

PROTECTION CARDIOVASCULAIRE ET RÉNALE DU PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER(*)

A.J. SCHEEN (1), L. PIÉRARD (2), J.-M. KRZESINSKI (3), N. PAQUOT (4)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 (DT2), souvent associé à une hypertension artérielle, expose à un risque élevé de cardiopathie et d'insuffisance rénale. Deux essais cliniques ont démontré la supériorité *versus* un placebo de deux médicaments antidiabétiques chez des patients DT2 à haut risque cardiovasculaire : l'empagliflozine, un inhibiteur sélectif des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), dans l'étude EMPA-REG OUTCOME et le liraglutide, un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), dans l'étude LEADER. Ces deux médicaments ont entraîné une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs (respectivement, -14 et -13 %), de la mortalité cardiovasculaire (-38 et -22 %), de la mortalité globale (-32 et -15 %) et des événements rénaux (-39 et -22 %). Les mécanismes sous-jacents expliquant le meilleur pronostic restent discutés. Des études en cours devraient permettre de savoir s'il s'agit d'un effet propre à la molécule ou d'un effet attribuable à la classe pharmacologique.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 – Empagliflozine – Glucagon-like peptide-1 – Liraglutide – Inhibiteur SGLT2 – Risque cardiovasculaire

CARDIOVASCULAR AND RENAL PROTECTION OF PATIENTS
WITH TYPE 2 DIABETES :

FOCUS AFTER EMPA-REG OUTCOME AND LEADER

SUMMARY : Type 2 diabetes (T2D), often associated with arterial hypertension, represents a high risk of cardiovascular disease and nephropathy. Two clinical trials demonstrate the superiority *versus* a placebo of two antidiabetic drugs in patients with T2D and high cardiovascular risk : empagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose type 2 (SGLT2) cotransporters, in EMPA-REG OUTCOME and liraglutide, an agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, in LEADER. Both medications showed a significant reduction in major cardiovascular events (-14 and -13 %, respectively), cardiovascular mortality (-38 and -22%), all-cause mortality (-32 and -15 %) and renal events (-39 et -22 %). The underlying protective mechanisms remain controverted. Ongoing studies should allow to decide whether the benefits are specific to each molecule or may be attributed to a class effect.

KEYWORDS : Cardiovascular risk – Empagliflozin – Glucagon-like peptide-1 – Liraglutide – SGLT2 inhibitor – Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est souvent associé à d'autres facteurs de risque, dont une hypertension artérielle et un syndrome métabolique, ce qui augmente le risque de développer une maladie cardiovasculaire (CV) et une insuffisance rénale. Le traitement impose une approche globale ciblant, dans toute la mesure du possible, tous les facteurs de risque, en plus de l'hyperglycémie (1). A vrai dire, peu de médicaments antidiabétiques avaient réussi à démontrer une cardioprotection, y compris les nouvelles médications comme les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), connus communément sous le nom de gliptines (2).

La situation a radicalement changé depuis la publication des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME (3) puis de l'étude LEADER (4), comme discuté par ailleurs (5). Les premiers résultats d'EMPA-REG OUTCOME ont déjà été rapportés dans un article précédent de la revue (6). L'empagliflozine, un inhibiteur sélectif des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (7, 8), a réduit la mortalité CV et totale ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients DT2 à haut risque CV. Dans la même étude, un bénéfice vient d'être également rapporté en termes de néphroprotection (9). Par ailleurs, dans l'étude LEADER, le liraglutide, un analogue du GLP-1 (10), a également apporté la preuve d'une protection CV et rénale, s'accompagnant aussi d'une réduction de la mortalité, toujours chez des patients DT2 à haut risque (4). Le but de cet article est de présenter et discuter les résultats de ces deux grandes études à visée CV et rénale publiées au cours de la dernière année (3, 4, 9), résultats qui suscitent de nouveaux espoirs pour la prise en charge des patients DT2 (11).

(*) Article résumant le symposium d'ouverture de l'Enseignement post-universitaire de la Faculté de Médecine du 27 septembre 2016.

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

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service de Cardiologie, CHU Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, CHU Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Chargé de cours, Chef de Service Associé, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

ETUDE EMPA-REG OUTCOME

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 des antécédents CV (Tableau I) (3). Plusieurs facteurs de risque CV et rénal ont été améliorés dans le groupe empagliflozine, dont la glycémie, le poids corporel, la pression artérielle, le taux d'acide urique (Tableau II). Quant au profil lipidique, il a été globalement peu influencé avec une légère élévation du taux de cholestérol LDL compensée par une augmentation du taux de cholestérol HDL. L'essai a rencontré l'objectif primaire de non-infériorité par rapport au placebo, démontrant ainsi la sécurité CV de l'empagliflozine. De plus, il a mis en évidence, après un suivi médian de 3,1 années, une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en ce qui concerne le critère composite principal CV (voir définition dans le tableau I). De même, une réduction signifi-

cative de la mortalité CV et totale ainsi que des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée (Tableau III) (3). Ce dernier effet protecteur a fait l'objet d'une analyse détaillée spécifique (12) et il s'est avéré être indépendant de la présence ou non d'une insuffisance cardiaque à l'entrée dans l'essai. La réduction de mortalité CV apparaît précocement (< 6 mois) et concerne tous les sous-groupes de patients étudiés, sans hétérogénéité démontrée.

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 débit de filtration glomérulaire (DFG) égal ou supérieur à 30 ml/min/1,73 m² à l'inclusion (9). Le critère d'évaluation composite utilisé pour évaluer l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie comprenait 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. Il est survenu moins fréquemment dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (hasard ratio ou HR =

TABLEAU I. COMPARAISON DES PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PROTOCOLES D'ÉTUDE ET DES PATIENTS ENRÔLÉS DANS LES ESSAIS EMPA-REG OUTCOME ET LEADER

Caractéristiques	EMPA-REG OUTCOME (3)	LEADER (4)
Antidiabétique testé	Empagliflozine 10 ou 25 mg/jour	Liraglutide 1,2-1,8 mg/jour
Patients (n, actif/placebo)	4.687/2.333	4.668/4.672
Traitement anti-diabétique de base	Tout (sauf gliflozine)	Tout (sauf incrétine)
Taux initial moyen d'HbA _{1c} (%)	8,07 ± 0,85	8,7 ± 1,6
Age (années)	63,1 ± 8,6	64,2 ± 7,2
IMC moyen (kg/m ²)	30,6 ± 5,3	32,5 ± 6,3
Pression artérielle systolo-diastolique (mmHg)	135,3 ± 16,9 / 76,6 ± 9,7	135,9 ± 17,8 / 77,2 ± 10,3
DFG estimé (ml/min/1,73 m ²)	74,2 ± 21,6	ND
Population DT2	Antécédents CV	≥ 50 ans avec antécédents CV ou ≥ 60 ans avec au moins un FRCV
Critère d'évaluation primaire composite	Décès CV, IM, AVC ischémique	Décès CV, IM, AVC ischémique
Durée de suivi (médiane, années)	3,1	3,8
AVC : accident vasculaire cérébral. CV: cardiovasculaire. DT2 : diabétique de type 2. FRCV : facteur de risque cardiovasculaire. HbA _{1c} : hémoglobine glyquée. IM : infarctus du myocarde. IMC : indice de masse corporelle. DFG : débit de filtration glomérulaire.		

TABLEAU II. EFFETS DE L'EMPAGLIFLOZINE DANS EMPA-REG OUTCOME ET DU LIRAGLUTIDE DANS LEADER SUR QUELQUES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE.

Facteur de risque	Empagliflozine (*)	Liraglutide (**)
HbA _{1c} (%)	-0,40	-0,40 (-0,45 à -0,34)
Poids corporel (kg)	-1,9	-2,3 (-2,5 à -2,0)
Pression artérielle systolique (mmHg)	-3,8	-1,2 (-1,9 à -0,5)
Pression artérielle diastolique (mmHg)	-1,0	-0,6 (-0,2 à -1,0)
Fréquence cardiaque (/min)	-0,5	+ 3,0 (+2,5 à +3,4)
Uricémie (mg/dl)	-0,30	ND
HbA _{1c} : hémoglobine glyquée. (*) Moyennes dérivées des figures fournies dans le matériel supplémentaire accompagnant l'article original (valeurs approximatives) (3) (**) Différences moyennes précisées après un suivi de 36 mois (avec intervalles de confiance à 95%) (4).		

TABLEAU III. COMPARAISON DES PRINCIPAUX RÉSULTATS
DANS LES ÉTUDES EMPA-REG OUTCOME ET LEADER

Essais cliniques	Critère CV composite primaire (*)	Infarctus du myocarde (fatal ou non)	AVC ischémique (fatal ou non)	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Événements rénaux composites (**)
EMPA-REG OUTCOME (3) (9)	0,86 (0,74–0,99) P<0,001	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	0,61 (0,53–0,70) P<0,001
LEADER (4)	0,87 (0,78–0,97) P=0,01	0,86 (0,73–1,00) P=0,046	0,86 (0,71–1,06) P=0,16	0,78 (0,66–0,93) P=0,007	0,85 (0,74–0,97) P=0,02	0,87 (0,73–1,05) P=0,14	0,78 (0,67–0,92) P=0,003

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P)
(*) Voir définition dans tableau I. (**) Voir définition dans le texte.
AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire

TABLEAU IV. EFFETS DE L'EMPAGLIFLOZINE SUR LES PARAMÈTRES RÉNAUX DANS EMPA-REG OUTCOME.

Paramètres	Hazard ratio (IC 95 %)	Valeur de P
Apparition ou aggravation d'une néphropathie ou décès CV	0,61 (0,55–0,69)	<0,001
Apparition ou aggravation d'une néphropathie	0,61 (0,53–0,70)	<0,001
Progression vers la macroalbuminurie	0,62 (0,54–0,72)	<0,001
Doublement de la créatininémie avec un DFG ≤ 45 ml/min/1,73 m ²	0,56 (0,39–0,79)	<0,001
Instauration d'une thérapie de remplacement rénal	0,45 (0,21–0,97)	0,04
Doublement de la créatininémie avec un DFG ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , initiation d'une thérapie de remplacement rénal ou décès de cause rénale	0,54 (0,40–0,75)	<0,001
Apparition d'une albuminurie chez les patients indemnes à l'inclusion	0,95 (0,87–1,04)	0,25

CV : cardiovasculaire. DFG : débit de filtration glomérulaire.
IC : intervalle de confiance.

0,61; IC 95 % 0,53-0,70; P < 0,001) (Tableau III). Ces résultats ont fait l'objet d'une analyse plus détaillée, avec notamment une décomposition des différents éléments du critère d'évaluation primaire (Tableau IV). Toutes ces analyses secondaires ont confirmé la supériorité de l'empagliflozine, sauf pour ce qui

concerne l'apparition d'une albuminurie chez des patients normoalbuminuriques à l'inclusion (Tableau IV).

Comme attendu, le DFG a légèrement baissé à l'instauration de l'empagliflozine. Par contre, de la 4^{ème} semaine à la fin de l'étude, le DFG est resté relativement stable sous empagliflozine (faible baisse annuelle de 0,19 ± 0,11 ml/min/1,73 m²) alors qu'il a diminué progressivement dans le groupe placebo (baisse annuelle de 1,67 ± 0,13 ml/min/1,73 m²; p < 0,001). A la visite de clôture un mois après la fin de l'essai, il existait une différence de 4,7 (IC 95 % 4,0 à 5,5) ml/min/1,73 m² en faveur des deux groupes empagliflozine 10 et 25 mg par rapport au groupe placebo (p < 0,001).

ÉTUDE LEADER

L'étude LEADER a recruté des patients non seulement en prévention secondaire (âge ≥ 50 ans avec un antécédent CV), mais aussi en prévention primaire (âge ≥ 60 ans avec au moins un facteur de risque CV) (Tableau I) (4). Les patients DT2 ont été traités en double aveugle, soit par le liraglutide (1,2-1,8 mg/ jour), soit par un placebo. Le profil de risque des patients s'est davantage amélioré sous liraglutide que sous placebo (Tableau II). Après un suivi médian de 3,8 années, le critère d'évaluation principal, à savoir la survenue d'un décès de cause CV, d'un infarctus non mortel ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel, a été atteint plus fréquemment dans le groupe placebo (14,9 %) que dans le groupe liraglutide (13,0 %). Les décès d'origine CV (-22 %) et de toutes causes (-15 %) ont été moins fré-

quemment observés sous liraglutide que sous placebo (Tableau III). Par contre, les incidences d'infarctus du myocarde non mortels, d'AVC non mortels et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque n'ont pas été significativement diminuées par le liraglutide. La différence de mortalité CV n'apparaît qu'au-delà de la première année, mais a tendance à devenir de plus en plus importante avec la durée de l'essai (4).

L'étude LEADER a également rapporté des résultats concernant les complications microvasculaires. L'incidence d'un critère composite combinant des événements rénaux et rétinien a été significativement réduite dans le groupe liraglutide par rapport au groupe placebo (HR = 0,84; IC 95 % 0,73-0,97; P = 0,02). Cette différence était essentiellement due à une diminution des événements rénaux (progression vers la macroprotéinurie, doublement de la créatininémie avec DFG \leq 45 ml/min/1,73 m², recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale : HR = 0,78; IC 95 % 0,67-0,92; P = 0,003) (Tableau III) (4). Il n'y a pas de données plus détaillées disponibles à ce jour concernant les événements rénaux ni l'évolution du DFG sous liraglutide *versus* placebo.

DISCUSSION

Les inhibiteurs des SGLT2 exercent des effets pléiotropes. En plus de la réduction de l'hyperglycémie, ils favorisent une certaine perte de poids, abaissent la pression artérielle et diminuent les taux sériques d'acide urique (8, 13). Par ailleurs, ils exercent d'autres effets favorables sur divers marqueurs de risque CV, ce qui laissait augurer d'une possible réduction des événements CV (14). Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME ont dépassé tous les espoirs, comme déjà discuté précédemment (6), à tel point que certains n'ont pas hésité à les mettre en doute dans une analyse critique (15). La réduction de la mortalité CV est particulièrement impressionnante, d'autant plus que la protection apparaît assez rapidement, dès les premiers mois de traitement (3). Cet effet 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 avec l'empagliflozine par rapport au placebo (16). Dès lors, un effet hémodynamique a été proposé, essentiellement lié à l'effet diurétique, pour expliquer la réduction de la mortalité (16-20). L'effet diurétique

est conforté par l'augmentation de l'hématocrite, témoin d'une réduction du volume plasmatique, et par la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque observées dans les groupes empagliflozine. Il ne s'agit cependant là que d'une hypothèse qui mérite plus ample confirmation (21). Des hypothèses métaboliques alternatives, centrées sur des modifications d'utilisation de substrats énergétiques par le myocarde, ont été avancées tout récemment (22, 23).

Les résultats récemment publiés d'EMPA-REG OUTCOME ont montré une réduction des événements CV chez les patients avec une insuffisance rénale modérée et des événements rénaux avec l'empagliflozine par rapport au placebo (9). Ces résultats sont d'autant plus intéressants que les inhibiteurs des SGLT2 devraient être moins efficaces comme agents anti-hyperglycémiques en présence d'une insuffisance rénale, en raison de leur mécanisme d'action spécifique (8). Par ailleurs, les premières études avaient suscité certaines réserves suite à la diminution du DFG en début de traitement (13). Cet effet a été vérifié pendant les 4 premières semaines du traitement par empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME (9). De ce point de vue, l'empagliflozine se comporte de façon assez comparable à ce qui est observé avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui, eux aussi, entraînent une baisse transitoire et réversible du DFG, suite à un effet hémodynamique intrarénal, mais exercent, *in fine*, une néphroprotection, en particulier en cas de néphropathie diabétique. Il en est donc de même avec l'empagliflozine, avec un ralentissement de la détérioration de la fonction rénale dans le décours de l'étude et une moindre survenue d'événements rénaux importants d'un point de vue clinique (Tableau IV) (9). Dans EMPA-REG OUTCOME, la progression vers la macroprotéinurie a été significativement réduite par l'empagliflozine alors que l'apparition d'une microalbuminurie n'a pas été différente entre les deux groupes (Tableau IV). Cependant, en groupant les résultats de cinq études *versus* placebo, il a été montré une réduction significative (P < 0,001) de la microalbuminurie (-32 %) et de la macroalbuminurie (-41 %) avec l'empagliflozine. De façon intrigante, cette diminution semble être largement indépendante des effets métaboliques et hémodynamiques attribués à ce médicament (baisse du taux d'HbA_{1c}, perte pondérale, diminution de la pression artérielle), ce qui suggère la possibilité d'un effet direct

rénal de l'inhibiteur des SGLT2 (24). En accord avec des observations faites dans des modèles animaux, les résultats disponibles suggèrent que la natriurèse accrue dans le tubule proximal active un rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, ce qui conduit à une vasoconstriction de l'artériole afférente (24). Les inhibiteurs SGLT2 auraient donc une action complémentaire des IEC qui, rappelons-le, exercent préférentiellement une action vasodilatatrice au niveau de l'artériole efférente. Chez les patients avec une réduction du DFG (< 60 ml/min/1,73 m²), la glucosurie et la perte de poids sont atténuées, mais les effets de diminution de la pression artérielle, de réduction de l'albuminurie et de ralentissement de la perte annuelle du DFG paraissent préservés et seraient peut-être même amplifiés en cas d'insuffisance rénale chronique (24).

Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME ont été obtenus dans une population DT2 à haut risque CV et la question se pose donc 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).

La sécurité CV des agonistes des récepteurs du GLP-1 avait déjà été démontrée dans des méta-analyses des essais cliniques de phases II-III, avec même la mise en évidence d'une certaine protection CV (26). ELIXA a confirmé la sécurité CV du lixisénatide, mais n'a pas montré de supériorité de cet agoniste des récepteurs du GLP-1 par rapport à un placebo chez des patients DT2 ayant présenté un syndrome coronarien aigu dans les 6 mois précédents (27). De ce point de vue, les résultats de LEADER sont nettement plus favorables que ceux d'ELIXA avec le lixisénatide (27). En l'absence de comparaison directe, il est difficile de décider si la différence s'explique par la molécule, par le protocole d'étude ou par la population recrutée. Les patients inclus dans LEADER avaient certes un haut risque CV, mais moindre que celui de la population d'ELIXA, et le suivi a été plus long dans LEADER que dans ELIXA. Néanmoins, le liraglutide en une injection par

jour, en particulier à la dose de 1,8 mg une fois par jour, est connu pour exercer un effet plus marqué, sur la glycémie à jeun et sur le taux d'HbA_{1c}, que le lixisénatide à la dose de 20 µg une fois par jour (28).

Par comparaison aux résultats d'EMPA-REG OUTCOME, la réduction de mortalité CV est moins marquée dans LEADER et elle n'apparaît qu'au-delà de la première année. Cependant, la protection procurée par le liraglutide semble s'accroître progressivement avec le temps (4). Ces différences d'évolution suggèrent des mécanismes de protection différents entre l'empagliflozine et le liraglutide. Si c'est le cas, il devrait être possible d'envisager une combinaison des deux approches pharmacologiques pour potentialiser l'effet protecteur CV, mais cette stratégie n'a pas encore été validée; de plus, elle est grevée d'un surcoût évident et n'est pas remboursée actuellement.

CONCLUSION

Les effets remarquables de l'empagliflozine et du liraglutide, non seulement sur la mortalité CV et globale mais aussi sur les événements rénaux, rapportés dans EMPA-REG OUTCOME et dans LEADER, devraient, à l'avenir, modifier la stratégie de prise en charge des patients DT2 à haut risque CV. Il n'est pas démontré actuellement que les résultats favorables obtenus dans ces deux grandes études puissent être étendus aux patients DT2 ne présentant pas un haut risque CV. L'empagliflozine paraît avoir un impact particulièrement favorable sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ce qui va susciter le démarrage d'études spécifiques chez les patients, diabétiques ou non, avec insuffisance cardiaque. Le praticien devra choisir le meilleur traitement en fonction du profil de risque de son patient. Quoi qu'il en soit, aussi bien EMPA-REG OUTCOME que LEADER ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques et de grands espoirs pour les patients DT2, en particulier à haut risque CV.

REMERCIEMENTS

A.J. Scheen remercie les Docteurs Ph. Ernest et B. Jandrain de l'Unité de Pharmacologie clinique, les membres du personnel paramédical et les patients diabétiques qui ont participé aux études EMPA-REG OUTCOME et LEADER au CHU de Liège.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liege*, 2005, **60**, 566-571.
2. Scheen AJ, Charbonnel B.— Effects of glucose-lowering agents on vascular outcomes in type 2 diabetes: A critical reappraisal. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, 176-185
3. 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.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.— Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 311-322.
5. Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain BJ, et al.— Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2 : d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse*, 2016, **12**, 1370-1375.
6. 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.
7. Scheen AJ.— Empagliflozine (Jardiance®) : nouvel inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 comme traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 472-479.
8. 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.
9. 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.
10. Scheen AJ, Van Gaal LF.— Liraglutide (Victoza®): analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2010, **65**, 464-470.
11. Ingelfinger JR, Rosen CJ.— Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes--Is there hope ? *N Engl J Med*, 2016, **375**, 380-382.
12. 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.
13. Scheen AJ.— SGLT2 inhibition : efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Exp Opin Drug Safety*, 2015, **14**, 1879-1904.
14. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al.— SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, **12**, 90-100.
15. Kaul S.— Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true? *Circulation*, 2016, **134**, 94-96.
16. Scheen AJ.— Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab*, 2016, **42**, 71-76.
17. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al.— SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*, 2016, **59**, 1333-1339.
18. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al.— SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 717-725.
19. Marx N, McGuire DK.— Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*, 2016, May 5. pii: ehw110. [Epub ahead of print].
20. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al.— Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes: cardiovascular and kidney effects. Potential mechanisms and clinical applications. *Circulation*, 2016, Jul 28. pii: CIRCULATIONAHA.116.021887. [Epub ahead of print].
21. Scheen AJ.— Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME : comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab*, 2016, **42**, Jun 9. pii: S1262-3636(16)30409-8. doi: 10.1016/j.diabet.2016.05.006. [Epub ahead of print].
22. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR.— Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 1115-1122.
23. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E.— CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial : a «thrifty substrate» hypothesis. *Diabetes Care*, 2016, **39**, 1108-1114.
24. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al.— The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2016, **59**, 1860-1870
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, Jul 4. doi: 10.1111/dom.12734. [Epub ahead of print].
26. Scheen AJ.— Cardiovascular safety of albiglutide and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, **3**, 667-669.
27. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.— Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 2247-2257.
28. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, et al.— Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*, 2016, Jun 16. pii: dc152479. [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 Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be