

# Stratégie actualisée dans le traitement hypoglycémiant du diabète de type 2

par le Pr Martin BUYSSCHAERT\*

\* Serviced'EndocrinologieetNutrition  
Université catholique de Louvain  
1200 Bruxelles  
martin.buysschaert@uclouvain.be

## ABSTRACT

Treatment of type 2 diabetes should aim glycemic optimization, focused on the patient's clinical profile. In order to achieve this goal, we have at our disposal a set of antihyperglycemic medications, some of which have just been recently validated and made available to physicians. We review in the first part of the article the main characteristics of these different classes of drugs – pros and cons – and in the second part, strategies that can be developed on the field by combining them.

**Keywords :** metformin, sulfonamides, glitazones, incretin mimetic, SGLT -2.

## RÉSUMÉ

Le traitement du diabète de type 2 doit viser l'optimisation glycémique, centrée sur le profil clinique du patient. Nous disposons, pour atteindre cet objectif, d'un ensemble de médicaments antihyperglycémiant, dont certains viennent d'être plus récemment validés et mis à disposition des médecins. Nous revoyons dans la première partie de l'article les principales caractéristiques de ces différentes classes de médicaments – les pro et contra – et dans la seconde partie, les stratégies que l'on peut élaborer sur le terrain en les associant.

**Mots-clés :** traitement, metformine, sulfamides, glitazones, incrétinomimétiques, SGLT-2 inhibiteurs, stratégie.

**Le diabète de type 2 reste une pathologie extrêmement fréquente en médecine générale. De nouveaux traitements hypoglycémiant sont mis régulièrement sur le marché. Petit tour d'horizon pour s'y retrouver.**

## Prétest

1. Les sulfamidés hypoglycémiant, connus de longue date, n'ont plus leur place dans le traitement du diabète de type 2.
2. Les inhibiteurs des DPP-4 n'ont pas de risque d'hypoglycémie ni de gain pondéral.
3. Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines) sont déconseillés en cas d'insuffisance rénale (MDRD < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Vrai Faux

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réponses en page 31.

Il y a aujourd'hui consensus dans la littérature scientifique pour reconnaître que la prévention des complications chroniques du diabète sucré implique une parfaite maîtrise glycémique. C'est vrai, sans appel, pour la microangiopathie ; c'est vrai, dans une certaine mesure, pour la macroangiopathie dont la genèse est aussi fonction des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels<sup>1</sup>. Dans un contexte reconnu de mémoire glycémique, il est essentiel de viser cette excellence glycémique dès le diagnostic de diabète et dès lors d'instaurer d'emblée un traitement adéquat. Ce concept d'optimisation glycémique décliné en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c) est synonyme d'une « valeur-cible » de 7,0% qu'il faut néanmoins nuancer en fonction du contexte clinique<sup>2</sup>. Pour atteindre cet objectif, la palette des médicaments hypoglycémiant s'est considérablement étoffée au cours des dernières années. La majorité de ces nouveaux médicaments trouve déjà en 2015 sa place dans les algorithmes (recommandations) thérapeutiques, publiés par les Sociétés de Diabétologie en Europe (EASD) et aux États-Unis (ADA)<sup>2</sup>.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux actuel du traitement hypoglycémiant du diabète de type 2. Il se veut d'abord décrire les « moyens » (les médicaments disponibles pour le praticien et ses malades), et ensuite les « méthodes » (leur stratégie d'utilisation sur le terrain).

## Moyens

### La metformine<sup>a</sup>

Elle poursuit sa belle histoire... Plus de 50 ans après sa reconnaissance principaux comme traitement du diabète de type 2 par le Dr J. Sterne à Paris, la



metformine<sup>a</sup> reste en 2015 le traitement de première ligne (en dehors de ses contraindications, en particulier rénales) après échec des mesures hygiéno-diététiques. Son efficacité est principalement basée sur une réduction du flux néoglucogénique des cellules hépatiques (à la suite de son effet inhibiteur sur le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale) avec, en aval, une diminution de la production hépatique de glucose.

Cela étant, d'autres mécanismes ont également été identifiés, comme une stimulation (modeste) du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), ou plus récemment, une modification du microbiote intestinal<sup>3</sup>. La United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) a aussi mis en relief, comme d'autres essais, un certain bénéfice cardiovasculaire de la metformine par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs<sup>5</sup>. Il convient enfin de mentionner une éventuelle vertu «anti-cancer», comme nous l'avons récemment revu<sup>6</sup>. Il est expliqué par l'effet insulinosensibilisant du médicament qui stimule également l'AMP-kinase, dont le rôle est d'inhiber la protéine mTOR (mammalian Target of rapamycin), un puissant facteur de croissance et de prolifération. Cette activité «anti-cancer» reste cependant encore contestée par certains auteurs.

Les effets secondaires des biguanides sont d'ordre digestif. L'acidose lactique est rare et ne survient que lorsque la metformine est prescrite en présence de ses contraindications, en particulier en cas d'insuffisance rénale avec une filtration glomérulaire (MDRD) inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La metformine est donc en 2015 un premier choix thérapeutique incontournable.

## Lessulfamideshypoglycémiant<sup>b</sup> (SH) et les glinides<sup>c</sup>

L'histoire des SH est déjà longue depuis leur découverte par M. Janbon et A. Loubatières en France il y a près de 70 ans...

Ils agissent en stimulant la sécrétion insulinaire par les cellules  $\beta$  du pancréas. Ils trouvent donc à priori logiquement leur place dans le traitement du diabète de type 2 qui s'accompagne d'un déficit de la sécrétion d'insuline<sup>1</sup>. Ces médicaments, sachant leur ancienneté d'usage ont démontré leur efficacité, en particulier en termes de prévention de la microangiopathie, comme illustré par l'UKPDS<sup>5</sup> et plus récemment par l'étude ADVANCE<sup>7</sup>.

Le faible coût des SH doit être intégré dans la grille d'analyse qui doit néanmoins aussi considérer, pour certains auteurs, une «durabilité» d'action des SH limitée dans le temps.

En termes d'effets secondaires, il faut mentionner un risque accru d'hypoglycémie (qui était encore davantage marqué pour les anciens SH comme le glibenclamide) ainsi qu'un certain gain pondéral observé dans beaucoup d'études. En matière de morbi-mortalité cardiovasculaire, quelques essais ont signalé un effet délétère des SH entre autre via un blocage partiel du préconditionnement ischémique. Cela étant, comme nous l'avons revu en 2015, il s'agit d'une complication possible des anciens SH qui n'est pas (ou en tout cas moins) rapportée pour des agents de type glimepiride ou gliclazide, comme d'ailleurs illustré pour ce dernier dans ADVANCE<sup>7-8</sup>. Les SH gardent en 2015 une place dans les algorithmes thérapeutiques. Ils doivent être intégrés dans une réflexion clinique «d'individualisation», basée aussi sur la grande expérience acquise pour ces médicaments. Il en est de même des glinides (repaglinide) qui agissent également via une stimulation (de courte durée) de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ . Cette classe de médicaments n'est cependant pas, à ce stade, mentionnée dans les recommandations thérapeutiques de l'ADA et de l'EASD<sup>2</sup>.

## Les glitazones

Il s'agit de médicaments insulinosensibilisants, via une stimulation des récepteurs PPAR- $\gamma$ . Leur efficacité glycémique a été validée dans plusieurs études contrôlées qui ont aussi mis en évidence un certain effet de cytoprotection des cellules  $\beta$ . La seule glitazone disponible en Belgique en 2015 est la pioglitazone<sup>d</sup>, la rosiglitazone<sup>e</sup> ayant fait l'objet d'un «retrait» sur base d'une augmentation du risque cardiovasculaire (aujourd'hui rediscutée)<sup>8</sup>. À l'opposé, la pioglitazone, dans l'étude Proactive, a elle démontré un bénéfice sur la macroangiopathie<sup>9</sup>. Cela étant, les glitazones ont été associées à certains effets indésirables comme un gain pondéral ou une augmentation du risque fracturaire. Un risque accru de cancer de la vessie reste discuté au vu de données (très) contradictoires. L'insuffisance cardiaque est quant à elle une contre-indication formelle à son utilisation.

a. Glucophage<sup>®</sup>, Metformax<sup>®</sup>

b. Glibenclamide: Daonil<sup>®</sup>, Euglucon<sup>®</sup>; gliclazide: Uni-Diamicron<sup>®</sup>; glimepiride: Amarylle<sup>®</sup>; glipizide: Glibenese<sup>®</sup>, Minidiab<sup>®</sup>; gliquidone: Glurenorm<sup>®</sup>

c. Repaglinide: Novonorm<sup>®</sup>

d. Actos<sup>®</sup>

e. Avandia<sup>®</sup>

## Les incrétinomimétiques

### Le concept «incrétine»<sup>10</sup>

Le concept «incrétine» est basé sur l'observation que la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  après une surcharge orale en glucose est nettement plus importante que celle secondaire à un même apport de glucose par voie intraveineuse. Ce fait physiologique est lié à la libération, faisant suite à l'ingestion d'aliments, d'hormones intestinales dont le GLP-1 aux vertus métaboliques plurielles. Ce GLP-1, à l'état natif, se caractérise néanmoins par une demi-vie très courte (1 à 2 minutes) en raison d'une dégradation rapide par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (figure 1). En cas de diabète de type 2, le taux de GLP-1 est diminué (il peut aussi exister une certaine «résistance» à son action). En conséquence, pour retrouver des concentrations (supra)physiologiques de GLP-1 – et ses effets favorables – le clinicien peut prescrire chez le diabétique de type 2 soit des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) (administrés par voie orale), soit des analogues du GLP-1, caractérisés par une résistance à la dégradation enzymatique (injectés par voie sous-cutanée).

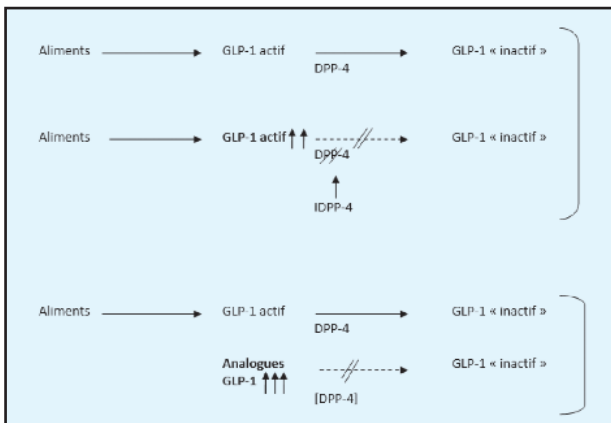


Figure 1 : mode d'action des médicaments «incrétines».

### Les inhibiteurs de la DPP-4 (iDPP-4) (gliptines)

En plus des classes médicamenteuses déjà décrites dans cet article, disponibles depuis plusieurs années, est apparue récemment la nouvelle classe des iDPP-4. Ces molécules représentent une option thérapeutique intéressante dans le traitement du diabète de type 2. Elles réduisent le taux d'HbA1c de 0,6 à 0,8% vs un placebo sans aucun risque significatif d'hypoglycémie et/ou de gain pondéral<sup>10</sup>. Leur tolérance digestive et générale est excellente, même si quelques études ont rapporté une légère augmentation du risque de pancréatite. En terme de métabolisme, l'excrétion est essentiellement rénale, sauf pour la linagliptine<sup>f</sup> dont la posologie ne

doit donc pas être adaptée en cas de néphropathie. Sur le plan cardiovasculaire, plusieurs essais ont été rassurants en démontrant une «non-infériorité» des gliptines par rapport au placebo<sup>11</sup>. C'était le cas de SAVOR-TIMI (saxagliptine<sup>g</sup>)<sup>12</sup> et EXAMINE (alogliptine<sup>h</sup>)<sup>13</sup>. Très récemment, l'étude TECOS (sitagliptine<sup>i</sup>) a confirmé avec force cette sécurité cardiovasculaire et a en outre démontré qu'il n'y avait aucune augmentation du risque de décompensation cardiaque sous sitagliptine<sup>14</sup>.

Le futur des iDPP-4 paraît donc à ce stade très favorable.

### Les analogues du GLP-1

Au cours des dernières années, l'efficacité des analogues du GLP-1 sur l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 a été largement démontrée dans la littérature scientifique. Une réduction de l'HbA1c d'au moins 1,0% est habituellement rapportée. Cette amélioration glycémique est quasi systématiquement associée à une perte pondérale et à une diminution de la tension artérielle<sup>10</sup>. Actuellement, nous disposons en Belgique d'une palette d'analogues du GLP-1 qui se différencient par leur structure et par leur demi-vie (et durée d'action). Elle est courte pour l'exénatide<sup>j</sup> et le lixisénatide<sup>k</sup>, intermédiaire pour le liraglutide<sup>l</sup> et longue (soit en pratique une seule injection hebdomadaire) pour l'exénatide retard<sup>m</sup> ou l'albiglutide<sup>n</sup>.

Les bénéfices cliniques des différents analogues du GLP-1 ont été retrouvés dans nos études personnelles avec l'exénatide<sup>15</sup>, le liraglutide dans l'étude ROOTS<sup>16,17</sup> et, plus récemment, l'exénatide retard<sup>18,19</sup>.

À ce stade de nos connaissances, les résultats des analogues du GLP-1 dans le champ cardiovasculaire tendent à être rassurants. Ceci est corroboré par des données de sécurité cardiovasculaire pour le lixisénatide, présentées en juin 2015 au congrès américain de diabétologie. Les effets secondaires de ces médicaments sont essentiellement d'ordre digestif (10 à 20% des patients). Comme pour les gliptines, le risque évoqué de pancréatite est très faible et celui de cancer du pancréas est à ce jour non vérifié.

f. Trajenta®

g. Onglyza®  
h. Vipidia®  
i. Januvia®  
j. Byetta®  
k. Lyxumia®  
l. Victoza®  
m. Bydureon®  
n. Eperzan®



## Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines)

Les SGLT-2 inhibiteurs (canagliflozine<sup>o</sup> et empagliflozine<sup>p</sup>) bloquent les transporteurs SGLT-2, localisés dans les tubes contournés proximaux du cortex rénal, responsables de la réabsorption (90%) du glucose. Ces médicaments, en réduisant cette réabsorption tubulaire du glucose, favorisent son excrétion accrue dans les urines (de l'ordre de 70 g/jour). Cette glycosurie «artificielle» (liée, en d'autres termes, à une réduction du seuil rénal) est couplée à une perte calorique avoisinant 280 kcal/j. Le mode d'action de ces médicaments est donc indépendant de la sécrétion et/ou l'action de l'insuline. L'amélioration de l'HbA1c sous gliflozines par rapport au placebo est de l'ordre de 0,65 à 1,0%, comme nous l'avons récemment revu dans *Louvain Médical*<sup>20,21</sup>. Sur le plan cardiovasculaire, les données préliminaires vs placebo sont très rassurantes sachant les effets sur les facteurs de risque cardiovasculaire y compris l'hypertension artérielle systolique. Elles devraient être confirmées prochainement par des études randomisées ciblées. Dans ce cadre, des données très récentes démontrent un bénéfice cardiovasculaire sous empagliflozine par rapport au placebo. Le risque cardiovasculaire global dans une population de patients diabétiques à haut risque est réduit significativement de 14% et celui des mortalités cardiovasculaires et «toutes causes» de 38% et 32% respectivement. Le risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque est aussi diminué de 35%<sup>22</sup>.

Les effets secondaires des gliflozines sont des infections génitales mycotiques et urinaires, en particulier chez la femme (10-15%). Les symptômes faisant suite à la diurèse osmotique et/ou à l'hypovolémie sont rares mais contre indiquent néanmoins cette classe de médicaments chez des personnes âgées et/ou «volémiquement» fragiles. Les SGLT-2 inhibiteurs sont donc aujourd'hui sur le plan glycémique, une approche thérapeutique fort intéressante, qui est associée comme pour les analogues du GLP-1 à une perte pondérale significative. Le bénéfice cardiovasculaire de l'empagliflozine est une observation essentielle<sup>23</sup>.

o. Invokana®  
p. Jardiance®

inhibiteurs DPP-4 (per os)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sitagliptine (Januvia®) [100 mg]</li> <li>• vildagliptine (Galvus®) [50 mg 2 x]</li> <li>• saxagliptine (Onglyza®) [5 mg]</li> <li>• linagliptine (Trajenta®) [5 mg]</li> <li>• alogliptine (Vipidia®) [25 mg]</li> </ul>
analogues du GLP-1 (par injection sous-cutanée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exenatide (Byetta®) [5-10 µg]</li> <li>• lixisenatide (Lyxumia®) [10-20 µg]</li> <li>• liraglutide (Victoza®) [0,6-1,8 mg]</li> <li>• exenatide retard (Bydureon®) [2 mg]</li> <li>• albiglutide (Eperzan®) [30-50 mg]</li> </ul>
inhibiteurs SGLT-2 (per os)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• canagliflozine (Invokana®) [100-300 mg]</li> <li>• empagliflozine (Jardiance®) [10-25 mg]</li> </ul>

Tableau 1 : les «nouveaux» médicaments du diabète de type 2 en Belgique en 2015.

## Méthodes

L'approche thérapeutique d'un diabète de type 2 est à ce jour bien codifiée. Elle repose entre autres sur l'algorithme publié conjointement par l'EASD et l'ADA<sup>2</sup>.

En cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques – qui restent un fondement dans la démarche du traitement – la metformine, en l'absence de contreindication, est le maître-achat à prescrire dans le **premier temps thérapeutique**. Il le restera à tous les stades d'évolution du diabète, y compris à celui de l'insulinorequérance. Il vise essentiellement le phénomène (constant) de l'insulinorésistance qui peut être évalué de manière fiable, y compris en médecine de première ligne, par le test HOMA.

Cela étant, si l'objectif glycémique n'est pas atteint après 3 mois de monothérapie, il convient d'instaurer dans un **deuxième temps thérapeutique** une bithérapie «réfléchie»<sup>2</sup>. En Belgique, dans ce cas, il est autorisé d'associer à la metformine un SH, une glitazone, un iDPP-4, un SGLT-2 inhibiteur ou éventuellement, une insuline basale. Le choix de cette association doit être en phase avec le profil clinique du patient – et l'objectif glycémique. Il ne sera pas donc pas identique chez un «jeune» diabétique de type 2 sans aucune comorbidité et chez un diabétique de type 2 plus âgé, éventuellement fragilisé par des complications chroniques, en particulier cardiovasculaires chez qui les conséquences d'une hypoglycémie peuvent être dramatiques. C'est un message dominant d'Inzucchi *et al* que d'intégrer, dans l'approche moderne du patient diabétique, ce concept de «personnalisation thérapeutique»<sup>2</sup>. Dans le même esprit, le choix du médicament à associer à la metformine doit aussi tenir compte de ses effets secondaires éventuels qui pourraient également faire obstacle à une adhérence (compliance) optimale. Il y a donc à ce stade, pour le clinicien, une

réflexion thérapeutique de bon sens à mener avec le patient qui conditionnera le choix de la bithérapie.

En cas d'échec, il est devenu raisonnable dans un **troisième temps** (sauf quand l'insulinorequérance est évidente) de prescrire une trithérapie non insulinoïque. Dans notre expérience, l'association à la metformine et à un SH d'un analogue du GLP-1 est particulièrement efficace, tant sur le plan du contrôle glycémique que sur celui du poids et de la tension artérielle<sup>14-19</sup>. Il y a cependant actuellement des alternatives « pratiques » qui associent entre autres la metformine et un SH (ou un glinide) à un iDPP-4 ou un SGLT-2 inhibiteur. Cette option thérapeutique ne doit cependant pas « retarder » une décision d'insulinothérapie au stade d'une déficience insulinoïque clinique ou silencieuse. Il peut s'agir alors de l'injection d'une insuline basale ou de l'administration de 2 injections d'insulines prémélangées. Là aussi, il y a aura adaptation thérapeutique, en fonction de l'évolution la maladie et du profil du patient, vers un schéma de type « basal plus », basal-prandial ou trois injections prémélangées<sup>1</sup>. En pratique, la dose initiale d'insuline (NPH puis éventuellement glargine<sup>q</sup>) est de l'ordre de 0.15 à 0.25 U/kg/j, ou correspond, approximativement, de manière simplifiée, à la valeur de la glycémie à jeun en mmol/l (par exemple si glycémie = 260 mg/dl = 14 mmol/l = 14 U d'insuline basale). Récemment, il a été autorisé par les organismes assureurs d'associer à une insuline basale, outre la metformine et/ou un SH, un iDPP-4 ou un SGLT-2 inhibiteur. Dans le même cadre, l'association à une insuline basale d'un analogue du GLP-1 est très rationnelle dans le contexte du diabète de type 2. Elle n'est cependant aujourd'hui remboursée que pour le lixisenatide et l'albiglutide.

Prochainement, une association « très logique » insuline/analogue du GLP-1 « prémélangée » (de type degludec/liraglutide<sup>r</sup>) devrait devenir disponible en Belgique. Au vu de l'ensemble de ces considérations, la démarche thérapeutique pour le praticien est fonction de l'histoire naturelle de la maladie et doit être « proactive » dès le diagnostic<sup>24,25</sup>.

## Conclusion

La stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est aujourd'hui balisée. Elle permet dans une majorité de cas une optimisation glycémique, à condition qu'elle soit réfléchie et réponde aux vices physiopathologiques de la maladie. Par-delà, une individualisation des traitements (« à la carte ») est devenue essentielle. La richesse de notre arsenal thérapeutique nous permet en 2015 de tendre vers ces objectifs. Cela étant, au-delà de l'optimisation glycémique, il ne faut pas gommer l'importance des traitements des autres facteurs de risque conventionnels associés au diabète. L'approche thérapeutique du diabète de type 2 est donc un modèle pluriel reposant sur la physiopathologie de la maladie et le profil clinique du patient.

### EXEMPLES ET CONSEILS CLINIQUES AVEC LES « MÉDICAMENTS NOUVEAUX »

La prescription des iDPP-4 est particulièrement intéressante chez le diabétique de type 2 (poids normal ou surcharge pondérale), en particulier à risque d'hypoglycémie en cas de contrôle glycémique insuffisant (HbA1c 7,0-9,0%) malgré la metformine, une bithérapie (habituellement metformine+SH) ou une insuline basale.

La prescription des analogues du GLP-1 est particulièrement intéressante sachant ses effets pluriels chez le diabétique de type 2 en surcharge pondérale ou obèse (hypertendu) en cas d'équilibre glycémique insuffisant (HbA1c > 7,5%) sous bithérapie orale (habituellement : metformine + SH) ou en association avec une insuline basale.

La prescription des gliflozines est particulièrement intéressante chez le diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale ou obèse (hypertendu) en équilibre glycémique insuffisant (HbA1c 7,0-9,0%) sous metformine, en bithérapie (essentiellement metformine + SH) ou sous insuline basale (avec au moins un hypoglycémiant oral). Ils ne sont pas indiqués en cas d'insuffisance rénale (MDRD < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), d'antécédents d'infections urinaires ou génitales récurrentes et/ou de risque d'hypovolémie.

q. Lantus® ; Toujeo® 300 u/ml

r. Xultophy®



## Bibliographie

1. Buysschaert M. Diabétologie Clinique, 4<sup>e</sup> édition. De Boeck, Louvain-La-Neuve, Paris, 2011.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position. Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2015, 38: 140-149.
3. Ferranini E. The target of metformin in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*, 2014, 371: 1547-1548.
4. Lee H. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80: 5935-5943.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 853-857.
6. Buysschaert M, Buysschaert B, Preumont V. Diabète, cancer et metformine : un modèle de relation triangulaire. Mise au point Cliniques d'Endocrinologie, Nutrition et Métabolisme, 2013: 221-230.
7. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560-2572.
8. Buysschaert M et Medina JL. Les médicaments hypoglycémisants du diabète de type 2 ont-ils des effets collatéraux cardiovasculaires ? État des lieux en mars 2015. *Louvain Med*, 2015, 134: 97-101.
9. Dormandy J, Charbonnel B, Eckland D, 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 randomized control trial. *Lancet*, 2005, 366: 1279-1289.
10. Buysschaert M. Le concept des incrétines et son application thérapeutique (agonistes des récepteurs GLP-1 ; gliptines) dans le diabète de type 2. *Louvain Med*, 2009, 128: 281-288.
11. Buysschaert M, Amoussou-Guenou, Yanogo D, Djrolo F. Effets cardiovasculaires des incrétinomimétiques. *Le point en 2015. Med mal Metab*, 2015, 9: 158-163.
12. Scirica B, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirschberg B *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1317-1326.
13. White W, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1327-1335.
14. Green J, Bethel A, Armstrong P, Buse J, Engel S, Garg J. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, Do: 10.1056/NEJLoa1501352.
15. Buysschaert M, Preumont V, Oriot Ph, Paris I, Ponchon M, Scarnière for the UCL Study Group for Exenatide. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab*, 2010, 36: 381-388.
16. 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.
17. Buysschaert M, D'Hooge D, Preumont V for the 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: Clinical research and Reviews 2015, 9, 139-142.
18. Buysschaert M. Actualités dans le traitement du diabète de type 2 : place du Bydureon®, un analogue retard du GLP-1. *Louvain Med*, 2014, 133: 183-187.
19. Preumont V, Paris I, Brichard S, Pirard F, Buysschaert M. Effets du Bydureon® sur le contrôle glycémique et le poids. Résultats préliminaires. *Diabetes Metab*, 2015, P356.
20. Buysschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT-2, dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med*, 2014, 133: 686-691.
21. Buysschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2. Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ? *Louvain Med*, 2015, 134, In press.
22. Zinman B *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, online DOI 10.1056/NEJMoA1504720.
23. Buysschaert 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*, octobre 2015, 134, In press.
24. Halimi S. Management of type 2 diabetes : new or previous agents, how to choose ? *Presse Med*, 2013, 42 (5) : 861-870.
25. Cefalu WT, Buse JB, Del prato S, Home PD, LeRoith D, Nauck MA, Raz I, Rosenstock J, Riddle MC. Beyond metformin : safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management : reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care*, 2014, 37 (9) : 2647-2659.

### EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Après échec des mesures hygiéno-diététiques, la metformine reste le premier choix thérapeutique en 2015.
2. L'individualisation du traitement du diabète de type 2 est essentielle.
3. De nouveaux traitements sont apparus, prometteurs, entraînant généralement moins (voire pas) de gain de poids et d'hypoglycémie.
4. Les contreindications des différentes molécules doivent toujours être tenues à l'œil, principalement l'insuffisance rénale.

La Rédaction