

FOCUS SUR L'EMPAGLIFLOZINE

SYNTHÈSE DES ANALYSES *POST HOC* DE L'ÉTUDE CARDIOVASCULAIRE EMPA-REG OUTCOME

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : L'étude EMPA-REG OUTCOME a étudié la sécurité cardiovasculaire de l'empagliflozine, un inhibiteur sélectif des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), en comparaison à un placebo, chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Elle a montré une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (-14 %), de la mortalité cardiovasculaire (-38 %), de la mortalité globale (-32 %), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35 %) et des événements rénaux (-39 %). Cet article fait le point, 4 ans après la publication originale, en rapportant les résultats des nombreuses analyses *post hoc* qui ont été réalisées depuis lors à propos de cette étude pivot.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 - Empagliflozine - Insuffisance cardiaque - Inhibiteur SGLT-2 - Mortalité - Risque cardiovasculaire*

FOCUS ON EMPAGLIFLOZIN : *POST HOC* ANALYSES OF THE CARDIOVASCULAR OUTCOME TRIAL EMPA-REG OUTCOME

SUMMARY : EMPA-REG OUTCOME trial studied the cardiovascular safety of empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitor, compared to placebo, in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. It showed a significant reduction of major cardiovascular events (-14 %), cardiovascular mortality (-38 %), all-cause death (-32 %), hospitalisations for heart failure (-35 %) and progression of renal disease (-39 %). This article proposes an update, almost 4 years after the original publication, of recent *post hoc* analyses of this landmark study.

KEYWORDS : *Cardiovascular risk - Empagliflozin - Heart failure - Mortality - SGLT-2 inhibitor - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

L'étude EMPA-REG OUTCOME (1) est considérée comme une étude pivot dans la prise en charge du patient avec un diabète de type 2 (DT2) à haut risque cardiovasculaire (CV). Elle a, en effet, été la première à démontrer que l'ajout d'un agent antihyperglycémiant, en l'occurrence un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), l'empagliflozine (Jardiance®), améliore significativement le pronostic vital par rapport à un placebo. Ainsi, une réduction des événements CV majeurs, de la mortalité CV et de la mortalité de toutes causes a été observée, chez des patients DT2 avec une maladie athéromateuse démontrée, déjà traités par des médicaments à visée protectrice (statines, antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs du système rénine-angiotensine, bêta-bloquants...). De plus, le traitement par empagliflozine a été associé à une nette diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC) et de l'aggravation de la maladie rénale (1). Ces résultats ont été confirmés, au moins en partie, par d'autres essais ayant testé un inhibiteur des SGLT2, suggérant un effet cardioprotecteur (et aussi néphroprotecteur) propre au mécanisme d'action de la classe (2, 3). Les résultats de

cette étude ont modifié les recommandations de prise en charge du patient DT2 à haut risque CV, que ce soit dans le milieu diabétologique (4, 5) ou dans le milieu cardiologique (6). En effet, ces nouvelles recommandations accordent une place privilégiée aux inhibiteurs des SGLT2, en particulier à l'empagliflozine, dans le traitement de ces patients avec maladie athéromateuse avérée, IC ou maladie rénale (si le débit de filtration glomérulaire – DFG – le permet : consulter la notice scientifique du produit concerné).

Les premiers résultats de l'essai EMPA-REG OUTCOME ont déjà été rapportés dans un article précédent de la revue (7), au moment de la publication originale dans le *New England Journal of Medicine* en 2015 (1). Le but de cet article est de présenter et discuter les résultats des nombreuses analyses secondaires qui ont été réalisées depuis lors.

ÉVÉNEMENTS CV MAJEURS

EMPA-REG OUTCOME est un essai international, prospectif, contrôlé *versus* placebo, étudiant les effets CV de l'empagliflozine (10 ou 25 mg/jour) chez des patients avec un DT2 et une maladie athéromateuse démontrée dont 65 % avaient déjà présenté un événement CV (1). L'étude a rencontré l'objectif primaire de non-infériorité par rapport au placebo, démontrant, ainsi, la sécurité CV de l'empagliflozine. De plus, elle a mis en évidence, après un suivi médian de 3,1 années, une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en ce

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

qui concerne le critère primaire CV, avec une réduction significative de 14 % ($p = 0,04$) d'un critère composite regroupant la mortalité CV, les infarctus du myocarde non mortels et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) non mortels (ce que les auteurs anglo-saxons appellent le MACE- 3 points) (1, 7). Il n'y a pas eu de réduction significative des infarctus du myocarde (- 3 %, $p=0,23$) ni des AVC (+ 18 %, $p=0,26$) (Tableau I). Cette tendance à davantage d'AVC dans le groupe empagliflozine n'était pas liée à l'inhibiteur des SGLT2 car la différence était due à un déséquilibre d'incidence survenant plus de 3 mois après l'arrêt du traitement (8).

MORTALITÉ CV ET GLOBALE

La réduction du MACE-3 points a donc été due, essentiellement, à la diminution de la mortalité CV (-38 %, $p < 0,001$) (Tableau I). La différence entre les deux courbes actuarielles des décès CV est apparue très tôt dans le déroulement de l'essai, dès les 3 premiers mois, ce qui plaide contre un effet anti-athéromateux qui, généralement, apparaît plus lentement (1, 9). Cet effet concerne tous les sous-groupes de patients étudiés, sans hétérogénéité démontrée. L'importance de la réduction de la mortalité CV a suscité certaines doutes (10). La Food and Drug Administration (FDA) a demandé une réévaluation des données. En effet, l'origine CV d'un décès (notamment en cas de mort subite survenant en dehors de l'hôpital) n'est pas toujours facile à authentifier. Un article a été spécifiquement consacré à cette question, avec différentes analyses de sensibilité qui, toutes, ont confirmé les résultats initiaux, quel que soit le critère de mortalité CV utilisé (11).

Si un questionnement peut éventuellement être évoqué quant à la mortalité CV, il n'en va pas de même en ce qui concerne la mortalité de toutes causes, le critère clinique le plus fort et absolument indiscutable. L'essai EMPA-REG OUTCOME a montré une réduction de 32 % ($p < 0,001$) chez les patients traités par empagliflozine par rapport aux patients sous placebo (1, 7) (Tableau I). Une nouvelle analyse récente de cette étude a montré qu'un traitement par empagliflozine chez les patients DT2 à haut risque CV conduit à une augmentation significative de l'espérance de vie par rapport à un traitement standard classiquement recommandé auquel est ajouté un placebo. L'amélioration de l'espérance de vie estimée entre les deux groupes diminue en fonction de l'âge, allant de 4,5 années à l'âge de 40 ans à 2 années à l'âge de 70 ans (12).

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Un effet important, observé pour la première fois avec un médicament antidiabétique, est une réduction significative (- 35 %, $p = 0,002$) des hospitalisations pour IC dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo (1, 7) (Tableau I). Cet effet protecteur a fait l'objet d'une analyse détaillée spécifique (13) et il s'est avéré être indépendant de la présence (10,1 % des patients) ou non de ce type de complication à l'entrée dans l'essai. Il faut mentionner que l'IC était renseignée par les investigateurs, mais sans évaluation imposée, par une échocardiographie ou une mesure du pro-BNP, par exemple. Les hospitalisations pour IC ou les décès CV sont survenus chez 5,7 % des patients sous empagliflozine et 8,5 % des patients sous placebo, correspondant à une réduction du risque relatif de 34 % (Tableau I). Ainsi, le nombre de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT) est calculé à 35 sur une période de 3 ans. Les hospitalisations pour IC ou les décès liés à cette complication sont également réduits de 39 % (HR : 0,61, IC 95 % : 0,47-0,79; $p < 0,001$) (13).

Les analyses initiales d'EMPA-REG OUTCOME concernaient la première hospitalisation pour IC. Un travail complémentaire récent s'est intéressé au taux de réhospitalisation ou de décès après une première hospitalisation pour IC. Il apparaît que le taux de réhospitalisation pour IC est réduit d'environ 50 % dans le groupe empagliflozine par rapport au groupe placebo, 45 jours, 60 jours ou 90 jours après la première hospitalisation. Il en est de même si l'on considère la mortalité CV ou la mortalité totale combinée au taux de réhospitalisation pour IC, avec une différence apparaissant, cette fois dès le 30^{ème} jour (14). Une autre analyse *post hoc* a montré la robustesse des données concernant l'insuffisance cardiaque (en dehors du critère spécifique d'hospitalisation pour IC utilisé initialement), avec une réduction significative de tous les items en relation avec cette complication (première apparition d'œdème, première introduction d'un diurétique de l'anse, première mention d'une IC par l'investigateur), que les patients aient ou n'aient pas une IC à l'inclusion (15).

Enfin, les patients sans IC à l'inclusion (environ 90 % de la population d'EMPA-REG OUTCOME) ont été classés, selon le «Health ABC HF Risk score», quant à leur risque de développer une IC dans les 5 années : faible à modéré (< 10 % : 67,2 % des patients), élevé (10-20 % : 24,2 % des patients) et très élevé (≥ 20 % : 5,1 % des patients) (16). La réduction des décès CV et des hospitalisations pour IC a été consistante dans les trois sous-groupes,

avec des HR de 0,71 (95 % CI : 0,52-0,96), 0,52 (0,36-0,75) et 0,55 (0,30-1,00), respectivement. Les effets sur la mortalité CV dans un sous-groupe avec un risque particulièrement élevé d'IC (soit avec le calcul du score, soit parce que les patients ont présenté un épisode d'IC durant l'essai) ont également été positifs (HR 0,67; IC 95 % 0,47-0,97); ce sous-groupe a englobé 37 % de tous les décès CV (16).

MALADIE RÉNALE

Outre les effets sur les événements CV, EMPA-REG OUTCOME avait planifié une étude préspecifiée visant à analyser les effets de l'empagliflozine sur les événements rénaux chez ces patients DT2 avec antécédents CV et un DFG égal ou supérieur à 30 ml/min/1,73 m² à l'inclusion (17). Le critère d'évaluation composite utilisé pour évaluer l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie, reprenait la progression vers la macroprotéinurie, le doublement de la créatininémie, le recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou le décès lié à la maladie rénale. Ce critère composite est survenu moins fréquemment (- 39 %) dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (Tableau I). Ces résultats ont fait l'objet d'une analyse plus détaillée, avec notamment

une décomposition des différents éléments du critère d'évaluation composite. Toutes ces analyses secondaires ont confirmé la supériorité de l'empagliflozine, en ce compris l'évaluation combinant le critère composite rénal sus-mentionné et les décès d'origine CV (Tableau I) (18).

Après une légère baisse dans les premières semaines du traitement par l'empagliflozine (phénomène connu pour tous les inhibiteurs des SGLT2), le DFG est resté relativement stable jusqu'à la fin de l'essai dans le groupe empagliflozine alors qu'il a diminué progressivement dans le groupe placebo. A la visite de clôture, un mois après la fin de l'essai, il existait une différence de 4,7 (IC 95 % 4,0-5,5) ml/min/1,73 m² en faveur des patients sous empagliflozine par rapport aux patients sous placebo (p < 0,001) (17). La pente de la variation du DFG (exprimée en ml/min/1,73 m² par semaine) dans le bras empagliflozine a été analysée dans 3 périodes successives de l'essai : de 0 à 4 semaines où il existe une pente négative (-0,77; IC 95 -0,83 à -0,71), de 4 semaines à la fin de l'essai où le DFG s'est stabilisé avec une pente légèrement positive (0,23; IC 95 % 0,05-0,40) et de la fin de l'essai à la visite terminale de suivi post-étude où le DFG augmente pour rejoindre sa valeur initiale (0,56; IC 95 % 0,49-0,62) (19). En comparaison, dans le groupe placebo, le DFG chute progressivement tout au long du suivi, ce qui

Tableau I. Principaux résultats dans l'étude EMPA-REG OUTCOME comparant l'empagliflozine (10 ou 25 mg) versus placebo.

CRITÈRE D'ÉVALUATION	HASARD RATIO	IC 95 %	VALEUR DE P
Critère CV composite primaire (*)	0,86	0,74-0,99	P = 0,04
Infarctus du myocarde (fatal ou non)	0,87	0,70-1,09	P = 0,23
AVC ischémique (fatal ou non)	1,18	0,89-1,56	P = 0,26
Mortalité CV	0,62	0,49-0,77	P < 0,001
Mortalité de toutes causes	0,68	0,57-0,82	P < 0,001
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,65	0,50-0,85	P = 0,002
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès CV	0,66	0,55-0,79	P < 0,001
Événements rénaux composites (**)	0,61	0,53-0,70	P < 0,001
Néphropathie (**) ou décès CV	0,61	0,55-0,69	P < 0,001

(*) Mortalité CV, infarctus non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel.

(**) Progression vers la macroalbuminurie, doublement de la créatininémie (avec débit de filtration glomérulaire ≤ 45 ml/min/1,73 m²), initiation d'une thérapie rénale de remplacement ou décès d'origine rénale.

AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

explique la différence finale en DFG entre les deux bras.

Une sous-analyse a été effectuée spécifiquement chez les patients avec une maladie rénale définie par un DFG <60 ml/min/1,73 m² et/ou un rapport albuminurie/créatininurie (UACR) > 300 mg/g à l'inclusion (2.250 parmi les 7.020 patients ayant participé à l'essai EMPA-REG OUTCOME) (20). Dans ce sous-groupe, l'empagliflozine, en comparaison au placebo, réduit les risques de décès CV de 29 % (HR : 0,71; IC 95 % : 0,52-0,98), de mortalité globale de 24 % (HR : 0,76; 0,59-0,99), d'hospitalisation pour IC de 39 % (HR : 0,61; 0,42-0,87), et d'hospitalisation de toutes causes de 19 % (HR : 0,81; 0,72-0,92). Les effets sur ces différents critères de jugement ont été consistants dans les différents sous-groupes séparés en fonction du DFG initial (<45 , 45 - <60 , 60 - <90 , ≥ 90 ml/min/1,73 m²) et de l'UACR (>300 , 30 - ≤ 300 , <30 mg/g) mesurés à l'inclusion (20).

SOUS-GROUPES PARTICULIERS DE PATIENTS

La publication originale n'avait pas mis en évidence d'hétérogénéité en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (MACE-3 points) et la mortalité CV dans différents sous-groupes séparés sur la base de caractéristiques démographiques, biologiques ou thérapeutiques (1). Depuis lors, plusieurs publications sont parues se focalisant, de façon plus approfondie, sur certains sous-groupes particuliers (outre les patients avec IC ou avec maladie rénale, déjà discutés dans cet article).

Une analyse a comparé le pronostic des 2.004 femmes avec celui des 5.016 hommes ayant participé à EMPA-REG OUTCOME et n'a pas montré de différences significatives entre les deux groupes quant à l'effet protecteur de l'empagliflozine vis-à-vis de la mortalité CV, des hospitalisations pour IC et du critère de progression de la maladie rénale (21).

Chez les 25 % des patients d'EMPA-REG OUTCOME qui avaient déjà bénéficié d'un pontage aorto-coronaire, l'empagliflozine a été associée à une protection CV et rénale comparable à celle observée dans le reste de la population, avec un HR de 0,52 (0,32-0,84) pour la mortalité CV, de 0,57 (0,39-0,83) pour la mortalité de toutes causes, de 0,50 (0,32-0,77) pour les hospitalisations pour IC et de 0,65 (0,50-0,84) pour la progression de la néphropathie (22).

Une analyse récente, centrée sur les patients avec une hypertrophie ventriculaire gauche

(HVG) à l'électrocardiogramme, a montré une tendance à une réduction encore plus importante de la mortalité CV, de la mortalité globale et des événements CV majeurs sous empagliflozine *versus* placebo dans ce sous-groupe, en comparaison avec le reste de la population sans HVG. La différence atteignait même la signification statistique pour le MACE-3 points ($p = 0,03$), mais devra être confirmée compte tenu du nombre très limité de patients avec HVG objectivée à l'électrocardiogramme (seulement 2,6 %) dans cette étude (23).

Enfin, une analyse intéressante s'est focalisée sur les 1.461 patients avec artériopathie périphérique (20,8 % de la population incluse dans EMPA-REG OUTCOME) (24). Dans ce sous-groupe, l'empagliflozine, comparée au placebo, a été associée à une protection cardio-rénale comparable à celle de l'ensemble de la population : décès CV (HR 0,57; 0,37-0,88), mortalité de toutes causes (HR 0,62; 0,44-0,88), MACE-3 points (0,84; 0,62-1,14), hospitalisation pour IC (0,56; 0,35-0,92), progression de la maladie rénale (HR 0,54; 0,41-0,71). Le résultat le plus intéressant pour les cliniciens est qu'il n'y a pas eu plus d'amputations des membres inférieurs sous empagliflozine (5,5 %) que sous placebo (6,3 %) dans ce groupe qui pourrait être considéré comme à plus haut risque (de fait, risque d'amputation 6 à 9 fois plus élevé que dans le groupe sans artériopathie périphérique), ce qui est rassurant (24).

EXTRAPOLATION À LA PRÉVENTION PRIMAIRE

Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME ont été obtenus dans une population DT2 avec maladie CV établie (dont 65 % avaient déjà présenté un événement). Dès lors, la question se pose de savoir si la protection observée pourrait également l'être chez des patients DT2 à moindre risque. En l'absence d'essai clinique spécifique, aucune réponse formelle ne peut être apportée. Cependant, dans une méta-analyse récente de 8 essais contrôlés impliquant 11.292 patients DT2 avec un risque léger à modéré ou à haut risque CV, l'empagliflozine a été associée à une réduction significative du critère d'évaluation composite CV, que ce soit celui à 3 composants (mortalité CV, infarctus non mortels et AVC non mortels) ou à 4 composants (*idem* plus hospitalisation pour angor instable) (25).

Dans une analyse *post hoc* d'EMPA-REG OUTCOME, les patients ont été classés en sous-groupes en fonction de l'existence d'un

événement coronarien ou cérébrovasculaire (65 % de la population étudiée) ou, pour les autres, de leur risque CV de base estimé par le score «TRS 2 degrees P» («10-point TIMI Risk Score for Secondary Prevention») et répartis en risque faible (12 % de la population), intermédiaire (40 %), élevé (30 %) et très élevé (18 %) (26). Dans le groupe placebo, l'incidence des événements CV majeurs augmente en fonction du risque CV de base (7,3 %, 9,4 %, 12,6 % et 20,6 %, respectivement). Sous traitement par empagliflozine, les réductions du risque de décès CV, de la mortalité de toutes causes, des événements CV majeurs et des hospitalisations pour IC ont été consistantes dans les différents sous-groupes, sans hétérogénéité démontrée. Ainsi, l'empagliflozine a montré un effet cardioprotecteur chez des patients DT2 avec un large spectre de maladie athéromateuse, présentant différents degrés de sévérité de la maladie (26).

ANALYSE MÉCANISTIQUE

Les mécanismes susceptibles de rendre compte de la réduction des événements CV majeurs et, en particulier, de la forte diminution de la mortalité CV et globale, ont suscité de nombreuses discussions et soulevé de multiples hypothèses (9). Au vu de la précocité des effets cardioprotecteurs observés et des effets majeurs sur les hospitalisations pour IC, une hypothèse diurétique a été mise en avant par certains, sans être vraiment validée cependant (27). L'empagliflozine, comme les autres inhibiteurs des SGLT2, s'accompagne d'une diurèse osmotique, qui réduit la surcharge volémique et interstitielle, sans occasionner de perturbations ioniques, en particulier en ce qui concerne la kaliémie. Il est quasi établi que les bénéfices ne peuvent pas s'expliquer par la modeste différence en hémoglobine glyquée (HbA_{1c}, du fait du protocole même, permettant l'ajustement des médicaments antidiabétiques dans les deux bras, visant finalement l'«équipoise» en termes de contrôle glycémique) (28) ou en pression artérielle systolique (chez des patients déjà bien contrôlés, avec une pression artérielle systolique inférieure à 140 mmHg, en moyenne) (29). Une analyse *post hoc* d'EMPA-REG OUTCOME a d'ailleurs montré que la protection CV observée avec l'empagliflozine (diminution de la mortalité CV et des hospitalisations pour IC) était indépendante du taux d'HbA_{1c} à l'inclusion et de la réduction du taux d'HbA_{1c} observée durant l'essai (30).

Dans ce contexte, l'analyse proposée par les auteurs d'EMPA-REG OUTCOME pour évaluer la contribution respective de différents facteurs

est intéressante (31). Grâce à une approche de modélisation et une analyse multivariée, il a pu être montré que les changements du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite (reflétant principalement les modifications du volume plasmatique) observés sous empagliflozine par rapport au placebo pouvaient rendre compte, pour environ 50 %, de la réduction de l'incidence des décès CV alors qu'aucun autre paramètre (glycémie, HbA_{1c}, acide urique, pression artérielle) n'atteint le seuil de 30 %. Ces résultats plaident pour un rôle majeur des changements de la masse volémique dans le meilleur pronostic observé sous empagliflozine chez ces patients DT2 à haut risque CV (31).

De nombreuses autres explications, hémodynamiques ou métaboliques, ont été proposées (32) dont, récemment, la contribution d'une action anti-inflammatoire des inhibiteurs des SGLT2 (33).

RÉTINOPATHIE

Alors que EMPA-REG OUTCOME est un essai planifié pour étudier essentiellement les effets CV de l'empagliflozine, des données ont néanmoins été recueillies concernant la rétinopathie (34). Une analyse *post hoc* a démontré une tendance à la réduction d'un critère composite rétinien combinant la nécessité de recourir à une photocoagulation par laser, la survenue d'une hémorragie vitréenne, le besoin d'un traitement par injection intra-vitréenne ou l'apparition d'une cécité en relation avec le diabète (HR 0,78; IC 95 % 0,54-1,12). Alors que les courbes actuarielles sont superposables dans les deux groupes jusqu'à 18 mois, elles divergent au-delà en faveur des patients traités par empagliflozine *versus* ceux ayant reçu le placebo. Ces résultats, concernant la complication phare de la microangiopathie, sont donc rassurants et plutôt encourageants, compte tenu d'un suivi relativement court, limité à 3-4 années.

STÉATOSE HÉPATIQUE

Une analyse des études réalisées avec l'empagliflozine, dont tout particulièrement EMPA-REG OUTCOME, a montré que le traitement par l'inhibiteur des SGLT2 entraîne une réduction significative des transaminases hépatiques (diminution plus marquée pour les TGP que pour les TGO), suggérant une réduction de la stéatose hépatique. Ces effets apparaissent indépendamment de la baisse du taux

d'HbA_{1c} et de la perte de poids et sont d'autant plus marqués que le taux de TGP est élevé à l'inclusion dans l'essai (35). D'autres études ont montré que les inhibiteurs des SGLT2 réduisent les paramètres biologiques et les mesures à partir d'examen d'imagerie médicale évocateurs d'une stéatose hépatique non alcoolique. Cette comorbidité est souvent présente chez le patient DT2 en excès de poids et fréquemment associée à un risque accru de complications CV et rénales (36).

CONCLUSION

Grâce aux résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine a été récompensée par le prestigieux Prix Galien International 2018. Les effets remarquables de l'empagliflozine, non seulement sur la mortalité CV et globale mais aussi sur les hospitalisations pour IC et les événements rénaux, rapportés dans EMPA-REG OUTCOME, ont contribué à faire modifier les recommandations de prise en charge du patient DT2 à haut risque CV. Le nouveau paradigme, proposé dans le document de consensus publié fin 2018 par un groupe d'experts américains et européens (4), a été présenté dans un article récent de la revue (5). Ce document accorde une place privilégiée, en ajout à la metformine, aux inhibiteurs des SGLT2 en général, et à l'empagliflozine en particulier, chez les patients DT2 avec maladie athéromateuse, IC et/ou maladie rénale (à condition que le DFG reste adéquat). Le traitement peut être instauré chez un patient présentant un DFG supérieur à 60 ml/min/1,73m² et maintenu tant qu'il reste au-dessus de 45 ml/min/1,73m².

Actuellement, l'indication officielle de l'empagliflozine est le traitement du diabète de type 2, en ajout aux mesures hygiéno-diététiques, chez le patient insuffisamment contrôlé, en monothérapie si la metformine est considérée comme inappropriée pour des problèmes de tolérance ou en combinaison avec tout type de traitement anti-hyperglycémiant. En décembre 2016, la FDA américaine a reconnu comme nouvelle indication la réduction du risque de décès cardiovasculaire chez les patients DT2 avec maladie CV établie. Quant à l'agence Européenne du Médicament (EMA), en mai 2018, elle a stipulé que le traitement du patient DT2 doit viser à la fois un meilleur contrôle glycémique et une réduction des événements CV, objectif rencontré avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME, avec mention spécifique de la réduction de la mortalité CV dans

la notice scientifique. La valeur thérapeutique de l'empagliflozine pour le traitement de l'IC, la pathologie rénale chronique ou encore la stéatose hépatique est en cours d'évaluation dans diverses études en développement.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Scheen AJ.— Etudes cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque : conclusions et impact des essais publiés en 2017-2018. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2019, **13**, S10-S24.
3. Zelner TA, Wiviott SD, Raz I, et al.— SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019, **393**, 31-39.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al.— Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 2018, **61**, 2461-2498.
5. Scheen AJ, Paquot N.— Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 629-633.
6. Cosentino F, Ceriello A, Baeres FMM, et al.— Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J*, 2018, Nov 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehy677. [Epub ahead of print].
7. 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.
8. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.— Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke*, 2017, **48**, 1218-1225.
9. Scheen AJ.— Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab*, 2016, **42**, 71-76.
10. Kaul S.— Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true ? *Circulation*, 2016, **134**, 94-96.
11. Fitchett D, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.— Cardiovascular mortality reduction with empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2018, **71**, 364-367.
12. Claggett B, Lachin JM, Hantel S, et al.— Long-term benefit of empagliflozin on life expectancy in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. *Circulation*, 2018, **138**, 1599-1601.

13. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.— Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 1526-1534.
14. Savarese G, Sattar N, Januzzi J, et al.— Empagliflozin is associated with a lower risk of post-acute heart failure rehospitalization and mortality. *Circulation*, 2019, **139**, 1458-1460.
15. Januzzi J, Ferreira JP, Bohm M, et al.— Empagliflozin reduces the risk of a broad spectrum of heart failure outcomes regardless of heart failure status at baseline. *Eur J Heart Fail*, 2019, **21**, 386-388.
16. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al.— Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*, 2018, **39**, 363-370.
17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.— Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 323-334.
18. 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.
19. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al.— Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *J Am Soc Nephrol*, 2018, **29**, 2755-2769.
20. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al.— Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*, 2018, **137**, 119-129.
21. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al.— Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME(R). *Diabetologia*, 2018, **61**, 1522-1527.
22. Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al.— Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia*, 2018, **61**, 1712-1723.
23. Verma S, Mazer CD, Bhatt DL, et al.— Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy: a subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*, 2019, **42**, e42-e44.
24. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al.— Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation*, 2018, **137**, 405-407.
25. Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al.— Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of data from randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Obes Metab*, 2016, **18**, 1034-1040.
26. Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al.— Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation*, 2019, **139**, 1384-1395.
27. Scheen AJ.— Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME : comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab*, 2016, **42**, 224-233.
28. Scheen AJ.— Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP ... aux dernières études. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2017, **11**, 2S15-12S26.
29. Scheen AJ.— Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes : focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, **121**, 204-214.
30. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al.— Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation*, 2018, **138**, 1904-1907.
31. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al.— How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality ? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*, 2018, **41**, 356-363.
32. Scheen AJ.— Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res*, 2018, **122**, 1439-1459.
33. Bonnet F, Scheen AJ.— Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: potential contribution for diabetic complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab*, 2018, **44**, 457-464.
34. Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, et al.— Retinopathy outcomes with empagliflozin versus placebo in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*, 2019, **42**, e53-e55.
35. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, et al.— Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Diabetologia*, 2018, **61**, 2155-2163.
36. Scheen AJ.— Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: a common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab*, 2019, Jan 29. pii: S1262-3636(19)30023-0. doi: 10.1016/j.diabet.2019.01.008. [Epub ahead of print].

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be