

COMMENT J'EXPLORE ...

La complémentarité entre essais cliniques contrôlés et registres observationnels : l'exemple des études de prévention cardiovasculaire avec les inhibiteurs des SGLT2

A.J. SCHEEN (1, 2), PH. ERNEST (2), B. JANDRAIN (2)

RÉSUMÉ : La médecine factuelle (médecine basée sur les preuves ou EBM) se fonde, essentiellement, sur les résultats des essais cliniques contrôlés. Si ceux-ci offrent des garanties de fiabilité, notamment en minimisant l'influence des facteurs de confusion et des biais potentiels, ils ont également leurs limites. Les bases de données observationnelles, disponibles dans des registres de vraie vie, si possible prospectifs, peuvent apporter certaines solutions, mais sont exposées à d'autres limitations. Cet article compare les avantages et inconvénients des deux sources d'information qui, idéalement, doivent être complémentaires. La discussion des études des deux types, récemment publiées à propos de la protection cardiovasculaire apportée par les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2 ou gliflozines) chez des patients diabétiques de type 2, sera prise comme exemple pour illustrer le propos.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Essai clinique contrôlé - Etude observationnelle - Inhibiteur des SGLT2 - Médecine factuelle - Protection cardiovasculaire - Registre*

COMPLEMENTARITY BETWEEN RANDOMISED CONTROLLED TRIALS AND OBSERVATIONAL REGISTRIES : THE EXAMPLE OF CARDIOVASCULAR PREVENTION WITH SGLT2 INHIBITORS

SUMMARY : Evidence-based medicine (EBM) is mainly supported by the results of randomised controlled trials (RCTs). If the latter offer guarantees of reliability, especially by minimizing the influence of confounding factors and potential biases, they also have limitations. Observational databases resulting from real life registries, if possible build in a prospective manner, may offer some solutions, but are also exposed to limitations. This article compares the advantages and disadvantages of the two sources of information, which ideally should be complementary. For the purpose of illustration, we shall compare the recent results of RCTs and of observational databases from multinational registries that investigated the effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (gliflozins) on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS : *Cardiovascular protection - Controlled clinical trial - Evidence-based medicine - Observational study - Registry - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

La médecine factuelle («Evidence-Based Medicine» ou EBM) est fondée sur les plus hauts niveaux de preuves apportés par les essais cliniques contrôlés (1), éventuellement regroupés dans des méta-analyses (2). Ces essais ont cependant leurs limites (3) et des informations complémentaires peuvent être apportées par les études observationnelles (4, 5). Ces dernières sont d'autant plus intéressantes qu'elles peuvent se baser sur de vastes registres de vraie vie, bien documentés, idéalement construits de façon prospective plutôt que rétrospective pour être aussi informatifs et complets que possible. Par exemple, dans le domaine cardiovasculaire, c'est le cas de la base de données mondiale INTERHEART (6) ou encore du registre international REACH («Reduction of Atherothrombosis for Continued Health») (7).

Le but de cet article est de comparer les avantages et les inconvénients des essais cliniques contrôlés et des registres observationnels en vie réelle de façon à démontrer la complémentarité des deux approches (4, 5). Nous prendrons comme exemple les résultats rapportés, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) à haut risque cardiovasculaire (CV), dans deux essais cliniques contrôlés *versus* placebo étudiant les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) : EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (8) et CANVAS avec la canagliflozine (9). Nous confronterons les résultats obtenus avec ceux rapportés dans un grand registre multinational comparant les effets des inhibiteurs des SGLT2 avec d'autres traitements antidiabétiques, le registre CVD-REAL, avec sa composante internationale, américaine et européenne (10), et sa composante nordique, plus limitée, mais mieux documentée (11, 12). Dans ce cas particulier, il apparaît que les résultats démontrant une protection CV dans les essais cliniques contrôlés, chez des patients DT2 en prévention secondaire, sont confirmés dans la pratique clinique en condition de vie réelle chez des patients DT2 majoritairement en prévention primaire, avec des arguments relatifs

(1) Professeur ordinaire honoraire, Liège Université, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

(2) Investigateur clinicien, Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

vement solides pour un effet de classe propre aux inhibiteurs des SGLT2.

I. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS

Les essais cliniques contrôlés, ou «Randomised Controlled Trials» (RCTs) pour les auteurs anglo-saxons, représentent la pierre angulaire de la médecine factuelle (EBM). Menés selon les règles des bonnes pratiques cliniques, ils offrent de nombreuses forces, mais présentent également quelques faiblesses (Tableau I) (3).

A) AVANTAGES

La méthodologie rigoureuse utilisée, selon les règles définies par les «Good Clinical Practice» (GCP), permet d'éviter la plupart des biais (définis comme des erreurs systématiques résultant d'une faute méthodologique) (Tableau I) (3). Les essais cliniques contrôlés permettent d'éviter les principaux biais : les biais liés à des facteurs de confusion peuvent être contournés par le recours à un groupe contrôle (témoin); les biais de sélection sont gommés par la technique de randomisation qui aboutit à deux groupes aux caractéristiques comparables (à condition que les effectifs soient en nombre suffisant); les biais d'interprétation sont évités par la méthodologie du «double aveugle», ce qui annule les éventuelles dérives subjectives tant de la part du médecin que du patient. Les essais cliniques contrôlés de phase 3 représentent le socle sur lequel s'appuie le dossier soumis pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un nouveau médicament ou pour obtenir la reconnaissance d'une nouvelle indication (5).

B) INCONVÉNIENTS

Cependant, les patients recrutés dans les essais cliniques et les conditions dans lesquelles ceux-ci sont menés diffèrent fondamentalement de la situation en vie réelle. Les patients sont judicieusement sélectionnés, les médecins investigateurs sont formés à la méthodologie des essais cliniques, le suivi est imposé de façon très stricte, l'observance thérapeutique est surveillée de façon aussi précise que possible. Au vu de ces conditions très particulières, il n'est donc pas évident d'extrapoler les résultats obtenus aux patients tout-venant de la vraie vie, souvent plus fragiles et suivis de façon moins stricte. De plus, le nombre de patients inclus dans les essais cliniques est forcément réduit et la durée du suivi est limitée. Dans les études de

TABEAU I. COMPARAISON DES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS ET DES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES DE VIE RÉELLE

Critères	Essais cliniques contrôlés	Études observationnelles
Planification	Étude prospective	Analyse souvent rétrospective (à partir de registres)
Allocation des traitements	Randomisation (au hasard)	Choix du traitement orienté
Connaissance du traitement	Double aveugle	En ouvert
Patients	Rigoureusement sélectionnés	Tout venant, plus «fragiles»
Nombre	Généralement limité	Potentiellement élevé
Médecins	Investigateurs choisis formés	Médecins traitants
Surveillance	Stricte, imposée par le protocole	Variable, décidée par le médecin
Durée du suivi	Généralement limitée	Potentiellement importante
Avantages	Évitement de tous les facteurs de confusion (biais)	Représentation de la vie réelle
Désavantages	Difficulté d'extrapoler à la vie réelle	Exposition à des facteurs de confusion (biais potentiels)

morbi-mortalité CV, l'étude se termine, le plus souvent, lorsqu'est atteint le nombre d'événements permettant une analyse statistique avec une puissance suffisante (critère pré-spécifié, défini avant le début de l'essai)

II. AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES REGISTRES OBSERVATIONNELS

A) AVANTAGES

Les registres, surtout lorsqu'ils sont conçus de façon prospective, offrent des avantages évidents (Tableau I) (4, 5). L'avantage majeur est qu'ils comprennent des patients non sélectionnés suivis dans des conditions habituelles et qu'ils récoltent des données correspondant à la vraie vie auxquelles le clinicien peut plus aisément adhérer. De plus, le nombre de patients inclus peut être très important et la durée du suivi nettement plus longue que dans la plupart des essais contrôlés. De ce point de vue, les études observationnelles représentent, donc, un bon complément aux essais cliniques contrôlés (4, 5).

B) INCONVÉNIENTS

Les études observationnelles ont cependant aussi leurs faiblesses (Tableau I). Comme le suivi est moins strict, le nombre de données manquantes est généralement plus élevé, *a fortiori* si le registre n'avait pas été planifié *a priori* pour répondre à la question posée. L'autre inconvénient résulte de l'interférence de facteurs de confusion non maîtrisés (4). Parmi ceux-ci, un problème potentiellement important est que le choix du traitement n'est pas aléatoire, mais se fait par les médecins prescripteurs de la vraie vie en fonction de critères, à vrai dire, mal connus. Même si les deux groupes sont appariés *a posteriori* (notamment par la méthode dite du score de propension : ce score estime, pour chaque individu, la probabilité conditionnelle de recevoir le traitement étudié, étant donné ses caractéristiques initiales), il est quasi impossible de gommer l'influence du choix thérapeutique orienté du médecin. Les études observationnelles de suivi n'entrent habituellement pas en ligne de compte pour obtenir l'AMM d'un médicament; par contre, elles sont de plus en plus utilisées pour l'évaluation des médicaments durant la période suivant la mise sur le marché (5).

III. APPLICATION AUX ÉTUDES CARDIOVASCULAIRES AVEC LES INHIBITEURS DES SGLT2

Les études de prévention CV utilisent différents critères de jugement (13). Le plus utilisé, dans les grands essais récents, est un critère composite combinant la mortalité CV, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels. D'autres critères peuvent être utilisés dont, le plus robuste, la mortalité de toutes causes, ou encore les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, complication de plus en plus fréquemment observée en clinique.

1. Essais cliniques contrôlés

a) EMPA-REG OUTCOME

EMPA-REG OUTCOME a étudié les effets CV de l'empagliflozine (10 ou 25 mg/jour) chez 7.020 patients avec un DT2 et des antécédents CV (prévention secondaire uniquement) (8). Après un suivi médian de 3,1 années, il existe une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en ce qui concerne le critère composite principal CV, la mortalité CV, la mortalité de toutes causes et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (Tableau II). La réduction de mortalité CV apparaît précocement (< 6 mois) et concerne tous les sous-groupes de patients étudiés, sans hétérogénéité démontrée (8). Cette étude remarquable a déjà fait l'objet de deux publications dans la présente Revue (14, 15).

b) Programme CANVAS

Le programme CANVAS (combinant deux essais, CANVAS et CANVAS-R) a recruté 10.142 patients avec un DT2 et un haut risque CV (9). Celui-ci était apprécié soit par la présence d'antécédents de maladie CV avérée (prévention secondaire : 66 % des patients recrutés), soit par la présence d'au moins deux facteurs de risque CV chez des patients âgés de 50 ans et plus (prévention primaire : 34 %). Les patients ont reçu, de façon aléatoire, soit de la canagliflozine (100-300 mg), soit un placebo, en double aveugle.

Après un suivi moyen de 188 semaines, le critère CV composite d'évaluation primaire est survenu moins fréquemment dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo (Tableau II). Il n'y avait pas d'hétérogénéité significative entre les patients en prévention secondaire et ceux en prévention primaire ($p =$

TABEAU II. COMPARAISON DES PRINCIPAUX RÉSULTATS DANS LES ÉTUDES EMPA-REG OUTCOME ET CANVAS

Essais cliniques	Médicaments	Critère CV composite primaire (*)	Infarctus du myocarde (fatal ou non)	AVC ischémique (fatal ou non)	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
EMPA-REG OUTCOME (8)	Empagliflozine vs placebo	0,86 (0,74–0,99) P = 0,04	0,87 (0,70–1,09) P = 0,23	1,18 (0,89–1,56) P = 0,26	0,62 (0,49–0,77) P < 0,001	0,68 (0,57–0,82) P < 0,001	0,65 (0,50–0,85) P = 0,002
CANVAS (9)	Canagliflozine vs placebo	0,86 (0,75–0,97) P = 0,02	0,85 (0,69–1,05) NS	0,90 (0,71–1,15) NS	0,87 (0,72–1,06) NS	0,87 (0,74–1,01) NS	0,67 (0,52–0,87) P = NT
Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P quand disponibles). AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. NS : non significatif. NT : non testé en raison d'une analyse statistique hiérarchique.							
(*) Mortalité CV, infarctus non mortel, AVC non mortel.							

0,18), même si les premiers avaient une réponse positive plus marquée que les seconds. Les trois composantes du critère d'évaluation primaire étaient réduites, mais chacune de façon non significative. Il en est de même de la mortalité toutes causes. Par contre, une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été objectivée (Tableau II) (9). Les résultats de CANVAS ont été comparés à ceux d'EMPA-REG OUTCOME dans un article récent (16).

2. Registres observationnels

a) CVD-REAL

Cette grande étude observationnelle multinationale a comparé les taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès de toutes causes parmi des patients DT2 chez lesquels un traitement par un inhibiteur des SGLT2 a été nouvellement instauré en comparaison à des patients ayant reçu une autre médication antidiabétique (10). L'enquête a eu lieu dans six pays, les Etats-Unis (où la prescription de canagliflozine était largement majoritaire) et cinq pays européens (Norvège, Danemark, Suède, Allemagne et Grande-Bretagne, là où la prescription de dapagliflozine était nettement prépondérante). La méthode du «score de propension» a été utilisée pour comparer deux groupes de patients aussi parfaitement appariés que possible (154.528 patients dans chaque groupe, dont la grande majorité en prévention primaire puisque seulement 13 % avaient déjà présenté un événement vasculaire). Après un suivi relativement court de 210 à 270 jours, le recours à un inhibiteur des SGLT2 a été asso-

cié à un moindre taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, de décès toutes causes ou encore des deux critères combinés (Tableau III). Il n'y avait pas d'hétérogénéité démontrée au travers des six pays participants; en particulier, les résultats étaient comparables aux Etats-Unis avec la canagliflozine et en Europe avec la dapagliflozine.

b) CVD-REAL Nordic

Le registre «CVD-REAL Nordic» (Norvège, Danemark, Suède) est particulièrement bien documenté, ce qui a permis des analyses plus détaillées, en particulier concernant le triple critère CV composite classique des essais cliniques randomisés et chacune de ses composantes (Tableau III) (11, 12). Après un suivi moyen de 0,9 années, le critère composite CV est significativement diminué dans le groupe inhibiteur des SGLT2 par rapport au groupe témoin. La différence est surtout imputable à la nette diminution, très significative, de la mortalité de cause CV (Tableau III) (11). Une sous-analyse, séparant les patients en prévention secondaire (25 %) et ceux en prévention primaire (75 %), ne montre pas d'hétérogénéité évidente entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue des événements CV majeurs ou de la mortalité de toutes causes (11).

Enfin, le registre CVD-REAL Nordic a également comparé plus spécifiquement les résultats obtenus avec la dapagliflozine ou avec un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (gliptine). Les résultats plaident pour une supériorité de l'inhibiteur des SGLT2 après une durée moyenne de traitement de presque une

TABLEAU III. PRINCIPAUX RÉSULTATS DU REGISTRE CVD-REAL COMPARANT UN TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DES SGLT2 AVEC UN AUTRE MÉDICAMENT ANTIDIABÉTIQUE DANS DES CONDITIONS DE VRAIE VIE

Analyses particulières de CVD-REAL	Médicaments	Critère CV composite primaire (*)	Infarctus du myocarde (non fatal)	AVC ischémique (non fatal)	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
Kosiborod et coll. 2017 (10) Registres US + Europe	Inhibiteurs SGLT2 (**) <i>versus</i> autres antidiabétiques	ND	ND	ND	ND	0,49 (0,41-0,57) P < 0,001	0,61 (0,51-0,73) P < 0,001
Birkeland et coll. 2017 (11) Registre «Nordic»	Inhibiteurs SGLT2 (***) <i>versus</i> autres antidiabétiques	0,78 (0,69-0,87) P < 0,0001	0,87 (0,73-1,03) P = 0,112	0,86 (0,72-1,04) P = 0,113	0,53 (0,40-0,71) P < 0,0001	0,51 (0,45-0,58) P < 0,0001	0,70 (0,61-0,81) P < 0,0001
Persson et coll. 2017 (12) Registre «Nordic»	Dapagliflozine <i>versus</i> inhibiteur de la DPP-4	0,79 (0,67-0,94) P = 0,006	0,91 (0,72-1,16) P = 0,445	0,79 (0,61-1,03) P = 0,086	0,76 (0,53-1,08) P = 0,122	0,44 (0,33-0,60) P < 0,001	0,62 (0,50-0,77) P < 0,001
(*) Mortalité CV, infarctus non mortel, AVC non mortel. (**) 53 % canagliflozine (prioritairement US), 45 % dapagliflozine (prioritairement Europe), 5 % empagliflozine. (***) 94 % dapagliflozine, 5 % empagliflozine, 1 % canagliflozine. Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P quand disponibles). NS : non significatif. AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. ND : non disponible.							

année, avec des différences significatives pour le critère CV composite primaire, la mortalité de toutes causes et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (Tableau III) (12).

DISCUSSION

Il existe des différences importantes entre les conditions imposées dans les essais cliniques contrôlés et dans celles rencontrées en pratique dans la «vraie vie» (Tableau I). Cela concerne, notamment, la sélection des patients qui doivent répondre à des critères d'inclusion et d'exclusion stricts dans les essais cliniques alors qu'ils ne sont pas, *a priori*, sélectionnés dans la vraie vie. Dès lors, on peut légitimement se poser la question de savoir si les résultats rapportés dans les essais randomisés avec les inhibiteurs des SGLT2 peuvent être extrapolés dans la population générale avec un DT2. Un travail récent, basé sur l'analyse d'une cohorte de 182.525 patients DT2 américains, a conclu que seulement 26,2 % d'entre eux remplissaient les critères d'inclusion de l'étude EMPA-REG OUTCOME qui, rappelons-le, n'a recruté que des patients avec antécédents CV (17). Ceci a été confirmé dans un registre bien connu de Grande-Bretagne («Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre») où seulement 11 à 16 % des 1.642 patients (parmi une cohorte de 60.327 patients DT2) chez lesquels un inhibiteur des SGLT2 avait été prescrit remplissaient les critères d'inclusion d'EMPA-REG OUTCOME (18). Il est devenu très difficile, dans un essai clinique contrôlé, de tester des patients DT2 en prévention primaire. En effet, le meilleur contrôle de tous les facteurs de risque a entraîné une nette diminution des événements CV majeurs dans cette population. Dès lors, un tel essai, quasiment infaisable (impayable), devrait recruter un très grand nombre de patients suivis pendant une longue durée de façon à garantir un nombre suffisant d'événements pour tirer des conclusions avec un degré de certitude acceptable (notion de puissance statistique). Quoi qu'il en soit, au vu de ces deux enquêtes récentes, il apparaît que les résultats rapportés dans EMPA-REG OUTCOME (et sans doute aussi dans CANVAS) ne peuvent pas être automatiquement extrapolés à la population DT2 de la vraie vie en général puisque les caractéristiques des patients sont sensiblement différentes.

Dans le cas particulier des inhibiteurs des SGLT2, deux questions émergent. La première est de savoir si les résultats obtenus principale-

ment en prévention secondaire dans les essais cliniques peuvent être étendus à la prévention primaire. La seconde, les résultats positifs obtenus avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME et, dans une moindre mesure, avec la canagliflozine dans CANVAS peuvent-ils être étendus à la dapagliflozine, autrement dit peut-on parler d'un effet de classe ? A ces deux questions, les résultats de CVD-REAL plaident pour des réponses positives. En effet, les résultats sont remarquablement concordants avec ceux obtenus dans les essais cliniques alors que la plupart des patients étaient en prévention primaire et que l'immense majorité des patients recrutés en Europe, en particulier dans les pays nordiques, étaient traités par la dapagliflozine. Il s'agit, cependant, de données observationnelles qui ne parviennent pas à gommer l'influence de certains facteurs de confusion, source potentielle de biais (19). De plus, le suivi dans CVD-REAL était relativement court, moins d'une année, et des données à plus long terme seraient les bienvenues. Dès lors, il conviendra d'attendre les résultats de l'essai clinique contrôlé DECLARE-TIMI 58 (20), actuellement en cours avec la dapagliflozine et qui a recruté un nombre important de patients DT2 en prévention primaire (10.228 sur un total de 17.276, soit 59 %) avec un suivi de plusieurs années, avant de pouvoir conclure de façon plus formelle.

CONCLUSION

Les essais cliniques contrôlés et les études observationnelles basées sur des registres de vraie vie ont chacun des avantages et des inconvénients. Dès lors, les deux approches s'avèrent complémentaires. Les résultats de prévention CV rapportés avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME et avec la canagliflozine dans CANVAS, respectivement chez des patients DT2 exclusivement ou très majoritairement en prévention secondaire, ont été confirmés dans le registre observationnel CVD-REAL avec la canagliflozine et la dapagliflozine chez des patients DT2 pour la plupart en prévention primaire. La comparaison des deux sources d'information suggère donc que les résultats obtenus en prévention secondaire peuvent être étendus à la prévention primaire et que la protection observée correspond à un effet de classe partagé par les trois inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines).

DUALITÉS D'INTÉRÊT

Les auteurs ont participé comme investigateurs cliniciens aux études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS-R et participent à l'essai DECLARE toujours en cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liege*, 2000, **55**, 216-219.
2. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les secrets d'une méta-analyse. *Rev Med Liege*, 2003, **58**, 41-46.
3. Ernest P, Jandrain B, Scheen AJ.— Forces et faiblesses des essais cliniques : évolution en fonction de l'essor de la médecine personnalisée. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 232-236.
4. Maisonneuve H, Babany G.— Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés ? *Presse Med*, 2015, **44**, 586-589.
5. Vray M, Hamelin B, Jaillon P, et al.— Place relative des essais cliniques comparatifs et des suivis de cohorte dans l'évaluation pré- et post-AMM des médicaments. *Thérapie*, 2005, **60**, 339-344.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.— Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, **364**, 937-952.
7. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al.— The REDuction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*, 2006, **151**, 786 e1-10.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.— Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 2117-2128.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.— Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, **377**, 644-657.
10. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.— Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*, 2017, **136**, 249-259.
11. Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, et al.— Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic) : a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, **5**, 709-717.
12. Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME, et al.— Dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes patients (CVD-REAL Nordic) : a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*, 2017, Aug 3. doi: 10.1111/dom.13077. [Epub ahead of print].
13. Scheen AJ.— Comment j'explore ... Les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexions à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liege*, 2006, **61**, 260-266.
14. Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.
15. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, et al.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.
16. Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B.— Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines): d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse*, 2017, **13**, 1421-1426.
17. Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, et al.— Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials : an NCDR(R) research to practice project. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, **24**, 1637-1645.
18. McGovern A, Feher M, Munro N, et al.— Sodium-Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor: comparing trial data and real-world use. *Diabetes Ther*, 2017, **8**, 365-376.
19. Kaiser P, Arnold AM, Benkeser D, et al.— Comparing methods to address bias in observational data: statin use and cardiovascular events in a US cohort. *Int J Epidemiol*. 2017 Sep 8. doi: 10.1093/ije/dyx179. [Epub ahead of print].
20. Raz I, Bonaca MP, Mosenson O, et al.— DECLARE-TIMI 58: design and baseline characteristics. *Diabetes*, 2017, **66**, A333, Abstract 1245-P.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be