

L'ETUDE CLINIQUE DU MOIS

EMPA-REG OUTCOME :

L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'étude EMPA-REG OUTCOME est un essai international, prospectif, contrôlé *versus* placebo, étudiant les effets cardiovasculaires de l'empagliflozine, un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) chez des patients avec un diabète de type 2 et des antécédents cardiovasculaires. L'essai a rencontré l'objectif primaire de non-infériorité, mais a aussi mis en évidence, après un suivi médian de 3,1 années, une supériorité de l'empagliflozine (10 ou 25 mg/jour) par rapport au placebo en ce qui concerne le critère composite principal cardiovasculaire (hasard ratio ou HR = 0,86; IC 95% 0,74-0,99; P = 0,04), les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 35 %), la mortalité cardiovasculaire (- 38 %) et la mortalité totale (- 32 %, chaque fois p < 0,001). La réduction de mortalité apparaît précocement (< 6 mois) et concerne tous les sous-groupes, sans hétérogénéité démontrée. Elle ne paraît pas pouvoir s'expliquer uniquement par les légères réductions concomitantes du taux d'HbA_{1c}, du poids corporel, du tour de taille, de la pression artérielle ou des taux sériques d'acide urique observées dans les groupes empagliflozine par rapport au groupe placebo. Enfin, le profil de tolérance et de sécurité de l'empagliflozine a été bon, avec seulement une augmentation modérée des infections mycotiques génitales bénignes, manifestations indésirables déjà connues des inhibiteurs des SGLT2. Les effets remarquables de l'empagliflozine, en particulier sur la mortalité, rapportés dans EMPA-REG OUTCOME devraient, à l'avenir, modifier la stratégie de prise en charge des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

MOTS-CLÉS : *Empagliflozine - Diabète de type 2 - Essai clinique - Insuffisance cardiaque - Maladie cardiovasculaire - Mortalité*

EMPA-REG OUTCOME : EMPAGLIFLOZIN REDUCES MORTALITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK

SUMMARY : EMPA-REG OUTCOME is an international, prospective, placebo-controlled clinical trial investigating the cardiovascular outcomes of empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2), in patients with type 2 diabetes mellitus and known cardiovascular disease. The trial succeeded in reaching the primary objective of non-inferiority and, in addition, showed, after a median follow up of 3.1 years, a superiority of empagliflozin (10 or 25 mg/day) *versus* placebo as regards the primary composite cardiovascular endpoint (hazard ratio or HR = 0.86; 95% CI 0.74-0.99; P = 0.04), hospitalisations for heart failure (- 35 %), cardiovascular mortality (- 38 %) and all-cause mortality (- 32 %, each p < 0.001). The reduction in mortality appeared early (< 6 months) and concerned all subgroups, without any obvious heterogeneity. This reduction in mortality does not seem to be fully explained by the concomitant slight reductions in HbA_{1c}, body weight, waist circumference, blood pressure and serum uric acid levels in the empagliflozin groups *versus* the placebo group. Finally, the tolerance and safety profile of empagliflozin was good, with only a moderate increase in benign mycotic genital infections, a well-known adverse event with SGLT2 inhibitors. The remarkable effects of empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial, especially on mortality, should modify the management of patients with type 2 diabetes and a high cardiovascular risk in a near future.

KEYWORDS : *Cardiovascular disease - Congestive heart failure - Empagliflozin - Mortality - Randomised controlled trial - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Le patient avec un diabète de type 2 (DT2) présente un haut risque cardiovasculaire (CV), car il cumule souvent plusieurs facteurs de risque (1, 2). Outre l'hyperglycémie, il présente, généralement, une obésité à composante abdominale préférentielle, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un état prothrombogène, une inflammation silencieuse, un stress oxydatif, ... Depuis l'étude danoise STENO-2, il est admis qu'une réduction majeure de l'incidence des complications vasculaires diabétiques et de la mortalité peut être obtenue grâce à une approche de type «multi-risques» et qu'il

ne faut pas se limiter à contrôler la glycémie, paramètre d'ailleurs le plus difficile à maîtriser (3). Cette stratégie est celle prônée dans les recommandations internationales pour la prise en charge du patient DT2 (2).

Les essais d'intensification du contrôle glycémique chez le patient DT2 dans l'espoir de diminuer le risque CV ont donné des résultats le plus souvent décevants, et parfois même alarmants comme dans l'étude ACCORD (4). Les explications proposées sont de deux types: soit l'hyperglycémie du DT2 ne serait pas un facteur de risque majeur (mais plutôt un marqueur, qui ressort particulièrement bien dans les études observationnelles épidémiologiques mais pas dans les études interventionnelles), soit les avantages apportés par un meilleur contrôle glycémique seraient perdus si le patient est exposé à des hypoglycémies, notamment sévères, et/ou à une prise de poids,

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

comme peuvent en occasionner les sulfamides, l'insuline et/ou les glitazones (5, 6). La Food and Drug Administration (FDA) américaine a imposé, depuis 2008, notamment suite à la suspicion d'une augmentation des infarctus du myocarde et de la mortalité CV avec la rosiglitazone, que tous les nouveaux médicaments antidiabétiques apportent la preuve de leur sécurité CV dans de grands essais de non-infériorité par rapport à un placebo (5-7).

Récemment, des inhibiteurs spécifiques des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont été développés (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) pour favoriser une glucosurie en cas d'hyperglycémie (8, 9). Nous avons déjà décrit le rationnel d'utilisation et le mécanisme d'action de cette nouvelle classe thérapeutique lors de la commercialisation de la canagliflozine (10). En induisant une glucosurie, ces médicaments améliorent le contrôle glycémique, sans induire d'hypoglycémie, et offrent divers avantages additionnels, dont une perte de poids, une diminution de la pression artérielle et une baisse de la concentration sérique d'acide urique (10). L'empagliflozine, un inhibiteur très sélectif des SGLT2, a démontré ces effets favorables dans de nombreux essais cliniques de phases II-III, en monothérapie ou en combinaison avec divers médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline (11). Les principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'empagliflozine (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) ainsi que son efficacité et sa tolérance ont été résumées dans un article récent de la revue (12). Depuis, les résultats de l'étude CV EMPA-REG OUTCOME ont été publiés dans le numéro du 17 septembre 2015 du *New England Journal of Medicine* (13). Les résultats sont réellement impressionnants, avec une réduction importante de la mortalité CV et de la mortalité globale dans le groupe de patients DT2 traités par l'empagliflozine par rapport au groupe ayant reçu le placebo. Le but de cet article est de présenter les principaux résultats de cette étude qui, à n'en point douter, fera date et devrait influencer, à l'avenir, les recommandations de prise en charge du patient DT2 à haut risque CV.

PROTOCOLE DE L'ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME

Le rationnel et le protocole de l'essai EMPA-REG OUTCOME ont été décrits en détails (14). En accord avec les exigences de la FDA (7), cet

essai avait comme but principal de démontrer la bonne sécurité de l'empagliflozine lors d'un traitement prolongé chez des patients DT2 à risque CV, en prouvant d'abord la non-infériorité par rapport à un placebo. Cependant, l'essai a été conçu pour avoir le potentiel de montrer aussi une supériorité de l'empagliflozine qui, en ciblant divers facteurs de risque, pourrait réduire les complications vasculaires dans cette population (9). Les patients ont été répartis, de façon aléatoire, en trois groupes, placebo, empagliflozine 10 mg et empagliflozine 25 mg, une fois par jour. Le traitement antidiabétique ne pouvait être modifié durant les 12 premières semaines, puis pouvait ensuite être ajusté, si nécessaire, à la discrétion du médecin investigateur ou du médecin traitant. De même, les médicaments à visée CV pouvaient également être adaptés, le cas échéant, tout au long de l'essai. Il avait été prévu, dès la conception de l'étude, d'analyser ensemble les deux groupes empagliflozine (analyse «poolée»), en testant d'abord la non-infériorité par rapport au placebo, puis, en cas de réussite de ce premier test, d'évaluer la supériorité. Le critère principal de jugement était un critère composite classique comprenant la mortalité CV, les infarctus du myocarde (IDM) non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels. Un critère de jugement secondaire élargi comprenait le même critère composite avec, en plus, les hospitalisations pour angor instable. Chaque composant du critère de jugement principal a également été évalué séparément de même que la mortalité totale et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Enfin, le profil de tolérance et la sécurité d'emploi de l'empagliflozine ont été évalués soigneusement et analysés de façon classique : toute manifestation indésirable, manifestation indésirable sévère, événement ayant entraîné la sortie de l'essai, événements spécifiques d'intérêt (ici, par exemple, les infections génito-urinaires),

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS RECRUTÉS

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été détaillées dans un article précédent (14) et rappelées dans la publication finale (13) (Tableau I). Il s'agit, typiquement, de patients DT2 à haut risque CV (n = 7.020), dont près de la moitié avait des antécédents d'IDM, près d'un quart des antécédents d'AVC et 10 % environ une insuffisance cardiaque. Comme attendu, la durée du DT2 était relativement

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES DES PATIENTS DE L'ESSAI EMPA-REG OUTCOME. PAS DE DIFFÉRENCES SIGNIFICATIVES ENTRE LES DEUX GROUPES (DONNÉES «POOLÉES» POUR LES PATIENTS AYANT REÇU 10 OU 25 MG D'EMPAFLIFLOZINE)

	Placebo (n = 2.333)	Empagliflozine 10 ou 25 mg (n = 4.687)
Age (années)	63,2 ± 8,8	63,1 ± 8,6
Hommes (%)	72,0	71,2
Race blanche (%)	71,9	72,6
Durée DT2 > 10 ans (%)	57,4	57,0
IMC (kg/m ²)	30,7 ± 5,2	30,6 ± 5,3
HbA _{1c} (%)	8,08 ± 0,84	8,07 ± 0,85
Insuline (%)	48,6	48,0
IDM (%)	46,4	46,7
AVC (%)	23,7	23,1
DC (%)	10,5	9,9
DFG <60 ml/min/1,73 m ² (%)	26,0	25,9

DT2 : diabète de type 2. IMC : indice de masse corporelle.
HbA_{1c} : hémoglobine glyquée. IDM : infarctus du myocarde.
AVC : accident vasculaire cérébral. DC : décompensation cardiaque.
DFG : débit de filtration glomérulaire.

longue, une grande proportion de patients était déjà sous insuline, l'équilibration glycémique était imparfaite (HbA_{1c} moyenne > 8%) et 25 % environ des patients avaient un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73 m² (Tableau I). Par contre, les patients enrôlés étaient déjà bien protégés sur le plan CV : à l'inclusion, environ 90 % recevaient un antiagrégant plaquettaire, 80 % un hypolipidémiant (dont 75 % une statine), 80 % un inhibiteur du système rénine-angiotensine et 65% un bêta-bloquant.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME

A l'inclusion dans l'étude, les patients traités par empagliflozine ont un taux d'HbA_{1c} comparable à celui de ceux traités par placebo.

A 12 semaines après le début du traitement, les patients sous empagliflozine ont un taux HbA_{1c} significativement, plus bas que les patients sous placebo (- 0,54 % avec la dose de 10 mg et - 0,60 % avec la dose de 25 mg). Les différences s'amenuisent, cependant, progressivement entre la 12^{ème} semaine et la 4^{ème} année, moment où les diminutions atteignent - 0,24 % et - 0,36 %, respectivement, par rapport au placebo. Ceci résulte d'un ajustement du traitement antidiabétique plus important dans le groupe témoin, à l'initiative des médecins ayant en charge les patients. Par ailleurs, les sujets traités par empagliflozine ont présenté une légère perte pondérale (environ 2 kg), une diminution du tour de taille (1-2 cm), une baisse de la pression artérielle systolique (3-4 mm Hg) et, dans une moindre mesure, diastolique (sans augmentation de la fréquence cardiaque), ainsi qu'une réduction des taux d'acide urique (0,4 mg/dl). Par contre, les taux de cholestérol LDL ont été légèrement accrus (surtout la première année), mais avec, également, une augmentation des taux de cholestérol HDL (par ailleurs, plus soutenue jusqu'à la 4^{ème} année) (13).

Les critères d'évaluation CV sont résumés dans le tableau II. On note une diminution significative (- 14%, p = 0,04) du critère composite primaire (mortalité CV, IDM non mortels, AVC non mortels) et une tendance à la diminution pour le critère composite élargi, incluant les hospitalisations pour angor instable (- 11%, p = 0,08). Les diminutions ont été particulièrement marquées (p < 0,001) pour la mortalité CV (- 38%), la mortalité totale (- 32 %) et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (- 35 %). Par contre, la réduction des IDM (- 13%) n'était pas significative et il existait plutôt une tendance (+ 24 %, non significative) à l'augmentation des AVC, dont certains sont survenus dans les mois suivant l'arrêt du traitement actif; par ailleurs, une diminution (- 15 %, non significative) des accidents ischémiques transitoires a été notée sous empagliflozine. Il n'y avait pas de différence évidente entre les patients traités par empagliflozine 10 mg et ceux traités par empagliflozine 25 mg, pour ce qui concerne les différents critères de jugement considérés (13).

La réduction de la mortalité CV sous empagliflozine s'observe dans tous les sous-groupes définis *a posteriori*, sans aucune hétérogénéité détectée (pas d'influence significative des paramètres à l'inclusion, que ce soit le sexe, l'âge, le poids corporel, le niveau d'HbA_{1c}, le niveau

TABLEAU II. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX CRITÈRES D'ÉVALUATION CARDIOVASCULAIRE

Critère de jugement	Placebo %	Empagliflozine %	Hasard ratio (IC 95 %)	Valeur de p
Primaire (composite) (*)	12,1	10,5	0,86 (0,74 - 0,99)	0,04
Secondaire (composite élargi) (**)	14,3	12,8	0,89 (0,78 - 1,01)	0,08
Mortalité totale	8,3	5,7	0,68 (0,57 - 0,82)	< 0,001
Mortalité CV	5,9	3,7	0,62 (0,49 - 0,77)	< 0,001
IDM non mortels	5,2	4,5	0,87 (0,70 - 1,09)	0,22
AVC non mortels	2,6	3,2	1,24 (0,92 - 1,67)	0,16
Hospitalisation pour DC	4,1	2,7	0,65 (0,50-0,85)	0,002

(*) Mortalité CV, IDM non mortels, AVC non mortels;
(**) Idem plus hospitalisation pour angor instable.
IC : intervalle de confiance. CV : cardiovasculaire. IDM : infarctus du myocarde. AVC : accident vasculaire cérébral. DC : décompensation cardiaque.

de pression artérielle, la fonction rénale, le type de traitement antidiabétique ou antihypertenseur, ...). Par ailleurs, elle apparaît déjà dans les premiers mois de l'essai et devient de plus en plus importante avec la durée du suivi, tout comme la diminution de la mortalité totale d'ailleurs, sans différence évidente entre les bras empagliflozine 10 mg et empagliflozine 25 mg (Fig. 1) (13).

Les interruptions pour manifestations indésirables ont été comparables sous empagliflozine et sous placebo. Il n'y a pas eu davantage d'hypoglycémies, d'infections urinaires, de symptômes d'hypotension, de signes de déplétion volémique, de cas d'altération de la fonction rénale, d'acidocétoses ou de fractures dans les deux groupes empagliflozine 10 et 25 mg par comparaison au groupe placebo. La seule différence significative concerne les infections génitales

mycotiques (6,5 % avec empagliflozine 10 mg, 6,3 % avec empagliflozine 25 mg et 1,8 % avec placebo; deux fois plus fréquentes, environ, chez les femmes que chez les hommes) (13).

DISCUSSION

Depuis les exigences de la FDA (7), de nombreux essais de non-infériorité vis-à-vis d'un placebo ont été planifiés pour démontrer la sécurité CV des nouveaux médicaments anti-diabétiques récemment commercialisés, en particulier les agents à effet incrétine (gliptines, agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1) et les inhibiteurs des SGLT2 (5) (6). Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ont montré, récemment, une non-infériorité par rapport au placebo dans trois grands essais prospectifs, SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine, EXAMINE avec l'alogliptine et TECOS avec la sitagliptine (15). Ces études ont donc démontré la sécurité CV de cette classe pharmacologique, ainsi que nous l'avons rappelé dans un article récent consacré à la sitagliptine (16). Par contre, l'incidence des événements CV et la mortalité ont été strictement comparables dans les groupes traités par gliptine et dans les groupes traités par placebo. Ainsi, ces essais ont donc démontré la sécurité CV de ces médicaments, comme voulu par la FDA (7), ils se sont, sans doute, quelque peu avérés décevants pour les cliniciens qui auraient pu attendre un effet protecteur sur le plan CV, au vu des résultats obtenus dans des études expérimentales et dans les méta-analyses des essais de phase III (17, 18).

Les résultats de EMPA-REG OUTCOME sont, de ce point de vue, particulièrement remarquables. En effet, le critère d'évaluation primaire est diminué de 14%, de façon significative. Mais, les résultats les plus spectaculaires concernent la réduction de la mortalité CV (- 38 %) et de la mortalité totale (- 32 %). Une partie de ces résultats peut s'expliquer par la réduction du risque d'insuffisance cardiaque, puisque les hospitalisations pour cette manifestation indésirable sont réduites significativement de 35 %. Ce dernier bénéfice s'explique, sans doute, principalement par l'effet diurétique lié au mécanisme d'action des inhibiteurs des SGLT2 (8, 9). Rappelons qu'il y a eu récemment, suite aux résultats de SAVOR-TIMI 53 avec la saxagliptine, une controverse quant à un risque possible accru d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec les inhibiteurs de la DPP-4 (15), mais que ce risque semble

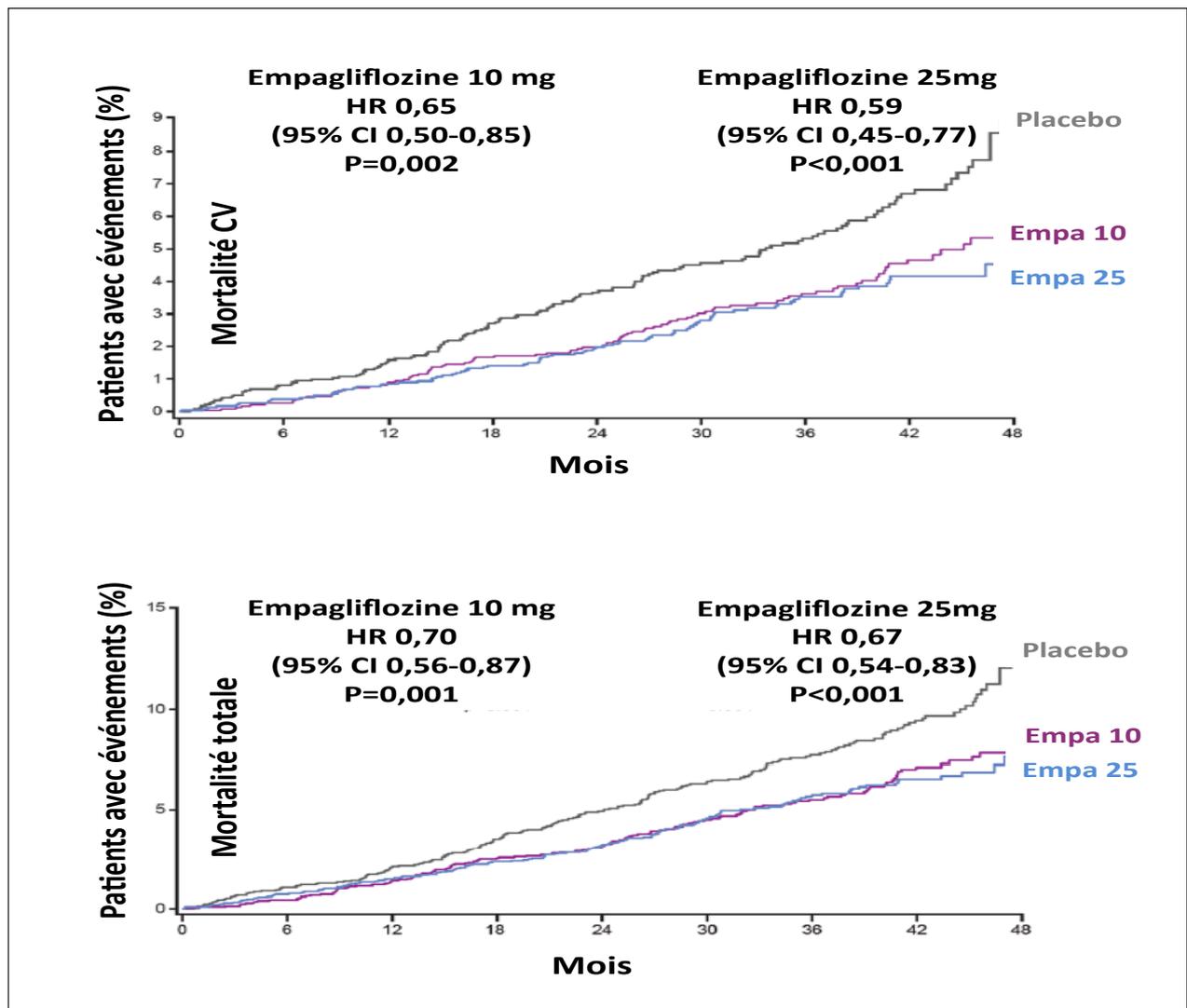


Figure 1. Courbes actuarielles de mortalité cardiovasculaire (graphique supérieur) et de mortalité totale (graphique inférieur) dans le groupe placebo et dans les deux groupes empagliflozine 10 mg et empagliflozine 25 mg. Pour l'analyse finale, les deux groupes empagliflozine ont été comptabilisés ensemble (analyse pré-spécifiée : voir texte). Adapté de la ref. 14 (matériel supplémentaire).

écarté au vu des résultats rassurants de TECOS avec la sitagliptine (16).

La réduction de la mortalité CV et de la mortalité totale est obtenue chez des patients DT2 qui étaient déjà bien protégés. En effet, la grande majorité d'entre eux étaient traités par une polymédication comprenant une statine, un antiagrégant plaquettaire, un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un bêta-bloquant. Cette diminution de la mortalité pourrait, au moins en partie, résulter d'un effet de type «multi-risques» observé avec l'empagliflozine. En effet, les patients ayant bénéficié de ce médicament ont présenté une diminution du taux d'HbA_{1c}, une perte de poids, une réduction de la pression artérielle et une baisse des taux d'acide urique. Au vu de ce qui a été

observé dans l'étude STENO-2 (3), une diminution conjointe de plusieurs facteurs de risque est susceptible de diminuer drastiquement les complications micro- et macro-vasculaires ainsi que la mortalité. Cependant, la diminution de la mortalité observée dans EMPA-REG OUTCOME ne peut s'expliquer complètement par les effets observés sur les facteurs de risque évalués, effets d'amplitude relativement faible en l'occurrence. Plaide pour l'intervention d'un autre phénomène le fait que la mortalité est réduite alors qu'il n'y a pas de diminution significative des IDM ou des AVC. Concernant l'absence d'effets sur les IDM et les AVC, l'empagliflozine ne se distingue donc pas fondamentalement de ce qui a été rapporté dans les trois grands essais prospectifs avec la saxagliptine, l'alogliptine et la sitagliptine, trois

inhibiteurs de la DPP-4 (15). Par ailleurs, les courbes actuarielles de mortalité divergent très tôt dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, dès avant le 6^{ème} mois, ce qui est assez inhabituel dans les autres grands essais de prévention CV réalisés avec les statines ou les antihypertenseurs chez les patients DT2. A ce stade, il n'y a pas d'explication évidente et, seules, des hypothèses peuvent être avancées. La contribution d'un effet diurétique est possible, mais ne paraît pas suffisante, d'autant plus que l'effet protecteur est observé que les patients soient traités ou non par un diurétique. Un éventuel effet anti-arythmique, de mécanisme inconnu, pourrait être envisagé au vu d'une diminution relativement importante des décès par mort subite (- 31%).

Enfin, une autre information importante sur le plan clinique apportée par EMPA-REG OUTCOME est l'excellent profil de sécurité de l'empagliflozine (13). Les manifestations indésirables dans le groupe empagliflozine ne sont pas différentes de celles observées dans le groupe placebo, à l'exception d'un risque modérément accru d'infections mycotiques génitales bénignes, un effet secondaire connu de cette classe pharmacologique lié à son mécanisme d'action (8, 9).

Le rendement d'une intervention thérapeutique est souvent apprécié par la comparaison du nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter un événement. De ce point de vue, il est intéressant de comparer les résultats d'EMPA-REG OUTCOME avec ceux d'autres interventions qui, depuis leur publication, ont révolutionné la prise en charge des patients à haut risque CV, en particulier les patients DT2. Ainsi, dans l'étude 4S avec la simvastatine, il fallait traiter 30 patients pendant 5 ans pour éviter un décès (19); dans l'étude HOPE avec le ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, il fallait traiter 56 patients DT2 pendant 5 ans pour éviter un décès (20); dans EMPA-REG OUTCOME, il a suffi de traiter 39 patients pendant 3 ans pour éviter un décès, alors que plus de 75 % des patients inclus étaient déjà protégés par une statine et plus de 80 % par un inhibiteur du système rénine-angiotensine (13).

Au vu des résultats remarquables de EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine, on attend avec intérêt les résultats des autres essais prospectifs actuellement en cours avec la canagliflozine (CANVAS) et avec la dapagliflozine (DECLARE). Cela permettra de véri-

fier s'il s'agit bien d'un effet de classe lié aux inhibiteurs des SGLT2 (l'hypothèse privilégiée actuellement), ou d'effet propre à l'empagliflozine. Quoi qu'il en soit, les inhibiteurs des SGLT2 ont déjà été intégrés dans les dernières propositions de stratégie pour traiter l'hyperglycémie du DT2, actualisées début 2015 (21). Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME devraient faire en sorte que cette classe pharmacologique (ou, en tout cas, l'empagliflozine) occupe une place privilégiée chez les patients DT2 à haut risque CV, en prévention secondaire, comme ceux recrutés dans cet essai clinique.

CONCLUSION

Les inhibiteurs des SGLT2 représentent une nouvelle classe pharmacologique innovante dans le traitement du DT2. L'empagliflozine est le premier médicament de cette classe dont les résultats de l'essai de sécurité CV exigé par la FDA sont connus. L'essai EMPA-REG OUTCOME a démontré la non-infériorité par rapport à un placebo chez des patients DT2 avec antécédent de maladie CV. Dans les suites de l'atteinte de ce premier objectif, l'analyse a montré une supériorité, avec une réduction significative du critère d'évaluation CV composite. Le résultat le plus spectaculaire a consisté en une réduction importante de la mortalité CV et de la mortalité globale. Non seulement, c'est le premier médicament antidiabétique à avoir démontré une telle différence, mais c'est aussi de tous les essais cardiologiques récents celui qui montre les résultats les plus spectaculaires, chez des patients par ailleurs déjà bien protégés par une polymédication ciblant les différents facteurs de risque CV. La différence apparaît précocement et les mécanismes sous-jacents restent à préciser. Les résultats de EMPA-REG OUTCOME ouvrent, indubitablement, de nouvelles perspectives pour la prise en charge du patient DT2 à haut risque CV.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie le Docteur Philippe Ernest, médecin investigateur clinicien ayant suivi les patients diabétiques de type 2 recrutés dans EMPA-REG OUTCOME au CHU de Liège, ainsi que les diététiciennes Ann Robin et Valérie Piron qui ont assuré la surveillance de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaider pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
2. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1^{ère} partie : gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 585-592.
3. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al.— Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 580-591.
4. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al.— Contrôle glycémique et morbidité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 511-518.
5. Holman RR, Sourij H, Califf RM.— Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet*, 2014, **383**, 2008-2017.
6. Ferrannini E, DeFronzo RA.— Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*, 2015, **36**, 2288-2296.
7. Scheen AJ.— Que penser de tous ces essais de non-infériorité pour démontrer la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments antidiabétiques ? *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1515-1516.
8. Nauck MA.— Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*, 2014, **8**, 1335-1380.
9. 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.
10. Scheen AJ.— Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 692-699.
11. Scott LJ.— Empagliflozin : a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2014, **74**, 1769-1784.
12. Scheen AJ.— Empagliflozine (Jardiance®) : nouvel inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 comme traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 472-479.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.— Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, Sep 17. [Epub ahead of print].
14. 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.
15. Scheen AJ.— Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1518-1525.
16. Scheen AJ, Paquot N.— TECOS : confirmation de la sécurité cardiovasculaire de la sitagliptine. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 511-516.
17. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of gliptins. *Nat Rev Cardiol*, 2013, **10**, 73-84.
18. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors : from risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med*, 2013, **125**, 7-20.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.— Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **344**, 1383-1389.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.— Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*, 2000, **355**, 253-259.
21. 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.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Liège, Belgique.