

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Quelle est la place des inhibiteurs du cotransporteur sodiumglucose de type 2 dans le traitement du diabète de type 2 ?

Naert, Alexandre

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Quelle est la place des inhibiteurs du cotransporteur sodium- glucose de type 2 dans le traitement du diabète de type 2 ?

Auteur : NAERT Alexandre
Promoteur : MALONNE Hugues
Année académique 2021-2022
Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences
pharmaceutiques, à finalité spécialisée

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntés ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Remerciements

Je souhaite remercier très chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagné durant la réalisation de ce mémoire :

Tout d'abord, mon promoteur, le Professeur Hugues Malonne pour sa disponibilité, son aide précieuse tout au long de ce travail, le temps consacré à la relecture ainsi que ses conseils et son expertise dans ce domaine.

Ensuite mes parents pour leur temps et leur patience dans la relecture de mon travail et leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

Sans oublier les professeurs, assistants, techniciens de laboratoire et secrétaires du Département de Pharmacie de l'UNamur pour leur accompagnement et leur empathie tout au long de ces années.

Enfin mes proches et amis pour leur présence, source de motivation tant dans les moments de stress et de doute que dans les moments heureux.

Liste des abréviations ; par ordre alphabétique

ACD : acidocétose diabétique

ADA : American Diabetes Association

ASCVD : Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie

ATP : adénosine triphosphate

CKD : Chronic Kidney Disease

CREDENCE : Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy
Clinical Evaluation

DAPA-CKD : Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

DAPA-HF : Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

DECLARE–TIMI 58 : Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in
Myocardial Infarction 58

DDP-4 : dipeptidylpeptidase-4

DFG : débit de filtration glomérulaire

DID : diabète insulino-dépendant

DNID : diabète non insulino-dépendant

EASD : European Association for the study of Diabetes

FDA : Food and Drug Administration

FEGV : fraction d'éjection du ventricule gauche

FID : fédération internationale du diabète

GIP : gastric inhibitory polypeptide

GLP-1 : Hormone incrépine glucagon-like peptide-1

HF : Insuffisance cardiaque

HFrEF : Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite

HR: Rapport de risque

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

INAMI : Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité

MACE : événements cardiovasculaires indésirables majeurs

NYHA : New York Heart Association

SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2

TFG : taux de filtration glomérulaire

TIMI : thrombolyse dans l'infarctus du myocarde

Méthodologie

Pour la réalisation de ce mémoire, j'ai tout d'abord cherché des revues de la littérature afin de recueillir des informations globales sur la maladie ainsi que des données chiffrées les plus récentes possibles.

Pour ce faire, j'ai réuni les différents *Medical Subject Headings* (MeSh) en lien avec le diabète de type 2 tels que *non-insulin-dependant diabetes mellitus*, *diabetes mellitus*, *ketosis-resistant diabetes mellitus*. J'ai fait de même pour ma classe thérapeutique d'intérêt : les gliflozines avec *Gliflozin*, *Sodium Glucose Transporter 2 Inhibitor*, *SGLT2 Inhibitors*, *dapagliflozin*, *Forxiga*, *empagliflozin*, *canagliflozin*.

De plus, je me suis intéressé aux nombreux sites d'information de plusieurs grandes associations sur le diabète en tant que tel. Parmi celles-ci, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fournit un rapport mondial qui réunit la plupart des informations générales et la Fédération Internationale du Diabète qui regroupe annuellement tous les résultats mondiaux afin d'éditer un Atlas du diabète complet et actualisé.

Concernant les traitements existants, je me suis essentiellement basé sur notre cours de pharmacologie appliquée ainsi que sur le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) et leur revue FOLIA qui regroupe les dernières guidelines en termes de thérapies.

J'ai cherché l'ensemble des méta-analyses et des revues systématiques sur le sujet auprès des banques de données telles que Pubmed ou encore Sciencesdirect et au moyen du « The New England Journal of Medicine ». J'ai décidé de réduire mes recherches au moyen des filtres « review » et des articles datés de moins de 10 ans.

J'ai ensuite cherché des études de recherche plus précises concernant les potentielles nouvelles indications et méta-analyses qui en découlaient pour chacune des molécules.

J'ai également consulté les sources citées dans les articles.

J'ai contacté la firme AstraZeneca ainsi que trois médecins spécialisés mais sans réponse concluante malheureusement. Je me suis donc redirigé vers des connaissances pharmaciens afin de réunir leurs expériences.

Pour finir, la bibliographie a été réalisée avec l'aide du logiciel Zotero.

Table des matières

INTRODUCTION	8
1. PRÉSENTATION DE LA MALADIE	9
1.1. DÉFINITION.....	9
1.2. LIBÉRATION DE L'INSULINE	9
1.3. COMPLICATIONS POTENTIELLES	10
1.4. DIAGNOSTIC.....	12
1.5. ÉPIDÉMIOLOGIE	13
2. PRÉSENTATION DES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS ACTUELLEMENT DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ	15
2.1. METFORMINE	16
2.2. LES SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS.....	16
2.3. LES GLINIDES.....	17
2.4. LES GLITAZONES	17
2.5. LES ANALOGUES DE L'HORMONE INCRÉTINE GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 (GLP-1).....	17
2.6. LES GLIPTINES.....	18
2.7. L'ACARBOSE.....	18
3. GLIFLOZINES / DAPAGLIFLOZINE	19
3.1. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	19
3.2. PHARMACOCINÉTIQUE	20
3.2.1. ABSORPTION	20
3.2.2. DISTRIBUTION	20
3.2.3. MÉTABOLISATION.....	20
3.2.4. ÉLIMINATION	20
3.3. LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	20
3.4. MÉCANISME D'ACTION.....	21
3.5. EFFETS INDÉSIRABLES	22
3.5.1. ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE (ACD)	22
3.5.2. FASCIITE NÉCROSANTE DU PÉRINÉE	23
3.5.3. INFECTIONS DES VOIES URINAIRES	23
3.5.4. AMPUTATION	23
3.5.5. RISQUE DE DÉPLÉTION VOLÉMIQUE ET/OU D'HYPOTENSION	23
3.6. INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES	24
3.7. COMPARAISON DES COÛTS DES TRAITEMENTS	24
4. EFFICACITÉ / SÉCURITÉ	27
4.1. CONTRÔLE GLYCÉMIQUE	27
4.2. EFFET CARDIOVASCULAIRE ET RÉNAL	30
4.2.1. DECLARE-TIMI 58.....	30

4.2.2. DAPA-HF.....	36
4.2.3. DAPA-CKD.....	39
5. CHOIX THÉRAPEUTIQUE.....	43
6. DISCUSSION FINALE	45
BIBLIOGRAPHIE	49
ANNEXES.....	52

Introduction

Le diabète de type 2 est une pathologie issue d'un trouble métabolique associé à notre mode de vie moderne. En effet, il résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme en raison généralement d'une surcharge pondérale et d'un manque d'activité physique. Ces deux phénomènes sont associés à notre style de vie sédentaire et notre alimentation de plus en plus industrielle.

Le diabète est, dans un premier temps, imperceptible pour le patient mais rapidement plusieurs complications médicales vont apparaître, notamment des lésions cardiaques, vasculaires, oculaires, rénales et nerveuses. Il est donc important de pousser la population à se faire dépister, surtout qu'au-delà de 65 ans. Un Belge sur trois en serait atteint (Berete et al, 2018).

Dans ce mémoire, la pathologie sera décrite : son diagnostic, ses complications ainsi que quelques chiffres intéressants. Ensuite, seront détaillées les classes thérapeutiques existantes en Belgique pour lutter contre l'hyperglycémie et une sera particulièrement mise en avant : les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2. Cette classe en pleine évolution sera analysée afin de montrer sa place actuelle dans le traitement du diabète de type 2. Elle se compose de quatre molécules mais je me concentrerai principalement sur la dapagliflozine et analyserai, en détails, son efficacité et sa sécurité d'emploi.

J'ai choisi cette molécule car même si le Forxiga® existe depuis 2015, renseignements pris auprès de mes connaissances pharmaciens, peu ont eu l'occasion de la délivrer. Cette spécialité a acquis, durant ces trois dernières années, deux nouvelles indications : le traitement de seconde intention efficace dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection réduite et la maladie rénale chronique. Le laboratoire pharmaceutique responsable de sa commercialisation publie de façon récurrente des publicités dans les journaux médicaux afin de vanter ces nouvelles applications. J'estime donc intéressant de me renseigner sur l'efficacité réelle de ce traitement et les raisons pour lesquelles il n'est pas davantage prescrit alors qu'il possède de telles capacités cardio- et réno-protectrices. Les patients atteints du diabète de type 2 sont en effet sujets à des complications cardiaques et rénales.

Les molécules d'empagliflozine et de canagliflozine montrent-elles également des résultats favorables dans le traitement de ces pathologies ? L'indication de cette classe thérapeutique ne serait-elle pas vouée à évoluer ?

1. Présentation de la maladie

1.1. Définition

Le diabète sucré se définit par un trouble métabolique se traduisant par une concentration anormalement élevée de glucose dans le sang : une hyperglycémie. Ceci est dû soit à une résistance à l'insuline, soit à une carence complète de cette hormone. La cause dépend du type de diabète (Fédération Française des Diabétiques s. d.). On en distingue trois :

- Le diabète de type 1, l'insulino-dépendant (DID) où les cellules β de Langerhans ne sont plus capables de produire de l'insuline. Il touche principalement les sujets jeunes.
- Le diabète de type 2, l'insulino-résistant ou diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète Mellitus ; dans ce cas, ce sont les cellules qui résistent à la quantité d'insuline que produit le pancréas. L'hygiène de vie et l'âge sont des facteurs déclenchants ce type de diabète. Celui-ci peut être évité dans la majeure partie des cas ou même traité si le patient adapte son mode de vie en mangeant plus sainement et en pratiquant une activité physique régulière.
- Le diabète gestationnel qui apparaît typiquement pendant la grossesse et qui se résout souvent spontanément à la fin de celle-ci.

1.2. Libération de l'insuline

Lorsque le bol alimentaire se retrouve au niveau de l'intestin, celui-ci va pouvoir être assimilé et les peptides, les acides aminés, le glucose et les acides gras se retrouveront dans le sang. Ces nutriments vont être métabolisés pour, au final, fournir de l'adénosine triphosphate (ATP) en masse au moyen des mitochondries.

La production d'ATP obstrue le canal potassique créant une dépolarisation qui active les canaux calciques voltage-dépendants. Ceci provoque une entrée accrue de calcium au niveau intracellulaire qui engendre une exocytose des vésicules d'insuline dans le sang. Cette hormone aura un rétro-contrôle négatif sur sa propre sécrétion.

Divers actions thérapeutiques sur le diabète de type 2 peuvent être envisagées par rapport à ce mécanisme.

Une option est de moduler l'assimilation du glucose tout en stimulant la libération en insuline, c'est le principe des incrétines telles que l'exénatide ou les gliptines. Les sulfonylurées et les glinides constituent une alternative car ils potentialisent l'exocytose des vésicules d'insuline en modulant les canaux potassiques.

1.3. Complications potentielles

De nombreuses complications peuvent apparaître au fil des années dues à une mauvaise prise en charge du diabète de type 2.

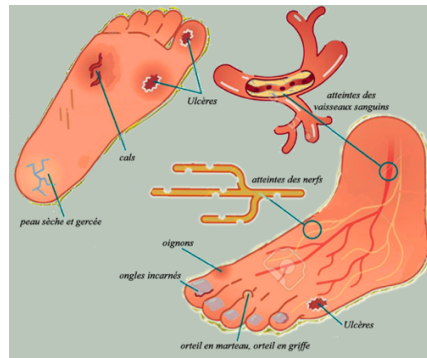
Une hyperglycémie se caractérise par une surproduction de glucose par le foie ainsi qu'une absorption réduite de ce facteur énergétique par les muscles squelettiques. Tout ceci ne fait qu'augmenter la concentration plasmatique en glucose jusqu'à saturer sa réabsorption rénale et ainsi créer le déversement de glucose dans les urines. Cette glycosurie provoque une polyurie par appel osmotique et donc un phénomène de déshydratation et de soif.

Toute cette excrétion de glucose dans les urines empêche son utilisation par le corps créant un manque pour le corps et donc un trouble énergétique. Le corps ne pourra donc plus utiliser le cycle du glucose, c'est-à-dire la glycolyse, puis le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire au sein des mitochondries pour produire de l'ATP. Il va donc se diriger vers les graisses afin d'alimenter le cycle de Krebs par leur transformation en acétyl-CoA dans la mitochondrie qui lui-même donnera de l'acétoacétate, du β -hydroxybutyrate et de l'acétone qui pourra entre autre se retrouver dans l'haleine. Une surutilisation de ce mécanisme énergétique va provoquer, à long terme, une acidocétose diabétique.

D'autres complications sont généralement synonymes de pathologies micro- et macro-vasculaires, un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire qui serait fragilisé par des dépôts anormaux de glucose. Cela provoque un état inflammatoire chronique qui augmente le risque thrombogène.

Les maladies macrovasculaires se traduisent par un athérome accéléré, une accumulation de dépôt lipidique. Au niveau des grands vaisseaux, celui-ci peut créer des complications thrombotiques aggravées chez les sujets diabétiques. Le pied diabétique en est un exemple.

Figure 1 : Le pied diabétique (Graine de diabète s. d.)



Les microangiopathies affectent les petits vaisseaux de la rétine, des reins ou encore des nerfs périphériques. Contrairement aux atteintes macrovasculaires, celles-ci n'existent pas sans diabète.

La complication la plus courante est l'insuffisance rénale chronique. En effet, une personne diabétique a dix fois plus de chance d'en être victime.

50% des personnes diabétiques meurent de maladie cardiovasculaire. Comparé à un sujet sain, une personne diabétique a 2 à 3 fois plus de risques de décéder d'un infarctus, 4 à 6 fois plus d'être touchée par les artérites et 2 à 3 fois plus d'être victime d'accidents vasculaires cérébraux (Ligue Cardiologique Belge 2012).

En raison de toutes ces atteintes cardiovasculaires, la prise en charge thérapeutique de personnes diabétiques ne doit pas se limiter à la régulation de la concentration en glucose dans la circulation sanguine mais doit aussi apporter une attention toute particulière à la tension artérielle. En effet, en plus d'impacter les vaisseaux, celle-ci maintient le bon fonctionnement de l'organisme et en particulier des reins.

Une attention particulière doit aussi être apportée à la neuropathie du diabétique et à la désensibilisation nerveuse, principalement au niveau des membres inférieurs plus sensibles aux infections. Ceci afin de préserver des signes tel que le pied diabétique par exemple.

Une série de troubles oculaires peuvent aussi apparaître avec l'évolution de la maladie comme la rétinopathie diabétique, la cataracte, le glaucome ou l'œdème maculaire.


1.4. Diagnostic

Un côté pervers du diabète de type 2 est qu'il s'agit d'une maladie silencieuse, asymptomatique, ce qui rend son dépistage compliqué. Un dosage du glucose sanguin est nécessaire pour poser le diagnostic.

La mesure de la glycémie à jeun doit être comprise entre 80 et 100 mg/dL. Une seconde mesure réalisée 1h30 après un repas doit, elle, être inférieure à 200 mg/dL.

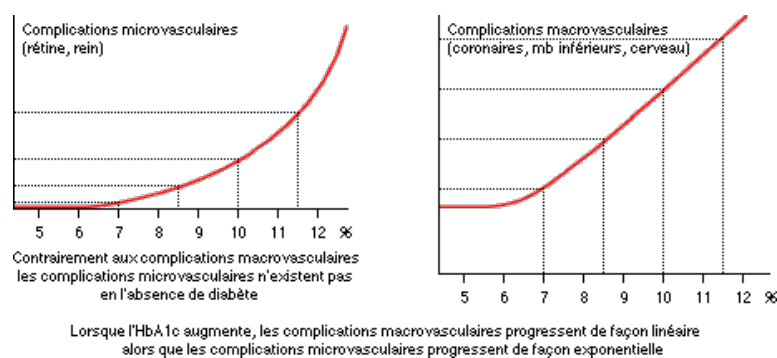
Tableau 1 : Mesure de glycémie

BLOOD GLUCOSE CHART			
Mg/DL	Fasting	After Eating	2-3 hours After Eating
Normal	80-100	170-200	120-140
Impaired Glucose	101-125	190-230	140-160
Diabetic	126+	220-300	200 plus



Une seconde option de diagnostic est le dosage de l'hémoglobine glyquée, HbA1c. Elle reflète la glycémie moyenne sur 3 mois. Le temps de vie d'un globule rouge est de 120 jours cependant, au début de sa vie, le globule rouge ne possède pas d'HbA1c. Le taux mesuré sera proportionnel au taux de glucose présent au niveau sanguin au cours des 3 derniers mois. Sa valeur normale est comprise entre 3,5 et 5,7% et son augmentation est corrélée aux risques d'atteinte des vaisseaux.

Figure 2 : : Évolution des complication par rapport au taux d'HbA1c (obnet 2000)



Cette mesure serait plus pertinente pour diagnostiquer le diabète que la mesure de la glycémie à jeun qui n'est le reflet de la glycémie que sur un temps court et peut, de ce fait, être facilement manipulée.

Une troisième mesure peut être effectuée pour déceler la glucosurie ou la cétonurie. En effet lorsque la glycémie d'un sujet diabétique dépasse 1,8g/L, une partie du glucose se retrouve dans les urines et il suffit d'en placer quelques gouttes sur une bandelette spécialisée afin de le mettre en évidence.

Enfin, un quatrième test, l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est essentiellement utilisé pour déceler le diabète gestationnel.

1.5. Épidémiologie

En 2021, la Fédération internationale du diabète (FID) estimait la prévalence du diabète sous toutes ses formes à 537 millions de personnes âgées entre 20 à 79 ans, ce qui équivaut à un adulte sur dix sur Terre et ce nombre ne fait qu'augmenter et devrait atteindre 643 millions en 2030. Cette évolution est non négligeable d'un point de vue économique. En effet, au moins 966 milliards de dollars auraient été consacrés dans ce domaine de la santé, soit une augmentation de 316 % au cours des 15 dernières années (Fédération internationale du diabète et al. 2022).

La FID a recensé 6,7 millions de décès liés à la pathologie en 2021, soit 1 personne toutes les 5 secondes. Ceci fait du diabète une des maladies chroniques les plus mortelles.

En Belgique, cette pathologie toucherait, en 2020, 6,6 % de la population belge soit environ 1 million de Belges et au-delà de 65 ans, un Belge sur trois serait atteint d'un diabète de type 2. Cependant on estime que 37 % des personnes atteintes ne seraient pas diagnostiquées, ce qui augmente la prévalence réelle à 10 % de la population (Finaba Berete et al. 2018) (figure 3).

Tableau 2 : Répartition des différents types de diabètes (Ligue Cardiologique Belge 2012)

Diabète de TYPE I	Diabète de TYPE II
<ul style="list-style-type: none"> • 5 à 10% des cas • Le corps ne produit naturellement pas assez d'insuline suite à la destruction des cellules productrices du pancréas. • Apparaît dans l'enfance ou l'adolescence 	<ul style="list-style-type: none"> • Environ 90% des cas • Le corps ne produit plus assez d'insuline suite à un épuisement des cellules productrices d'insuline • Apparaît généralement chez l'adulte d'âge mûr <p>INQUIETANT : il est détecté chez des sujets de plus en plus jeunes</p>

Malheureusement, ces chiffres sont en augmentation exponentielle principalement en raison de notre mode de vie de plus en plus sédentaire et de notre alimentation de moins en moins variée.

Les principaux facteurs qui favorisent l'apparition du diabète de type 2 sont :

- Un âge > 45 ans,
- Le surpoids,
- L'hypertension,
- L'excès de cholestérol,
- Le tabagisme,
- Les antécédents familiaux,
- Le manque d'activité physique.

Figure 3 : Prévalence du diabète en Belgique selon l'âge et le sexe, en 2020 (Atlas AIM 2020)

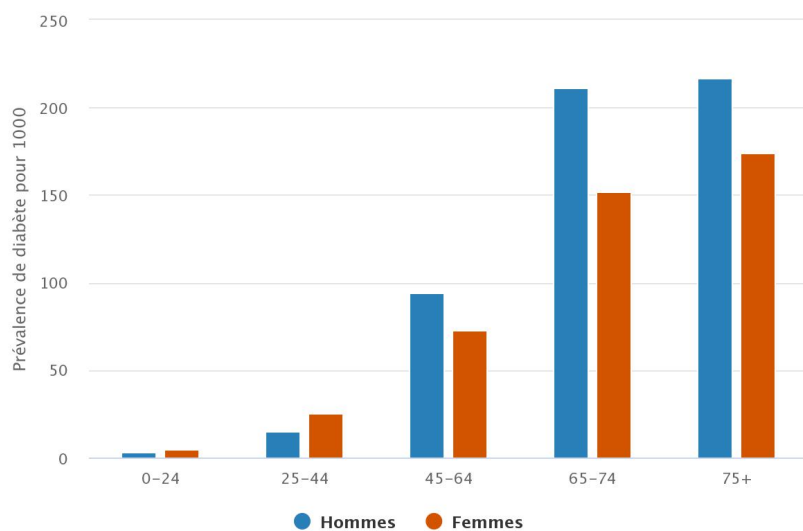
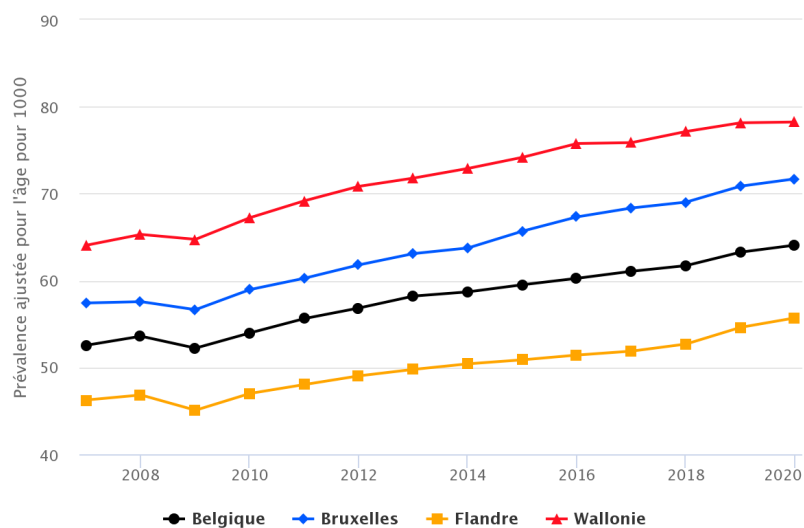


Figure 4 : Prévalence du diabète diagnostiqué standardisée pour l'âge, Belgique et régions, 2007-2020 (Atlas AIM 2020)



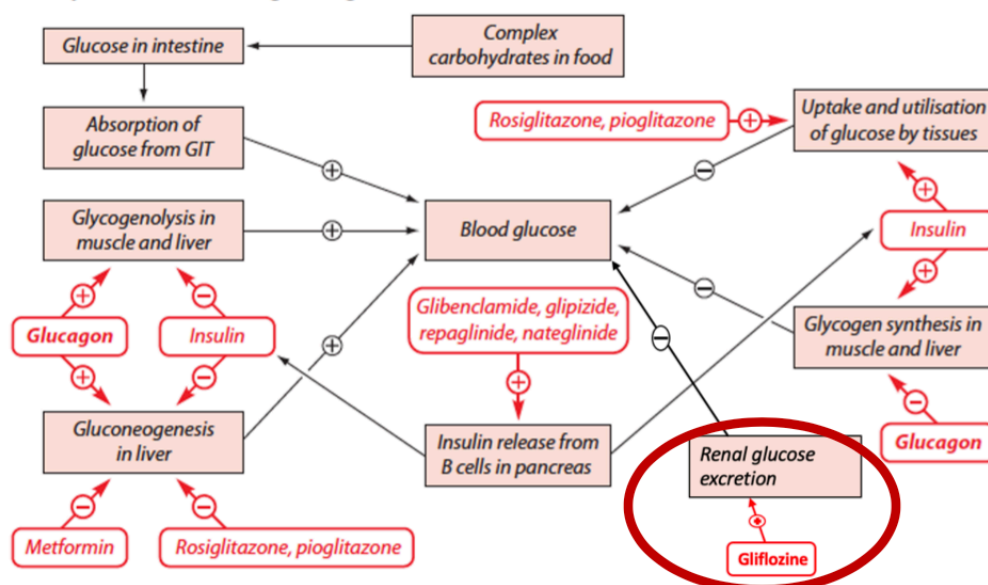
2. Présentation des différents traitements actuellement disponibles sur le marché

Concernant le diabète de type 2, la meilleure prévention reste une bonne hygiène de vie notamment une alimentation saine et variée ainsi qu'une activité physique régulière. Ces adaptations sont nécessaires quel que soit le stade de la maladie mais ne seront curatives qu'au stade précoce.

Souvent un traitement médicamenteux s'avère nécessaire que ce soit une monothérapie ou une association pouvant aller jusqu'à trois molécules différentes. Le but de ces traitements est de redescendre l'HbA1c aux alentours des 7 % pour les patients les moins compliqués et jusqu'à 8 % pour certains patients mal contrôlés ou subissant de graves complications. En effet, les taux d'HbA1c à atteindre doivent être individualisés, on sera plus agressif avec un patient nouvellement diagnostiqué et moins agressif chez des personnes âgées pour lesquelles on veut éviter l'hypoglycémie et le risque de chutes associé.

Généralement le traitement et l'adaptation de l'hygiène de vie sont plus faciles et mieux gérés chez les sujets plus jeunes et plus compliqués chez les personnes où le diabète est installé depuis plus longtemps. Il est donc nécessaire de diagnostiquer la pathologie le plus tôt possible, de procéder à un suivi régulier et surtout d'éduquer le patient à s'ausculter afin de prévenir les complications citées plus haut.

Figure 5 : Arsenal thérapeutique contre l'hyperglycémie



2.1. Metformine

La metformine est la thérapie la plus utilisée chez le patient diabétique de type 2.

Elle possède plusieurs actions biochimiques dont la principale est d'empêcher la glycogénolyse au niveau du muscle et du foie. Elle inhibe la néoglucogenèse hépatique en plus d'augmenter la captation du glucose par les tissus. L'ensemble de ces mécanismes concoure à limiter les pics de glucose sanguin.

La metformine a pour grand avantage de ne pas entraîner d'hypoglycémie sauf en cas de restriction calorique ou de consommation excessive d'alcool et de ne pas provoquer de prise de poids. Ce qui est non négligeable chez des patients pour la plupart en surpoids.

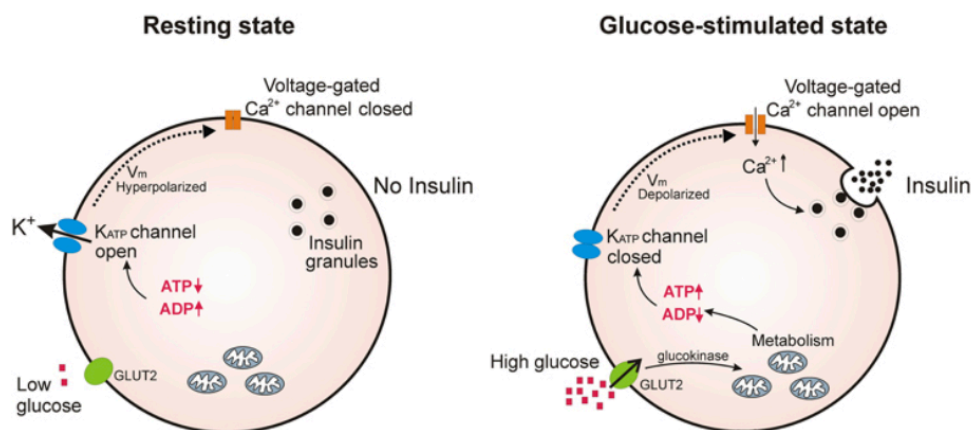
Il convient, néanmoins, de faire attention à arrêter le traitement 24h avant une intervention chirurgicale et jusqu'à 48h après. Il en est de même avant une injection de produits iodés.

2.2. Les sulfamidés hypoglycémiant

Dans cette catégorie, se situent le glibenclamide, le glimépiride, le gliclazide, le glipizide et la gliquidone.

Le mécanisme d'action de cette classe médicamenteuse repose sur le blocage des canaux K^+ ATP-dépendants déclenchant ainsi une dépolarisation afin d'ouvrir les canaux calciques voltage-dépendants et provoquer l'exocytose des vésicules d'insuline dans la circulation.

Figure 6 : Mécanisme action sulfamides hypoglycémiant



Cette catégorie est divisée en deux groupes, les spécialités à courte durée d'action et celles à longue durée d'action.

Cependant le recours à cette thérapie n'est qu'en seconde intention, en association avec la metformine ou en cas d'échec ou de contre-indication de cette dernière étant donné que cette classe thérapeutique peut engendrer d'importantes hypoglycémies au vu de son mécanisme d'action qui ne tient pas compte du taux de glucose dans le sang.

2.3. Les glinides

Les glinides possèdent le même mécanisme d'action que les sulfamidés hypoglycémisants : la stimulation de relargage des vésicules d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans au niveau du pancréas endocrine. Leur différence se remarque dans leur structure et par leur durée d'action plus courte.

On retrouve comme spécialité le répaglinide.

2.4. Les glitazones

Les glitazones sont des agonistes sélectifs des récepteurs nucléaires PPAR- γ .

Cette catégorie permet de diminuer de près de 30% la résistance à l'insuline des muscles squelettiques et ainsi augmenter leur capture de glucose. Cependant, leurs effets prennent plus de temps à se manifester ; ils ne se présentent qu'au bout de 1 à 2 mois.

On retrouve dans cette catégorie la pioglitazone mais son utilisation reste limitée en raison de ses effets secondaires notamment le risque de décompensation cardiaque.

2.5. Les analogues de l'hormone incréline glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Ils sont appelés incréтино-mimétiques étant donné que cette classe de molécules sont des analogues de la GLP-1. Elle se trouve au niveau intestinal avec la fonction de diminuer la sécrétion de glucagon, de ralentir la vidange gastrique, tout en stimulant la sécrétion d'insuline. Cette classe agit à la fois sur les cellules α et β du pancréas afin de moduler les médiateurs mais aussi de provoquer un phénomène de satiété qui diminue l'ingestion d'aliments et donc de glucose.

On trouve dans cette catégorie le dulaglutide, l'exénatide, le lixisénatide, le liraglutide et le sémaglutide. Ces molécules sont souvent associées à d'autres médicaments hypoglycémisants.

L'avantage de cette classe est sa modalité de prise qui peut être hebdomadaire. Elle entraîne également une légère perte de poids qui se répercute favorablement sur le risque cardiovasculaire (Rita Forte Marques, de Kalbermatten, et Jaafar 2015).

2.6. Les gliptines

Cette catégorie de médicaments agit sur la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) : l'enzyme inhibitrice des incrétines, c'est à dire la GLP-1, vue précédemment et sur le peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP).

Les taux de ces incrétines chez les patients souffrant de diabète de type 2 sont plus bas que ceux rencontrés chez les sujets sains. En inhibant la DPP-4, on restaure des taux normaux de ces hormones, cela permet restaurer le contrôle glycémique qu'elles exercent.

A contrario de la classe précédente, les gliptines n'influencent pas la masse corporelle.

On retrouve dans cette classe médicamenteuse, l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et la vildagliptine.

2.7. L'acarbose

L'acarbose agit en diminuant l'absorption des hydrates de carbone au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle par inhibition des α -glucosidases. Cependant, il est mal toléré et non soumis à un remboursement ce qui explique sa rareté d'utilisation.

3. Gliflozines / dapagliflozine

La dapagliflozine se trouve sur le marché sous le nom de Forxiga® de la firme AstraZeneca AB. Deux dosages sont disponibles, 5 ou 10 mg. Il est généralement recommandé de prendre 10 mg une fois par jour cependant, une adaptation de dose est tout de même nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique sévère ou rénal, ce qui explique le dosage de 5 mg. Ceci mit à part, aucune autre contre-indication hormis l'hypersensibilité à la substance ou à un excipient n'a été déclarée (CBIP 2022b).

Son action se manifeste dès la première dose et dure 24 heures.

3.1. Propriétés physico-chimiques

Figure 7 : Structure de la dapagliflozine (Drugbank 2022)

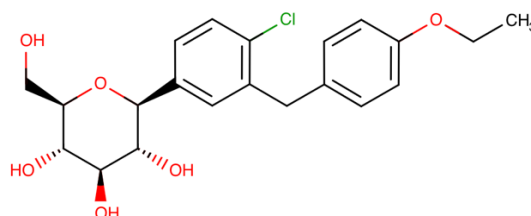


Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques de la dapagliflozine (Drugbank 2022)

Propriétés physico-chimiques	
Formule chimique	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₆
Masse moléculaire	408,873 g/mol
pKa	12,57 et -3
Volume de distribution	118 L
logP	2,52
PSA	99,38 Å ²
Demi-vie (T _{1/2})	12,9 heures
Point de fusion	65°C
Solubilité dans l'eau	0,173 mg/mL
Nombre d'accepteurs d'hydrogène	6
Nombre de donateurs d'hydrogène	4

3.2. Pharmacocinétique

3.2.1. Absorption

L'absorption dans l'organisme de la dapagliflozine prise par voie orale est rapide, le pic plasmatique est atteint dans l'heure suivant l'ingestion. Ce temps est doublé si le médicament est pris avec un repas riche en graisses et sa concentration maximale est diminuée de 50 %. Cependant cela ne demande pas d'adaptation de dose.

La biodisponibilité orale est évaluée à 78 % (Drugbank 2022).

3.2.2. Distribution

Comme indiqué précédemment, le volume de distribution est de 118 litres et la molécule se lie à 91 % aux protéines plasmatiques.

3.2.3. Métabolisation

La principale voie de métabolisation de la dapagliflozine se fait par glucuronidation en métabolite inactif le 3-O-glucuronide de dapagliflozine (60,7 %) au moyen de l'UGT1A9 au niveau du foie et des reins. Un autre métabolite glucurono-conjugué mineur (5,4 %), un métabolite déséthylé (< 5 %) et un métabolite hydroxylé (< 5 %) sont produits mais en quantité nettement moindre.

En revanche, la biotransformation par les cytochrome P450 est vraiment minime chez l'homme.

3.2.4. Élimination

Le temps de demi-vie plasmatique de la dapagliflozine par voie orale est de 12,9 heures. Sa clairance systémique totale par voie intraveineuse est d'environ 207 mL/min. Son élimination se fait majoritairement par voie urinaire, 75,2 % et 21 % dans les fèces. La quantité de la spécialité qui est retrouvée inchangée est respectivement de 1,6 % et 15 %.

3.3. Les indications thérapeutiques

Le Forxiga® possède, en 2022, trois indications.

Premièrement, cette spécialité a été introduite sur le marché belge en 2015 pour lutter contre le diabète de type 2 pour des patients âgé de plus de 10 ans.

Il faut savoir que l'efficacité hypoglycémique de la dapagliflozine diminue en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) et devient inefficace en dessous de 45 mL/min.

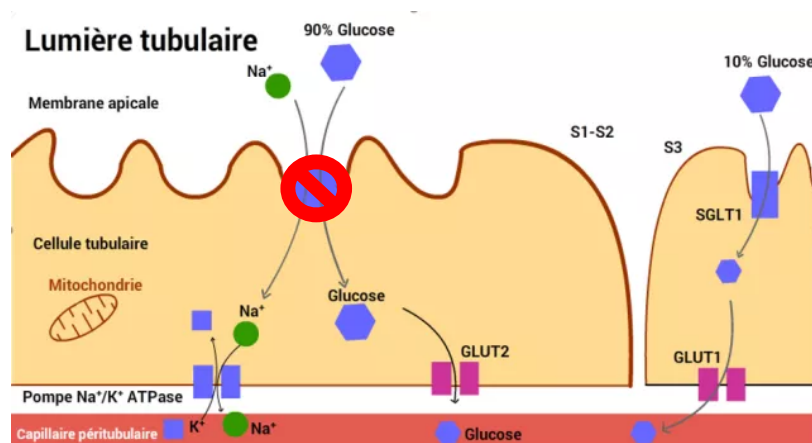
Dans un deuxième temps, à partir de 2019, le Forxiga® a révélé un intérêt contre l'insuffisance cardiaque (HF) chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite.

Et récemment, en 2022, une nouvelle indication a été accordée dans le traitement des maladies rénales chroniques.

3.4. Mécanisme d'action

La dapagliflozine, et les gliflozines dans l'ensemble, sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles du cotransporteur sodium-glucose de type 2 au niveau du tube rénal proximal du rein. Elles sont dites puissantes puisqu'elles possèdent une constante de liaison d'un ligand à son récepteur (K_i) de 0,55nM. En effet, plus cette valeur est petite, plus la liaison sera forte. Elles possèdent également une forte sélectivité pour le SGLT2, près de 1.400 x plus que le SGLT 1. Cette sélectivité est importante car 90 % de la réabsorption du glucose au niveau rénal est due spécifiquement au SGLT2 contre 10 % pour le SGLT1. Une autre raison est le fait que les cotransporteurs de type 2 se retrouvent majoritairement au niveau du rein, autant ceux de type 1 peuvent se retrouver ailleurs et en particulier au niveau de la lumen de l'intestin grêle. Une sélectivité moindre pourrait apporter davantage d'effets secondaires telle qu'une diarrhée causée par un syndrome de malabsorption du glucose-galactose (GUERCI, LEY, et BOHME 2016).

Figure 8 : Mécanisme d'action des iSGLT2 (Magazine Science 2018)



Chez les sujets sains, aucune excrétion de glucose au niveau urinaire n'est observée jusqu'à ce que la glycémie atteigne 1,7 g/L alors que chez les sujets diabétiques de type 2, ce seuil augmente à 2,2 g/L. Cette différence s'explique par une surexpression de SGLT2 chez le sujet diabétique et ceci serait lié à la réaction du corps suite à l'hyperglycémie et la surexpression de cytokines (Girard 2013). Il est donc nécessaire d'intervenir afin de ramener ce seuil à un taux normal de 0,8 g/L (GUERCI et al. 2016).

Cette inhibition a pour but de réduire la réabsorption de glucose et de sodium afin d'éliminer l'excédent de glucose. On observera, d'ailleurs, une diurèse osmotique de l'ordre de 400 mL/24h. Ce phénomène aura trois conséquences : l'une est de diminuer la concentration en glucose dans le sang, la deuxième est de stimuler le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et ainsi réduire la pression intra-glomérulaire et la troisième sera une diminution du volume sanguin avec la diurèse et donc de l'hypertension, de la pré-charge ce qui soulagera le cœur ainsi que la fonction rénale (CBIP 2022b).

La caractéristique de ce mécanisme d'action est qu'il dépend à la fois de la concentration en glucose et du taux de filtration glomérulaire (TFG) ce qui explique que son efficacité dépend du DFG et que la dapagliflozine n'entraîne pas d'hypoglycémie si la glycémie du patient est normale car elle n'entre en action que lorsque le seuil pathologique est atteint.

Étant donné ce mécanisme d'action, une surveillance particulière est demandée chez les patients à risque d'hypovolémie ou d'hypotension.

3.5. Effets indésirables

3.5.1. Acidocétose diabétique (ACD)

L'ACD se définit par une augmentation de la concentration en corps cétoniques dans le sang. Ces cétones proviennent de la dégradation des acides gras, combustibles énergétiques et auront comme conséquence d'acidifier le sang.

Cet effet indésirable se manifeste par de la fatigue, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements qui peuvent mener à l'anorexie, des difficultés respiratoires ainsi qu'une augmentation de la sensation de soif. Cette pathologie est généralement représentée chez les sujets avec des cellules β de Langerhans diminuées, tels que les diabétiques, ceux avec peu de

peptide C ou encore avec un antécédent de pancréatite et chez les patients en déshydratation sévère ou lors de consommation abusive d'alcool.

La manifestation d'ACD chez les patients sous SGLT2 reste rare mais une interruption de traitement est nécessaire dès le diagnostic posé jusqu'à ce que la gestion des corps cétoniques soit régulée et surveillée par une prise de sang (cétonémie).

Le risque d'ACD est davantage observé chez les diabétiques de type 1, ce qui explique l'indication des gliflozines exclusivement dans les cas de type 2 (CBIP 2022b).

3.5.2. Fasciite nécrosante du périnée

Celle-ci reste rare, cependant il n'en demeure pas moins qu'elle constitue une pathologie grave nécessitant une surveillance. Le patient doit être informé de la nécessité de consulter dès qu'il observe un érythème ou une tuméfaction avec une sensibilité particulière au niveau des parties génitales. Le traitement sous SGLT2 devra alors être interrompu.

3.5.3. Infections des voies urinaires

L'excrétion de glucose au niveau urinaire crée un environnement propice aux infections. Bien que cet effet indésirable soit moins fréquent que les infections génitales, certains patients traités par iSGLT2 peuvent présenter une boule fongique au niveau de la vessie. Elle n'est observable que par échographie et se caractérise généralement par une dysurie, du sang dans les urines où des dépôts blanchâtres peuvent être observés. Ces dépôts sont généralement une infection au *Candida albicans* qui nécessitera un traitement par un antifongique tel que le fluconazole (Chang et Hsieh 2022).

3.5.4. Amputation

Il est important d'informer le patient qu'au long terme, son traitement mène à un risque plus élevé de gangrène des extrémités augmentant le risque d'amputation et en particulier du gros orteil.

3.5.5. Risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension

La diurèse osmotique provoquée par le mécanisme d'action peut entraîner une baisse modérée de la pression artérielle ce qui peut présenter un risque pour les personnes sous traitement antihypertenseur, celles avec un antécédent d'hypotension ou encore les patients âgés. Il faudra aussi veiller à la bonne hydratation des patients.

3.6. Interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

La dapagliflozine semble potentialiser l'effet hypotenseur lorsqu'elle est prise en concomitance avec les diurétiques thiazidiques et de l'anse.

Une attention particulière doit être émise lors d'une association avec d'autres médicaments hypoglycémisants comme la metformine ou des insulines, faute de quoi le risque d'hypoglycémie peut être majoré.

Cependant, la spécialité ne semble pas avoir d'impact sur les cytochrome P450. Elle ne devrait donc pas interférer sur la clairance des autres médicaments.

3.7. Comparaison des coûts des traitements

Les prix et les catégories de remboursement proposées ci-dessous sont attribués par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) (CBIP 2022a)(APB 2022).

Spécialités	Prix	Catégorie de remboursement	Ticket Modérateur
Metformine Mylan® 60 x 500 mg	6,44 €	A	0,00 €
Glimeperide Sandoz® 120 x 2 mg	14,41 €	A	0,00 €
NovoNorm® 120 co	11,56 €	A	0,00 €
Actos® 98 x 15 mg	55,08 €	A	0,00 €
Analogue GLP-1	≈ 100,00 €	A !*	0,00 €
Januvia®	≈ 100,00 €	A !*	0,00 €
Invokana® 90 x 100 mg	135,93 €	A !*	0,00 €
Forxiga® 98 x 10 mg	142,85 €	A !* B !**	0,00 € 15,00 €
Jardiance® 100 x 10 mg	147,74 €	A !* B !**	0,00 € 15,00 €
Jardiance® 100 x 25 mg	147,74 €	A !*	0,00 €

Spécialités	Prix	Catégorie de remboursement	Ticket Modérateur
Glucobay® 60 x 100 mg	19,85 €	-	-

*soumis au critère A-91 (gliptines) ou A-92 (incrétinomimétiques) ou A-97 ou A-113 (gliflozines)

**soumis au critère B-364 (gliflozines)

Pour prétendre au remboursement de la catégorie A-91 (gliptines), il faut :

- présenter une valeur récente d'HbA1c comprise entre 7,0 et 9,0 % ;
- une association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant ou au répaglinide, en cas de contre-indication ou d'intolérance s'il y a une intolérance avec cette première ;
- en monothérapie uniquement pour des patients avec une insuffisance rénale caractérisée par un débit de filtration glomérulaire < 50 ml/min/1,73 m².

Pour la catégorie A-92 (incrétinomimétiques), le patient doit :

- être atteint de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c > 7,5 %) après un traitement d'au moins 3 mois avec au moins un antidiabétique dont la metformine ;
- Avoir un index de masse corporelle de ≥ 30 kg/m² ;
- et le traitement avec la spécialité ne sera jamais en monothérapie mais en association avec la metformine.

La catégorie A-97 concerne une liste prédéfinie par l'INAMI sous réserve du médecin traitant et de la mention « trajet de soin ».

Pour la catégorie A-113 (gliflozines), le patient doit :

- être âgé d'au moins 18 ans ;
- avoir un débit de filtration glomérulaire ≥ 60 ml/min/1,73m² ;
- être atteint d'un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c $\geq 7,0$ % et $\leq 9,0$ %) par des mesures hygiéno-diététiques ;
- avoir eu un traitement pharmacologique préalable d'au moins trois mois avec au moins un antidiabétique dont la metformine sauf un incrétinomimétique (A-92), une autre gliflozine (A-113) ou une gliptine (A-91).

En ce qui concerne le remboursement de catégorie B-364 (gliflozines), les conditions sont les suivantes et pour une durée de 362 jours :

- être de la Classe de la New York Heart Association (NYHA) II-IV ;
- ne pas avoir de diabète de type 1 ;
- avoir une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 40 % ;
- en ajout des traitements standards pour l'insuffisance cardiaque avec une réduction de la fraction d'éjection (HFrEF).

4. Efficacité / Sécurité

4.1. Contrôle glycémique

Le contrôle glycémique consiste en une étude en double aveugle durant 24 semaines avec une période d'extension où sont comparés 2 groupes de patients souffrants du diabète de type 2 avec une hyperglycémie. Le premier groupe a reçu une dose quotidienne de Forxiga® 10 mg en monothérapie contrairement à l'autre groupe qui n'aura reçu qu'un placebo.

Au bout de cette période de 24 semaines, on observe une baisse statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo ($p < 0,0001$) et ce, jusqu'à la 102^{ème} semaine (variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales de - 0,61 % et de - 0,17 % pour dapagliflozine 10 mg et le placebo, respectivement).

Tableau 4 : Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus placebo avec la dapagliflozine en monothérapie (CBIP 2022b)

	Monothérapie	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,01	7,79
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,89	-0,23
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-0,66* (-0,96, -0,36)	
Patients (%) atteignant :		
HbA1c < 7 %		
Données ajustées par rapport à la valeur initiale	50,8 [§]	31,6
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	94,13	88,77
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-3,16	-2,19
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-0,97 (-2,20, 0,25)	

^aMéthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat (avant intervention de secours, le cas échéant)

^bTous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament pendant la période de l'étude en double aveugle à court terme

^cMoyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

*Valeur $p < 0,0001$ versus placebo

[§]Significativité statistique non déterminée en raison de la procédure d'évaluation séquentielle des critères secondaires

Il est intéressant d'évaluer l'intérêt du traitement au Forxiga® comparé au traitement de base ainsi que l'association des deux.

Une étude a comparé trois groupes de patients avec un taux d'HbA1c nettement plus élevé que la normale ($\geq 7,5$ % et ≤ 12 %). Le premier (A) a reçu une association journalière de dapagliflozine à 10 mg et de metformine jusqu'à 2.000 mg, le deuxième groupe (B) n'a reçu que la dapagliflozine et le troisième (C) seulement la metformine.

Les résultats montrent une réduction significative du taux d'HbA1c et du poids corporel dans le groupe A sous association. Il est à noter également qu'il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes B et C. Lors d'une étude chez 182 patients diabétiques durant 24 semaines, on observe, au moyen de la résonance magnétique, une perte de tissus adipeux viscéral et de la masse pondérale chez le groupe traité par metformine + dapagliflozine 10 mg comparé à l'autre groupe metformine + placebo.

En conclusion, les deux traitements ont eu la même efficacité sur le taux d'HbA1c durant la même période ; les traitements se valent donc mais il y a un réel intérêt à associer les deux spécialités afin d'apporter un pouvoir hypoglycémiant nettement supérieur.

Tableau 5 : Résultats à la semaine 24 (LOCFa) d'une étude contrôlée d'une association thérapeutique de dapagliflozine et de metformine chez des patients naïfs (CBIP 2022b)

	Dapagliflozine 10 mg +	Dapagliflozine 10 mg	Metformine
Paramètre	metformine		
N^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	9,10	9,03	9,03
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Différence par rapport à la dapagliflozine ^c	-0,53*		
(IC 95 %)	(-0,74 ; -0,32)		
Différence par rapport à la metformine ^c	-0,54*	-0,01	
(IC 95 %)	(-0,75 ; -0,33)	(-0,22 ; 0,20)	

^a Méthode LOCF : Last Observation Carried Forward. Dernière observation avant la mise en place des mesures d'urgence pour les patients les nécessitant.

^b Tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament pendant la période de l'étude en double aveugle à court terme.

^c Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale.

*Valeur $p < 0,0001$.

Si la comparaison est réalisée par rapport à l'association avec la metformine et la dapagliflozine ou un sulfamidé hypoglycémiant tel que la glipizide chez des patients dont leur HbA1c est

comprise entre 6,5 % et 10 %, on observe une diminution du taux d'hémoglobine glyquée durant les 52 premières semaines similaire, ce qui démontre une non-infériorité du Forxiga®. En revanche, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était de -0,32 % pour la dapagliflozine 10 mg et de -0,14 % pour le glipizide, au bout de la 104^{ème} semaine et après la 208^{ème} semaine, les valeurs étaient respectivement de -0,10 % et 0,20 %. Un autre avantage retrouvé uniquement dans le groupe sous dapagliflozine est une réduction de la masse corporelle à hauteur de -4,65 kg dès la 52^{ème} semaine ($p < 0,0001$) et qui est maintenue jusqu'à la 104 et 208^{ème} (-5,06 kg et -4,38 kg respectivement). Ceci démontre une supériorité du traitement du iSGLT2 par rapport à celui de l'hypoglycémiant. De surcroît, statistiquement, le nombre d'évènements hypoglycémiques durant la période de traitement s'est avéré significativement moindre dans le groupe sous Forxiga® : 3,5 %, 4,3 % et 5,0 %, comparé à 40,8 %, 47,0 % et 50,0 % dans le groupe sous glipizide aux semaines 52, 104 et 208, respectivement. Ceci prouve le bénéfice sécuritaire des iSGLT2 (CBIP 2022b).

Tableau 6 : Résultats à la semaine 52 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus produit actif comparant la dapagliflozine au glipizide en association à la metformine (CBIP 2022b)

Paramètre	Dapagliflozine + metformine	Glipizide + metformine
N^b	400	401
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,52	-0,52
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c (IC 95 %)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-3,22	1,44
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c (IC 95 %)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^a Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat

^b Patients randomisés et traités avec les valeurs initiales et au moins 1 mesure d'efficacité en cours d'étude

^c Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

^d Non infériorité *versus* l'association glipizide + metformine

* Valeur $p < 0,0001$

Comme ces études le montrent, en fonction des traitements associés, la dapagliflozine diminue le taux d'HbA1c de l'ordre de 0,5 à 0,7 %. Il semblerait qu'il en va de même avec les autres iSGLT2 sauf pour la canagliflozine lorsqu'elle est prescrite à 300 mg par jour. En effet, la réduction du taux d'hémoglobine glyquée attendue serait de 1,17% (Cefalu et al. 2013).

D’ailleurs, une étude de phase 1 a comparé la dapagliflozine à la canagliflozine et cette dernière semble provoquer davantage de glucosurie (Sha et al. 2015).

4.2. Effet cardiovasculaire et rénal

Sachant que les personnes diabétiques possèdent un risque plus important de développer une insuffisance cardiaque, il serait intéressant de trouver un traitement qui combine à la fois les rôles hypoglycémiant et préventif pour l’insuffisance cardiaque. C’est ce que propose la dapagliflozine.

4.2.1. DECLARE–TIMI 58

Conception

L'essai Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE–TIMI 58) a été réalisé par un comité exécutif de l'essai qui a assisté le groupe d'étude sur la thrombolyse dans l'infarctus du myocarde (TIMI), l'organisation médicale Hadassah et AstraZeneca, le sponsor. Il consiste en un essai randomisé, en double aveugle, multinational (882 sites dans 33 pays), contrôlé par placebo de phase 3 de la dapagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 possédant de multiples facteurs de risque de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse ou d'une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse établie (ASCVD) (Wiviott et al. 2019).

Lors du design de l’étude, de nouvelles données issues de l'essai EMPA-REG OUTCOME, à propos du bénéfice sur les événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE), conformément aux directives de la Food and Drug Administration (FDA) concernant un autre iSGLT2, ont intéressé le comité de DECLARE. En effet, l’empagliflozine aurait montré un bénéfice majoré tant en termes de décès cardiovasculaires et d’hospitalisations pour insuffisance cardiaque qu'en termes de MACE. Le comité a donc jugé nécessaire d’inclure le nombre de décès cardiovasculaires ou le nombre d’hospitalisations liées à une insuffisance cardiaque comme marqueurs d’efficacité en plus des MACE.

Population

La population admise lors de cet essai devait être âgée d’au minimum 40 ans, être atteinte d’un diabète de type 2 avec un taux HbA1c $\geq 6,5$ % mais < 12 % et une clairance en créatinine > 60 mL/min. Ces patients comportaient aussi un certain nombre de facteurs de risque aux maladies cardiovasculaires artérioscléreuses ou en possédaient une telle que cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire ischémique ou maladie artérielle périphérique.

En réalité, les patients masculins étaient âgés de plus de 55 ans et de presque 60 ans pour les femmes. Ces personnes souffraient soit d'hypertension, avaient un taux de cholestérol élevé (> 130 mg/dL) et étaient parfois sous traitement hypolipidémiant ou sujettes au tabagisme.

Procédures

Dans un premier temps et en simple aveugle, tous les patients ont reçu un placebo pendant 4 à 8 semaines avec des analyses de sang et d'urines régulières. Les experts ont appelé ce temps « la période de rodage ». Une fois cette dernière écoulée et les analyses examinées, les patients retenus ont pu être randomisés, en double aveugle, selon un rapport 1 : 1 et ont pu recevoir, soit le Forxiga[®], soit le placebo. La période d'observation a donc débutée. Une récolte d'informations par contact téléphonique avec les patients a été réalisée tous les 3 mois ainsi que des tests en laboratoire tous les 6 mois.

Suivis

La période de rodage s'est déroulée avec 25.698 patients. Seulement 17.160 ont été jugés éligibles à la randomisation. Au sein de cette population, 40,6 % (6 974) étaient atteints d'une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse établie, 59,4 % (10.186) présentaient de multiples facteurs de risques de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse et 10 % avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Seulement 3.962 patients auraient quitté l'étude prématurément, dont 1.811 patients sur 8.574 (21,1 %) dans le groupe dapagliflozine et 2.151 patients sur 8.569 (25,1 %) dans le groupe placebo. Ceci réduit la durée médiane de l'étude à 4,2 ans.

Tableau 7 : Caractéristiques de base des patients

Characteristic	Dapagliflozin (N = 8582)	Placebo (N = 8578)
Age — yr	63.9±6.8	64.0±6.8
Female sex — no. (%)	3171 (36.9)	3251 (37.9)
Race — no. (%)†		
White	6843 (79.7)	6810 (79.4)
Black	295 (3.4)	308 (3.6)
Asian	1148 (13.4)	1155 (13.5)
Other	296 (3.4)	305 (3.6)
Region — no. (%)		
North America	2737 (31.9)	2731 (31.8)
Europe	3806 (44.3)	3823 (44.6)
Latin America	946 (11.0)	931 (10.9)
Asia-Pacific	1093 (12.7)	1093 (12.7)
Body-mass index‡	32.1±6.0	32.0±6.1
Median duration of type 2 diabetes (IQR) — yr	11.0 (6.0–16.0)	10.0 (6.0–16.0)
Glycated hemoglobin — %	8.3±1.2	8.3±1.2
Systolic blood pressure — mm Hg	135.1±15.3	134.8±15.5
Estimated glomerular filtration rate — ml/min/1.73 m ²	85.4±15.8	85.1±16.0
Established atherosclerotic cardiovascular disease — no. (%)	3474 (40.5)	3500 (40.8)
History of coronary artery disease — no. (%)	2824 (32.9)	2834 (33.0)
History of peripheral artery disease — no. (%)	522 (6.1)	503 (5.9)
History of cerebrovascular disease — no. (%)	653 (7.6)	648 (7.6)
History of heart failure — no. (%)	852 (9.9)	872 (10.2)
Glucose-lowering therapies — no. (%)		
Insulin	3567 (41.6)	3446 (40.2)
Metformin	7020 (81.8)	7048 (82.2)
Sulfonylurea	3615 (42.1)	3707 (43.2)
DPP-4	1418 (16.5)	1470 (17.1)
GLP-1 receptor agonist	397 (4.6)	353 (4.1)
Cardiovascular therapies — no. (%)		
Antiplatelet agents	5245 (61.1)	5242 (61.1)
ACE inhibitor or ARB	6977 (81.3)	6973 (81.3)
Beta-blocker	4498 (52.4)	4532 (52.8)
Statin or ezetimibe	6432 (74.9)	6436 (75.0)
Diuretics	3488 (40.6)	3479 (40.6)

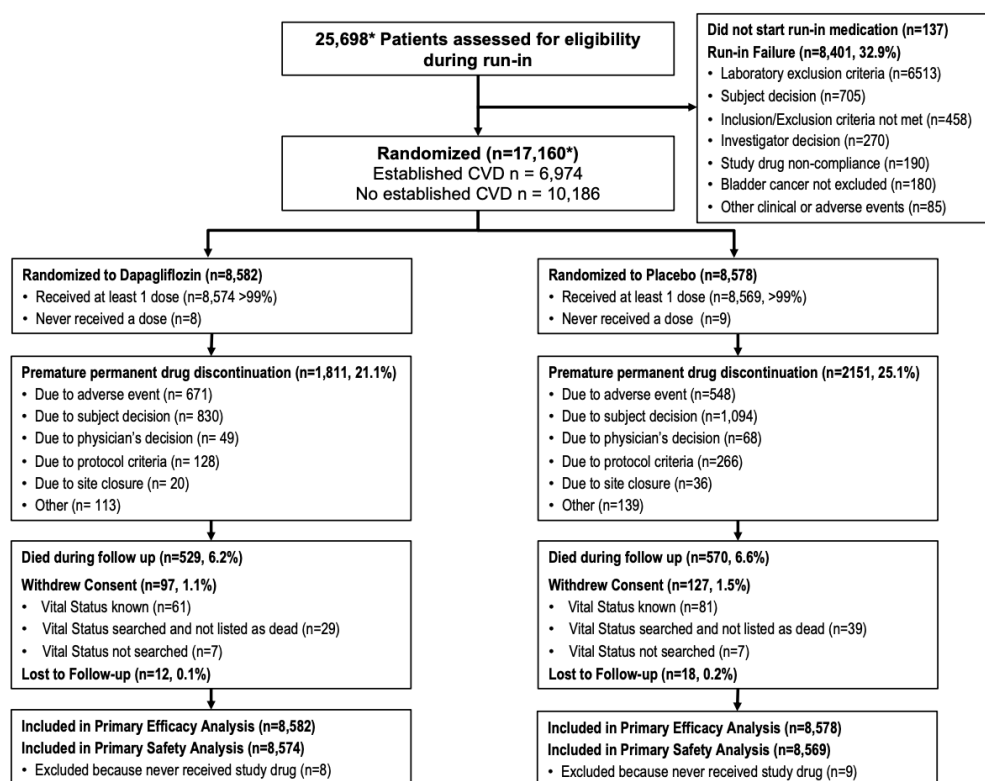
* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the groups in the characteristics at baseline. Percentages may not total 100 because of rounding. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, DPP-4 dipeptidyl peptidase 4, GLP-1 glucagon-like peptide 1, and IQR interquartile range.

† Race was reported by the patient.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Une certaine homogénéité est présente entre les 2 groupes ce qui facilite l'analyse des résultats. Comme le montre le tableau ci-dessous, le DFG estimé moyen est de 85,2 ml par minute pour 1,73 m² reparti avec 45 % des patients compris entre 60 et 90 ml par minute pour 1,73 m². Cependant, 7 % des patients ont dû être écartés étant donné qu'ils rentraient dans un critère d'exclusion pour un DFG estimé inférieur à 60 ml par minute pour 1,73 m².

Figure 9 : Diagramme de CONSORT



* Does not include 52 subjects excluded from a single site due to GCP violation in another trial (22 patients during run-in and 30 patients after randomization).

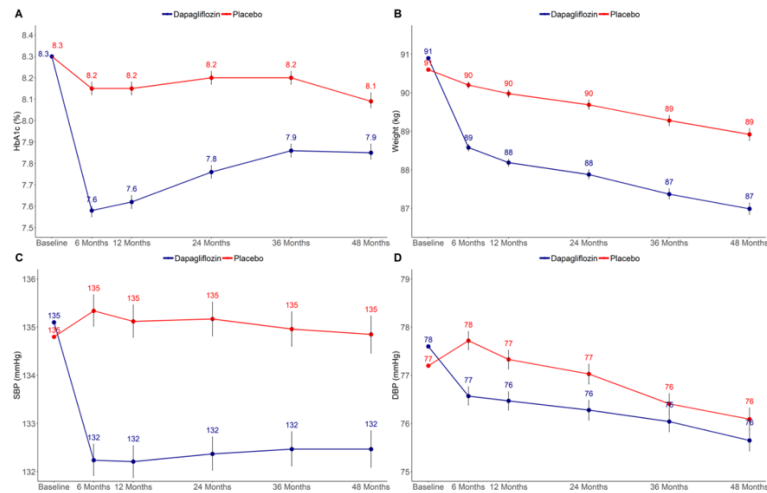
Résultats sur facteurs de risques

Les résultats démontrent un réel effet de la dapagliflozine sur l'HbA1c et les facteurs de risques d'insuffisance cardiaque artériosccléreuse et ce, durant toute la durée du traitement.

L'hémoglobine glyquée dans le groupe traité est plus faible de 0,42 % (IC à 95 %, 0,40 à 0,45) par différence absolue moyenne des moindres carrés entre les groupes. Seulement 9,5 % des patients ont eu besoin d'un traitement anti-hypoglycémique tel que le glucagon comparé à 11,4 % dans le groupe placebo.

Partant du même principe, on observe également une perte de poids de 1,8 kg (IC à 95 %, 1,7 à 2,0), une baisse de la pression artérielle systolique de 2,7 mm Hg (IC à 95 %, 2,4 à 3,0) et de 0,7 mm Hg (IC à 95 %, 0,6 à 0,9) pour la pression artérielle diastolique (Wiviott et al. 2019).

Figure 10 : Moyenne ajustée de l'HbA1c, du poids, de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique

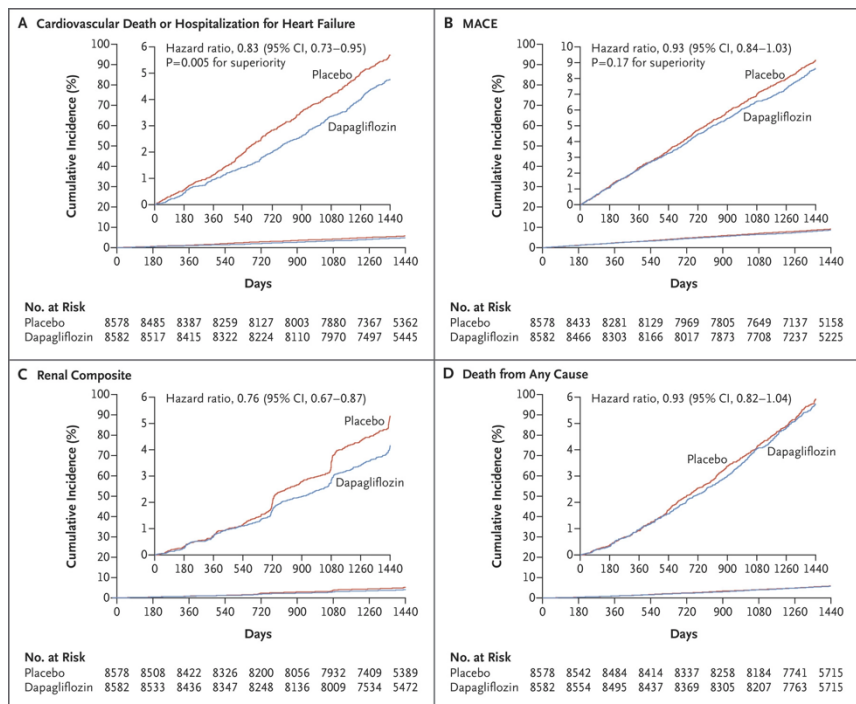


Résultats cardiovasculaires et rénaux

Concernant les outcomes primaires, la dapagliflozine aura montré des résultats satisfaisants de non-infériorité par rapport à MACE (limite supérieure de l'IC à 95 %, < 1,3 ; P < 0,001 pour la non-infériorité). En revanche, elle n'aura pas démontré une diminution significative de MACE entre les groupes. En effet, le taux se chiffre à 8,8 % chez les patients sous dapagliflozine et 9,4 % dans le groupe placebo (hazard ratio (HR), 0,93 ; IC à 95 %, 0,84 à 1,03 ; P = 0,17). Elle aura montré, tout de même, un risque moindre de décès cardiovasculaires ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (4,9 % contre 5,8 % ; HR, 0,83 ; IC à 95 %, 0,73 à 0,95 ; P = 0,005) mais cela est surtout dû à

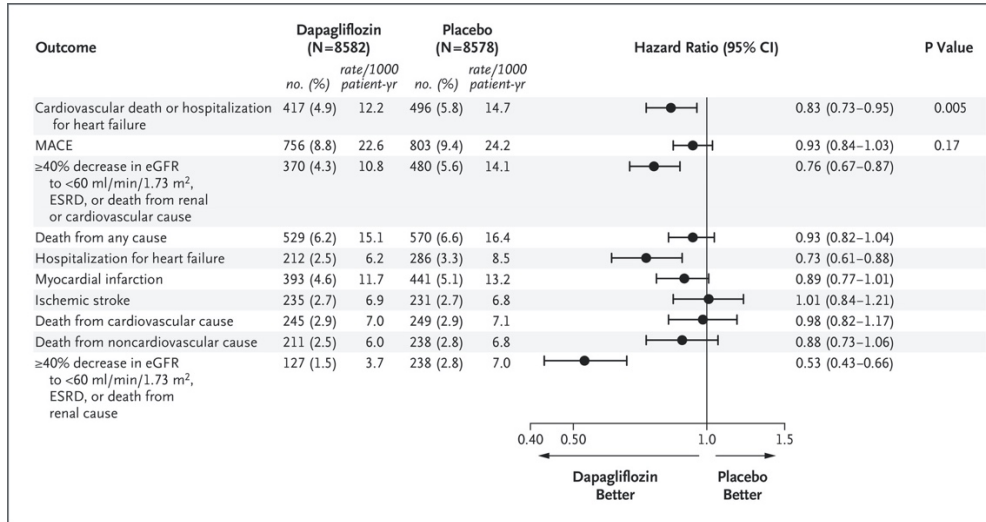
une baisse du nombre d'hospitalisations plutôt qu'à celui des décès. Ce résultat se confirme même dans les sous-groupes : ceux ayant une maladie cardiovasculaire artérioscléreuse établie (7,8 % dans le groupe dapagliflozine et 9,3 % dans le groupe placebo ; hazard ratio, 0,83 ; IC à 95 %, 0,71 à 0,98) et ceux à

Figure 11 : Résultats cardiovasculaires, rénaux et décès toutes causes confondues



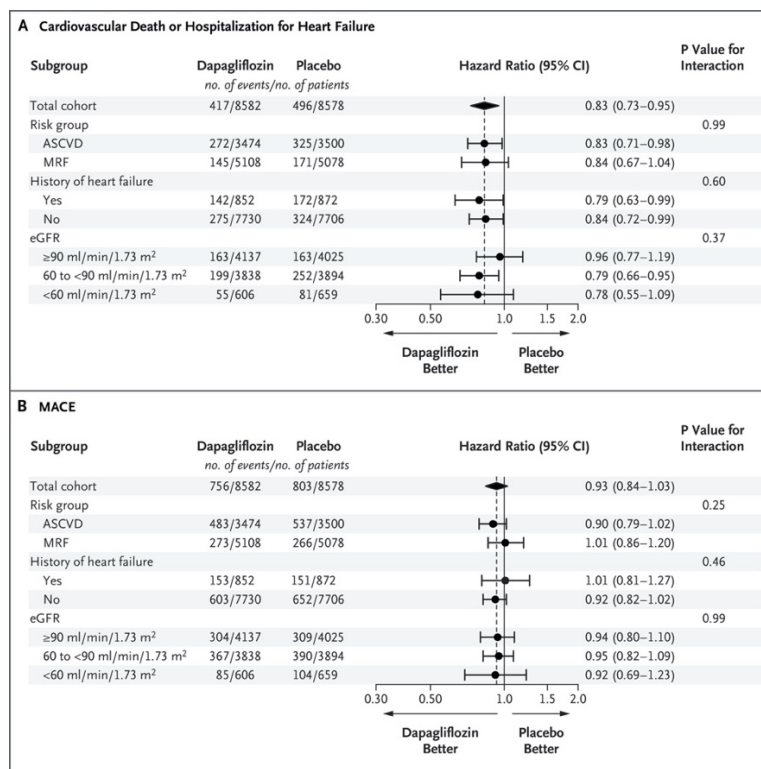
facteurs de risques multiples (2,8 % dans le groupe dapagliflozine et 3,4 % dans le groupe placebo ; hazard ratio, 0,84 ; IC à 95 %, 0,67 à 1,04 ; P = 0,99 pour l'interaction) (Wiviott et al. 2019).

Figure 12 : Résultats d'efficacité



En résumé, les analyses montrent que la dapagliflozine apporte un avantage significatif en réduisant les risques de décès cardiovasculaires et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque par rapport au placebo mais elle n'apporte pas de réelle avancée en termes de MACE. Ce bilan reste équivalent quel que soit le sous-groupe : ASCVD ou avec des facteurs de risque, les antécédents d'HF et le DFG estimé.

Figure 13 : Analyses des principaux sous-groupes des principaux résultats d'efficacité



Sécurité

Premièrement, moins de patients ont quitté l'essai dans le groupe traité par Forxiga® (A) en comparaison du groupe placebo (B). Les données récoltées ont aussi indiqué que dans le groupe A, moins d'événements indésirables graves, d'hypoglycémies majeures, de lésions rénales aiguës ou encore de cancers de la vessie avaient été rapportés.

Cependant, un nombre plus important d'acidoses diabétiques a été constaté dans le groupe dapagliflozine, de l'ordre de 0,3 % contre 0,1 % pour le placebo; HR, 2,18 ; IC à 95 %, 1,10 à 4,30 ; P = 0,02. Il est important de noter que 80 % des patients qui ont développé une acidose étaient, au départ, traités par insuline. Un nombre plus important d'infections génitales (0,9 % contre 0,1 % ; HR, 8,36 ; IC à 95 %, 4,19 à 16,68 ; P<0,001) et de gangrènes de Fournier (six cas contre cinq) a aussi été constaté dans ce groupe.

Néanmoins, le taux d'amputation ou de fractures, de déplétion volumique et d'hypersensibilité étaient équilibrés (Wiviott et al. 2019).

Tableau 8 : Analyse de sécurité

Event	Dapagliflozin (N = 8574)	Placebo (N = 8569)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. (%)</i>			
Serious adverse event	2925 (34.1)	3100 (36.2)	0.91 (0.87–0.96)	<0.001
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	693 (8.1)	592 (6.9)	1.15 (1.03–1.28)	0.01
Major hypoglycemic event	58 (0.7)	83 (1.0)	0.68 (0.49–0.95)	0.02
Diabetic ketoacidosis	27 (0.3)	12 (0.1)	2.18 (1.10–4.30)	0.02
Amputation	123 (1.4)	113 (1.3)	1.09 (0.84–1.40)	0.53
Fracture	457 (5.3)	440 (5.1)	1.04 (0.91–1.18)	0.59
Symptoms of volume depletion	213 (2.5)	207 (2.4)	1.00 (0.83–1.21)	0.99
Acute kidney injury	125 (1.5)	175 (2.0)	0.69 (0.55–0.87)	0.002
Genital infection	76 (0.9)	9 (0.1)	8.36 (4.19–16.68)	<0.001
Urinary tract infection	127 (1.5)	133 (1.6)	0.93 (0.73–1.18)	0.54
Cancer	481 (5.6)	486 (5.7)	0.99 (0.87–1.12)	0.83
Bladder cancer	26 (0.3)	45 (0.5)	0.57 (0.35–0.93)	0.02
Breast cancer	36 (0.4)	35 (0.4)	1.02 (0.64–1.63)	0.92
Hypersensitivity	32 (0.4)	36 (0.4)	0.87 (0.54–1.40)	0.57
Hepatic event	82 (1.0)	87 (1.0)	0.92 (0.68–1.25)	0.60

* Additional details, data sources, and a complete list of serious adverse events are provided in the Supplementary Appendix. P values and 95% confidence intervals have not been adjusted for multiple comparisons.

Discussion

Au final, DECLARE–TIMI 58 a porté sur plus de 17.000 personnes dont 10.000 sans ASCVD sur une période moyenne de 4,2 ans ; cet essai a constaté 1.500 MACE et 900 décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour HF.

Le traitement par dapagliflozine n'a rempli qu'un seul outcome primaire, à savoir la réduction du risque de décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisations pour HF mais n'a pas donné de résultats concluants concernant la réduction de MACE ; le Forxiga® a juste prouvé sa non-

infériorité par rapport au placebo. La dapagliflozine a tout de même montré un ralentissement de la progression des pathologies rénales. Ces résultats sont restés équivalents quel que soit le sous-groupe, cela signifie que le traitement n'est pas influencé par l'état de santé du patient.

L'essai a confirmé l'effet bénéfique des iSGLT2 de par leur mécanisme d'action sur les réductions des facteurs favorisant l'insuffisance cardiaque : la natriurèse, la réduction de la pression artérielle, l'amélioration de la rétroaction glomérulaire tubulaire, la compliance vasculaire et la fonction endothéliale.

Au contraire de l'essai EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 n'a pas pu mettre en évidence un taux de décès cardiovasculaire inférieur sous iSGLT2. Une explication possible est le fruit du hasard étant donné qu'il y a un large intervalle de confiance. Une autre explication pourrait être qu'il s'agisse de populations légèrement différentes, et plus particulièrement l'exclusion des personnes souffrant d'insuffisance rénale. Les iSGLT 2 pourraient être davantage efficaces chez les patients possédant une clairance de la créatinine < 60 ml par minute or ces derniers ont été exclus dans l'essai (Wiviott et al. 2019).

L'essai aura permis de mieux évaluer la sécurité du médicament en réévaluant le nombre d'effets indésirables rapportés sur un nombre assez conséquent de sujets. De ce fait, l'étude n'aura pas révélé d'augmentation du risque d'amputation, de fracture, de cancer de la vessie ou d'accident vasculaire cérébral. Elle aura a contrario confirmé l'augmentation du risque d'infection génitale et d'acidocétose diabétique que d'autres études avaient mises à jour.

4.2.2. DAPA-HF

L'essai randomisé Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) de phase 3 contrôlé par placebo a évalué prospectivement la dapagliflozine en termes d'efficacité et d'innocuité, chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et d'une fraction d'éjection réduite et ce indépendamment de la présence ou non du diabète. Cette analyse, principalement financée par AstraZeneca, a eu lieu dans 410 centres répartis dans 20 pays (McMurray et al. 2019).

Cette étude a porté sur 4.744 patients souffrants d'HF (56 % d'origine ischémique) et d'une fraction d'éjection $\leq 40\%$, dont la médiane se trouvait à 32 %, pour recevoir soit 10 mg de dapagliflozine (2 373) soit un placebo (2 371) et ce, en plus du traitement recommandé. En

effet, l'essai a regroupé 67,5 % de personnes atteintes d'insuffisance cardiaque de classe II selon la classification de la NYHA, 31,6 % de classe III et 0,9 % de classe IV. Parmi les patients, 94 % étaient traités par un médicament agissant sur le système rénine-angiotensine et de la néprilysine (ARNI, 11 %), 96 % par un bêtabloquant, 71 % par un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde, 93 % par un diurétique et 26 % étaient porteurs d'un dispositif implantable (avec fonction défibrillateur).

L'évaluation a porté sur le nombre d'hospitalisations dues à une aggravation de l'insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaires.

Résultats

Les deux groupes ont été répartis de façon homogène et comptent environ 42 % chacun de personnes diabétiques.

Au cours de l'étude, le nombre d'abandon entre le groupe traité et le groupe témoin est de respectivement, 10,5 % et 10,9 % ($p = 0,71$). Elle a été menée sur une durée médiane de 18,2 mois.

Les résultats ont montré seulement 16,3 % (386 patients) d'évènements défavorables (consultations urgentes, hospitalisations ou décès dû à une HF) chez le groupe dapagliflozine comparé à 21,2 % (502) dans le groupe témoin (risque relatif, 0,74 ; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,65 à 0,85 ; $P < 0,001$).

Ce résultat équivaut à 9,7 % de patients hospitalisés sous dapagliflozine et 13,4 % sous placebo (risque relatif, 0,70 ; IC à 95 %, 0,59 à 0,83) ainsi que respectivement, 9,6 % de décès cardiovasculaire contre 11,5 % (risque relatif, 0,82 ; IC à 95 %, 0,69 à 0,98). Un NNT de 21 a été calculé suite à ces résultats (McMurray et al. 2019) (Annexes 1 et 2).

L'étude a aussi démontré que les résultats semblaient être similaires entre les différents sous-groupes, la présence du diabète ne semble pas influencer le traitement (Annexe 3). Néanmoins, une certaine résistance apparaît chez les patients présentant une insuffisance cardiaque plus importante.

Sécurité

Le profil de sécurité de la dapagliflozine durant cette étude est plus que rassurant car seulement 1,2 % des patients ont signalé une déplétion volumique comparé à 1,7 % pour le placebo (P = 0,23). Ceci est semblable pour les effets indésirables rénaux avec 1,6 % et 2,7 % (P = 0,009), respectivement.

Contrairement aux résultats issus de l'essai EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine montre un nombre plus important d'infections génitales (6,5 % dans le groupe recevant 10 mg d'empagliflozine, 6,3 % dans le groupe recevant 25 mg d'empagliflozine, et 1,8 % dans le groupe placebo) ainsi que des valeurs d'hématocrite (moyenne des changements par rapport à l'inclusion, $4,8 \pm 5,5$ % dans le groupe recevant 10 mg d'empagliflozine, $5,0 \pm 5,3$ % dans le groupe recevant 25 mg d'empagliflozine, et $0,9 \pm 4,7$ % dans le groupe placebo) par rapport au groupe traité par placebo (Zinman et al. 2015).

Discussion

L'essai a réussi à démontrer un avantage significatif de la dapagliflozine chez les patients en insuffisance cardiaque et avec une fraction d'éjection réduite en termes de consultations urgentes, d'hospitalisations ou de décès liés à cette pathologie et ce, même chez les patients non-diabétiques.

En comparaison de l'étude précédente, la plupart des personnes était également sous traitement mais celui-ci ne suivait pas forcément les plus récentes guidelines. Les patients étaient donc davantage sujets à une hospitalisation ou à un risque de décès cardiovasculaire. Ceci peut expliquer l'amplification de certains effets indésirables rénaux sans que cela soit significatif comparé au groupe placebo. Néanmoins, les analyses ont tout de même montré qu'il y avait une amélioration avec l'association de la dapagliflozine et que les effets indésirables prouvés précédemment comme l'acidose diabétique ou le risque minime d'hypoglycémie touchaient exclusivement la population diabétique. Ces effets secondaires n'ont cependant pas incité les personnes à quitter l'étude (< 5 % tous groupes confondus).

Quelques défauts de l'étude apparaissent tels que le manque de données sur les populations de couleur ou plus âgées et donc avec plusieurs pathologies ou encore le nombre d'abandons, bien qu'il soit homogène dans les deux groupes. De plus, le financement de l'étude pose question. En effet, AstraZeneca a commandité cette étude afin de valoriser une nouvelle indication de sa

spécialité : l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection réduite. Elle affiche des chiffres basés sur une réduction de risque relatif affiché à - 30 % pour l'aggravation de l'HF et - 18 % pour la mortalité cardiovasculaire. En réalité, ces chiffres conséquents redeviennent plus raisonnables quand ils sont ramenés au risque relatif.

En résumé, cette étude ne se suffit pas à elle seule mais elle permet de compléter le premier essai analysé en confirmant l'intérêt du traitement dans l'HF comparé à un placebo et ce, même chez les patients non-diabétiques.

4.2.3. DAPA-CKD

L'insuffisance rénale chronique en plus d'être une complication du DNID, toucherait plus de 700 millions de personnes dans le monde. A ce jour, seuls les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine étaient prescrits dans le but de réduire le déclin de la fonction rénale.

Il a été mis en évidence, grâce à l'essai Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) que les iSGLT2 administrés quotidiennement pouvaient avoir, sur le long terme, une action protectrice au niveau des reins et du cœur chez les patients atteints du diabète de type 2 présentant une maladie rénale chronique (Perkovic et al. 2019). Cette protection serait conférée par la natriurèse et la diurèse osmotique induite par la glucosurie et de la réduction de la pression intraglomérulaire qui en découle.

L'essai Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) avait pour but d'examiner le risque d'une baisse du DFG estimé d'au moins 50 %, d'une insuffisance rénale terminale ou d'un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire entre un groupe traité par dapagliflozine et un groupe placebo chez des patients diabétiques ou non (Heerspink et al. 2020). Un traitement composé de 10 mg de Forxiga[®] administré quotidiennement ou un placebo a été distribué aléatoirement entre 4.304 patients possédant un DFG estimé de 25 à 75 mL/min pour 1,73 m² de surface corporelle et un rapport albumine (mg)/créatinine urinaire (g) de 200 à 5.000. Les personnes n'étaient pas forcément atteintes du diabète de type 2 : 2.906 personnes (67,5 %) atteintes au regard de 1.398 non atteintes et réparties de façon homogène entre les deux groupes de traitements (annexe 5). La randomisation a donc été structurée sur base de la présence du DNID ou non et sur le rapport albumine/créatinine urinaire (≤ 1.000 ou >1.000).

Résultats

L'étude aura porté sur une durée médiane de 2,4 ans avec un contrôle des patients à 2 semaines, 2, 4 et 8 mois, pour passer à un intervalle de 4 mois. Les personnes étaient âgées en moyenne de 61,8±12,1 ans et 1.425 participants (33,1%) étaient des femmes. Le DFG moyen estimé était de 43,1 ± 12,4 ml par minute par 1,73 m², le rapport albumine/créatinine urinaire médian était de 949 mg/g (Heerspink et al. 2020).

Durant l'étude, des événements néfastes se sont produits chez 9,2 % des patients sous dapagliflozine en comparaison aux 14,5 % des patients sous placebo (hasard ratio, 0,61 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,51 à 0,72 ; P<0,001) et le NNT a été calculé à 19 [IC à 95 %, 15 à 27]). Concernant les outcomes primaires de type rénaux, le rapport de risque (HR) est de 0,56 (IC à 95 %, 0,45 à 0,68 ; P<0,001). Concernant la composante cardiovasculaire, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou de décès, le HR était de 0,71 (IC à 95 %, 0,55 à 0,92 ; P = 0,009). 4,7 % de décès ont été observés dans le groupe traité. Ce taux se monte à 6,8 % pour le groupe placebo (HR, 0,69 ; IC à 95 %, 0,53 à 0,88 ; P = 0,004). Les résultats semblent être similaires, que le patient souffre ou non de diabète de type 2 (Heerspink et al. 2020) (Annexe 6).

Tableau 9 : Résultats primaires et secondaires et événements indésirables d'intérêt particulier (Heerspink et al. 2020).

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary outcome						
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 ≥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 ²	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis†	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation†	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
Secondary outcomes						
Composite of decline in estimated GFR of ≥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
Safety outcomes‡						
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
Adverse events of interest						
Amputation§	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¶	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event¶	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion¶	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

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

† 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).

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

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

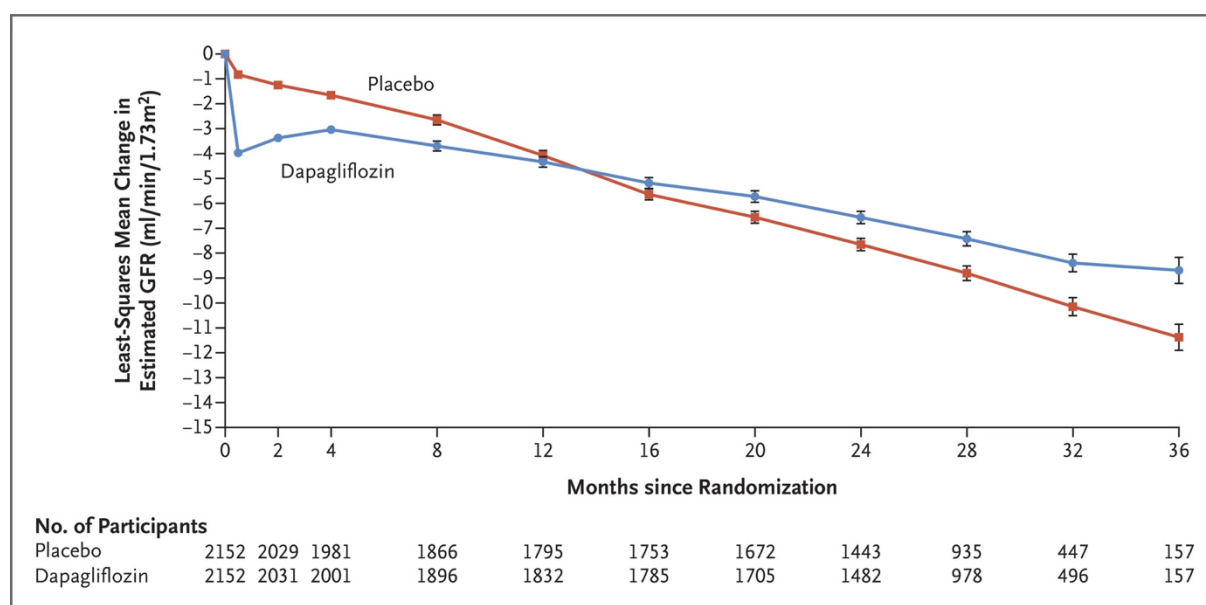
¶ These outcomes are based on a predefined list of preferred terms.

|| 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.

Un marqueur important de l'aggravation de l'insuffisance rénale est la baisse du DFG. L'essai a pu mettre à jour dans les deux groupes analysés entre le commencement de l'étude et sur 30 mois, grâce à la moyenne des moindres carrés, des pentes estimées du DFG de $- 2,86 \pm 0,11$ pour le groupe sous dapagliflozine et $- 3,79 \pm 0,11$ ml par minute par $1,73 \text{ m}^2$ par an pour le groupe placebo . Ceci donne un différence de groupe de $0,93$ ml par minute par $1,73 \text{ m}^2$ par an (IC à 95 %, $0,61$ à $1,25$) (figure 14).

Durant les deux premières semaines, une réduction subite du DFG estimé a été constatée au sein du groupe dapagliflozine pour se stabiliser par après et ce phénomène n'a pas été observé au sein du groupe placebo ($- 3,97 \pm 0,15$ vs $- 0,82 \pm 0,15$ ml par minute pour $1,73 \text{ m}^2$). Ceci a pénalisé le groupe traité pendant les douze premiers mois pour que la tendance s'inverse par la suite. En effet, la variation annuelle du DFG moyen estimé, à partir de ce moment, est de $- 1,67 \pm 0,11$ pour le Forxiga[®] et de $- 3,59 \pm 0,11$ ml par minute pour $1,73 \text{ m}^2$ pour le placebo. Cela représente une différence de $1,92$ ml par minute pour $1,73 \text{ m}^2$ par an (IC à 95 %, $1,61$ à $2,24$) entre les deux groupes.

Figure 14 : Changement par rapport à la ligne de base dans le DFG estimé (Heerspink et al. 2020).



Sécurité

Le profil de sécurité de la dapagliflozine a été en grande partie similaire, voire meilleur, en comparaison de ce que CREDENCE a pu constater avec la canagliflozine. En effet, l'incidence d'évènements indésirables graves ou non a été équivalente entre les deux groupes. Cependant, on constate tout de même une hypovolémie plus sévère chez les patients sous dapagliflozine. Seul un cas de gangrène de Fournier a été déclaré et il s'est produit dans le groupe placebo.

Aucune acidose ou hypoglycémie n'a été signalée dans les deux groupes chez les personnes non diabétiques (tableau 9).

Il est à noter qu'un nombre plus important d'acidoses diabétiques et de cancers de la vessie a été signalé lorsque les patients étaient traités avec la canagliflozine (Perkovic et al. 2019).

Une étude similaire a été menée pour l'empagliflozine et un nombre plus important d'infections génitales, et d'hypovolémies a été constaté chez le groupe traités par cet iSGLT2 (Wanner et al. 2016).

Discussion

Ces données confirment la capacité du Forxiga® 10 mg à diminuer significativement le risque composite d'une baisse soutenue du DFG estimé d'au moins 50 %, d'insuffisance rénale terminale ou de décès d'origine rénale ou cardiovasculaire chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (CKD), et ceci avec ou sans la présence du diabète de type 2.

Des effets comparables ont été constatés en 2016, sur l'empagliflozine. Ce genre d'action semble être similaire à celui des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine. En effet, on a observé une action vasomodulatrice rénoprotectrice. Elle se traduit par une vasodilatation de l'artère efférente rénale du glomérule, entraînant une réduction de la pression intraglomérulaire. Cette réduction de pression diminue brusquement le DFG estimé pour se régulariser par après et ainsi prévenir l'insuffisance rénale à long terme. On pourrait y voir les prémices d'une future association entre les iSGLT2 et les bloqueurs du système rénine-angiotensine (Wanner et al. 2016).

DAPA-CKD confirme les résultats obtenus par DECLARE-TIMU 58 et DAPA-HF à propos de la diminution du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiovasculaire de la dapagliflozine. Cet essai confirme également son profil d'innocuité chez les patients non diabétiques car aucune acidose diabétique ou hypoglycémie n'a été constatée dans ce groupe de patients.

5. Choix thérapeutique

L'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the study of Diabetes (EASD) se sont réunies afin d'apporter des modifications majeures en termes de prise en charge du diabète de type 2. La metformine reste, cependant, le premier choix mais peut ne pas suffire (CBIP 2019). Le choix thérapeutique dépendra de la prédisposition du patient et du taux d'hémoglobine glyquée voulu.

Si le patient possède des antécédents cardio-vasculaires et/ou néphropathique, le choix s'orientera davantage sur un iSGLT2 en cas d'insuffisance cardiaque ou de pathologie rénale chronique et ce, en particulier si son volume d'éjection ventriculaire gauche est inférieur à 40 % et si son DFG estimé est supérieur ou égal à 60 mL/min. Si l'antécédent porte davantage à une ASCVD, un analogue de GLP-1 sera préféré. Cependant, ceci n'est qu'un traitement recommandé mais peut ne pas suffire. L'ajout d'un iSGLT2 ou un analogue à la GLP-1-en fonction du traitement de base, d'un iDDP-4, d'une insuline ou encore d'un sulfamidé hypoglycémiant peut s'avérer nécessaire si le taux HbA1c est encore trop élevé. L'ajout de glitazone peut être envisagé à condition que le patient ne souffre pas d'antécédent d'insuffisance cardiaque, il en est de même pour la saxagliptine (Davies et al. 2018).

Dans le cas où le patient ne montre pas de marqueurs aux ASCVD, HF ou de néphropathie, la direction du traitement se fera selon trois critères : soit minimiser le risque hypoglycémique, soit promouvoir la perte ou éviter le gain de poids, soit par rapport à une analyse des coûts.

Concernant les traitements à faible risque hypoglycémique, les inhibiteurs de DDP-4, les analogues de GLP-1, les iSGLT2 ou encore les glitazones constituent un traitement de choix et peuvent même être combinés par paire en cas de manque d'efficacité. Si l'association de deux spécialités de classes différentes ne suffit pas, une trithérapie peut être envisagée mais l'idéal serait d'ajouter un sulfamidé hypoglycémiant à faible risque comme le glimepiride ou une insuline basal (deglutec, glargine ou detemir).

Lorsqu'une perte de poids est nécessaire, le traitement s'orientera sur un analogue de la GLP-1 dans cet ordre : sémaglutide > liraglutide > dulaglutide > l'exénatide > le lixisénatide et/ou un iSGLT2. Si cela ne s'avère pas suffisant, un autre traitement hypoglycémiant peut être ajouté afin de lutter contre les taux trop élevés d'HbA1c mais par rapport à la masse pondérale, un

régime alimentaire approprié et une activité physique régulière restent la meilleure des thérapies.

Enfin, si le facteur économique entre en ligne de compte pour la personne, en termes d'hypoglycémifiants oraux, les sulfamidés et les glitazones seuls ou en association restent la meilleure thérapie bien qu'il existe d'autres solutions comme l'insulino thérapie qui possède des conditions de remboursement accessibles.

Quoiqu'il en soit, il convient de ne pas négliger les conseils hygiéno-diététiques qui agissent sur tous les points cités précédemment en plus d'améliorer considérablement la qualité de vie et d'éviter d'autres pathologies tout aussi destructrices que le diabète.

6. Discussion finale

En termes d'action hypoglycémisante, l'intérêt de cette classe iSGLT2 est sa capacité à forcer une glucosurie sans entraîner d'hypoglycémie. Par ailleurs, plus l'hyperglycémie sera élevée, plus la glucosurie sera importante et plus la réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) sera marquée. De plus, cette action ne modifie ni la sensibilité insulinaire des organes, ni la réserve en insuline. Elle dépend uniquement de la fonction rénale du patient. Un autre atout de la glucosurie est la perte calorique qui se traduit par une perte de masse pondérale, un agent causal du DNID. La canagliflozine semble marquer un abaissement du taux d'HbA1c plus important, ce serait dû à une spécificité moindre au SGLT2 et davantage d'action que ses homologues sur SGLT1.

Au niveau cardiovasculaire, la natriurèse et la diurèse osmotique entraînent une diminution de la pression et de la rigidité artérielle par une déplétion volumique (Scheen 2018).

Les inhibiteurs des SGLT2 montrent, en plus d'une amélioration du contrôle glycémique, des effets métaboliques et hémodynamiques. En effet, CANVAS pour la canagliflozine, EMPAREG OUTCOME pour l'empagliflozine et DECLARE TIMI 58, DAPA-HF ainsi que DAPA-CKD pour la dapagliflozine ont démontré une réduction significative des événements cardiovasculaires majeurs, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des événements rénaux chez les personnes diabétiques de type 2 mais pas uniquement. En effet, la dapagliflozine n'a pas montré de différence d'efficacité entre les diabétiques et les patients exempts de diabète. Au contraire, chez les non-diabétiques, son administration était plus sûre avec une diminution du nombre d'acidoses diabétiques et des hypoglycémies.

L'ADA et l'EASD gardent la metformine en première intention en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques étant donné qu'elle possède la même efficacité que les iSGLT2 sur le contrôle glycémique mais à un coût nettement moindre et un historique d'utilisation nettement supérieur. En effet, les gliflozines ne sont pas vouées à être utilisées en monothérapie mais davantage en association, à l'exception de certains cas tels que les patients obèses hypertendus ou avec des antécédents cardiovasculaires et/ou à risque d'insuffisance cardiaque ou rénale.

Personnellement, je pense que la meilleure association possible en cas de DNID mal contrôlé serait l'association de metformine, iSGLT2 + iDDP-4. Ces trois traitements oraux facilitent la prise par le patient à contrario des analogues de GLP-1 qui sont administrés sous forme d'injection. Ils agissent par trois mécanismes d'action différents, sont sans risque

hypoglycémique, en plus d'avoir des fonctions cardio et réno-protectrices et améliorent la masse pondérale du patient.

Néanmoins, dans EMPA-REG OUTCOME et CANVAS, une partie conséquente des patients recevaient de l'insuline en plus d'antidiabétiques oraux. Dans ce cas de figure, les iSGLT2 ont prouvé un intérêt tout particulier ; en effet, ils réduisent de 0,56 % les taux d'HbA1c tout en diminuant de 9 UI les doses d'insuline en moyenne. Les iDDP-4 ont donc été surpassés en termes d'importance de perte de poids et ce, sans augmenter le risque d'hypoglycémie (Min et al. 2017).

Études	Essai EMPA-REG OUTCOME	Programme CANVAS	DECLARE TIMI 58	DAPA-HF	DAPA-CKD
iSGLT2 versus comparateur	Empagliflozine 10 ou 25 mg versus placebo	Canagliflozine 100-300 mg versus placebo	Dapagliflozine 10 mg versus placebo	Dapagliflozine 10 mg versus placebo	Dapagliflozine 10 mg versus placebo
Patients (n) actif / comparateur	4 687 / 2 333	5 795 / 4 347	8 582 / 8 578	2 373 / 2 371	2 152 / 2 152
Patients avec antécédents CV (%)	99	65	59,4	-	-
Suivi (années)	3,1	2,4	4,2	1,5	1,6
Critère CV composite primaire (ou rénal) (CKD)*	0,86 [0,74–0,99] p < 0,001	0,86 [0,75–0,97] p = 0,02	0,93 [0,84–1,03] p = 0,17 0,83 [0,73–0,95] p = 0,005	0,74 [0,65–0,85] p < 0,001	0,61 [0,51–0,72] p < 0,001
Infarctus du myocarde	0,87 [0,70–1,09] p = 0,23	0,85 [0,69–1,05] NS	0,89 [0,77–1,01] NS	-	-
AVC ischémique	1,18 [0,89–1,56] p = 0,26	0,90 [0,71–1,15] NS	1,01 [0,84–1,21] NS	-	-
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,65 [0,50–0,85] p = 0,002	0,67 [0,52–0,87] p < 0,001	0,73 [0,61–0,88] NS	0,70 [0,59–0,83] NS	0,71 [0,55–0,92] p < 0,009
Mortalité CV	0,62 [0,49–0,77] p < 0,001	0,87 [0,72–1,06] NS	0,98 [0,82–1,17] NS	0,83 [0,69–0,98] NS	0,81 [0,58–1,12] NS
Mortalité globale	0,68 [0,57–0,82] p < 0,001	0,87 [0,74–1,01] NS	0,93 [0,82–1,04] NS	0,83 [0,71–0,97] NS	0,69 [0,53–0,88] p < 0,004
Événements rénaux composites	0,61 [0,53–0,70] p < 0,001	0,60 [0,47–0,77] p < 0,001	0,76 [0,67–0,87] NS	0,71 [0,44–1,16] NS	0,53 [0,42–0,67] NS

En 2015, EMPA-REG OUTCOME a été la première étude à montrer une baisse significative du critère CV composite primaire (-14 %), de la mortalité CV (-38 %), de la mortalité toutes causes confondues (-32 %), et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-35 %) des iSGLT2. Ceci a été revu en 2017 par CANVAS sauf en termes de mortalité ; cela a été respectivement confirmé en 2019 et 2021 par DECLARE TIMI 58 et DAPA-CKD, puis contredit en 2020 par DAPA-HF. Ces divergences peuvent être expliquées par la variation du suivi médicamenteux des patients.

Tandis que EMPA-REG OUTCOME et CANVAS ont réussi à démontrer une efficacité en termes de MACE, DECLARE-TIMI 58 n'a pas obtenu d'aussi bons résultats. Ceci peut s'expliquer par une proportion différente de patients atteints d'une maladie artérioscléreuse établie (100 %, 72 % et 40 %, respectivement) et une atteinte de la fonction rénale (Barillaro et al. 2020).

Bien que l'avantage sur le plan des hospitalisations pour de l'insuffisance cardiaque ait été prouvé par toutes les études, quelques variations demeurent. En effet, l'étude EMPA-REG OUTCOME a mis en avant une diminution du risque absolu de 1,6 % comparativement à 0,86 % pour l'étude DECLARE-TIMI 58 et il est de même en termes de NNT calculé : 72 sur trois ans contre 117 sur 4,2 ans. Cependant, DAPA-HF a étudié la dapagliflozine chez les patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection réduite. Elle a de nouveau apporté une analyse positive et a obtenu un NNT de 21 sur 18,2 mois. Cela peut être la conséquence du manque de suivi des patients par un traitement récent tel que le sacubitril-valsartan.

EMPA-REG OUTCOME avait déjà montré un ralentissement de la perte de filtration glomérulaire au cours du temps chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. DECLARE-TIMI 58 et CREDENCE semblent montrer également un effet bénéfique sur le système rénal des iSGLT2. CREDENCE s'est penché exclusivement sur les complications rénales associées au DNID en s'intéressant à l'augmentation d'au moins 50% de la créatinine sur 30 jours (0,70 ; IC 95 % : 0,59–0,82). DAPA-CKD a permis de confirmer ces résultats au niveau de la dapagliflozine.

Concernant les effets indésirables, selon toutes les études analysées, la dapagliflozine ne semble pas présenter de risques accrus d'amputation des membres inférieurs, d'AVC et de fractures au contraire de ses homologues. Ceci peut être justifié par la différence de population dans les

études. En effet, 20 % des patients de EMPA-REG OUTCOME et CANVAS souffraient d'une maladie vasculaire athérosclérotique en comparaison de 6 % dans DECLARE-TIMI 58.

En revanche, lors de la délivrance d'un iSGLT2, il faut correctement avertir des dangers d'infections uro-génitales, en particulier chez les femmes. Le risque peut être réduit lors d'une association avec une gliptine (Fadini et al. 2018). Par contre, le risque d'infection urinaire reste faible.

Étant donné le mécanisme d'action et l'âge moyen des personnes traitées, une attention particulière devra être apportée à la déshydratation et au risque hypovolémique qui en découle même si cela reste exceptionnel.

En conclusion, les iSGLT2 possèdent un mécanisme d'action tout particulier, avec de multiples effets métaboliques et hémodynamiques en faveur des artères et du rein. Leurs rôles ont évolué ces dernières années. Il est évident que ces antidiabétiques oraux sont devenus une ligne d'attaque bien particulière dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients avec des antécédents CV ou à risque d'insuffisance cardiaque ou rénale. La dapagliflozine a montré un profil d'efficacité et de sécurité légèrement supérieur à ses homologues, ce qui explique ses indications uniques et pas seulement dans le cadre du DNID. Cependant, l'empagliflozine la talonne en termes de prévention pour l'HF et cela devrait bientôt apparaître pour la CKD.

Néanmoins, leur efficacité chez les patients non diabétiques a été étudiée en concomitance avec un traitement habituel ce qui explique leur utilisation préventive. Étant donné que leur nouvelle utilisation n'est que très récente, il est normal d'appliquer ce genre de traitement comme coup de pouce à un traitement dont l'efficacité est reconnue.

Du point de vue économique, leur prix est élevé et une augmentation de leur utilisation pourrait entraîner une charge supplémentaire sur le budget de la santé ; toutefois, de par leur action, ils pourraient éviter de nombreux coûts en termes d'hospitalisations pour causes d'insuffisance cardiaque et/ou rénale.

Depuis le choix de ce sujet (2019), de nombreuses données sont apparues ; il est donc légitime de patienter quelque peu afin de s'assurer de leur vraisemblance.

Personnellement, j'ai pu constater, auprès de mes connaissances pharmaciens et par rapport à ma propre expérience durant mon stage, une hausse de la délivrance des iSGLT2.

Bibliographie

APB. 2022. « PHIL ». Consulté 20 juillet 2022 (<https://phil.apb.be/fr-BE/>).

Atlas AIM. 2020. « IMA Atlas - Atlas AIM ». Consulté 30 juin 2022 (<https://atlas.aim-ima.be/base-de-donnees/?rw=1&lang=fr>).

Barillaro, Stefano, Chen Chen Li, Marie-Jeanne Rivest, et Simon de Denus. 2020. « Effets de la dapagliflozine sur les événements cardiovasculaires de patients diabétiques de type 2 : Étude DECLARE-TIMI 58 ». *Pharmactuel* 53(3) :115-22.

CBIP. 2019. « Folia ». *CBIP*. Consulté 13 juillet 2022 (<https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F46F05B>).

CBIP. 2022a. « CBIP | 5. Système hormonal ». *CBIP*. Consulté 18 juillet 2022 (<https://www.cbip.be/fr/chapters/1?frag=9990086>).

CBIP. 2022b. « CBIP - Forxiga ».

Cefalu, William T., Lawrence A. Leiter, Kun-Ho Yoon, Pablo Arias, Leo Niskanen, John Xie, Dainius A. Balis, William Canovatchel, et Gary Meininger. 2013. « Efficacy and Safety of Canagliflozin versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin (CANTATA-SU): 52 Week Results from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Non-Inferiority Trial ». *Lancet (London, England)* 382(9896):941-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60683-2.

Chang, Chieh-Ying, et Ming-Han Hsieh. 2022. « Fungal Ball in the Urinary Bladder ». *New England Journal of Medicine* 387(1):e2. doi: 10.1056/NEJMicm2114684.

Davies, Melanie J., David A. D'Alessio, Judith Fradkin, Walter N. Kernan, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Apostolos Tsapas, Deborah J. Wexler, et John B. Buse. 2018. « 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* 41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.

Drugbank. 2022. « Dapagliflozin ». Consulté 3 juillet 2022 (<https://go.drugbank.com/drugs/DB06292>).

Fadini, Gian Paolo, Benedetta Maria Bonora, Sarangdhar Mayur, Mauro Rigato, et Angelo Avogaro. 2018. « Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Moderate the Risk of Genitourinary Tract Infections Associated with Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors ». *Diabetes, Obesity & Metabolism* 20(3):740-44. doi: 10.1111/dom.13130.

Fédération Française des Diabétiques. s. d. « Qu'est-ce que le diabète ? » Consulté 30 juin 2022 (<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete>).

Fédération internationale du diabète, Resources, Living with diabetes, Acknowledgement, FAQs, Contact, et Politique de confidentialité. 2022. « Atlas du diabète de la FID | Dixième édition ». Consulté 4 juillet 2022 (<https://diabetesatlas.org/>).

Finaba Berete, Elise Braekman, Rana Charafeddine, Stephaan Demarest, Sabine Drieskens, Lydia Gisle, Lize Hermans, et Johan Van der Heyden. 2018. « Belgian Health Examination Survey (BELHES), Sciensano 2018 ». *Sciensano.Be*. Consulté 30 juin 2022 (<https://www.sciensano.be/en/projects/health-interview-survey>).

Girard, J. 2013. « Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose ». *EM-Consulte*. Consulté 19 juillet 2022 (<https://www.em-consulte.com/article/788344/le-role-du-rein-dans-lhomeostasie-du-glucose>).

Graine de diabète. s. d. « Le pied diabétique 11 eme 2 OK - graines de diabete ». *Graine de diabète*. Consulté 31 octobre 2021 (<https://alain-diabete.medicalistes.fr/spip.php?article78>).

GUERCI, Bruno, Laurène LEY, et Philip BOHME. 2016. « LES INHIBITEURS DE SGLT2 : DE LA CLINIQUE À LA PHYSIOPATHOLOGIE ».

Heerspink, Hidde J. L., Bergur V. Stefánsson, Ricardo Correa-Rotter, Glenn M. Chertow, Tom Greene, Fan-Fan Hou, Johannes F. E. Mann, John J. V. McMurray, Magnus Lindberg, Peter Rossing, C. David Sjöström, Roberto D. Toto, Anna-Maria Langkilde, et David C. Wheeler. 2020. « Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease ». *New England Journal of Medicine* 383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

Ligue Cardiologique Belge. 2012. « Le diabète ». *Ligue Cardiologique Belge*. Consulté 30 octobre 2021 (<https://www.liguecardioliga.be/diabete/>).

Magazine Science. 2018. « Diagnostic et surveillance biologique du diabète » Magazine Science ». *Magazine Science*. Consulté 2 juillet 2022 (<https://www.magazinescience.com/biologie/diagnostic-surveillance-biologique-diabete/>).

McMurray, John J. V., Scott D. Solomon, Silvio E. Inzucchi, Lars Køber, Mikhail N. Kosiborod, Felipe A. Martinez, Piotr Ponikowski, Marc S. Sabatine, Inder S. Anand, Jan Bělohávek, Michael Böhm, Chern-En Chiang, Vijay K. Chopra, Rudolf A. de Boer, Akshay S. Desai, Mirta Diez, Jaroslaw Drozd, Andrej Dukát, Junbo Ge, Jonathan G. Howlett, Tzvetana Katova, Masafumi Kitakaze, Charlotta E. A. Ljungman, Béla Merkely, Jose C. Nicolau, Eileen O'Meara, Mark C. Petrie, Pham N. Vinh, Morten Schou, Sergey Tereshchenko, Subodh Verma, Claes Held, David L. DeMets, Kieran F. Docherty, Pardeep S. Jhund, Olof Bengtsson, Mikaela Sjöstrand, et Anna-Maria Langkilde. 2019. « Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction ». *New England Journal of Medicine* 381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

Min, Se Hee, Jeong-Hwa Yoon, Seokyoung Hahn, et Young Min Cho. 2017. « Comparison between SGLT2 Inhibitors and DPP4 Inhibitors Added to Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review with Indirect Comparison Meta-Analysis ». *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818.

obnet. 2000. « Le diabète ». Consulté 31 octobre 2021 (<http://obnet.chez-alice.fr/p0461.htm>).

Perkovic, Vlado, Meg J. Jardine, Bruce Neal, Severine Bompont, Hiddo J. L. Heerspink, David M. Charytan, Robert Edwards, Rajiv Agarwal, George Bakris, Scott Bull, Christopher P. Cannon, George Capuano, Pei-Ling Chu, Dick de Zeeuw, Tom Greene, Adeera Levin, Carol Pollock, David C. Wheeler, Yshai Yavin, Hong Zhang, Bernard Zinman, Gary Meininger, Barry M. Brenner, et Kenneth W. Mahaffey. 2019. « Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy ». *New England Journal of Medicine* 380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.

Rita Forte Marques, Ana, Bénédicte de Kalbermatten, et Jaafar Jaafar. 2015. « Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté 29 novembre 2021 (<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-477/analogues-du-glp-1-versus-inhibiteurs-du-sgl-2-pour-les-diabetiques-de-type-2-obeses>).

Scheen, A. J. 2018. « Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2 ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 12(1):22-30. doi: 10.1016/S1957-2557(18)30005-1.

Sha, S., D. Polidori, K. Farrell, A. Ghosh, J. Natarajan, N. Vaccaro, J. Pinheiro, P. Rothenberg, et L. Plum-Mörschel. 2015. « Pharmacodynamic differences between canagliflozin and dapagliflozin: results of a randomized, double-blind, crossover study ». *Diabetes, Obesity & Metabolism* 17(2):188-97. doi: 10.1111/dom.12418.

Wanner, Christoph, Silvio E. Inzucchi, John M. Lachin, David Fitchett, Maximilian von Eynatten, Michaela Mattheus, Odd Erik Johansen, Hans J. Woerle, Uli C. Broedl, et Bernard Zinman. 2016. « Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes ». *New England Journal of Medicine* 375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.

Wiviott, Stephen D., Itamar Raz, Marc P. Bonaca, Ofri Mosenzon, Eri T. Kato, Avivit Cahn, Michael G. Silverman, Thomas A. Zelniker, Julia F. Kuder, Sabina A. Murphy, Deepak L. Bhatt, Lawrence A. Leiter, Darren K. McGuire, John P. H. Wilding, Christian T. Ruff, Ingrid A. M. Gause-Nilsson, Martin Fredriksson, Peter A. Johansson, Anna-Maria Langkilde, et Marc S. Sabatine. 2019. « Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes ». *New England Journal of Medicine* 380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

Zinman, Bernard, Christoph Wanner, John M. Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, Michaela Mattheus, Theresa Devins, Odd Erik Johansen, Hans J. Woerle, Uli C. Broedl, et Silvio E. Inzucchi. 2015. « Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes ». *New England Journal of Medicine* 373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

Annexes

a. Annexe 1

Table 2. Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes and Adverse Events of Special Interest.^a

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		
Efficacy outcomes						
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
Secondary outcomes						
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
Safety outcomes						
Discontinuation due to adverse event — no./total no. (%)	111/2368 (4.7)	—	116/2368 (4.9)	—	—	0.79
Adverse events of interest — no./total no. (%)						
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
Laboratory and other measures						
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 m² 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.

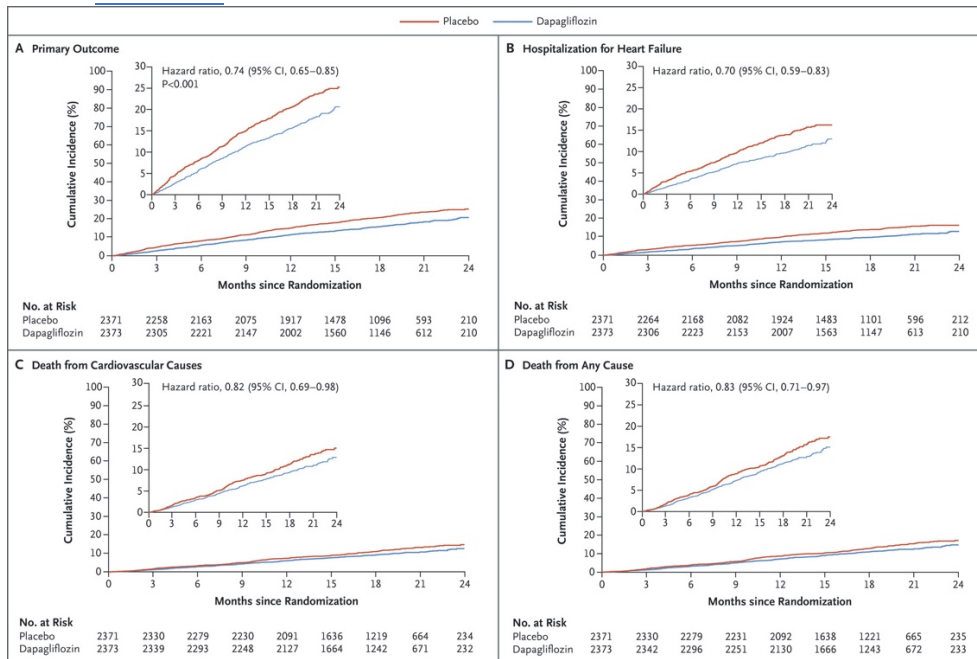
** Major hypoglycemia was defined as hypoglycemia requiring the assistance of another person to actively administer carbohydrates or glucagon or to take other corrective action. All cases occurred in patients with diabetes at baseline.

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

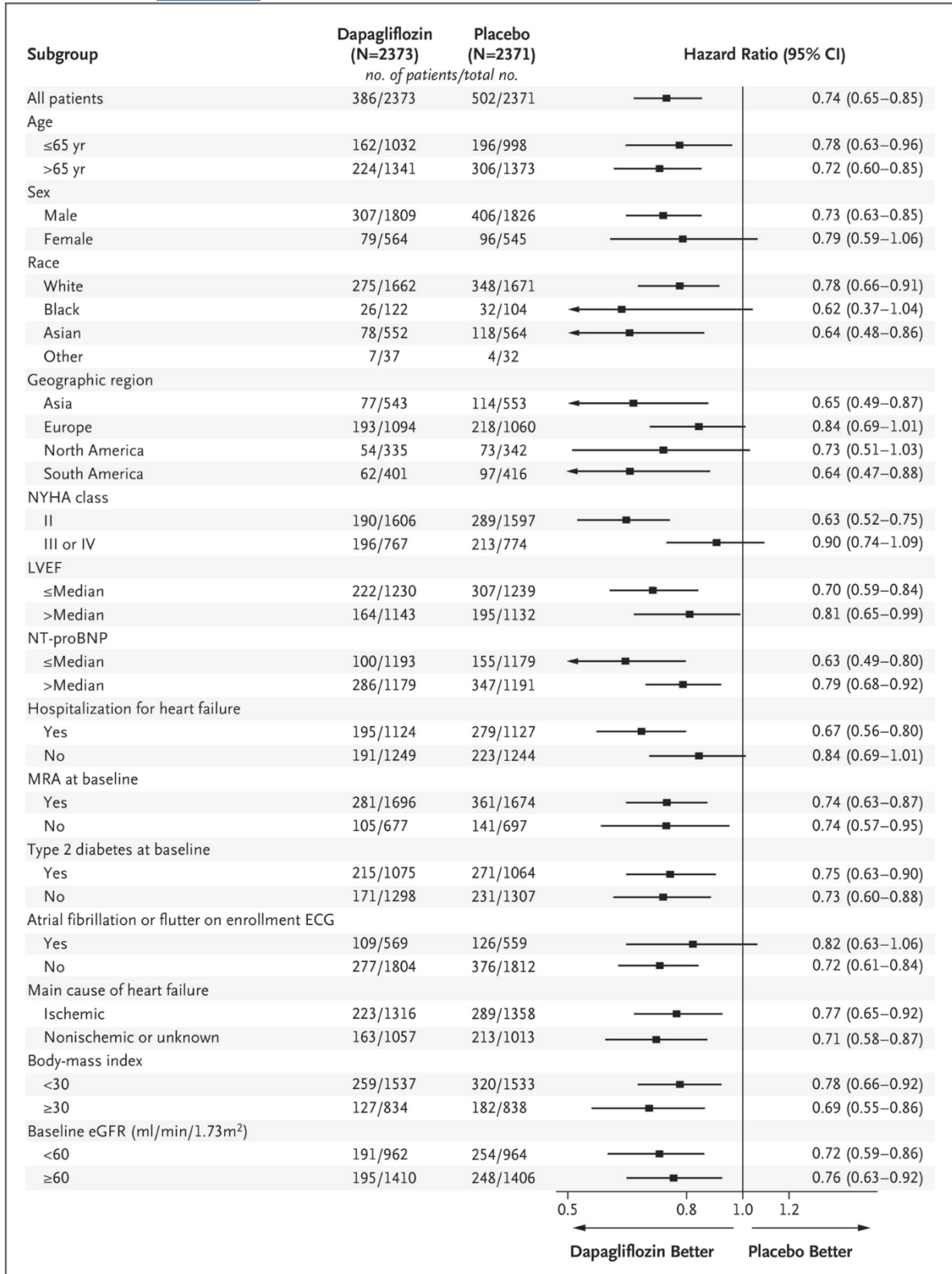
^{‡‡} The between-group difference in laboratory and other measures is reported as the treatment effect.

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

b. Annexe 2



c. Annexe 3

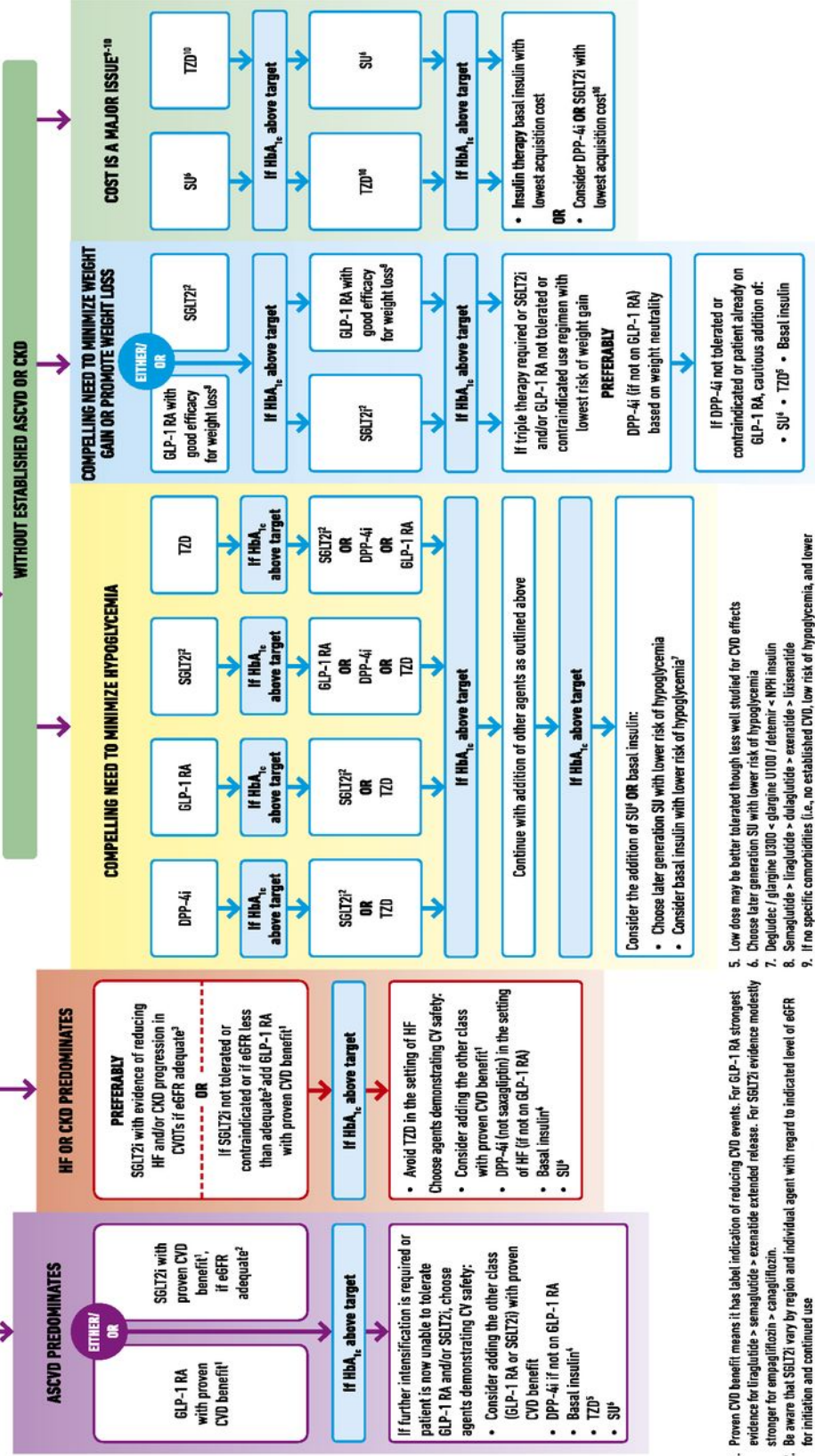


GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY) IF HbA_{1c} ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW

NO



1. Proven CV benefit means it has label indication of reducing CV events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Dapagliflozin or U100 glimepiride have demonstrated CV safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CV effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

e. [Annexe 5](#)

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*		
Characteristic	Dapagliflozin (N=2152)	Placebo (N=2152)
Age — yr	61.8±12.1	61.9±12.1
Female sex — no. (%)	709 (32.9)	716 (33.3)
Race — no. (%)†		
White	1124 (52.2)	1166 (54.2)
Black	104 (4.8)	87 (4.0)
Asian	749 (34.8)	718 (33.4)
Other	175 (8.1)	181 (8.4)
Weight — kg	81.5±20.1	82.0±20.9
Body-mass index‡	29.4±6.0	29.6±6.3
Current smoker — no. (%)	283 (13.2)	301 (14.0)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	136.7±17.5	137.4±17.3
Diastolic	77.5±10.7	77.5±10.3
Estimated GFR		
Mean — ml/min/1.73 m ²	43.2±12.3	43.0±12.4
Distribution — no. (%)		
≥60 ml/min/1.73 m ²	234 (10.9)	220 (10.2)
45 to <60 ml/min/1.73 m ²	646 (30.0)	682 (31.7)
30 to <45 ml/min/1.73 m ²	979 (45.5)	919 (42.7)
<30 ml/min/1.73 m ²	293 (13.6)	331 (15.4)
Hemoglobin — g/liter	128.6±18.1	127.9±18.0
Serum potassium — mEq/liter	4.6±0.5	4.6±0.6
Urinary albumin-to-creatinine ratio§		
Median (interquartile range)	965 (472–1903)	934 (482–1868)
>1000 — no. (%)	1048 (48.7)	1031 (47.9)
Type 2 diabetes — no. (%)	1455 (67.6)	1451 (67.4)
Cardiovascular disease — no. (%)¶	813 (37.8)	797 (37.0)
Heart failure — no. (%)	235 (10.9)	233 (10.8)
Previous medication — no. (%)		
ACE inhibitor	673 (31.3)	681 (31.6)
ARB	1444 (67.1)	1426 (66.3)
Diuretic	928 (43.1)	954 (44.3)
Statin	1395 (64.8)	1399 (65.0)

* Plus–minus values are mean ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, ARB angiotensin-receptor blocker, and GFR glomerular filtration rate.

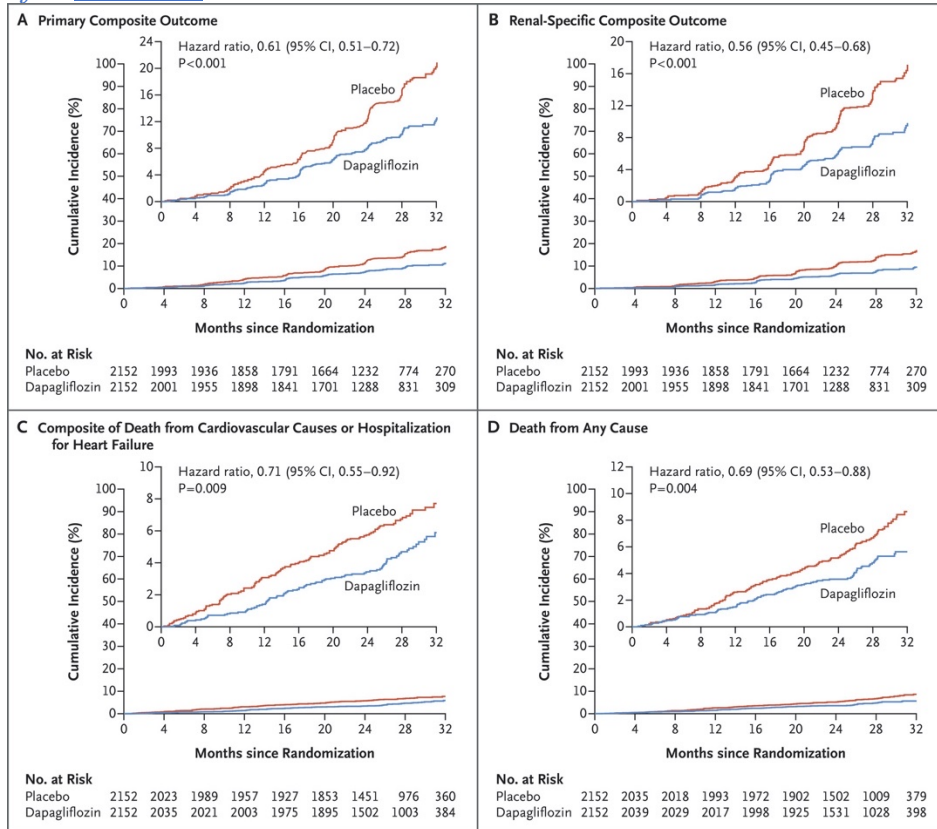
† Race was reported by the investigators; the designation “other” includes Native Hawaiian or other Pacific Islander, American Indian or Alaska Native, and other.

‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

§ The albumin-to-creatinine ratio was calculated with albumin measured in milligrams and creatinine measured in grams.

¶ Cardiovascular disease was defined as a history of peripheral artery disease, angina pectoris, myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, coronary-artery bypass grafting, heart failure, valvular heart disease, abdominal aorta aneurysm, atrial fibrillation, atrial flutter, ischemic stroke, transient ischemic attack, hemorrhagic stroke, carotid artery stenosis, cardiac-pacemaker insertion, vascular stent, coronary-artery stenosis, ventricular arrhythmia, implantable cardioverter–defibrillator, noncoronary revascularization, or surgical amputation.

f. Annexe 6



a. Annexe 7

Subgroup	Dapagliflozin <i>no. of participants/total no.</i>	Placebo <i>no. of participants/total no.</i>	Hazard Ratio (95% CI)
All participants	197/2152	312/2152	0.61 (0.51–0.72)
Age			
≤65 yr	122/1247	191/1239	0.64 (0.51–0.80)
>65 yr	75/905	121/913	0.58 (0.43–0.77)
Sex			
Male	126/1443	209/1436	0.57 (0.46–0.72)
Female	71/709	103/716	0.65 (0.48–0.88)
Race			
White	110/1124	174/1166	0.62 (0.49–0.79)
Black	7/104	14/87	0.33 (0.13–0.81)
Asian	53/749	77/718	0.66 (0.46–0.93)
Other	27/175	47/181	0.54 (0.33–0.86)
Geographic region			
Asia	50/692	69/654	0.70 (0.48–1.00)
Europe	57/610	89/623	0.60 (0.43–0.85)
North America	35/401	69/412	0.51 (0.34–0.76)
Latin America	55/449	85/463	0.61 (0.43–0.86)
Type 2 diabetes			
Yes	152/1455	229/1451	0.64 (0.52–0.79)
No	45/697	83/701	0.50 (0.35–0.72)
Estimated GFR			
<45 ml/min/1.73 m ²	152/1272	217/1250	0.63 (0.51–0.78)
≥45 ml/min/1.73 m ²	45/880	95/902	0.49 (0.34–0.69)
Urinary albumin-to-creatinine ratio			
≤1000	44/1104	84/1121	0.54 (0.37–0.77)
>1000	153/1048	228/1031	0.62 (0.50–0.76)
Systolic blood pressure			
≤130 mm Hg	46/793	96/749	0.44 (0.31–0.63)
>130 mm Hg	151/1359	216/1403	0.68 (0.56–0.84)

0.1 0.5 1.0 2.0

← Dapagliflozin Better Placebo Better →

RÉSUMÉ

En 2020, 6,6 % de la population belge, soit 1 million de Belges sont recensés avec un diabète de type 2. Au niveau mondial et en 2021, 537 millions de personnes diabétiques ont été dénombrées dont environ 90 % seraient de type 2. Cette pathologie, en plus de toucher un nombre conséquent de personnes est destructrice et coûteuse. En effet, elle tue 1 personne toutes les 5 secondes et coûte 966 milliards de dollars en termes de soins de santé, cela correspond à une augmentation de 316 % en 15 ans.

Dans ce mémoire, j'étudie une classe d'hypoglycémiant en pleine évolution : les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2. Elle se compose de quatre molécules mais je compte me concentrer principalement sur la dapagliflozine. L'objectif de ce travail est de montrer leur place actuelle dans le traitement du diabète de type 2.

En consultant plusieurs articles de référence, j'ai pu démontrer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine par voie orale comme traitement du diabète de type 2 mais pas uniquement. L'administration quotidienne de 10 mg de la spécialité a été prouvée comme traitement de seconde intention efficace dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique avec fraction d'éjection réduite et dans la maladie rénale chronique. L'empagliflozine et la canagliflozine montrent également de très bons résultats dans le traitement de ces pathologies. D'ailleurs jusqu'en juin 2021, seule la dapagliflozine possédait ces deux indications supplémentaires. Désormais l'empagliflozine 10 mg peut également être prescrite dans le cadre de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.

ABSTRACT

In 2020, 6.6% of the Belgian population, i.e. 1 million Belgians, will have type 2 diabetes. At the global level, 537 million people with diabetes will be counted in 2021, of which approximately 90% will be type 2. In addition to affecting a significant number of people, this pathology is destructive and costly. Indeed, it kills 1 person every 5 seconds and costs 966 billion dollars in terms of health care, which corresponds to an increase of 316% in 15 years.

In this dissertation, I study a rapidly evolving class of hypoglycaemic drugs: the sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. It consists of four molecules but I intend to focus mainly on dapagliflozin. The aim of this work is to show their current place in the treatment of type 2 diabetes.

By consulting several reference articles, I was able to demonstrate the efficacy and safety of oral dapagliflozin as a treatment for type 2 diabetes but not only. Daily administration of 10 mg of the drug has been shown to be an effective second-line treatment for symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction and for chronic kidney disease. Empagliflozin and canagliflozin also show very good results in the treatment of these conditions. Until June 2021, only dapagliflozin had these two additional indications. From now on, empagliflozin 10 mg can also be prescribed for symptomatic chronic heart failure.