

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 juillet 2022  
Par Christian BODART**

---

**Titre**

**PLACE DES INHIBITEURS DU SGLT2 DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE  
DE TYPE 2, DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DE LA MALADIE RENALE  
CHRONIQUE EN 2022**

---

**Membres du jury :**

**Président, Directeur, conseiller de thèse :** GERVOIS, Philippe - MCU-HDR  
Laboratoire de Biochimie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** BALDUYCK, Malika - Praticien Hospitalier, MCU-HDR Laboratoire de  
Biochimie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** DEVOS, Bernard-Jérôme - Docteur en Pharmacie



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Chimie thérapeutique	86

M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86
----	---------	-------	----------------------------------	----

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Service d'enseignement</b>
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

Un grand merci Professeur GERVOIS de m'avoir accompagné sur ce sujet en tant que directeur de thèse et président du jury. Toujours disponible et à l'écoute, j'ai beaucoup apprécié nos échanges et vos conseils.

Merci beaucoup Professeur BALDUYCK pour vos enseignements, votre lecture et votre présence ce jour.

BJ, merci de venir compléter ce jury ! Tu es là depuis le début et je suis super content de t'avoir avec moi pour ce clap de fin.

Claire, merci de ton amour au quotidien et pour tous les bons moments qui nous attendent.

Maman, et voilà ce que ça donne 27 ans plus tard. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, j'espère que tu es fière !

B, F, Niel, merci de l'amour inconditionnel, du soutien, des rires et des petits plats !

Alexis, QLF, tout simplement.

A mon équipe d'AstraZeneca, merci pour ces deux belles années !

Enfin un grand merci à toutes les personnes que j'ai eu la chance de croiser tout au long de ces études et qui m'ont apporté beaucoup de bons moments et ce n'est pas fini !

Pumba, flo, Matth, BJ, Bench, Chper, Tiss, Valou, JB, Jad, Mitch, Paul, Daur, Laure, Eugé, cloclo & PP, Ines, boubé, le fef, mon lux, la meun, andréa et bien d'autres, merci l'équipe !

## Liste des abréviations

A-GLP1 : Analogues du Glucagon-Like Peptide-1  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II  
ARM : Antagoniste des Récepteurs aux Minéralocorticoïdes  
ARNI : Sacubitril/Valsartan  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BB : Bêta-Bloquant  
CV : Cardiovasculaire  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DT2 : Diabète de Type 2  
EMA : European Medicines Agency  
FDA : Food and Drug Administration  
FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche  
GRF : Glycosurie Rénale Familiale  
HR : Hazard Ratio  
IDM : Infarctus Du Myocarde  
IC : Insuffisance Cardiaque  
iDPP4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4  
IRT : Insuffisance Rénale Terminale  
iSGLT2 : inhibiteur du SGLT2  
MRC : Maladie Rénale Chronique  
SGLT1 : cotransporteur sodium-glucose de type 1  
SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2  
SH : Sulfamide Hypoglycémiant

# Table des matières

REMERCIEMENTS.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS .....	13
TABLE DES MATIERES.....	14
TABLE DES FIGURES .....	15
INTRODUCTION .....	16
<b>Le diabète de type 2</b> <sup>(1)(2)(3)</sup> .....	16
<b>Diagnostic et traitements</b> <sup>(5)(6)(7)</sup> .....	18
<b>LES INHIBITEURS DU SGLT2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2</b> .....	21
<b>Découverte de la phloridzine</b> <sup>(9)</sup> .....	21
<b>Physiologie rénale du glucose</b> <sup>(10)(11)</sup> .....	23
<b>Développement des inhibiteurs du SGLT2 et effets métaboliques</b> <sup>(15)(16)(17)(18)</sup> .....	25
<b>Effets indésirables</b> <sup>(17)(19)</sup> .....	28
<b>LES GRANDS ESSAIS DE SECURITE CARDIOVASCULAIRE</b> .....	30
<b>Historique</b> <sup>(22)(23)(24)</sup> .....	30
<b>Résultats des essais de sécurité cardiovasculaire avec les gliflozines</b> .....	31
EMPA-REG OUTCOME <sup>(26)</sup> :.....	31
Méta-analyse d'EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE TIMI 58 <sup>(27)</sup> .....	33
<b>Les gliflozines dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque</b> .....	38
L'étude DAPA HF (29) .....	38
Méta analyse de DAPA-HF et Emperor-Reduced <sup>(31)</sup> .....	45
L'étude EMPEROR PRESERVED <sup>(33)</sup> .....	50
<b>Les gliflozines dans la maladie rénale chronique</b> .....	53
<b>IMPACTS DANS LES RECOMMANDATIONS DES SOCIETES SAVANTES</b> .....	59
<b>Diabétologie</b> .....	59
<b>Cardiologie</b> .....	67
<b>Néphrologie</b> .....	75
<b>CONCLUSION : LES GLIFLOZINES EN FRANCE</b> .....	77
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	81

## Table des figures

Figure 1 : outil d'aide à la décision dans le traitement du DT2 par la SFD <sup>(8)</sup> .....	20
Figure 2 : Mécanisme d'action des gliflozines <sup>(14)</sup> .....	26
Figure 3 : résumé des caractéristiques des patients inclus dans les essais de sécurité CV ayant testé les gliflozines contre placebo <sup>(27)</sup> .....	33
Figure 4 : résumé des résultats des essais de sécurité CV ayant testé les gliflozines contre placebo <sup>(17)</sup> .....	34
Figure 5 : Méta-analyse des essais de sécurité CV des gliflozines sur le MACE stratifiés par prévention primaire ou secondaire du risque CV <sup>(27)</sup> .....	35
Figure 6 : Méta-analyse des essais de sécurité CV des gliflozines sur le critère composé des événements d'aggravation de la fonction rénale, d'évolution vers une IRT ou de mort d'origine rénale stratifiés par prévention primaire ou secondaire du risque CV <sup>(27)</sup> .....	36
Figure 7 : Résultats de DAPA-HF <sup>(29)</sup> .....	42
Figure 8 : Résultats et tolérance de DAPA-HF <sup>(29)</sup> .....	43
Figure 9 : Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans les études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced <sup>(31)</sup> .....	46
Figure 10 : Méta-analyse de la tolérance des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced <sup>(31)</sup> .....	47
Figure 11 : Méta-analyse des résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced <sup>(31)</sup> .....	48
Figure 12 : EMPEROR-Preserved - Critère de jugement principal composite (décès CV, hospitalisation pour IC) <sup>(33)</sup> .....	51
Figure 13 : EMPEROR-Preserved - Hospitalisations pour IC <sup>(33)</sup> .....	51
Figure 14 : Résultats de DAPA-CKD <sup>(36)</sup> .....	56
Figure 15 : Résultats et tolérance de DAPA-CKD <sup>(36)</sup> .....	57
Figure 16 : algorithme de prise en charge du diabète selon la HAS (2013) <sup>(39)</sup> .....	59
Figure 17 : Nouvelle approche médicamenteuse chez le patient DT2 (adaptée du consensus ADA-EASD 2018) <sup>(17)</sup> .....	61
Figure 18 : Approche médicamenteuse chez le patient DT2 (SFD 2019): Situation commune .....	63
Figure 19 : Approche médicamenteuse chez le patient DT2 (SFD 2019): Situation particulières <sup>(43)</sup> .....	64
Figure 20 : Approche médicamenteuse chez le patient DT2 (SFD 2021) <sup>(8)</sup> .....	66
Figure 21 : algorithme de prise en charge de l'IC selon la HAS (2014) <sup>(44)</sup> .....	67
Figure 22 : Définition de l'IC selon la FEVG (ESC 2016) <sup>(45)</sup> .....	69
Figure 23 : Définition de l'IC selon la FEVG (ESC 2021) <sup>(46)</sup> .....	69
Figure 24 : Traitements recommandés chez tous les patients IC à FEVG altérée ( $\leq 40$ %) : ESC 2016 <sup>(45)</sup> .	70
Figure 25 : Traitements recommandés chez tous les patients IC à FEVG altérée ( $\leq 40$ %) : ESC 2021 <sup>(46)</sup> .	71
Figure 26 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge des patients atteints d'IC avec une FEVG altérée : (ESC 2016) <sup>(45)</sup> .....	72
Figure 27 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge des patients atteints d'IC avec une FEVG altérée : (ESC 2021) <sup>(46)</sup> .....	73
Figure 28 : Classification des stades d'évolution de la MRC <sup>(48)</sup> .....	75
Figure 29 : Algorithme de traitement anti hyperglycémiant pour les patients atteints de DT2 et de MRC (KDIGO 2020) <sup>(49)</sup> .....	76

# Introduction

## Le diabète de type 2 <sup>(1)(2)(3)</sup>

De manière schématique, les aliments que nous consommons sont composés de lipides, de protéines et de glucides. Ce sont eux qui fournissent l'énergie dont notre corps a besoin pour fonctionner. Lorsque nous mangeons, les glucides sont essentiellement transformés en glucose et notre glycémie (taux de sucre sanguin) augmente. Le pancréas détecte cette hausse de notre glycémie et sécrète de l'insuline via les cellules bêta pancréatiques. L'insuline va alors permettre au glucose de pénétrer dans les cellules de notre organisme où il pourra être transformé et stocké ; permettant à notre glycémie de baisser. Une autre hormone, le glucagon, fait l'action inverse. Le glucagon va lui permettre de libérer le glucose stocké dans le foie, en réponse à une baisse de notre glycémie ou de notre apport énergétique. C'est cet équilibre insuline/glucagon qui permet de maintenir notre glycémie à un état stable et de fournir l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de nos organes. Chez les patients diabétiques, ce système de régulation ne fonctionne pas.

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, on parle alors d'insulinopénie ; ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit, on parle alors d'insulinorésistance. Ces deux mécanismes font que le glucose ne pénètre pas dans les cellules du corps et reste dans la circulation sanguine, entraînant une augmentation des taux de glucose dans le sang, on parle alors d'hyperglycémie chronique.

Le diabète de type 2 (DT2), dit non insulino-dépendant, représente plus de 90% des cas de diabète et est lié à une baisse de la sensibilité des cellules à l'insuline, ce qui génère une demande accrue en insuline et force les cellules bêta pancréatiques à en produire davantage, jusqu'à épuisement. Il apparaît généralement après 40 ans et voit sa fréquence augmenter avec l'âge, mais il survient également désormais de plus en plus souvent chez l'enfant. L'augmentation de sa prévalence est liée à l'évolution de nos modes de vie, et principalement à un manque d'activité physique associée à une alimentation trop riche et/ou déséquilibrée. Souvent et indolore, le DT2 peut être diagnostiqué plusieurs années après son apparition, une fois les complications déjà

présentes. On estime qu'il s'écoule en moyenne 5 à 10 ans entre l'apparition des premières hyperglycémies et le diagnostic de la maladie.

Après plusieurs années d'évolution du diabète, des complications sévères peuvent apparaître chez ces patients suite à l'atteinte des artères ou des nerfs, entraînant entre autres un risque d'infarctus du myocarde (IDM), d'insuffisance cardiaque (IC), de rétinopathie, de néphropathie, d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'artériopathie et neuropathie des membres inférieurs. Ces patients sont également à risque de complications aiguës dans le cadre de leur prise en charge par la survenue d'épisodes d'hyperglycémie, d'hypoglycémie ou d'acidocétose.

Selon les derniers chiffres de l'IDF (International Diabetes Federation pour la Fédération Internationale du Diabète), en 2021 le DT2 touchait 537 millions d'adultes à travers le monde et ce nombre devrait atteindre 783 millions d'ici 2045 selon les estimations. En France, en 2020, 5,3% de la population était pharmacologiquement traité pour un diabète (tous types de diabète confondus), soit plus 3,5 millions de personnes ; un chiffre largement sous-estimé puisqu'il n'inclut pas ni les personnes non traitées ni celles non diagnostiquées, or, compte tenu du caractère silencieux de la maladie, l'INSERM<sup>(4)</sup> estime que de 20 à 30% des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués.

## Diagnostic et traitements <sup>(5)(6)(7)</sup>

Le diagnostic du DT2 se base sur la mesure de la glycémie. Selon la HAS, le diagnostic est posé chez un individu ayant une « glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ; ou la présence de symptômes du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) ; ou une glycémie (sur plasma veineux)  $\geq$  à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose. »

Une fois le diagnostic établi, la première étape du traitement est d'individualiser un objectif glycémique qui sera co-décidé entre le patient et son médecin et caractérisé par une valeur cible d'hémoglobine glyquée (HbA1c) à ne pas dépasser. Dès lors, le traitement de référence du DT2 est dans un premier temps la modification thérapeutique du mode de vie du patient qui se doit d'être acteur de sa prise en charge. En effet il a été démontré que des mesures simples telles que la perte de poids, la mise en place d'une activité physique adaptée et le suivi d'une alimentation équilibrée permettent d'éviter ou de retarder la survenue du DT2. Si la mise en place des règles hygiéno-diététiques ne suffit pas, des traitements antidiabétiques oraux et/ou injectables seront initiés en seconde intention pour le contrôle de la glycémie (*figure 1*).

Parmi ceux-ci nous avons :

Les biguanides, représentés par la célèbre metformine, qui diminuent la production hépatique du glucose, augmentent la sensibilité à l'insuline et retardent l'absorption intestinale du glucose. C'est le traitement de référence qui a l'avantage de ne pas stimuler la sécrétion d'insuline et donc de ne pas entraîner de risque d'hypoglycémie.

Les sulfamides hypoglycémiants (SH) et les glinides qui stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment du niveau de glycémie et sont donc associés à un risque d'hypoglycémie.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases qui ralentissent la digestion et l'absorption des glucides alimentaires par l'intestin, et qui ont un intérêt dans l'hyperglycémie

postprandiale. Leur utilisation est susceptible d'entraîner des effets indésirables digestifs fréquents (flatulences, douleur abdominale, diarrhées).

Les incrétinomimétiques, avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4), aussi appelés gliptines, et les analogues du glucagon-like peptide-1 (A-GLP1). Les incrétines dont le GLP1 sont des hormones impliquées dans l'homéostasie du glucose via une stimulation de la sécrétion de l'insuline, une réduction de la sécrétion du glucagon, un ralentissement de la vidange gastrique et une augmentation de la sensation de satiété en réponse à une élévation de la glycémie. Les iDPP4 bloquent la dégradation du GLP1 et sont des traitements oraux, alors que les A-GLP1 sont des traitements injectables.

Enfin, l'insuline injectable qui est le traitement de référence du DT1 mais qui est également indiquée dans la prise en charge du DT2 lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré l'usage des traitements cités précédemment ou que le patient a évolué vers l'insulinopénie.

Malgré cet arsenal thérapeutique et la mise en place d'associations de traitements, le contrôle de la glycémie au long court reste un challenge pour les praticiens qui doivent additionner les traitements entraînant un surrisque d'événements indésirables et de mauvaise observance. Il y a donc encore la nécessité d'améliorer la prise en charge de ces patients sujets à de multiples comorbidités et l'arrivée des gliflozines en France offre de nouvelles perspectives.

Figure 1 : outil d'aide à la décision dans le traitement du DT2 par la SFD (8)

TABLEAU II  
Outil d'aide à la décision dans le traitement du DT2.

Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets secondaires	
				IDM, AVC ou décès CV	IC			
↓↓	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée	Effets digestifs fréquents (diarrhées, douleurs abdominales...)	Absence de données	Metformine
↓↓	Oui + (glibenclamide++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glibenclamide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à II	Hypoglycémies, prise de poids	Absence de données	Sulfamides hypoglycémisants et glinides
↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose si NYHA I ou II	Effets digestifs très fréquents (flatulences)	Inhibiteur des alpha-glucosidases
↓↓	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour sitagliptine Risque potentiel pour saxagliptine	Risque très rare de pancréatite aiguë et d'arthralgies	Effet neutre	Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)
↓↓↓	Non	↓↓ à ↓↓↓	Injections sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide, et niveau de preuve moins élevé pour sémaglutide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à III Doute sur la sécurité si FEVG < 40 %	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	Agonistes des récepteurs du GLP-1
↓↓↓	Oui ++	↑↑	Injections sous-cutanées 1/jour	Sécurité démontrée pour glargine si IC NYHA I à II et pour dégludec si IC NYHA I à III	Sécurité démontrée	Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids	Analogues lents de l'insuline
↓↓	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés	Bénéfices démontrés	Mycoses génitales Polyurie Déplétion volémique Risque rare d'acido-cétose Risque rare d'amputation (canagliflozine) ? Risque exceptionnel de gangrène de Fourmier ?	Bénéfices sur la fonction rénale démontrés	Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)

Ce tableau résume les caractéristiques de chacune des familles de médicaments antidiabétiques et constitue une aide à la décision dans le choix du traitement médicamenteux de votre diabète de type 2 quand les modifications thérapeutiques du mode de vie (alimentation et activité physique) et les médicaments antidiabétiques que vous prenez ne suffisent pas ou plus. Entourez avec votre médecin les familles qui vous semblent intéressantes et possibles pour vous. -Discutez avec lui de vos préférences pour décider ensemble du traitement le plus adapté pour vous. Abréviations : DPP-4 : dipeptidyl peptidase 4 ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; SGLT2 : cotransporteurs glucose-sodium de type 2 ; CV : cardiovasculaire ; IDM : infarctus du myocarde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IC : insuffisance cardiaque ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; NYHA : New-York Heart Association.

# Les inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2

## Découverte de la phloridzine <sup>(9)</sup>

La phloridzine (ou phlorizine) est extraite pour la première fois de l'écorce d'un pommier en 1835 par un chimiste français, Petersen C. D'abord persuadé de ses propriétés antipyrétiques de par sa similarité avec les antipaludiques, ce n'est que quelques années plus tard, en 1886, que von Mering J, médecin allemand, établit l'effet glycosurique (excrétion urinaire du glucose) de la phloridzine.

Au début des années 1900, deux américains, Stiles PG et Lusk G, observent que l'administration chronique de phloridzine aux animaux reproduit les symptômes du diabète en augmentant l'excrétion urinaire du glucose, mais en causant également une perte de poids et de la polyurie. Cela sera ensuite observé chez l'homme par Chassis H en 1933.

En 1962, Alvarado FC et Crane RK, démontrent que la phloridzine bloque les transporteurs du glucose dans l'intestin grêle et les reins.

En 1987, Rossetti L prouve que la phloridzine peut améliorer la sensibilité à l'insuline et la fonction des cellules bêta pancréatiques en favorisant la glycosurie et donc la baisse de la glycémie.

Les co-transporteurs sodium/glucose SGLT1, principalement présents dans le tube digestif, et les co-transporteurs sodium/glucose SGLT2, principalement présents dans les reins, sont eux identifiés au début des années 1990.

L'origine naturelle de la phloridzine en tant que constituant de notre alimentation, son administration sans danger à l'homme et ses propriétés pharmacologiques en font un potentiel remède naturel en attente d'application. Les principales utilisations de la phloridzine ont ainsi tourné autour de sa capacité à baisser les concentrations plasmatiques de glucose indépendamment de l'insuline, dans le traitement du DT2, de l'obésité et de l'hyperglycémie aiguë. La phloridzine est cependant écartée à cause de son manque de sélectivité envers les SGLT2, de sa mauvaise absorption intestinale

et de sa demi-vie trop courte. Tout au long des années 1990 jusqu'au début des années 2000, la compétition fait rage dans le développement de composés sélectifs envers les SGLT2.

## Physiologie rénale du glucose <sup>(10)(11)</sup>

Ces dernières années, la découverte de la phloridzine, des cotransporteurs sodium/glucose SGLT1 et SGLT2, et la recherche de nouvelles molécules dans le traitement du diabète ont porté l'attention sur le rein en tant qu'organe crucial de notre homéostasie glucidique.

En effet le rein est impliqué par plusieurs mécanismes dans cette homéostasie :

Premièrement, tout comme le foie, c'est un organe producteur puisqu'il contribue à 25% de la néoglucogenèse, couvrant l'ensemble de ses propres besoins énergétiques nécessaires au transport actif de molécules au niveau des cellules tubulaires. La production est contrôlée par l'insuline (qui inhibe la production) et les catécholamines (qui stimulent la production).

C'est également un organe consommateur puisqu'il est responsable de la consommation de 10 à 15% du glucose total utilisé par notre organisme.

Enfin le rein est responsable de la réabsorption du glucose. Chaque jour 180 litres d'urine primitive contenant en moyenne 1 g/l de glucose sont filtrés par les glomérules rénaux, soit environ 180 grammes de glucose réabsorbé. Chez un individu normal la totalité de ce glucose est réabsorbé de telle sorte qu'il n'y en a pas dans ses urines. Cette réabsorption se fait via deux types de cotransporteurs sodium/glucose qui ont été identifiés le long de la surface apicale du tubule proximal, les SGLT1 (Sodium dependant Glucose Transporter type 1), et les SGLT2 (Sodium dependant Glucose Transporter type 2).

- Les SGLT1 ont une haute affinité et une faible capacité. Ils sont retrouvés dans la partie la plus distale du tubule proximal (segment 3) et également dans d'autres organes que le rein, principalement dans l'intestin. Au niveau rénal ils sont responsables de la réabsorption de moins de 10% du glucose filtré.
- Les SGLT2 eux sont retrouvés uniquement au niveau proximal du tubule proximal (segment 1 et 2) et sont responsables de la réabsorption de plus de 90% du glucose filtré.

Dans des conditions physiologiques normales, le seuil rénal de réabsorption du glucose correspond à une glycémie de 1,80 g/l. Cela signifie que lorsque la glycémie est inférieure à ce seuil, la totalité du glucose est réabsorbée et la glycosurie est nulle. Au-delà de ce seuil, les capacités de réabsorption du tubule proximal sont dépassées et l'excès de glucose filtré est excrété dans les urines.

Or, chez un patient diabétique ce seuil est plus élevé (supérieur à 2 g/l) car ses capacités de réabsorption tubulaire du glucose sont augmentées via une surexpression des SGLT2. Cette adaptation de notre organisme participe ainsi au maintien de l'hyperglycémie chronique chez ces patients.

## Développement des inhibiteurs du SGLT2 et effets métaboliques <sup>(15)(16)(17)(18)</sup>

La compréhension de la physiopathologie de la glycosurie rénale familiale (GRF) est un des éléments ayant permis le développement des inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines). En effet la GRF est une maladie génétique rare caractérisée par la présence d'une glycosurie permanente et isolée chez un individu normoglycémique. Sa découverte est généralement fortuite, les patients n'ayant bien souvent ni symptômes ni complications particulières à court ou long terme. Elle a été identifiée depuis longtemps mais sa physiopathologie n'a été comprise que récemment via l'identification de mutations sur le gène SLC5A2 codant pour le SGLT2 et entraînant un défaut d'expression et/ou d'activité de ce cotransporteur. Dès lors, le développement de molécules capables d'inhiber les SGLT2 semble être une excellente piste de recherche dans le traitement du diabète en entraînant une baisse de la glycémie via une augmentation de la glycosurie <sup>(12)</sup>.

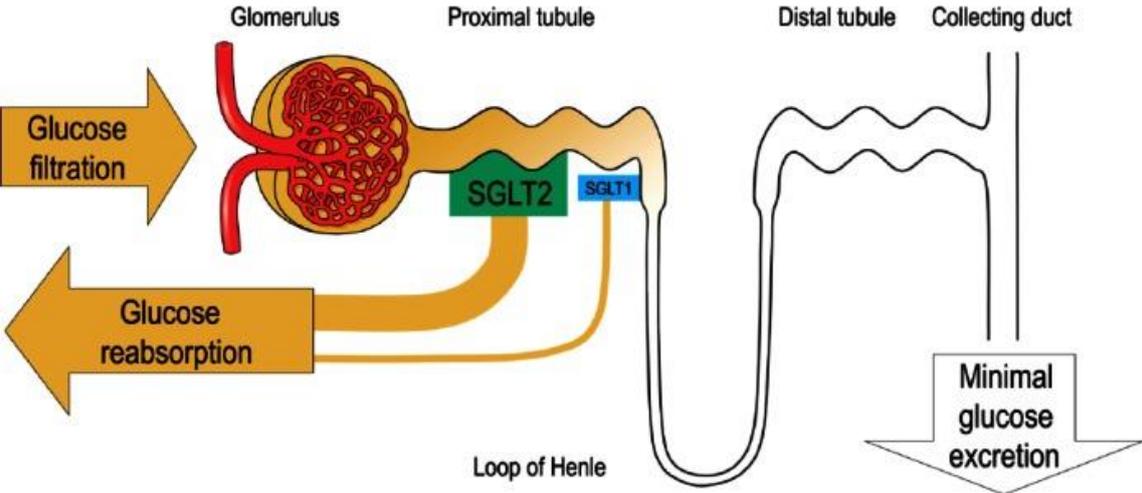
Dans les années 1980, la phloridzine (inhibiteur du SGLT1 et du SGLT2) a démontré une grande efficacité dans la baisse de la glycémie et la normalisation de la sensibilité à l'insuline via l'augmentation de la glycosurie. Malheureusement l'étude de la phloridzine et de ses dérivés a été stoppée du fait de l'absence de sélectivité envers les SGLT2 entraînant des manifestations indésirables intestinales via l'inhibition des SGLT1. De plus, la présence de SGLT1 au niveau des cardiomyocytes laissait présager un risque cardiovasculaire. Les laboratoires ont donc cherché à développer des inhibiteurs spécifiques des SGLT2, c'est la naissance des gliflozines. <sup>(13)</sup> Nous aborderons ici principalement les données en lien avec la *dapagliflozine* et l'*empagliflozine*, les deux seules gliflozines disponibles en France, et celles ayant les programmes de développement les plus avancés.

Les gliflozines amènent à une réduction de l'HbA1c associée à une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle. Ces effets sont retrouvés de manière constante et similaire avec toutes les molécules de la classe dans les résultats des études cliniques de phase II et III. Les gliflozines agissent en diminuant le seuil rénal de réabsorption du glucose proche de 0,80 g/L via l'inhibition des SGLT2, ceux-ci étant responsable de 90% de la réabsorption rénale du glucose (*figure 2*). En empêchant la réabsorption du glucose, elles favorisent la glycosurie et donc la baisse de la glycémie

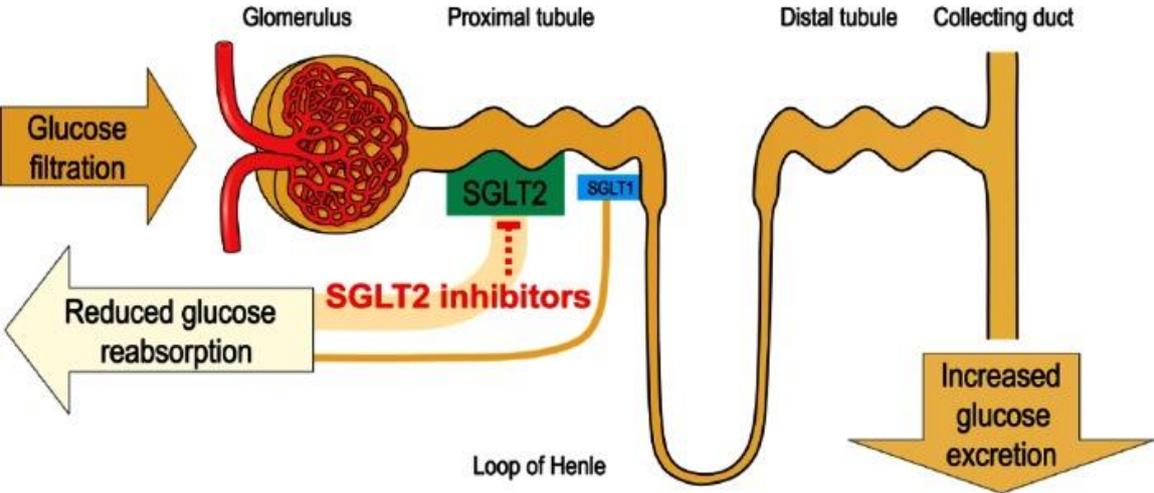
indépendamment de l'insuline. Ce mécanisme d'action à l'avantage de ne pas avoir de patients non répondeurs sous réserve d'une fonction rénale préservée, et de ne pas entraîner d'hypoglycémie.

Figure 2 : Mécanisme d'action des gliflozines (14)

**Normal physiology of renal glucose reabsorption**



**SGLT2 inhibitors reduce renal glucose reabsorption**



On observe en moyenne une réduction du taux d'HbA1c de 0,5 à 0,9%, que ce soit en monothérapie ou en association aux autres traitements antidiabétiques. Cette réduction est fonction de la glycémie de base du patient et de l'état de sa fonction rénale. En effet la baisse des taux d'HbA1c sera d'autant plus marquée que son niveau de base est élevé, par contre elle sera diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), et probablement absente chez ceux ayant une insuffisance rénale sévère.

L'effet glycémique des gliflozines s'accompagne également d'une perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne engendrée par la perte calorique secondaire à la glycosurie (4 kcal par gramme de glucose excrété). Cette perte de poids à l'avantage d'être principalement au détriment de la masse grasse.

Enfin les gliflozines exercent un effet favorable sur la pression artérielle du fait de l'augmentation de la natriurèse et de la diurèse osmotique induite par la glycosurie. En moyenne on observe une réduction de 4,0 mm Hg pour la pression artérielle systolique et de 1,6 mm Hg pour la pression artérielle diastolique, sans augmentation de la fréquence cardiaque.

## Effets indésirables <sup>(17)(19)(58)</sup>

Via le mécanisme d'action décrit précédemment, les gliflozines ont l'avantage de ne pas entraîner de risque d'hypoglycémie sauf en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (SH) ou à l'insuline. En présence de ces associations, une baisse de la posologie des SH et/ou de l'insuline doit être envisager selon le taux d'HbA1c du patient.

L'effet indésirable le plus fréquent est la survenue d'infections génitales mycotiques, principalement vulvovaginites chez la femme et balanites chez l'homme. Elles sont la conséquence directe de la glycosurie engendrée par les gliflozines et sont plus fréquentes chez la femme, en présence d'un diabète associé (d'autant plus si celui-ci est déséquilibré), et chez les patients ayant des antécédents d'infections génitales. Elles apparaissent principalement dans les premiers mois de traitement, sont généralement bénignes et faciles à traiter via l'application d'un antifongique local et ne sont que rarement récurrentes. Cela doit entraîner les professionnels de santé à questionner leurs patients et à les inciter à avoir une bonne hygiène génitale pour éviter ces événements et faciliter une bonne observance.

Le risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension est faible, mais doit entraîner la vigilance des professionnels de santé, notamment chez les patients traités par diurétique de l'anse, les patients traités par anti-hypertenseur avec antécédent d'hypotension, les sujets âgés et/ou fragiles, ou toutes situations pouvant favoriser la déshydratation. Ce risque s'explique par le mécanisme d'action des gliflozines qui entraînent une glycosurie elle-même associée à une diurèse osmotique qui est à l'origine d'une baisse modérée de la pression artérielle.

Le risque d'acidocétose diabétique est très faible mais il est doublé chez les patients diabétiques traités par gliflozine. A noter qu'elles ont alors la spécificité d'être « euglycémiques », c'est à dire qu'il n'y aura pas une l'hyperglycémie majeure caractéristique (< 250 mg/dL), ce qui peut retarder le diagnostic et la prise en charge. Elles ne surviennent que dans des situations particulières et sont rares chez les patients observants et bien informés. Les situations à risque sont : la période post-chirurgicale (les gliflozines doivent être arrêtées 3 jours avant une opération chirurgicale sous anesthésie générale et reprises après la phase aigüe), les patients à

faible réserve de cellules bêta fonctionnelles, les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère ainsi que les patients ayant des doses d'insuline réduites ou ceux ayant des besoins en insuline accrus en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une imprégnation éthylique.

Enfin, une augmentation du risque d'amputation et de fracture a été observée avec la canagliflozine dans l'essai CANVAS <sup>(21)</sup>, mais à ce jour, on ne sait pas avec certitude s'il s'agit d'un effet propre à la *canagliflozine* ou d'un effet-classe au vu des résultats rassurants des autres essais (incluant l'essai CREDENCE <sup>(20)</sup> avec la *canagliflozine*) et des données de vraie vie. De plus les potentiels mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés. Également de très rares cas de gangrène de Fournier ont été signalés chez des patients traités par gliflozines sans certitude d'un lien de cause à effet d'autant que ce risque n'a pas été retrouvé dans les essais. Ces éléments méritent donc une vigilance particulière de la part des professionnels de santé.

Le Pr Darmon conclue dans son analyse du profil de tolérance des gliflozines par :  
« *Ces effets indésirables, dont la plupart sont facilement gérables par les cliniciens, ne doivent pas priver les patients DT2, en particulier ceux qui sont à haut risque cardiovasculaire ou rénal, de cette nouvelle option thérapeutique qui a démontré des effets cardio- et néphroprotecteurs incontestables. Les mises en garde des agences réglementaires incitent toutefois à poursuivre une pharmacovigilance attentive dans des études post-marketing au long cours de façon à détecter ou confirmer des effets secondaires rares et/ou tardifs. Bien connaître le profil de tolérance des iSGLT2, savoir identifier les patients et/ou les situations à risque, et délivrer des conseils adaptés pour réduire le risque d'effets indésirables, est le garant d'une utilisation optimale de cette nouvelle classe d'antidiabétiques en pratique courante.* »

# Les grands essais de sécurité cardiovasculaire

## Historique <sup>(22)(23)(24)</sup>

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent une part importante de la morbi mortalité associée au DT2, et au-delà de l'effet protecteur assez controversé du contrôle glycémique sur ces complications, la question de la sécurité d'emploi des antidiabétiques au long cours, voire de leur potentiel bénéfique a bouleversé la prise en charge du patient diabétique.

L'un des éléments de ce changement s'est déroulé en 2008 <sup>(25)</sup>, lorsque la FDA (suivi plus tard par l'EMA) répondait aux préoccupations concernant le risque accru de maladies CV associées à certains antidiabétiques, principalement la *rosiglitazone* (thiazolidinedione). En effet une méta-analyse publiée en 2007 et regroupant 42 essais suggérait une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (IDM) de 43% ainsi qu'une augmentation non significative de la mortalité CV de 64%. La FDA a alors décidé d'imposer aux laboratoires pharmaceutiques la réalisation d'études de sécurité CV (CVOT pour CardioVascular Outcome Trial) pour tout nouveau médicament antidiabétique avec pour critère principal de jugement, un critère composite d'évaluation CV, le MACE (pour Major Adverse Cardiovascular Events), regroupant les décès CV, les IDM non fatals et les AVC non fatals. Cette nouvelle réglementation entraîna une série d'essais de la part des laboratoires et modifia complètement la manière de prendre en charge le DT2. Ils ont non seulement permis dans la majorité des cas de démontrer la non-infériorité sur le MACE et donc de rassurer la communauté scientifique, mais ils ont surtout permis pour certaines molécules de la classe des A-GLP1 et des gliflozines de démontrer une supériorité et donc la preuve d'un bénéfice sur le MACE et d'autres critères cardio-rénaux, bouleversant totalement la manière de prendre en charge le diabète.

## Résultats des essais de sécurité cardiovasculaire avec les gliflozines

Les gliflozines se sont pliées aux règles dictées par les autorités de santé et ont mis en place des essais de sécurité CV afin de prouver leur non-infériorité par rapport à un placebo et donc leur sécurité cardiovasculaire. En 2015 la publication des résultats de l'essai EMPA-REG OUTCOME <sup>(26)</sup>, avec l'*empagliflozine* enthousiasme la communauté scientifique. C'est le premier essai démontrant la supériorité d'une gliflozine par rapport au placebo et donc un bénéfice CV chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque CV.

### EMPA-REG OUTCOME <sup>(26)</sup> :

#### Design

L'objectif principal d'EMPA-REG OUTCOME était d'évaluer la sécurité CV de l'*empagliflozine* administrée une fois par jour en plus des traitements standards, via la mise en évidence d'abord d'une « non-infériorité » statistique par rapport au placebo, chez des patients diabétiques de type 2 ayant une maladie CV documentée (IDM, AVC, maladie coronarienne avérée, angor instable ou artériopathie périphérique). Si la « non-infériorité » était prouvée, il était alors possible d'évaluer un éventuel effet bénéfique en démontrant une « supériorité » statistique de l'*empagliflozine*.

L'étude a inclus des patients diabétiques de type 2 âgés d'au moins 18 ans, tous à haut risque CV, ayant une HbA1c entre 7% et 10%, un IMC inférieur ou égal à 45 kg/m<sup>2</sup> et un DFG d'au moins 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>. L'*empagliflozine* était ajoutée en plus des autres traitements hypoglycémisants et la gestion de ces traitements était laissée à la discrétion des investigateurs afin d'obtenir le meilleur contrôle glycémique possible dans les deux groupes et de tester l'effet propre de l'*empagliflozine* sur les événements du MACE. De même les investigateurs étaient encouragés à traiter les autres facteurs de risque CV non glycémiques tels que l'hypertension et la dyslipidémie selon les recommandations en vigueur. Le critère principal de jugement était le MACE (regroupant les décès CV, les IDM non fatals et les AVC non fatals).

## Résultats

L'étude a inclus 7 020 patients pendant une durée médiane de 3,1 ans et met en évidence non seulement une non-infériorité, mais surtout un bénéfice CV de l'*empagliflozine*. Les événements du MACE sont réduits de 14% par rapport au placebo (HR 0,86 ; IC 0,74 à 0,99 ;  $p < 0,001$  pour la non-infériorité et  $p = 0,04$  pour la supériorité). Ce résultat est porté par une réduction de la mortalité CV de 38% (HR 0,62 ; IC 0,49 à 0,77 ;  $p < 0,001$ ) et de la mortalité toutes causes confondues de 32% (HR 0,68 ; IC 0,57 à 0,82 ;  $p < 0,001$ ), sans effet sur la survenue des IDM non fatals ou des AVC non fatals. L'étude montre également une réduction des hospitalisations pour IC de 35% (HR 0,65 ; IC 0,50 à 0,85 ;  $p = 0,002$ ). Concernant les effets indésirables, ils sont comparables entre les groupes *empagliflozine* et placebo à l'exception des d'infections génitales qui sont majorées sous *empagliflozine*, ce qui vient confirmer le profil de sécurité de la molécule déjà connu à date.

En conclusion, EMPA-REG OUTCOME démontre un bénéfice cardiovasculaire de l'*empagliflozine* chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque CV (prévention secondaire) et représente un tournant dans la prise en charge du DT2 en allant au-delà du contrôle glycémique pour tendre vers une prise en charge holistique du patient. Cependant des questions subsistent, notamment vis-à-vis des mécanismes physiopathologiques permettant ces bénéfices CV au vu de leur émergence très rapide, dès le troisième mois de traitement. D'autres études doivent également vérifier si ces résultats sont retrouvés chez des patients diabétique de type 2 indemnes de maladie cardiovasculaire (prévention primaire du risque CV), et s'il s'agit d'un effet classe ou non.

## Design

Suite à la publication des résultats d'EMPA-REG OUTCOME, les résultats des essais de sécurité CV des autres représentants de la classe des gliflozines étaient très attendus. CANVAS <sup>(21)</sup> avec la *canagliflozine* a été publiée en 2017 et DECLARE-TIMI 58 <sup>(28)</sup> avec la *dapagliflozine* en 2018. Une méta-analyse <sup>(27)</sup> publiée en 2019 regroupe les données de ces trois essais.

**Figure 3 : résumé des caractéristiques des patients inclus dans les essais de sécurité CV ayant testé les gliflozines contre placebo** <sup>(27)</sup>

	EMPA-REG OUTCOME <sup>1</sup>	CANVAS Program <sup>2</sup>	DECLARE-TIMI 58 <sup>3</sup>
Drug	Empagliflozin	Canagliflozin	Dapagliflozin
Doses analysed	10 mg, 25 mg (once daily)	100 mg, 300 mg (once daily)	10 mg (once daily)
Median follow-up time, years	3.1	2.4	4.2
Trial participants	7020	10142	17160
Age, mean	63.1	63.3	63.9
Women	2004 (28.5%)	3633 (35.8%)	6422 (37.4%)
Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease	7020 (100%)	6656 (65.6%)	6974 (40.6%)
Patients with a history of heart failure	706 (10.1%)	1461 (14.4%)	1724 (10.0%)
Patients with eGFR <60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>	1819 (25.9%)	2039 (20.1%)	1265 (7.4%)

Data are n (%) unless otherwise specified. The CANVAS Program consisted of two trials, CANVAS and CANVAS-R, but are presented combined. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

**Table: Randomised controlled phase 3/4 clinical trials of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors**

## Résultats

Cette méta-analyse permet de regrouper les données de 34 322 patients diabétiques de type 2. L'un des éléments différenciants de ces études est la proportion de patients en prévention primaire ou secondaire du risque CV. Au total 20 650 (60,2%) des patients étaient en prévention secondaire et 13 672 (39,8%) étaient en prévention primaire de ce risque. EMPA-REG OUTCOME n'avait que des patients en prévention secondaire, alors que CANVAS et DECLARE TIMI-58 avaient des patients en prévention primaire, respectivement 34,4% et 59,4%. Au total 11,3% des patients avaient un antécédant d'insuffisance cardiaque, un taux retrouvé aux mêmes proportions dans les trois essais. Concernant la fonction rénale des patients inclus dans EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE TIMI-58, respectivement 25,9%, 20,1% et 7,4% des patients avaient un DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

**Figure 4 : résumé des résultats des essais de sécurité CV ayant testé les gliflozines contre placebo <sup>(17)</sup>**

Études	EMPA-REG OUTCOME [7]	CANVAS [8]	DECLARE-TIMI 58 [9]
Suivi médian (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n) iSGLT2 versus placebo	4 687 versus 2 333	5 795 versus 4 247	8 582 versus 8 578
Prévention CV secondaire versus primaire (%)	> 99 versus < 1	65 versus 35	40 versus 60
HbA <sub>1c</sub> moyenne (%)	8,1	8,2	8,3
Inhibiteur de SGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg	Canagliflozine 100-300 mg	Dapagliflozine 10 mg
Critère primaire composite CV	MACE 3 points 0,86 [0,74-0,99] p < 0,001	MACE 3 points 0,86 [0,75-0,97] p = 0,02	MACE 3 points 0,93 [0,84-1,03] p = 0,17 ----- Autre critère primaire CV pré-spécifié (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) 0,83 [0,73-0,95] p = 0,005
IDM	0,87 [0,70-1,09] p = 0,23	0,85 [0,69-1,05] p = NT	0,89 [0,77-1,01] p = NT
AVC	1,18 [0,89-1,56] p = 0,26	0,87 [0,69-1,09] p = NT	1,01 [0,84-1,21] p = NT
Mortalité CV	0,62 [0,49-0,77] p < 0,001	0,87 [0,72-1,06] p = NT	0,98 [0,82-1,17] p = NT
Mortalité globale	0,68 [0,57-0,82] p < 0,001	0,87 [0,74-1,01] p = 0,24	0,93 [0,82-1,04] p = NT
Hospitalisation pour IC	0,65 [0,50-0,85] p = 0,002	0,78 [0,67-0,91] p = NT (a)	0,73 [0,61-0,88] p = NT
Critère composite rénal	0,61 (b) [0,53-0,70] p < 0,001	0,60 (c) [0,47-0,77] p < 0,001	0,53 (d) [0,43-0,66] p = NT

(a) Combiné à la mortalité CV.

(b) Progression vers la macroalbuminurie, doublement de la créatininémie, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(c) Réduction soutenue du DFG ( $\geq 40\%$ ), recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(d) Diminution de 40 % du DFG, progression vers une insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale.

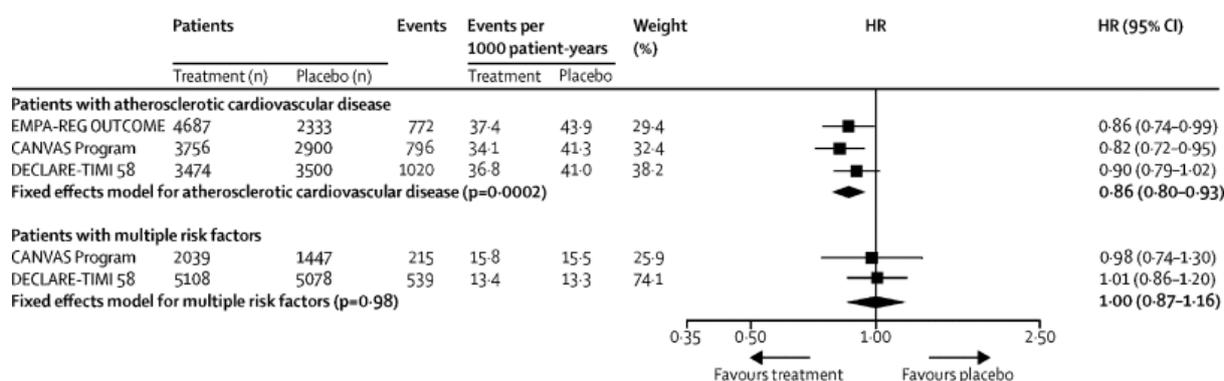
AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée ; iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; NT : non testé compte tenu de la séquence hiérarchique pré-spécifiée (positionné après la mortalité totale, non significative) ; MACE 3 points : mortalité CV, IDM non fatals, AVC non fatals.

Les trois essais ont atteint leur objectif principal en démontrant la non-infériorité contre placebo, et ont rassuré la communauté scientifique et les autorités de santé en prouvant l'innocuité CV de cette classe. Mieux encore, les trois essais ont démontré une supériorité sur le critère principal de jugement avec tout de même une hétérogénéité puisque seuls EMPA-REG OUTCOME et CANVAS ont démontré une supériorité sur le MACE (décès CV, les IDM non fatals et les AVC non fatals) avec respectivement une baisse du risque relatif de 14% (HR 0,86 ; IC 0,74 à 0,99) et 14% (HR 0,86 ; IC 0,75 à 0,97). DECLARE TIMI-58 lui n'a pas démontré de supériorité de la *dapagliflozine* contre placebo sur le MACE mais a démontré une supériorité sur son co-critère principal de jugement qui combine la mortalité CV et les hospitalisations pour IC avec une baisse du risque relatif de 17% (HR 0,83 ; IC 0,73 à 0,95).

Au total dans ces trois essais, 3342 (9,7%) des patients ont présenté un événement du MACE, et parmi ces événements, 2588 (77,4%) sont survenus dans le groupe en prévention secondaire. Sur l'ensemble de la population les gliflozines ont réduit de 11% les événements du MACE (HR 0,89 ; IC 0,83 à 0,96 ; p = 0,0014), mais cet effet

était totalement porté par une réduction de 14% des événements chez les patients en prévention secondaire (HR 0,86 ; IC 0,80 à 0,93), sans aucun effet observé chez ceux en prévention primaire (HR 1,00 ; IC 0,87 à 1,16) (figure 5), ce qui peut expliquer l'absence de significativité de la *dapagliflozine* sur le MACE dans son essai, puisque près de 60% de sa population était en prévention primaire du risque CV. C'est donc la preuve d'un bénéfice des gliflozines sur les événements du MACE chez les patients diabétiques de type 2 ayant une maladie CV documentée.

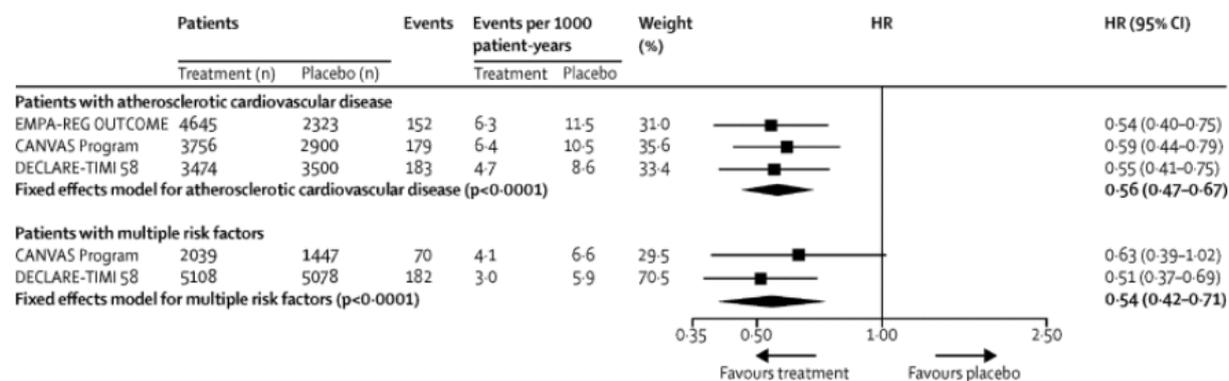
**Figure 5 : Méta-analyse des essais de sécurité CV des gliflozines sur le MACE stratifiés par prévention primaire ou secondaire du risque CV (27)**



L'autre apprentissage de ces essais est la démonstration d'une réduction des hospitalisations pour IC. Sur l'ensemble de la population les gliflozines ont réduit de 31% les hospitalisations pour IC (HR 0,69 ; IC 0,61 à 0,79 ; p<0,0001), et cet effet était retrouvé avec l'ensemble des gliflozines, aussi bien chez les patients en prévention primaire que ceux en prévention secondaire du risque CV.

Enfin cette méta-analyse a permis de mettre en lumière un effet classe de protection rénale avec une réduction de 45% d'un critère composé des événements d'aggravation de la fonction rénale, d'évolution vers une insuffisance rénale terminale (IRT) ou de mort d'origine rénale (HR 0,55 ; IC 0,48 à 0,64 ; p<0,0001). A nouveau cet effet était retrouvé aussi bien chez les patients en prévention primaire que ceux en prévention secondaire du risque CV.

**Figure 6 : Méta-analyse des essais de sécurité CV des gliflozines sur le critère composé des événements d'aggravation de la fonction rénale, d'évolution vers une IRT ou de mort d'origine rénale stratifiés par prévention primaire ou secondaire du risque CV (27)**



### Conclusion

Ces essais de sécurité CV mis en place pour répondre aux exigences des autorités de santé ce sont finalement révélés être un tournant majeur dans la prise en charge du patient diabétique de type 2.

- Ils ont permis de mettre en évidence un effet classe robuste des gliflozines sur la réduction des hospitalisations pour IC (-31%) et du déclin de la fonction rénale (-45%) et ceci indépendamment de la présence ou non d'une maladie CV documentée ou d'antécédents d'IC.
- Ils ont également mis en évidence un effet protecteur vis-à-vis des événements du MACE (décès CV, les IDM non fatals et les AVC non fatals) chez les patients diabétiques de type 2 atteints d'une maladie CV.
- Ils ont enfin permis de confirmer le profil de tolérance de cette nouvelle classe, avec principalement une augmentation des infections génitales mycotiques et une augmentation des acidocétoses diabétiques (qui restent numériquement rares). L'augmentation des amputations et des fractures survenue uniquement dans l'essai CANVAS a soulevé des interrogations vis-à-vis de la *canagliflozine* et de la classe. Les données des essais contrôlés et des études observationnelles publiées par la suite ont rassuré la communauté scientifique et écarté ce surrisque sans pour autant se passer de prudence.

Ces essais ont donc permis de mettre en évidence non seulement la sécurité mais surtout les bénéfices cardio-rénaux associés à plusieurs molécules des nouvelles classes d'antidiabétiques que sont les gliflozines et les A-GLP1. Cela a incité les

sociétés savantes à reconsidérer leurs recommandations en matière de prise en charge du DT2 en ciblant au-delà du contrôle glycémique, les complications CV et rénales associées aux patients diabétiques. Ils sont également le point de départ de toute une série d'autres études focalisées cette fois ci sur l'effet des gliflozines dans la prise en charge de l'IC et de la maladie rénale chronique (MRC), indépendamment de la présence ou non d'un DT2 associé.

## Les gliflozines dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Après la publication des résultats des grands essais de sécurité CV réalisé avec les gliflozines et la démonstration d'une réduction significative d'environ 30% du risque d'hospitalisation pour IC chez des patients diabétiques de type 2 avec et sans antécédents d'IC, un grand intérêt s'est porté vers cette classe comme un potentiel futur traitement de l'IC. Les effets cardio-rénaux des gliflozines ne peuvent pas être liés au contrôle glycémique, ce qui suggère qu'ils pourraient également s'étendre aux patients non diabétiques. Des essais ont donc été mis en place par les industriels pour répondre à cette question et évaluer l'impact des gliflozines chez des patients IC, diabétiques ou non.

### L'étude DAPA HF (29)

DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) a été conçu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la *dapagliflozine* chez les patients atteints d'IC à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète. Cette étude présentée au congrès de l'ESC en 2019 a également marqué un tournant dans l'histoire des gliflozines.

DAPA-HF est une étude de supériorité de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo conduite chez des patients atteints d'IC (classe fonctionnelle II à IV selon la New York Heart Association [NYHA]) à FEVG altérée ( $\leq 40\%$ ) afin de déterminer l'effet de la *dapagliflozine* par rapport au placebo sur l'incidence des décès CV et de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque lorsqu'elle est ajoutée aux traitements standards de l'IC altérée.

### Les principaux critères d'inclusion

- Un âge d'au moins 18 ans
- Un diagnostic établi et documenté d'IC à FEVG altérée symptomatique (classe II à IV de la NYHA), depuis au moins 2 mois.
- Une FEVG de 40% ou moins au cours des 12 derniers mois
- Les patients devaient recevoir un traitement standard de l'IC à FEVG altérée optimal et personnalisé (pharmacologique et/ou dispositif médical), selon les

recommandations locales, et stable depuis au moins 4 semaines. Ce traitement devait comprendre sauf contre-indication ou intolérance :

- un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou l'association sacubitril/valsartan
  - un bêta-bloquant (BB)
  - un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïdes (ARM)
  - plus ou moins un diurétique.
- Un taux plasmatique de NT-proBNP d'au moins 600 pg/mL, ou  $\geq 400$  pg/mL en cas d'hospitalisation pour IC au cours des 12 derniers mois, ou  $\geq 900$  pg/mL en cas de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire concomitant
  - Un DFG supérieur ou égal à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion

### Les principaux critères d'exclusion

- Un traitement récent ou des effets secondaires inacceptables associés à une gliflozine
- Le DT1
- Des symptômes d'hypotension ou une pression artérielle systolique inférieure à 95 mm Hg,
- Un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Une IC aiguë décompensée ou hospitalisation en raison d'une IC décompensée dans les 4 semaines précédant l'inclusion

### Design

Les patients étaient randomisés en 1:1 avec un groupe *dapagliflozine* (*dapagliflozine* 10 mg administrée 1 fois par jour par voie orale en plus du traitement standard de l'IC) contre un groupe placebo.

Critère de jugement principal	Critère composite d'aggravation de l'IC ou de décès de causes CV. Un épisode d'aggravation de l'IC étant défini comme une hospitalisation non planifiée ou une visite urgente ayant entraîné un traitement intraveineux pour l'IC
-------------------------------	--

Critère de jugement secondaire	<p>Les critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés comme ceci :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Délai avant la survenue du premier événement parmi une hospitalisation pour IC ou un décès CV ;</li> <li>2) Le nombre total d'hospitalisations pour IC (première et récurrentes) et les décès CV ;</li> <li>3) Variation du KCCQ-TSS de l'inclusion à 8 mois (noté sur une échelle de 0 à 100, avec un score plus élevé indiquant moins de symptômes et un changement de 5 points ou plus considéré comme cliniquement significatif)</li> <li>4) Un critère composite de l'aggravation de la fonction rénale définie comme une baisse soutenue du DFG de 50% ou plus, une IRT (définie comme un DFG soutenu [<math>\geq 28</math> jours] <math>&lt; 15</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, dialyse prolongée ou transplantation rénale), ou décès rénal ;</li> <li>5) Délai de la survenue des décès toutes causes</li> </ol>
--------------------------------	---

## Résultats

4744 patients ont été randomisés entre le février 2017 et août 2018 (la durée médiane du suivi était de 18,2 mois), incluant 410 centres à travers le monde, n'incluant pas la France. Concernant les caractéristiques des patients, l'âge moyen des patients était de 66 ans, 45% d'entre eux étaient diabétiques de type 2, tous étaient atteints d'IC avec une FEVG altérée en moyenne à environ 31% et un NT-proBNP médian aux alentours de 1400 pg/mL. Le DFG moyen était lui de 66 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 60% des patients avaient un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

On observe également que les patients inclus étaient très bien pris en charge pour leur IC sur la base des recommandations de l'ESC 2016 (celles en vigueur durant l'étude) avec 56% des patients sous IEC, 28% sous ARA II, 11% sous l'association sacubitril/valsartan, 96% sous BB et 71% sous ARM.

## Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal (critère composite d'aggravation de l'IC ou de décès de causes CV) est survenu chez 386 patients (16,3%) dans le groupe dapagliflozine et chez 502 patients (21,2%) dans le groupe placebo (HR, 0,74 ; 0,65 à 0,85 ;

P<0.001), soit une baisse significative du risque relatif de 26% avec un effet favorable de la *dapagliflozine* sur l'ensemble des trois composantes du critère. Cet effet a été généralement cohérent dans tous les sous-groupes pré-spécifiés, y compris chez les patients non diabétiques à l'inclusion. De plus il est intéressant de noter que cet effet apparaît très rapidement après l'instauration du traitement comme nous pouvons le voir visuellement avec des courbes qui se séparent précocement, et une significativité statistique de ce critère dès le 28<sup>ème</sup> jour après randomisation (HR à 28 jours, 0,51 ; 0,28-0,94 ; p = 0,03) <sup>(30)</sup>.

### Critères de jugement secondaires

L'incidence du critère associant les hospitalisations pour IC et les décès de causes CV a été plus faible dans le groupe *dapagliflozine* (HR, 0,75 ; 0,65 à 0,85 ; p < 0,001) avec au total 567 premiers événements et événements récurrents (340 hospitalisations pour IC et 227 décès CV chez 382 patients) dans le groupe *dapagliflozine* contre 742 événements (469 hospitalisations pour IC et 273 décès CV chez 495 patients) dans le groupe placebo.

On observe également une amélioration du profil clinique des patients via l'appréciation du KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Total Symptom Score). Plus de patients du groupe *dapagliflozine* ont présenté une amélioration significative du score (d'au moins 5 points) (58,3 % versus 50,9 %) et moins ont présenté une détérioration significative (25,3 % versus 32,9 %) comparé aux patients du groupe placebo entre l'inclusion et le 8<sup>ème</sup> mois.

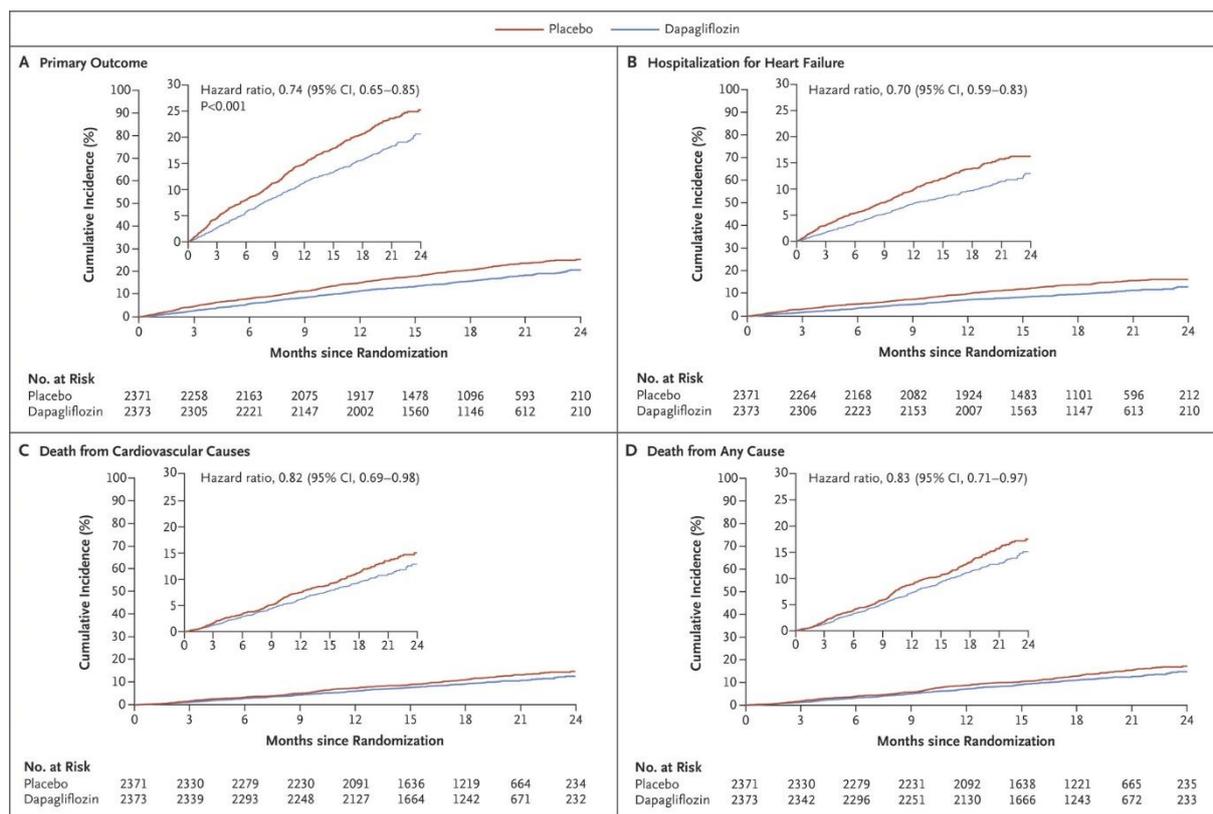
L'incidence du critère d'évaluation composite rénal pré-spécifié n'a pas différencié entre les groupes. Une baisse statistique des événements mais non significative au vu du faible nombre d'événement durant cette période de suivi, 28 (1,2%) dans le groupe *dapagliflozine*, contre 39 (1,6%) dans le groupe placebo (HR, 0,71 ; 0,44 à 1,16).

Enfin on observe 276 décès toutes causes confondues (11,6 %) dans le groupe *dapagliflozine* contre 329 (13,9 %) dans le groupe placebo, soit une baisse de 17% des événements (HR, 0,83 ; 0,71 à 0,97).

### Tolérance

Vis-à-vis de la tolérance nous pouvons observer un bon profil de sécurité sans excès notable d'événements secondaires dans le groupe *dapagliflozine*.

**Figure 7 : Résultats de DAPA-HF (29)**



**Figure 8 : Résultats et tolérance de DAPA-HF (29)**

**Table 2. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes and Adverse Events of Special Interest.\***

Variable	Dapagliflozin (N = 2373)		Placebo (N = 2371)		Hazard or Rate Ratio or Difference (95% CI)	P Value
	values	events/100 patient-yr	values	events/100 patient-yr		
<b>Efficacy outcomes</b>						
Primary composite outcome — no. (%)†	386 (16.3)	11.6	502 (21.2)	15.6	0.74 (0.65 to 0.85)	<0.001
Hospitalization or an urgent visit for heart failure	237 (10.0)	7.1	326 (13.7)	10.1	0.70 (0.59 to 0.83)	NA
Hospitalization for heart failure	231 (9.7)	6.9	318 (13.4)	9.8	0.70 (0.59 to 0.83)	NA
Urgent heart-failure visit	10 (0.4)	0.3	23 (1.0)	0.7	0.43 (0.20 to 0.90)	NA
Cardiovascular death	227 (9.6)	6.5	273 (11.5)	7.9	0.82 (0.69 to 0.98)	NA
<b>Secondary outcomes</b>						
Cardiovascular death or heart-failure hospitalization — no. (%)	382 (16.1)	11.4	495 (20.9)	15.3	0.75 (0.65 to 0.85)	<0.001
Total no. of hospitalizations for heart failure and cardiovascular deaths‡	567	—	742	—	0.75 (0.65 to 0.88)	<0.001
Change in KCCQ total symptom score at 8 mo§	6.1±18.6	—	3.3±19.2	—	1.18 (1.11 to 1.26)	<0.001
Worsening renal function — no. (%)¶	28 (1.2)	0.8	39 (1.6)	1.2	0.71 (0.44 to 1.16)	NA
Death from any cause — no. (%)	276 (11.6)	7.9	329 (13.9)	9.5	0.83 (0.71 to 0.97)	NA
<b>Safety outcomes</b>						
Discontinuation due to adverse event — no./total no. (%)	111/2368 (4.7)	—	116/2368 (4.9)	—	—	0.79
<b>Adverse events of interest — no./total no. (%)</b>						
Volume depletion	178/2368 (7.5)	—	162/2368 (6.8)	—	—	0.40
Renal adverse event	153/2368 (6.5)	—	170/2368 (7.2)	—	—	0.36
Fracture	49/2368 (2.1)	—	50/2368 (2.1)	—	—	1.00
Amputation	13/2368 (0.5)	—	12/2368 (0.5)	—	—	1.00
Major hypoglycemia**	4/2368 (0.2)	—	4/2368 (0.2)	—	—	NA
Diabetic ketoacidosis††	3/2368 (0.1)	—	0	—	—	NA
Fournier's gangrene	0	—	1/2368 (<0.1)	—	—	NA
<b>Laboratory and other measures</b>						
Change from baseline to 8 mo‡‡						
Glycated hemoglobin — %§§	-0.21±1.14	—	0.04±1.29	—	-0.24 (-0.34 to -0.13)	<0.001
Creatinine — mg/dl	0.07±0.24	—	0.04±0.25	—	0.02 (0.01 to 0.03)	<0.007
Hematocrit — %	2.31±3.90	—	-0.19±3.81	—	2.41 (2.21 to 2.62)	<0.001
NT-proBNP — pg/ml	-196±2387	—	101±2944	—	-303 (-457 to -150)	<0.001
Weight — kg	-0.88±3.86	—	0.10±4.09	—	-0.87 (-1.11 to -0.62)	<0.001
Systolic blood pressure — mm Hg	-1.92±14.92	—	-0.38±15.27	—	-1.27 (-2.09 to -0.45)	0.002

\* Plus-minus values are means ±SD. NA denotes not applicable because P values for efficacy outcomes are reported only for outcomes that were included in the hierarchical-testing strategy.

† The primary outcome was a composite of worsening heart failure (hospitalization or an urgent visit resulting in intravenous therapy for heart failure) or death from cardiovascular causes.

‡ The total number of hospitalizations for heart failure and cardiovascular deaths was analyzed by means of the semiparametric proportional-rates model, in which the treatment effect is reported as a rate ratio.

§ The total symptom score on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) range from 0 to 100, with higher scores indicating fewer symptoms and physical limitations associated with heart failure. The treatment effect is shown as a win ratio, in which a value greater than 1 indicates superiority.

¶ Worsening renal function is a composite outcome of a reduction of 50% or more in the estimated GFR sustained for at least 28 days, end-stage renal disease, or death from renal causes. End-stage renal disease was defined as an estimated GFR of less than 15 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup> that was sustained for at least 28 days, long-term dialysis treatment (sustained for ≥28 days), or kidney transplantation. Serious adverse events of acute kidney injury were reported in 23 patients (1.0%) in the dapagliflozin group and in 46 (1.9%) in the placebo group (P=0.007).

|| The safety population included all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of dapagliflozin or placebo.

\*\* Major hypoglycemia was defined as hypoglycemia requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrates or glucagon or to take other corrective action. All cases occurred in patients with diabetes at baseline.

†† All cases of diabetic ketoacidosis occurred in patients with diabetes at baseline.

‡‡ The between-group difference in laboratory and other measures is reported as the treatment effect.

§§ Glycated hemoglobin values are listed only for the patients with diabetes.

## Conclusion

Dans cette étude, la *dapagliflozine* diminue d'une part le risque de survenue du critère de jugement composite principal (aggravation de l'IC ou décès CV), avec une diminution de la survenue des événements sur les trois composantes du critère ; et d'autre part les symptômes de l'IC via l'amélioration du score KCCQ-TSS. Il est important de souligner que ces bénéfices sont retrouvés de manière précoce (significativité sur le critère d'évaluation composite principal observé dès le 28<sup>ème</sup> jours) et surtout chez une population de patient d'ores et déjà très bien traité selon les recommandations de l'ESC 2016 en vigueur au moment de l'étude. Cette étude démontre que ces bénéfices sont retrouvés aussi bien chez les patients diabétiques de type 2 que chez les patients non diabétiques de type 2.

DAPA-HF est donc la première étude à étendre le spectre des gliflozines aux cardiologues qui peuvent désormais voir les gliflozines comme un traitement à part entière de l'IC à FEVG altérée indépendamment de la présence ou de l'absence d'un DT2 associé.

### Méta analyse de DAPA-HF et Emperor-Reduced <sup>(31)</sup>

Après les résultats de l'étude DAPA-HF avec la *dapagliflozine*, ceux de l'étude EMPEROR-Reduced <sup>(32)</sup> (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) avec l'*empagliflozine* étaient très attendus. Ils ont été présentés au congrès de l'ESC en 2020 et une méta-analyse de ces deux études a été réalisée sous la direction du Professeur Faiez Zannad (cardiologue français exerçant au CHU de Nancy) pour estimer l'effet de ces deux gliflozines sur la mortalité, les hospitalisations pour IC et les critères rénaux chez un large éventail de patients IC à FEVG altérée.

La *dapagliflozine* (10 mg/jour) et l'*empagliflozine* (10 mg/jour) étaient comparés à un placebo avec un suivi médian de 18.2 mois dans DAPA-HF et de 15.7 mois dans EMPEROR-Reduced. Au total, 8474 patients ont été inclus dans l'analyse, leurs caractéristiques étaient similaires avec comme critère d'inclusion principal une FEVG  $\leq 40\%$ . On notera que les patients de l'étude EMPEROR-Reduced étaient globalement plus sévères que ceux de DAPA-HF avec en moyenne une FEVG plus basse (27% contre 31%), un taux de NT-pro-BNP plus élevé, un DFG plus bas et un taux de patient sous sacubitril/valsartan plus élevé.

**Figure 9 : Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans les études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced (31)**

	EMPEROR-Reduced		DAPA-HF	
	Empagliflozin	Placebo	Dapagliflozin	Placebo
Number of participants	1863	1867	2373	2371
Age, years	67.2 (10.8)	66.5 (11.2)	66.2 (11.0)	66.5 (10.8)
Sex				
Men	1426 (76.5%)	1411 (75.6%)	1809 (76.2%)	1826 (77.0%)
Women	437 (23.5%)	456 (24.4%)	564 (23.8%)	545 (23.0%)
NYHA functional classification				
II	1399 (75.1%)	1401 (75.0%)	1606 (67.7%)	1597 (67.4%)
III	455 (24.4%)	455 (24.4%)	747 (31.5%)	751 (31.7%)
IV	9 (0.5%)	11 (0.6%)	20 (0.8%)	23 (1.0%)
Mean LVEF, %	27.7 (6.0)	27.2 (6.1)	31.2 (6.7)	30.9 (6.9)
NT-pro BNP, pg/mL	1887 (1077–3429)	1926 (1153–3525)	1428 (857–2655)	1446 (857–2641)
Medical history				
Hospitalisation for heart failure*	577 (31.0%)	574 (30.7%)	1124 (47.4%)	1127 (47.5%)
Diabetes†	927 (49.8%)	929 (49.8%)	1075 (45.3%)	1064 (44.9%)
eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> ‡	61.8 (21.7)	62.2 (21.5)	66.0 (19.6)	65.5 (19.3)
Heart failure medications				
ACE inhibitor	867 (46.5%)	836 (44.8%)	1332 (56.1%)	1329 (56.1%)
ARB	451 (24.2%)	457 (24.5%)	675 (28.4%)	632 (26.7%)
Mineralocorticoid receptor antagonist	1306 (70.1%)	1355 (72.6%)	1696 (71.5%)	1674 (70.6%)
ARNI	340 (18.3%)	387 (20.7%)	250 (10.5%)	258 (10.9%)
Device therapy				
ICD or CRT-D	578 (31.0%)	593 (31.8%)	622 (26.2%)	620 (26.1%)
CRT-D or CRT-P	220 (11.8%)	222 (11.9%)	190 (8.0%)	164 (6.9%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). ACE=angiotensin converting enzyme. ARB=angiotensin receptor blocker. ARNI=angiotensin receptor neprilysin inhibitor. CRT-D=cardiac resynchronisation therapy defibrillator. CRT-P=cardiac resynchronisation therapy pacemaker. eGFR=estimated glomerular filtration rate. ICD=implantable cardiac defibrillator. LVEF=left ventricular ejection fraction. NT-pro BNP=N-terminal pro B-type natriuretic peptide. NYHA=New York Heart Association. \*For EMPEROR-Reduced: preceding 12 months. †Determined by a combination of medical history and pre-treatment glycated haemoglobin. ‡Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula.

**Table 1: Overview of main characteristics of the two trial populations at baseline**

## Résultats

La méta-analyse de ces deux études démontre une réduction significative de 13% des décès toutes causes confondues avec les gliflozines (HR 0,87 ; 0,77–0,98 ; p = 0,018), et une réduction significative de 14 % des décès CV (HR 0,86 ; 0,76–0,98 ; p = 0,027) bien que ces critères n'aient été retrouvés que dans l'étude DAPA-HF.

On observe également une réduction significative de 26% du risque combiné de décès CV et hospitalisation pour IC (HR 0,74 ; 0,68–0,82 ; p < 0,0001), ainsi qu'une réduction

significative de 25 % du risque combiné de décès CV et de toutes les hospitalisations pour IC (première et récurrences) (HR 0,75 ; 0,68–0,84 ;  $p < 0,0001$ ), et une réduction significative des hospitalisations pour IC de 31% (HR 0,69 ; 0,62–0,78 ;  $p < 0,0001$ ). La réduction du critère de jugement combinant décès CV et hospitalisation pour IC était similaire dans la plupart des sous-groupes testés (selon âge, sexe, IMC, DT2, DFG, sacubitril/valsartan, antécédant d'hospitalisation pour IC), avec cependant une tendance à une moins bonne efficacité chez les patients en classe III/IV de la NYHA comparé à ceux en NYHA I/II.

Le critère composite rénal associant la réduction du DFG d'au moins 50%, le passage à l'IRT et le décès d'origine rénal était lui significativement réduit de 38% (HR 0.62 ; 0.43-0.90,  $p=0.013$ ).

L'analyse des événements indésirables montre un très bon profil de sécurité des deux molécules dans cette population de patients IC à FEVG altérée, sans excès d'événements par rapport aux groupes placebo. (figure 10)

**Figure 10 : Méta-analyse de la tolérance des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced** <sup>(31)</sup>

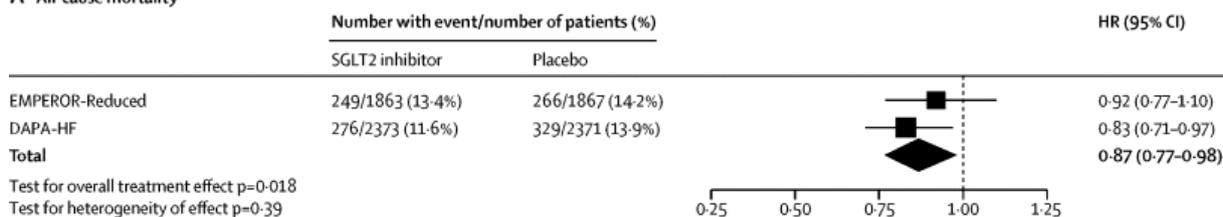
	EMPEROR-Reduced		DAPA-HF	
	Empagliflozin (n=1863)	Placebo (n=1867)	Dapagliflozin (n=2373)	Placebo (n=2371)
Serious adverse events	772 (41.4%)	896 (48.1%)	846 (35.7%)	951(40.2%)
Any renal adverse event	175 (9.4%)	192 (10.3%)	141 (6.0%)	158 (6.7%)
Volume depletion	197 (10.6%)	184 (9.9%)	170 (7.2%)	153 (6.5%)
Ketoacidosis	0	0	3 (0.1%)	0
Severe hypoglycaemic events	6 (0.3%)	7 (0.4%)	4 (0.2%)	4 (0.2%)
Bone fractures	45 (2.4%)	42 (2.3%)	48 (2.0%)	47 (2.0%)
Lower limb amputation	13 (0.7%)	10 (0.5%)	13 (0.5%)	12 (0.5%)
Fournier's Gangrene	1 (0.1%)	0	0	1 (0.1%)

Data are n(%). Definitions of medical concepts describing adverse events of interest were not exactly similar between the two trials. The absolute numbers of events cannot be compared across the two trials because of different definitions and observation periods. For EMPEROR-Reduced, we show here adverse events up to 7 days after discontinuation of study medication, and for lower limb amputations up to the end of the trial. For DAPA-HF, we show here on-treatment analysis set for all adverse events, except for lower limb amputation shown on and off treatment. See appendix (p 4) for additional details on adverse event definitions.

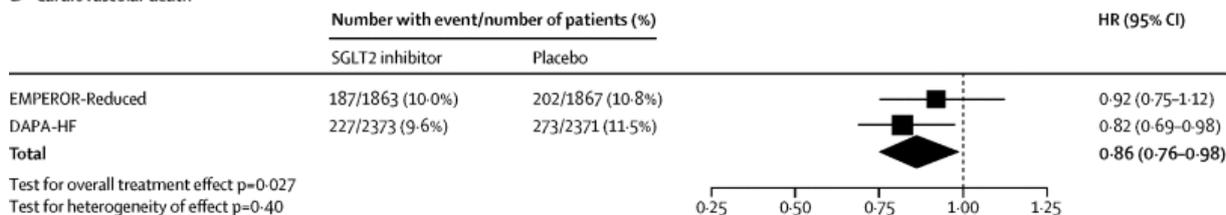
**Table 2: Relevant adverse events reported in the two trials**

**Figure 11 : Méta-analyse des résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced (31)**

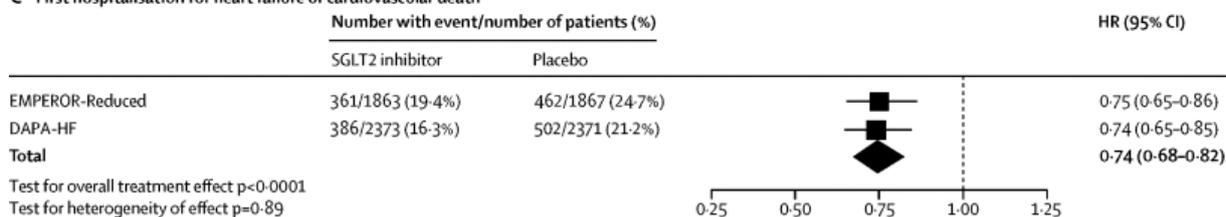
**A All-cause mortality**



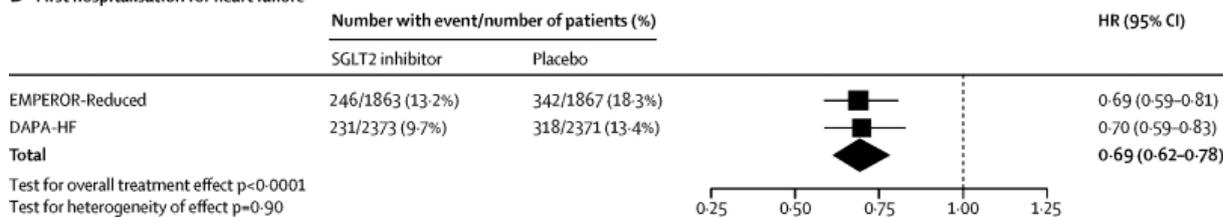
**B Cardiovascular death**



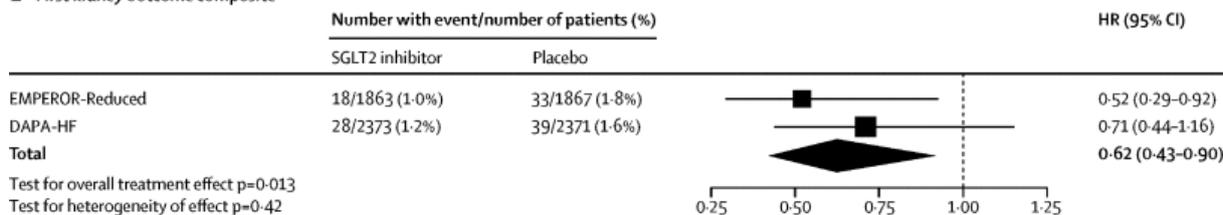
**C First hospitalisation for heart failure or cardiovascular death**



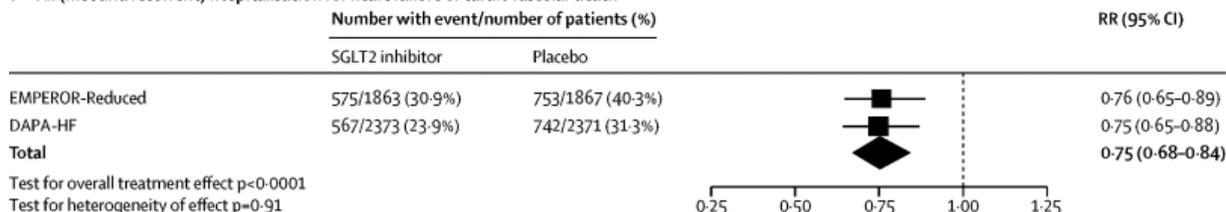
**D First hospitalisation for heart failure**



**E First kidney outcome composite**



**F All (first and recurrent) hospitalisation for heart failure or cardiovascular death**



## Conclusion

Les études EMPAREG-OUTCOME et DECLARE-TIMI-58 avaient déjà démontré les bénéfices cardio-rénaux de l'*empagliflozine* et de la *dapagliflozine* chez des patients diabétiques de type 2. Les études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced ont permis d'étendre ces observations aux patients IC à FEVG altérée qu'ils soient diabétiques ou non et la méta-analyse de ces deux études confirme leur efficacité dans la réduction de la mortalité totale, de la mortalité CV, des hospitalisations pour IC et du déclin de la fonction rénale.

## L'étude *EMPEROR PRESERVED* (33)

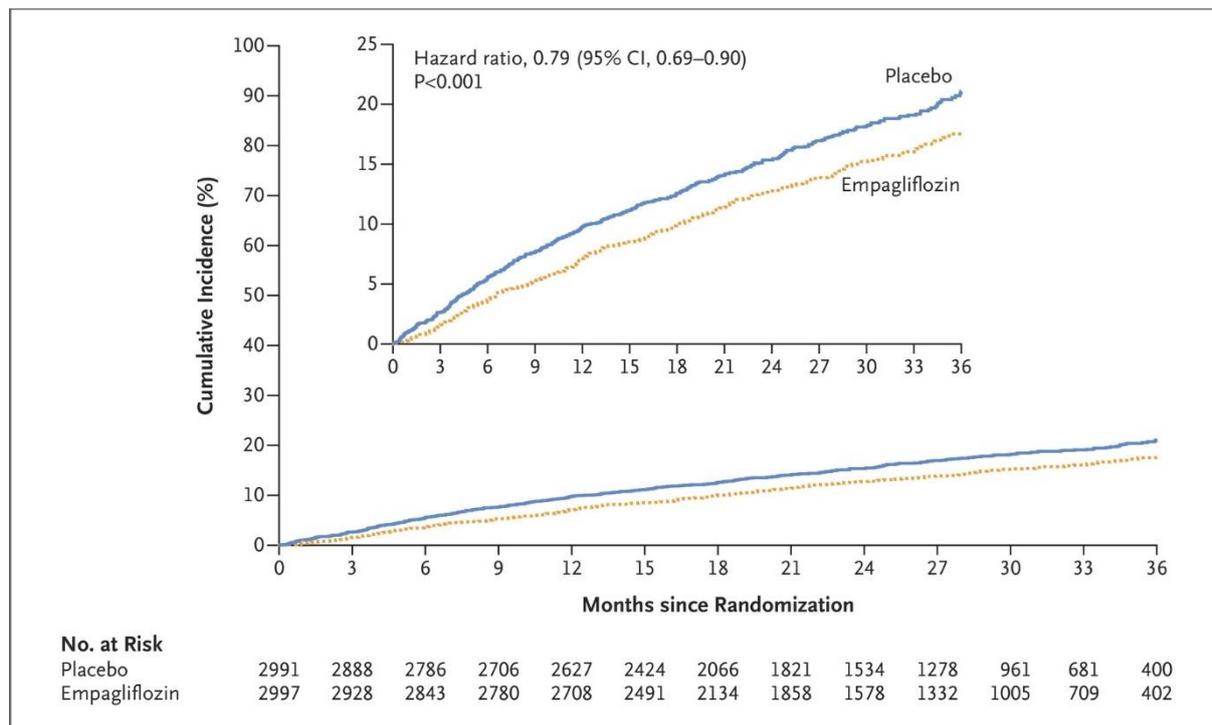
La présentation des résultats de l'étude *EMPEROR-Preserved* avec l'*empagliflozine* au congrès annuel de l'ESC en 2021 a été applaudie par la communauté scientifique du fait qu'avant elle aucune étude n'avait démontré de bénéfice sur la morbi mortalité des patients IC à FEVG préservée.

### Design et résultats

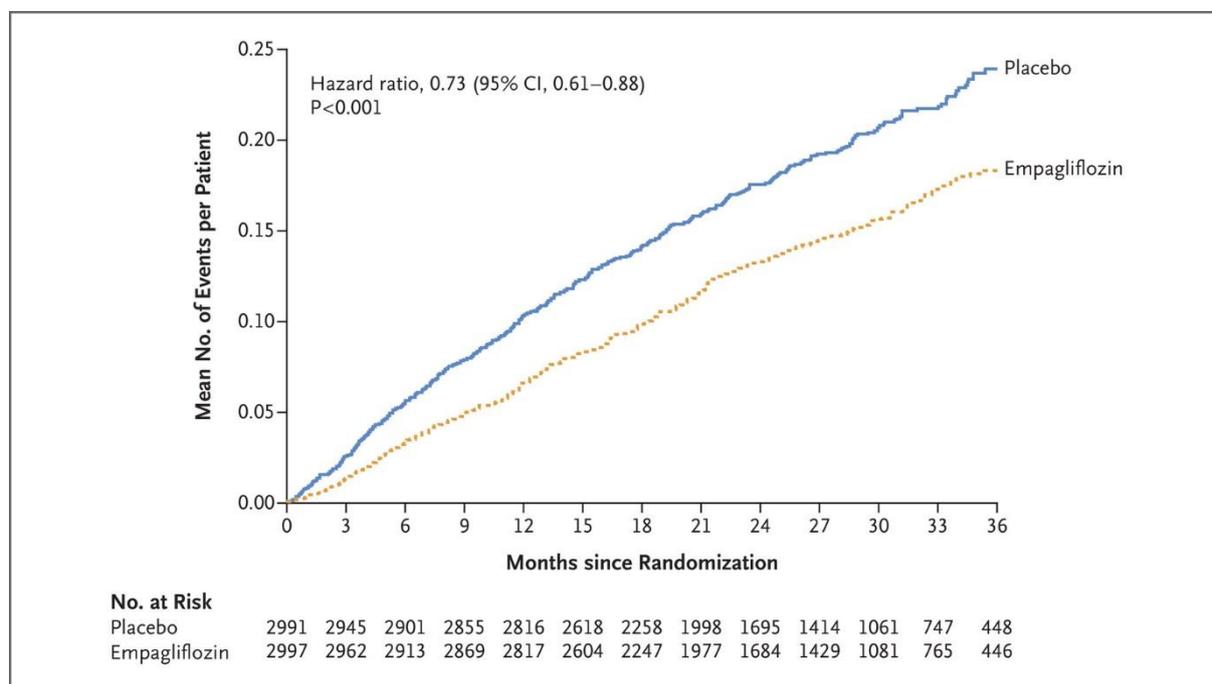
*EMPEROR-Preserved* a inclus 5988 patients ayant une IC à FEVG > 40% pour recevoir de l'*empagliflozine* 10 mg/jour ou un placebo. La moyenne d'âge était de 72 ans, la FEVG moyenne à 54% et près de 50% de la population était diabétique de type 2. Après un suivi médian de 26,2 mois, les événements du critère de jugement principal (composé des décès CV et des hospitalisations pour IC) ont été réduits de 21% (HR=0.79 ; 0.69–0.90 ; <0.001) ; une réduction principalement due à une baisse de 29% des hospitalisations pour IC (HR 0.71 ; 0.60–0.83), les décès CV étant diminués de 9% de manière non significative (HR 0.91 ; 0.76–1.09). Le déclin de la fonction rénale a lui aussi été ralenti (–1.25 contre –2.62 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/an ; p<0.001). L'effet bénéfique de l'*empagliflozine* sur l'incidence des événements de critère de jugement principal est identique dans tous les sous-groupes pré-spécifiés, notamment en présence ou non d'un diabète de type 2 associé.

Le profil de sécurité de la molécule est resté cohérent avec ce que nous en connaissions déjà, il n'y a pas eu plus d'événements indésirables graves sous *empagliflozine* (47.9%) que sous placebo (51.6%). Les infections génitales et urinaires ainsi que les hypotensions ont tout de même été plus fréquentes sous *empagliflozine*.

**Figure 12 : EMPEROR-Preserved - Critère de jugement principal composite (décès CV, hospitalisation pour IC)<sup>(33)</sup>**



**Figure 13 : EMPEROR-Preserved - Hospitalisations pour IC<sup>(33)</sup>**



## Conclusion

EMPEROR-Preserved est donc la première étude à démontrer un bénéfice sur la morbi-mortalité des patients IC à FEVG préservée et moyennement altérée. Les résultats de l'étude DELIVER <sup>(34)</sup>, évaluant la *dapagliflozine* chez ce profil de patient, seront présentés au congrès de l'ESC 2022 et permettront d'étendre nos connaissances. Reste à voir si un effet de classe sera également retrouvé vis-à-vis de cette pathologie, si ce bénéfice est retrouvé sur les hospitalisations pour IC et/ou la mortalité CV, et également s'il existe un échappement thérapeutique en lien avec l'élévation de la FEVG comme le laisse sous-entendre les résultats d'EMPEROR-Preserved.

## Les gliflozines dans la maladie rénale chronique

Après la découverte des bénéfices des gliflozines chez le patient diabétique de type 2 pour le contrôle glycémique puis des bénéfices observés chez ces patients sur le risque d'événements CV et rénaux et enfin des bienfaits de cette classe dans la prise en charge de l'IC indépendamment du statut diabétique des patients ; les résultats des études évaluant les gliflozines dans le cadre de la prise en charge de la maladie rénale chronique (MRC) chez les patients diabétiques et non diabétiques étaient à nouveau très attendus par la communauté scientifique.

L'histoire commence bien puisque le 30 mars 2020, AstraZeneca annonce par communiqué de presse <sup>(35)</sup> que son étude DAPA-CKD avec la *dapagliflozine* est arrêtée prématurément « *Farxiga Phase III DAPA-CKD trial will be stopped early after overwhelming efficacy in patients with chronic kidney disease* ». Cet arrêt a été décidé par un comité indépendant de surveillance en raison de l'efficacité de la *dapagliflozine* 10 mg après un suivi médian de 2,4 années. Les résultats de l'étude ont ensuite été présentés au congrès de l'ESC en 2020.

### Design

L'étude DAPA-CKD <sup>(36)</sup> avait pour objectif d'évaluer l'effet de la *dapagliflozine* sur des événements rénaux et CV chez des patients atteints de MRC. C'est une étude de supériorité de phase III, internationale et multicentrique (n'incluant pas de centre en France), randomisée en double-aveugle contre placebo. Les patients inclus étaient atteints de MRC avec un DFG compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et un rapport albumine sur créatinine urinaire (RAC) compris entre 200 et 5000 mg/g. Ils ont été randomisés (ratio 1:1) entre le groupe *dapagliflozine* 10 mg une fois par jour et le groupe placebo.

Critère de jugement composite principal	Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Baisse soutenue du DFG <math>\geq</math> 50 % par rapport à l'inclusion ;</li><li>- Atteinte du stade terminale de la MRC (DFG maintenu &lt;15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ; traitement chronique par dialyse ; transplantation rénale)</li><li>- Décès de causes CV</li><li>- Décès de causes rénales</li></ul>
---	---

Critères de jugement secondaires	<p>Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Baisse soutenue du DFG <math>\geq 50</math> % par rapport à l'inclusion ;</li> <li>- Atteinte du stade terminale de la MRC (DFG maintenu <math>&lt;15</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> ; traitement chronique par dialyse ; transplantation rénale)</li> <li>- Décès de causes rénales</li> </ul> <p>Délai avant la première occurrence d'un des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Décès CV ;</li> <li>- Hospitalisation pour IC</li> </ul> <p>Délai avant la survenue du décès toutes causes confondues</p>
----------------------------------	--

## Résultats

De février 2017 à octobre 2018, 4 304 participants ont été randomisés pendant un suivi médian de 2,4 ans. L'âge moyen des participants de l'étude était de 61,8 ans, 67,5% (2906) avaient un DT2. Concernant les caractéristiques rénales de la population, le DFG moyen à l'inclusion était de 43,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (89,1% avaient un DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et le RAC médian de 949,3 mg/g. La quasi-totalité des participants (97,0%) étaient d'ores et déjà sous traitement standard, à savoir IEC ou ARA II (31,5% sous IEC et 66,7% sous ARA II).

### Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal composite est survenu chez 197 participants (9,2%) dans le groupe *dapagliflozine* contre 312 participants (14,5%) dans le groupe placebo soit une baisse significative du risque relatif de 39% en faveur de la *dapagliflozine* (HR = 0,61 ; 0,51 à 0,72 ; P<0,001) avec une réduction des événements sur l'ensemble des composantes du critère. Cet effet a été généralement cohérent dans tous les sous-groupes pré-spécifiés, y compris chez les patients non diabétiques et diabétiques à l'inclusion.

### Critères de jugement secondaires

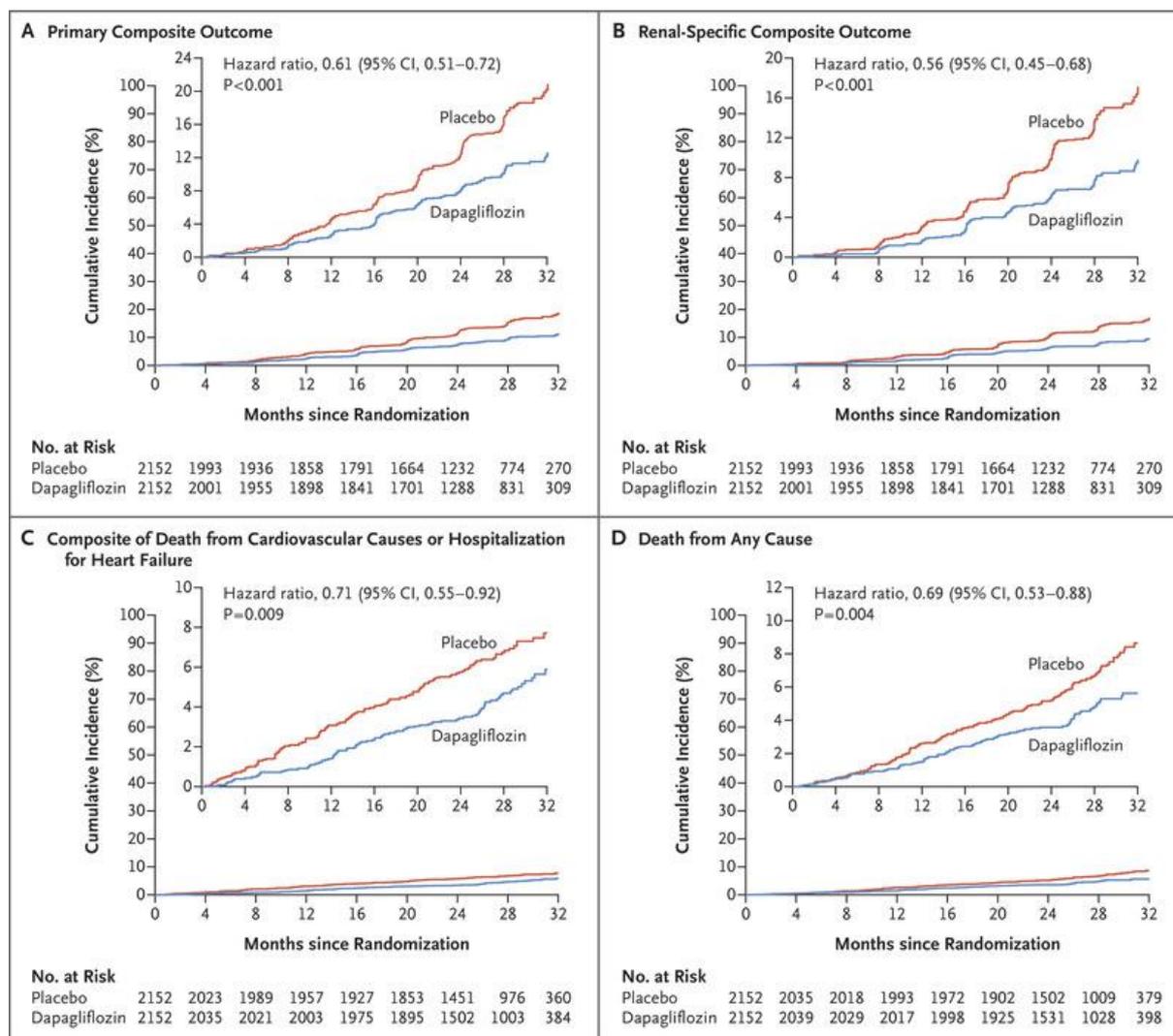
L'incidence des trois critères de jugement secondaires était plus faible dans le groupe *dapagliflozine* que dans le groupe placebo.

- Concernant le critère composite secondaire rénal, 142/2152 patients (6,6%) dans le groupe *dapagliflozine* contre 243/2152 patients (11,3%) dans le groupe placebo ont eu un des événements du critère (baisse prolongée du DFG  $\geq$  50%, atteinte du stade terminale de la MRC ou décès de cause rénale) ce qui correspond à une baisse significative du risque relatif de 44% en faveur de la *dapagliflozine* (HR=0,56 ; [0,45 ; 0,68] ;  $p < 0,0001$ ).
- 100/2152 patients (4,6%) du groupe *dapagliflozine* contre 138/2152 patients (6,4%) du groupe placebo ont eu un événement d'hospitalisation pour IC ou de décès de cause CV, soit une baisse significative du risque relatif de survenue de ces événements de 29% en faveur de la *dapagliflozine* (HR=0,71 ; [0,55 ; 0,92] ;  $p = 0,0089$ ).
- Enfin, les décès toutes causes confondues ont eu lieu chez 101/2152 patients (4,7%) du groupe *dapagliflozine* contre 146/2152 (6,8%) du groupe placebo, ce qui correspond à une baisse significative du risque relatif de décès de 31% en faveur de la *dapagliflozine* (HR=0,69 ; [0,53 ; 0,88] ;  $p = 0,0035$ ).

### Tolérance

Pas de surprise concernant le profil de tolérance de la *dapagliflozine* dans cette étude, qui n'a pas mise en évidence de nouveaux signaux de tolérance et est en accord avec les données des précédents essais et de vraie vie. L'incidence des événements indésirables était globalement similaire dans les deux groupes. (figure 15)

Figure 14 : Résultats de DAPA-CKD (36)



**Figure 15 : Résultats et tolérance de DAPA-CKD (36)**

**Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Adverse Events of Special Interest.<sup>a</sup>**

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
<b>Primary outcome</b>						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of $\geq 50\%$	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of $< 15$ ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis <sup>†</sup>	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation <sup>†</sup>	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	0.81 (0.58–1.12)	NA
<b>Secondary outcomes</b>						
Composite of decline in estimated GFR of $\geq 50\%$ , end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	0.69 (0.53–0.88)	0.004
<b>Safety outcomes<sup>‡</sup></b>						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
<b>Adverse events of interest</b>						
Amputation <sup>§</sup>	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture <sup>¶</sup>	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event <sup>¶¶</sup>	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia <sup>  </sup>	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion <sup>¶¶¶</sup>	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

<sup>a</sup> NA denotes not applicable because P values for efficacy outcomes are reported only for outcomes that were included in the hierarchical testing strategy.

<sup>†</sup> For the composite of long-term dialysis or kidney transplantation, there were 69 outcome events in the dapagliflozin group and 100 outcome events in the placebo group (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.49 to 0.90).

<sup>‡</sup> Safety analyses included all the participants who had undergone randomization and received at least one dose of dapagliflozin or placebo.

<sup>§</sup> Shown are cases of surgical amputation or spontaneous or nonsurgical amputation, excluding amputation due to trauma.

<sup>¶</sup> These outcomes are based on a predefined list of preferred terms.

<sup>||</sup> The following criteria were confirmed by the investigator: symptoms of severe impairment in consciousness or behavior, need of external assistance, intervention to treat hypoglycemia, and prompt recovery from acute symptoms after the intervention.

## Conclusion

La *dapagliflozine* permet de ralentir le déclin de la fonction rénale, le passage à la suppléance et de diminuer les décès chez une population d'insuffisants rénaux déjà traités par inhibiteur du système rénine (IEC / ARA II), alors seule option thérapeutique ayant démontré un ralentissement du déclin de la fonction rénale. Les événements rénaux sont diminués de 44% et les décès toutes causes confondues de 31%. Ces résultats ont été applaudis par la communauté scientifique au vu de l'ampleur des résultats et de l'absence d'avancées dans ce domaine depuis des années, et marquent « *une nouvelle ère* » comme le titre le Professeur Jean Michel HALIMI (néphrologue au CHU de Tours), dans sa revue générale sur le sujet « *Les inhibiteurs du SGLT2 : une nouvelle ère pour nos patients* » (37).

DAPA-CKD étend encore plus le spectre des gliflozines et apporte des données robustes démontrant l'intérêt d'initier ces traitements chez une autre population à risque, les insuffisants rénaux, indépendamment de leur statut diabétique. L'étude

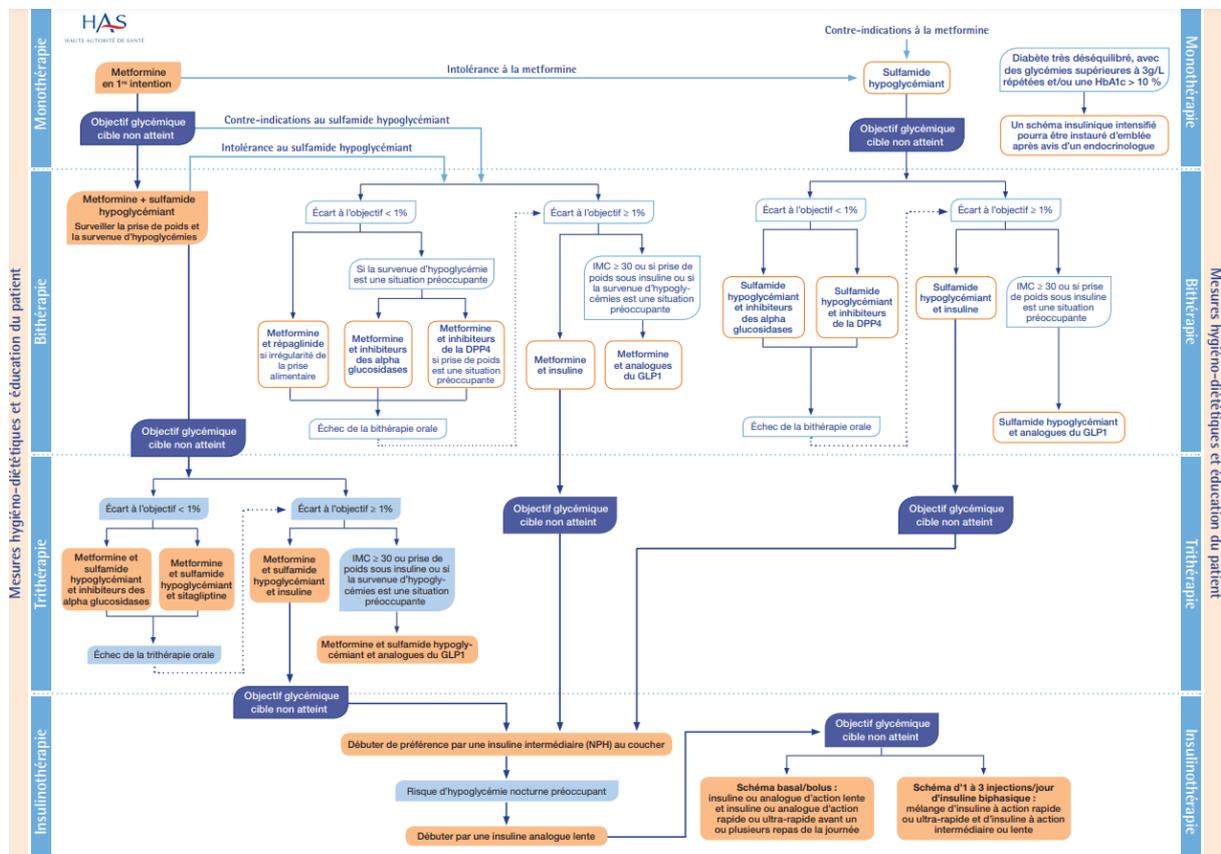
EMPA-KIDNEY <sup>(38)</sup> avec l'*empagliflozine* devrait être publiée courant 2023 pour continuer à alimenter nos connaissances envers cette classe de médicaments.

# Impacts dans les recommandations des sociétés savantes

## Diabétologie

Les dernières recommandations de la HAS sur la « *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2* » datent de 2013 <sup>(39)</sup>, or des données ont depuis apporté un éclairage nouveau sur l'efficacité et la sécurité CV et rénale de nouveaux anti-hyperglycémifiants qui doivent être incluses. Etant obsolètes, nous n'allons pas les détailler ici.

Figure 16 : algorithme de prise en charge du diabète selon la HAS (2013) <sup>(39)</sup>

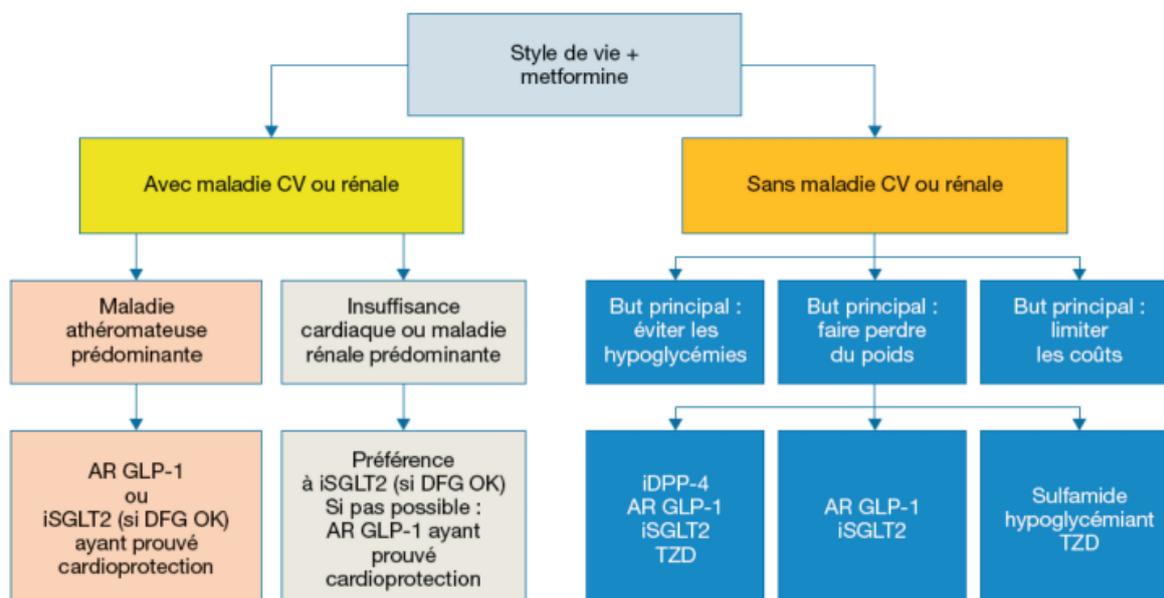


Pour ce qui est de la communauté française, les recommandations de la Société Francophone du Diabète (SFD), de l'association américaine du diabète (ADA pour American Diabetes Association) et de l'association européenne pour l'étude du diabète (EASD pour European Association for the Study of Diabetes) sont principalement suivies.

En 2017, la SFD publiait sa première prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 <sup>(40)</sup> et s'engageait à la réactualiser tous les deux ans pour la faire évoluer au gré des dernières connaissances scientifiques et de l'accessibilité éventuelle de nouvelles thérapeutiques. Les gliflozines étaient alors uniquement citées dans la partie « *Populations particulières* » chez les patients présentant une IC au vu des premiers résultats des essais de sécurité CV. Nous pouvions alors y lire que chez un patient diabétique de type 2 et IC, la metformine est le traitement de première intention si l'IC est stable et que le patient n'a pas d'IRC sévère associée (DFG > 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), et qu'à l'exception de l'empagliflozine (au vu des données de l'essai EMPAREG-OUTCOME) et de la canagliflozine (au vu des données de l'essai CANVAS), aucune autres classes d'anti-hyperglycémiant n'a alors montré de bénéfice particulier sur les événements liés à l'IC.

Puis, en mars 2019 la SFD publie une prise de position sur l'évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs du SGLT2 <sup>(17)</sup>. Elle s'appuie sur le fait qu'au-delà de l'effet sur la glycémie, les gliflozines ont démontré, à la fois dans les essais cliniques contrôlés contre placebo et dans les études d'observation, des effets « *impressionnants* » en termes d'amélioration du pronostic CV, de réduction du nombre d'hospitalisations pour IC et de ralentissement du déclin de la fonction rénale chez des patients diabétiques de type 2. La SFD souligne également qu'au vu de ces données, ainsi que des nouvelles données obtenues avec la classe des analogues du GLP-1 (A-GLP1), l'ADA et l'EASD ont conjointement publié une actualisation de leurs recommandations dans la prise en charge du DT2 en octobre 2018 <sup>(41)</sup>. Elles prennent désormais en compte, en priorité, la présence ou non d'une complication CV athéromateuse, d'une IC ou d'une atteinte rénale pour décider du traitement à ajouter à la metformine qui reste le traitement de première intention. En présence d'une de ces comorbidités, le choix se tournera alors vers un inhibiteur du SGLT2 ou un A-GLP1 ayant fait la preuve de sa cardio- et/ou néphroprotection. En l'absence de ces comorbidités, le choix sera plus large et prendra en compte différents objectifs que sont d'éviter les hypoglycémies, de perdre du poids ou de limiter les coûts de prise en charge. C'est donc un véritable changement de paradigme dans le choix du traitement du DT2, désormais largement orienté par le statut CV et rénal du patient. (*figure 17*)

**Figure 17 : Nouvelle approche médicamenteuse chez le patient DT2 (adaptée du consensus ADA-EASD 2018) <sup>(17)</sup>**



Malgré cela, en 2019 la *dapagliflozine* et l'*empagliflozine* ne sont toujours pas commercialisées en France en dépit d'une AMM pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de DT2, et d'une commercialisation à cette époque dans plus de 80 pays à travers le monde. Ce retard français s'explique en partie par l'analyse faite par la Commission de Transparence de la HAS, qui considère alors que les gliflozines n'apportent aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) ; une analyse qui va pourtant à l'encontre de celles proposées par la FDA et l'EMA. Dans cette situation, les dispositions de l'article R.163-5 du code de la sécurité sociale prévoient que les médicaments avec une ASMR V ne soient inscrits sur la liste des médicaments remboursables que s'ils permettent de faire des économies dans le coût du traitement médicamenteux. Cela a abouti à un désaccord sur le prix des gliflozines entre les industriels et le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) et a donc retardé la mise à disposition de cette classe thérapeutique en France. <sup>(42)</sup>

L'objectif de la SFD était ici de souligner le rapport bénéfice-risque favorable des gliflozines et d'affirmer leur place incontournable dans la prise en charge du DT2. Elle conclue sa prise de position par « *Une actualisation des recommandations françaises pour le traitement du DT2 est attendue. Comme cela a été fait dans de nombreux pays, elle devrait donner la place appropriée à cette classe thérapeutique pour les patients chez lesquels les bénéfices CV et rénaux sont clairement démontrés. La mise à*

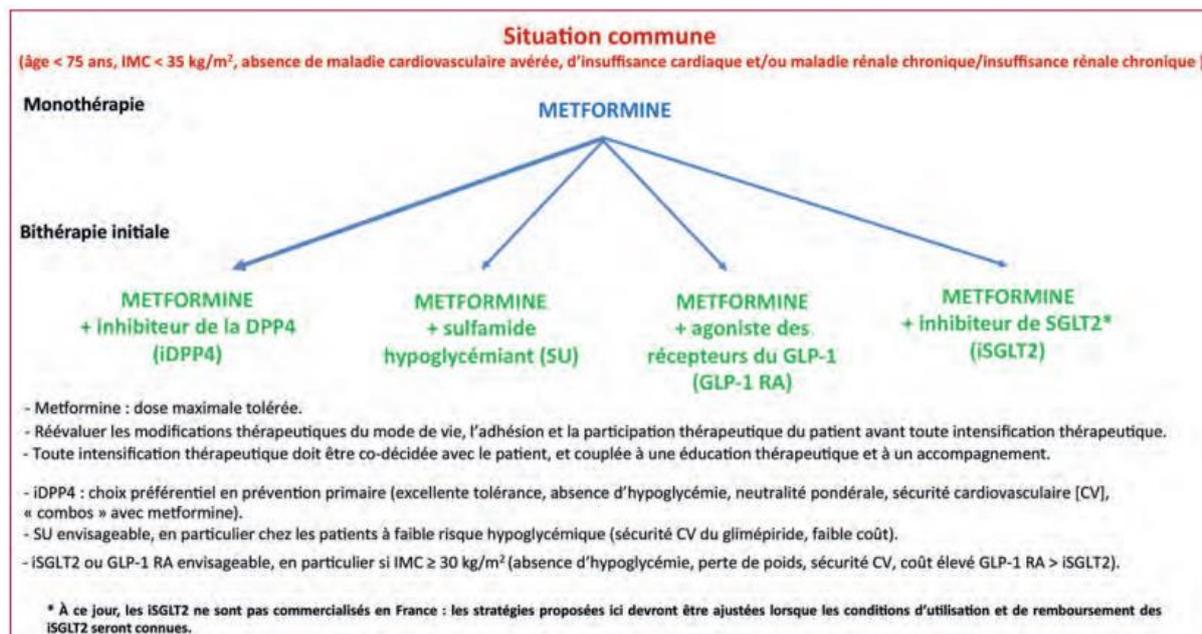
*disposition de cette classe thérapeutique aujourd'hui largement diffusée dans le monde est attendue avec impatience pour les patients diabétiques français. Les en priver serait consacrer une réelle perte de chance. ».*

Quelques mois plus tard, en décembre 2019 et comme elle s'y était engagée, la SFD a actualisé sa prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 <sup>(43)</sup>. Tout comme l'ADA et l'EASD, elle interpelle sur la nécessité de modifier notre manière de traiter les patients diabétiques de type 2 à la lumière des dernières données de la littérature. Il convient maintenant de sortir d'une vision gluco-centrée et de tendre à une prise en charge globale du patient diabétique du type 2 et de ses comorbidités.

Il faut toujours de prendre en compte l'objectif glycémique, le risque d'hypoglycémie et le contrôle du poids, mais aussi s'adapter au contexte individuel du patient et prendre en compte son risque CV et rénal. La SFD propose dans un premier temps une individualisation des objectifs glycémiques selon le profil du patient et la mise en place de modifications du mode de vie (alimentation, activité physique etc..). Si cela ne suffit pas à atteindre l'objectif d'HbA1c ciblé, la SFD propose d'instaurer un traitement par metformine à dose maximale tolérée en première intention. Et si cela ne suffit toujours pas, alors il conviendra de prendre en compte le profil patient pour déterminer quel traitement associer à la metformine.

D'un côté nous avons, la situation dites « commune » qui concerne les patients diabétiques de type 2 âgés de moins de 75 ans, ayant un IMC inférieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, étant indemne de pathologie CV ou rénale et étant hors contexte de grossesse ou de préparation à la grossesse. Dans cette situation, lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint sous metformine en monothérapie, le choix de la bithérapie est ouvert entre l'ajout d'un inhibiteur de la DPP4 (iDPP4), d'un SH, d'un A-GLP1 ou d'un inhibiteur du SGLT2 ; les iDPP4 étant alors le choix préférentiel dans cette situation car ils offrent le meilleur compromis entre efficacité anti-hyperglycémiant, profil de tolérance et coût journalier de traitement. Les A-GLP1 et les gliflozines seront eux à favoriser chez les patients ayant un IMC  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>.

**Figure 18 : Approche médicamenteuse chez le patient DT2 (SFD 2019):  
Situation commune**



**Figure 1.** Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation « commune ».

De l'autre côté, nous avons des « populations particulières » qui sont divisés en 3 catégories, les patients diabétiques ayant une MRC, ceux ayant une IC et ceux ayant une maladie CV avérée. Dans ces situations, lorsque l'objectif glycémique n'est pas atteint sous metformine en monothérapie, le choix de la bithérapie se tournera vers un A-GLP1 ou un iSGLT2.

Dans le cadre d'une MRC le traitement de seconde ligne préférentiel sera un iSGLT2 ayant apporté la preuve de son effet néphroprotecteur (*canagliflozine*, *dapagliflozine*, *empagliflozine*) au vu des résultats des grands essais de sécurité CV (respectivement CANVAS, DECLARE-TIMI 58 et EMPAREG OUTCOME) et de l'étude CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) évaluant spécifiquement la *canagliflozine* chez des patients diabétiques de type 2 présentant une MRC.

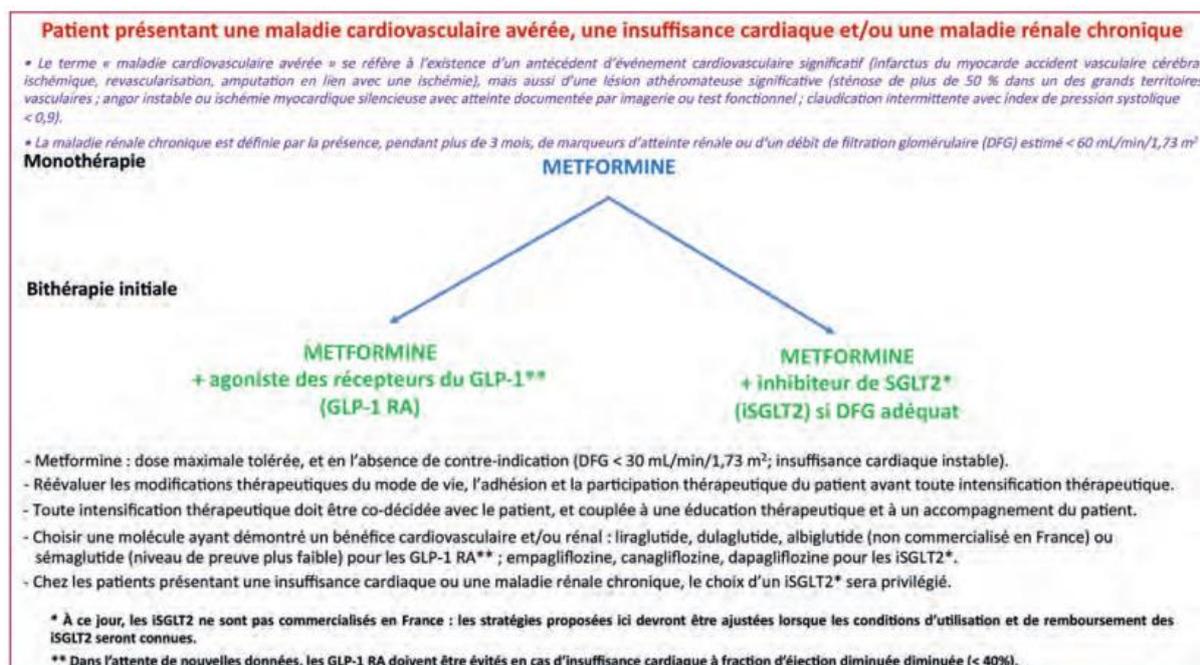
Dans le cadre d'une IC le traitement de seconde ligne préférentiel sera également un iSGLT2 ayant apporté la preuve de son effet protecteur vis-à-vis des événements liés à l'IC (*canagliflozine*, *dapagliflozine*, *empagliflozine*) au vu des résultats des grands essais de sécurité cardiovasculaire et de l'étude DAPA-HF (Dapagliflozin And

Prevention of Adverse outcomes In Heart Failure) évaluant la *dapagliflozine* chez des patients diabétiques de type 2 ou non, présentant une IC à FEVG altérée.

Dans le cadre d'une maladie cardiovasculaire avérée le traitement de seconde ligne préférentiel se portera au choix vers un iSGLT2 ou un A-GLP1 selon les préférences du patient et le profil de tolérance des molécules.

C'est donc une prise de position forte de la SFD puisqu'elle inclut les gliflozines dans son algorithme de prise en charge en dépit de leur absence sur le marché français, et décrit une nouvelle manière de penser et de traiter le diabète, au-delà de l'équilibre glycémique, en prenant en compte les comorbidités cardio-rénales des patients à la lumière des dernières données de la littérature concernant avec les A-GLP1 et les iSGLT2.

**Figure 19 : Approche médicamenteuse chez le patient DT2 (SFD 2019): Situation particulières <sup>(43)</sup>**



**Figure 8. Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique.**

Dernière actualisation en date de sa prise de position, celle de décembre 2021 <sup>(8)</sup>. La première modification est sur la forme avec une modification du titre, puisqu'il s'agit désormais d'une « stratégie d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants » et non plus d'une « prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie ». Cette

modification ne signifie pas qu'il ne faut plus s'occuper de l'objectif glycémique des patients, cela reste un objectif prioritaire, mais elle traduit bien le fait que désormais pour certains patients, les A-GLP1 ou les iSGLT2 sont recommandés quel que soit le niveau d'HbA1c. Dans le fond, cette prise de position est globalement alignée avec la précédente. L'équilibre glycémique reste essentiel dans la prise en charge globale des patients et les objectifs d'HbA1c doivent toujours être individualisés en fonction du profil patient et fixés dans le cadre d'une décision médicale partagée incluant le patient. Les modifications thérapeutiques du mode de vie restent le socle de la prise en charge chez tous les patients et la metformine reste le traitement de première ligne si l'objectif glycémique n'est pas atteint. La dichotomie entre situation commune et situations particulières (pour les patients diabétiques ayant une MRC, une IC ou une maladie athéromateuse avérée) est toujours présente.

Dans le cadre de la situation commune, après échec de la metformine en monothérapie pour le contrôle de la glycémie, l'iDPP4 n'est plus le choix privilégié comme en 2019. Le praticien a maintenant le choix entre un iDPP4, un A-GLP1 ou un iSGLT2, les SH étant relégués derrière ces trois classes thérapeutiques.

Concernant les populations particulières, il est désormais recommandé d'initier un A-GLP1 ou un iSGLT2 en ajout de la metformine « quel que soit le taux d'HbA1c ».

- En cas de maladie athéromateuse avérée, après la metformine la SFD recommande d'initier un iSGLT2 ou un A-GLP1 ayant apporté la preuve d'un bénéfice CV et ce quel que soit le niveau de l'HbA1c.
- En cas de MRC ou d'IC le choix à privilégier après la metformine sera un iSGLT2 et ce, là encore, indépendamment du taux d'HbA1c. S'il a une intolérance ou une contre-indication aux iSGLT2, on prescrira alors un A-GLP1 mais uniquement si l'HbA1c est supérieure aux objectifs.

Nous avons donc assisté à un changement de paradigme, puisque nous passons donc de la vision gluco-centrée à une vision globale du patient diabétique de type 2 qui est un patient à haut risque CV et rénal. Des nouvelles données ont permis d'enrichir nos connaissances au fil des dernières années et l'arrivée des iSGLT2 en France (avril 2020) offre de nouvelles perspectives de prise en charge. Les iSGLT2 peuvent se positionner dès la bithérapie en association avec la metformine chez tous les patients diabétiques qu'ils soient en situation commune ou particulière. Le contrôle de la

glycémie reste une priorité mais n'est plus le seul facteur à prendre en compte pour protéger au mieux ces patients.

**Figure 20 : Approche médicamenteuse chez le patient DT2 (SFD 2021) <sup>(8)</sup>**

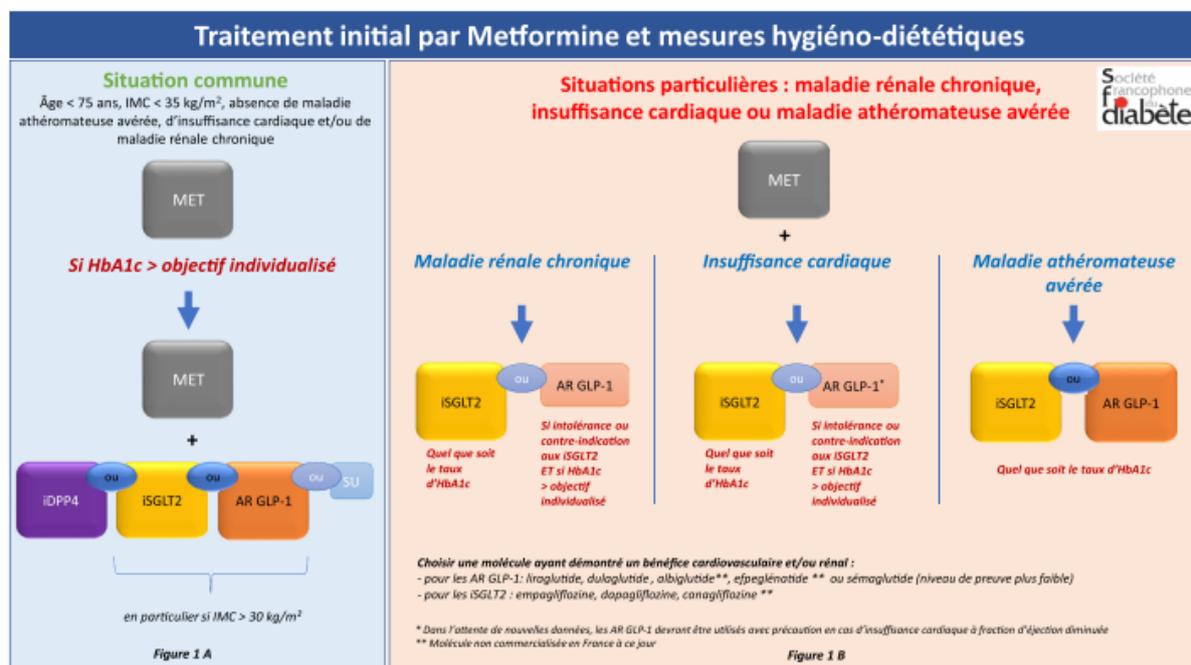


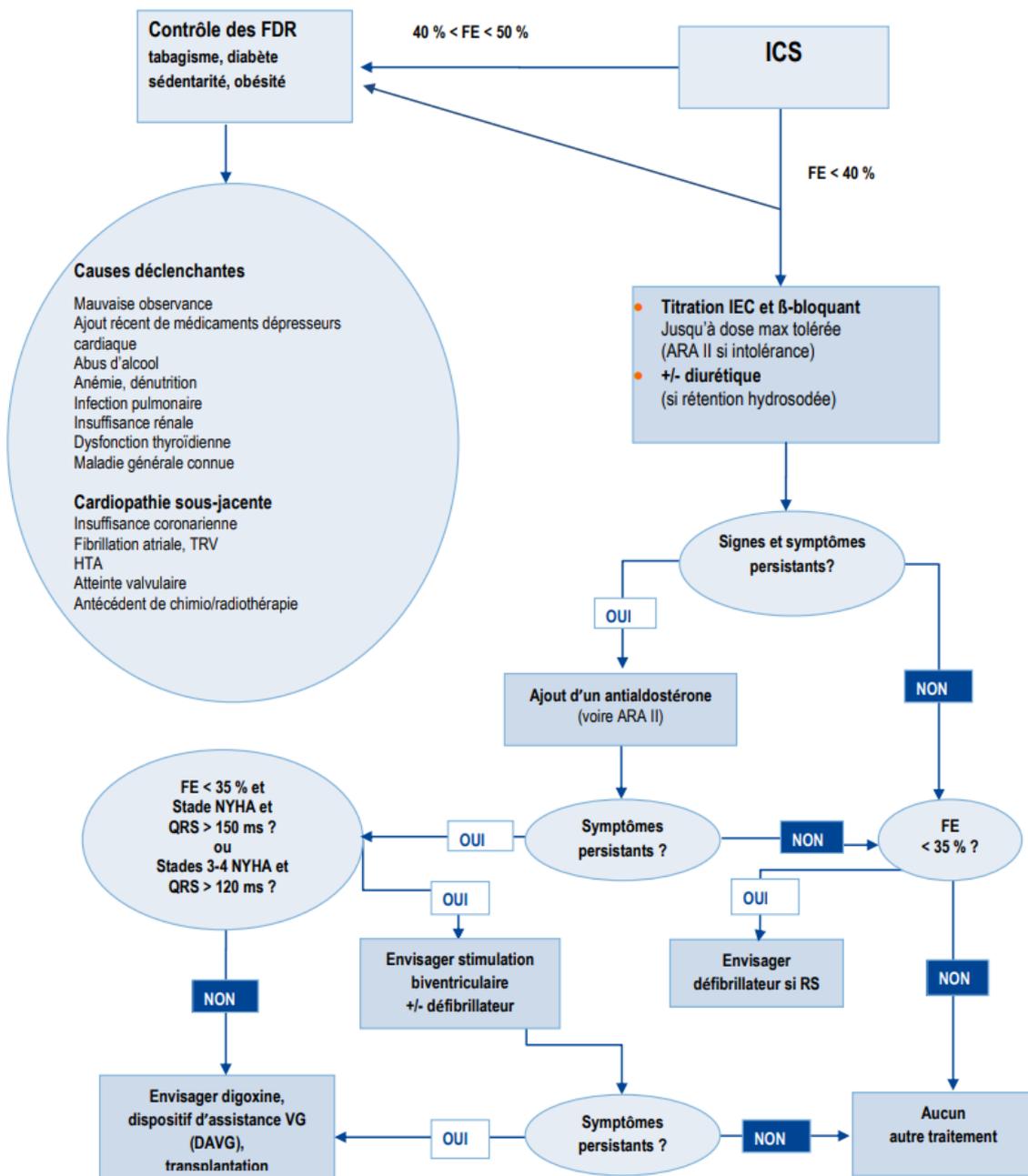
FIGURE 1

**A. Stratégie thérapeutique si HbA<sub>1c</sub> > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée chez un patient en situation « commune ». B. Stratégie thérapeutique après modifications thérapeutiques du mode de vie et metformine à dose maximale tolérée chez un patient présentant une maladie athéromateuse avérée et/ou une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique**

## Cardiologie

La HAS a publié son dernier « *Guide du parcours de soins insuffisance cardiaque* » en juin 2014 <sup>(44)</sup>. Ce guide n'étant pas au fait des dernières actualités scientifiques en matière de prise en charge de l'IC nous n'allons pas les détailler ici.

**Figure 21 : algorithme de prise en charge de l'IC selon la HAS (2014) <sup>(44)</sup>**



Les cardiologues français se réfèrent principalement aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC pour European Society of Cardiology), qui rassemble plus d'une cinquantaine de sociétés nationales de cardiologie dont la Société Française de Cardiologie (SFC). Les recommandations de l'ESC dans la prise en charge de l'IC étaient très attendues au vu d'une actualité scientifique très riche ces dernières années. Elles ont été présentées au congrès de l'ESC en août 2021 <sup>(46)</sup> et publiées dans la foulée et apportent un vrai changement de paradigme vis-à-vis des dernières datant de 2016 <sup>(45)</sup>.

Dans ces recommandations, la définition de l'IC reste la même ; c'est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes (par exemple : dyspnée, œdèmes des chevilles et fatigue) plus ou moins accompagnés de signes (par exemple : râles crépitants pulmonaires, élévation de la pression veineuse jugulaire et œdèmes périphériques) causés par une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle cardiaque ayant pour conséquence une élévation des pressions intracardiaques et/ou une inadéquation du débit cardiaque au repos et/ou à l'effort.

L'IC est traditionnellement divisée en trois catégories selon la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Les patients ayant une FEVG préservée ( $\geq 50\%$ ), ceux ayant une FEVG altérée ( $< 40\%$ ), et entre les deux une zone grise pour les patients ayant une FEVG comprise entre 40% et 49%. Cela s'explique par le fait que la plupart des essais cliniques publiés après 1990 ont sélectionné des patients sur la base de la FEVG, et que ce n'est que chez ceux ayant une FEVG altérée que les thérapies ont montré des bénéfices sur la morbi-mortalité. C'est toujours le cas dans cette mise à jour avec cependant le changement de la catégorie « insuffisance cardiaque à fraction d'éjection intermédiaire » en « insuffisance cardiaque à fraction d'éjection moyennement altérée » sur la base des résultats des essais ayant inclus des patients avec une FEVG comprise entre 41% et 50% et qui semblent répondre de la même manière aux thérapeutiques utilisées chez les patients avec une FEVG altérée.

Nous avons donc trois catégories d'IC selon la FEVG :

- L'IC à FEVG altérée ( $\leq 40\%$ ) [ICa]
- L'IC à FEVG moyennement altérée (comprise entre 41% et 49%) [ICma]
- L'IC à FEVG préservée ( $\geq 50\%$ ) [ICp]

**Figure 22 : Définition de l'IC selon la FEVG (ESC 2016) (45)**

**Table 3.1** Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF)

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%
	3	—	1. Elevated levels of natriuretic peptides <sup>b</sup> ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

<sup>a</sup>Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

<sup>b</sup>BNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/mL.

**Figure 23 : Définition de l'IC selon la FEVG (ESC 2021) (46)**

**Table 3** Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction and preserved ejection fraction

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>	Symptoms ± Signs <sup>a</sup>
	2	LVEF <40%	LVEF 41–49% <sup>b</sup>
	3	—	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides <sup>c</sup>

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

<sup>a</sup>Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

<sup>b</sup>For the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

<sup>c</sup>For the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

### Insuffisance cardiaque à FEVG altérée (≤40%) :

Le principal message des recommandations de l'ESC 2021 concerne la nouvelle stratégie thérapeutique de l'IC à FEVG altérée (ICa). Le traitement de l'ICa a pour objectifs principaux de réduire la mortalité, de prévenir les hospitalisations récurrentes dues à l'IC et d'améliorer l'état clinique, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients. Pour ce faire, les recommandations de 2016 s'appuient sur un socle thérapeutique de classe I composé des bêtabloquants, des IEC/ARA II (ARA II si l'IEC n'est pas toléré/contre-indiqué) et des ARM (ARA II si l'ARM n'est pas toléré/contre-indiqué). Le sacubitril/valsartan est ensuite recommandé en remplacement de l'IEC si le patient reste symptomatique malgré ce traitement au vu des résultats de l'étude PARADIGM-HF, dans laquelle l'association sacubitril/valsartan (ARNI), s'est avérée supérieure à l'énalapril (IEC) pour réduire les hospitalisations pour aggravation de l'IC, la mortalité CV et les décès toutes causes confondues chez des patients IC à FEVG réduite (≤40 %).

**Figure 24 : Traitements recommandés chez tous les patients IC à FEVG altérée (≤40 %) : ESC 2016 <sup>(45)</sup>**

**Pharmacological treatments indicated in patients with symptomatic (NYHA Class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
An ACE-I <sup>d</sup> is recommended, in addition to a beta-blocker, for symptomatic patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	2, 163-165
A beta-blocker is recommended, in addition an ACE-I <sup>d</sup> , for patients with stable, symptomatic HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	167-173
An MRA is recommended for patients with HFrEF, who remain symptomatic despite treatment with an ACE-I <sup>d</sup> and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A	174, 175

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>Reference(s) supporting recommendations.  
<sup>d</sup>Or ARB if ACEI is not tolerated/contraindicated

Dans la mise à jour de 2021, les IEC, les BB et les MRA sont toujours recommandés comme traitement de base pour réduire les hospitalisations pour aggravation de l'IC et les décès (I,A). L'ARNI est également toujours recommandé en remplacement de l'IEC chez les patients qui restent symptomatiques malgré la triade (I,B), et peut désormais être considéré comme un traitement de première intention à la place d'un IEC (IIb,B). Les ARA II eux ont toujours une place chez les patients intolérants aux IEC/ARNI. Ces traitements doivent être titrés aux doses utilisées dans les essais cliniques, ou si ce n'est pas possible aux doses maximales tolérées).

La grosse nouveauté de cette mise à jour est l'entrée en force des gliflozines (*dapagliflozine* et *empagliflozine*), suite aux résultats des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced, parmi les traitements recommandés chez tous les patients ICa, qu'ils soient diabétiques ou non, pour réduire la mortalité et les hospitalisations pour aggravation de l'IC (I,A). Cette quadrithérapie, renommée « les 4 fantastiques » <sup>(47)</sup> par la communauté scientifique représente la pierre angulaire dans la prise en charge de tous les patients ICa.

**Figure 25 : Traitements recommandés chez tous les patients IC à FEVG altérée (≤40 %) : ESC 2021 <sup>(46)</sup>**

**Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II–IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF ≤40%)**

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>110–113</sup>	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>114–120</sup>	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>121,122</sup>	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>108,109</sup>	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. <sup>105</sup>	I	B

© ESC 2021

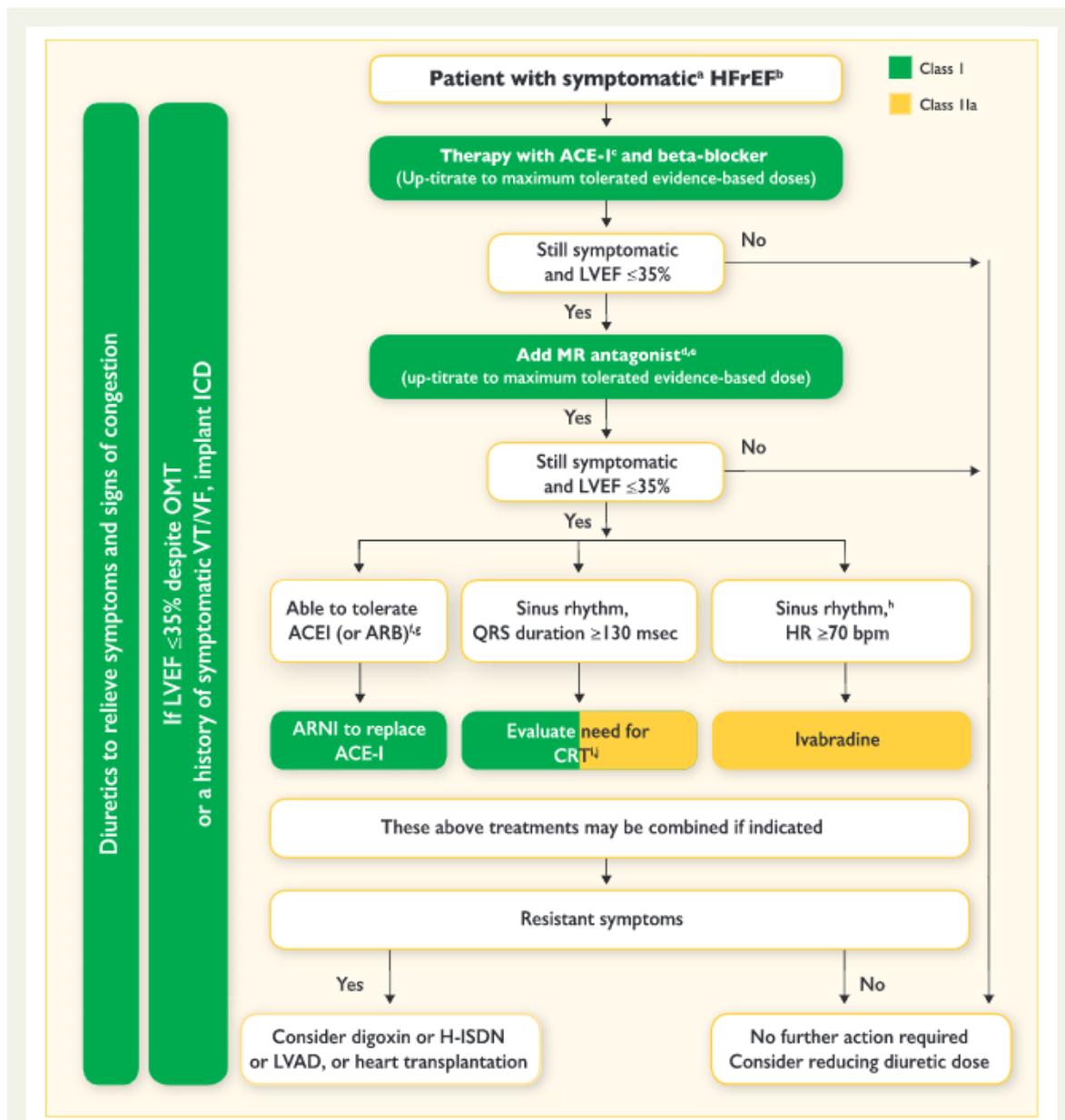
ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

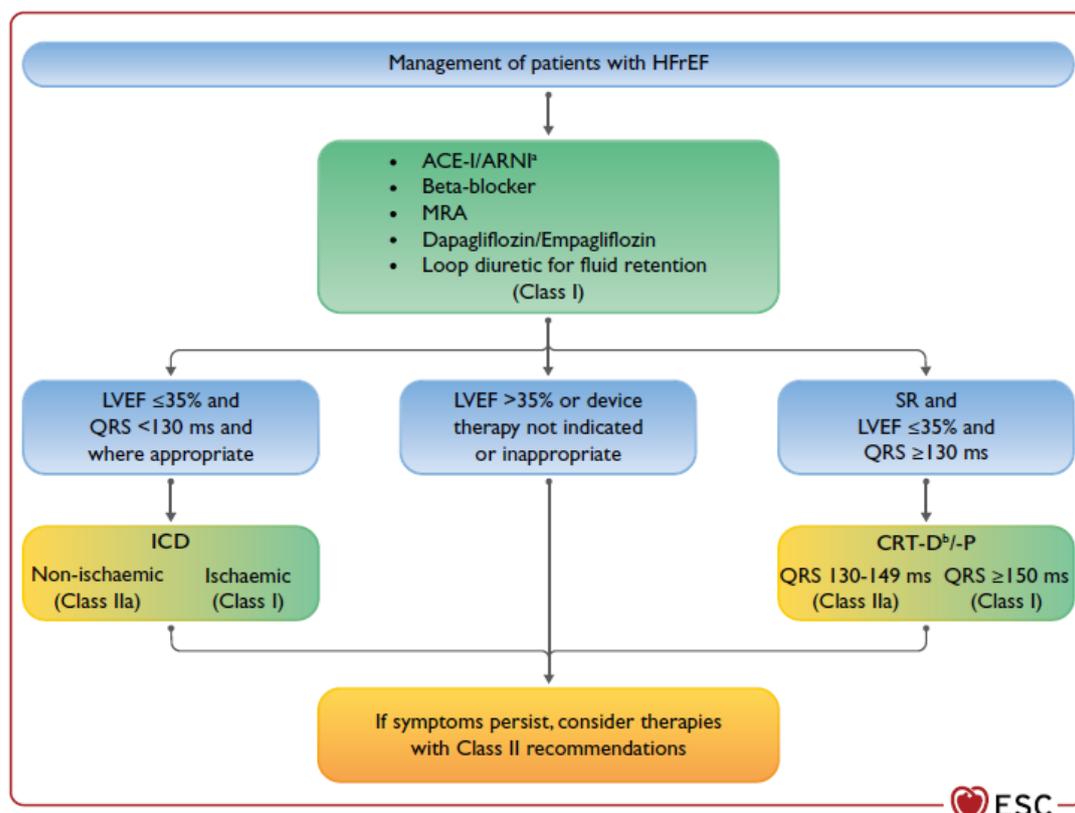
De plus, nous passons d'un algorithme thérapeutique vertical (*figure 26*) à un algorithme thérapeutique horizontal (*figure 27*), puisque contrairement aux recommandations de 2016 où les traitements de référence étaient instaurés progressivement, ici les BB (I,A), les IEC (I,A) ou l'association sacubitril/valsartan (I,B), les ARM (I,A) et les gliflozines (I,A) sont recommandés en première ligne pour réduire la mortalité et les hospitalisations pour IC chez tous les patients atteints d'ICa et doivent être introduits et titrés aussi rapidement que possible.

**Figure 26 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge des patients atteints d'IC avec une FEVG altérée : (ESC 2016) <sup>(45)</sup>**



**Figure 7.1** Therapeutic algorithm for a patient with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Green indicates a class I recommendation; yellow indicates a class IIa recommendation. ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor neprilysin inhibitor; BNP = B-type natriuretic peptide; CRT = cardiac resynchronization therapy; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; H-ISDN = hydralazine and isosorbide dinitrate; HR = heart rate; ICD = implantable cardioverter defibrillator; LBBB = left bundle branch block; LVAD = left ventricular assist device; LVEF = left ventricular ejection fraction; MR = mineralocorticoid receptor; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide; NYHA = New York Heart Association; OMT = optimal medical therapy; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia. <sup>a</sup>Symptomatic = NYHA Class II-IV. <sup>b</sup>HFrEF = LVEF < 40%. <sup>c</sup>If ACE inhibitor not tolerated/contraindicated, use ARB. <sup>d</sup>If MR antagonist not tolerated/contraindicated, use ARB. <sup>e</sup>With a hospital admission for HF within the last 6 months or with elevated natriuretic peptides (BNP > 250 pg/ml or NTproBNP > 500 pg/ml in men and 750 pg/ml in women). <sup>f</sup>With an elevated plasma natriuretic peptide level (BNP ≥ 150 pg/ml or plasma NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, or if HF hospitalization within recent 12 months plasma BNP ≥ 100 pg/ml or plasma NT-proBNP ≥ 400 pg/ml). <sup>g</sup>In doses equivalent to enalapril 10 mg b.i.d. <sup>h</sup>With a hospital admission for HF within the previous year. <sup>i</sup>CRT is recommended if QRS ≥ 130 msec and LBBB (in sinus rhythm). <sup>j</sup>CRT should/may be considered if QRS ≥ 130 msec with non-LBBB (in a sinus rhythm) or for patients in AF provided a strategy to ensure bi-ventricular capture in place (individualized decision). For further details, see Sections 7 and 8 and corresponding web pages.

**Figure 27 : Algorithme thérapeutique pour la prise en charge des patients atteints d'IC avec une FEVG altérée : (ESC 2021) <sup>(46)</sup>**



**Figure 2** Therapeutic algorithm of Class I Therapy Indications for a patient with heart failure with reduced ejection fraction. ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI = angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; CRT-D = cardiac resynchronization therapy with defibrillator; CRT-P = cardiac resynchronization therapy with pacemaker; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; QRS = Q, R, and S waves (on a 12-lead electrocardiogram); SR = sinus rhythm. <sup>a</sup>As a replacement for ACE-I. <sup>b</sup>Where appropriate. Class I = green. Class IIa = Yellow.

### **Insuffisance cardiaque à FEVG moyennement altérée (comprise entre 41 et 49%) :**

L'IC à FEVG moyennement altérée (IC<sub>ma</sub>), devient une entité à part entière avec une prise en charge thérapeutique spécifique. Dans ce cadre les traitements pharmacologiques de référence de l'ICa (sauf les gliflozines) peuvent être considérés avec un niveau de recommandation plus faible (IIb,C). Cela se base sur des données d'analyses en sous-groupes d'essais réalisés chez des patients atteints ayant une FEVG supérieure à 40% car aucun essai n'a alors été réalisé spécifiquement sur cette population. Les gliflozines ne sont pas incluses car elles n'avaient pas encore été testées chez des patients ayant une FEVG supérieure à 40% lors de la rédaction de ces recommandations.

### **Insuffisance cardiaque à FEVG préservée (≥50%) :**

La physiopathologie de l'ICp elle-même n'est pas complètement élucidée et lors de la rédaction de ces recommandations, aucun traitement n'avait prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité de ces patients. C'est pourtant bien lors du congrès de l'ESC 2021 que l'étude EMPEROR-Preserved avec l'*empagliflozine* a été présentée et est devenue la première étude positive dans l'ICp. Face à une telle avancée, il y a fort à parier qu'un addendum soit prochainement publié pour ajouter ces données dans la prise en charge thérapeutique de l'ICp en espérant que ces données seront confortées par l'étude DELIVER avec la *dapagliflozine* à l'ESC 2022.

## Néphrologie

D'après le « Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte »<sup>(48)</sup> publié en juillet 2021 par la HAS, la maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale et/ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC), elle-même définie par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui reflète le fonctionnement rénal. Le seuil convenu pour définir la baisse du DFG est < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (selon la formule CKD-EPI pour Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Les marqueurs de l'atteinte rénale sont définis par la présence d'une ou plusieurs anomalies telles que la présence d'anomalie morphologie à l'échographie rénale ou d'hématurie, de leucocyturie, de protéinurie, d'albuminurie en dehors des normes.

**Figure 28 : Classification des stades d'évolution de la MRC**<sup>(48)</sup>

Stade	DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

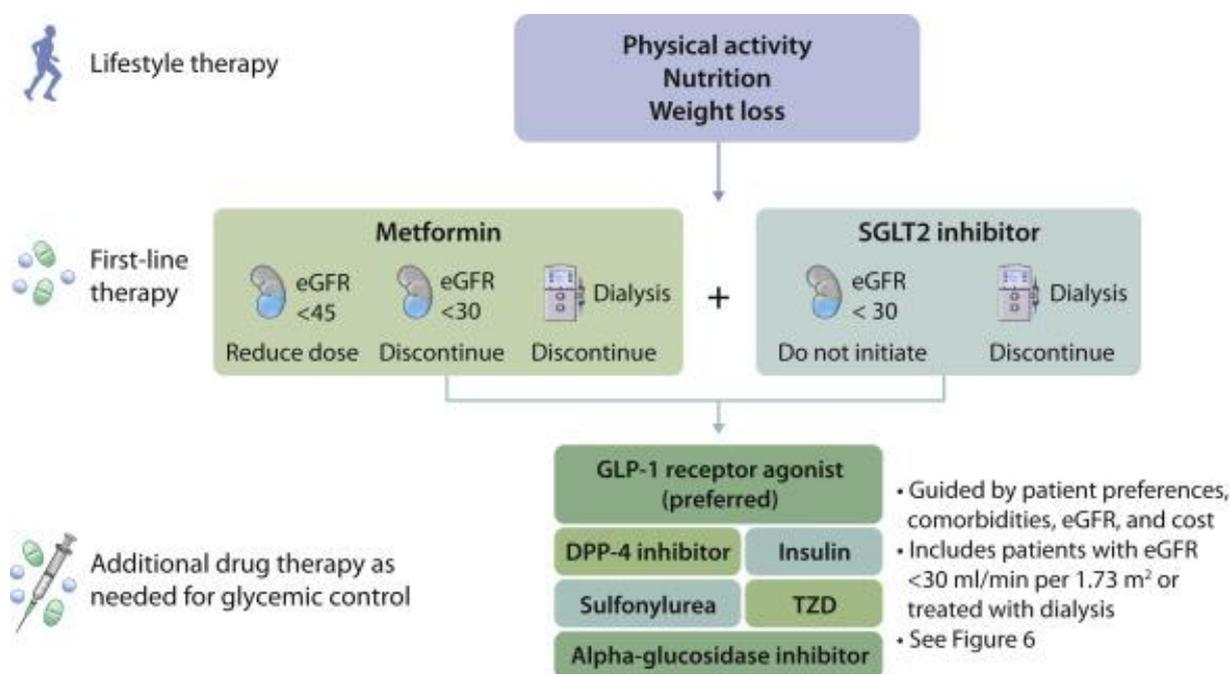
On estime que 7 à 10% de la population française présente une atteinte rénale. Un chiffre probablement sous-évalué car la MRC est une maladie silencieuse aux premiers stades de son évolution et sous-diagnostiquée. Cela entraîne bien souvent sa découverte à des stades évolués et il est bien admis que l'existence d'une MRC augmente le risque d'évènements et de mortalité CV, d'autant plus s'il y a une albuminurie associée.

Il y a encore peu de temps, les seules classes de médicaments ayant démontré un ralentissement du déclin de la fonction rénale étaient les IEC et les ARA II. L'essai CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) avec la *canagliflozine* a ensuite démontré une protection CV et rénale chez des patients atteints de DT2 avec insuffisance rénale

chronique. Puis l'étude DAPA-CKD avec la *dapagliflozine* a démontré une baisse du déclin de la fonction rénale, du passage à l'IRT, des décès CV et toutes causes confondues chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète.

Ces données ont été ajoutées dans les dernières lignes directrices KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) sur la gestion du diabète dans l'IRC publiée en 2020 <sup>(49)</sup>. La prise en charge chez les patients atteints de DT2 et d'IRC se base premièrement sur l'amélioration du style de vie. Ensuite viennent les traitements pharmacologiques, alors la metformine et une gliflozine (*canagliflozine*, *dapagliflozine*, *empagliflozine*) sont recommandées en traitement de première intention. L'ajout d'un traitement supplémentaire se fera ensuite au besoin pour le contrôle glycémique en fonction des préférences du patient, de ses comorbidités, de son DFG et du coût des traitements. Les A-GLP1 seront alors préférés en raison de leurs effets bénéfiques sur les événements cardiovasculaires et rénaux.

**Figure 29 : Algorithme de traitement anti hyperglycémiant pour les patients atteints de DT2 et de MRC (KDIGO 2020) <sup>(49)</sup>**



## Conclusion : les gliflozines en France

Les gliflozines ont initialement été développées pour abaisser la glycémie des patients diabétiques par un mécanisme d'action original consistant à bloquer la réabsorption rénale du glucose afin d'entraîner une glycosurie. Ce mécanisme d'action à l'avantage d'être indépendant de l'insuline, de ne pas entraîner de risque d'hypoglycémie, d'être associé à une perte pondérale et de baisser la pression artérielle, le tout avec un profil bénéfique/risque très favorable.

Les grands essais de sécurité CV réalisés avec les gliflozines pour satisfaire les attentes des autorités de santé ont permis de rassurer la communauté scientifique, mais surtout de découvrir de manière assez inattendue des bénéfices CV et rénaux majeurs via une réduction des événements du MACE en prévention secondaire, une réduction des hospitalisations pour IC et une protection rénale chez des patients diabétiques de type 2.

Ces résultats ont entraîné la mise en place d'études en cardiologie et en néphrologie pour évaluer les gliflozines chez des patients non diabétiques. Elles ont alors permis de mettre en évidence un impact majeur des gliflozines dans la prise en charge de l'IC à FEVG altérée et de la MRC lorsqu'elles sont ajoutées en plus des traitements standards et cela indépendamment de la présence ou non d'un diabète associé.

Ces données ont alimenté les congrès de diabétologie, cardiologie et néphrologie depuis plusieurs années et ont totalement bouleversé les recommandations de ces sociétés savantes.

Après de multiples rebondissements les gliflozines sont aujourd'hui à la disposition des professionnels de santé français (dapagliflozine et empagliflozine), le détail des AMM et des conditions de remboursement sont disponibles ci-dessous.

Les gliflozines sont plus que jamais au cœur de l'actualité en 2022 et des études seront prochainement publiées et continueront d'étendre nos connaissances de la classe envers des populations spécifiques, notamment les patients IC à FEVG préservée, mais aussi de comprendre les mécanismes derrière de tels bénéfices cardio-rénaux.

## Dapagliflozine (50)(58)(59) :

La dapagliflozine a obtenu son AMM pour le DT2 en 2014 et a été inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour cette indication en mars 2020. <sup>(52)</sup>

Sur la base des résultats de l'étude DAPA-HF elle obtient ensuite une extension d'AMM pour le traitement de l'IC en novembre 2020. Le remboursement de cette indication a été obtenu un an plus tard, en novembre 2021. <sup>(53)</sup>

Enfin, sur la base des résultats de l'étude DAPA-CKD, la dapagliflozine a obtenu une seconde extension d'indication, dans le traitement de la MRC. Cette indication est en cours d'évaluation et sera bientôt remboursée.

### **Indication diabète de type 2**

**AMM** : Indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :

- en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ;
- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du DT2.

**Remboursement** : « chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique :

- en bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant, parmi les antidiabétiques oraux disponibles ;
- en bithérapie en association à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant ;
- en trithérapie en association à l'insuline et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés ;
- en trithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiant et à la metformine, parmi les antidiabétiques oraux disponibles recommandés. »

### **Indication insuffisance cardiaque**

AMM : Indiqué chez les adultes pour le traitement de l'IC chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Remboursement : « en traitement de recours, en ajout au traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG  $\leq$  40 %) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement. »

### **Indication maladie rénale chronique**

AMM : Indiqué chez les adultes pour le traitement de la MRC.

Remboursement : en attente

## Empagliflozine (51)(56)(57) :

L'empagliflozine a obtenu son AMM pour le DT2 en 2014 et a été inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour cette indication en mars 2021.

(54)

Sur la base des résultats de l'étude EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved elle obtient d'abord une extension d'AMM pour le traitement de l'IC à FEVG altérée en juillet 2021, puis une extension d'AMM pour le traitement de l'IC indépendamment de la FEVG en mars 2022. Le remboursement de l'indication a été obtenu en juin 2022 mais se limite pour l'instant à l'IC à FEVG altérée. (55)

### **Indication diabète de type 2**

**AMM** : Indiqué chez les adultes pour le traitement du DT2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète

**Remboursement** : « chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et uniquement en association :

- en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant ;
- en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline. »

### **Indication insuffisance cardiaque**

**AMM** : Indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.

**Remboursement** : "en traitement de recours, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite (FEVG  $\leq$  40%) qui restent symptomatiques (classe NYHA II à IV) malgré ce traitement."

## Bibliographie

1. Diabète [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete>
2. Diabète - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
3. Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
4. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
5. Les médicaments du diabète de type 2 | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/medicaments-type-2>
6. Isabelle - 2014 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf)
7. Diabète [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
8. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 – 2021. Médecine des Maladies Métaboliques. déc 2021;15(8):781-801.
9. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Ronald Kahn C, Roth J. Phlorizin: a review. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2005;21(1):31-8.
10. Girard J. Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose. Implication du cotransporteur sodium–glucose SGLT2 dans le traitement du diabète. Néphrologie & Thérapeutique. 1 avr 2017;13:S35-41.
11. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An Update on SGLT2 Inhibitors for the Treatment of Diabetes Mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. févr 2017;24(1):73-9.
12. Bensalem S, Guettari C, Boumaaza M, Benmohammed K. La glucosurie rénale familiale isolée. Annales d'Endocrinologie. 1 sept 2017;78(4):430.
13. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. mai 1987;79(5):1510-5.

14. Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* juin 2015;6(3):92-102.
15. Diabétologie | Livre | 9782294758898 [Internet]. Elsevier Masson SAS. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/diabetologie-9782294758898.html>
16. Scheen AJ, Paquot N. [A revolution in the management of type 2 diabetes : antidiabetic agents providing a cardiovascular and renal protection independently of glucose control !]. *Rev Med Liege.* mai 2020;75(5-6):392-8.
17. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 mars 2019;13(2):195-209.
18. Scheen AJ. Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co-Transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs.* 1 janv 2015;75(1):33-59.
19. Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 1 juin 2020;14(4):331-41.
20. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 13 juin 2019;380(24):2295-306.
21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 17 août 2017;377(7):644-57.
22. Valensi P, Prévost G. CVOTs: What did the endocrinologist learn? *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1 janv 2020;159:107947.
23. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 14 juin 2007;356(24):2457-71.
24. John M, Gopalakrishnan Unnikrishnan A, Kalra S, Nair T. Cardiovascular outcome trials for anti-diabetes medication: A holy grail of drug development? *Indian Heart J.* 2016;68(4):564-71.
25. 2008 - Guidance for Industry.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/71297/download>
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 26 nov 2015;373(22):2117-28.
27. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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. *The Lancet.* 5 janv 2019;393(10166):31-9.

28. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
30. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction | *Cardiology* | *JAMA Cardiology* | *JAMA Network* [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2776351>
31. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 19 sept 2020;396(10254):819-29.
32. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 8 oct 2020;383(15):1413-24.
33. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 14 oct 2021;385(16):1451-61.
34. AstraZeneca. An International, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Reducing CV Death or Worsening Heart Failure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 avr [cité 4 juill 2022]. Report No.: NCT03619213. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213>
35. Farxiga Phase III DAPA-CKD trial will be stopped early after overwhelming efficacy in patients with chronic kidney disease [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/farxiga-phase-iii-dapa-ckd-trial-will-be-stopped-early-after-overwhelming-efficacy-in-patients-with-chronic-kidney-disease.html>
36. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 8 oct 2020;383(15):1436-46.
37. Halimi JM. Les inhibiteurs du SGLT2 : une nouvelle ère pour nos patients. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 juin 2021;17(3):143-8.
38. Boehringer Ingelheim. A Multicentre International Randomized Parallel Group Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial of EMPAgliflozin Once Daily to Assess Cardio-renal Outcomes in Patients With Chronic KIDNEY Disease [Internet].

clinicaltrials.gov; 2022 juin [cité 4 juill 2022]. Report No.: NCT03594110. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>

39. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2)

40. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine des Maladies Métaboliques. oct 2017;11(6):577-93.

41. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 5 oct 2018;41(12):2669-701.

42. FORXIGA (dapagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine)

43. 2019 - 711\_732\_MmM8\_Recommandations\_Referentiels\_SFD.indd.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm\\_2019\\_ndeg8\\_prise\\_de\\_position\\_sfd\\_dt2\\_tt\\_v\\_finale.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2019_ndeg8_prise_de_position_sfd_dt2_tt_v_finale.pdf)

44. Guide parcours de soins insuffisance cardiaque [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242988/fr/guide-parcours-de-soins-insuffisance-cardiaque)

45. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. août 2016;18(8):891-975.

46. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 21 sept 2021;42(36):3599-726.

47. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. European Heart Journal. 7 févr 2021;42(6):681-3.

48. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.has->

49. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney International*. 1 oct 2020;98(4):839-48.

50. FORXIGA (dapagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984329/fr/forxiga-dapagliflozine)

51. JARDIANCE (empagliflozine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982867/fr/jardiance-empagliflozine](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982867/fr/jardiance-empagliflozine)

52. Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

53. Arrêté du 3 novembre 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

54. Arrêté du 16 mars 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

55. Arrêté du 2 juin 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

56. Fiche info - JARDIANCE 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69963066#>

57. JARDIANCE 10 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/jardiance-10-mg-cp-pellic-144138.html>

58. Fiche info - FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67456363>

59. FORXIGA 10 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 6 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021/2022

**Nom : BODART**  
**Prénom : CHRISTIAN**

**Titre de la thèse :** PLACE DES INHIBITEURS DU SGLT2 DANS LA PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2, DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE EN 2022

**Mots-clés :** INHIBITEUR DU SGLT2 / ISGLT2 / GLIFLOZINE / DIABETE DE TYPE 2 / INSUFFISANCE CARDIAQUE / MALADIE RENALE CHRONIQUE

---

**Résumé :**

Les gliflozines ou inhibiteurs du SGLT2 sont une nouvelle classe de médicaments disponibles en France depuis 2020. Initialement développé pour le traitement du diabète de type 2, ces molécules ont démontré de manière inattendue des bénéfices cardiovasculaires (CV) et rénaux majeurs chez des patients diabétiques de type 2 lors d'essais de sécurité CV. Ces résultats ont entraîné la mise en place d'études chez des patients non diabétiques, lesquelles ont mis en évidence un impact majeur des gliflozines dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée et de la maladie rénale chronique lorsqu'elles sont ajoutées en plus d'un traitement optimisé et cela indépendamment de la présence ou non d'un diabète associé. Ces données ont été implémentées dans les recommandations des sociétés savantes de diabétologie, de cardiologie et de néphrologie et bouleversent totalement la manière de prendre en charge ces patients. Les gliflozines sont plus que jamais au cœur de l'actualité en 2022, faisons le point.

---

**Membres du jury :**

**Président, Directeur, conseiller de thèse :** GERVOIS, Philippe - MCU-HDR  
Laboratoire de Biochimie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** BALDUYCK, Malika - Praticien Hospitalier, MCU-HDR Laboratoire de Biochimie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** DEVOS, Bernard-Jérôme - Docteur en Pharmacie