



Le traitement du diabète de type 2 à l'ère des études de sécurité CV

Rémi Rabasa-Lhoret M.D, Ph.D. Endocrinologue

Professeur titulaire département de nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Directeur PROMD (Plateforme de Recherche en Obésité Métabolisme et Diabète) et clinique de diabète, IRCM

Chaire de recherche sur le diabète J-A De Sève, IRCM

Service d'endocrinologie du CHUM

Déclaration de conflit d'intérêts potentiels



1. Support salarial : FRQ-S (chercheur-boursier senior; 2011-2015)
2. Fonds de recherche : Association Canadienne du diabète, **Astra-Zeneca**, CQDM, E Lilly, Fibrose Kystique Canada, JDRF, IRSC, **Merck**, NIH, **Novo-Nordisk**, Société Francophone du Diabète, **Sanofi-Aventis**.
3. Consultant / comités consultatifs: Abbott, Amgen, **Astra-Zeneca**, **Boehringer**, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, **Merck**, Neomed, **Novo-Nordisk**, Roche, **Sanofi-Aventis**, Takeda.
4. Honoraire pour conférences : Abbott, **Astra-Zeneca**, **Boehringer**, E Lilly, Janssen, Medtronic, **Merck**, **Novo-Nordisk**, **Sanofi-Aventis**.
5. Don et prêt de matériel : Animas, Medtronic, Roche
6. Subvention sans restriction pour activités clinique & d'éducation : Eli Lilly Lifescan, Medtronic, **Merck**, **Novo Nordisk**, **Sanofi**
7. Brevets: bio marqueurs du risque de diabète de type 2
8. Déclarations d'invention : Pancréas artificiel et durée de vie des cathéters

Cette liste comporte toutes les sources de support académiques (fonds compétitifs) et subventions de l'industrie

*Un ou des produits des compagnies en **rouge** sont mentionnés dans cette présentation*



§ Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2

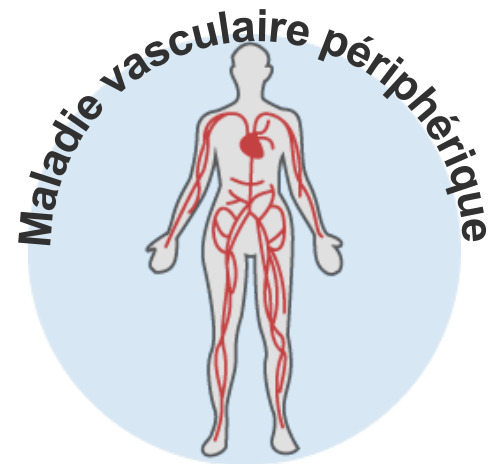
- Mécanisme d'action
- Principaux effets thérapeutiques
- Effets secondaires.

§ Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes

- LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.

§ Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.

LE DIABÈTE ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES



é du
risque
2 à 4
fois

- L'affection la plus **couramment** signalée chez les Canadiens atteints de diabète
- La cause de **décès** la plus fréquente chez les personnes atteintes de diabète de type 2
- Le principal facteur d'augmentation des **coûts** de soins de santé pour les personnes atteintes de diabète
- Certaines études suggèrent que la présence de diabète sans MCV connue est associé à un risque d'événement CV identique à celui d'un patient non-diabétique **en prévention 2nd**
- En cas de diabète on observe généralement un **moins bon pronostic** après un événement CV

Contrôle de la glycémie et maladies cardiovasculaires

Épidémiologie et résumé des « anciennes » études

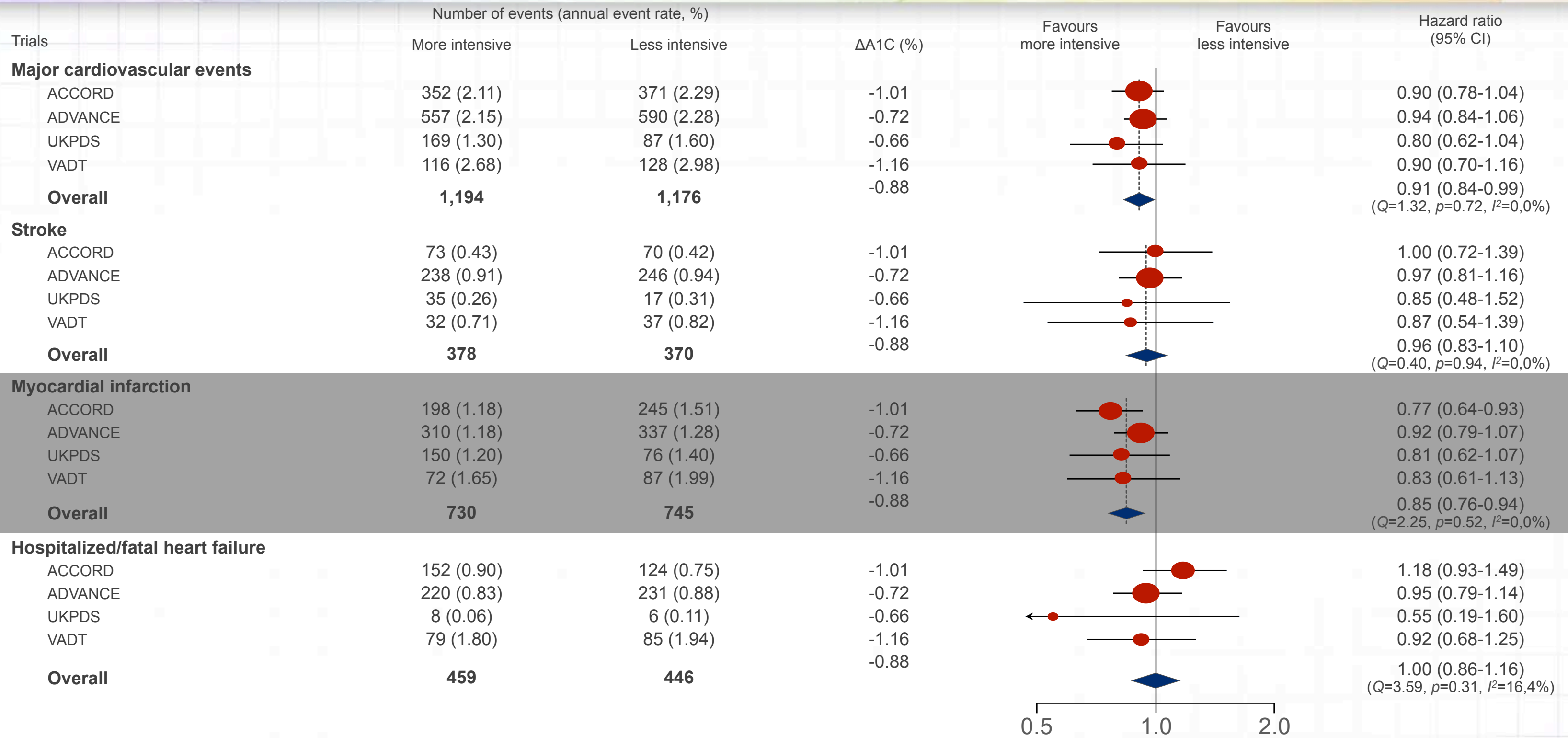


§ Le contrôle intensif de la glycémie

- Réduis de façon très significative le risque de **complications micro-vasculaires** (neuropathie, néphropathie et rétinopathie) à court et long-terme
- A un effet discuté sur le **risque cardiovasculaire** à court terme et contribue à une réduction modeste (10-15%) mais significative du risque pour les études à long terme (>10 ans) seulement (+ net pour IM que pour la mortalité)
- Peut majorer le risque **d'hypoglycémie** (sulfonyluréé & insuline) et de prise de **poids** (Glitazones, sulfonyluréé & insuline)

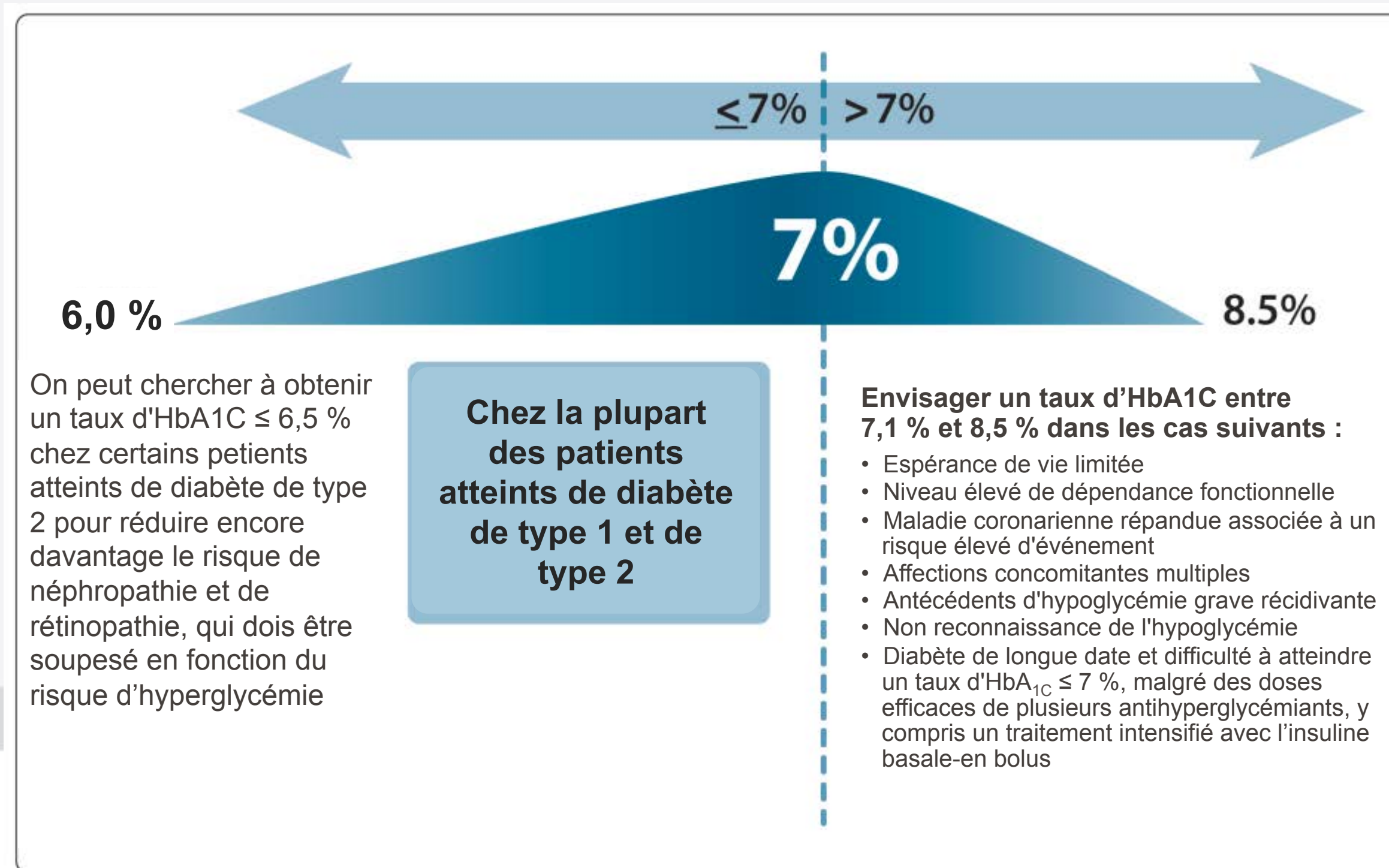
§ Des **doutes** ont émergé sur la **sécurité CV** de certains agents anti-diabétiques (Glitazones, certains sulfonylurés)

Intensive glucose lowering provides modest, but significant, macrovascular benefits



§* Myocardial infarction, stroke, new or worsening congestive heart failure, amputation for ischemic gangrene, or cardiovascular-related death / ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamicon MR Controlled Evaluation; UKPDS, UK Prospective / Diabetes Study; VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial / Turnbull FM et al. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98; Hayward RA, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:2197-206.

Recommandations de l'ACD : Personnaliser les cibles d'HbA_{1c}



2013

Association
Canadienne
du Diabète



- § Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2
 - Mécanisme d'action
 - Principaux effets thérapeutiques
 - Effets secondaires.

- § Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes
 - LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.

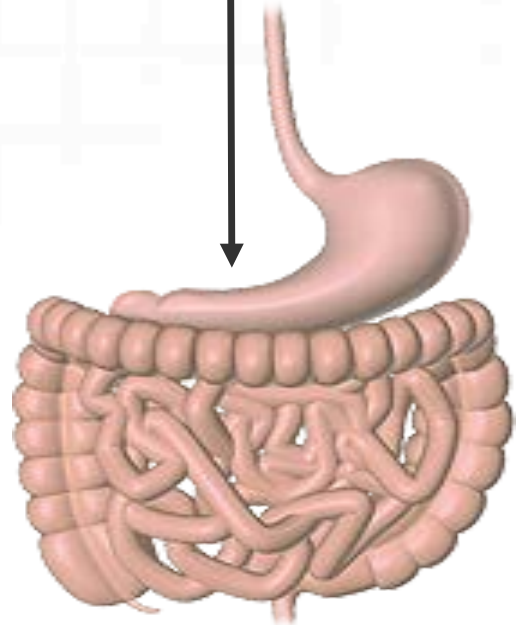
- § Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.

Médications antihyperglycémiantes



Inhibiteurs de l'alpha glucosidase

Retardent l'absorption du glucose venant de l'amidon et du sucrose



Intestins

Biguanides

Diminuent la gluconéogenèse hépatique



Foie



Tissus adipeux



Muscles

Thiazolidinediones

Réduisent la résistance à l'insuline

Sécrétagogues de l'insuline

Les sulfonylurées et méglitinides stimulent la sécrétion d'insuline



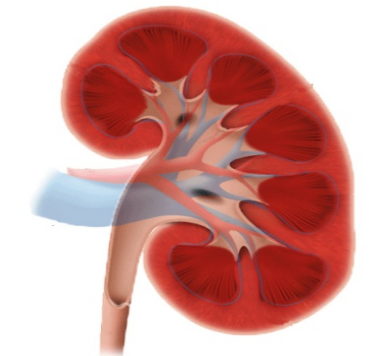
Pancréas

Inhibiteurs du DPP-4 et agoniste du GLP-1

Stimulent la sécrétion d'insuline, inhibent la sécrétion de glucagon

Inhibiteurs du SGLT2

Diminuent la réabsorption du glucose par les reins: glycosurie



Reins



§ Metformine

- Peut être bénéfique en ce qui concerne les résultats CV chez les patients atteints de diabète (UKDS), mais des données plus récentes sont équivoques.

§ SU : des différences entre les SU sont possibles.

- Des différences entre les SU sur le plan de l'innocuité ou des effets CV néfastes sont possibles selon les méta-analyses. Les essais randomisés sont par contre rassurants (ADVANCE, UKPDS)
- Bien que les SU soient utilisées depuis les années 1950, il n'existe aucune preuve définitive d'un effet bénéfique ou néfaste sur les résultats CV.

§ Insuline

- Sans effet sur le risque CV (ORIGIN)

§ TZD

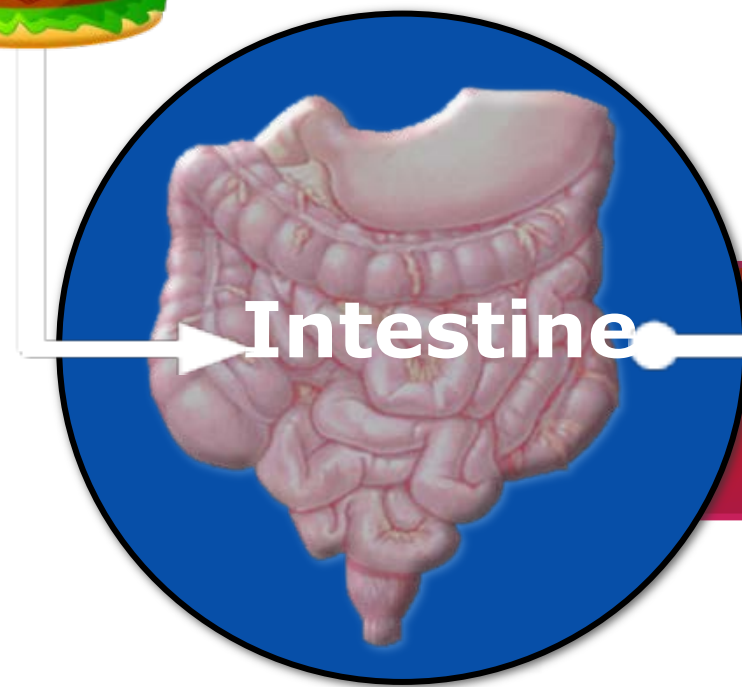
- Il n'existe aucune preuve définitive d'un effet bénéfique ou néfaste sur les paramètres CV.
- Une différence entre les TZD est possible.
- Toutefois, les autres effets indésirables associés doivent être pris en considération (poids et os).

§ Besoin d'études spécifiques pour évaluer le risque

Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1): A hormone released during meals



Ingestion
of Food



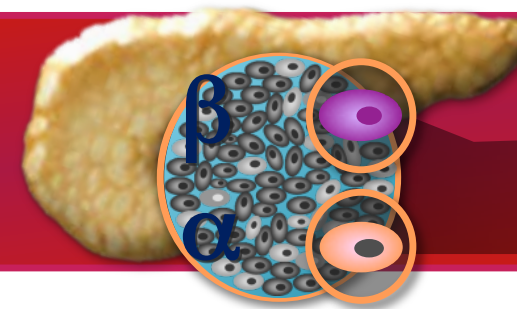
Intestine

GLP-1

Blood

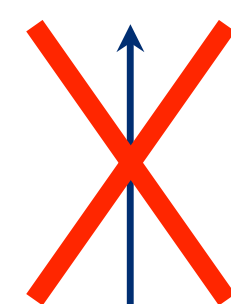


↑ Insulin



↓ Glucagon

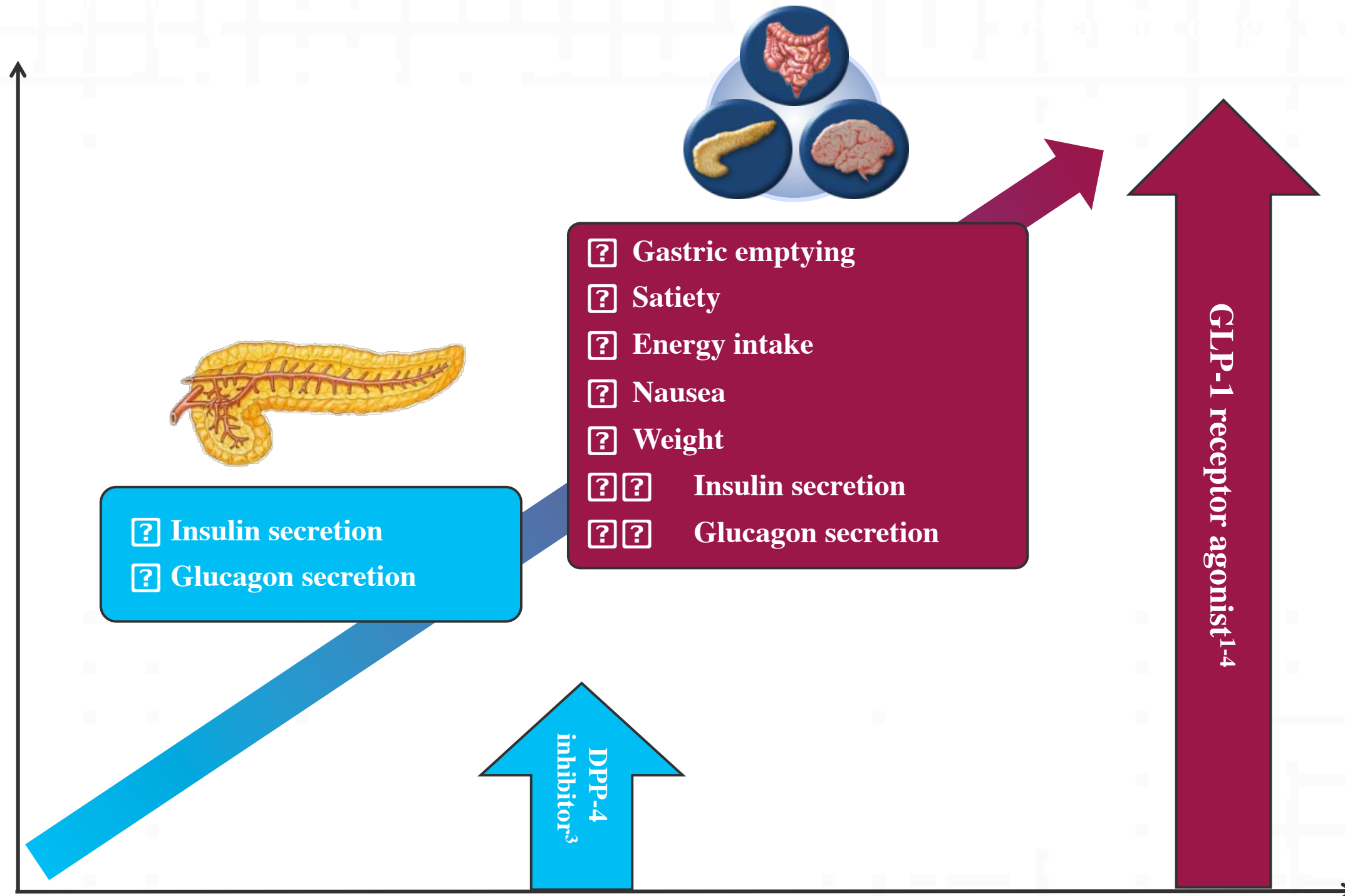
DPP-4



GLP-1 receptor agonist

Pharmacologic levels of GLP-1

Additional effects are observed at pharmacologic levels of GLP-1



Inhibiteurs de la DPP-4

Alogliptine (Nesina[®]), Linagliptine (Trajenta[®]), Saxagliptine (Onglyza[®]), Sitagliptine (Januvia[®])



Avantages

A1C

Réduction de $\approx 0,7\%$

H

Risque négligeable en monothérapie

KG

Aucun effet sur le poids



Études CV neutres

- EXAMINE (alogliptine)
- SAVOR-TIMI (saxagliptine)
- TECOS (sitagliptine)
- Innocuité à long terme

Ce dont il faut tenir compte

§ Contre-indiqué/ne doit pas être utilisé en cas :

- Diabète de type 1
- Acidocétose diabétique
- Coma/précoma diabétique (saxagliptine)

§ Mises en garde sur :

- Pancréatite
- Insuffisance hépatique grave



Insuffisance cardiaque congestive

- EXAMINE (alogliptine) : tendance vers un risque accru
 - Inclus dans la monographie de la FDA, mais non dans celle de Santé Canada
- SAVOR-TIMI (saxagliptine) : risque accru observé
- TECOS (sitagliptine) : aucun risque accru
- CAROLINA (linagliptine) : étude en cours



Rx Pratique :

Oral, très bonne tolérance, pas de risque d'hypoglycémie

Agonistes des récepteurs GLP-1

Albiglutide (Eperzan®)*, Dulaglutide (Trulicity®), Exénatide/Exénatide ER (Byetta/Bydureon®), ICTA 650†, Liraglutide (Victoza®), Lixisénatide†, Sémaglutide†



Avantages

A1C

Réduction de > 1,0 %

H

Risque négligeable en monothérapie

KG

Perte de poids significative



Études CV neutres

- ELIXA (lixisénatide)
- FREEDOM-CVO (ICTA 650; exénatide à libération continue)



Études CV positives

- LEADER (liraglutide)
- SUSTAIN6 (sémaglutide)

Ce dont il faut tenir compte

- § Contre-indiqué/ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :
- syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)
 - antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde (CMT)
 - (IRT/insuffisance rénale grave : exénatide)
 - diabète de type 1

- § Mises en garde sur :
- Pancréatite
 - Effets secondaires GI

- § Calculs biliaires aigus?



Études CV en cours

- HARMONY OUTCOMES (albiglutide)
- EXSCEL (exénatide LAR)
- REWIND (dulaglutide)



Rx Pratique :

Injectable, nausées , pas de risque d'hypoglycémie, perte de poids, formulaire RAMQ

*Non vendu au Canada. †Non approuvé au Canada.

Autres effets secondaires : inhibiteurs de la DPP-4 & analogues du GLP-1



§ Pas de signal pour

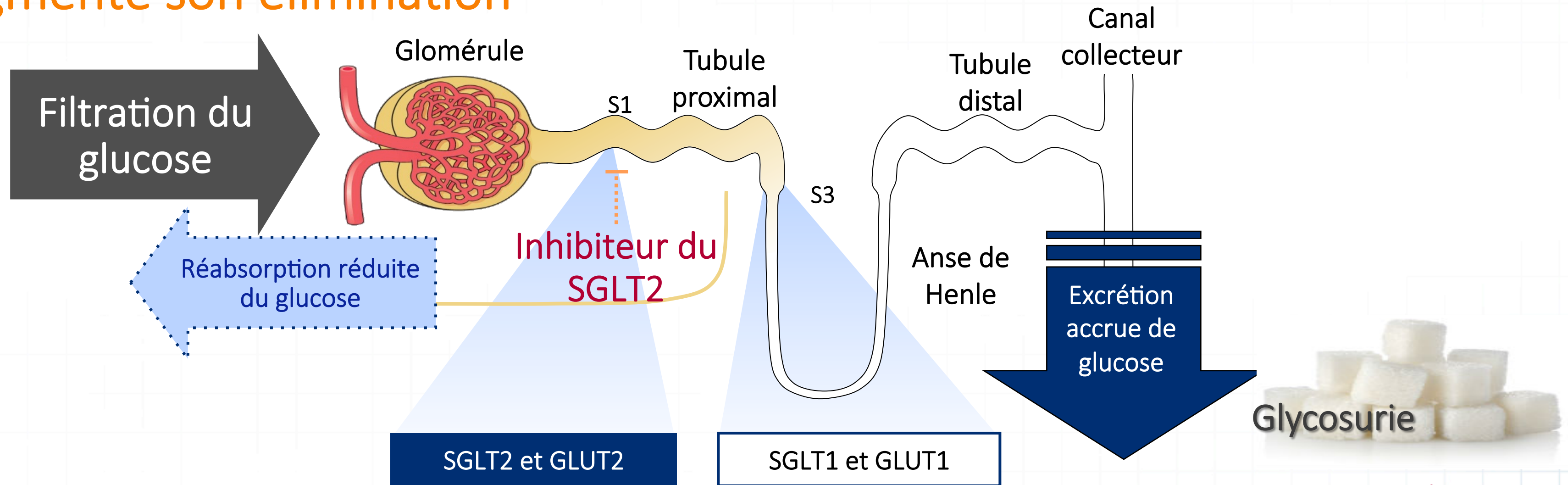
- Pancréas
 - Pancréatite aiguë ou chronique
- Cancer,
 - Total
 - Pancréas,
 - Thyroïde

§ Signal dans les essais RCT pour

- Nausées avec les analogues du GLP-1
- Lithiases vésiculaires avec le Liraglutide
- Progression rétinopathie sévère avec Semaglutide



L'inhibition du SGLT2 réduit la réabsorption rénale du glucose et augmente son élimination



77-119g/jour =
308-476 calories/jour

GLUT = transporteur du glucose à système de transport facilité; SGLT = transporteur du glucose dépendant du sodium

D'après Abdul-Ghani MA, et al. *Endocr Pract* 2008; 14(6):782-90. Bays H. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3):671-81. Wright EM. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(1):F10-8. Lee YJ, et al. *Kidney Int Suppl* 2007; 106:S27-35. Han S, et al. *Diabetes* 2008; 57:1723-9.

Inhibiteurs du SGLT2

Canagliflozine (Invokana[®]), Dapagliflozine (Forxiga[®]), Empagliflozine (Jardiance[®])



Avantages

A1C

Réduction de $\approx 0,7\%$

H

Risque négligeable en monothérapie

KG

Perte de poids significative +  TA



Étude CV positive

- EMPA-REG OUTCOME (empagliflozine)



Rx Pratique :

Oral, Infections génitales, pas de risque d'hypoglycémie, perte de poids, fonction rénale, formulaire RAMQ, codes EN 148 et EN 149 pour Dapaglifozin

Ce dont il faut tenir compte

§ Ne pas entreprendre ce traitement dans les cas suivants :

- TFGe < 60 mL/min/1,73 m²

§ Mises en garde sur :

- infections génitales
- IVU
- variations du taux de C-LDL liées à la dose
- acidocétose diabétique (peut survenir sans hyperglycémie)/diabète de type 1
- hypotension
- fractures

§ Amputations?



Études CV en cours

- DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozine)
- CANVAS (canagliflozine)

Effets secondaires : inhibiteurs de la SGLT2



§ Signal pour

- Infections génitales

§ Pas de signal dans les essais RCT mais prudence pour

- Acidocétose (<0.1%)
- Insuffisance rénale aiguë
- Hypovolémie

Vérifications de routine à l'initiation d'un inhibiteur des SGLT-2



DFGe

- S'assurer que le DFGe est > 60 ml/min

A1c

- Considérer une réduction de dose ou D/C Rx avec risque d'hypoglycémie (SU & insuline)
 - A1c ou glycémies à la cible
 - Hypoglycémies ou risque élevé

TA

- Considérer une réduction de dose ou D/C
 - TA à la cible
 - Hypo TA ou risque élevé

+ consignes jour de maladie + Rx en cas d'infection génitale



- § Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2
 - Mécanisme d'action
 - Principaux effets thérapeutiques
 - Effets secondaires.

- § Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes
 - LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.

- § Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.

Modèle d'essai classique sur les traitements CV vs nouveau modèle d'essai sur l'innocuité CV des antidiabétiques



	Modèle d'essai classique sur les traitements CV	Nouveau modèle d'essai sur l'innocuité CV des antidiabétiques
Hypothèse	Les statines procurent des bienfaits CV comparativement au placebo.	Le médicament X n'entraîne pas d'augmentation du risque CV en comparaison du placebo.
Plan de l'étude	Supériorité	Non-inferiorité / écart par la supériorité
Effet métabolique	Une différence du taux de C-LDL entre les groupes était PRÉVUE, dans la mesure où aucun ajustement n'a été apporté aux deux groupes puisqu'il n'y avait pas de valeur cible de C-LDL.	Une différence du taux d'HbA _{1C} entre les groupes A ÉTÉ MINIMISÉE, dans la mesure où des ajustements ont été faits dans le groupe traité et le groupe recevant le placebo pour atteindre le même taux d'HbA _{1C} .
Interprétation	Bienfaits CV attribuables aux statines	Le médicament X n'augmente pas le risque CV en comparaison du placebo, indépendamment de son effet hypoglycémiant.

Les multiples études de sécurité cardiovasculaires avec les “nouveaux” agents



RISK FACTORS	STABLE CAD-CVD-PAD	ACS PATIENTS	Results
	DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin		Apr. 2019
	EMPA-REG: Empagliflozin		Available
	CANVAS: Canagliflozin		June 2017
	SAVOR-TIMI: Saxagliptin		Available
	TECOS: Sitagliptin		Available
		EXAMINE: Alogliptin	Available
	CAROLINA: Linagliptin		Sep. 2018
		ELIXA: Lixisenatide	Available
	LEADER: Liraglutide		Available
	EXSCEL: Exenatide LAR		Apr. 2018
	HARMONY: Albiglutide		May 2019
	REWIND: Dulaglutide		Jul. 2018
	FREEDOM-CVO: ITCA 650		Completed
	SUSTAIN-6: Semaglutide		Available

CAD, coronary artery disease; CVD, cardiovascular disease; PAD, peripheral artery disease; ACS, acute coronary syndrome.

Adapted from clinicaltrials.gov; Scirica BM et al. *N Engl J Med.* 2013; White WB et al. *N Engl J Med.* 2013; Pfeffer MA et al. *N Engl J Med.* 2015; Zinman B et al *Cardiovasc Diabetol.* 2014; Zinman B et al *N Engl J Med* 2015; Neal B et al. *Am Heart J* 2013;

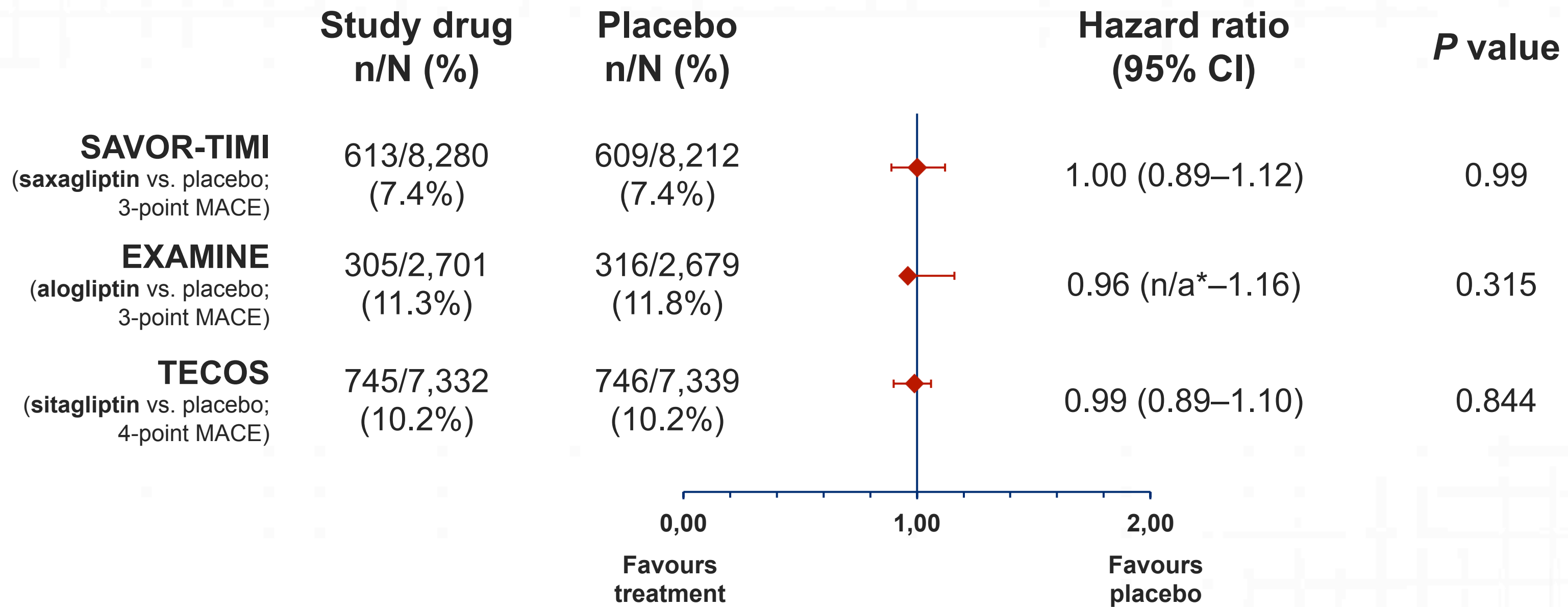
ESSAIS SUR LES RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4 : CARACTÉRISTIQUES DE DÉPART



	SAVOR-TIMI n = 16 492	EXAMINE n = 5380	TECOS n = 14 671
	Saxagliptine par rapport au placebo	Alogliptine par rapport au placebo	Sitagliptine par rapport au placebo
Âge moyen (années)	65	61	66
Durée moyenne du diabète (années)	10,3	7,3	10,0
Taux d'HbA _{1c} moyen au départ (%)	8,0	8,0	7,2
Hypertension (%)	82	83	86
Dyslipidémie (%)	71	Non signalé	77
Tabagisme actuel (%)	Non signalé	14	11
Antécédents d'insuffisance cardiaque (%)	13	28	18
Durée moyenne du suivi (années)	2,1	1,5	3,0

SCIRICA, BM. *et al. N Engl J Med.* 2013;369:1317-1326; WHITE, WB. *et al. N Eng J Med.*2013;369:1327-1335; BETHEL, MA. *et al. Diabetes Obes Metab.* 2015; 17, pages 395-402.

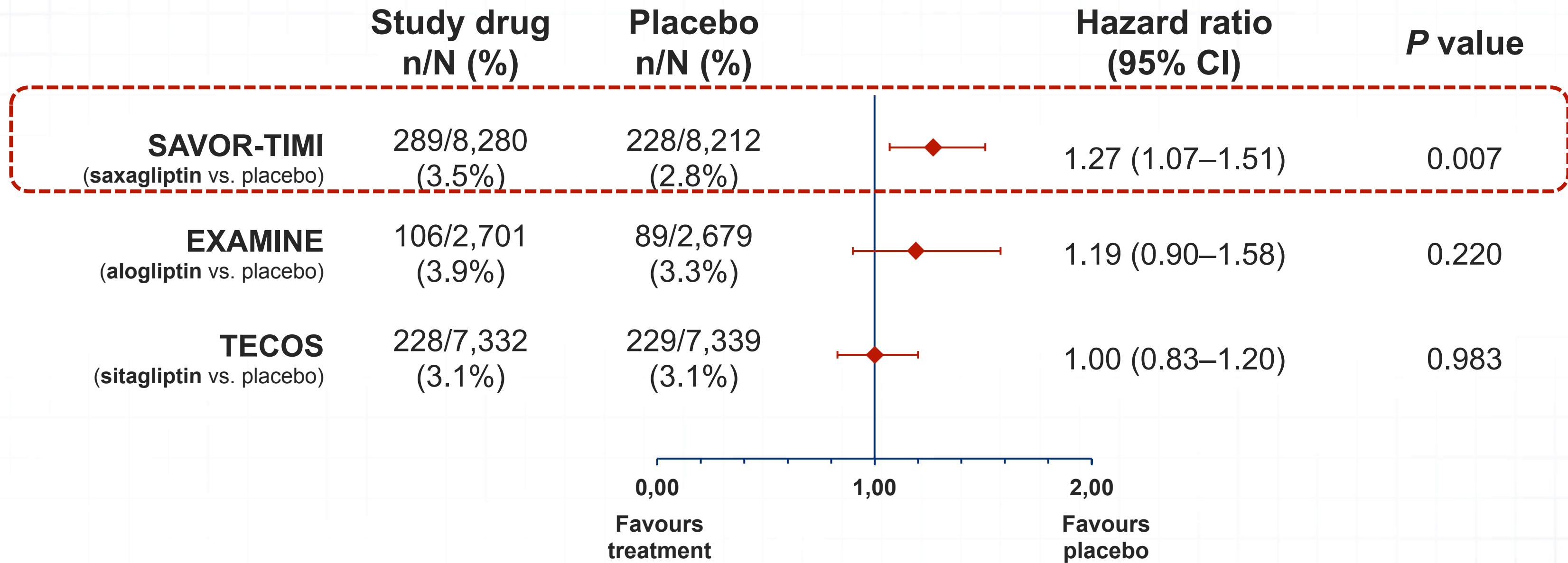
Inhibiteurs de la DPP-4: Neutralité et sécurité cardiovasculaire démontrée



*Upper boundary of 1-sided repeated CI, alpha level 0.01. CI, confidence interval.

Peterson ED. *American Diabetes Association, 75th Scientific Sessions*, June 5–9, 2015, Boston, MA; Scirica BM et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26; Zannad F et al. *Lancet.* 2015;385:2067-76; Green JB et al. *N Engl J Med.* 2015.

Inhibiteurs de la DPP-4: Hospitalisation pour insuffisance cardiaque



Peterson ED. *American Diabetes Association, 75th Scientific Sessions, June 5–9, 2015, Boston, MA*; Scirica BM et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26; Zannad F et al. *Lancet.* 2015;385:2067-76; Green JB et al. *N Engl J Med.* 2015.



**Std Care Regimen +
Empagliflozin vs. Placebo
EMPA-REG OUTCOME¹**

**Std Care Regimen + Liraglutide
vs. Placebo
LEADER²**

**Std Care Regimen +
Semaglutide vs. Placebo
SUSTAIN-6³**

N	7020	9340	3297
Median observation time (y)	3.1	3.8	2.1
Baseline HbA1c (%)	8.1	8.7	8.7
Mean reduction in HbA1c vs. placebo at end (%)	-0.24* with 10 mg -0.36* with 25 mg	-0.40*	-0.7* with 3 mg -1.0* with 7 mg
RRR in primary outcome (%)	-14* (10.5 vs. 12.1)	-13* (13.0 vs. 14.9)	-10* (6.6 vs. 8.9)
RRR in CV death (%)	-38* (3.7 vs. 5.9)	-2 n.s. (3.7 vs. 5.9)	-2 n.s. (2.7 vs. 2.8)
RRR in ACM (%)	-32* (5.7 vs. 8.3)	-12 n.s. (5.2 vs. 9.6)	+5 n.s. (3.8 vs. 3.6)
RRR in non fatal MI (%)	-12 n.s. (6.0 vs. 6.8)	-12 n.s. (6.0 vs. 6.8)	-26 n.s. (2.9 vs. 3.9)
RRR in non fatal stroke (%)	-11 n.s. (3.4 vs. 3.8)	-11 n.s. (3.4 vs. 3.8)	-39* (1.6 vs. 2.7)
RRR in HHF (%)	-35* (2.7 vs. 4.1)	-13 n.s. (4.7 vs. 5.3)	+11 n.s. (3.6 vs. 3.3)

EFFET NÉPHROPROTECTEUR

1. Zinman et al. NEJM 2015;375:323-334

2. 2. Marso et al. NEJM 2016;375:311-322

3. Marso et al. NEJM 2016;10:1056/NEJMoa1607141

* Statistically significant

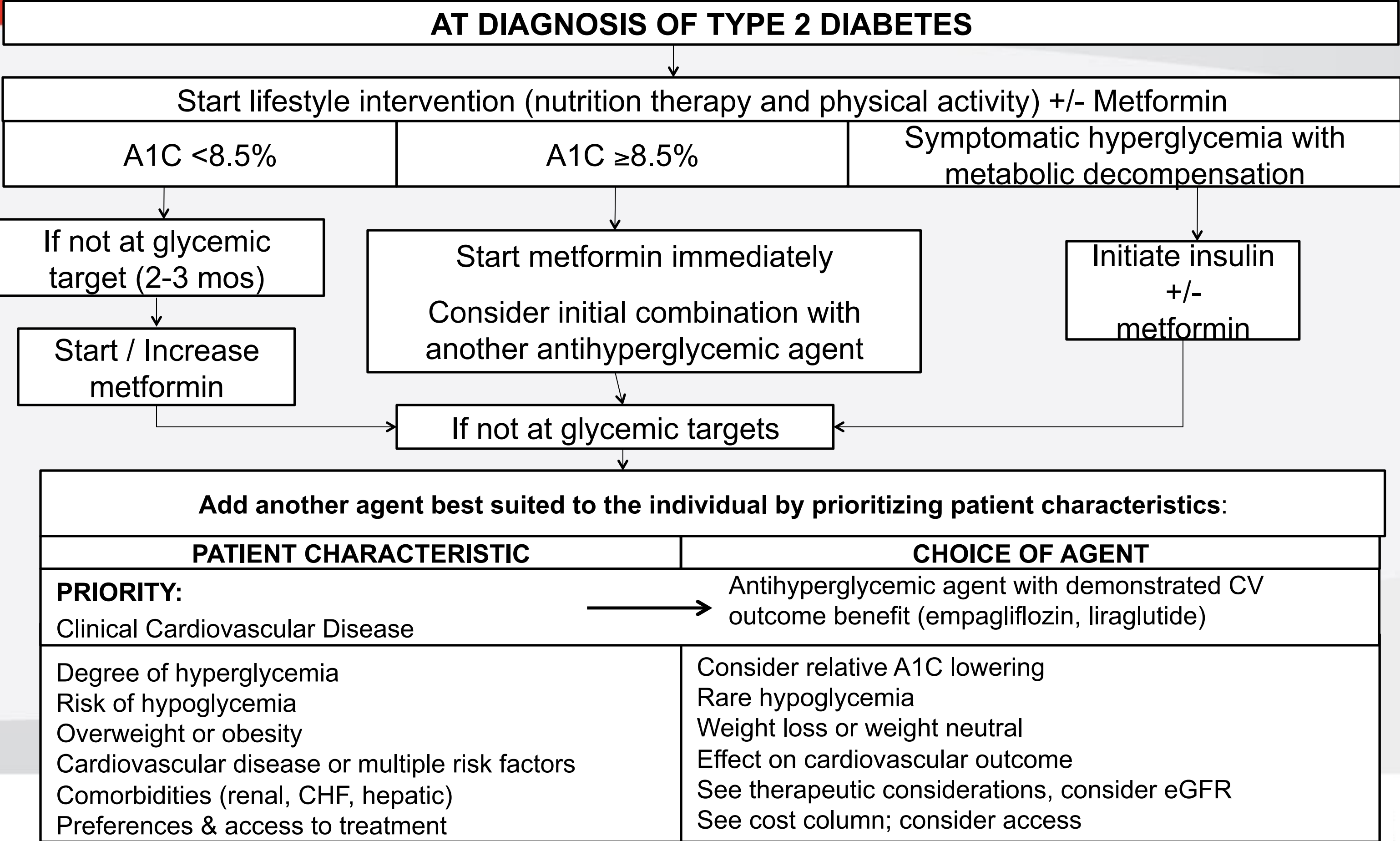


- § Revoir les nouvelles classes hypoglycémiantes : inhibiteurs de la DPP-4, analogues des récepteurs du GLP-1 et i-SGLT2
 - Mécanisme d'action
 - Principaux effets thérapeutiques
 - Effets secondaires.

- § Revoir les principales données des études récentes de sécurité CV pour les thérapies hypoglycémiantes
 - LEADER, EMPA-REG, ELIXA et SUSTAIN.

- § **Discuter l'impact de ces données sur les recommandations de bonne pratique clinique.**

**L
I
F
E
S
T
Y
L
E**



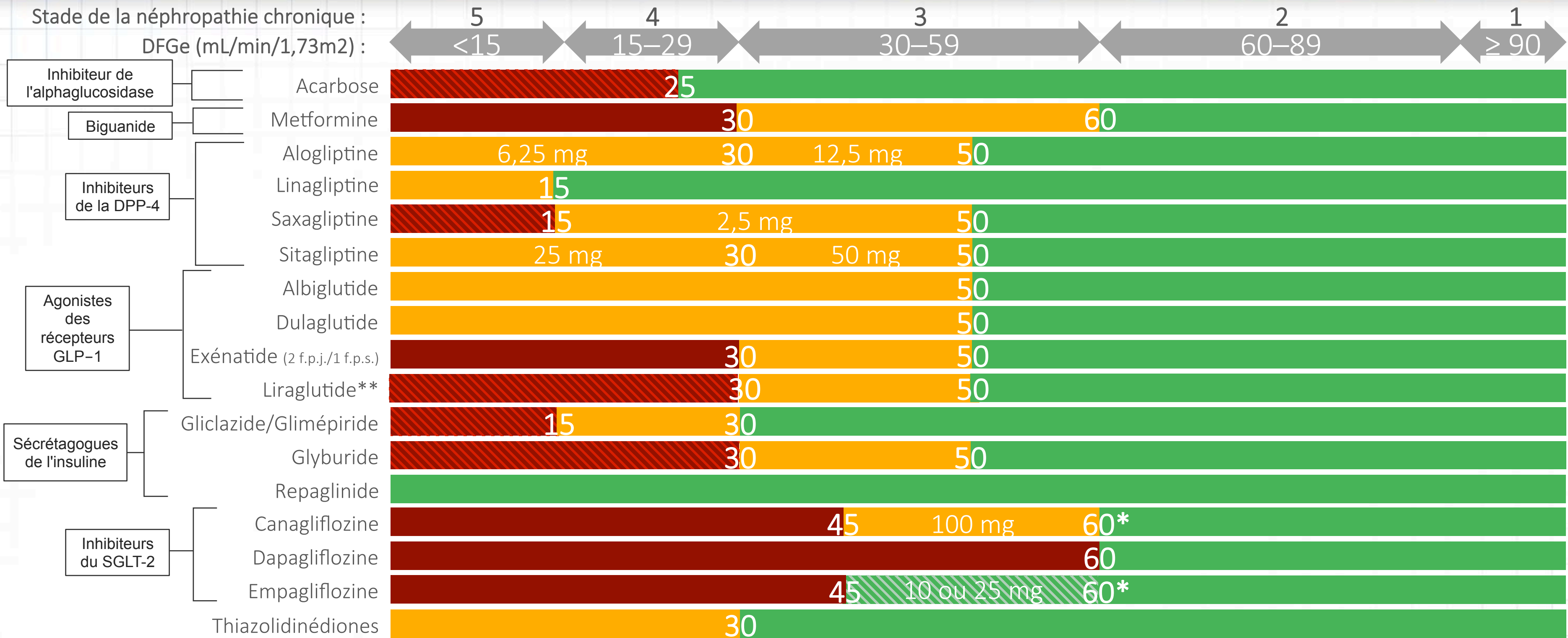
See next page...

Comparaison de médicaments antihyperglycémiantes



	MET	SU	iSGLT2	iDPP4	GLP1	Insuline
A1c	↓↓	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	↓↓↓
Hypo	Rare	+++	Rare	Rare	Rare	+++++
Poids	↓	↑	↓↓	Neutre	↓↓	↑↑
TA	Neutre	Neutre	↓↓	Neutre	↓ à ↓↓	Neutre
Mode administration	Orale	Orale	Orale	Orale	Injection	Injection
Coût	\$	\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$\$	\$-\$\$\$\$

Antihyperglycémiantes et fonction rénale



■ Contre-indiqué
 ■ Non-recommandé
 ■ Utiliser avec prudence et (ou) réduire la dose
 ■ Utilisation sûre
 ■ Pas d'ajustement de dose nécessaire, surveillance étroite de la fonction rénale recommandée

* Ne pas initier si la DFGe <60 ml/min/1,73m²
 ** Davies ML et al. *Diabetes Care* 2016;DOI:10.2337/dc14-2883
 2 f.p.j. = 2 fois par jour, 1 f.p.s. = 1 fois par semaine.
 Adapté de : Monographies de produit disponibles en date de mars 2016, Harper W et al. *Can J Diabetes* 2015;39:250-252.

Conclusion



- § Un traitement intensif pour maîtriser la glycémie diminue considérablement le risque de complications micro-vasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2.
- § Les études sur les résultats CV procurent des renseignements supplémentaires :
 - **Inhibiteurs de la DDP-4 : neutralité CV**
 - signal d'insuffisance cardiaque pour le saxagliptin)
 - **Analogues du GLP-1**
 - **Liraglutide : réduction** des événements CV majeurs, pas de réduction de l'insuffisance cardiaque, réduction du risque de néphropathie
 - **Lixinatide : neutralité CV**
 - **Inhibiteurs de la SGLT-2 : réduction** des événements CV majeurs, réduction de l'insuffisance cardiaque, réduction du risque de néphropathie
- § Dans tous les cas innocuité rassurante

Conclusion (suite)



§ Le bénéfice CV démontré en prévention 2nd s'applique t'il à la prévention primaire ?

- Quels sont les mécanismes ? (indépendant de la glycémie ??)

§ Comment choisir entre un i-SGLT2 vs un a-GLP-1 ?

- Fonction rénale (<60 ml/min a-GLP1 > i-SGLT2)
- Insuffisance cardiaque (i-SGLT2 >a-GLP1)
- Injection (i-SGLT2 >a-GLP1)
- Risque acidocétose, hypovolémie, IRA, amputation récente (a-GLP1 > i-SGLT2)

§ Effets spécifiques d'une molécule vs. Effet de classe ?

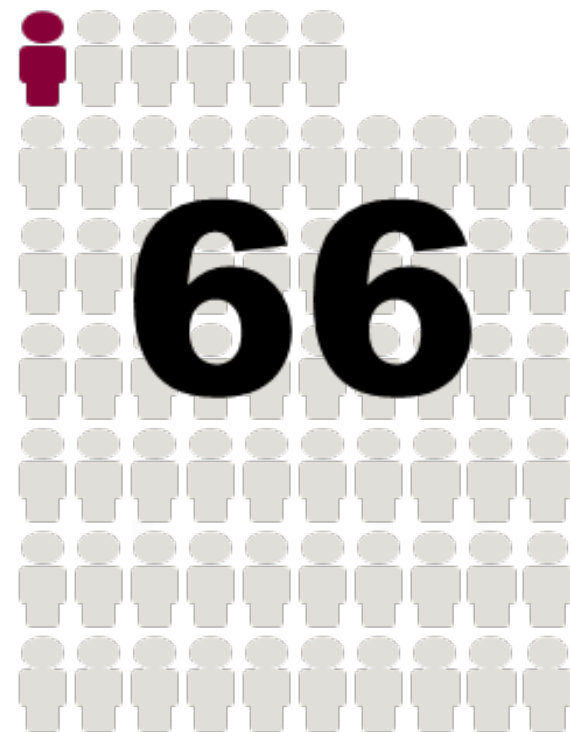
§ En cas de combinaison a-GLP1 + i-SGLT2

§ Même bénéfice ? Bénéfice additif ?

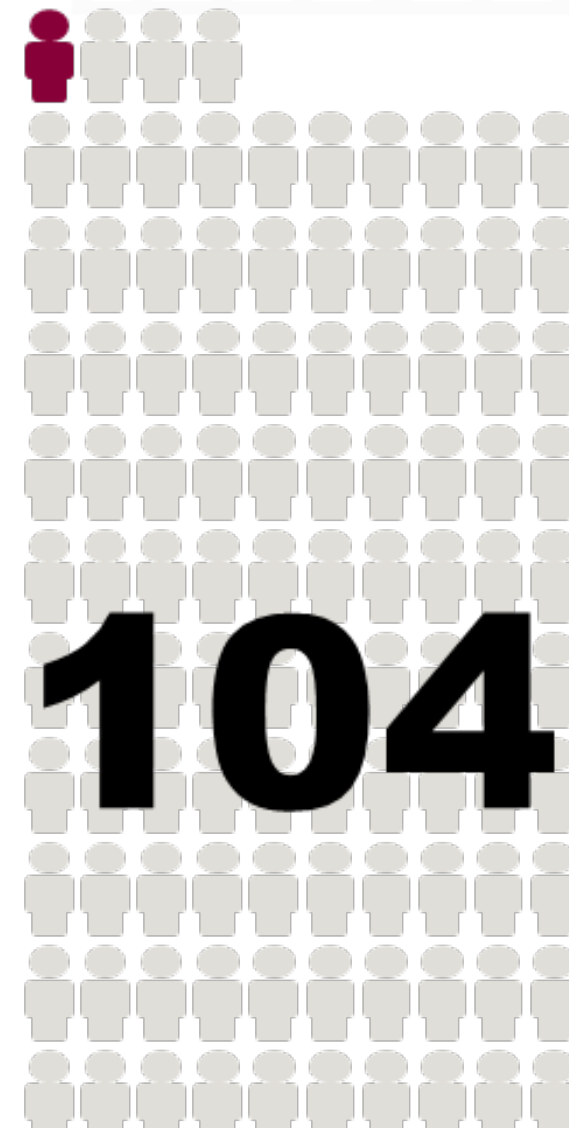
Étude LEADER : Nombre de patients à traiter (NPT) pour prévenir...



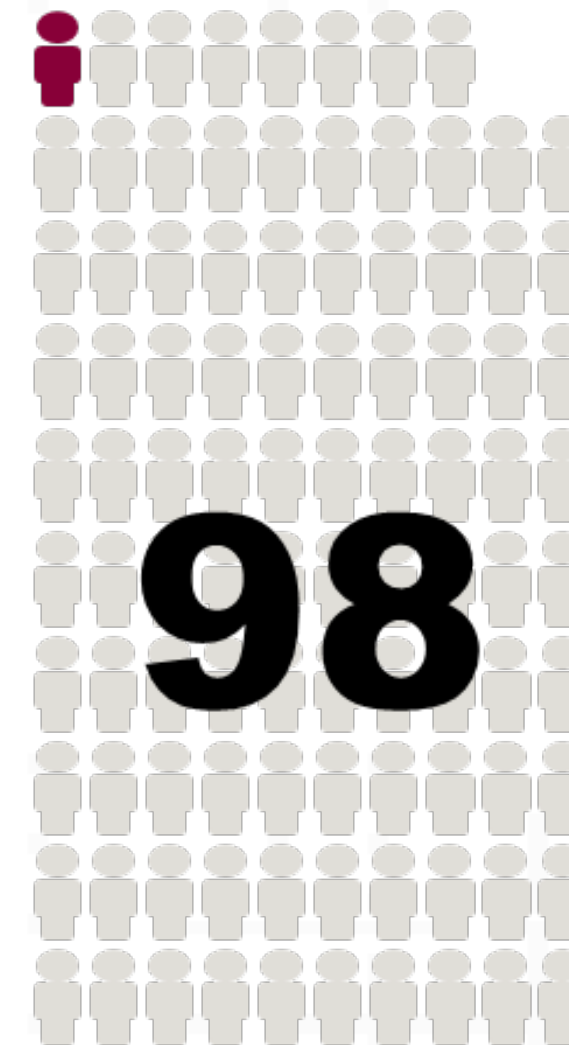
un événement
indésirable
CV majeur



une mort
d'origine CV



une mort toutes causes
confondues



pendant **3** ans

CV : cardiovasculaire.

Nombre de patients à traiter (NPT) pour éviter un décès dans les études déterminantes menées chez des patients présentant un risque cardiovasculaire (CV) élevé



Simvastatine¹ :
5,4 ans

30

Risque CV élevé
Diabète : 5 %,
hypertension : 26 %

Ramipril² :
5 ans

56

Risque CV élevé
Diabète : 38 %,
hypertension : 46 %

Empagliflozine³ :
3 ans

39

Diabète de type 2 et risque
CV élevé
92 % : hypertension

Avant l'arrivée des
statines

1994

Avant l'arrivée des inhibiteurs
de l'ECA/des ARA

Statines < 29 %

2000

Inhibiteurs de l'ECA/
ARA > 80 %

Statines > 75 %

2015

ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

1. 4S investigator. Lancet 1994; 344: 1383-89, <http://www.trialresultscenter.org/study2590-4S.htm>;

2. HOPE investigator *N Engl J Med* 2000;342:145-53, <http://www.trialresultscenter.org/study2606-HOPE.htm>

3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med.* Le 17 septembre, 2015. 10.1056/NEJMoa1504720



MERCI

DES QUESTIONS ?