

LE MÉDICAMENT DU MOIS

EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE®) :

nouvel inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 comme traitement du diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'empagliflozine est un nouvel inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Son mécanisme spécifique inhibe la réabsorption tubulaire rénale du glucose et accroît la glucosurie. Il en résulte une diminution de la glycémie et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et ce, indépendamment de l'insuline. En outre, la perte calorique s'accompagne d'un amaigrissement et la diurèse osmotique est associée à une baisse de la pression artérielle. L'efficacité est d'autant plus importante que l'hyperglycémie est élevée, mais elle diminue en cas d'insuffisance rénale. Dans des essais contrôlés *versus* placebo d'une durée de 24 à 104 semaines, en monothérapie ou en traitement combiné à un autre traitement antidiabétique, l'empagliflozine induit, en moyenne, une réduction du taux d'HbA_{1c} de ~0,8 %, sans induire d'hypoglycémie (sauf chez les sujets déjà traités par insuline ou sulfamide). Cette amélioration du contrôle glycémique est assez semblable à celle obtenue avec un comparateur actif (metformine, glimépiride ou sitagliptine), avec l'avantage d'induire une diminution significative du poids corporel (~ 2 kg) et de la pression artérielle (systolique ~ 4 mm Hg et diastolique ~ 2 mm Hg). L'empagliflozine a démontré une protection cardiovasculaire dans l'étude EMPA-REG OUTCOME®. Les infections génitales mycotiques sont plus fréquentes, surtout chez la femme, alors que l'augmentation des infections urinaires basses n'est que marginale. Le risque d'hypotension et de déshydratation est faible, mais doit être surveillé chez les sujets fragiles et à risque. L'empagliflozine (Jardiance®), commercialisée aux doses de 10 mg et 25 mg une fois par jour, est indiquée pour le traitement du diabète de type 2 et remboursée en Belgique, sous conditions, en ajout à un autre traitement anti-hyperglycémiant.

MOTS-CLÉS : *Empagliflozine – Diabète de type 2 – Glucosurie – Poids corporel – Pression artérielle – Rein*

**EMPAGLIFLOZIN (JARDIANCE®) : NEW SGLT2 COTRANSPORTER
INHIBITOR FOR TREATING TYPE 2 DIABETES**

SUMMARY : Empagliflozin is a new inhibitor of sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Its specific action inhibits glucose reabsorption in renal tubules and thus promotes glucosuria. This effect results in a reduction in fasting and postprandial glycaemia and a decrease of glycated haemoglobin (HbA_{1c}), independently of insulin. Furthermore, calorie urinary loss promotes weight reduction and osmotic diuresis lowers arterial blood pressure. The efficacy of empagliflozin increases according to the level of hyperglycaemia but decreases in patients with renal insufficiency. In 24 to 104-week controlled trials *versus* placebo, empagliflozin reduces HbA_{1c} (~0.8 %), without hypoglycaemia (except in patients already treated with insulin or sulphonylureas). This improvement in glucose control is rather similar to that observed with active comparators (metformin, glimepiride or sitagliptin), with the advantage for empagliflozin of reducing body weight (~2 kg) and blood pressure (systolic ~4 mm Hg and diastolic ~2 mm Hg). Empagliflozin has shown a cardiovascular protection in the EMPA-REG OUTCOME® trial. Mycotic genital infections occur more frequently, especially in women, while a negligible increase in mild urinary tract infections may be observed. The risk of hypotension and volume depletion is low, although it should be carefully checked in more fragile and at risk patients. Empagliflozin (Jardiance®), which is commercialized at the doses of 10 mg and 25 mg once daily, is indicated for the treatment of T2DM and reimbursed in Belgium with conditions as add-on to a background glucose-lowering therapy.

KEYWORDS : *Arterial pressure – Body weight – Empagliflozin – Glucosuria – Kidney – Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le rôle du rein dans la régulation de la glycémie et la physiopathologie du diabète de type 2 (DT2) a été longtemps négligé. Récemment, des inhibiteurs spécifiques des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont été développés pour favoriser une glucosurie en cas d'hyperglycémie (1-3). Actuellement, trois médicaments de cette nouvelle classe pharmacologique sont déjà commercialisés aux

Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine, plusieurs autres le sont au Japon (ipragliflozine, tofogliflozine, ...) et d'autres encore sont en phase finale de développement (2, 3). L'arrivée de ces nouveaux antidiabétiques oraux va, inévitablement, modifier la stratégie de prise en charge des patients DT2 en offrant de nouvelles opportunités thérapeutiques. D'ailleurs, cette alternative innovante a déjà été intégrée dans les dernières propositions de traitement de l'hyperglycémie du DT2 actualisées début 2015 (4). Nous avons déjà décrit le rationnel d'utilisation et le mécanisme d'action de cette nouvelle classe thérapeutique (5). Si le mécanisme *princeps* est de faciliter la glucosurie en abaissant le seuil rénal, les inhibiteurs des SGLT2 exercent aussi des effets

(1) Professeur Ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

indirects favorables, en améliorant la fonction de la cellule bêta et la sensibilité tissulaire à l'insuline, via une diminution de la glucotoxicité (6). Les caractéristiques du premier inhibiteur des SGLT2 commercialisé et remboursé en Belgique, la canagliflozine (Invokana®, Janssen) ont été décrites fin 2014 (5). Le but de cet article est de présenter les caractéristiques d'un nouvel inhibiteur SGLT2, l'empagliflozine (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) (7-10).

PHARMACOCINÉTIQUE DE L'EMPAGLIFLOZINE

La pharmacocinétique de l'empagliflozine a été étudiée de façon approfondie dans différentes populations (7, 11). Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les volontaires sains et les patients DT2, ni en fonction du sexe ou de l'âge. L'exposition systémique est légèrement réduite en présence d'une obésité alors qu'elle est légèrement augmentée dans la race asiatique à indice de masse corporelle identique, mais ces différences sont sans conséquences cliniquement significatives. Après administration par voie orale, l'empagliflozine est rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales survenant à un t_{\max} médian de 1,5 heures. Ensuite, les concentrations plasmatiques diminuent de manière biphasique, avec une phase de distribution rapide et une phase terminale relativement lente. L'exposition systémique, estimée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC), augmente proportionnellement à la dose entre 10 à 25 mg. De plus, les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine en dose unique et à l'état d'équilibre sont similaires, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps. L'administration d'empagliflozine 25 mg après la prise d'un repas riche à forte teneur en graisse a entraîné une exposition légèrement plus faible, mais la différence n'est pas jugée cliniquement significative de telle sorte que l'empagliflozine peut être administrée avec ou sans aliments.

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre a été estimé à 73,8 l et la liaison aux protéines plasmatiques à 86 %. Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma et les métabolites les plus abondants (< 10 % de la concentration de la molécule mère) étaient trois glucuronides conjugués. La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine est estimée à 12,4 heures et la clairance orale apparente à 10,6 l/heure. Avec une administration une fois

par jour, les concentrations plasmatiques d'empagliflozine à l'état d'équilibre sont atteintes à la cinquième dose. L'élimination de l'empagliflozine se fait en partie dans les fèces (41 %, en majorité sous forme inchangée) et en partie dans l'urine (54 %, dont une moitié sous forme de métabolites).

La pharmacocinétique de l'empagliflozine a été analysée chez des patients avec insuffisance rénale (12) ou insuffisance hépatique (13). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire estimé ou DFG_e ≥ 15 - < 90 ml/min/1,73 m²) et les patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFG_e < 15 ml/min/1,73 m² ou dialyse), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 % respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec une baisse du DFG_e, entraînant ainsi une augmentation de l'exposition au médicament (12). Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère selon la classification de Child-Pugh, l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 23 %, 47 % et 75 %, respectivement, par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale (13).

Des études d'interaction menées chez des volontaires sains suggèrent que la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'est pas influencée par l'administration concomitante des divers médicaments testés (metformine, glimépiride, pioglitazone, sitagliptine, linagliptine, warfarine, vérapamil, ramipril, simvastatine, torasémide ou hydrochlorothiazide) et que, réciproquement, l'empagliflozine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des médicaments précitées ainsi que sur celle de la digoxine et des contraceptifs oraux (11).

PHARMACODYNAMIE DE L'EMPAGLIFLOZINE

Les effets pharmacodynamiques de l'empagliflozine ont été bien étudiés, en particulier dans une étude spécifique très complète (14). Après une dose unique de 25 mg et lors d'un traitement chronique de 4 semaines, chez des patients DT2, l'empagliflozine augmente la glucosurie à jeun (8-9 g/3 heures) et en phase post-prandiale (28-29 g/3 heures). La perte urinaire de glucose est partiellement compensée

par une augmentation de la production hépatique de glucose, mais la résultante est une réduction de la glycémie à jeun de 15-20 mg/dl et de la glycémie post-prandiale de 35-40 mg/dl. Après l'ingestion d'un repas test, l'élévation de l'insulinémie est plus faible, ce qui s'explique par la moindre élévation glycémique, tandis que les concentrations de glucagon sont plus élevées, ce qui contribue à l'élévation de la production hépatique de glucose. La sensibilité de la cellule bêta au glucose est augmentée et la sensibilité des tissus périphériques (muscles) est améliorée lors d'un traitement chronique par empagliflozine, en rapport avec une diminution du phénomène de glucotoxicité liée au «désu-crage». La dépense énergétique de repos est inchangée de telle sorte que la perte pondérale s'explique par la fuite calorique en relation avec la glucosurie forcée, en dépit d'une légère augmentation des apports alimentaires (14).

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Au total, 11.250 patients avec un DT2 ont été traités dans 10 études cliniques en double insu, contrôlées *versus* un placebo ou *versus* un comparateur actif; dans ces essais de 24 semaines à 102 semaines, 7.015 de ces patients ont reçu l'empagliflozine, dont 3.021 la dose de 10 mg et 3.994 la dose de 25 mg une fois par jour (7).

L'empagliflozine a été testée, *versus* placebo, en monothérapie chez des patients traités par régime et exercice (15, 16), en association avec la metformine (17, 18), en association avec une combinaison de metformine et d'un sulfamide (19), en association avec la pioglitazone (avec ou sans metformine) (20), en ajout à une insuline basale (avec ou sans un autre antidiabétique oral) (21) ou même en ajout à un schéma d'insuline en multi-injections (22). Les résultats de 9 essais contrôlés *versus* placebo ont été rassemblés dans une méta-analyse (23). L'empagliflozine réduit significativement ($p < 0,00001$) le taux d'HbA_{1c}, que ce soit à la dose de 10 mg par jour (-0,62 %) ou de 25 mg par jour (-0,66 %), de façon consistante quel que soit le traitement antidiabétique de base. Les patients avaient environ 4 fois plus de chance de faire descendre le taux d'HbA_{1c} en-dessous de la valeur cible de 7 % avec l'empagliflozine qu'avec le placebo (Tableau I).

L'empagliflozine a également été comparée, dans des essais de non-infériorité, à d'autres

médicaments antidiabétiques oraux, la metformine (16), le glimépiride (18) et la sitagliptine (15, 16). Jusqu'à présent, elle n'a pas été comparée à un autre inhibiteur des SGLT2 (canagliflozine ou dapagliflozine). L'étude en comparaison à la metformine était exploratoire, sans analyse statistique spécifique, mais l'empagliflozine apparaissait plutôt un peu moins efficace que l'antidiabétique oral de référence (16). Par rapport au glimépiride, l'empagliflozine 25 mg, s'est révélée non inférieure à 52 semaines, mais statistiquement supérieure à 104 semaines en termes de réduction du taux d'HbA_{1c} (Tableau I). Par ailleurs, l'empagliflozine était associée à nettement moins d'hypoglycémies que le sulfamide (2 % *versus* 24 %) (Tableau I). Enfin, l'empagliflozine 25 mg s'est comparée favorablement à la sitagliptine 100 mg chez des patients DT2 déjà traités par metformine, avec une baisse numériquement plus importante du taux d'HbA_{1c} à 24 semaines (-0,78 % *versus* -0,66 %) (15) et 90 semaines (-0,74 % *versus* -0,45 %) (Tableau I) (16). Ces résultats ont été confirmés dans des études comparant l'empagliflozine et la linagliptine en monothérapie (24) ou en ajout à la metformine (25). Ceci ouvre le débat concernant le choix entre un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et un inhibiteur des SGLT2 après échec de la metformine en monothérapie (26). Par ailleurs, l'efficacité de la combinaison empagliflozine et linagliptine (un inhibiteur de la DPP-4 également commercialisé par Boehringer Ingelheim) (27) a été démontrée chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques (24) ou par une monothérapie par metformine (25). Une combinaison fixe empagliflozine plus linagliptine est en développement et paraît prometteuse (28).

D'une façon générale, les résultats obtenus chez les patients DT2 Caucasiens ont été confirmés dans les populations asiatiques, japonaises ou chinoises (résultats non commentés ici).

Outre les effets positifs sur le contrôle glycémique, l'empagliflozine, comme les autres inhibiteurs SGLT2 (1-3), est associée à une perte pondérale, effet intéressant chez des patients DT2 le plus souvent en surpoids, voire obèses (29). Dans une méta-analyse de 9 essais contrôlés *versus* placebo, l'empagliflozine, aux deux doses testées de 10 et 25 mg par jour, réduit significativement le poids corporel d'environ 2 kg. L'amaigrissement est déjà observé à 24 semaines et se maintient à 104 semaines. Il correspond à une perte de masse grasse (y

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX MARQUEURS ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DE L'EMPAGLIFLOZINE AUX DOSES DE 10 MG ET 25 MG PAR JOUR DANS LES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS. LES RÉSULTATS CORRESPONDENT AUX DIFFÉRENCES (Δ VERSUS VALEURS BASALES) PAR RAPPORT AU COMPARATEUR ET SONT EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE PONDÉRÉE (INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %). LA DIFFÉRENCE DES POURCENTAGES DE PATIENTS ATTEIGNANT LA VALEUR CIBLE D'HbA_{1c} EST EXPRIMÉE PAR L'ODDS RATIO ENTRE L'EMPAGLIFLOZINE ET LE COMPARATEUR (INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %).

PAS : PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE.

	Δ HbA _{1c} %	% patients avec HbA _{1c} < 7 % odds ratio	Δ poids kg	Δ PAS mmHg
Comparaison vs placebo (9 essais) (23)				
Empagliflozine 10 mg	-0,62 (-0,68 à -0,57) p<0,00001	3,83 (2,98 à 4,90) p<0,00001	-1,85 (-2,09 à -1,60) p<0,00001	-3,49 (-4,32 à -2,67) p<0,00001
Empagliflozine 25 mg	-0,66 (-0,76 à -0,57) p<0,00001	4,40 (3,17 à 6,12) p<0,00001	-1,84 (-2,30 à -1,38) p<0,00001	-4,19 (-5,17 à -3,20) p<0,00001
Comparaison vs metformine ou sitagliptine (3 essais) (23)				
Empagliflozine 10 mg	0,04 (-0,07 à 0,16) NS	ND	-2,15 (-3,03 à -1,27) p<0,00001	-3,53 (-5,37 à -1,69) p<0,00001
Empagliflozine 25 mg	-0,11 (-0,25 à 0,03) NS	ND	-2,56 (-3,57 à -1,55) p<0,00001	-4,24 (-6,08 à -2,41) p<0,00001
Comparaison vs glimépiride 1-4 mg (1 essai) (18)				
Empagliflozine 25 mg (104 semaines)	-0,11 (-0,19 à -0,02) p=0,0153	1,19 (0,94 à 1,51) p=0,1422	-4,5 (-4,8 à -4,1) p<0,0001	-5,6 (-6,8 à -4,4) p<0,0001

NS : NON SIGNIFICATIF. ND : NON DISPONIBLE.

compris de l'adiposité viscérale), sans perte notable de masse maigre. Une perte de poids plus importante est également observée sous empagliflozine par rapport à un comparateur actif (metformine, sitagliptine ou glimépiride) (Tableau I).

Un autre effet favorable consiste en une diminution de la pression artérielle dont on sait qu'elle est souvent élevée chez le patient DT2. Ainsi, à la dose de 10 ou 25 mg par jour, l'empagliflozine réduit significativement la pression artérielle systolique et, dans une moindre mesure, la pression artérielle diastolique. L'effet hypotenseur est observé par rapport à un placebo et par comparaison à un autre anti-hyperglycémiant, avec une diminution de la pression artérielle systolique d'environ 4 mm Hg (Tableau I). Chez des patients avec un DT2 et une hypertension artérielle, traités par divers médicaments antidiabétiques et jusqu'à 2 médicaments antihypertenseurs, le traitement par empagliflozine 10 et 25 mg une

fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de la pression artérielle systolique et diastolique. Ce fut le cas pour les pressions mesurées en position assise au cabinet de consultation et sur la moyenne de 24 heures déterminée par une mesure ambulatoire de la pression artérielle (diminution moyenne de la pression systolique de 3,44 mm Hg avec empagliflozine 10 mg et de 4,16 mm Hg avec empagliflozine 25 mg par rapport au placebo, p < 0,001) (30).

L'empagliflozine a démontré un effet protecteur cardiovasculaire dans l'étude EMPA-REG OUTCOME®. Il s'agit d'un grand essai prospectif contrôlé, réalisé en double insu versus placebo, visant à étudier, d'abord, la sécurité, ensuite, l'efficacité cardiovasculaire de l'empagliflozine (10 ou 25 mg) chez plus de 7.000 patients DT2 (taux moyen d'HbA_{1c} à l'inclusion : 8,1 %), avec un haut risque cardiovasculaire, recrutés dans 42 pays (31). L'étude a été conçue, d'abord, pour démontrer la non-

TABLEAU II. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX MARQUEURS ÉVALUANT LA SÉCURITÉ DE L'EMPAGLIFLOZINE AUX DOSES DE 10 MG ET 25 MG PAR JOUR DANS LES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS. LES RÉSULTATS SONT EXPRIMÉS PAR LES ODDS RATIOS (INTERVALLES DE CONFIANCE À 95 %) ENTRE L'EMPAGLIFLOZINE ET LE COMPARATEUR. ADAPTÉ DE LA MÉTA-ANALYSE DE LIAKOS ET AL (23)

	Hypoglycémies	Infections urinaires	Infections génitales	Déplétion volémique
Comparaison vs placebo				
Empagliflozine 10 mg	1,28 (0,97 à 1,70) NS	1,20 (0,92 à 1,57) NS	4,39 (2,10 à 9,19) P<0,001	0,98 (0,20 à 4,91) NS
Empagliflozine 25 mg	1,10 (0,87 à 1,39) NS	1,03 (0,81 à 1,32) NS	3,31 (1,55 à 7,09) P<0,001	1,01 (0,42 à 2,43) NS
Comparaison vs comparateur actif				
Empagliflozine 10 mg	0,48 (0,13 à 1,74) NS	1,04 (0,58 à 1,86) NS	3,34 (1,03 à 10,76) P<0,001	ND
Empagliflozine 25 mg	0,65 (0,20 à 2,11) NS	1,14 (0,64 à 2,03) NS	4,17 (1,32 à 13,15) P<0,001	ND

NS : NON SIGNIFICATIF. ND : NON DISPONIBLE.

infériorité de l'empagliflozine par rapport à un placebo, puis son éventuelle supériorité, en utilisant un critère d'évaluation composite classique, à savoir la survenue d'un premier événement consistant en un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus non mortel ou un accident vasculaire cérébral non mortel. Les résultats viennent d'être présentés en primeur au congrès européen de diabétologie, ce 17 septembre 2015 (32). Après un suivi médian de 3,1 années, l'étude montre une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo, avec une réduction significative du critère d'évaluation primaire. Ces résultats sont importants puisqu'il s'agit là de la première étude où un médicament antidiabétique démontre une réduction significative du risque cardiovasculaire dans un essai spécifique, en se fondant sur un critère d'évaluation primaire fort, classiquement utilisé dans les autres grandes études de prévention cardiovasculaire, comme celles faites avec les statines, par exemple. Cet effet positif est mis en évidence alors que l'empagliflozine a été ajoutée au traitement de protection cardiovasculaire standard habituellement appliqué aux patients DT2 à haut risque (33).

TOLÉRANCE/SÉCURITÉ

Au total, 13.076 patients avec un DT2 ont été inclus dans des études cliniques contrôlées *versus* un comparateur afin d'évaluer la sécurité

d'emploi de l'empagliflozine pendant au moins 24 semaines (10 mg : n = 2.856; 25 mg : n = 3.738), dont un certain nombre ont été suivis pendant au moins 76 semaines (respectivement 601 et 881 patients) (7). Dans ces essais, l'empagliflozine était administrée soit seule, soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et avec la pioglitazone (avec ou sans metformine) (Tableau II). Par contre, une augmentation a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide ou à un traitement par insuline, avec une légère augmentation des hypoglycémies sévères.

Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %) (Tableau II). La différence était plus prononcée chez les femmes que chez les hommes. Ces infections mycotiques génitales étaient d'intensité légère à modérée et traitées aisément par des traitements locaux habituels. La fréquence globale et la sévérité des infections des voies urinaires

ont été similaires chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevées chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo, surtout chez les patientes avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. Aucune différence n'a été observée chez les hommes (Tableau II).

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis suivants : hypovolémie, diminution de la pression artérielle, déshydratation, hypotension, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %) (Tableau II). Cependant, la fréquence de ces événements hypovolémiques était légèrement plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus, traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %).

Enfin, le corps médical vient d'être averti d'un effet indésirable inattendu apparemment lié à un traitement par inhibiteur SGLT2, à savoir la survenue d'acidocétose normoglycémique (34). Le mécanisme sous-jacent éventuel est mal connu (35). Une analyse récente des études cliniques avec l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, en comparaison avec un placebo chez plus de 12.000 personnes, a rapporté une très faible incidence d'acidocétose dans tous les groupes, sans différence entre les traitements (36). Cette manifestation indésirable, à vrai dire assez exceptionnelle, fait actuellement l'objet d'une attention particulière pour toutes les molécules de la classe des inhibiteurs SGLT2, en ce compris l'empagliflozine dans le plan de surveillance post-commercialisation.

UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIALES

PATIENTS ÂGÉS

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état hydrique du patient. Les patients âgés peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle

induite par l'empagliflozine peut représenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration d'un traitement par empagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (7).

PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RÉNALE

Outre l'étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie déjà citée (12), l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en association à un traitement antidiabétique ont été évaluées chez des patients DT2 insuffisants rénaux au cours d'une étude en double insu contrôlée *versus* placebo d'une durée de 52 semaines. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction significative de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun par rapport au placebo à la semaine 24. Les diminutions du taux d'HbA_{1c}, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à 52 semaines (37).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des restrictions s'imposent à la fois pour des raisons d'efficacité (diminuée) et de sécurité (moindre dans cette population fragilisée) (38). Un traitement par empagliflozine ne doit pas être instauré chez des patients présentant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une clairance de créatinine (CICr) < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe est chroniquement inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou la CICr < 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être réduite ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² (CICr < 45 ml/min). Il est donc important de vérifier la créatininémie avant le traitement, mais aussi régulièrement par la suite, en particulier lors de circonstances ou de prises de comédications susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Il faut noter cependant que des effets de protection de la fonction rénale peuvent être attendus de l'inhibition des SGLT2 (3), notamment en raison d'un rétrocontrôle entre la fonction tubulaire et glomérulaire (39). De façon intéressante, l'empagliflozine a montré sa capacité à réduire le DFGe chez des patients diabétiques de type 1 avec hyperfiltration (premier signe de la néphropathie diabétique) (40). Des études au long cours seront nécessaires dans le DT2

pour démontrer un éventuel effet favorable du blocage des SGLT2 par l'empagliflozine sur la fonction rénale (38).

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Jardiance® est remboursé en catégorie Af pour les patients DT2 adultes présentant une valeur récente d'HbA_{1c} comprise entre 7 % et 9 % et un DFG_e ≥ 60 ml/min/1,73m² dans les conditions suivantes :

- en bithérapie avec la metformine utilisée à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois;
- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ou répaglinide utilisé à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine;
- en trithérapie avec metformine + sulfamide hypoglycémiant, répaglinide ou pioglitazone, utilisés à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois;
- en association avec une combinaison d'une insuline basale (insuline NPH ou glargine) et au moins un antidiabétique oral administré pendant au moins 6 mois.

Il est important de noter que le remboursement de Jardiance®, comme celui d'Invokana® (5), n'est pas autorisé, actuellement, chez les patients traités par des insulines autres que l'insuline basale, des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ou des agonistes des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 (incrétinomimétiques).

Le traitement par Jardiance® peut être initié avec la dose de 10 mg ou 25 mg par jour. La prolongation du remboursement est accordée si le traitement s'est démontré suffisamment efficace et que, notamment, le taux d'HbA_{1c} est ≤ 7,5 %, ou que la diminution de l'HbA_{1c} est ≥ 0,5 % et qu'une diminution de la masse pondérale du patient a été mesurée par rapport aux valeurs à l'initiation du traitement.

CONCLUSION

L'empagliflozine est un nouvel inhibiteur des SGLT2 commercialisé en Belgique. Elle est indiquée, en une seule prise par jour, à la dose de 10 ou 25 mg, dans le traitement du DT2, et remboursée sous conditions, en bithérapie orale, en trithérapie orale ou en combinaison avec l'insuline basale. Elle améliore le contrôle

glycémique, sans induire d'hypoglycémie, tout en favorisant la perte de poids et en abaissant la pression artérielle. La tolérance est, en général, bonne, avec seulement une faible augmentation du risque d'infections urogénitales. L'étude EMPA-REG OUTCOME® (31, 32) a confirmé la bonne sécurité de l'empagliflozine lors d'un traitement prolongé chez des patients DT2 à risque cardiovasculaire et a démontré que l'empagliflozine est capable de réduire significativement les complications vasculaires majeures dans cette population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA.— Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*, 2011, **32**, 515-531.
2. Nauck MA.— Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*, 2014, **8**, 1335-1380.
3. Scheen AJ. — Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, **75**, 33-59.
4. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
5. Scheen AJ.— Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 692-699.
6. Scheen AJ, Paquot N.— Metabolic effects of SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria : a review of clinical evidence *Diabetes Metab*, 2014, **40**, S4-S11.
7. European Medicines Agency.— Assessment report: Jardiance. International non-proprietary name: empagliflozin. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.
8. Scott LJ.— Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2014, **74**, 1769-1784.
9. White JR, Jr.— Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *Ann Pharmacother*, 2015, **49**, 582-598.
10. Dailey G.— Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: An overview of safety and efficacy based on Phase 3 trials. *J Diabetes*, 2015, **7**, 448-461.
11. Scheen AJ.— Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*, 2014, **53**, 213-225.
12. Macha S, Mattheus M, Halabi A, et al.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in subjects with renal impairment. *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 215-222.

13. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al.— Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment. *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 118-123.
14. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al.— Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*, 2014, **124**, 499-508.
15. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al.— Empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomised, 24-week, double-blind, placebo-controlled, parallel group, trial with sitagliptin as active comparator. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, **1**, 208-219.
16. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al.— 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, **36**, 4015-4021.
17. Merker L, Haring HU, Christiansen AV, et al.— Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2015, May 29. doi: 10.1111/dme.12814. [Epub ahead of print].
18. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, et al.— 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, **2**, 691-700.
19. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al.— Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonyleurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 2013, **36**, 3396-3404.
20. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, et al.— Empagliflozin as add-on therapy to pioglitazone with or without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, 2015, Jun 29. pii: S0149-2918(15)00853-X. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.05.511. [Epub ahead of print].
21. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al.— Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2015, Jun 4. doi: 10.1111/dom.12503. [Epub ahead of print].
22. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.— 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, **37**, 1815-1823.
23. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al.— Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab*, 2014, **16**, 984-993
24. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al.— Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 394-402.
25. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al.— Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 384-393.
26. Scheen AJ.— SGLT2 versus DPP4 inhibitors for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, **1**, 168-170.
27. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Linagliptine (Trajenta®): un inhibiteur sélectif de la DPP-4 à élimination rénale négligeable. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 91-97.
28. Aronson R.— Single-pill combination therapy for type 2 diabetes mellitus: linagliptin plus empagliflozin. *Curr Med Res Opin*, 2015, **31**, 901-911.
29. Van Gaal L, Scheen A.— Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 1161-1172.
30. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al.— Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 420-428.
31. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.— Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovasc Diabetol*, 2014, **13**, 102
32. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE, et al.— Results of the EMPA-REG OUTCOME™ study. Oral presentation at the 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Stockholm, Sweden, September 17, 2015.
33. Scheen AJ, Charbonnel B.— Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes : A critical reappraisal. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, 176-185.
34. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al.— Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 1687-1693.
35. Scheen AJ.— SGLT2 inhibition : efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Exp Opin Drug Safety*, 2015, submitted.
36. Kohler S., Salsali A, Hantel S, et al.— Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes*, 2015, **64** (Suppl), Abstract 1173-P.
37. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al.— Efficacy and safety of empagliflozin added to existing anti-diabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, **2**, 369-384.
38. Scheen AJ.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 691-708.
39. Solini A— Extra-glycaemic properties of empagliflozin. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, May 20. doi: 10.1002/dmrr.2666. [Epub ahead of print].
40. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al.— Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*, 2014, **129**, 587-597.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. André Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be