

L'EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE®), UN NOUVEL INHIBITEUR SGLT-2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 POURQUOI ? COMMENT ? AVEC QUELS RÉSULTATS ?

M. Buyschaert

Empagliflozine (Jardiance®), a novel sgl-2 inhibitor, for the treatment of type 2 diabetes

Why? How? And what are the results?

SGLT-2 inhibitors, when administered to patients with Type 2 diabetes, are associated with an improvement in glycemic control, due to their glucoretic effect, which is associated with weight loss and reduction in blood pressure levels. Empagliflozine (Jardiance®) is a new SGLT-2 inhibitor that has been available in Belgium since July 2015. This paper sought to review recent scientific data pertaining to controlled trials involving the administration of empagliflozin versus placebo or active comparators (sitagliptin; glimepiride) in Type 2 diabetic patients. Jardiance® was associated with a reduction in HbA1c, along with weight loss and decreased blood pressure levels. Side-effects included mild urinary and genital infections. In Belgium, Jardiance® has been authorized for use in bi - or tritherapy comprising basal insulin.

What is already known about the topic?

SGLT-2 inhibitors are a new therapeutic class for Type 2 diabetes therapy.

What does this article bring up for us?

Based on recent scientific data, this article shows that using empagliflozine (Jardiance®), either alone or in combination with other antihyperglycemic agents, was associated with clear-cut benefits in terms of glycemic control, weight loss, and blood pressure levels.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, empagliflozine, complementarity, HbA1c, weight, blood pressure, side effects

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez des patients diabétiques de type 2. L'empagliflozine (Jardiance®) est un nouvel inhibiteur SGLT-2, disponible en Belgique depuis juillet 2015. Le but de l'article est de proposer une revue de la littérature récente analysant l'ensemble des effets de Jardiance® par rapport à un placebo ou à certains comparateurs (sitagliptine, glimépiride). L'ensemble des résultats met en évidence les bénéfices cliniques de Jardiance® sur le plan glycémique, pondéral et tensionnel. Les effets secondaires sont essentiellement des infections urinaires ou génitales très modérées. En Belgique, Jardiance® peut être administré en bi - ou trithérapie, y compris en association avec l'insuline basale.

Que savons-nous à propos ?

Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines) sont une nouvelle classe médicamenteuse efficace dans le traitement du diabète de type 2

Que nous apporte cet article ?

Il démontre, sur base d'une revue de la littérature récente, l'intérêt de l'empagliflozine (Jardiance®) en termes de contrôle glycémique, pondéral et tensionnel chez le sujet diabétique de type 2, qu'elle soit administrée isolément ou en combinaison avec d'autres agents antihyperglycémiques

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie qui évolue aujourd'hui sur un mode pandémique. Les données de l'*International Diabetes Federation* (IDF) l'illustrent sans équivoque : il y avait en 2013, dans le monde, 382 millions de sujets diabétiques ; ils seront en 2035 – les projections de l'IDF sont sans appel - près de 590 millions, soit environ 10 % de la population du globe. Le diabète de type 2 est donc devenu un problème dominant et universel de santé publique (1). Il l'est également par son « génie malin » à développer, progressivement mais inexorablement, un ensemble de complications chroniques micro - et macrovasculaires et/ou neurologiques en présence d'un contrôle glycémique, au jour le jour, insuffisant (2). Ce constat – qui fait le consensus – implique donc pour chaque patient une exigence d'optimisation glycémique, définie en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c) par une valeur (à individualiser) de l'ordre de 7.0 % (3). L'efficacité d'une telle approche a été largement démontrée (4). Cet objectif d'excellence n'est cependant actuellement atteint « sur le terrain » que chez moins de la moitié des personnes diabétiques, comme rapporté en 2012 par Esposito *et al.* (5). Nos résultats personnels sont d'ailleurs en phase avec cette observation puisque, dans une cohorte de diabétiques de type 2 suivis dans le Service,

le taux moyen d'HbA1c, au cours des quatre à six dernières années de suivi, était de 7.9 % (6).

Ceci signifie indirectement qu'avec la palette des médicaments actuellement disponibles dans le traitement du diabète de type 2 - et leur stratégie d'utilisation - les cliniciens ne sont pas à même d'atteindre systématiquement les cibles d'HbA1c recommandées par les Sociétés savantes de diabétologie en Europe (EASD) et aux États-Unis (ADA) (3). L'adhérence thérapeutique générée par les effets secondaires éventuels de ces médicaments est aussi un obstacle potentiel qui contribue à ce « non-succès ». En corollaire, il y a dans le champ du diabète un « espace » ouvert pour des innovations thérapeutiques dont le mode d'action ciblerait un vice physiopathologique non maîtrisé par les hypoglycémisants « conventionnels ». Dans ce cadre, les gliflozines viennent récemment d'enrichir notre arsenal thérapeutique. Au sein de cette nouvelle classe, on retrouve l'empagliflozine (Jardiance®), disponible en Belgique depuis juillet 2015.

Le but de cet article est d'une part de proposer un « état des lieux » de Jardiance® sur base d'une revue exhaustive de la littérature récente et, d'autre part, de situer ce médicament dans l'algorithme de traitement moderne d'un diabète de type 2.

LE REIN COMME ORGANE D'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

Le rein exerce un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie glucidique. D'une part, il est à la fois producteur (au niveau du cortex) et consommateur (au niveau médullaire) de glucose. D'autre part, les tubules contournés proximaux ont la capacité de réabsorber le glucose sanguin filtré chaque jour par les glomérules (180 à 200 g). Ce mécanisme « d'épargne » permet ainsi à l'organisme de conserver le glucose en empêchant sa perte (« fuite ») urinaire. Le seuil rénal est défini par la capacité maximale de réabsorption tubulaire de glucose. Physiologiquement, il est de l'ordre de 180 à 200 mg/dl. Ceci signifie que tant que la glycémie plasmatique ne dépasse pas 180 à 200 mg/dl, le glucose filtré est intégralement réabsorbé – et la glycosurie négative. En revanche, si la glycémie dépasse 180 à 200 mg/dl, il y a « saturation » de cette capacité de réabsorption – et en conséquence glycosurie.

La réabsorption du glucose est effectuée par deux co-transporteurs spécifiques sodium-dépendants (SGLT pour Sodium-glucose co-transporter). Les transporteurs SGLT-2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90 % de cette réabsorption. Les SGLT-1 sont des vecteurs de plus faible capacité localisés dans la partie plus distale des tubes contournés et responsables de la « récupération » des 10 % de glucose tubulaire résiduel (7).

En cas de diabète de type 2, il existe une surexpression tubulaire anormale des transporteurs SGLT-2 qui amène une absorption accrue de glucose – et donc une élévation du seuil rénal à environ 250 mg/dl. Cette anomalie physiopathologique contribue *per se* à l'hyperglycémie chronique du patient diabétique (8).

LES INHIBITEURS PHARMACOLOGIQUES DES SGLT-2 (OU GLIFLOZINES)

Considérations générales

Les gliflozines sont une nouvelle classe de médicaments oraux qui inhibent les transporteurs SGLT-2, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose (9). En d'autres termes, ils réduisent le seuil rénal et favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (de l'ordre de 70 g/j) avec, en conséquence, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet glucorétique est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal/j (4 kcal par gramme de glucose « uriné »). Par leur mode d'action, les gliflozines provoquent également une natriurie qui diminue la charge hydrosodée de l'organisme (7).

Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du diabétique de type 2, l'effet hypoglycémiant des SGLT-2 est donc directement fonction **du taux de glucose sanguin** et indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Ils sont donc actifs, par ce mécanisme original, à tous les stades d'évolution de la maladie.

Une méta-analyse d'études à court et moyen terme, publiée en 2013 par Vasilakou *et al.* (9) confirme, sous gliflozines, en monothérapie ou en thérapie combinée, une réduction globale de l'HbA1c de 0.66 % vs. le placebo et de 0.06 % vs. les comparateurs actifs ainsi qu'une perte pondérale d'environ 1.8 kg, et une diminution de la pression artérielle systolique (de l'ordre de 4.45 mmHg) et diastolique (de l'ordre de 1.75 mmHg) tant vs. le placebo que le comparateur actif.

Sur le plan cardiovasculaire, les données préliminaires évaluant le risque global d'événements sous gliflozines vs. le placebo sont rassurantes et suggèrent même une réduction de ce risque (7). Plusieurs études à long terme devraient prochainement confirmer cette sécurité cardiovasculaire qui paraît rationnelle au vu des effets bénéfiques des gliflozines sur les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels. C'est le cas de l'essai *Empa-Reg Outcome*, qui a inclus plus de 7 000 diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, traités par empagliflozine (10). Les résultats de cette étude ont été présentés en septembre 2015 au Congrès de l'Association Européenne du Diabète. Ils démontrent une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en termes d'événements cardiovasculaires. Ces résultats, compte tenu de leur importance clinique - réduction statistique du risque cardiovasculaire - feront l'objet d'un article "à la Une" dans le prochain numéro de *Louvain Médical*.

L'empagliflozine

L'empagliflozine est un inhibiteur sélectif puissant des SGLT-2. Elle est rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales 1.5 heure après son administration orale. Sa demi-vie est de l'ordre de 12 heures. Son élimination est fécale et urinaire. Elle n'a aucune interaction pharmacocinétique significative avec d'autres antidiabétiques oraux et/ou des médicaments cardiovasculaires (11, 12).

Sur le plan glycémique, un ensemble d'études structurées randomisées et contrôlées a mis en relief une grande efficacité, à moyen et long terme, de l'empagliflozine administrée chez des diabétiques de type 2 seule ou combinée à d'autres médicaments hypoglycémifiants. Ses effets sur l'HbA1c dans les principaux essais publiés à ce jour sont indiqués dans le tableau 1.

En monothérapie, l'empagliflozine aux doses de 10 et 25 mg/j amène, après 24 semaines de traitement, une réduction significative de l'HbA1c, respectivement de 0.74 et de 0.85 %, par rapport au placebo. De plus, dans un sous-groupe de sujets diabétiques mal équilibrés, elle est plus efficace en termes de diminution de l'HbA1c que la sitagliptine (Januvia®) (tableau 1a) (13).

En bithérapie, Häring *et al.* démontrent également après 24 semaines de suivi une plus grande efficacité de l'empagliflozine (10 et 25 mg/j) associée à la metformine par rapport à un placebo (14). Il est intéressant de mentionner que l'extension temporelle de ces deux études a permis de retrouver le même bénéfice glycémique après 78 semaines de traitement (15). Quant à Ridderstrale *et al.*, ils ont aussi montré, après deux années de suivi, qu'une bithérapie (metformine – empagliflozine 25 mg) était supérieure en termes de contrôle glycémique à celle combinant la metformine au glimépiride (Amarylle®), à la dose de 1 à 4 mg/j (16).

En trithérapie, l'empagliflozine en ajout à l'association metformine et sulfamides hypoglycémifiants réduisait également davantage l'HbA1c que le placebo (17). Par ailleurs, un travail récent publié en février 2015 montrait la supériorité d'une trithérapie associant la metformine, la linagliptine (Trajenta®) et l'empagliflozine par rapport à l'administration de ces médicaments en mono – ou bithérapie (18).

Le tableau 1b met aussi en évidence chez des diabétiques de type 2 obèses « l'intérêt glycémique » d'une association d'empagliflozine à une insuline basale (19) ou basale-prandiale (20). Dans le cadre d'un traitement basal-prandial, l'étude de Rosenstock montrait, qu'après 52 semaines de traitement, le pourcentage des sujets diabétiques ayant atteint une HbA1c inférieure à 7.0 % était de 31 et 42 %, respectivement avec 10 et 25 mg d'empagliflozine vs. 21 % sous placebo ($p < 0.01$) (20). Dans ces deux essais (insuline + empagliflozine vs. placebo), les doses d'insuline

quotidiennes (qui pouvaient être ajustées pendant certains segments de l'étude) étaient significativement diminuées sous gliflozines vs. le placebo. La fréquence des hypoglycémies n'était pas augmentée après 52 semaines sous empagliflozine, malgré l'amélioration de l'HbA1c.

L'ensemble de ces études montrait également de manière systématique une diminution significative des glycémies à jeun et/ou nyctémérale sous Jardiance® par rapport au placebo.

En parallèle, une perte pondérale significative, de l'ordre de 2.0 à 2.5 kg, a été objectivée par tous les auteurs sous empagliflozine par rapport au placebo et aux comparateurs actifs (sitagliptine, glimépiride), comme indiqué dans le tableau 1a. L'ajout d'empagliflozine à l'insulinothérapie basale ou basale-prandiale a également permis une perte de poids du même ordre après une année de traitement (par rapport à un gain pondéral de 0.34 à 0.70 kg sous placebo) (Tableau 1b).

Enfin, toutes les études, comme également indiqué dans le tableau 1a et b, ont mis en évidence sous Jardiance® une diminution des tensions artérielles systolique et diastolique vs. le placebo ou les comparateurs actifs. Ces observations sont d'ailleurs en phase avec le travail de Tikkanen *et al.* qui montraient après 12 semaines de traitement par empagliflozine une réduction significative de la pression artérielle monitorée pendant 24h par rapport au placebo : sous 10 mg et 25 mg, les tensions artérielles systoliques étaient réduites de 3.34 et 4.16 mmHg respectivement, et les tensions artérielles diastoliques de 1.36 et 1.72 mmHg (21).

Chez des patients diabétiques avec insuffisance rénale au stade 2 (eGFR $\geq 60 < 90$ ml/min/1.73m²) ou au stade 3 (eGFR $\geq 30 < 60$), l'administration d'empagliflozine pendant 24 semaines a également permis une réduction significative de l'HbA1c (stade 2 : - 0.52 et - 0.68 % aux doses de 10 et 25 mg/j; stade 3 : - 0.42 % pour une dose de 25mg) par rapport au placebo. Cette amélioration du contrôle glycémique était associée à une perte pondérale et à une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique. À l'opposé, il n'y avait aucune réduction de l'HbA1c chez des patients diabétiques dont la filtration glomérulaire était inférieure à < 30 ml/min/1.73 m² (22).

Tableau 1a. Évolution de l'HbA1c et des paramètres cliniques (poids ; TA) sous empagliflozine (E), placebo ou comparateurs actifs (vs. baseline) Synopsis des principales études

Type d'étude		Δ HbA1c (%)	Δ poids (kg)	Δ tension artérielle systolique	Δ tension artérielle diastolique (mmHg)	Durée de l'étude (semaines)
Monothérapie (Roden <i>et al.</i>)	placebo (n=228)	+0.08 [+0.01]	-0.33	-0.3	-0.5	[24]
	E 10 (n=224)	-0.66* [-1.44]*+	-2.26*+	-2.9*+	-1.0+	
	E 25 (n=224)	-0.78* [-1.43]*+	-2.48*+	-3.7*+	-1.9*+	
	sitagliptine (n=223)	-0.66* [-1.04]*	+0.18	+0.5	+0.7	
*significatif vs. placebo ; [] sous-groupe de patients avec une HbA1c ≥8.5 % ; + significatif vs. sitagliptine						
Bithérapie (Häring <i>et al.</i>)						[24]
	Metformine +					
	placebo (n=207)	-0.13	-0.45	-0.4	0	
	E 10 (n=217)	-0.70*	-2.08*	-4.5*	-2.0*	
	E 25 (n=213)	-0.77*	-2.46*	-5.2*	-1.6*	
*significatif vs. placebo						
(Ridderstrale <i>et al.</i>)						[52/104]
		52 semaines	104 semaines			
	Metformine +					
	E 25 (n=769)	-0.73•	-0.66••	-3.0*	-3.1*	
	glimépiride (n=700)	-0.66	-0.55	+1.5	+2.5	+0.9
• non inférieur ; •• supérieur par rapport au glimépiride (p=0.0153) ; *significatif vs. glimépiride						
Trithérapie (Häring <i>et al.</i>)						[24]
	Metformine + Sulfamide Hypoglycémiant +					
	placebo (n=225)	-0.17	-0.39	-1.4	-1.8	
	E 10 (n=225)	-0.82*	-2.16*	-4.1*	-2.1	
	E 25 (n=216)	-0.77*	-2.39*	-3.5*	-2.2	
*significatif vs. placebo						

Tableau 1b. Évolution de l'HbA1c et des paramètres cliniques (poids ; TA) sous empagliflozine (E), placebo ou insuline (vs. baseline)

Type d'étude		Δ HbA1c (%)		Δ poids (kg)		Δ tension artérielle (mmHg) systolique		Δ tension artérielle (mmHg) diastolique		Durée de l'étude (semaines) [18/78]
		18 semaines	78 semaines	18 semaines	78 semaines	18 semaines	78 semaines	18 semaines	78 semaines	
(Rosenstock et al.)	Insuline basale + placebo (n=170)	0	0	0	0.7	-0.3	0.1	-0.4	0.3	
	E 10 (n=169)	-0.6*	-0.5*	-1.7*	-2.2*	-3.7*	-4.1*	-3.6*	-2.9*	
	E 25 (n=155)	-0.7*	-0.6*	-0.9	-2.0*	-3.3*	-2.4*	-2.0	-1.5	
(Rosenstock et al.)	Insuline basale/ prandiale + placebo (n=188)	-0.50	-0.81	+0.34	+0.44				-0.5	
	E 10 (n=186)	-0.94*	-1.18*	-0.97*	-1.95*	NS	NS	NS	NS	
	E 25 (n=189)	-1.02*	-1.27*	-1.54*	-2.04*	NS	NS	NS	-2.5*	

*significatif vs. placebo

Les effets secondaires principaux de l'empagliflozine sont ceux décrits pour les gliflozines en général. Il s'agit essentiellement d'infections urinaires et/ou génitales. Comme l'indique le tableau 2, les infections urinaires concernent essentiellement les femmes (de l'ordre de 10 à 15 % en moyenne). Elles ne surviennent que chez moins de 5% des sujets masculins. Quant aux infections mycotiques génitales, leur fréquence dans les différentes études se situent entre moins de 1 % et 10 % des patient(e)s. Ces infections, urinaires et génitales, sont très modérées et cèdent rapidement à un traitement conventionnel.

Les symptômes liés à la diurèse osmotique et/ou à la déplétion volémique n'ont été qu'exceptionnellement rapportés (<1%) sous Jardiance®. Par ailleurs, les hypoglycémies sont rares et attribuées à l'association aux sulfamides ou à l'insuline. Enfin, dans le champ lipidique, comme pour les autres gliflozines, une augmentation modeste des taux de HDL-cholestérol (13, 17) associée dans certains cas à une légère augmentation des valeurs de LDL-cholestérol de l'ordre de 0.15 mmol/l (14, 16) a été rapportée.

PLACE DES GLIFLOZINES EN 2015 DANS L'ARBRE DÉCISIONNEL DE TRAITEMENT

Comme indiqué dans les algorithmes thérapeutiques publiés par Inzucchi *et al.* (3), les gliflozines occupent aujourd'hui une place « à part entière » dans le traitement du diabète de type 2. Dans ce cadre, l'empagliflozine peut être introduite, sachant son mécanisme « rénal », à tous

les stades d'évolution de la maladie et en association avec toutes les classes médicamenteuses hypoglycémiantes, y compris l'insuline, pour un effet thérapeutique « complémentaire » (13, 14, 23).

En Belgique, comme mentionné dans le tableau 3, la prescription de Jardiance® est autorisée en bithérapie chez des sujets diabétiques de type 2 en association avec la metformine, avec un sulfamide hypoglycémiant ou un glinide (s'il y avait intolérance à la metformine) ou avec la pioglitazone, si l'HbA1c est ≥ 7.0 et ≤ 9.0 %, à condition que la filtration glomérulaire soit supérieure à 60 ml/min/1.73m².

Jardiance® peut également être prescrit en trithérapie, en association avec une combinaison (metformine et sulfamide (ou glinide) ou metformine et pioglitazone) dans les mêmes conditions glycémiques (HbA1c $\geq 7.0 \leq 9.0$ %) ou avec une insuline basale (NPH, glargine) associée à au moins un antidiabétique oral administré à la dose maximale (tableau 3). *A priori*, le traitement par Jardiance® est initié à la dose de 10 mg/jour. Elle peut être augmentée à une posologie de 25 mg en cas d'insuffisance de résultats.

La prolongation du traitement (après 230 jours) sera autorisée si l'HbA1c est devenue inférieure à 7.5 % ou a baissé d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur de départ, à condition qu'il y ait aussi une perte pondérale.

Jardiance®, comme les autres gliflozines, doit être évitée chez des diabétiques traités par diurétiques de l'anse et/ou à risque important de déplétion volémique. La prudence

Tableau 2. Complications urogénitales en fonction du sexe (en % des patient(e)s)

	Infections urinaires			Infections génitales		
	E 10 M/F	E 25 M/F	Placebo M/F	E 10 M/F	E 25 M/F	Placebo M/F
Roden <i>et al.</i>	2/15	1/13	2/9	3/4	1/9	0/0
Häring <i>et al.</i>	0/12	0.8/11.8	2.6/7.7	0.8/7.6	0.8/9.7	0/0
Häring <i>et al.</i>	2.7/18.0	0/17.5	2.7/13.3	0.9/4.5	0.9/3.9	0.9/0.9
Ferrannini <i>et al.</i>	0/7.0	7.0/5.8	-	4.1/5.3	5.3/5.8	-
Ridderstrale <i>et al.</i>⁺	-	5.0/23.0	-	-	1.0/3.0	-
Rosenstock <i>et al.</i>	5.2/27.0	3.6/24.8	0/25.7	1.0/7.9	8.3/10.5	1.3/1.8
Tikkanen <i>et al.</i>	0.6/9.5	2.6/7.4	0.6/8.7	5.1/4.7	3.9/7.4	0.6/0

⁺ étude de 104 semaines de suivi

Tableau 3. Conditions de remboursement du Jardiance® en Belgique

Chez des patients (≥ 18 ans) avec un eGFR > 60 ml/min/1.73m² et un diabète insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7.0 et 9.0%) par des mesures hygiéno-diététiques et un traitement préalable pendant 3 mois avec un (ou deux) antidiabétique(s) oral (oraux) à la dose maximale ou pendant 6 mois avec une insuline basale

Bithérapie	Avec la metformine Avec un sulfamide hypoglycémiant ou le repaglinide Avec la pioglitazone
Trithérapie	Avec la metformine et la pioglitazone Avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou le repaglinide
Avec l'insuline basale	NPH ou glargine et au moins 1 antidiabétique oral

s'impose donc chez les personnes âgées, en particulier au-delà de 75 ans. Il apparaît également raisonnable de les éviter, en particulier chez les femmes, en cas d'antécédents d'infections urinaires et/ou génitales récurrentes.

En conclusion, quoi qu'il en soit, au vu de leurs effets anti-hyperglycémiques couplés à une perte pondérale et à une amélioration des chiffres de tension artérielle, les gliflozines trouvent leur place en 2015 dans la démarche moderne d'un traitement du diabète de type 2. Ceci est d'autant plus logique que les effets indésirables sont très limités. Ils apparaissent donc comme un progrès « rationnel » qui devrait permettre au sein de stratégies thérapeutiques plurielles, un meilleur contrôle glycémique – et, *in fine*, la prévention des complications chroniques.

RÉFÉRENCES

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Sixth Edition. Update 2014.
- Buysschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4^e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
- Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012 Mar;14(3):228-33.
- Tshongo Muhindo C, Preumont V, Reyckler H, Rahelic D, Buysschaert M. Évaluation de l'hygiène buccodentaire dans une cohorte de patients diabétiques. Résultats d'une étude préliminaire chez 100 sujets diabétiques de type 1 et 2. *Louvain Med* 2015 ; In press.
- Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010 Mar 5;70(4):377-85.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005 Dec;54(12):3427-34.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262- 2740.
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014 Jun 19;13:102.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'optimisation glycémique (HbA1c ≤ 7%) n'est obtenue que chez moins de la moitié des diabétiques de type 2. Le traitement doit donc encore être intensifié « sur le terrain ». L'empagliflozine (Jardiance®) est un glucorétique (SGLT-2 inhibiteur) dont l'action sur l'hyperglycémie (via le rein) est complémentaire à celle d'autres agents hypoglycémiant. Les résultats démontrent son efficacité en termes de contrôle glycémique et d'évolution pondérale et tensionnelle. Les gliflozines occupent aujourd'hui une place à part entière dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

RÉFÉRENCES

11. Scott LJ. Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014 Oct;74(15):1769-84. doi: 10.1007/s40265-014-0298-1.
12. White JR Jr. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2015 May;49(5):582-98. doi: 10.1177/1060028015573564.
13. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 Nov;1(3):208-19.
14. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014 Jun;37(6):1650-9. doi: 10.2337/dc13-2105.
15. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013 Dec;36(12):4015-21. doi: 10.2337/dc13-0663.
16. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
17. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013 Nov;36(11):3396-404. doi: 10.2337/dc12-2673.
18. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015 Mar;38(3):384-93.C.
19. Rosenstock J, Jelaska A, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, on behalf of the EMPA-REG BASAL™ trial Investigators. Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetologia*. Poster 931, EASD 2013.
20. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; on behalf of EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014 Jul;37(7):1815-23. doi: 10.2337/dc13-3055.
21. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ; on behalf of EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):420-8. doi: 10.2337/dc14-1096.
22. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; on behalf of EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 May;2(5):369-84. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
23. Jahagirdar V1, Barnett AH. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014 Nov;15(16):2429-41.

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