

LE MÉDICAMENT DU MOIS

ERTUGLIFLOZINE SEULE ET EN COMBINAISONS FIXES : «LA PASSE DE TROIS» POUR CE NOUVEL INHIBITEUR DES SGLT2

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : L'ertugliflozine est un nouvel inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) indiqué dans le traitement du diabète de type 2. Il a été investigué dans un vaste programme de développement de phase 3 appelé VERTIS, en monothérapie et en association avec divers autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline. L'association de l'ertugliflozine à la metformine (VERTIS MET) et l'association ertugliflozine-sitagliptine (VERTIS SITA, VERTIS FACTORIAL, VERTIS SITA2) ont montré une réduction significative du taux d'hémoglobine glyquée, sans hypoglycémie, avec une perte de poids et une diminution de la pression artérielle. Comme attendu, il y a eu davantage d'infections génitales mycotiques, la seule manifestation indésirable systématiquement rapportée. La sécurité cardiovasculaire de l'ertugliflozine a été démontrée dans VERTIS CV. L'ertugliflozine est commercialisée aux deux dosages de 5 mg et 15 mg. Elle est également disponible en combinaisons fixes, ertugliflozine-metformine et ertugliflozine-sitagliptine. Les trois présentations offrent une plus grande flexibilité au praticien dans ses choix thérapeutiques pour une maladie complexe où le traitement doit être individualisé selon le profil du patient.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Ertugliflozine - Inhibiteur DPP-4 - Inhibiteur SGLT2 - Metformine - Sitagliptine - VERTIS*

ERTUGLIFLOZIN ALONE AND IN FIXED-DOSE COMBINATIONS : «PASS OF THREE»

SUMMARY : Ertugliflozin is a new sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor (SGLT2i) that is indicated in the treatment of type 2 diabetes. It has been investigated in the large phase 3 development programme VERTIS, in monotherapy and in association with different antidiabetic medications, including insulin. The add-on of ertugliflozin to metformin (VERTIS MET) and the association ertugliflozin-sitagliptin (VERTIS-SITA, VERTIS FACTORIAL, VERTIS SITA2) showed a significant reduction in glycated haemoglobin, without hypoglycaemia, together with a diminution of body weight and arterial blood pressure. As expected, more genital mycotic infections were observed, the only adverse event consistently reported. The cardiovascular safety of ertugliflozin has been demonstrated in VERTIS CV. Ertugliflozin is commercialized with two doses 5 mg and 15 mg. This SGLT2i is also available in fixed-dose combinations, ertugliflozin-metformin and ertugliflozin-sitagliptin. The three presentations offer a greater flexibility to the practitioner to optimize therapeutic choices for a complex disease where the treatment should be individualized according to the patient profile.

KEYWORDS : *DPP-4 inhibitor - Ertugliflozin - Metformin - SGLT2 inhibitor - Sitagliptin - Type 2 diabetes - VERTIS*

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2, encore appelés gliflozines) occupent une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients avec un diabète de type 2 (DT2) (1). En effet, en plus de leur activité anti-hyperglycémique, sans entraîner d'hypoglycémie compte tenu de leur mécanisme d'action spécifique, ils ont apporté la preuve de leur capacité à réduire le risque de complications cardiovasculaires, en particulier l'insuffisance cardiaque, et la progression de la maladie rénale (2). Par ailleurs, les iSGLT2 peuvent être combinés à n'importe quel autre médicament antidiabétique et peuvent donc être utilisés à toutes les étapes de l'histoire naturelle du DT2 (3).

Trois iSGLT2 ont été commercialisés et remboursés en Belgique depuis 2014 : successivement, la canagliflozine (Invokana®) (4), l'empagliflozine (Jardiance®) (5) et la dapagliflozine (Forxiga®) (6). Ces médicaments ont été présentés dans la rubrique «Le médicament du mois» au moment de leur mise sur le marché. Tous les trois sont également disponibles en combinaison fixe avec la metformine. L'expérience belge de l'utilisation des iSGLT2 a été rapportée dans un article récent (7).

Cet article présente un nouvel iSGLT2, l'ertugliflozine, commercialisé par Merck Sharp & Dohme. Il a la particularité d'être mis à la disposition du corps médical sous trois formes : l'ertugliflozine seule aux doses de 5 et 15 mg (Steglatro®), l'ertugliflozine en combinaison fixe avec la metformine (Segluromet®) et, plus original, l'ertugliflozine en combinaison fixe avec la sitagliptine (Steglujan®). L'ertugliflozine, seule ou en association, a été évaluée dans le vaste programme de développement VERTIS («Valuation of Ertugliflozin efficacy and Safety») (8).

(1) Professeur ordinaire Honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

ERTUGLIFLOZINE

L'ertugliflozine est désormais disponible dans de nombreux pays à travers le monde. Ses caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont été résumées dans un article de revue récent (9). Elles sont fort comparables à celles déjà rapportées avec les autres iSGLT2 (10).

L'ertugliflozine est un inhibiteur puissant, sélectif et réversible des SGLT2. Du point de vue pharmacodynamique, par le biais de l'inhibition des SGLT2, elle réduit la réabsorption rénale du glucose filtré et diminue le seuil rénal pour le glucose, augmentant ainsi l'excrétion urinaire du glucose. La modélisation dose-réponse indique que l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg entraîne une excrétion urinaire du glucose quasi maximale chez les patients DT2, atteignant respectivement 87 % et 96 % de l'inhibition maximale. La glucosurie conduit à une réduction de l'hyperglycémie et, donc, atténue la glucotoxicité. Elle correspond également à une perte calorique dans les urines, ce qui contribue à une certaine perte pondérale. Enfin, comme pour les autres iSGLT2, le mécanisme d'action entraîne une augmentation de la natriurèse, au moins de façon transitoire, et une perte d'eau libre, avec une légère réduction du volume plasmatique et une augmentation modérée de l'hématocrite. Il en résulte une diminution de la pression artérielle, plus marquée sur la systolique que sur la diastolique et d'autant plus nette que le patient DT2 est hypertendu, et un effet positif sur les paramètres cliniques et les marqueurs biologiques de l'insuffisance cardiaque.

La pharmacocinétique de l'ertugliflozine est comparable chez les sujets sains et les patients atteints de DT2 (9). La biodisponibilité orale absolue suite à l'administration d'une dose de 15 mg est d'environ 100 % et n'est guère influencée par la prise d'un repas. La demi-vie d'élimination est de 17 heures, ce qui autorise une seule prise par jour. L'état d'équilibre est atteint au bout de 4 à 6 jours d'administration quotidienne. La transformation métabolique par glucurono-conjugaison constitue le principal mécanisme de clairance de l'ertugliflozine. Seulement 1,5 % de la dose d'ertugliflozine administrée sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine, et 34 % le sont dans les fèces, ce qui est probablement lié à l'excrétion biliaire des métabolites glucuronides. Le métabolisme (oxydatif) médié par le cytochrome (CYP) est minimal (12 %) et l'ertugliflozine n'est pas un substrat des transporteurs d'anions ou cations

organiques (9), ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses (11).

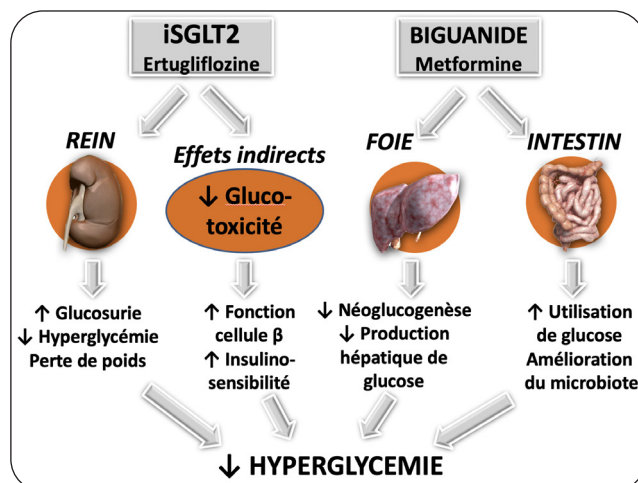
Steglatro® est présenté sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 15 mg. La posologie ne doit pas être adaptée chez les patients âgés, ceux avec une insuffisance rénale (avec un débit de filtration glomérulaire ≥ 60 ml/min/1,73 m² : voir plus loin «Indications») et chez ceux avec une insuffisance hépatique légère à modérée (pas de données disponibles chez les patients avec insuffisance hépatique sévère).

ERTUGLIFLOZINE PLUS METFORMINE

La metformine reste le premier traitement pharmacologique du DT2 dans les recommandations internationales (1). Cette position s'explique par sa bonne activité anti-hyperglycémique, sans entraîner d'hypoglycémie ni de prise de poids, par un profil de tolérance et de sécurité acceptable si elle est correctement utilisée (ce qui permet de limiter drastiquement le risque d'acidose lactique), par une longue expérience clinique et par son faible coût.

Tout comme il existe un rationnel pour combiner un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4) avec la metformine (12), il existe également des arguments scientifiques bien établis pour justifier une bithérapie metformine-iSGLT2. Cette association exerce des effets anti-hyperglycémiants complémentaires, tout en étant bien tolérée (13). La metformine agit principalement au niveau du foie et de l'intestin, tandis que l'iSGLT2 réduit les effets de la glucotoxicité en augmentant la glucosurie (Figure 1).

Figure 1. Mécanismes d'action complémentaires de l'ertugliflozine et de la metformine.



L'association ertugliflozine-metformine a été testée dans l'essai VERTIS MET (14). L'ajout de l'ertugliflozine chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés sous metformine entraîne une diminution significative du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle après 28 semaines, effets confirmés à 52 semaines et maintenus à 104 semaines (15). Davantage de patients atteignent la cible d'HbA_{1c} < 7 % avec la bithérapie, sans augmenter le risque d'hypoglycémie. Les effets se sont avérés un peu plus marqués avec la dose de 15 mg qu'avec celle de 5 mg : ainsi, après 28 semaines, la différence en HbA_{1c} *versus* placebo est de -0,7 % avec 5 mg et -0,9 % avec 15 mg d'ertugliflozine (les deux avec un $p < 0,001$), partant d'une valeur moyenne de 8,1 % (14).

Le Segluromet® est une combinaison fixe d'ertugliflozine et de metformine (16). Il est présenté sous forme de comprimés pelliculés avec 2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1.000 mg, 7,5 mg/850 mg et 7,5 mg/1.000 mg d'ertugliflozine et de metformine, respectivement, à administrer en deux prises par jour.

ERTUGLIFLOZINE PLUS SITAGLIPTINE

Il existe également un rationnel pour combiner un iSGLT2 et un iDPP-4 (17, 18). L'iSGLT2 réduit la glucotoxicité suite à la glucosurie augmentée, mais cette dernière induit deux mécanismes de compensation, d'une part, une certaine augmentation des ingesta caloriques, d'autre part, une augmentation de la sécrétion de glucagon, elle-même associée à un accroissement de la production hépatique de glucose. L'iDPP-4, en inhibant la dégradation du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et, donc, en augmentant les concentrations circulantes de cette hormone, potentialise la sécrétion de l'insuline (effet incrétine), mais diminue également la sécrétion de glucagon. Par ailleurs, le GLP-1 exerce un certain effet satiétogène. Ainsi, la combinaison à une gliptine tempère certains effets possiblement contre-productifs de l'iSGLT2 (Figure 2).

La sitagliptine a fait l'objet d'un article dans la rubrique «Le Médicament du mois» lors de sa commercialisation en 2008 (19), puis d'une actualisation cinq années plus tard (20). Elle a démontré sa bonne sécurité cardiovasculaire dans l'essai prospectif TECOS *versus* placebo chez des patients DT2 à haut risque (21). La sitagliptine est actuellement le leader du marché des iSGLT2, en Belgique comme dans le monde. Rappelons qu'elle est également dispo-

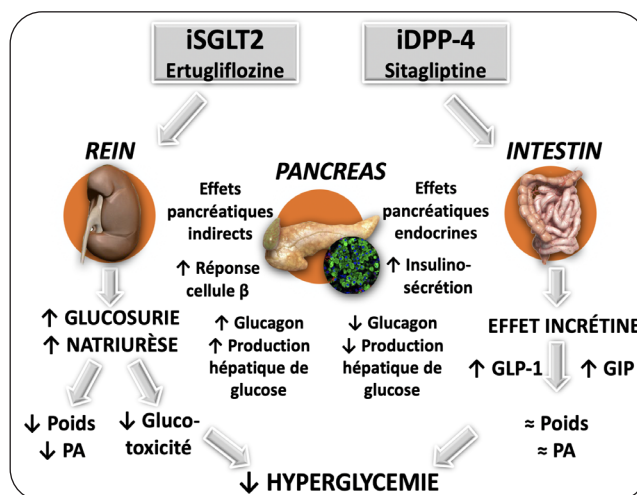
nible dans une combinaison fixe avec la metformine (Janumet®) (12).

L'efficacité et la sécurité de la combinaison ertugliflozine-sitagliptine ont été évaluées dans trois grands essais cliniques contrôlés : VERTIS SITA (22), VERTIS FACTORIAL (23) et VERTIS SITA2 (24). Ces essais ont, chaque fois, testé deux doses d'ertugliflozine, 5 mg et 15 mg, sans montrer de grandes différences entre les deux posologies, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance. Les études ont été réalisées chez des patients DT2 dont le traitement de base consistait en simples mesures hygiéno-diététiques, la metformine en monothérapie ou déjà une bithérapie metformine-sitagliptine (Tableau I).

La co-initiation de la combinaison ertugliflozine-sitagliptine chez des patients DT2 traités uniquement par mesures hygiéno-diététiques a été évaluée dans l'étude VERTIS SITA (22). Par rapport au placebo (-0,4 %), les combinaisons ertugliflozine 5 mg-sitagliptine 100 mg (-1,6 %) et ertugliflozine 15 mg-sitagliptine 100 mg (-1,7 %) provoquent une réduction significativement plus marquée du taux d'HbA_{1c}, avec un très faible risque d'hypoglycémie. La combinaison entraîne également une perte de poids et une diminution de la pression artérielle (22).

Dans VERTIS FACTORIAL, des patients DT2 traités par metformine seule ont été répartis dans cinq bras : ajout d'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg, de la sitagliptine 100 mg, ou de la combinaison de l'iSGLT2 (aux deux doses) et de l'iDPP-4.

Figure 2. Mécanismes d'action complémentaires de l'ertugliflozine et de la sitagliptine.



PA : pression artérielle. GLP-1 : glucagon-like peptide-1. GIP : glucose-dependent insulintropic polypeptide.

Tableau I. Etudes ayant investigué les effets de l'association ertugliflozine-sitagliptine chez des patients DT2 avec un traitement de base différent.

Etudes	Traitement de base	Traitement testé	Delta HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} < 7 % (% patients)	Delta poids (kg)	Delta PAS (mm Hg)	Infections génitales (% patients) Homme/Femme
VERTIS SITA (22)	Régime + exercice	Placebo	-0,8	8,3	-0,9	+2,4	0/5,0
		Ertugliflozine 5 mg + Sitagliptine 100 mg	-1,7	35,7	-2,9	-2,0	5,3/4,9
		Ertugliflozine 15 mg + Sitagliptine 100 mg	-1,7	31,3	-2,1	-6,4	1,9/7,0
VERTIS FACTORIAL (23)	Metformine seule	Sitagliptine 100 mg	-1,1	32,8	-0,7	-0,7	0/1,1
		Ertugliflozine 5 mg	-1,0	26,4	-2,7	-3,9	4,7/4,9
		Ertugliflozine 15 mg	-1,1	31,9	-3,7	-3,7	3,7/7,0
		Ertugliflozine 5 mg + Sitagliptine 100 mg	-1,5	52,3	-2,5	-3,4	4,1/5,0
		Ertugliflozine 15 mg + Sitagliptine 100 mg	-1,5	49,2	-2,9	-3,7	2,4/7,6
VERTIS SITA2 (24)	Metformine + Sitagliptine 100 mg	Placebo	-0,2	17,0	-1,3	-0,9	0 (H + F)
		Ertugliflozine 5 mg	-0,8	32,1	-3,4	-3,8	4,9 (H + F)
		Ertugliflozine 15 mg	-0,9	39,9	-3,0	-4,8	3,7 (H + F)

DT2 : diabète de type 2. HbA_{1c} : hémoglobine glyquée. PAS : pression artérielle systolique. F : femme. H : homme.

L'ajout de la bithérapie entraîne une réduction plus nette du taux d'HbA_{1c} que l'ajout de l'une ou l'autre molécule (-1,5 % *versus* -1,0-1,1 %). On note dans tous les bras contenant l'ertugliflozine, seule ou en combinaison, une perte de poids et une diminution de la pression artérielle par rapport au bras sitagliptine seule (23).

Dans VERTIS SITA2, des patients traités par metformine plus sitagliptine ont reçu, de façon aléatoire, de l'ertugliflozine 5 mg ou 15 mg ou un placebo. L'ajout de l'ertugliflozine entraîne une réduction significative du taux d'HbA_{1c} (-0,7-0,8 %) par rapport au placebo, avec davantage de patients atteignant la cible < 7 %, avec, en plus, comme dans les autres études, une perte de poids et une diminution de la pression artérielle (24).

Dans les trois études, l'ertugliflozine, seule ou combinée à la sitagliptine, a été bien tolérée, avec comme seule manifestation indésirable, une augmentation de l'incidence des infections génitales d'origine mycotique, mais sans augmentation significative des infections urinaires (Tableau I).

La combinaison fixe Steglujan® est présentée sous forme de comprimés pelliculés à deux dosages, 5/100 mg et 15/100 mg d'ertugliflozine et de sitagliptine, respectivement, à administrer en une prise par jour.

ETUDE VERTIS CV

Comme demandé par la Food and Drug Administration américaine, la sécurité cardiovasculaire de l'ertugliflozine a été testée dans un grand essai clinique contrôlé dont le but principal est de démontrer une non-infériorité par rapport au placebo. Le critère d'évaluation primaire est la survenue d'un premier événement cardiovasculaire majeur, soit un critère composite combinant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus non mortel et l'accident vasculaire cérébral non mortel. Le protocole de l'étude comprend trois bras en parallèle (ertugliflozine 5 mg [n = 2.752], ertugliflozine 15 mg [n = 2.747] et placebo [n = 2.747]), avec un suivi médian estimé de 3-4 années. Les caractéristiques de la population étudiée ont été présentées dans un article en 2018 : il s'agit d'une population DT2 avec maladie cardiovasculaire établie (prévention secondaire), traitée par n'importe quel médicament antidiabétique (HbA_{1c} moyenne de 8,2 %) et dont la très grande majorité bénéficie déjà des traitements protecteurs recommandés à visée cardiovasculaire (25). Les résultats viennent d'être présentés au congrès de l'American Diabetes Association en juin 2020 (26). Le critère de non-infériorité *versus* placebo est atteint (p < 0,001), mais sans montrer de supériorité (hasard ratio 0,97; intervalle de confiance à 95 % 0,85-1,11). L'étude montre, par ailleurs, une réduction de 30 % (p = 0,006) des hospi-

talizations pour insuffisance cardiaque et une tendance à la réduction de 19 % ($p = 0,08$) du critère composite de la progression de la maladie rénale au terme d'un suivi médian de 3,5 années. L'article complet est soumis pour publication. Il est à noter que la réduction de la mortalité cardiovasculaire observée dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine n'a pas été retrouvée avec l'ertugliflozine dans VERTIS CV, tout comme cela avait déjà été le cas avec la dapagliflozine dans DECLARE-TIMI 58 (27). Les raisons de ces différences ne sont pas connues.

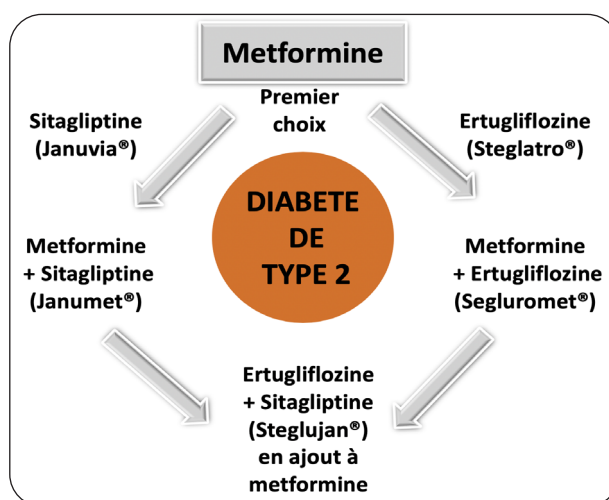
SÉCURITÉ

La sécurité de l'ertugliflozine a été analysée dans une analyse «poolée» de 7 études de phase 3, comprenant 4.849 patients suivis jusqu'à un maximum de 104 semaines (28). Les effets indésirables rapportés dans le cadre du programme clinique VERTIS correspondaient à ceux déjà rapportés avec les iSGLT2 (29). Les plus fréquemment rencontrés étaient les mycoses génitales, notamment les vulvo-vaginites, sans augmentation des infections urinaires. Les épisodes de déplétion volémique ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de 65 ans et plus, traités par diurétiques ou avec une insuffisance rénale modérée. Quelques cas d'amputation des membres inférieurs ont été rapportés (0,2 % avec 5 mg, 0,5 % avec 15 mg *versus* 0,1 % dans le groupe contrôle). Trois cas d'acidocétose ont été signalés, tous avec 15 mg d'ertugliflozine. Aucun cas de gangrène de Fournier n'a été relevé (28). Globalement, ces données de bonne tolérance ont été confirmées dans VERTIS CV sur un total de 5.499 patients DT2 suivis pendant 3,5 années (26).

INDICATIONS

Les trois spécialités à base d'ertugliflozine sont indiquées chez les adultes (≥ 18 ans) avec DT2 pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique. Steglatro® est indiqué en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ainsi qu'en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Segluromet® est indiqué chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée, recevant de la metformine à la

Figure 3. Exemple de schéma de progression dans le traitement du diabète de type 2, combinant la metformine, la sitagliptine et l'ertugliflozine.



dose maximale tolérée en association à d'autres médicaments ou encore déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de metformine sous forme de comprimés séparés. Enfin, Steglujan® est indiqué lorsque la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant et l'un des composants de Steglujan® (donc, soit la sitagliptine, soit l'ertugliflozine) ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat ou encore chez les patients déjà traités par l'association d'ertugliflozine et de sitagliptine sous forme de comprimés séparés.

Il est recommandé de débiter par le dosage de 5 mg d'ertugliflozine et de passer à la dose de 15 mg en cas de contrôle glycémique non satisfaisant. Il est demandé d'évaluer la fonction rénale avant de débiter le traitement et de le faire régulièrement par la suite. En effet, l'initiation d'une préparation contenant de l'ertugliflozine n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min/1,73 m² et le traitement doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 ml/min/1,73 m².

Après échec de la metformine en monothérapie, le praticien pourra choisir de combiner une gliptine (et alors s'orienter vers le Janumet®) ou opter pour l'ajout d'une gliflozine (et alors s'orienter vers le Segluromet®) (Figure 3). Il existe des arguments en faveur de l'une ou l'autre solution, et le choix doit s'opérer en fonction du profil du patient DT2, comme discuté dans un article précédent (30). Nous avons déjà analysé, dans la Revue, l'option d'ajouter une gliflozine à un patient DT2 mal équilibré sous une association metformine plus gliptine (31).

CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Steglatro® est remboursé chez les patients âgés d'au moins 18 ans et avec un DFGe \geq 60 ml/min/1,73 m², présentant un DT2 insuffisamment contrôlé (HbA_{1c} entre 7 et 9 %) par un traitement préalable d'au moins trois mois avec la metformine, seule ou associée à un autre antidiabétique (sauf un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) qui ne peut être remboursé en association à un iSGLT2). La première prolongation après 322 jours (correspondant à un conditionnement de 28 comprimés et 3 conditionnements de 98 comprimés) est accordée si la valeur d'HbA_{1c} est \leq 7,5 % ou si elle a baissé de \geq 0,5 % par rapport à avant l'initiation de l'ertugliflozine. Les renouvellements ultérieurs sont accordés si le contrôle glycémique est jugé suffisant.

Segluromet® est remboursé aux mêmes conditions. La prolongation dès la fin de la première période de traitement de 322 jours est accordée si le contrôle glycémique est suffisant.

Steglujan® est remboursé si le patient DT2 a été prétraité pendant au moins 3 mois avec la metformine en association avec une gliptine, dont une association libre d'une gliptine et d'une gliflozine, traitement avec lequel le taux d'HbA_{1c} doit être compris entre 7 et 9 %. Ici aussi, la prolongation dès la fin de la première période de traitement de 322 jours est accordée si le contrôle glycémique est suffisant.

Dans tous les cas de figure, un agoniste des récepteurs du GLP-1 ne pourra être remboursé en association avec l'ertugliflozine, seule ou en combinaisons fixes (ou inversement, l'iSGLT2 ne pourra être ajouté à un traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1). Les raisons sont budgétaires, car une telle association ne présente pas de risque particulier et pourrait être intéressante pour protéger au mieux les patients à haut risque cardiovasculaire ou rénal (les mécanismes d'action étant différents et possiblement complémentaires) (32).

CONCLUSION

La commercialisation de trois spécialités à base d'ertugliflozine, un nouvel iSGLT2, en tant que spécialité seule ou en combinaisons fixes soit avec la metformine, soit avec la sitagliptine, permet au praticien de mieux individualiser la prise en charge du patient avec DT2, en fonction de son profil clinique et des objectifs principaux fixés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les anti-diabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2020;**75**:233-9.
2. Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege* 2020;**75**:392-8.
3. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Aug 27. doi: 10.1038/s41574-020-0392-2.
4. Scheen AJ. Canagliflozine (Invokana®) : inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2014;**69**:692-9.
5. Scheen AJ. Empagliflozine (Jardiance®) : nouvel inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 comme traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2015;**70**:472-9.
6. Scheen AJ. Dapagliflozine (Forxiga®) Inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2, nouvel agent anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2016;**71**:463-9.
7. Scheen AJ. A propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Med Mal Metab* 2020;**14**:320-30.
8. Markham A. Ertugliflozin: First Global Approval. *Drugs* 2018;**78**:513-9.
9. Fediuk DJ, Nucci G, Dawra VK, et al. Overview of the clinical pharmacology of ertugliflozin, a novel sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2020;**59**:949-65.
10. 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.
11. Scheen AJ. Drug-drug interactions with SGLT-2 inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2014;**53**:295-304.
12. Scheen AJ. Combinaison fixe sitagliptine-metformine (Janumet®). *Rev Med Liege* 2010;**65**:648-54.
13. Scheen AJ. The safety of empagliflozin plus metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2018;**17**:837-48.
14. Rosenstock J, Frias J, Pall D, et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:520-9.
15. Gallo S, Charbonnel B, Goldman A, et al. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: 104-week VERTIS MET trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:1027-36.
16. Frias JP. Fixed-dose combination of ertugliflozin and metformin hydrochloride for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2019;**14**:75-83.
17. Scheen AJ. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;**12**:1407-17.
18. Scheen AJ, Paquot N. Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2016;**12**:1384-8.
19. Scheen AJ, Van Gaal LF. Sitagliptine (Januvia®). Incrétinopontiateur indiqué comme insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2008;**63**:105-9.
20. Scheen AJ, Van Gaal LF. La sitagliptine dans le traitement du diabète de type 2 : le point cinq ans après sa commercialisation. *Rev Med Liege* 2013;**68**:504-10.
21. Scheen AJ, Paquot N. TECOS : confirmation de la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine. *Rev Med Liege* 2015;**70**:511-6.

22. Miller S, Krumins T, Zhou H, et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther* 2018;**9**:253-68.
23. Pratley RE, Eldor R, Raji A, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1111-20.
24. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:530-40.
25. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018;**206**:11-23.
26. Cannon C. VERTIS CV : cardiovascular and renal outcomes. Présentation au congrès de l'American Diabetes Association, Chicago, 16 juin 2020. <https://www.acc.org/education-and-meetings/image-and-slide-gallery/media-detail?id=307A7E103BC04A588A3370709253FC35>.
27. Scheen AJ. Protection cardio-rénale avec les inhibiteurs des SGLT2 : d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV. *Rev Med Suisse* 2020;**16**:1483-8.
28. Patel S, Hickman A, Frederich R, et al. Safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of seven phase 3 randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2020;**11**:1347-67.
29. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Safety* 2019;**18**:295-311.
30. Paquot N, Scheen AJ. Ajout d'un inhibiteur de la DPP-4 ou des SGLT2 après échec d'une monothérapie par metformine chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Suisse* 2017;**13**:1410-5.
31. Scheen AJ. Comment je traite ... un patient diabétique de type 2 mal contrôlé sous une combinaison metformine plus gliptine. *Rev Med Liege* 2019;**74**:443-50.
32. Scheen AJ. Combinaison «inhibiteur des SGLT2-agoniste des récepteurs du GLP-1» pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1436-41.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Email : Andre.Scheen@chuliege.be