative des taux d'HbA1c entre les deux groupes au cours du suivi dans CREDENCE plaide contre un effet « glycémique » (8).

CREDENCE confirme également les avantages cardiovasculaires des gliflozines en général, en termes de maladie athéromateuse et de décompensation cardiaque. Ils avaient été objectivés d'abord dans EMPA-REG (20-22), puis dans CANVAS (6) chez des diabétiques de type 2 majoritairement en prévention CV secondaire puis, plus récemment, dans DECLARE (7,23) chez des sujets en prévention primaire. D'autres études observationnelles, en particulier CVD-REAL (*Comparative Effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of SGLT-2 inhibitors*), avaient également objectivé un tel bénéfice CV en prévention primaire (24).

En termes d'effets secondaires, il est utile de mentionner que les taux d'amputations et de fractures étaient comparables ici dans les groupes canagliflozine et placebo, comme rapporté dans d'autres études (25). Comme attendu, le risque d'infections génitales et celui d'acidocétose (2.2 vs. 0.2/1000 patients/an) était légèrement augmenté sous canagliflozine par rapport au contrôle.

Il n'est donc guère étonnant, au vu de la palette des résultats – avec un double bénéfice rénal et CV – que les sociétés savantes de Diabétologie en Europe et aux États-Unis aient privilégié dès octobre 2018 la place des gliflozines dans l'algorithme thérapeutique du diabétique de type 2, en particulier lorsqu'il est en prévention secondaire (athéromatose/décompensation cardiaque) ou en présence d'une insuffisance rénale (26). Dans ce contexte, en Belgique, l'Invokana® (100-300 mg) est remboursé par les organismes assureurs aux patients diabétiques de type 2 (HbA1c : 7.0-9.0 %) dans le cadre d'une bithérapie avec la metformine ou d'une trithérapie (metformine + sulfamide + canagliflozine ou metformine + DPP-4 inhibiteur + canagliflozine). L'association d'Invokana® à une insulinothérapie (basale ou à injections multiples) est aujourd'hui également prise en charge par l'INAMI. Cela étant, la limitante principale pour le remboursement à ce stade d'une gliflozine est l'exigence d'une eGFR au-delà de 60 ml/min. Ce préalable est logique sur le plan de « l'efficacité glycémique ». Néanmoins, eu

égard aux résultats de néphroprotection des études interventionnelles « gliflozines », et en particulier de l'essai CREDENCE, il serait légitime et rationnel d'envisager dans un futur proche un abaissement de ce seuil dans un objectif spécifiquement de protection rénale. C'est d'ailleurs un dossier actuellement instruit par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis.

En conclusion, CREDENCE est une étude forte et importante. Ses résultats exemplaires et conclusions, en termes de néphro – et cardioprotection, méritent aujourd'hui d'être intégrés dans la démarche thérapeutique. Le champ d'action des SGLT-2 inhibiteurs devrait encore demain – légitimement – s'élargir dans le cadre plus spécifique d'une approche médicale de la néphropathie diabétique

RÉFÉRENCES

1. Buyschaert M. Diabétologie Clinique, 4^e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
2. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, *et al.* Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1514-23.
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(2):302-8.
4. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Oct 29;373(18):1720-32.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M; for EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375: 323-334.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, *et al.*; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.*; for DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Perkovic V1, Jardine MJ1, Neal B1, Bompont S1, Heerspink HJL1, Charytan DM1, *et al.*; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
10. Buyschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med.* 2014; 133 (10): 686-691.
11. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, *et al.*; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol.* 2017 Dec 13;46(6):462-472.
12. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Clinical Credence - SGLT2 Inhibitors, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMe1904740.
13. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2304-2310.
14. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, Cahn A, Hirshberg B, Wei C, *et al.* Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):69-76.
15. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, *et al.*; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jan 1;321(1):69-79.
16. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, *et al.*; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):839-848.
17. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, *et al.* Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014 Feb 4;129(5):587-97.
18. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):752-72.
19. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Nov;12(6):1117-1123.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
21. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018 Jan 9;137(2):119-129.
22. Buyschaert M. Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME. *Louvain Med.* 2017 ; 136 : 293-299.
23. Buyschaert M. Dapagliflozin and cardiovascular events in type 2 diabetes : the model of the DECLARE-TIMI 58 TRIAL. *Louvain Med.* 2019; 138 (1): 3-7.

24. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW *et al.*; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259.
25. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(1):e4-e5.
26. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Oct 4. pii: dci180033. doi: 10.2337/dci18-0033.

Conflit d'intérêt 2018-2019

AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD, MundiPharma, Mylan, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Servier Benelux

CORRESPONDANCE

Pr. (ém) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
martin.buysschaert@uclouvain.be