

# Le traitement antihyperglycémiant du diabète de type 2 intègre en 2018 le risque cardiovasculaire : le point sur les recommandations de l'Association Américaine du Diabète

Martin Buyschaert

In 2018, the antihyperglycemic therapy of type 2 diabetes takes account of the cardiovascular risk: review of the American Diabetes Association guidelines

New guidelines for the treatment of type 2 diabetes have recently been published by the American Diabetes Association.

This article was aimed at analyzing these recommendations in light of recent scientific data, including cardiovascular results.

## KEY WORDS

Type 2 diabetes, treatment, macroangiopathy, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors

What does this article bring up for us?

The therapeutic approach for type 2 diabetes is very well structured. However, a new treatment algorithm has recently been published, partly basing on the cardiovascular effects of newer and older antihyperglycemic agents.

**De nouvelles recommandations pour le traitement du diabète de type 2 ont été publiées par l'Association Américaine du Diabète.**

**Le but de cet article est de les analyser, à la lumière des études récentes, y compris dans le champ cardiovasculaire.**

Que nous apporte cet article ?

L'approche thérapeutique du diabète de type 2 est clairement structurée. Cela étant, de nouvelles recommandations sont proposées, intégrant entre autres les effets cardiovasculaires des nouveaux et anciens médicaments antihyperglycémians.

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 reste aujourd'hui un problème de santé publique à part entière, d'une part en raison de sa prévalence (très) élevée et, d'autre part, eu égard aux complications chroniques auxquelles il est potentiellement associé à long terme. Il y avait en effet, au dernier recensement publié en 2017 par l'IDF (*International Diabetes Federation*), plus de 420 millions de diabétiques dans le monde (soit 8.8% de la population) (1). Par ailleurs, des lésions neurologiques et/ou vasculaires compliquent au long cours chez ces malades l'évolution de la maladie dès lors que son contrôle métabolique est insuffisant (2). Dans ce contexte, il est établi que la macroangiopathie est la complication dominante du diabète de type 2, avec comme conséquence, une augmentation par un facteur 2-4 du risque de décès cardiovasculaire par rapport à une population non diabétique (2,3). En d'autres termes, comme illustré par Seshasai *et al.*, le (la) patient(e) diabétique de type 2 perd trois à quatre années de vie par rapport aux sujets contrôles de même âge, en raison de maladies cardiovasculaires (4). Il s'agit essentiellement des infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et/ou

d'insuffisance cardiaque. Cette dernière complication, la plus récemment reconnue, est redoutable : Fitchett *et al.* rapportent que 40% des malades chez qui le diagnostic de diabète et d'insuffisance cardiaque sont posés décèderont dans les trois années par rapport à 4% des sujets diagnostiqués « seulement » diabétiques (5). L'étiologie de la macroangiopathie diabétique en général est plurielle. Les facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels, comme l'obésité, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et/ou le tabac, aggravent les lésions faisant suite à l'hyperglycémie chronique (6). C'est donc aujourd'hui une démarche holistique intégrant la prise en charge de l'ensemble des paramètres qui doit être « rationnellement » proposée, comme déjà illustré par les études du Steno (7).

Dans ce cadre, l'algorithme thérapeutique des patients diabétiques de type 2 a été revisité en 2018 par l'ADA (*American Diabetes Association*) (8). Cette approche originale est basée entre autres sur les résultats d'études cliniques récentes ayant démontré, sans équivoque, que certains médicaments anti-hyperglycémiant – anciens ou nouveaux – avaient en parallèle de leur action hypoglycémiant une « plus-value » clinique cardiovasculaire.

Le but de cet article est d'analyser les grandes lignes de ces recommandations thérapeutiques modernes, à la lumière des données scientifiques qui les sous-tendent et de proposer aux praticiens une attitude clinique logique basée sur ces observations idoines.

## MATÉRIEL : QUELS SONT LES MÉDICAMENTS DIRECTEMENT CONCERNÉS ?

Parmi les anciens médicaments, comme l'indique le tableau 1, la metformine a été associée par l'ADA à un bénéfice potentiel dans le champ cardiovasculaire. Ce dividende repose principalement sur les résultats de l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), en particulier sur les données *post hoc* de Holman *et al.* qui montrent, sous metformine, au long cours, une réduction de risque (de l'ordre de 30%) de l'infarctus du myocarde par rapport à un groupe contrôle (9). D'autres essais observationnels, plus récents, ont partagé ce point de vue « positif ». Cela étant, il faut mentionner que certaines études plaident cependant davantage pour une « neutralité » que pour un vrai bénéfice cardiovasculaire de la metformine (10).

**Tableau 1. Effets cardiovasculaires des médicaments antihyperglycémiant dans le diabète de type 2**

	maladie cardiovasculaire athéromateuse	insuffisance cardiaque
metformine	bénéfice potentiel	neutre
sulfamides hypoglycémiant (seconde génération)	neutre	neutre
pioglitazone	bénéfice potentiel	↑ risque
SGLT-2 inhibiteurs	bénéfice [ empagliflozine ] [ canagliflozine ]	bénéfice [ empagliflozine ] [ canagliflozine ]
DPP-4 inhibiteurs	neutre	↑ risque potentiel [ saxagliptine ] [ alogliptine ]
agonistes GLP-1	bénéfice [ liraglutide ] neutre [ lixisénatide ] [ exenatide retard ]	neutre
insulines	neutre	neutre
alpha-glucosidases *	neutre	neutre

\* non repris dans l'inventaire ADA

adapté de réf. 8

L'ADA introduit aussi en 2018, dans la classe des médicaments PPAR- $\gamma$ , un bonus cardiovasculaire pour la pioglitazone. Cette démarche repose sur plusieurs études dont PROACTIVE réalisé chez les diabétiques de type 2 en prévention secondaire qui a objectivé une réduction des événements cardiovasculaires de 16% sous glitazones (11). Plus récemment, l'administration de pioglitazone à des sujets non diabétiques, insulino-résistants, inclus dans une étude après un accident ischémique cérébral, a aussi été associée à une réduction significative du risque de récurrence ou d'infarctus myocardique vs. placebo (12). C'est là une observation intéressante dans le cadre d'une pathologie ischémique cérébrale, comme d'ailleurs souligné dans son algorithme par Rodriguez *et al* (13). Cela étant, il ne faut pas gommer que parmi ses effets secondaires, les glitazones augmentent le risque d'insuffisance cardiaque, limitant ainsi *a priori* son utilisation (ou impliquant en tout cas une grande vigilance) en cas d'utilisation chez des patients diabétiques à risque (2).

Les agonistes du GLP-1 sont depuis plusieurs années une approche thérapeutique (très) efficace chez les malades diabétiques de type 2 en termes de contrôle glycémique, perte de poids, réduction de la tension artérielle et amélioration du profil lipidique (14,15). Nous avons d'ailleurs aussi retrouvé un tel bénéfice sous liraglutide (Victoza®) au cours de l'étude observationnelle ROOTS en Belgique, chez des patients en échec d'une bithérapie antihyperglycémiant conventionnelle (16). Cela étant, en 2016, l'essai LEADER (*The Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) a démontré avec brio que ces dividendes cliniques étaient aussi couplés à un bénéfice cardiovasculaire chez des sujets diabétiques de type 2 à haut risque, recevant le liraglutide (n=4668) vs. placebo (n= 4672), en ajout à leur traitement habituel. En d'autres termes, l'étude a démontré, au cours d'un suivi de 3,8 ans, une réduction de 13% (HR: 0.87 ; 95% CI [Confidence Interval] 0.78-0.97, p<0.001 pour la non infériorité ; p=0.01 pour la supériorité) des événements cardiovasculaires (objectif primaire : décès cardiovasculaire ; infarctus du myocarde ou accident vasculaire non fatal) sous liraglutide vs. placebo, en particulier chez les personnes en prévention secondaire, âgés de  $\geq$  50 ans. L'étude objectivait également une réduction de la mortalité globale (-15%), et cardiovasculaire (-22). Le risque d'infarctus était également diminué (-14%) chez des patients sous Victoza® vs. contrôle (17). Une analyse *post hoc* présentée au Congrès de l'ADA en 2017 a confirmé que la récurrence des événements cardiovasculaires (en termes d'objectif primaire) était à nouveau plus habituelle sous placebo que sous Victoza® (870 événements chez 694 sujets vs. 735 événements chez 608 sujets respectivement, soit une réduction significative de 14%) (HR: 0.86 ; 95% CI : 0.78-0.95, p=0.04). Il est important de noter qu'un tel bénéfice cardiovasculaire n'a cependant pas été rapporté pour d'autres agonistes du GLP-1, comme le lixisénatide (18) ou l'exénatide à longue durée d'action (19).

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (gliflozines) sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent

en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée (HbA1c), une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez les patients diabétiques de type 2. Ces médicaments (empagliflozine [Jardiance®], canagliflozine [Invokana®] et dapagliflozine [Forxiga®]) ont fait l'objet d'études structurées le confirmant (20-22). Par ailleurs, deux essais, EMPA-REG OUTCOME et CANVAS, viennent en outre de mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire majeur sous empagliflozine et canagliflozine respectivement chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Jardiance®, en termes d'objectif primaire (décès cardiovasculaire, infarctus ou accident vasculaire non fatal), réduisait ce risque de 14%, signant une supériorité statistique de l'empagliflozine par rapport au placebo. Les risques de mortalité totale, et plus spécifiquement cardiovasculaire, étaient également réduits de 32 et 38% respectivement par rapport au placebo et celui des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35% (23,24). Un résultat comparable en termes d'objectif primaire a été rapporté en 2017 pour la canagliflozine (25). L'étude observationnelle CVD-REAL montre un bénéfice identique des SGLT-2 inhibiteurs quels qu'ils soient (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) chez des diabétiques de type 2 en prévention primaire (26). Les résultats de l'étude DECLARE avec la dapagliflozine ne seront publiés qu'en 2019.

Au vu de leur mode d'action, les gliflozines ne sont, à ce stade, pas initiés en présence d'une filtration glomérulaire < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

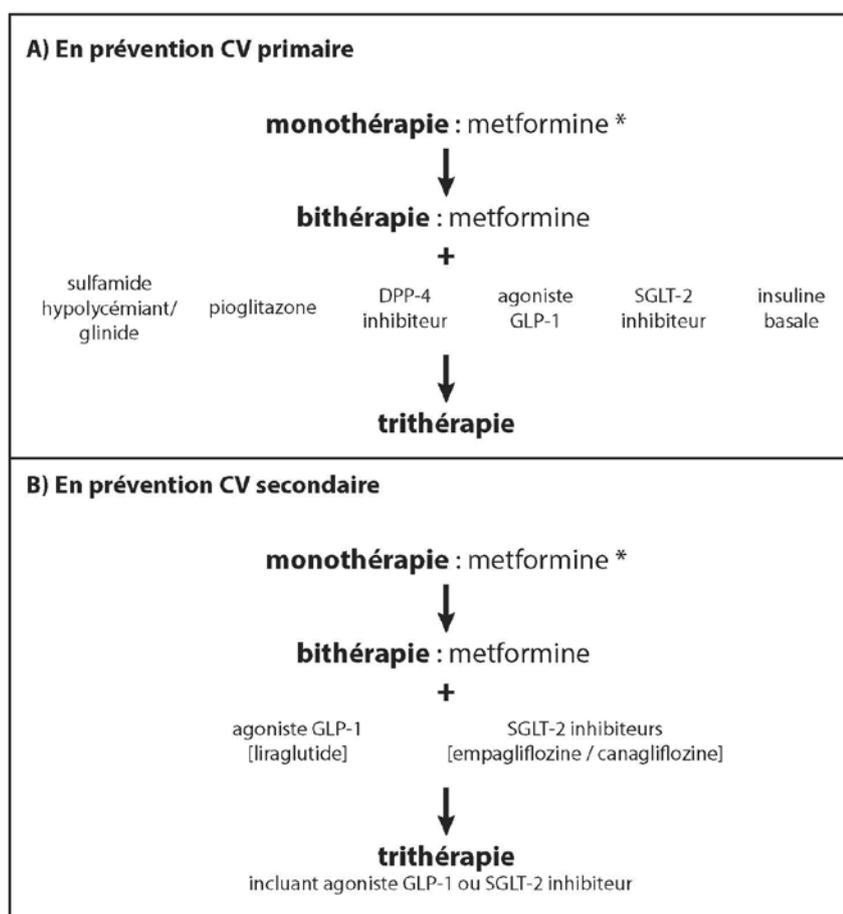
Les autres antihyperglycémiant, dans l'algorithme américain, sont considérés comme « neutres » sur le plan cardiovasculaire, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de vrai bénéfice mais néanmoins aucun effet secondaire négatif. Ils sont donc associés à une « sécurité » cardiovasculaire. Il faut cependant noter que l'ADA signale que la pioglitazone (voir supra), ainsi que, dans la classe des gliptines, la saxagliptine (Onglyza®) et l'alogliptine (Vipidia®) pourraient être associés potentiellement à une augmentation de risque d'insuffisance cardiaque. À l'opposé, TECOS a été totalement rassurante dans ce champ pour la sitagliptine (Januvia®) (27). Enfin, bien qu'absent du « catalogue » de l'ADA, l'acarbose, un inhibiteur des glucosidases intestinales, n'a pas démontré de bénéfice cardiovasculaire au cours d'un essai de 5 ans mené chez des sujets prédiabétiques coronariens (28).

Au-delà du champ cardiovasculaire, les résultats de deux publications récentes ont mis en évidence un bénéfice rénal du liraglutide et des SGLT-2 inhibiteurs, avec une réduction de l'ordre de 22% des événements rénaux pour le liraglutide et de 39% pour l'empagliflozine et 40% pour la canagliflozine (29,30).

## MÉTHODES

Sur base de l'ensemble de ce « matériel », un algorithme thérapeutique actualisé dans le diabète de type 2 a été proposé par l'Association Américaine en janvier 2018. Il concerne à la fois les traitements non insuliniqes (tableau

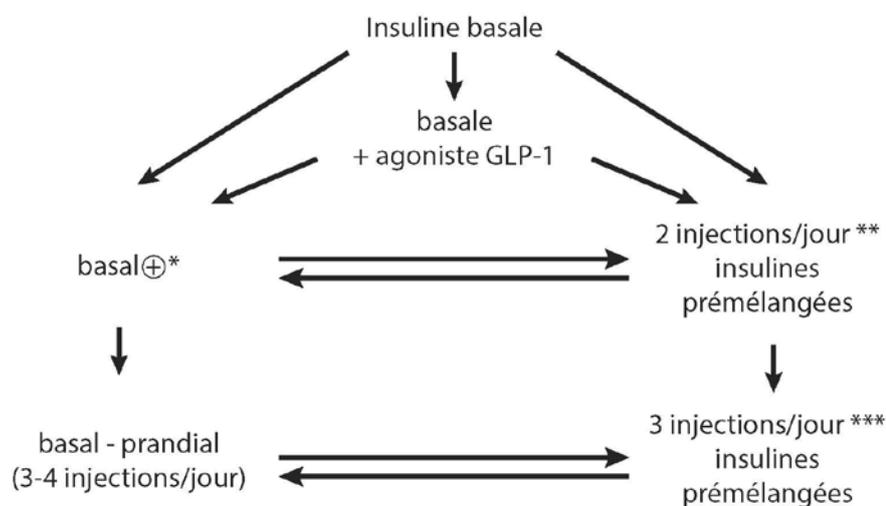
**Tableau 2. Traitement du diabète de type 2**



\* sauf contre-indications ou HbA1c ≥ 9% : voir texte

adapté de réf. 8

**Tableau 3. Insulinothérapie dans le diabète de type 2**



\* ajout à la basale d'une injection d'insuline (ultra)rapide au repas principal

\*\* avant petit-déjeuner et repas du soir

\*\*\* avant petit-déjeuner, déjeuner et repas du soir

adapté de réf. 8

2) et insuliniques (tableau 3) (8). Il convient cependant de préciser qu'avant toute prescription de médicaments, un objectif glycémique personnalisé doit être défini. Par ailleurs, les mesures hygiéno-diététiques restent un dénominateur commun à tous les stades d'évolution de la maladie, y compris au temps de l'insulinorequérance (8).

## EN MONOTHÉRAPIE

En général, le traitement de première ligne du diabète de type 2 reste la metformine (sauf contre-indications, en particulier rénale ou intolérance). L'HbA1c doit être vérifiée tous les 3 à 6 mois. Si l'objectif glycémique prédéfini n'est pas atteint, le choix d'une bithérapie est alors envisagé. Cela étant, si l'HbA1c au diagnostic est  $\geq 9\%$ , une telle bithérapie antihyperglycémiant est prescrite d'emblée. Si le taux est  $\geq 10\%$  (ou si la glycémie est  $\geq 300$  mg/dl ou le patient symptomatique), une insulinothérapie (éventuellement) combinée à d'autres hypoglycémiant est directement indiquée.

## EN BI - ET TRITHÉRAPIE

La démarche consiste à ajouter à la metformine un second médicament antihyperglycémiant. Ceci permet en général une baisse supplémentaire de l'HbA1c d'environ 1%. **En prévention primaire** (en l'absence d'antécédents personnels cardiovasculaires), le choix est éclectique. Le praticien sélectionnera donc, en fonction de l'objectif glycémique et du profil de son malade, un sulfamidé hypoglycémiant, une glitazone, un DPP4-inhibiteur, un SGLT-2 inhibiteur, un agoniste du GLP-1 ou éventuellement une insuline basale, en intégrant dans sa réflexion les avantages et inconvénients éventuels de ces médicaments (en particulier, tolérance digestive, hypoglycémie, gain pondéral, insuffisance rénale, etc) (tableau 2). **En prévention secondaire**, s'il y a antécédent cardiovasculaire, l'ADA recommande d'associer à la metformine un agent ayant démontré scientifiquement un « bonus » cardiovasculaire, c'est-à-dire soit un SGLT-2 inhibiteur en cas de maladie coronaire et/ou d'insuffisance cardiaque, soit un agoniste du GLP-1 (liraglutide) en présence d'une maladie coronaire (tableau 2B), sauf contre-indications. Un contrôle d'HbA1c est également recommandé après 3 à 6 mois. En cas de non-atteinte de l'objectif glycémique, il faut envisager l'ajout d'un troisième médicament (après avoir exclu une mauvaise adhérence [compliance] au traitement). La trithérapie associe donc à la metformine deux autres médicaments hypoglycémiant en tenant compte à nouveau de l'éventuel contexte cardiovasculaire.

L'échec d'une telle trithérapie amène inévitablement à instaurer un traitement par injection d'insuline (tableau 3).

## AU TEMPS DE L'INSULINOREQUÉRANCE

Après une insulinothérapie de « première ligne » (insuline basale), déjà éventuellement envisagée en bithérapie,

plusieurs alternatives valables sont aujourd'hui proposées en fonction du profil du malade. L'association à la basale d'un agoniste du GLP-1 est une option potentiellement très intéressante, eu égard aux caractéristiques des deux classes de médicaments concernés. D'autres alternatives – interchangeables – sont le schéma « basal plus » (c'est-à-dire l'ajout à la basale d'une insuline (ultra) rapide au repas principal) ou l'administration deux insulines prémélangées/jour (avant le petit-déjeuner et le repas du soir). Plus tard dans l'évolution de la maladie, quand l'insulinorequérance devient *a priori* plus marquée, se pose l'option (« à individualiser ») d'un schéma basal-prandial classique (3 ou 4 injections/jour) ou l'administration de trois injections d'insuline prémélangée (la 2<sup>e</sup> rajoutée au déjeuner), avec à nouveau « passage » éventuel d'un schéma à l'autre en fonction de la réponse clinique et de l'objectif glycémique.

## CRITÈRES DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE : RÉSUMÉ

Le remboursement en Belgique par l'Assurance-Maladie (INAMI) des incrétonomimétiques (DPP-4 inhibiteurs, agonistes du GLP-1) et des SGLT-2 inhibiteurs est soumis à autorisation préalable du médecin conseil.

En résumé, un DPP-4 inhibiteur ne peut être rajouté à un autre hypoglycémiant oral (administré à la dose maximale) ou à une insuline basale qu'en présence d'une HbA1c  $\geq 7.0\%$  et  $< 9.0\%$ . L'administration d'un agoniste du GLP-1 n'est actuellement remboursée qu'en trithérapie à condition que l'HbA1c au départ soit  $> 7.5\%$ . Il peut aussi être combiné à une insuline basale (exenatide ; lixisenatide). Un SGLT-2 inhibiteur, dans le cadre d'une bi- ou trithérapie, ne peut être prescrit que si le taux d'HbA1c à l'initiation se situe entre 7.0 et 9.0% et que la filtration glomérulaire est  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. L'association d'un incrétonomimétique et d'un SGLT-2 inhibiteur n'est, à ce stade, pas acceptée en termes de remboursement. La pioglitazone fait aussi l'objet de critères spécifiques de remboursement.

## CONCLUSIONS

L'objectif thérapeutique et le traitement du patient diabétique de type 2 doivent être personnalisés. Dans ce cadre, la réflexion thérapeutique concernant le choix de l'agent hypoglycémiant intègre aujourd'hui le contexte cardiovasculaire du malade. Cette attitude est d'autant plus justifiée que nous disposons maintenant de médicaments antihyperglycémiant efficaces, qui ont aussi démontré en parallèle une cardioprotection, tant dans le champ des maladies coronaires que dans celui de l'insuffisance cardiaque ou de l'accident vasculaire cérébral chez des malades en prévention cardiovasculaire secondaire. Cette approche moderne renforce la stratégie d'une prise en charge holistique dont l'objectif est de réduire *in fine* le tribut à payer par le patient en termes de morbi-mortalité, y compris cardiovasculaire. De nouvelles guidelines pourront éventuellement, à l'avenir, encore optimiser l'approche thérapeutique.

1. IDF-ATLAS, 8th Edition 2017. <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>
2. Buysschaert M. Diabétologie Clinique, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
3. Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia*. 2012 Feb;55(2):294-302.
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, *et al.*; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829-841.
5. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):43-53.
6. Buysschaert M, Medina JL, Buysschaert B, Bergman M. Definitions (and Current Controversies) of Diabetes and Prediabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(1):8-13.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):580-91.
8. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Suppl.1): S73-S85.
9. 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.
10. Buysschaert M, Djrolo F, Amoussou-Guenou D, Abodo J *et al.* La metformine revisitée et consolidée en 2016 : un point de vue consensuel de l'Afrique à l'Europe. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2016 ; 10(2):151-154.
11. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
12. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, *et al.* Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1321-31.
13. Rodriguez V, Weiss MC, Weintraub H, Goldberg IJ, Schwartzbard A. Cardiovascular disease leads to a new algorithm for diabetes treatment. *J Clin Lipidol*. 2017 Sep - Oct;11(5):1126-1133.
14. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarnière D, Selvais P; UCL Study Group for Exenatide. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab*. 2010 Nov;36(5):381-8.
15. Buysschaert M, Preumont V. Liraglutide (Victoza®) : place d'un nouvel analogue du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2010 ; 129 : 296-301.
16. Buysschaert M, D'Hooge D, Preumont V; Roots Study Group. ROOTS: A multicenter study in Belgium to evaluate the effectiveness and safety of liraglutide (Victoza®) in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Jul-Sep;9(3):139-42.
17. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.*; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.
18. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2247-57.
19. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al.* Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-1239.
20. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur sgl-2 dans le traitement du diabète de type 2. Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ? *Louvain Med*. 2015 ; 134 (7) : 339-346.
21. Buysschaert 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.
22. Buysschaert 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.
23. 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.
24. Buysschaert 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.
25. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond 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.
26. 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.

## RÉFÉRENCES

27. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232-42.
28. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, et al.; ACE Study Group. 2. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):877-886.
29. 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.
30. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matteus 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.

Conflits d'intérêt (2017-2018) : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eurogenerics, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier.

## CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires UCL Saint-Luc

Service d'Endocrinologie et Nutrition

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles, Belgique

E-mail: martin.buysschaert@uclouvain.be