

Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ?

Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME

Martin Buyschaert

Are SGLT-2 inhibitors an holistic approach for treating patients with type 2 diabetes?

A state of the art after the EMPA-REG OUTCOME Trial

SGLT-2 inhibitors, when administered to patients with type 2 diabetes, result in an improved glycemic control, which is attributable to the agent's glucoretic effect, in addition to weight loss and reduced blood pressure. A huge number of controlled studies have demonstrated these effects for empagliflozin (Jardiance®). Moreover, the EMPA-REG OUTCOME TRIAL has also evidenced a clear cardiovascular and renal benefit for Jardiance®. This agent, indeed, reduces the risk of total and cardiovascular mortality respectively by 32% and 38%, and the risk of hospitalization for heart failure by 35%. The risk of nephropathy (incident or deterioration of a preexisting disease) is also reduced by 39%.

The aim of this paper is to propose a state of the art in the field and to discuss the place of Jardiance® in clinical practice, based on scientific data.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, empagliflozin, cardiovascular disease, nephropathy, treatment

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (gliflozines) sont une nouvelle 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®) a fait l'objet d'études structurées le confirmant. EMPA-REG OUTCOME, un essai international récemment publié, vient en outre de mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire et rénal majeur sous empagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Jardiance® réduit en effet les risques de mortalité totale et, plus spécifiquement, de mortalité cardiovasculaire, respectivement de 32% et 38% par rapport au placebo, et celui d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 35%. Le risque de survenue ou d'aggravation d'une néphropathie chez ces malades est également diminué de 39%.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux et d'intégrer les données scientifiques qui concernent Jardiance® en pratique clinique.

Que savons-nous à ce propos ?

Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines) sont une nouvelle classe thérapeutique efficace dans le traitement du diabète de type 2. L'étude EMPA-REG OUTCOME a démontré, en outre, un bénéfice cardiovasculaire important chez des diabétiques de type 2 à risque traités par empagliflozine vs. un placebo.

Que nous apporte cet article ?

L'article confirme l'intérêt et la place de l'empagliflozine dans l'algorithme thérapeutique moderne du diabétique de type 2, sachant aussi son bénéfice cardiovasculaire et, comme plus récemment rapporté, un effet de néphroprotection.

What is already known about the topic?

SGLT-2 inhibitors are a new therapeutic class in type 2 diabetes. The EMPA-REG OUTCOME TRIAL has recently evidenced a cardiovascular benefit in high risk patients treated with empagliflozin vs. placebo.

What does this article bring up for us?

The article confirms, based on recent scientific data, the place of empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes due also to its cardiovascular benefit and, as recently shown, to a nephroprotective effect.

INTRODUCTION

C'est un fait validé par la communauté scientifique internationale: le diabète sucré en 2017 est un problème – un défi – de santé publique à l'échelle du monde. Pour deux raisons principales: il y a d'abord son augmentation de prévalence selon un mode pandémique; il y a ensuite le génie malin de la maladie à développer, potentiellement, à long terme, un ensemble de « complications » neurologiques ou vasculaires invalidantes.

Le premier constat est donc celui de la pandémie. Il y avait, en 2015, 415 millions de diabétiques dans le monde (soit 8.8 % de la population) et les projections de l'*International Diabetes Federation* (IDF) indiquent qu'ils seront 640 millions (10.4 %) dans 25 ans (1,2). Il s'agit essentiellement de diabètes de type 2 qui représentent plus de 80% de l'ensemble des diabètes. À ces chiffres vertigineux, il convient encore d'ajouter plus de 300 millions de personnes « prédiabétiques » qui seront près de 500 millions en 2040. Cette croissance concerne principalement les pays émergents et, en leur sein de manière plus ciblée, les populations à faibles revenus. L'Europe n'est cependant pas à l'abri avec aujourd'hui 60 et demain (2040) 70 millions de sujets atteints. En Belgique, dans le groupe d'âge [20-79 ans], l'IDF identifie plus de 540 000 cas, soit 6.7 % de notre population, et encore autant de personnes prédiabétiques.

Le second constat – qui fait logiquement suite au premier – est celui des dégâts « collatéraux » du diabète (« complications ») qui peuvent se développer après quelques années d'insuffisance thérapeutique et de médiocrité glycémique. Il s'agit d'une part de lésions neurologiques ou microvasculaires abîmant les yeux, et chez près de 35 % des diabétiques de type 2, les reins (3). Il y a d'autre part les complications cardiovasculaires mortifères qui sont deux à quatre fois plus fréquentes chez le diabétique que chez la personne non diabétique. Il s'agit essentiellement de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque, d'accidents vasculaires cérébraux et/ou d'artérite périphérique (3).

Le rôle « toxique » de l'hyperglycémie chronique dans la genèse de ces lésions est démontré entre autres par les études d'intensification thérapeutique et d'optimisation glycémique qui mettent en évidence, tant dans les diabètes de type 1 que de type 2, une réduction du risque de complications micro – et macrovasculaires – par rapport aux traitements conventionnels (3-5). L'essai « contradictoire » ACCORD qui concerne principalement la macroangiopathie, lorsqu'il est « déconstruit » sur le plan génétique, indique également un « gain » cardiovasculaire dans un sous-groupe de diabétiques de type 2 qui ne sont porteurs d'aucune mutation d'allèles (6). Cela étant, il est aujourd'hui reconnu que l'étiologie de la macroangiopathie est plurielle et que les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie et/ou tabac) l'amplifient – et doivent donc être parfaitement maîtrisés pour éviter le développement de cette complication (7).

Eu égard à l'ensemble de ces observations, l'excellence glycémique reste donc à ce jour un objectif dominant. Une palette de médicaments efficaces permet aujourd'hui d'y tendre. Toutefois, dans le contexte des complications rénales et cardiovasculaires, il y aurait cependant – raisonnablement – une plus-value pour les médicaments qui, à côté de leur « simple » effet hypoglycémiant, démontreraient un bénéfice « direct » sur l'évolution de la néphropathie et/ou de la macroangiopathie. C'est dans ce contexte qu'il faut situer l'étude EMPA-REG OUTCOME (8). Elle met en effet en évidence le fait que l'empagliflozine (Jardiance®) est associée, à côté de son effet hypoglycémiant déjà reconnu, à un tel bénéfice cardiovasculaire et rénal chez des diabétiques de type 2 à risque (9,10).

Le but de cet article est dès lors de proposer un état des lieux en 2017 sur les SGLT-2 (pour Sodium-Glucose Cotransporter-2) inhibiteurs (gliflozines), en particulier sur l'empagliflozine, et de cibler les données EMPA-REG OUTCOME pour les intégrer en pratique dans une prise en charge moderne – phénotypée – du patient diabétique de type 2.

SGLT-2 INHIBITEURS : DÉFINITION ET RÉSUMÉ DES MODES D'ACTION

Les SGLT-2 inhibiteurs sont une classe de médicaments oraux qui inhibent les transporteurs SGLT-2 au niveau du rein, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose. 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 à 80 g/j) avec, en conséquence, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet « glucorétique » est associé à une perte calorique d'environ 280 à 320 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 avec comme dividende supplémentaire une réduction de la tension artérielle (11). Ces différents bénéfices cliniques (sur la glycémie, le poids et la tension artérielle) ont été rapportés pour l'empagliflozine par un ensemble d'études structurées, randomisées et contrôlées, dont une synthèse a été publiée par Buyschaert en 2015 (12).

En résumé, Jardiance®, administré à la dose de 10 et 25 mg chez les diabétiques de type 2, seul ou combiné à d'autres médicaments hypoglycémiant, y compris l'insuline, est associé, à moyen et long terme, à une réduction de l'ordre de 0,7 à 0,9 % de l'hémoglobine glycatée (HbA1c) et à une diminution significative des glycémies à jeun et/ou nyctémérales par rapport au placebo, sans augmentation du risque d'hypoglycémie. En parallèle, une perte pondérale, d'environ 2.0 à 2.5 kg, est aussi objectivée vs. le placebo ou certains comparateurs actifs (sitagliptine, glimépiride), y compris chez les diabétiques de type 2 insulino-traités. Ces résultats sont également couplés à une diminution des tensions artérielles systolique et diastolique (12). Les effets secondaires des gliflozines sont habituellement limités à une augmentation, dans certaines

études, des infections urinaires et surtout génitales, en particulier chez la femme (12). Quelques cas d'acidocétose euglycémique ont été rapportés *a priori* chez des patients très insulino-déficients (13).

ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME : RÉSUMÉ DU DESIGN ET DES OBJECTIFS (8)

L'objectif principal de cet essai international était d'évaluer, dans une cohorte de personnes diabétiques de type 2 à très haut risque cardiovasculaire, la sécurité cardiovasculaire (non infériorité ou supériorité statistique) de l'empagliflozine par rapport à un placebo. Le critère principal d'évaluation primaire comportait la survenue de décès cardiovasculaires, d'un infarctus myocardique non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel (3P-MACE pour *Three Points-Major Adverse Cardiovascular Events*). Les critères d'évaluation secondaire prédéfinis étaient principalement tous les événements cardiovasculaires considérés individuellement ainsi que l'évolution de la microangiopathie, en particulier rénale.

7020 patients ont été inclus dans l'étude dont la durée médiane a été de 3,1 années. Une description exhaustive de leurs caractéristiques cliniques a été publiée dans *Louvain Médical* (14). Il est cependant important de rappeler qu'un risque cardiovasculaire élevé était un critère absolu d'inclusion. Plus spécifiquement sur le plan rénal, 17,8 % des patients avaient à l'inclusion une filtration glomérulaire (eGFR pour *estimated Glomerular Filtration Rate*) à 45-49 ml/min/1.73 m² et 7,7 % une valeur entre 30 et 44 ml/min/1.73 m². Dans le cadre d'un suivi rénal, les patients ont d'ailleurs été subdivisés en deux groupes, l'un caractérisé par une eGFR ≤ 59 ml/min/1.73 m² et l'autre ≥ 60 ml/min/1.73 m². Il n'y avait aucune différence clinique significative entre ces deux groupes. Par ailleurs, une microalbuminurie ou une macroprotéinurie étaient retrouvées respectivement chez 26,7 % et 16 % des sujets inclus.

L'empagliflozine aux doses de 10 ou 25 mg a été administrée aux malades pendant toute la durée de l'étude, en ajout aux traitements hypoglycémisants antérieurs (y compris l'insuline), qui devaient cependant être « renforcés » si nécessaire en cours d'étude dans les groupes empagliflozine et placebo pour obtenir le meilleur contrôle glycémique possible. De la même manière, les facteurs de risque non glycémiques devaient également faire l'objet d'une thérapie proactive, déclinée selon les habitudes et algorithmes conventionnels pour une maîtrise optimale au cours du suivi. Dans ce contexte, un traitement par aspirine, statines ou inhibiteurs du système rénine/angiotensine était déjà prescrit avant l'inclusion chez près de 80 % de l'ensemble des patients.

ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME: RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (9,10)

1. Dans le champ des glycémies et autres facteurs de risque conventionnels, l'étude mettait en évidence au cours de suivi sous Jardiance® une réduction de l'HbA1c de 0,4 %, vs. le placebo. Comme déjà précisé (cf. infra), il faut rappeler qu'une optimisation glycémique *per se* sous Jardiance® (vs. placebo) n'était pas un "endpoint" de l'étude, l'objectif étant d'atteindre une valeur d'HbA1c aussi proche que possible de celle sous placebo. Il fut aussi observé sous Jardiance® une perte pondérale de 3 % et une diminution respectivement de 4 et de 2 mmHg des tensions artérielles systolique et diastolique vs. le placebo. Le rapport LDL/HDL-cholestérol était inchangé.
2. Dans le champ cardiovasculaire, comme indiqué dans le tableau 1, l'étude démontrait de manière « forte », un bénéfice cardiovasculaire significatif dans le groupe Jardiance® aux deux doses de 10 et 25 mg/j par rapport au placebo (9). Ceci signifie qu'en termes d'objectif primaire (décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal), il existait une réduction de risque de 14 %, signifiant ainsi une « supériorité » statistique de l'empagliflozine par rapport au placebo. Ce résultat « global » était sous-tendu par une diminution de mortalité cardiovasculaire de 38 % et de mortalité totale de 32 %. L'étude montrait également sous empagliflozine une diminution de 35 % du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. Il est important de noter que, pour l'ensemble de ces résultats, la « divergence » positive entre empagliflozine et placebo émergeait déjà après les trois premiers mois de traitement, et ce de manière quasi équivalente aux doses de 10 et 25 mg/j. Une revue complète de ces données a été publiée par Buyschaert en 2015 (14).
3. Dans le champ rénal, Wanner *et al.* rapportent des résultats particulièrement intéressants déclinés en deux axes. Celui d'abord de l'évolution des filtrations glomérulaires qui montrent en cours d'étude (à partir de la 5^e semaine jusqu'à la fin de l'essai) un déclin annuel modeste de l'eGFR, significativement moindre sous empagliflozine que sous placebo (Tableau 2). Par ailleurs, en post-étude, comme l'indique également le tableau 2, il y a une « récupération » de l'eGFR après arrêt de l'empagliflozine qui n'est pas observée à l'arrêt du placebo (Δ eGFR en fin de follow-up : 4,7 ml/min/1.73 m² pour 10 et 25 mg d'empagliflozine vs. le placebo). L'autre axe met en évidence une convergence de bénéfices en termes de néphropathie *per se* (Tableau 3). Le risque de survenue d'une néphropathie ou d'aggravation d'une maladie préexistante était significativement réduit (39 %) sous empagliflozine. Il en était de même pour la macroalbuminurie (-38 %) ou le doublement de la créatinine sérique (-44 %). Enfin, le recours à la dialyse en cours d'étude était également réduit de 55 % chez les patients recevant de l'empagliflozine vs. le placebo. Bref, l'évolution de la néphropathie était ralentie sous gliflozines.

En synthèse, un objectif « composite » incluant la néphropathie (débutante ou aggravée) ou les décès cardiovasculaires était aussi diminué de 39 % dans le groupe actif vs. placebo (HR : 0,61 [0,55-0,69], p<0.001) (10).

DISCUSSION

Au vu des résultats de l'essai d'EMPA-REG OUTCOME, il nous semble que l'empagliflozine permet aujourd'hui une approche thérapeutique holistique du patient diabétique

Tableau 1 : Résumé des principaux résultats cardiovasculaires sous empagliflozine (E) ou placebo (P)

	Placebo (%)°	E (10+25mg) (%)°	Hazard Ratio (95 % CI)	Risque	p
objectif primaire 3P-MACE	12.1	10.5	0.86 (0.74-0.91)	-14%	NI* <0.001 S** = 0.04
décès CV	5.9	3.7	0.62 (0.49-0.77)	-38%	<0.001
décès (toutes causes, y compris CV)	8.3	5.7	0.68 (0.57-0.82)	-32%	<0.001
hospitalisations pour décompensation cardiaque	4.1	2.7	0.65 (0.50-0.85)	-35%	0.002
accident vasculaire cérébral (fatal ou non)	3.0	3.5	1.18 (0.89-1.56)	+18%	NS

° en pourcentage des patients ayant présenté l'événement

MACE : major adverse cardiovascular events ; CV : cardiovasculaire

*NI : Non infériorité ; ** S : Supériorité ; NS : Non Significatif

adapté de M. Buysschaert, Louvain Med 2015 ; 134 :403-408 (réf. 14)

Tableau 2 : Évolution de la filtration glomérulaire* durant l'étude sous empagliflozine (E) ou placebo

	Placebo	E 10 mg	E 25 mg	p
Semaines 1 → 4	+0.01±0.04/sem	-0.62±0.04/sem	-0.82±0.04/sem	<0.001 en faveur du Placebo
Semaine 5 → dernière semaine de l'étude (médiane : 3,0 ans)	-1.67±0.13/an	-0.19±0.11/an	-0.19±0.11/an	<0.001 en faveur de E (10-25 mg)
Suivi post-étude (médiane : 34 jours)	-0.04±0.04	+0.48±0.04	+0.55±0.04	<0.001 en faveur de E (10-25 mg)

* calculée sur base de la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) et exprimée en ml/min/1.73m²

Tableau 3 : Évolution des complications rénales durant l'étude sous empagliflozine (E) ou placebo dans la cohorte des patients diabétiques de type 2+

	Placebo (%)*	E (10+25 mg) (%)*	Hazard Ratio (95 % CI)	Risque	p
(1) Survenue ou aggravation d'une néphropathie préexistante	18,8	12,7	0,61 (0,53-0,70)	-39%	<0,001
(2) macroalbuminurie	16,2	11,2	0,62 (0,54-0,72)	-38%	<0,001
(3) doublement de la créatinine sérique (avec eGFR ≤ 45 ml/min/1.73 m ²)	2,6	1,5	0,56 (0,39-0,79)	-44%	<0,001
(4) épuration extrarénale	0,6	0,3	0,45 (0,21-0,97)	-55%	0,04
(5) [3]+[4]+décès par maladie rénale	3,1	1,7	0,54 (0,40-0,75)	-46%	<0,001
(6) microalbuminurie	51,2	51,5	0,95 (0,87-1,04)	-5%	NS

+ total des patients de deux groupes avec, à l'inclusion, soit une filtration glomérulaire (eGFR) ≤ 59 ml/min/1.73 m² ou ≥ 60 ml/min/1.73 m²

* en pourcentage des patients ayant présenté l'événement

de type 2 à haut risque cardiovasculaire. À côté des bénéfices glycémique, pondéral et tensionnel faisant suite à son activité glucorétique, l'empagliflozine est en effet associée à des dividendes cliniques importants dans les champs cardiovasculaires et rénaux. Sachant la haute prévalence de ces deux complications chroniques dans le diabète de type 2 (15,16) – et leur interrelation –, la place de l'empagliflozine dans l'arsenal – et la stratégie – thérapeutique est donc parfaitement légitimée. C'est ce que mentionnent également les recommandations 2017 de l'Association Américaine du Diabète dans leur algorithme thérapeutique où les SGLT-2 inhibiteurs trouvent une place à part entière en bi –ou (tri)thérapie, après échec de la metformine (17). Les résultats cardiovasculaires très favorables ont d'ailleurs amené récemment la *Food and Drug Administration* (FDA) à valider la place de l'empagliflozine chez les diabétiques de type 2 à risque pour réduire les décès cardiovasculaires. Reste néanmoins à définir par d'autres études (actuellement en cours) si les bénéfices rapportés se retrouveront chez les diabétiques de type 2 à moindre risque cardiovasculaire (prévention primaire) et s'ils pourront être élargis à d'autres inhibiteurs des SGLT-2 (18,19). Cela étant, si le dividende clinique est évident chez les diabétiques à haut risque, les mécanismes physiopathologiques qui en rendent compte restent très discutés. Au vu de son émergence rapide, il est improbable qu'il puisse être expliqué par les « simples » réductions de l'HbA1c, la perte pondérale et/

ou l'effet tensionnel. Le rôle d'une activité diurétique chez ces patients cardiologiquement fragiles a aussi été, à juste titre, souligné comme la réduction du volume plasmatique, la diminution de la rigidité artérielle ou l'augmentation du glucagon. Très récemment, Ferrannini *et al.* ont évoqué une autre approche physiopathologique en postulant, sous empagliflozine, un *shift* métabolique de l'utilisation du glucose vers celle, préférentielle, et plus rentable sur le plan énergétique, des corps cétoniques dont les taux sont légèrement augmentés sous gliflozines (20). Cette approche métabolique pourrait également rendre compte des bénéfices en termes de néphropathie comme souligné par Mudaliar *et al.* (21). D'autres auteurs évoquent pour expliquer les résultats rénaux, sous empagliflozine, l'excès de sodium au niveau de la macula densa qui stimule un feed-back tubuloglomérulaire aboutissant *in fine* à une vasomodulation de l'artériole afférente du glomérule et ainsi à une diminution de la pression intraglomérulaire, rendant compte du ralentissement du déclin rénal par rapport au placebo (22). Quoi qu'il en soit, d'autres études seront indispensables pour disséquer les voies physiopathologiques précises expliquant les résultats cardiovasculaires et rénaux très relevant de l'étude.

BÉNÉFICES ET PLACE DES GLIFLOZINES DANS L'ARBRE DÉCISIONNEL DU TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les gliflozines occupent aujourd'hui par leurs effets pluriels sur la glycémie, le poids et la tension artérielle, une position validée dans le traitement du diabète de type 2. Cette place est encore consolidée sachant le contexte de macroangiopathie, illustré aussi par le *Emerging Risk Factors Collaboration Group* qui mettait en évidence chez des diabétiques à l'âge de 50 ans une « perte de vie » de cinq à six années (par rapport à un groupe contrôle), liée principalement à des maladies cardiovasculaires (23). Ce risque majoré de pathologies et de décès cardiovasculaires doit maintenant être intégré dans la réflexion thérapeutique, au vu, entre autres, des résultats d'EMPA-REG OUTCOME, en particulier la réduction de risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

En Belgique, la prescription de Jardiance®, à la dose de 10 ou 25mg/j, est autorisée et remboursée pendant une période de 230 jours en bithérapie chez des sujets diabétiques de type 2, en association avec la metformine ou un sulfamidé hypoglycémiant/glinide, s'il y a contre-indication ou intolérance au biguanide et si ces médicaments, administrés à la posologie maximale pendant au moins trois mois, n'ont pas réussi à abaisser l'HbA1c en dessous de 7 %, à condition que la filtration glomérulaire soit supérieure à 60 ml/min/1.73 m² (dans un souci d'efficacité glycémique) (Tableau 4). Jardiance® peut également être prescrit en trithérapie en association avec une combinaison [metformine et sulfamide/glinide] ou [metformine et pioglitazone] dans le même contexte de déséquilibre glycémique (HbA1c ≥ 7.0 et ≤ 9.0 %) ou avec une insuline basale associée à au moins un antidiabétique

oral. Une prolongation de 400 jours est autorisée à condition que le taux d'HbA1c, après les premiers 230 jours, soit inférieur à 7.5 % (ou qu'il y ait une diminution de l'HbA1c d'au moins 0.5 %) et qu'une réduction de poids ait été objectivée par rapport à la valeur de départ.

La prescription de Jardiance®, comme d'autres gliflozines, doit rester prudente chez des patients diabétiques traités par diurétiques de l'anse et/ou à risque de déplétion volémique. Une vigilance clinique s'impose donc logiquement chez des personnes âgées fragiles.

Eu égard aux données cliniques, il apparaît également raisonnable d'éviter les gliflozines, en particulier chez les femmes, en présence d'antécédents d'infections urinaires et/ou génitales récurrentes. Les règles de prescription devront sans doute intégrer demain les données rénales positives qu'EMPA-REG OUTCOME vient de rapporter.

CONCLUSION

Au vu de leur effet antihyperglycémique couplé à une perte pondérale et une réduction des chiffres de tension artérielle, démontré dans les études à court et long terme, les gliflozines occupent en 2017 une place de choix dans la démarche thérapeutique du diabète de type 2. Les données cardiovasculaires chez les patients à risque renforcent à ce stade cette place comme outil thérapeutique dans la prise en charge moderne du patient diabétique de type 2, en particulier lorsqu'il est en prévention secondaire. Cette stratégie est d'autant plus logique que les effets indésirables sont limités. Il y a donc aujourd'hui, dans l'arsenal thérapeutique, une avancée au service des patients.

Tableau 4 : Critères de remboursement de Jardiance® en Belgique

Chez des patients (≥ 18 ans) avec un eGFR > 60 ml/min/1.73m² et un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7.0 et 9.0%) par des mesures hygiéno-diététiques et (1) un traitement préalable (pendant au moins 3 mois) par un (ou deux) antidiabétique(s) oral (oraux) à la dose maximale ou (2) (pendant au moins 6 mois) par une insuline basale

Bithérapie orale	avec la metformine
	avec un sulfamidé hypoglycémiant (ou le repaglinide)
	avec la metformine et un sulfamidé hypoglycémiant
Trithérapie orale	avec la metformine et le repaglinide
	avec la metformine et la pioglitazone
En association avec une insuline basale	avec la NPH ou la glargine (100 ou 300 U/ml) et au moins 1 antidiabétique oral

RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Seventh Edition. Update 2015.
2. Buyschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (1) : 21-22.
3. Buyschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4^e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
4. 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.
5. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L *et al.*; for the VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206.
6. Shah HS, Gao H, Morieri ML, Skupien J, Marvel S, Paré G, *et al.* Genetic Predictors of Cardiovascular Mortality During Intensive Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Findings From the ACCORD Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016 Nov;39(11):1915-1924.
7. Buyschaert M, Medina JL, Buyschaert B, Bergman M. Definitions (and Current Controversies) of Diabetes and Prediabetes. *Curr Diabetes Rev* 2016;12(1):8-13.
8. 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.
9. 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.
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, *et al.* ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):323-34.
11. Scott LJ. Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014; 74(15):1769-84. doi: 10.1007/s40265-014-0298-1.
12. Buyschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur sglit-2 dans le traitement du diabète de type 2. Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ? *Louvain Med* 2015 ; 134 (7) : 339-346.
13. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-1642 | DOI: 10.2337/dc15-1380.
14. Buyschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude Princeps. *Louvain Med* 2015 ; 134 (8): 403-408
15. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 229-34.
16. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, *et al.* Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Apr 13;376(15):1407-1418.
17. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017 Jan; 40(Suppl 1):S64-S74.
18. Buyschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT2, dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 686-69.
19. Buyschaert M. La dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des SGLT-2. Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ? *Louvain Med* 2016; 135 (9): 543-549.
20. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A «Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1108-14.
21. Mudaliar S, Aljoju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardioresenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1115-22.
22. 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.
23. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011 Mar 3;364(9):829-41.

CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Chef de service honoraire
Cliniques universitaires UCL Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
martin.buyschaert@uclouvain.be