



**HAL**  
open science

# Les gliflozines (iSGLT2) en réponse au risque d'insuffisance cardiaque chronique chez les patients diabétiques de type 2

Xavier Baveux

► **To cite this version:**

Xavier Baveux. Les gliflozines (iSGLT2) en réponse au risque d'insuffisance cardiaque chronique chez les patients diabétiques de type 2. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04127794

**HAL Id: dumas-04127794**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04127794>**

Submitted on 14 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2023

**LES GLIFLOZINES (iSGLT<sub>2</sub>) EN RÉPONSE AU RISQUE D'INSUFFISANCE  
CARDIAQUE CHRONIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE  
TYPE 2**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
SPECIALITÉ : PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMÉDICALE

Par M. Xavier BAVEUX

*[Données à caractère personnel]*

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Le 04/05/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Christophe RIBUOT

Membres :

Mme le Pr Élise BELAIDI (directrice de thèse)

Mme le Pr Corinne RAVELET (tutrice universitaire)

M. le Dr Sébastien CHANOINE

Mme le Dr Muriel SALVAT

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE  
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS  
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CLOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui



STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire  
**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection  
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire  
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie  
**CRI** : Centre de Recherche INSERM  
**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique  
**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement  
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
**IAB** : Institute for Advanced Biosciences  
**IBS** : Institut de Biologie Structurale  
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique  
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
**MCF** : Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel  
**PRAG** : Professeur Agrégé  
**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
**PU** : Professeur des Universités  
**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
**UMR** : Unité Mixte de Recherche  
**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## LES GLIFLOZINES (iSGLT<sub>2</sub>) EN RÉPONSE AU RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2

**RÉSUMÉ :** Les gliflozines, nouvelle classe médicamenteuse appelée aussi inhibiteurs des co-transporteurs SGLT<sub>2</sub>, sont apparues il y a plus de 10 ans, mais beaucoup récemment en France (2020). Ces médicaments, initialement développés comme antidiabétiques oraux grâce à leur effet antihyperglycémique, sont en fait rapidement devenus des médicaments « protecteurs d'organes ». Effectivement, une véritable protection face à la survenue d'évènement cardiovasculaires, notamment d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire ainsi qu'un ralentissement de la progression de la maladie rénale ont modifié la place de cette classe dans la stratégie thérapeutique, notamment du diabète de type 2. Aujourd'hui, les iSGLT<sub>2</sub> sont fortement recommandés dans la prévention et le traitement de l'insuffisance cardiaque (toutes fractions d'éjection confondues) et de la maladie rénale chronique, les deux comorbidités les plus graves et fréquentes du diabète de type 2. En se basant principalement sur les résultats des études cliniques importantes et récentes, l'objectif de cette thèse est de mettre en avant le changement de paradigme dans la prise en charge du diabète de type II, et dans ce contexte discuter des bénéfices apportés par les inhibiteurs SGLT<sub>2</sub> dans la prise en charge des patients diabétiques (mais pas seulement) en termes de protection d'organes, de réduction du risque cardiovasculaire et rénal mais surtout d'insuffisance cardiaque.

**ABSTRACT:** Gliflozins, a new drug class also called SGLT<sub>2</sub> co-transporter inhibitors, appeared more than 10 years ago, but very recently in France (2020). These drugs, initially developed as oral antidiabetics due to their antihyperglycemic effect, in fact quickly became “organ-protecting” drugs. Indeed, real protection against the occurrence of cardiovascular events, in particular hospitalizations for heart failure and cardiovascular mortality, as well as a slowing down of the progression of chronic kidney disease have modified the place of this class in the therapeutic strategy, in particular for type 2 diabetes. Today, SGLT<sub>2</sub>i are strongly recommended in the prevention and treatment of heart failure (all ejection fraction continuum) and chronic kidney disease, the two most serious and frequent comorbidities of

type 2 diabetes. Based mainly on the results of important and recent clinical studies, the objective of this thesis is to highlight the paradigm shift in the management of type II diabetes, and in this context discuss the benefits provided by SGLT2 inhibitors in the management of diabetic patients (but not only) in terms of organ protection, cardiovascular and renal risk reduction, and mainly heart failure hospitalization risk reduction.

**MOTS CLÉS :** Diabète de type 2, insuffisance cardiaque, gliflozines, iSGLT2

**SPÉCIALITÉ :** Industrie

# REMERCIEMENTS

**À M. le Professeur Christophe RIBUOT,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je me souviens et me souviendrai de la qualité de l'enseignement théorique que vous m'avez prodigué pendant mes années d'études. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**À Mme le Professeur Élise BELAIDI,**

Vous avez tout de suite accepté de m'encadrer en tant que directrice de thèse sur ce travail qui représente la dernière ligne droite de mon cursus. Je vous remercie très sincèrement pour votre enthousiasme et la qualité de vos retours/conseils tout au long de l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**À Mme le Professeur Corinne RAVELET,**

Merci d'avoir repris le rôle de tutrice universitaire sans hésitation. J'espère que mon travail sera à la hauteur de vos attentes.

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

**À Mme le Docteur Muriel SALVAT,**

Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À M. le Docteur Sébastien CHANOINE,**

Merci beaucoup pour votre enseignement théorique et pratique tout au long de mes études de pharmacie à Grenoble. Je suis ravi et honoré de vous compter parmi les membres du jury pour cette dernière étape. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**À mes amis grenoblois,**

On aura vraiment passé ensemble des moments mémorables. Depuis l'intégration en P2 jusqu'à nos thèses respectives, en passant par les soirées mouvementées au Jules Vernes, celles studieuses à Cape Sup jusqu'au petit matin, les RP, la corpo, Manhattan-Kaboul, la Staph, la Belle, les Chams, les rattrapages (ça c'est vous, pas moi évidemment), la Fal, etc. C'était exceptionnel de bout en bout, et peu importe les chemins qu'on prendra, ces souvenirs seront gravés à tout jamais dans ma mémoire.

**À mes amis parisiens,**

Vous ne lirez jamais cette thèse, et c'est mieux ainsi, vous n'auriez rien compris de toute manière. Merci quand même d'être là, vous méritez bien quelques lignes pour les mille et un fous-rires qu'on aura eu ensemble et pour tous ceux à venir.

**À mes amis bordelais, aka mes « Torchons »,**

Merci d'être apparus comme ça dans ma vie, pour le meilleur et pour le pire...

À nos 30 ans ferme.

**À mes parents,**

Merci pour votre amour, votre accompagnement et votre soutien inconditionnel sans lesquels je n'aurais jamais eu la chance de parcourir tout ce chemin. Pas tous les jours facile, mais on ne s'en sort pas trop mal je trouve. Je vous embrasse fort.

**À mon frère et ma sœur,**

Là pour le coup ce n'était vraiment pas facile tous les jours, mais qu'est-ce qu'on a rigolé. Merci pour tous ces moments depuis l'enfance, pour votre soutien, votre réconfort, votre humour et votre bêtise. Vous êtes tous les deux de véritables sources d'inspiration, alors ne changez surtout pas !

**À Margot,**

Tu sais déjà tout, mais tu ne te rends sûrement pas compte de l'influence et de l'importance que tu as eue dans tous mes choix et accomplissements depuis 2015. Je me demande bien qui j'aurais été sans toi, merci d'être tous les jours à mes côtés.

# ABRÉVIATIONS

ADO : Antidiabétique Oral

ACD : Acidocétose diabétique

aGLP1 : Analogue des récepteurs aux GLP1

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARAII : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DT1 : Diabète de type I

DT2 : Diabète de type II

FE : Fraction d'éjection

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

ICrFE/HFrEF : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'éjection Réduite

ICmrFE/HFmrEF : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'éjection Modérément Réduite

ICpFE/HFpEF : Insuffisance Cardiaque à Fraction d'éjection Préservée

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

iDPP4 : Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 ou Gliptine

IR : Insuffisance Rénale

iSGLT2 : Inhibiteurs SGLT2 ou Gliflozine

MRC : Maladie Rénale Chronique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Complications aiguës du DT2 en fonction des critères principaux de diagnostic .....	27
Tableau 2 - Quelques signaux d’alerte retrouvés dans le profil de tolérance du programme CANVAS <sup>54</sup> .....	69
Tableau 3 - Résultats des critères de jugements primaires et secondaires de l’essai PRESERVED-HF <sup>68</sup> (2021).....	84



# TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Histoire naturelle du diabète de type II (source : Société Française d'Endocrinologie, <a href="https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-2/">https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-2/</a> consulté le 05/02/2023)	19
Figure 2 - Répartition des différents types de diabètes, selon un échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (source : Entred 2007-2010 <sup>4</sup> )	19
Figure 3 - Qu'en est-il du pré-diabète ?	20
Figure 4 - Cascade de signalisation de l'insuline (simplifiée)	21
Figure 5 - Prévalence du diabète traité en fonction de l'âge et du sexe, en 2009 (source : Santé Publique France, <sup>10</sup> consulté le 09/03/23)	23
Figure 6 - Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète (source : CEEDMM, 2021) <sup>13</sup>	28
Figure 7 - Plusieurs facteurs physiopathologiques expliquent les complications cardiovasculaires du DT2	29
Figure 8 - En moyenne, les patients DT2 présente un surrisque de 45% d'être hospitalisés pour insuffisance cardiaque malgré l'absence ou le contrôle des facteurs de risques majeurs (source : Rawshani et al., NEJM 2018 <sup>17</sup> )	32
Figure 9 - Patients diabétiques de type II : quels surrisque de complications dégénératives ?	33
Figure 10 - Schéma simplifié du système cardiovasculaire humain (source : Université de Dijon, Keller <sup>18</sup> )	34
Figure 11 - Les acronymes de la fédération française de cardiologie (récemment repris dans la campagne de sensibilisation de la CNAM)	35
Figure 12 - Schémas d'une diastole puis d'une systole d'un cœur dilaté (1, ICrEF) et d'un cœur hypertrophié (2, ICpEF) – source MSDManuals <sup>23</sup>	37
Figure 13 - Progression naturelle de l'insuffisance cardiaque non traitée	39
Figure 14 - Interconnexions entre le diabète, les reins et l'insuffisance cardiaque	40
Figure 15 - Évolution de la stratégie de PEC du diabète de type II	42
Figure 16 - Résultats de la méta-analyse de Thomas Frost <sup>30</sup> : Odds Ratios (non ajustés) de mortalité toutes causes entre les groupes traités par sulfamides (SU) et les groupes placebo (Non-SU)	45
Figure 17 - Comparaison des principaux résultats des 3 grands essais cardiovasculaires des iDPP4 (source : Revue Médicale Suisse, 2015) <sup>32</sup>	47

Figure 18 - Résultats CV de l'étude ORIGIN (cf. source dans le texte) : aucune différence entre l'insuline glargine et le traitement standard en ce qui concerne les co-critères d'évaluation principaux.....	48
Figure 19 - Résultats CV de l'étude LEADER <sup>35</sup> (liraglutide) : des résultats positifs concernant la protection cardiovasculaire des patients.....	50
Figure 20 – Principaux résultats de la méta-analyse de Zelnicker et al., sur le critère primaire composite 3P-MACE pour chacune des molécules de la classe des gliflozines, en fonction du profil de risque cardiovasculaire (prévention primaire ou secondaire) <sup>37</sup> .....	52
Figure 21 - Principaux résultats de la méta-analyse de Zelnicker et al., sur le critère composite IC pour chacune des molécules de la classe des gliflozines, en fonction du profil de risque d'IC (prévention primaire ou secondaire) <sup>37</sup> .....	52
Figure 22 - Outil d'aide à la décision thérapeutique dans la PEC du DT2.....	52
Figure 23 – Les différentes voies d'actions des analogues du GLP1 (source : A. Scheen <sup>39</sup> ).....	53
Figure 24 - aGLP1, quelle demi-vie ?.....	54
Figure 25 - Mécanisme d'action principal des gliflozines : excrétion urinaire de glucose et de sodium <sup>43</sup> .....	55
Figure 26 - Orientation thérapeutique en fonction des phénotypes patients.....	57
Figure 27 - Arbre décisionnel : recommandations ADA-EASD 2021 pour le patient DT2 hyperglycémique <sup>45</sup> .....	57
Figure 28 – Le large programme d'études cliniques concernant les 3 gliflozines majeures .	64
Figure 29 - Résultats principaux de l'essai EMPAREG-OUTCOME <sup>36</sup> (2015) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire et de la mortalité CV chez les patients traités par empagliflozine.....	66
Figure 30 - Résultats principaux du Programme CANVAS <sup>54</sup> : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par canagliflozine.....	68
Figure 31 - Résultats principaux de l'étude DECLARE-TIMI58 <sup>55</sup> avec la dapagliflozine : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par dapagliflozine.....	71
Figure 32 - Résultat de la méta-analyse de T.A. Zelniker <sup>37</sup> concernant le critère composite MACE stratifié par la présence ou non de maladie CV avérée.....	73
Figure 33 - Résultat de la méta-analyse de T.A. Zelniker <sup>37</sup> concernant le critère composite de mortalité CV et d'hospitalisations pour IC, stratifié par la présence ou non de maladie CV avérée.....	73

Figure 34 - Résultat de la méta-analyse de T.A. Zelniker <sup>37</sup> concernant le critère composite de mortalité CV et d'hospitalisations pour IC, stratifié par la présence ou non d'antécédents d'IC.....	74
Figure 35 - Résultats principaux des critères de jugement de DAPA-HF <sup>57</sup> (2019) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire et de la mortalité CV chez les patients traités par dapagliflozine .....	76
Figure 36 - Résultats principaux de l'étude EMPEROR-Reduced <sup>63</sup> (2020) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par empagliflozine .....	78
Figure 37 - Résultat du critère de jugement principal de EMPEROR-Preserved <sup>58</sup> (composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour IC) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire .....	80
Figure 38 - Résultats principaux de l'étude DELIVER <sup>59</sup> (Solomon et al., 2022) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par dapagliflozine.....	83
Figure 39 - Principaux résultats de l'étude EMPA-RESPONSE-AHF <sup>64</sup> (2020) : réduction du critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque à l'hôpital, de ré-hospitalisation pour IC ou de décès à 60 jours .....	86
Figure 40 - Résultats principaux de l'étude EMPULSE <sup>66</sup> (2021) : les patients traités par empagliflozine ont 36% plus de chances d'obtenir un bénéfice clinique par rapport à ceux non traités .....	87
Figure 41 - Résultats principaux de l'étude CREDENCE <sup>61</sup> avec la canagliflozine (2019) : réduction significative du critère de jugement primaire chez les patients traités par canagliflozine .....	93
Figure 42 - Résultats principaux de l'étude DAPA-CKD <sup>60</sup> avec la dapagliflozine (2020) : réduction significative du critère de jugement primaire et de la mortalité chez les patients traités par dapagliflozine .....	95
Figure 43 - Résultat principal (critère primaire) de l'étude EMPA-KIDNEY <sup>74</sup> (2022).....	97
Figure 44 - Effets protecteurs rénaux de l'inhibition SGLT2 dans les études incluses dans la méta-analyse de Wanner <sup>75</sup> : un véritable effet classe .....	98
Figure 45 - Vue d'ensemble des effets indésirables potentiels des gliflozines .....	99
Figure 46 – Diagramme de Forêt comparant le risque d'hypoglycémie entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021) <sup>76</sup> .....	100

Figure 47 - Diagramme de Forêt comparant le risque d'acidocétose diabétique entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021) <sup>76</sup> .....	101
Figure 48 - Diagramme de Forêt comparant le risque d'infections uro-génitales entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021) <sup>76</sup> : a. infections urinaires ; b. infections génitales chez l'homme ; c. infections génitales chez la femme.....	102
Figure 49 - Diagramme de Forêt comparant le risque de déplétions volémiques entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021) <sup>76</sup> .....	103
Figure 50 - Diagramme de Forêt comparant le risque de fractures (a) et d'amputations (b) entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021) <sup>76</sup> .....	104
Figure 51 - Prise de Position SFD 2019 <sup>78</sup> : Situation commune - Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé .....	107
Figure 52 - Prise de Position actualisée de la SFD 2021 : situation commune et situations particulières <sup>77</sup> .....	108
Figure 53 - Synthèse du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (Recommandations ESC 2021, traduite pour la SFC) <sup>79</sup> .....	111
Figure 54 - Stratégies de séquençage conventionnelles et nouvelles pour la mise en œuvre de traitements fondamentaux chez les patients ambulatoires souffrant d'insuffisance cardiaque et d'une fraction d'éjection réduite (source : Milton & Packer 2021) <sup>81</sup> .....	112
Figure 55 - Schéma de prise en charge d'un patient DT2 et malade rénal (Recommandations KDIGO actualisées 2022) <sup>82</sup> .....	113

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	4
REMERCIEMENTS .....	6
ABRÉVIATIONS.....	8
TABLE DES TABLEAUX.....	9
TABLE DES FIGURES.....	10
TABLE DES MATIÈRES .....	14
I. INTRODUCTION .....	15
II. LE DIABÈTE DE TYPE II .....	17
1) DÉFINITION .....	17
2) PRÉVALENCE .....	22
3) INCIDENCE.....	24
4) FACTEURS DE RISQUE.....	24
5) COMPLICATIONS AIGÛES .....	25
6) COMPLICATIONS DÉGÉNÉRATIVES ET MÉTABOLIQUES .....	27
7) RAPPELS SUR L'INSUFFISANCE CARDIAQUE .....	34
III. UN BESOIN MÉDICAL DE PROTECTION CARDIOVASCULAIRE.....	41
1) LA CONTROVERSE AUTOUR DE LA ROSIGLITAZONE .....	42
2) ARSENAL THÉRAPEUTIQUE ACTUEL DU DT2 : QUEL IMPACT CARDIOVASCULAIRE ?.....	44
3) DEUX CLASSES EN RÉPONSE AU SURRISQUE CARDIOVASCULAIRE : LES AGLP-1 ET LES ISGLT2 .....	53
4) HYPOTHÈSES MÉCANISTIQUES DES GLIFLOZINES DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE .....	58
IV. GLIFLOZINES : QUELLES PREUVES D'EFFICACITÉ DANS LES ÉTUDES CLINIQUES ?.....	62
1) TOUR D'HORIZON DES DIFFÉRENTES ÉTUDES CLINIQUES.....	62
2) LES ÉTUDES CVOT DES GLIFLOZINES.....	65
3) LES ÉTUDES CLINIQUES DES GLIFLOZINES DANS L'IC CHRONIQUE « <i>HEART FAILURE OUTCOMES TRIAL</i> » .....	75
4) LES ÉTUDES CLINIQUES DES GLIFLOZINES DANS L'IR CHRONIQUE « <i>RENAL OUTCOMES TRIALS</i> » .....	89
5) LE PROFIL DE TOLÉRANCE DES GLIFLOZINES DANS LES ÉTUDES CLINIQUES.....	98
V. RECOMMANDATIONS ET PRISES DE POSITIONS RÉCENTES DES SOCIÉTÉS SAVANTES.....	106
1) PRISE DE POSITION DE LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DU DIABÈTE (SFD) 2021 <sup>72</sup> .....	107
2) RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE CARDIOLOGIE (ESC) 2021 <sup>73</sup> .....	110
3) RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES DE LA SOCIÉTÉ SAVANTE KDIGO (2022) .....	112
4) QUID DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION PRÉSERVÉE ? .....	113
CONCLUSION .....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	117
SERMENT D'APOTHIKAIRE.....	127

# I. INTRODUCTION

Dans les années 60, le diabète touchait un peu plus d'une personne sur 100. Aujourd'hui, cette maladie affecte presque 1 personne sur 10 dans le monde, avec environ 463 millions de personnes atteintes en 2019<sup>1</sup>. La prévalence du diabète est en perpétuelle augmentation et la maladie est considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « l'un des principaux tueurs au monde », responsable d'un décès toute les 6 secondes à l'échelle planétaire.

On estime qu'une personne diabétique s'occupe de sa maladie et des soins associés environ 143 minutes par jour. C'est une pathologie handicapante qui rend la vie des personnes malades compliquée, dont le fardeau n'est pas seulement celui de la maladie, mais aussi celui de son traitement. Le diabète représente un risque majeur pour la qualité de vie des personnes atteintes car ses multiples complications vasculaires sont graves et très fréquentes : accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus, rétinopathies, neuropathies, néphropathies, etc.

Aujourd'hui, le diagnostic et le suivi du diabète de type II (DT2) repose sur la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), et le traitement de base et de référence reste la metformine. Compte tenu des actualités sanitaires et des plans d'actions pour l'avenir des soins, notamment de « Ma Santé 2022 », nous nous dirigeons aujourd'hui vers une prise en charge plus personnalisée, individualisée, et ce dans toutes les aires thérapeutiques. Dans le cas du DT2, cette prise en charge ira plus loin que le simple contrôle glycémique et sera basée sur le profil de risque métabolique, cardiovasculaire et rénal des patients et la survenue potentielle des complications. De nouvelles habitudes vont voir le jour, accompagnées de nouvelles classes thérapeutiques qui répondent au besoin de sécurité cardiovasculaire dans la prise en charge de cette pathologie. L'une d'entre elles, la classe des gliflozines (aussi appelée inhibiteurs SGLT2, ou *iSGLT2*) représente une véritable avancée pour les patients, notamment pour ses bénéfices en termes de réduction du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. En effet si le lien entre le diabète et les maladies cardiovasculaires fait l'objet de multiples études et recherches, celui entre le diabète et l'insuffisance cardiaque est moins connu et cette dernière passe souvent inaperçue dans cette population, bien que le risque d'insuffisance cardiaque chez un patient diabétique soit majoré de 2 à 5 fois<sup>2</sup>.

Dans un contexte où le diabète représente la première pandémie non contagieuse mondiale, ce travail de recherche et d'analyse tente de faire un point sur les gliflozines, cette « nouvelle » classe pharmacologique, en se basant principalement sur les résultats des études cliniques importantes et récentes. L'objectif de cette thèse est de mettre en avant le changement de paradigme dans la prise en charge du diabète de type II, et dans ce contexte discuter des bénéfices apportés par les inhibiteurs SGLT2 dans la prise en charge des patients diabétiques (mais pas seulement) en termes de protection d'organes, de réduction du risque cardiovasculaire et rénal mais surtout d'insuffisance cardiaque. Ce travail ne cherche pas à exagérer les effets des gliflozines, mais à mener une réflexion objective sur l'avenir de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque dans la population diabétique de type II et les transformations de pratiques médicales qui vont voir le jour en conséquence.

## II. LE DIABÈTE DE TYPE II

### 1) Définition

#### Hyperglycémie et diabète

Le corps humain a besoin de substrats, dont le glucose, pour fonctionner. Ce sucre, de formule brute  $C_6H_{12}O_6$ , est indispensable à la vie et sa présence dans le sang doit être régulée par des mécanismes métaboliques et hormonaux très précis. Parfois, le taux de glucose dans le sang augmente : c'est l'hyperglycémie. Lorsque cette augmentation dépasse certains seuils physiologiques, et qu'elle devient chronique, nous parlons de diabète.

Les valeurs normales de glycémie se trouvent entre 0,70 g/L et 1,10 g/L à jeun et sont inférieures à 1,40 g/L environ une heure et demie après un repas. Lorsque la glycémie dépasse 1,26 g/L (7 mmol/L) à jeun à deux reprises, le diagnostic du diabète est posé. Cette glycémie trop élevée est due à une résistance des cellules du corps à l'insuline, hormone régulatrice de la glycémie, et donc à un défaut de son utilisation, et/ou à un défaut de production de l'hormone dans le pancréas. L'hyperglycémie qui en résulte augmente fortement les risques de survenue de complications, notamment au niveau du cœur, des nerfs, des reins et des vaisseaux sanguins.

Il existe deux grands types de diabète : le type I et le type II. Le premier, qu'on appelle aussi diabète insulino-requérant ou insulino-dépendant, est un diabète représenté par une population en moyenne assez jeune, caractérisé dans sa forme classique par une carence absolue en insuline, due à la destruction spécifique des cellules bêta pancréatiques (sans atteinte des autres cellules pancréatiques). La destruction est causée par une réaction auto-immune spécifique d'organe et on retrouvera des auto-anticorps spécifiques (anti-GAD, anti-IA2, anti-insuline, etc.). Son diagnostic est souvent brutal. Le pancréas n'est pas en mesure de produire l'insuline nécessaire à la régulation de la glycémie et des piqûres d'insuline sont nécessaires plusieurs fois par jour. Il est aujourd'hui et dans l'état actuel de nos connaissances impossible de prévenir ce type de diabète.

Le diabète de type II (DT2), appelé diabète non insulino-dépendant et qui représente la majorité des patients (environ 90%), est une maladie insidieuse acquise au cours de la vie, très souvent due à une surcharge pondérale, une mauvaise alimentation et/ou un manque



d'activité physique. Cette maladie apparaît en principe chez des sujets plus âgés, le diagnostic étant en moyenne aux alentours de 65 ans (même si la maladie est apparue généralement plusieurs années auparavant). Pour autant, sa prévalence augmente depuis peu chez les sujets jeunes à cause d'une alimentation de plus en plus transformée, d'une sédentarité accentuée et d'un manque d'exercice. Deux mécanismes majeurs rentrent en jeu dans la physiopathologie du DT2 : une résistance à l'insuline et une altération de l'insulinosécrétion. Lors de la résistance des organes à l'insuline, on parle d'intolérance au glucose (sanguin). Le pancréas qui secrète l'insuline fournit en retour un effort important pour continuer de produire cette hormone indispensable à la survie des cellules. Avec le temps, il s'épuise. Ses cellules (les îlots de Langerhans) secrètent de moins en moins d'insuline ; le diabète de type 2 s'installe <sup>3</sup>.

Les symptômes du DT2 apparaissent généralement quand la maladie progresse à un stade avancé ou lors d'une décompensation avec évolution vers le stade d'insulinorequérance (*cf. figure 1*). On retrouvera polyurie et polydipsie, somnolence, fatigue, faim, irritabilité et altération de la vision. Ce type de diabète est devenu un véritable enjeu de santé publique et peut être prévenu. Certains signes évocateurs doivent être reconnus par tous les professionnels de santé, surtout par les médecins généralistes, en première ligne dans la prévention et le dépistage du DT2. Comme nous l'avons vu, sa physiopathologie est différente de celle du DT1, expliquant les différences de traitements. Pour le DT2, de nombreux traitements oraux sont disponibles pour diminuer la glycémie ou bien améliorer l'utilisation du glucose par les cellules, dont la metformine qui reste aujourd'hui le traitement « gold standard », mais aussi les plus récents comme la classe des gliflozines sur laquelle nous nous attarderons dans ce travail. Les piqûres d'insuline peuvent encore être prescrites pour ce type de diabète, généralement en 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne, en complément des traitements antidiabétiques oraux (ADO) lorsque le patient atteint le stade d'insulinorequérance.

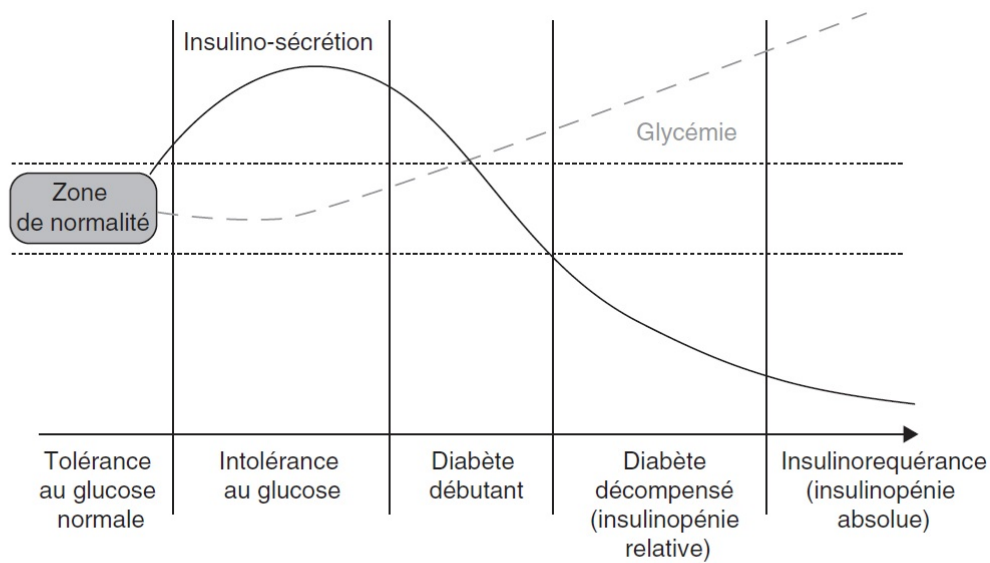


Figure 1 - Histoire naturelle du diabète de type II (source : Société Française d'Endocrinologie, <https://www.sfendocrino.org/diabete-de-type-2/>, consulté le 05/02/2023)

Enfin, il existe d'autres formes de diabète, représentant moins de 2,5% de la prévalence totale (cf. figure 2). Le plus connu est le diabète gestationnel (transitoire ou persistant dû à une résistance à l'insuline pendant la grossesse) qui augmente les chances de développer un DT2 ultérieur pour la mère et pour l'enfant. D'autres diabètes peuvent être causés par des facteurs génétiques ou environnementaux, ou encore secondaires à certains traitements (pancréatites, mucoviscidose, corticothérapies, etc.).

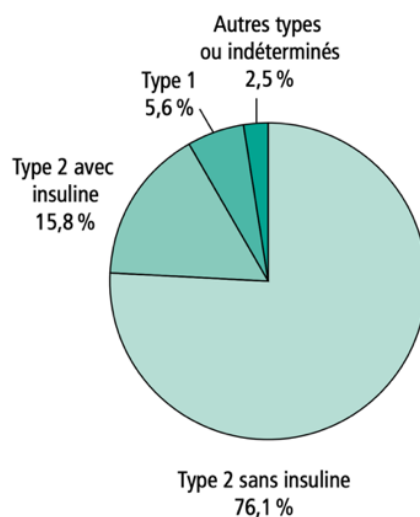


Figure 2 - Répartition des différents types de diabètes, selon un échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (source : Entred 2007-2010 <sup>4</sup>)

À la différence du diabète de type I pour lequel le traitement nécessite des injections d'insuline, le traitement du diabète de type II repose essentiellement sur une alimentation équilibrée et de l'exercice physique (bien que ces mesures ne suffisent pas à rétablir la signalisation biologique). Si ces deux mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas, l'intérêt des traitements médicamenteux doit être évalué.

Aujourd'hui, on ne guérit pas du diabète. Les traitements existants qui composent l'arsenal thérapeutique permettent de diminuer le taux de sucre dans le sang et de réduire le risque de complications, mais aucun ne permet de traiter la cause de la maladie et donc de la guérir.

#### **Aparté n°1 : qu'en est-il du prédiabète ?**

Le prédiabète est un dérèglement glycémique signalant un haut risque de DT2. On ne considère pas le prédiabète comme une pathologie en soit, mais on estime qu'environ 80% des personnes prédiabétiques développeront un diabète de type II s'ils ne changent pas leurs habitudes. Il est caractérisé par des valeurs glycémiques entre 1,10 et 1,25 g/L à jeun (à 2 reprises) et/ou une intolérance au glucose de toute cellule, notamment hépatique ou musculaire.

Pour autant, cette condition est réversible (contrairement au diabète), et doit donc impérativement être reconnue et prise en charge. Des règles hygiéno-diététiques appropriées peuvent retarder, voire éviter la maladie et réduire les risques de complications cardiovasculaires, déjà existants à ce stade<sup>3</sup>.

*Figure 3 - Qu'en est-il du pré-diabète ?*

#### **La régulation de la glycémie : rôles de l'insuline et du glucagon**

Pour être consommé par les tissus de l'organisme, le glucose doit rentrer dans les cellules. C'est le rôle de l'insuline, seule hormone peptidique hypoglycémiante : en se fixant sur les cellules cibles (presque toutes sauf les cellules nerveuses), elle permet l'entrée cellulaire du glucose. La cascade de signalisation sous-jacente joue un rôle anabolique majeur dans la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques, qu'ils soient glucidiques ou lipidiques : l'entrée cellulaire de glucose, la synthèse de glycogène et la lipogenèse, et l'inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse<sup>5</sup>.

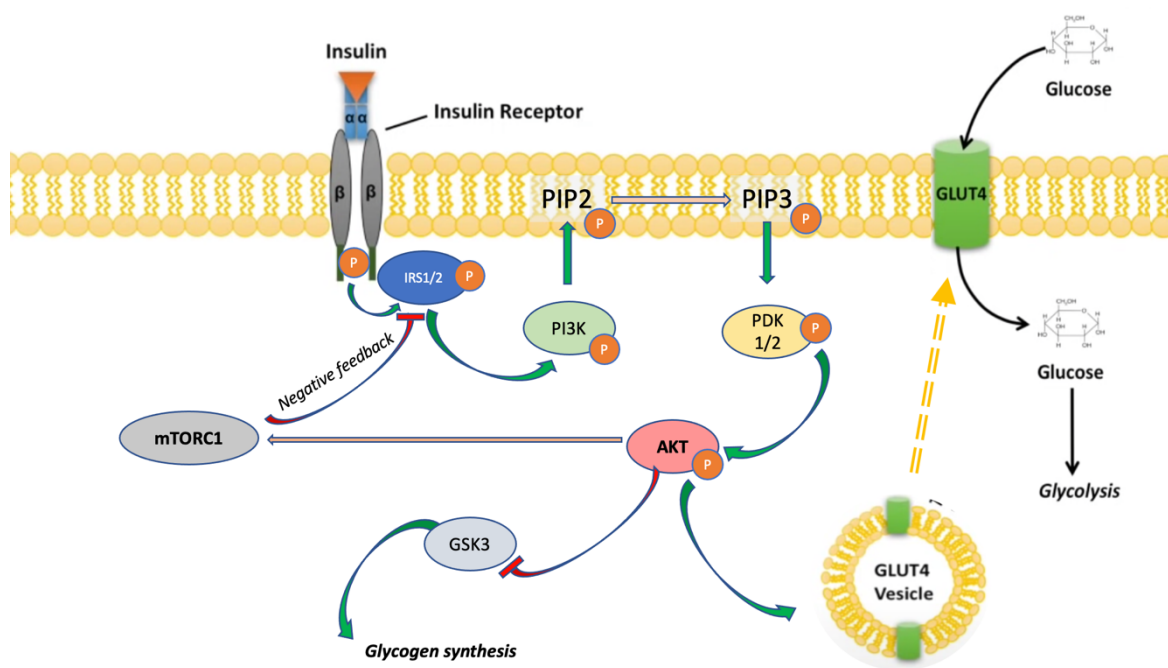


Figure 4 - Cascade de signalisation de l'insuline (simplifiée)

En effet, lorsque l'insuline vient se fixer sur son récepteur protéine kinase (*Insulin Receptor*), celui-ci change sa conformation et ses deux sous-parties bêta, sur lesquelles se situent les domaines tyrosine kinases, effectuent une cross-phosphorylation et donc une activation du récepteur à l'insuline. Ces domaines tyrosine kinases deviennent ainsi des points d'attache pour les *Insulin Receptor Substrate* (IRS), des récepteurs qui vont aussi être phosphorylés et servir d'activateurs pour la phosphoinositide-3-kinase (PI3K). Cette dernière, via la phosphorylation de PIP2 en PIP3, va permettre l'activation de de PIP3-Dependent-Kinase (PDKi) et par conséquent celle de la protéine AKT. Finalement, c'est cette dernière protéine AKT qui va jouer 3 rôles importants :

1. Activer le déplacement des vésicules de GLUT4 et leur translocation dans la membrane, afin de permettre aux transporteurs GLUT4 de faire rentrer le glucose dans la cellule et de lancer le processus de glycolyse (à droite sur le schéma).
2. Inhiber la voie de la protéine GSK3 par phosphorylation, permettant l'activation de la voie de synthèse du glycogène (néoglucogenèse) et ainsi le stockage de l'énergie (en bas sur le schéma)<sup>6</sup>. La lipogenèse est également favorisée, c'est-à-dire la fabrication de triglycérides à partir d'acides gras.

3. Activer la voie mTOR, une protéine jouant un rôle important de rétrocontrôle négatif par l'inhibition des récepteurs IRS (*à gauche sur le schéma*). Cette inhibition peut être activée par de nombreux acteurs impliqués en pathologie dans la résistance à l'insuline, comme un hyperinsulinisme, le TNF $\alpha$  ou les acides gras libres libérés en excès par le tissu adipeux. L'activation de mTOR participe aussi à l'action de l'insuline sur la synthèse protéique en augmentant le niveau général de traduction et en favorisant la captation des acides aminés (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse)<sup>5</sup>.

Enfin, il existe à côté de la voie PI3K une seconde voie importante de signalisation par l'insuline : la voie MAP kinase (MAPK) non représentée sur la figure 4, qui est commune à de nombreux facteurs de croissance et permet d'activer l'expression génique et la prolifération. Ces deux voies (MAPK & PI3K) sont interconnectées et peuvent s'activer mutuellement<sup>5</sup>.

C'est néanmoins le rôle hypoglycémiant de l'insuline qui est important pour ce travail. Celui-ci est contrebalancé par une autre hormone, hyperglycémiant : le glucagon, sécrétée au niveau des cellules alpha pancréatiques des îlots de Langerhans. Cette sécrétion dépend principalement du niveau de substrat sanguin, du taux d'insuline et de certains influx nerveux. Le glucagon a une action hyperglycémiant principalement au niveau du foie, mais aussi du rein et du tissu adipeux, en stimulant la glycogénolyse, la néoglucogenèse (hépatique surtout) et la lipolyse. C'est un régulateur important lors de situations physiologiques telles que le jeûne, l'exercice physique ou l'hypoglycémie. Les concentrations plasmatiques de glucagon sont plutôt élevées chez les personnes diabétiques et on pense que cette hormone contribue à l'état catabolique induit par l'insulinorésistance. La régulation de l'équilibre glucidique et lipidique repose ainsi sur la balance d'effets de l'insuline et du glucagon.

## 2) Prévalence

Le diabète est une pathologie dont la prévalence suit une courbe exponentielle. On estime qu'on comptait environ 108 millions de personnes diabétiques dans le monde dans les années 1980<sup>7</sup>. À l'heure actuelle, différentes sources officielles estiment en moyenne entre 500 et 520 millions de personnes atteintes du diabète, ce qui représente presque une personne sur 10. Malheureusement, une personne sur deux seulement est diagnostiquée et

traîtée. La prévention, le dépistage et le diagnostic doivent impérativement évoluer dans notre société si on souhaite inverser la tendance de cette courbe. En effet, en France par exemple, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement est estimée à 5,4% en 2019, soit 3,7 millions de personnes d'après Santé Publique France <sup>8,9</sup>. Les hommes sont plus touchés que les femmes en moyenne, avec un homme sur 5 entre 70 et 85 ans contre une femme sur 7 dans la même tranche d'âge (qui correspond au pic de prévalence). Cette prévalence dépend des régions en France (avec une moyenne haute dans le Nord et une moyenne basse vers la Bretagne), et est très élevée (presque du double) dans les départements d'Outre-Mer.

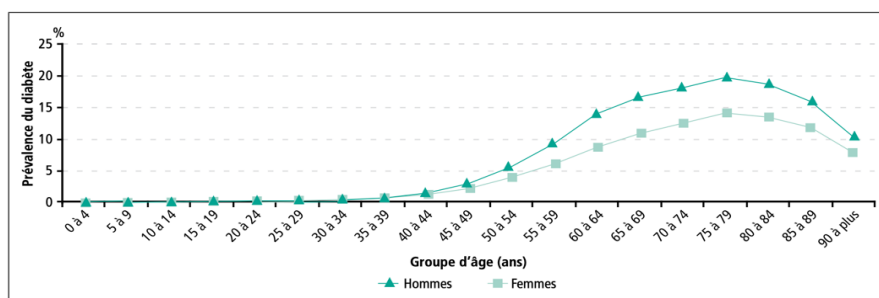


Figure 5 - Prévalence du diabète traité en fonction de l'âge et du sexe, en 2009 (source : Santé Publique France, <sup>10</sup> consulté le 09/03/23)

Il est important de noter que la prévalence du diabète dépend beaucoup du milieu et de l'environnement, avec une prévalence bien plus élevée dans les milieux défavorisés, pauvres et où se trouvent les catégories socio-professionnelles les moins aisées. Comme nous l'avons dit précédemment, le DT2 est une maladie métabolique insidieuse causée par un manque d'activité, une sédentarité et une alimentation non équilibrée et ultra-transformée. On comprend ainsi l'augmentation de sa prévalence dans les communes les plus défavorisées socio-économiquement.

Pour terminer, cette pandémie non contagieuse voit sa prévalence flamber puisqu'on observe une augmentation des cas sans cesse depuis des décennies, et d'autant plus récemment. L'augmentation du diabète traité pharmacologiquement est importante, avec +6% entre 2000 et 2009 (d'après les analyses du système national d'information inter régime de l'assurance maladie en 2009 : régime général de l'assurance maladie), et un accroissement des disparités géographiques <sup>10</sup>. Cette augmentation de prévalence s'explique en partie par la part croissante de la proportion générale en surpoids et/ou obèse dans le monde. La prévalence du surpoids a presque triplé depuis 1975, et l'OMS estime qu'en 2016 plus d'1,9

milliard de personnes étaient en surpoids, dont 650 millions étaient obèses. L'activité physique insuffisante est aussi un facteur de risque important en raison de la nature de plus en plus sédentaire de nombreuses formes de travail, de l'évolution des modes de transport et de l'urbanisation croissante. Pour terminer, l'alimentation déséquilibrée et ultra-transformée se fait de plus en plus courante, notamment dans les milieux défavorisés, et constitue l'une des plus grandes menaces de notre époque en augmentant considérablement le risque de diabète et autres affections cardiovasculaires.

### **3) Incidence**

En ce qui concerne l'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas de diabète sur une période définie rapportée à la population, on différencie évidemment les deux types de diabète. Le type I ayant une incidence plus faible, on identifiait entre 2013 et 2015 environ 6,500 nouveaux enfants diabétiques de type I ce qui donnait un taux d'incidence d'environ 18,0 pour 100,000 personnes-années.

En ce qui concerne le DT2, l'incidence est bien supérieure puisqu'elle correspond environ à 10 pour 1,000 personnes-années chez les hommes et 6,6 pour 1,000 personnes-années chez les femmes. Il est toutefois rassurant de noter une diminution de l'incidence du diabète sur la période 2012-2017 avec un taux annuel décroissant : -2,6% [IC95% -3,1 ; -2,0%] chez les hommes et -3,9% [IC95% -4,5 ; -3,4%] chez les femmes <sup>9</sup>. Cela représente un espoir de voir un résultat concret des campagnes de prévention menées depuis plus de 15 ans en France, même si cette tendance doit être confirmée avec des études ultérieures.

### **4) Facteurs de risque**

Comme nous l'avons vu, l'accumulation de glucose dans le sang provient d'une résistance des cellules cibles à l'insuline. Pour continuer à assurer les besoins de l'organisme, le pancréas doit ainsi sécréter toujours plus d'insuline. À cela s'ajoutent une lipotoxicité et une glucotoxicité importantes dues à l'absence de signalisation de l'insuline, provoquant un épuisement progressif du pancréas jusqu'au stade d'insulinorequérance. Cet épuisement est empiré si l'on ajoute à ces conditions une consommation excessive de sucre (alimentation trop transformée) accompagnée d'un manque d'exercice physique et d'un surpoids ou d'une

obésité. Finalement, on note aussi les facteurs génétiques et la condition métabolique qui ont une part de responsabilité dans la survenue de la maladie !

Les facteurs de risque du diabète sont donc les suivants :

- Âge (>40 ans)
- Sexe (les hommes sont plus touchés que les femmes)
- Antécédents de DT2 familiaux
- Surpoids/obésité (excès de graisse abdominale)
- Hypertension artérielle
- Dyslipidémie
- Autre pathologie métabolique
- Antécédent de diabète gestationnel
- Consommation de tabac et/ou alcool

## 5) Complications aiguës

Les complications aiguës du diabète (et de son traitement) sont importantes car bien que rares (ou très rares) elles peuvent engager le pronostic vital des patients. Elles doivent donc être reconnues et prises en charge très rapidement. Il en existe 4 : l'hypoglycémie, l'acidose métabolique, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique.

### L'hypoglycémie, la plus fréquente

L'hypoglycémie est la complication la plus fréquente et la plus connue. Elle correspond à une situation anormale dans laquelle le patient voit son taux de glucose dans le sang diminuer de façon conséquente jusqu'à atteindre un niveau trop bas pour répondre aux besoins de l'organisme (on considère que ce niveau seuil se situe aux alentours de 0,6 à 0,7 g/L). En dessous de cette limite, le patient va ressentir une fatigue, une anxiété, un essoufflement et des palpitations (entre autres). La survenue de cet événement est liée à la prise de médicaments (tels que les sulfamides hypoglycémiantes ou l'insuline) et/ou à des modifications des repas (repas en retard ou pauvres en glucides).

### L'acidose métabolique

Surtout observée dans le DT1 ou bien lors de décompensations dans le DT2, cette situation survient lorsque les cellules ne peuvent plus utiliser le glucose afin de produire l'énergie



nécessaires à leur bon fonctionnement, elles doivent trouver rapidement un autre substrat : les acides aminés et triglycérides, ce qui augmente les concentrations plasmatiques d'acides gras due à la lipolyse. Il en résulte une production de corps cétoniques (conversion mitochondriale), qui donnent le caractère acide au sang, et la toxicité associée. On retrouvera une hyperglycémie (environ 2 à 3 g/L) qui provoque une diurèse osmotique et une perte d'eau et d'électrolytes (déshydratation modérée), ainsi qu'une hypercétonémie.

Les symptômes regroupent nausées, vomissement et douleurs abdominales. Dans certains cas cela peut aller jusqu'à l'œdème cérébral qui est une urgence vitale.

### **Le coma hyperosmolaire**

Les patients diabétiques ont une polyurie (directement due à l'augmentation du taux de glucose sanguin) et doivent donc boire beaucoup plus pour compenser la perte d'eau et d'électrolytes. Parfois, notamment pour les patients âgés et à la suite d'une cause déclenchante (infection), cette situation de non-compensation des pertes dues à la polyurie peut entraîner une déshydratation sévère chez ces patients et dans de très rares cas, un coma hyperosmolaire. On retrouvera une hyperglycémie très élevée (à 6 g/L ou plus) et une hypernatrémie, sans cétonémie ou lactatémie. Le traitement repose sur une réhydratation massive et rapide <sup>11</sup>.

### **L'acidose lactique**

Cette dernière complication aiguë est due à une augmentation importante de la concentration des lactates (et non d'acides lactiques) dans le sang provenant d'un dérèglement du cycle de production de l'énergie cellulaire. En effet, la cause principale est l'inhibition de la néoglucogenèse à partir des différents substrats dont le lactate, surtout en cas d'accumulation de la metformine. En effet, accompagnée d'une hyperglycémie (2 à 3 g/L) et d'une déshydratation modérée, elle survient dans l'immense majorité des cas chez les patients traités par metformine. Rencontrée à l'hôpital, et notamment dans les services d'urgences et de réanimation, sa prévalence est estimée à 1% chez les patients hospitalisés, tous services confondus <sup>12</sup>.

Tableau 1 - Complications aiguës du DT2 en fonction des critères principaux de diagnostic

	Hypoglycémie	Acidose métabolique	Coma hyperosmolaire	Acidose lactique
Glycémie	<0,6 g/L	2 à 3 g/L	>6 g/L	2 à 3 g/L
Déshydratation	Non	Modérée	Sévère	Modérée
Cétonémie	Non	Oui	Non	Non
Acide métabolique	Non	Oui, due aux corps cétoniques	Non	Oui, due aux lactates

## 6) Complications dégénératives et métaboliques

Nous venons de voir les complications aiguës, réversibles et d'apparition rapide. Bien que la suppression ou réduction de ces dernières représentent certains des objectifs thérapeutiques du diabète de type II, elles ne sont pas la priorité. Le véritable fardeau de cette maladie et qui en fait aujourd'hui un enjeu de santé publique est représenté par le surrisque de complications chroniques, dégénératives et métaboliques.

### Physiopathologie des complications chroniques

Le taux excessif de glucose dans le sang est particulièrement inflammatoire et destructeur pour tous les vaisseaux, quelle que soit leur taille ou les tissus qu'ils irriguent (« glucotoxicité »). En effet, la quantité importante de glucose se dirige vers les cellules dont l'entrée n'est pas régulée par l'insuline (le transport se faisant par le transporteur GLUT1) : les cellules endothéliales, les péricytes, les cellules musculaires, etc. Pour ces cellules, notamment endothéliales, l'excès de substrat énergétique est profondément anormal, ce qui va activer certaines voies biochimiques mineures en situation normale : la voie des polyols, la voie de l'hexosamine, celle de la protéine kinase C et celle des *Advanced Glycation End-products* (AGEs).

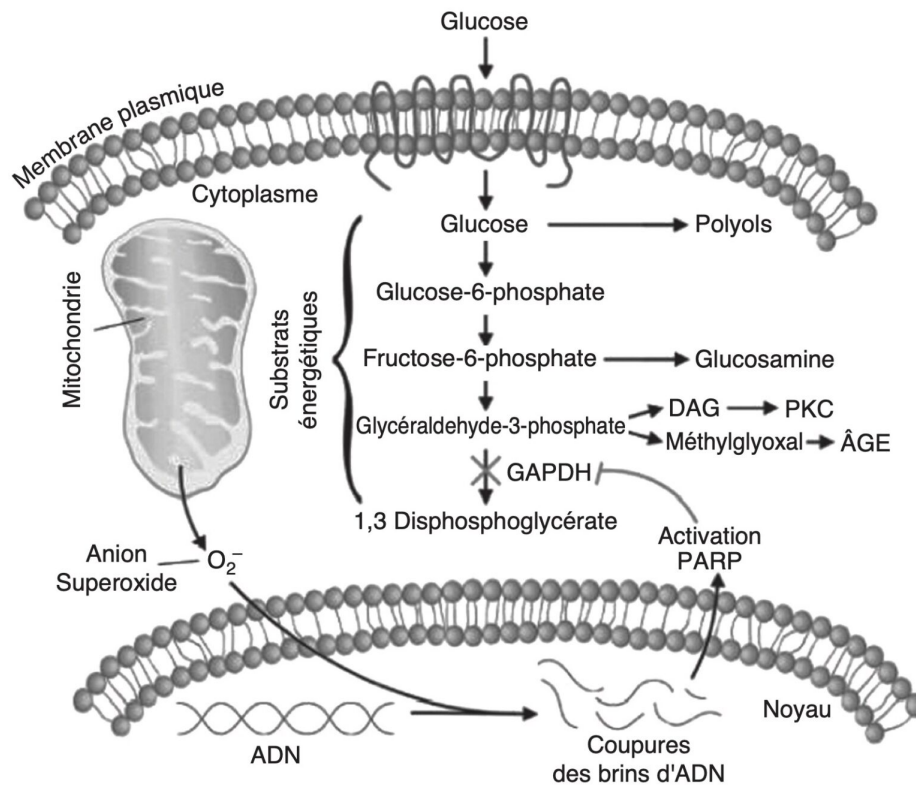


Figure 6 - Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète (source : CEEDMM, 2021) <sup>13</sup>

Ces différentes voies créent des substrats pour la mitochondrie (cf. figure 6), qui vont inonder les systèmes antioxydants de la mitochondrie et causer un excès d'espèces oxygénées réactives : c'est le stress oxydant. Les cellules endothéliales, et finalement les vaisseaux seront modifiés de manière irréversible : leurs parois s'épaissiront et se perméabiliseront, provoquant d'importantes dysfonctions endothéliales, responsables des complications du diabète <sup>14</sup>.

En résumé, plusieurs facteurs rentrent en jeu : certains métaboliques comme nous venons de le voir, d'autres vasculaires, et enfin certains génétiques <sup>15</sup>. La redirection du glucose vers la voie des polyols avec notamment l'accumulation de sorbitol et de fructose et sa toxicité associée, la glycation et glycoxydation des protéines sont d'ordre métabolique. On peut rajouter une carence en peptide-C et une augmentation de facteurs de croissance <sup>16</sup>. Les facteurs vasculaires sont représentés par une diminution de la synthèse de l'oxyde nitrique (le monoxyde d'azote étant vasodilatateur, myorelaxant et protecteur cardiovasculaire) et l'augmentation de l'activité de la protéine-kinase C. Finalement on retrouve certains facteurs génétiques impliqués, concernant principalement la néphropathie avec un polymorphisme

du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et la neuropathie avec un polymorphisme du gène de la Na/K ATPase <sup>16</sup>.

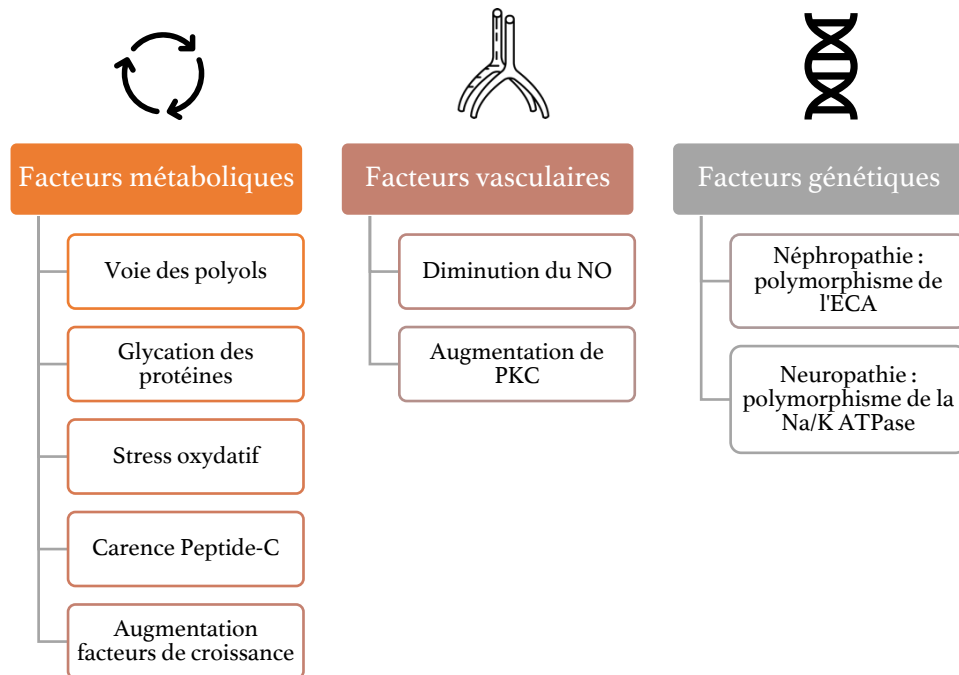


Figure 7 – Plusieurs facteurs physiopathologiques expliquent les complications cardiovasculaires du DT2 (adapté de Valenci et al., 2006 <sup>15</sup>)

## Néphropathie diabétique

La néphropathie est due à un phénomène d'épuisement du rein. La souffrance endothéliale dont nous avons parlé engendre une vasoplégie (déséquilibre du tonus vasculaire des artérioles afférente et efférente), et une augmentation de la réabsorption sodée proximale, ce qui favorise l'augmentation du débit de filtration glomérulaire. Cette hyperfiltration est associée à une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et avec les dérivés glyqués, elle induit des modifications morphologiques : prolifération des cellules mésangiales, expansion de la matrice, lésions de l'endothélium vasculaire. Généralement, la membrane basale glomérulaire s'épaissit et un trouble de la perméabilité capillaire apparaît. Il en résulte une diminution de la qualité de la filtration : le glomérule laisse passer de plus en plus d'albumine (toxique pour le néphron), le débit de filtration glomérulaire (DFG) s'abaisse et le glomérule se sclérose. Finalement, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) s'active pour palier à la baisse du DFG (notamment par une vasoconstriction efférente), ce qui ré-augmente la pression intraglomérulaire, aggravant la situation.

Le diabète est devenu, par ce mécanisme, la première cause d'insuffisance rénale en Europe. La néphropathie multiplie par 3 ou 4 le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type II (c'est ce qu'on appelle le syndrome cardio-rénal). Pour des raisons génétiques énoncées plus haut (entre autres), seuls 30% des personnes diabétiques seront exposés à cette menace<sup>14</sup>.

### **Rétinopathie diabétique**

Souvent mise en évidence lors du diagnostic de DT2, cette complication fréquente et grave concerne environ 60% des personnes diabétiques. Le diabète représente ainsi la première cause de cécité non accidentelle en France <sup>14</sup>.

La physiopathologie est encore mal comprise, mais on estime que la souffrance endothéliale provoque un épaissement de la membrane basale, et une perte de contact entre les cellules endothéliales et les péricytes (et donc une faiblesse de la paroi capillaire). Il y aura une augmentation des œdèmes et des phénomènes occlusifs et ischémiques, menant d'une part à une prolifération de néo-vaisseaux dans la rétine puis dans le vitré, et d'autre part à un risque de rupture des micro-vaisseaux. Du fait de ces deux mécanismes, le patient diabétique sera à risque d'hémorragies intra vitréennes et de glaucome néo-vasculaire ou de rubéole irienne.

### **Neuropathie diabétique**

Lorsque la glycémie est trop élevée, les micro-vaisseaux qui nourrissent les nerfs sont endommagés. Les nerfs subissent donc cette vascularisation inadaptée et ne fonctionnent plus correctement. Les messages entre le cerveau et le corps ne passent plus, c'est ce qu'on appelle la neuropathie diabétique. On peut distinguer deux types de neuropathies. La neuropathie autonome qui touche principalement les organes internes tels que le cœur, les organes génitaux et l'estomac/intestin, et la neuropathie périphérique, qui touchent surtout les jambes, les pieds et orteils des patients qui perdent progressivement la sensibilité de ces membres. Cette menace concerne environ 50% des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie.

## **Pied diabétique, situation particulière d'une neuropathie périphérique**

La neuropathie causant des pertes de sensibilité périphérique, les personnes diabétiques ont tendance à se blesser sans s'en rendre compte. Lorsque la blessure est visible, elle est vite prise en charge et ne pose pas de problème. En revanche, si le patient ne la voit pas, la blessure peut rapidement s'infecter (d'autant plus que l'hyperglycémie ralentit la cicatrisation). C'est le cas au niveau de la plante des pieds et des orteils. Les lésions allant du mal perforant à l'ischémie aigüe d'orteil ou de membre <sup>14</sup>.

La vigilance accrue et l'autosurveillance des pieds est mise en avant durant l'éducation thérapeutique des patients, malheureusement une personne diabétique sur dix subira une amputation d'orteil. On estime qu'au moins la moitié pourrait être évitée.

## **Les macroangiopathies**

Les complications que nous avons vues ci-dessus font classiquement partie de ce qu'on appelle les microangiopathies (car ce sont des atteintes des micro-vaisseaux qui provoquent des complications plus générales). L'hyperglycémie est aussi responsable de macroangiopathies tels que les infarctus du myocarde (IDM), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou encore les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI), qui concernent les artères musculaires d'un diamètre supérieur à 200 microns <sup>14</sup>.

Ici, le substrat énergétique en excès et le stress oxydant qui causent la souffrance endothéliale vont potentialiser la survenue d'athérosclérose. Les plaques d'athérome (composées de cholestérol, de cellules spumeuses et de macrophages dus à l'inflammation) vont se former plus rapidement, et devenir le principal risque de survenue d'AVC, d'IDM ou d'AOMI. De plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec une calcification diffuse de la média. Ce vieillissement, appelé artériosclérose, est responsable d'une rigidification des parois, particulièrement délétère. Les patients DT2 ont un risque d'autant plus important d'athéro- et d'artériosclérose qu'ils réunissent souvent d'autres facteurs de risque comme le surpoids, l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, etc.

Les patients diabétiques sont 2 à 4 fois plus à risque de survenue de pathologie cardiovasculaire athérosclérotique (5 à 10 fois concernant le risque d'AOMI), indépendamment des autres facteurs de risque comme l'HTA. Ce risque est sur-augmenté

chez la femme, le diabète diminuant la protection naturelle féminine face aux pathologies cardiovasculaires.

### Focus sur l'insuffisance cardiaque, intimement liée au DT2

L'altération progressive du système cardiovasculaire conduit souvent les patients diabétiques à l'apparition ou l'aggravation d'insuffisance cardiaque (IC). Il a été montré dans une méta-analyse de 47 études et prenant en compte plus de 12 millions de patients un surrisque de survenue d'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques, avec une différence notable entre les hommes et les femmes : une association entre DT2 et insuffisance cardiaque évaluée au moyen de *Risk ratios* : RR = 1,95 (1.70 ; 2.22) pour les femmes et 1,74 (1.55 ; 1.95) pour les hommes <sup>11</sup>.

L'hyperglycémie va donc augmenter par divers mécanismes physiopathologiques le risque de développer une insuffisance cardiaque. En outre, dans une étude publiée en 2018 dans le NEJM par Rawshani et al.<sup>17</sup>, on constate que même en l'absence ou avec un contrôle des facteurs de risque (dont un contrôle glycémique optimisé), les patients diabétiques restent à haut risque d'insuffisance cardiaque (*cf. figure 8*), avec un surrisque de 45% d'hospitalisations pour IC. Comme nous le constatons, le contrôle glycémique n'est aujourd'hui plus suffisant et la prise en charge des patients DT2 doit être plus complète en intégrant pleinement les risques cardiovasculaires et la protection d'organes.

**Les facteurs de risques suivants étaient soit absents soit compris dans les valeurs recommandées :**

- Taux d'HbA1c
- Pression artérielle
- LDL-c
- Albuminurie
- Tabagisme

*Risque d'évènement chez les patients DT2 chez lesquels aucun facteur de risque n'est hors de la plage cible (n=271 174) par rapport à ceux sans diabète (n=1 355 870)*

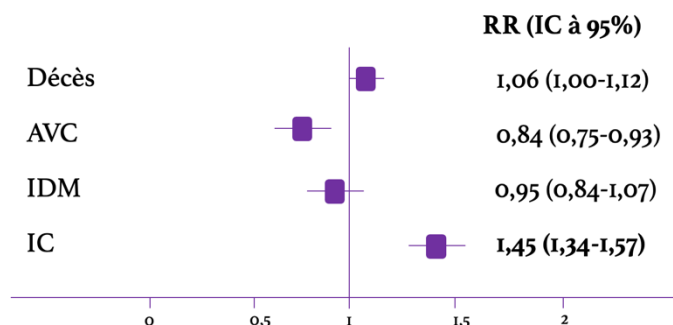
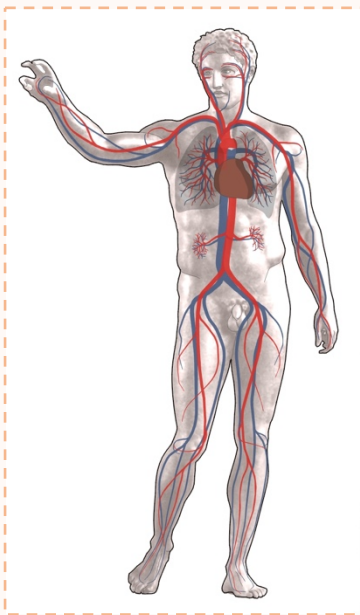


Figure 8 - En moyenne, les patients DT2 présente un surrisque de 45% d'être hospitalisés pour insuffisance cardiaque malgré l'absence ou le contrôle des facteurs de risques majeurs (source : Rawshani et al., NEJM 2018<sup>17</sup>)

De manière générale, on note qu'environ 25 à 30% des patients insuffisants cardiaques sont diabétiques, mais surtout que près de 30% des patients diabétiques sont insuffisants cardiaques. Un surrisque dû aux micro- et macroangiopathies, ainsi qu'aux neuropathies cardiaque et à l'insuffisance rénale, qui aggravent tous la condition cardiovasculaire. C'est pour cette raison qu'il devient impératif de prendre en compte cette complication dans le diagnostic, dépistage et prise en charge des patients diabétiques. Il faut d'abord détecter le plus précocement possible une dysfonction myocardique et adopter des prises en charge globale réduisant le risque d'apparition ou d'aggravation de cette pathologie, responsable chaque année d'environ 70,000 décès et 150,000 hospitalisations (selon la Société Française de Cardiologie).

#### Aparté n°2: Patients diabétiques de type II: quels surrisque de complications dégénératives ?



- **Rétinopathies** : 60% des patients DT2 à risque de complications oculaires
- **Néphropathies** : le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en France.
- **Neuropathies** : 5 fois plus d'atteintes podologiques chez les patients DT2
- **Macroangiopathies** : 2 à 5 fois plus de risque d'AVC, d'infarctus ou d'AOMI pour l'homme DT2, 3 à 6 fois plus chez la femme DT2
- **Insuffisance cardiaque** : sur-risque (entre 2 et 5 fois) d'apparition et d'aggravation chez le patient DT2

Figure 9 - Patients diabétiques de type II : quels surrisque de complications dégénératives ?



## 7) Rappels sur l'insuffisance cardiaque

Le cœur fonctionne comme une pompe. Le sang « utilisé », ayant libéré son oxygène et ses nutriments dans le corps et ayant récupéré le CO<sub>2</sub>, revient au cœur par la veine cave directement dans l'oreillette droite, puis dans le ventricule droit en passant par la valve tricuspide. De ce ventricule le sang sera envoyé vers les poumons afin d'être ré-oxygéné grâce aux échanges alvéolo-capillaires, puis retournera au cœur en arrivant dans l'oreillette gauche. De cette oreillette, il passera dans le dernier compartiment : le ventricule gauche (en passant par la valve mitrale). Finalement, c'est ce ventricule (le plus gros) qui aura la puissance d'envoyer le sang oxygéné vers le reste du corps. La contraction des deux oreillettes est simultanée, tout comme celle des deux ventricules (sinon on parle d'arythmie cardiaque).

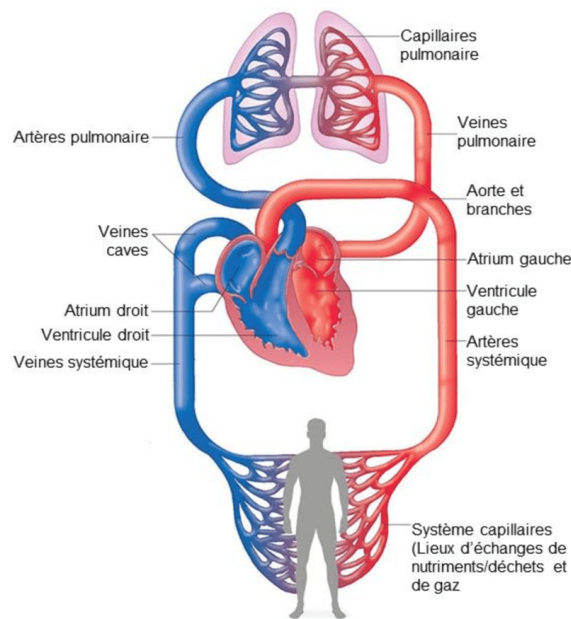


Figure 10 - Schéma simplifié du système cardiovasculaire humain (source : Université de Dijon, Keller<sup>18</sup>)

Ce système est mis à mal lors du diabète et le cœur peut se retrouver en insuffisance cardiaque (IC) : les microangiopathies abîment les micro-vaisseaux, les neuropathies cardiaques ont un impact sur le myocarde, et les néphropathies mettent le cœur en surcharge. De plus, un cœur ayant subi un infarctus aura plus de chance de se retrouver en insuffisance cardiaque dans les mois suivants. On estime d'ailleurs qu'environ 50 à 70% des insuffisances cardiaques chroniques sont dues à un infarctus<sup>19</sup>. Cela explique le risque 2 à 5 fois plus élevé de survenue d'une insuffisance cardiaque chez les patients DT2.

Cette affection est une maladie courante qui touche 15 millions d'européens. La qualité de vie et la survie des patients en IC est moins bonne que la population générale, et elle représente la 1<sup>ère</sup> cause d'hospitalisations non prévues. On estime que ces hospitalisations pour insuffisances cardiaques vont augmenter de 50% sur les 25 prochaines années. ("Guide de prise en charge multidisciplinaire et intégrée de l'insuffisance cardiaque," n.d.). Faisons un point sur cette atteinte du myocarde.

### Définition

L'insuffisance cardiaque est une condition dans laquelle le cœur n'est plus à même de pomper assez de sang oxygéné dans le corps, il perd de sa force et/ou de sa capacité normale de contraction (il n'arrive plus à envoyer la quantité de sang nécessaire aux besoins corporels, en oxygène et en nutriments). Le cœur est affaibli ou endommagé, perd de sa souplesse et ne remplit plus sa fonction première. Dans un premier temps, il essaye de s'adapter à la perte de sa force de contraction en accélérant ses battements (augmentation de la fréquence cardiaque), puis il augmente de volume (épaississement des parois ou dilatation). Ce surcroît de travail finit par aggraver l'insuffisance cardiaque.

Les symptômes principaux sont une fatigue extrême, un essoufflement et des membres gonflés dû à la rétention de liquide. Il existe différents types d'insuffisances cardiaques que nous verrons par la suite, leurs causes peuvent être différentes et multifactorielles. Très souvent les patients en IC ont aussi des comorbidités (diabète, surpoids/obésité, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, hypertension artérielle, etc.).

#### Aparté n°3 : les acronymes de la Fédération Française de Cardiologie

Refuse *EPOF* et Adopte *EPON* !

**Essoufflement**

**Exercice physique**

**Prise de Poids**

**Prendre son Poids**

**Œdèmes**

**Observance**

**Fatigue**

**Ne pas saler**

Figure II - Les acronymes de la fédération française de cardiologie (récemment repris dans la campagne de sensibilisation de la CNAM)

## Différentes atteintes possibles

On distinguera d'abord la zone du cœur causant l'insuffisance cardiaque. On parlera d'insuffisance cardiaque droite, gauche ou globale. L'IC droite correspond à une atteinte du ventricule droit, due par exemple à une pression élevée dans les artères pulmonaires, une crise cardiaque dans la partie droite du cœur ou un problème au niveau de la valve tricuspide, entre autres. Elle peut aussi souvent résulter d'une insuffisance cardiaque gauche.

L'insuffisance cardiaque gauche est une dysfonction myocardique dans la cavité gauche du cœur, qui envoie le sang vers les différents organes du cœur. C'est l'IC la plus fréquente. Concernant la partie gauche du cœur, on divise les IC en deux sous-catégories : les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection ventriculaire préservée et les insuffisances cardiaques à fraction d'éjection ventriculaire altérée ou réduite.

Finalement, on peut se retrouver avec des atteintes dans chacune des deux parties du cœur. On parle alors d'insuffisance cardiaque globale.

## Insuffisance cardiaque et fraction d'éjection

Afin de comprendre la notion de fraction d'éjection ventriculaire, rappelons ce que sont la systole et la diastole. La première correspond à la contraction des cavités cardiaques afin d'éjecter le volume sanguin qu'elles contiennent. La seconde correspond au remplissage de ces cavités. On définit ainsi deux volumes : le volume télésystolique VTS (volume à la fin de l'éjection, lorsque le cœur est « vide » et ne contient plus que le volume résiduel) et le volume télédiastolique VTD (cœur « plein »). Finalement, on peut calculer grâce à la formule suivante la fraction d'éjection (FE) :

$$FE = (VTD - VTS) / VTD.$$

Ce rapport doit être d'environ 55% pour une fraction d'éjection ventriculaire gauche normale<sup>21</sup>. Lorsque ce rapport diminue, cette fraction d'éjection est altérée. Plus précisément, on considère une FE réduite lorsque celle-ci est inférieure à 40%.

On va ainsi distinguer deux types d'insuffisances cardiaques gauches : celle à fraction d'éjection réduite (ICrEF) et celle à fraction d'éjection préservée (ICpEF). La première, qu'on

appelle aussi insuffisance cardiaque systolique, est due à un défaut de contractilité du cœur. Celui-ci n'a plus la force de contraction nécessaire pour éjecter le sang en quantité suffisante dans le corps, causant des défauts de perfusion des organes. Dans la majorité des cas, ce type d'insuffisance cardiaque est le résultat d'une ischémie (infarctus du myocarde), mais il est parfois dû à une faiblesse primitive du muscle cardiaque (idiopathique). On parle alors souvent de cardiomyopathie dilatée (*figure 12, partie 1*).

Lorsqu'on parle d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICpEF, soit une FEVG>50%), la physiopathologie est différente puisqu'ici le cœur n'arrive plus à se remplir normalement. Ce type d'insuffisance cardiaque, plus prévalent chez les personnes âgées atteintes de plusieurs comorbidités (surtout diabète et hypertension artérielle), se caractérise par un cœur épaissi, hypertrophié, bloquant la bonne relaxation des cavités. Cette anomalie structurelle et fonctionnelle empêche le remplissage maximal des cavités cardiaques (*figure 12, partie 2*)<sup>22</sup>. La force de contraction est suffisante pour éjecter le volume sanguin de ces dernières, mais le VTD est trop faible pour survenir aux besoins de l'organisme.

Les nouvelles recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) 2021 parle aujourd'hui d'une classe intermédiaire pour les patients ayant une FE entre 41 et 49% : les insuffisants cardiaque à fraction d'éjection moyennement réduite (« *midly reduced* »).

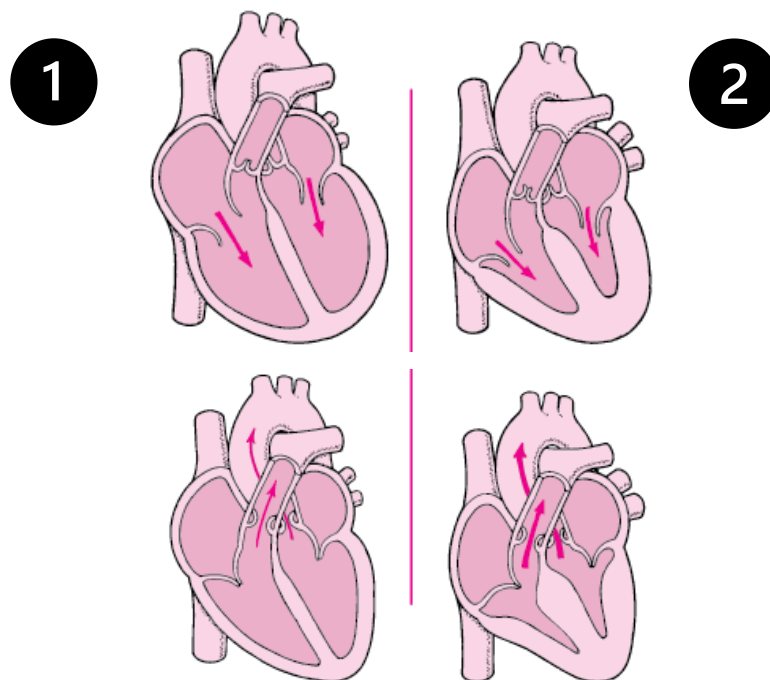


Figure 12 – Schémas d'une diastole puis d'une systole d'un cœur dilaté (1, ICrEF) et d'un cœur hypertrophié (2, ICpEF) – source MSDManuals<sup>23</sup>

## **L'insuffisance cardiaque aiguë**

La forme aiguë de l'insuffisance cardiaque est brutale et survient sous forme de décompensations, contrairement à l'évolution lente des formes chroniques. Soudainement, le cœur est dans l'incapacité d'assurer ses fonctions et le reste du corps ne reçoit plus assez de sang oxygéné. L'insuffisance cardiaque aiguë peut être l'aggravation soudaine d'une insuffisance cardiaque chronique, lorsque la perte progressive d'efficacité des ventricules devient trop importante pour que le cœur puisse la compenser<sup>24</sup>.

### **La congestion, une situation à adresser rapidement**

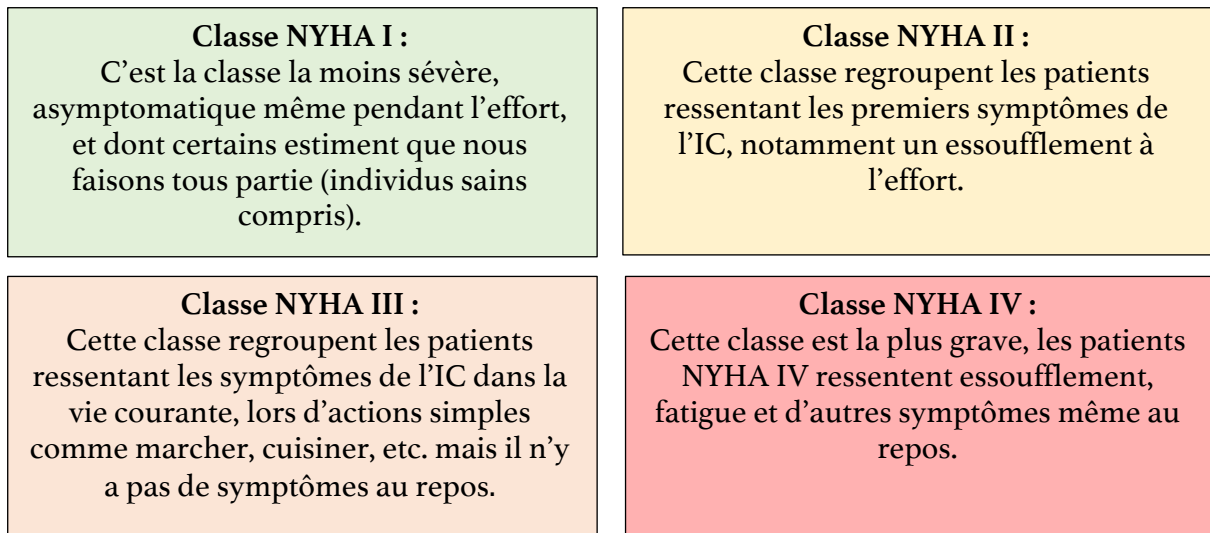
Lorsque le cœur n'est plus en mesure d'envoyer le volume de sang adéquat vers les poumons ou vers les organes, cela cause une stagnation du sang en amont : c'est la stase. Ce volume de sang stagnant peut devenir grave car le plasma (liquide dans lequel baignent les cellules sanguines) va traverser les parois des vaisseaux et se retrouver dans le liquide interstitiel des tissus environnants, provoquant des œdèmes, gonflements, etc. C'est ce qu'on appelle la congestion.

La congestion peut se retrouver dans les poumons (lorsque le ventricule gauche est touché) et deviendra une cause de toux et d'essoufflement, ou bien dans les membres inférieurs et les organes internes tels que le rein, le foie ou les intestins (lorsque le ventricule droit est touché), causant des œdèmes. En aval des cavités myocardiques atteintes, on parlera de symptômes différents, ceux de « Bas Débit ».

Ce sont des symptômes qu'il faut absolument savoir repérer pour les traiter rapidement, avant l'évolution vers l'insuffisance cardiaque aigue ou décompensation. La congestion se traite avec des diurétiques et le Bas Débit avec des médicaments inotropes.

### **La classification New York Heart Association**

L'insuffisance cardiaque se définit classiquement par la classification de la NYHA. Cette classification s'utilise encore beaucoup malgré son caractère subjectif car elle détient un bon pouvoir pronostic. Quatre classes de sévérités croissantes (mais réversibles) sont reconnues :



### Une évolution naturelle défavorable

Quand le myocarde n'a plus la capacité d'irriguer suffisamment tous les organes, une adaptation physiologique entraîne le sang vers les organes vitaux, notamment le cœur et le cerveau. Cette redistribution du sang provoque une hypoperfusion du rein, qui réagit en activant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ce dernier va entraîner d'une part une vasoconstriction avec élévation de la pression artérielle, et d'autre part une rétention d'eau et d'électrolytes, en augmentant la concentration de vasopressine (ou hormone antidiurétique ADH), celle-ci à son tour augmentant la volémie. La vasoconstriction augmente la postcharge du cœur, et l'hyper volémie en augmente la précharge. Ce conflit biologique mène ainsi vers une aggravation progressive de l'insuffisance cardiaque.

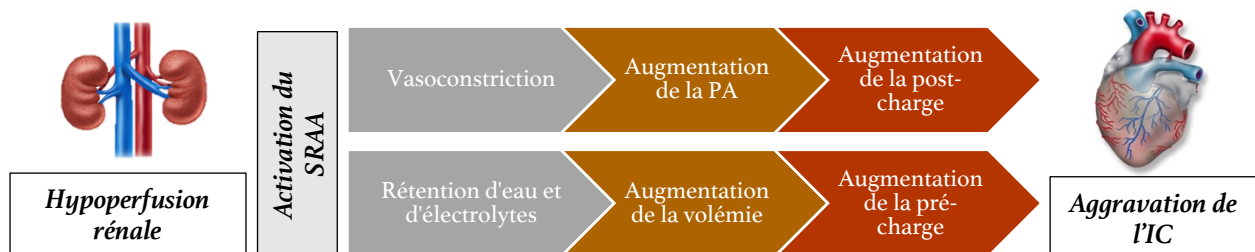


Figure 13 - Progression naturelle de l'insuffisance cardiaque non traitée

Au vu des précédents rappels et afin d'éviter le cercle vicieux qui existe entre le diabète de type 2, la dégradation de la fonction cardiaque et celle de la fonction rénale, que l'on peut observer sur la figure 14, il est nécessaire de prendre en charge les patients de manière globale en gardant pour objectif principal la protection de leurs organes.

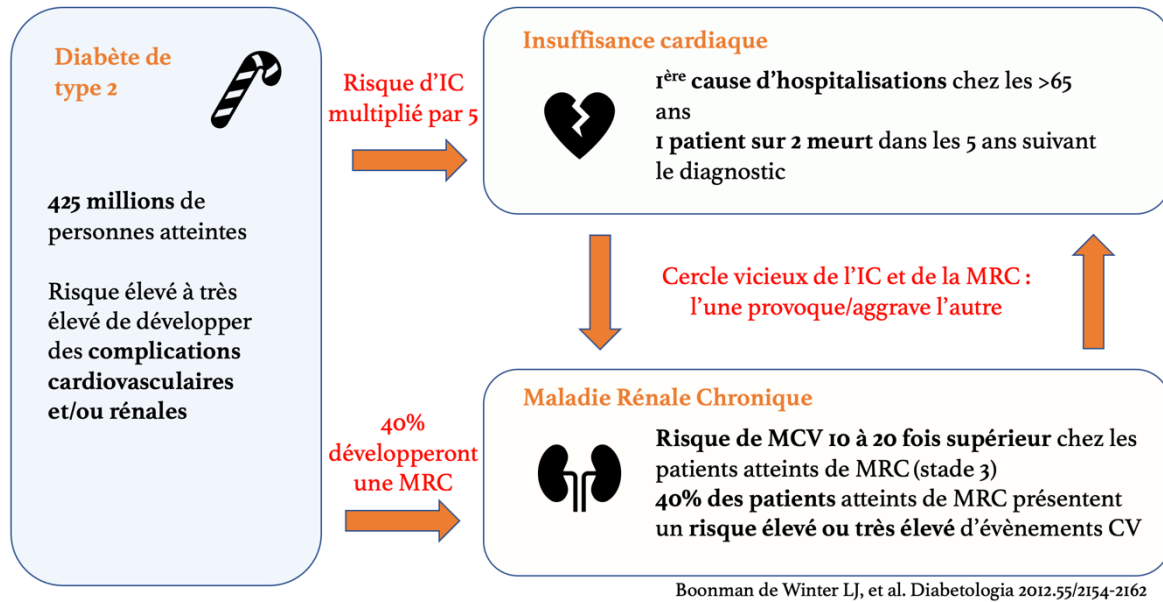


Figure 14 - Interconnexions entre le diabète, les reins et l'insuffisance cardiaque

On comprend ainsi le besoin actuel dans la stratégie thérapeutique du patient diabétique de type II d'introduire précocement un traitement protecteur cardiovasculaire (et rénal), que ce soit pour les complications microangiopathiques ou macroangiopathiques, menant toutes les deux vers la survenue ou l'aggravation de pathologies sous-jacentes comme l'insuffisance cardiaque et/ou la maladie rénale chronique.

### III. UN BESOIN MÉDICAL DE PROTECTION CARDIOVASCULAIRE

Depuis plusieurs années, le diabète est une pathologie que l'on traite avec une stratégie thérapeutique centrée sur la réduction de l'hémoglobine glyquée. Ce biomarqueur est intéressant car il permet l'obtention de la valeur moyenne de glycémie du patient sur les 3 derniers mois environ. Son utilisation s'est généralisée depuis quelques années pour le diagnostic et le contrôle glycémique du patient diabétique <sup>25</sup>. Dans le cadre de cette stratégie de réduction de l'hémoglobine glyquée dans le DT2, la metformine est reine puisque cette molécule, utilisée depuis des décennies, permet une diminution significative de l'HbA1c (entre 1 et 2%). Elle reste la première molécule prescrite dans la prise en charge du diabète, présente dans plus de 60% des prescriptions (dont 27% en monothérapie toutes ordonnances DT2 confondues et 37% en monothérapie chez le néo-diabétique de type II) (« Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » HAS 2010).

Mais l'hémoglobine glyquée doit être remise en perspective : son dosage est fiable et rapide, mais la variabilité interindividuelle de sa mesure est très forte et il n'est pas toujours aisé de conclure sur sa valeur pronostique. En outre, on remarque de plus en plus que son caractère prédictif ne serait fiable que sur les microangiopathies <sup>26</sup>. En 1998 l'étude UKPDS (*UK Prospective Study*), suivie des études ADVANCE, ACCORD et VADT en 2008, testaient des stratégies d'intensification du contrôle glycémique et ne montraient pas de bénéfices cardiovasculaires associés, si ce n'est peut-être une tendance positive pour l'infarctus du myocarde <sup>27</sup>. Ces stratégies d'intensification non-individualisées et sans prise en compte du profil du patient montraient leurs limites.

Aujourd'hui, la stratégie diagnostique et thérapeutique de prise en charge du patient diabétique doit être améliorée : d'un modèle centré sur l'HbA1c et la metformine, on doit se diriger vers une stratégie plus large prenant en compte la globalité du profil de risque des patients : métabolique, cardiovasculaire et rénal. L'objectif n'est pas d'écarter l'HbA1c de nos réflexions, mais d'aller plus loin en traitant plusieurs cibles (hyperglycémie, hypertension artérielle, dyslipidémies, etc.), en introduisant des traitements protecteurs d'organes (cardio- et néphroprotection) et en travaillant sur l'éducation thérapeutique et le *self-management*. Il faut mener une réflexion afin de mettre en place des prises en charge globales, prenant notamment en compte les risques individuels et les habitudes de vie de chaque patient.



L'arsenal thérapeutique du diabète a vu de nouvelles classes apparaître ces dernières années, dont les gliflozines, qui ont montré des bénéfices en termes de protection cardio-rénale. Sans mettre de côté la metformine qui reste une molécule importante, on peut aujourd'hui analyser le profil individuel de chaque patient, comprendre ses risques (antécédents de maladie cardiovasculaire, HTA, obésité, etc.) et lui proposer un traitement personnalisé qui puisse y répondre en globalité, sans se limiter à sa glycémie.

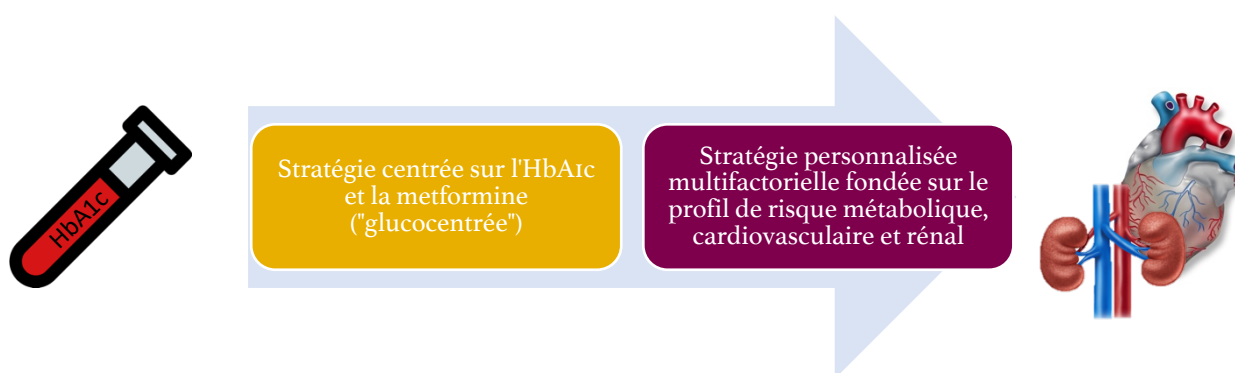


Figure 15 - Évolution de la stratégie de PEC du diabète de type II

## 1) La controverse autour de la rosiglitazone

En 2007, à la suite d'une méta-analyse menée sur 42 essais pour examiner l'effet de la rosiglitazone, Nissen et Wolski ont rapporté l'existence d'une association entre un risque accru d'infarctus du myocarde et de décès cardiovasculaires chez les sujets diabétiques sous rosiglitazone<sup>28</sup>. Cela a lancé une série de discussions sur la nécessité d'évaluer plus étroitement les thérapies antidiabétiques d'un point de vue cardiovasculaire.

La rosiglitazone est une molécule antidiabétique. C'est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires peroxisomal proliferator activated gamma (*PPARgamma*) et un agent de la classe des thiazolidinediones (glitazones). Elle induit une augmentation de la sensibilité des cellules à l'insuline, et ainsi une meilleure utilisation de cette dernière. Le mécanisme d'action des glitazones provoque une rétention hydrique, qui serait responsable d'un surrisque de cancer de la vessie et d'augmentation du risque de décompensation d'insuffisance cardiaque préexistante, d'infarctus du myocarde ou d'AVC.

La classe des glitazones, avec la rosiglitazone en tête de file, était prescrite en deuxième ligne de traitement du diabète de type II en association avec la metformine, ces deux molécules

ayant des mécanismes d'actions complémentaires. Cette classe a été retirée du marché en 2010 en France pour des raisons de pharmacovigilance détaillées ci-dessus.

En effet, les complications cardiovasculaires représentant l'enjeu majeur chez les patients diabétiques de type II, il était paradoxal que les médicaments visant à soigner le diabète augmentent le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires. En 2010, l'EMA met fin à la commercialisation de la rosiglitazone (la pioglitazone perdra son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2011 pour les mêmes raisons). La FDA de son côté gardera l'autorisation de commercialisation mais la restreindra aux patients pour qui cette classe de médicaments est la seule tolérée et efficace.

Ces inquiétudes liées aux profils cardiovasculaire des agents antidiabétiques ont conduit les agences réglementaires, tant en Europe qu'aux États-Unis, à émettre une directive (Food and Drug Administration (FDA) en 2008 ; Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2012) pour vérifier la sécurité cardiovasculaire des nouveaux médicaments antidiabétiques et conférer un niveau acceptable de sécurité cardiovasculaire chez les patients diabétiques. Ces études de sécurité visent à comparer une classe pharmacologique d'ADO versus un placebo (généralement en *add-on* du traitement de référence « gold standard »), mais sans différence ni comparaison de la glycémie entre les groupes. Les populations des deux bras de l'étude ont des moyennes de glycémies similaires afin d'être en mesure de ne comparer que l'impact cardiovasculaire. L'objectif est d'atteindre la non-infériorité de la classe pharmacologique d'intérêt par rapport au placebo en termes de survenue d'évènements cardiovasculaires. Généralement, on regarde le 3P-MACE (Major Adverse Cardiac Effect : AVC, infarctus, etc.) et la mortalité cardiovasculaire. On évalue ainsi la sécurité du médicament mais pas son efficacité.

La question de la sécurité cardiovasculaire s'inscrit en fait dans une problématique plus large concernant l'impact d'un contrôle glycémique intensif sur le risque cardiovasculaire *versus* celui de l'utilisation de nouvelles classes pharmacologiques protectrices d'organes. Dans ce contexte, la prochaine partie décrira le profil de sécurité cardiovasculaire de chacune des classes médicamenteuses du DT2. Les données de sécurité/toxicité qui y seront présentées proviennent des grandes études cliniques de phase III, de méta-analyses ou encore de sous-analyses des phases cliniques, et pour certaines familles de médicaments, de données de vie réelle.

## 2) Arsenal thérapeutique actuel du DT2 : quel impact cardiovasculaire ?

### Les biguanides (classe des antidiabétiques oraux)

Les biguanides, dont le chef de file est la metformine, ont une action anti-hyperglycémiant sans donner d'hypoglycémie. Ils réduisent la glycémie en dehors et après les repas en :

- réduisant la production du glucose par le foie,
- réduisant l'insulino-résistance (amélioration de la sensibilité à l'insuline),
- retardant l'absorption intestinale du glucose ;

La sécurité cardiovasculaire des biguanides représente un débat. Les données dont nous disposons reposent sur l'étude UKPDS (1998) qui visait à évaluer l'effet d'un contrôle glycémique intensif (avec insuline et/ou sulfamides hypoglycémiant) versus contrôle standard à long terme sur le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires chez des patients avec diagnostic récent de DT2. Le critère principal était composite avec les évènements liés au diabète, la mortalité liée au diabète et la mortalité toutes causes. Les résultats pour le sous-groupe metformine montraient une réduction de 39% des infarctus et de la mortalité toutes causes. Pour autant, ces résultats sont aujourd'hui largement remis en question du fait du faible niveau de preuve des conclusions de l'étude.

En effet le sous-groupe metformine était très restreint, les patients majoritairement obèses, et les données comparaient la metformine aux sulfamides hypoglycémiant ou à l'insuline, et non à un placebo. Il est donc difficile de conclure si la metformine apporte un bénéfice cardiovasculaire, ou si les sulfamides hypoglycémiant/l'insuline majorent ce risque. De plus, une méta-analyse récemment publiée n'a pas mis en évidence de réduction significative des évènements cardiovasculaires <sup>29</sup>.

### Les Sulfamides Hypoglycémiant (classe des antidiabétiques/hypoglycémiant oraux)

Les sulfamides hypoglycémiant, parmi lesquels glipizide, glibenclamide, gliclazide, ou glimépiride, représentent la catégorie la plus à risque. Ces agents stimulent la sécrétion d'insuline indépendamment de la glycémie, en inhibant les canaux potassiques ATP-sensibles ( $K_{ATP}$ ) de la cellule bêta-pancréatique. Leur efficacité dépend de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline. Ils améliorent la glycémie avant et après les

repas mais peuvent occasionner des hypoglycémies, ce qui constitue un risque indirect de toxicité et de dysfonctionnement cardiovasculaire.

Étonnamment, il existe un véritable manque d'études concernant la sécurité cardiovasculaire de cette classe pharmacologique. Seules certaines études et méta-analyses reprenant les résultats des grands essais UKPDS, ADVANCE, VADT, ou ACCORD permettent d'apporter des éléments de réponse, et ces derniers ne sont pas rassurants, comme nous le voyons sur la figure 16 qui reprend un tableau de la méta-analyse de Thomas Frost étudiant l'association entre des traitements à base de sulfamides et la mortalité toutes causes. On voit que sur les différentes études de 2001 à 2011, les *Odds Ratios* étaient globalement significativement supérieurs à 1 (cf. figure 16). L'*Odd Ratio* final calculé dans cette méta-analyse ( $OR = 1,92$  avec  $p\text{-value} = 0,0001$ )<sup>30</sup> représente ainsi un surrisque de mortalité toutes causes pour le groupe traité par sulfamides hypoglycémifiants.

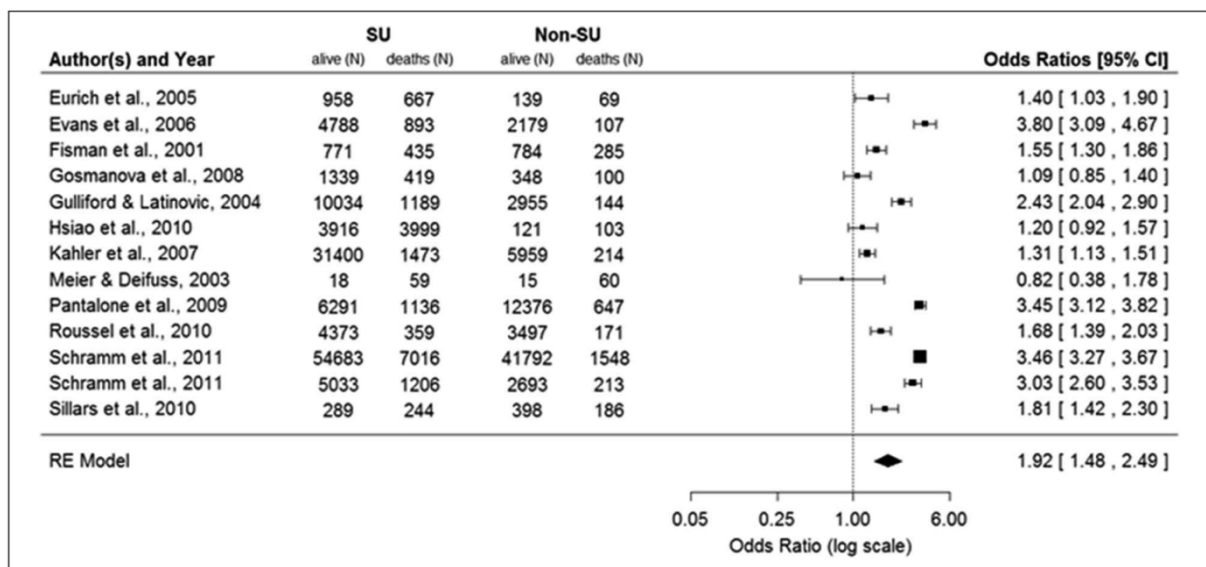


Figure 16 – Résultats de la méta-analyse de Thomas Frost<sup>30</sup> : Odds Ratios (non ajustés) de mortalité toutes causes entre les groupes traités par sulfamides (SU) et les groupes placebo (Non-SU)

### Les Glinides (classe des antidiabétiques/hypoglycémifiants oraux)

Représentée par le répaglinide (chef de file), cette classe pharmacologique est souvent rangée dans la même case que les sulfamides hypoglycémifiants étant donné leur similarité de mécanisme d'action (action directe sur le pancréas et stimulation d'insulinosécrétion).

Il n'existe pas aujourd'hui d'études randomisées de bon niveau de preuve concernant le profil de sécurité ou de risque cardiovasculaire (CVOT) des Glinides. On dispose néanmoins d'une étude, NAVIGATOR, concernant le natéglinide (non commercialisé en France), dont l'objectif était d'analyser l'apparition du diabète et la survenue de complications cardiovasculaires en traitant précocement des intolérants au glucose à risque cardiovasculaire avec le natéglinide et/ou un inhibiteur du système rénine angiotensine, le valsartan, tous deux ajoutés en sus du traitement traditionnel de ces patients : aucune différence significative n'a été retrouvée dans la survenue d'évènements cardiovasculaires pour le groupe traité par rapport au groupe placebo. Alors que conclure ? Grâce au recul d'utilisation, on peut supputer la sécurité cardiovasculaire des Glinides, mais sûrement pas leur bénéfice <sup>31</sup>.

### **Les inhibiteurs de la DDP4 (gliptines) (classe des antidiabétiques oraux)**

Les DDP4 sont des enzymes naturelles dont la mission consiste à dégrader les incrétines (notamment le GLP-1). Lorsque ces enzymes sont actives, les incrétines dégradées ne stimulent plus la sécrétion d'insuline. L'objectif des gliptines est ainsi d'inhiber ces enzymes et donc de rallonger la durée de vie des incrétines pour *in fine* augmenter la stimulation d'insulinosécrétion. Cette classe pharmacologique, dont le chef de file est la sitagliptine, a l'avantage de posséder un profil de tolérance extrêmement rassurant, notamment sans risque d'hypoglycémie, et dont la majorité des effets indésirables sont des réactions d'hypersensibilité.

En termes de CVOT (*CardioVascular Outcome Trials*), les études témoignent d'une véritable sécurité cardiovasculaire puisque le critère principal (3P-MACE : décès d'origine cardiovasculaire, AVC non fatals ou IDM non fatals) a été retrouvé sans différence significative entre le groupe traité par iDDP4 et le groupe placebo chez les patients DT2 (le critère composite primaire de non-infériorité étant atteint, cf. *figure 17*). Une attention particulière peut être portée au fait que les résultats sont sensiblement différents en fonction des molécules de cette classe, avec notamment une étude (SAVOR-TIMI53) ayant retrouvé une hausse du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous saxagliptine, surtout dans le sous-groupe à haut risque de cette maladie <sup>31</sup>. D'autres essais randomisés (TECOS et EXAMINE) n'ont cependant pas retrouvé cette majoration du risque. On retiendra pour les gliptines que les données des études et de vie réelle sont rassurantes.

À savoir que les iDPP4 ont récemment fait l'objet d'une réévaluation de leur SMR/ASMR de la Haute Autorité de Santé (HAS). Le SMR de ces spécialités est passé de « important » à « modéré » dans toutes les indications (sauf pour la saxagliptine et la vildagliptine pour lequel il est « faible »). Toutes les gliptines ont un ASMR V.

Inhibiteur de la DPP-4	Références	Essais patients (n)	Critère CV composite primaire*	Infarctus du myocarde	AVC ischémique	Mortalité CV	Mortalité totale
Saxagliptine	Scirica et coll. 2013 <sup>12</sup>	SAVOR-TIMI 53 n = 16 492	1,00 (0,89-1,12)	0,95 (0,80-1,12)	1,11 (0,88-1,39)	1,03 (0,87-1,22)	1,11 (0,96-1,27)
Alogliptine	White et coll. 2013 <sup>13</sup>	EXAMINE n = 5380	0,96 (≤ 1,16) **	1,08 (0,88-1,33)	0,95 (≤ 1,14) **	0,85 (0,66-1,10)	0,88 (0,71-1,09)
Sitagliptine	Green et coll. 2015 <sup>19</sup>	TECOS n = 14 671	0,98 (0,88-1,09)	0,95 (0,81-1,11)	0,97 (0,79-1,19)	1,03 (0,89-1,19)	1,01 (0,90-1,14)

Ils sont exprimés par le risque relatif (avec intervalles de confiance à 95%) concernant les différents critères de jugement cardiovasculaire (CV) dans les trois études SAVOR-TIMI 53, EXAMINE et TECOS.

\*\* Limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (non statistiquement significatif).  
AVC: accident vasculaire cérébral.

Figure 17 - Comparaison des principaux résultats des 3 grands essais cardiovasculaires des iDPP4 (source : Revue Médicale Suisse, 2015)<sup>32</sup>

## L'insuline (classe des antidiabétiques injectables)

L'insuline est le plus connu des traitements antidiabétiques, représentant la base du traitement du DT1 et l'une des armes thérapeutiques du DT2. Son effet hypoglycémiant, dose-dépendant, est le plus fort de l'arsenal thérapeutique (avec la classe des aGLP-1), en agissant directement sur les récepteurs à l'insuline et donc sur l'insulinosécrétion. En revanche, c'est aussi une classe thérapeutique à haut risque d'hypoglycémie et de prise de poids (indirectement facteur de risque cardiovasculaire). De plus, elle nécessite une autosurveillance importante et demande une certaine autonomie, notamment due à la complexité inhérente aux piqûres et au schéma de ces dernières, impliquant une éducation thérapeutique très importante.

Dans la grande majorité des registres et des études de cohortes, l'insuline est associée à une majoration du risque cardiovasculaire et de mortalité toutes causes chez le patient diabétique de type II. Cela étant dit, il est important de souligner que les patients sous insuline sont beaucoup plus à risque d'événements cardiovasculaires que les patients sous ADO : c'est une patientèle de patients plus âgés, en insulino-requérance, dont la glycémie est moins bien contrôlée, avec une importante glucotoxicité et ayant eu ou étant plus à risque

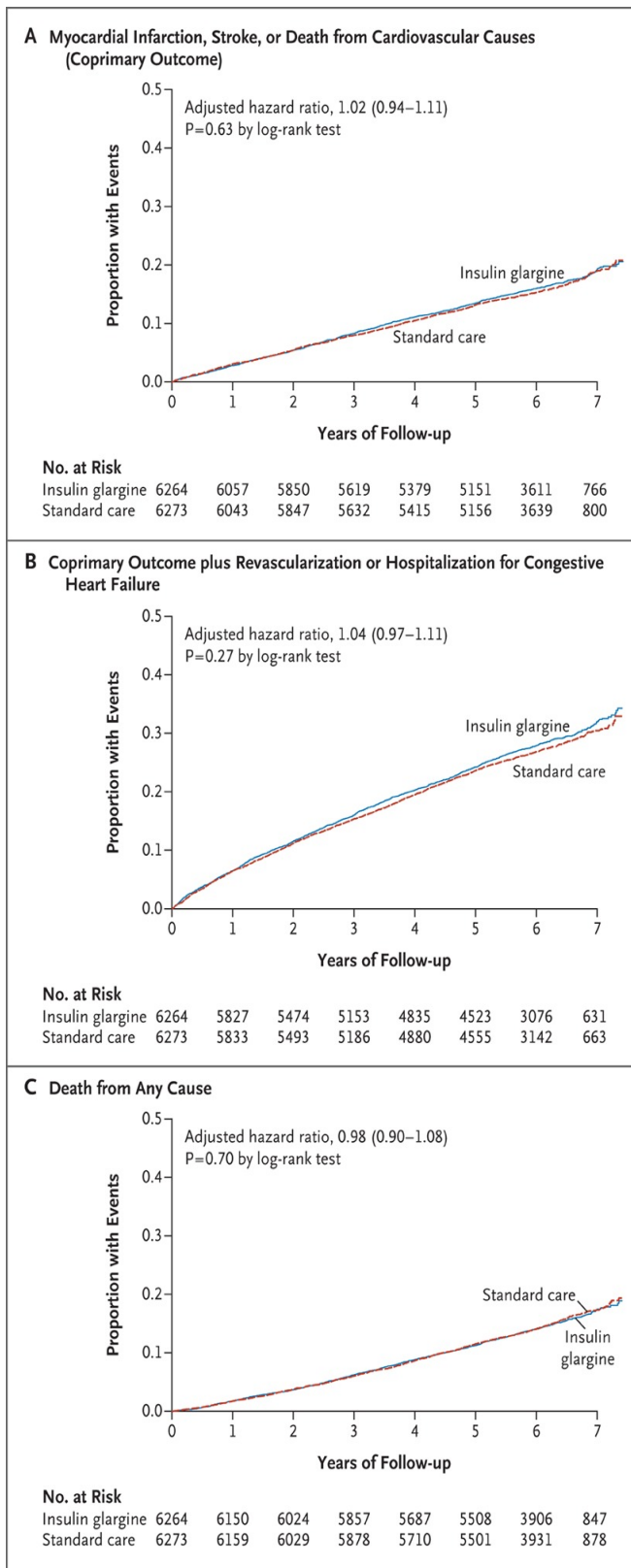


Figure 18 - Résultats CV de l'étude ORIGIN<sup>33</sup> : aucune différence entre l'insuline glargine et le traitement standard en ce qui concerne les co-critères d'évaluation principaux

de comorbidités à cause de la durée plus longue de leur diabète. L'étude ORIGIN<sup>33</sup> a permis en 2012 d'apporter une certaine forme de réponse sur la sécurité/toxicité cardiovasculaire des insulines : cette étude a évalué sur des milliers de patients en prévention secondaire le risque cardiovasculaire, en étudiant la différence de survenue d'évènements entre un groupe traité sous insuline et un groupe traité par ADO classiques (metformine ou metformine + sulfamides). ORIGIN n'a montré aucune différence entre l'insuline glargine et le traitement standard en ce qui concerne les co-critères d'évaluation principaux qui combinaient d'une part les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals (hazard ratio [HR] : 1,02 ; p=0,63, NS) et d'autre part les décès d'origine cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals, les procédures de revascularisation ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR : 1,04 ; p=0,27, NS). Aujourd'hui on peut dire que les insulines ont un profil de sécurité vérifié, sans pour autant apporter de bénéfice sur le plan cardiovasculaire<sup>31</sup>.

## Les incrétino-mimétiques (aGLP-1) (classe des antidiabétiques injectables)

Cette classe pharmacologique, dont le chef de file est le liraglutide, mime l'action de l'hormone naturelle du corps humain : le GLP1. Cette dernière est sécrétée au niveau gastro-intestinal lors d'un repas, et va augmenter la sécrétion de l'insuline par le pancréas, ralentir la vidange gastrique et diminuer l'absorption intestinale du glucose. Finalement, on note aussi une action d'inhibition de la sécrétion du glucagon et de la glycogénèse hépatique. On a donc une baisse de la glycémie postprandiale avec une action agissant sur le mécanisme du glucose et celui de l'insuline. Ces hormones incrétines naturelles sont normalement détruites par la dipeptidyl peptidase-4 au bout d'en moyenne 2 à 3 minutes (ce qui n'est pas le cas des analogues GLP1 qui ont une durée de vie bien plus longue).

Les analogues du GLP-1 sont la première classe à avoir montré un véritable bénéfice cardiovasculaire chez les patients DT2. Ils ont représenté le début de la révolution thérapeutique dans la prise en charge du patient diabétique, laissant enfin penser que certains traitements antidiabétiques pourraient, au-delà du contrôle glycémique, empêcher ou retarder la survenue de complications vasculaires chroniques. Cependant il est important de préciser que ce bénéfice cardiovasculaire, basé sur le critère 3P-MACE, n'a été retrouvé que dans les études concernant le dulaglutide (étude REWIND<sup>34</sup>) et le liraglutide (étude LEADER<sup>35</sup>, cf. figure 19), qui sont par conséquent les deux molécules recommandées en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne chez le diabétique non contrôlé par mono- ou bithérapie, selon le dernier avis de la Commission de Transparence de la HAS (21 juillet 2021).

L'absence de données sur un bénéfice rénal est regrettable, et malgré des méta-analyses suggérant un bénéfice cardiovasculaire de classe, sans preuve formelle, on ne retrouve aucune protection concernant les hospitalisations ou urgences pour insuffisance cardiaque. Il n'en reste pas moins que cette classe thérapeutique est aujourd'hui l'une des seules ayant apporté des preuves cliniques et statistiques de sa protection concernant les événements majeurs cardiovasculaires dans la prise en charge du patient DT2.



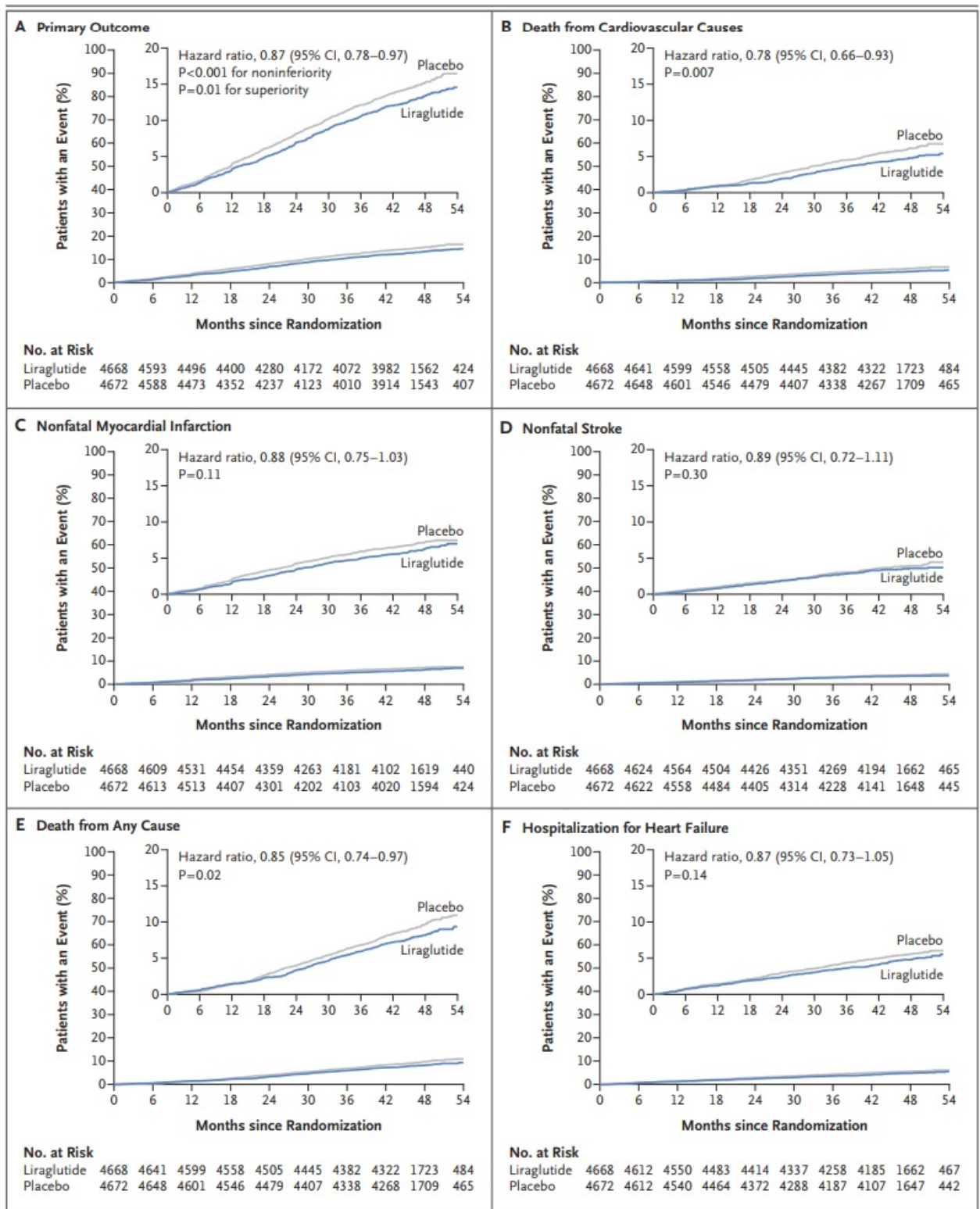


Figure 19 - Résultats CV de l'étude LEADER<sup>35</sup> (liraglutide) : des résultats positifs concernant la protection cardiovasculaire des patients

## Les inhibiteurs SGLT2 (gliflozines) (classe des antidiabétiques oraux)

Plus récemment, c'est une nouvelle classe pharmacologique qui a fait beaucoup de bruit : les inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose 2, dont les chefs de file sont l'empagliflozine et la dapagliflozine. Ces molécules agissent en stoppant la réabsorption du glucose et du sodium dans le tubule rénal proximal (provoquant une diurèse osmotique et une natriurèse transitoire), abaissant ainsi la glycémie. Mais ce n'est pas tout puisque le mécanisme d'action de ces dernières, sur lequel nous reviendrons en détail, permet aussi une baisse de la pression artérielle, une perte de poids, et surtout une protection cardiaque et rénale.

En effet, les gliflozines ont fait l'objet depuis 2015 de plusieurs grandes études cliniques de phase III dans le cadre de très larges programmes d'études CVOT (et autres). On a aujourd'hui une importante quantité de données concernant cette famille de molécules, et les conclusions en ce qui concerne leur protection cardiovasculaire sont très intéressantes : les iSGLT2 permettent d'abord une cardioprotection avec une baisse significative de survenue du critère 3P-MACE (*cf. figure 20*, avec un HR de 0,86 significatif pour le sous-groupe en prévention secondaire CV), et une baisse significative sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (*cf. figure 21*, avec des HR significatifs de 0,71 pour le sous-groupe en prévention secondaire d'IC et de 0,79 pour le sous-groupe en prévention primaire d'IC). On retrouve aussi dans certaines études une réduction significative impressionnante de la mortalité cardiovasculaire vs placebo, notamment dans EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup> pour l'empagliflozine. En outre, les gliflozines apportent aussi une néphroprotection en réduisant de manière significative la progression de la maladie rénale, et ce à tous les stades de la maladie.

Nous verrons par la suite en détail ces effets protecteurs sur le système cardio-rénal, mais une chose est sûre : cette classe médicamenteuse a prouvé sa sécurité cardiovasculaire, et a montré des preuves de son efficacité en termes de réduction d'évènements cardiovasculaires et rénaux, avec notamment pour la première fois une réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

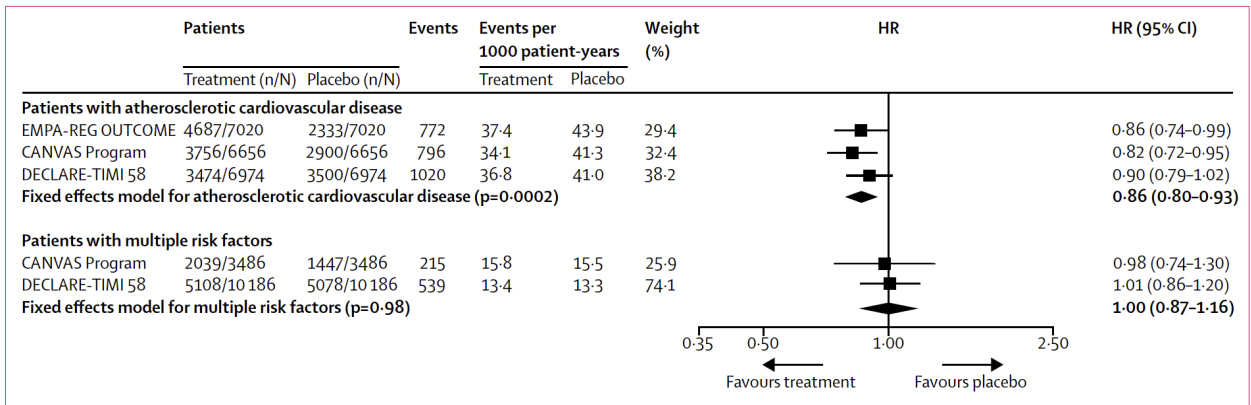


Figure 20 – Principaux résultats de la méta-analyse de Zelnicker et al., sur le critère primaire composite 3P-MACE pour chacune des molécules de la classe des gliflozines, en fonction du profil de risque cardiovasculaire (prévention primaire ou secondaire)<sup>37</sup>

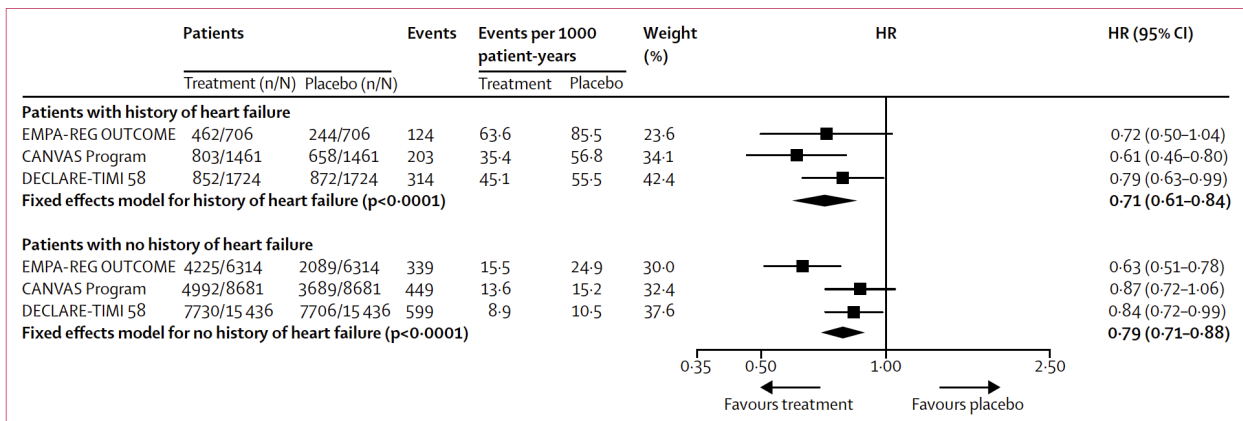


Figure 21 - Principaux résultats de la méta-analyse de Zelnicker et al., sur le critère composite IC pour chacune des molécules de la classe des gliflozines, en fonction du profil de risque d'IC (prévention primaire ou secondaire) <sup>37</sup>

	HbA1c	Impact cardiovasculaire	Impact rénal	Hypoglycémie	Prise	Sécurité	Bénéfices	Impact sur la pression artérielle	Impact sur le poids corporel
<b>Metformine</b>	★★★★☆	↔	↔	✓	Digestifs	✓	-	-	✓
<b>Sulfamides H.</b>	★★★★☆	↗	↔	⚠	H <sub>2</sub> O Digestifs	⊗	-	-	✓
<b>Glinides</b>	★★★★☆	↗	↔	⚠	H <sub>2</sub> O Digestifs	⊗	-	-	✓
<b>Gliptines</b>	★★★★☆	↔	↔	✓	-	✓	-	-	✓
<b>Agonistes GLP1</b>	★★★★☆	↘	↘	✓	Digestifs, Pancréatites	✓	✓	✓	✓
<b>Insuline</b>	★★★★☆	↗	↗	⚠	H <sub>2</sub> O	✓	-	-	✓
<b>iSGLT2</b>	★★★★☆	↘	↘	✓	Infections urogénitales, acidocétoses	✓	✓	✓	✓



Figure 22 - Outil d'aide à la décision thérapeutique dans la PEC du DT2

### 3) Deux classes en réponse au surrisque cardiovasculaire : les aGLP-1 et les iSGLT2

#### Les analogues du GLP1

Dans les années 1900, les médecins et biologistes commencent à proposer des hypothèses selon lesquelles l'intestin jouerait un rôle sur l'insulinosécrétion et la régulation du glucose dans le sang. Les facteurs intestinaux en question prennent le nom d'incrétines, et l'effet incrétino-mimétique désigne la sécrétion d'insuline produite lors de l'ingestion d'aliments contenant du glucose. On isolera par la suite la première incrétine dans les années 1970, puis la deuxième dans les années 80'. C'est le début des médicaments incrétino-mimétiques, analogues du GLP1<sup>38</sup>.

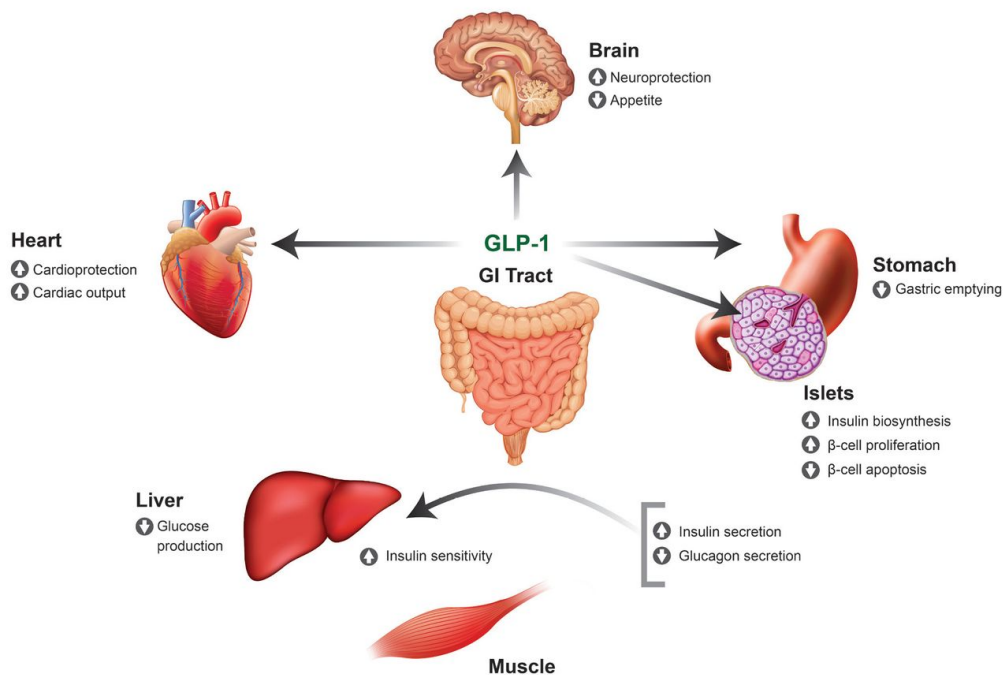


Figure 23 – Les différentes voies d'actions des analogues du GLP1 (source : A. Scheen<sup>39</sup>)

Comme nous avons pu le voir précédemment, le mécanisme d'action des analogues GLP1 permet une réduction importante de la glycémie (d'environ 1,3% à 1,5%). Au-delà de l'impact glycémique, ces molécules permettent aussi une réduction modérée de la pression artérielle et une perte de poids corporel, ce qui représente déjà une première réduction du risque cardiovasculaire. Comme nous l'avons vu précédemment, cette famille montre en effet un

intérêt certain dans la prévention du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires comme l'AVC ou l'infarctus. Pour autant, les analogues GLP1 ne présentent aucun bénéfice rénal (sauf peut-être sur l'albuminurie, à partir de données exploratoires) ni ne confèrent de protection concernant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Il faut savoir qu'en dessous de 0,55 g/L, les récepteurs aux incrétines, même stimulés, ne provoqueront pas de sécrétion insulinaire, ce qui confère aux aGLP1 une sécurité vis-à-vis du risque d'hypoglycémie<sup>40</sup>. Le profil de tolérance de cette classe est rassurant et on retrouvera surtout des nausées, vomissements et des diarrhées (pouvant cependant provoquer l'arrêt du traitement). De plus, un certain risque survenue de pancréatites et/ou de métaplasie des cellules ductales a été relevé et mérite d'être pris en considération<sup>41,42</sup>. Il faut donc éviter de prescrire un analogue de GLP-1 en cas d'antécédent de pancréatite ou lorsqu'il existe une situation favorisant les pancréatites. Il est à noter le signalement et la surveillance au long cours d'un risque thyroïdien, notamment avec le liraglutide, demandée par la FDA.

**Aparté n°4 : aGLP1, quelle demi-vie ?** Les médicaments incrétino-mimétiques sont en fait résistants à l'action de la DPP-4, leur conférant des durées d'action très importantes, de 90 minutes pour l'exénatide et allant jusqu'à environ 12 heures pour le liraglutide !

*Figure 24 - aGLP1, quelle demi-vie ?*

## Les inhibiteurs des cotransporteurs SGLT2

Il y a plus de 150 ans, deux chimistes belges, L.-G. De Koninck et J.-S. Stas, isolent la phloridzine, issue des pommiers et ancêtre des inhibiteurs SGLT2. Ils découvrent d'abord des effets antipyrétiques et anti-infectieux. En 1886, Joseph Von Mering met en avant les effets glycosuriques de la phloridzine. Pour autant, le mécanisme d'action de ces molécules n'est pas expliqué, et il faudra attendre plusieurs décennies pour le comprendre. En 1990, on peut décrire les co-transporteurs SGLT1 et SGLT2, et on comprend que la phloridzine possède un mode d'action non sélectif. Malgré l'impact sur la glycémie et donc le potentiel thérapeutique pour les patients diabétiques, l'inhibition du SGLT1 (présent dans l'intestin) n'est pas souhaitable, et personne n'arrive à isoler un inhibiteur spécifique du cotransporteur SGLT2, jusqu'au début de XXI<sup>ème</sup> siècle.

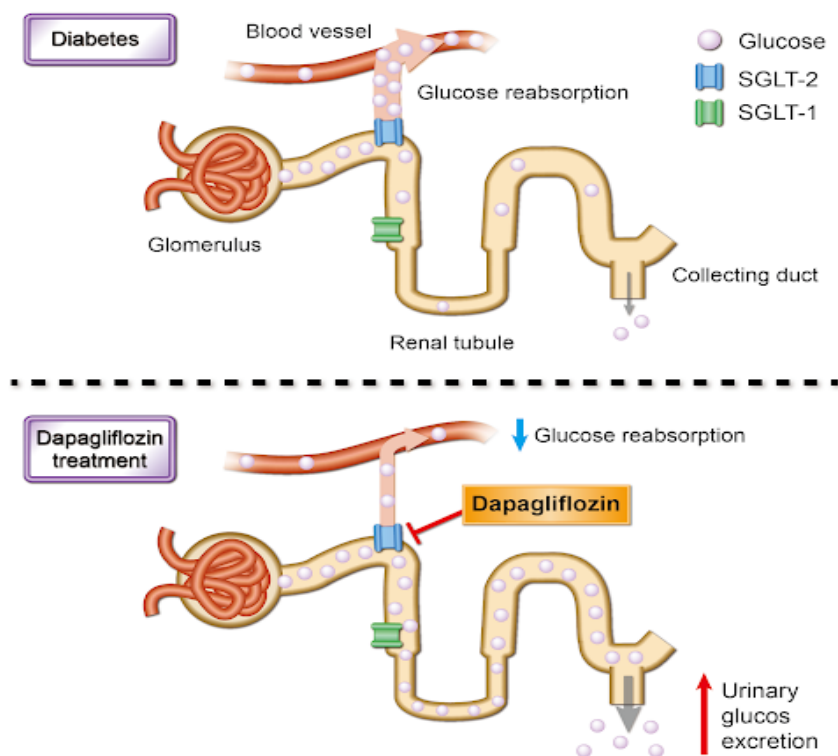


Figure 25 - Mécanisme d'action principal des gliflozines : excrétion urinaire de glucose et de sodium <sup>43</sup>

Le rein joue un rôle important dans la régulation glycémique, en filtrant le glucose dans le glomérule, puis en le réabsorbant directement à partir du tubule rénal proximal. On estime qu'une personne saine (situation euglycémique) filtre environ 200 grammes par jour de glucose, et en réabsorbe environ 90% grâce aux cotransporteurs SGLT2, soit 180 grammes par jour. Chez le patient diabétique avec hyperglycémie, il existe une surexpression des SGLT2 (conséquence de l'importante quantité de glucose filtrée). Ces derniers réabsorberont jusqu'à 250 grammes par jour de glucose<sup>44</sup>. Cela va à l'encontre de l'évolution favorable de la glycémie. Le mécanisme d'action des inhibiteurs de SGLT2 réside dans le blocage de la réabsorption du glucose et du sodium, provoquant une glycosurie (abaissant la glycémie des patients), une natriurèse (transitoire) et une diurèse osmotique importante.

Plusieurs avantages à cette classe médicamenteuse : d'abord des effets métaboliques (diminution de la glycémie, avec réduction de l'hémoglobine glyquée d'environ 0,8% et perte de poids d'environ 2,5 kg), qui diminuent d'ores et déjà le risque de microangiopathies. On note aussi des effets hémodynamiques (diminution modeste de la pression artérielle et de la rigidité artérielle), ainsi qu'un rétrocontrôle tubuloglomérulaire (médiée par l'augmentation

de la concentration de sodium dans le tubule rénal) assurant une protection cardio-rénale. Finalement, d'autres effets rentrent en jeu (réduction de l'inflammation, de l'acide urique, du système sympathique, etc.). Dans la partie suivante (*partie 4*), nous verrons en détail ces différents mécanismes d'actions protecteurs d'organes.

Il faudra cependant noter quelques effets indésirables, malgré un profil de tolérance particulièrement bon. On ne retrouvera pas de surrisque d'hypoglycémie car le mécanisme d'action est totalement indépendant de l'insulinosécrétion. Le blocage des co-transporteurs SGLT2 est partiel et permettra seulement, pour le patient diabétique, de revenir à une absorption normale de glucose dans le tubule proximal. Chez le patient non diabétique, des mécanismes compensatoires de production endogène de glucose se mettent en place si besoin. Le mécanisme d'action glycosurique augmentera le risque de mycoses génitales, de vulvovaginites et de balanites, ainsi que d'infections urinaires associées. Un surrisque d'acidocétose euglycémique est également à prendre en compte. Ce profil de tolérance demande donc de la part des professionnels de santé une éducation thérapeutique complète sur l'autosurveillance des patients et la reconnaissance des symptômes de mycoses/infections uro-génitales, et d'acidocétoses, ainsi que leur prise en charge. Le profil de tolérance des iSGLT2 sera vu en détail par la suite.

### **Décision thérapeutique finale en fonction du phénotype de patient**

En fin de compte, et après avoir fait un tour d'horizon des différentes molécules de l'arsenal thérapeutique du diabète de type II, comment les médecins font-ils leur choix ? Mieux encore, quel choix de traitement doivent-ils faire ?

Si nous repartons du patient type, le médecin se retrouve face à une personne diabétique de type II, sous metformine mais dont le contrôle glycémique n'est pas optimal. L'objectif va donc d'abord être le contrôle du taux de sucre dans le sang. Cependant, le médecin va aussi évaluer le risque cardio-rénal individuel du patient, en fonction de ses facteurs de risque, de ses antécédents, de son mode et de ses habitudes de vie. C'est au terme de cette analyse personnalisée que le médecin aura toutes les cartes en main pour prescrire la bonne molécule, dans le cadre d'une médecine qui se doit d'être de plus en plus individualisée. En fait, le choix thérapeutique se fera en fonction du profil de risque du patient (phénotype), du profil de tolérance du médicament, de la disponibilité des résultats probants d'études de







## 4) Hypothèses mécanistiques des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque

Comme nous le verrons dans la partie suivante qui reprendra les grandes études cliniques de phase III, il existe 4 molécules dans la classe des gliflozines : l'empagliflozine, la dapagliflozine, la canagliflozine et l'ertugliflozine. Nous n'étudierons dans cette thèse que les 3 premières, largement plus répandues globalement et surtout en France, et qui ont fait l'objet de multiples grands essais nous permettant aujourd'hui d'avoir une multitude de données à exploiter. Les 3 molécules (empa-, dapa-, canagliflozine) ont toutes les 3 fait l'objet d'études qu'on nomme *CardioVascular Outcomes Trials* (CVOT) et malgré des différences sur certains résultats que nous analyserons, un point commun a été retrouvé : la réduction significative de l'apparition ou de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque (notamment en termes de visites urgentes pour décompensation, d'hospitalisations ou de décès). Plusieurs mécanismes physiologiques sont impliqués dans la prévention de l'insuffisance cardiaque.

### Effet diurétique

Les gliflozines augmentent de manière conséquente l'excrétion du glucose et du sodium dans les urines, ce qui provoque une diurèse osmotique et une natriurèse importantes. L'effet diurétique est indispensable dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, permettant de décongestionner et de réduire la pré charge du cœur. Les gliflozines augmentent donc cet effet diurétique (thiazide-like) en premier lieu.

### Rétrocontrôle tubuloglomérulaire

Dans le diabète, l'augmentation de la charge filtrée en glucose induit une augmentation de la réabsorption tubulaire proximale de glucose couplée à celle de sodium via une surexpression pathologique des SGLT2. La baisse de l'apport distal en sodium désactive le rétrocontrôle tubuloglomérulaire (via la *macula densa*), avec une vasodilatation/vasoplégie de l'artéριοle afférente préglomérulaire et donc une hyperfiltration/hypertension intraglomérulaire. L'administration d'un iSGLT2 reverse ces anomalies en réduisant la réabsorption de glucose et de Na<sup>+</sup> dans le tube proximal, en rétablissant le rétrocontrôle tubuloglomérulaire (grâce à une augmentation de la concentration de sodium dans le tubule distal), provoquant une vasoconstriction artériolaire afférente. Le débit de filtration glomérulaire est donc réduit. Cela corrige l'hypertension intraglomérulaire et apporte une

néphroprotection à long terme, en évitant la progression de l'altération glomérulaire. Les reins ainsi protégés diminuent l'activation du système nerveux sympathique et celle du SRAA, et facilitent le travail du cœur, assurant ainsi une cardioprotection associée. La connexion cardio-rénale joue un rôle majeur dans les mécanismes protecteurs d'organes des iSGLT2.

### **Réduction de la post charge cardiaque**

Les gliflozines ont un impact positif sur la rigidité artérielle, notamment aortique, en diminuant le risque d'artériosclérose. De plus, en lien avec l'effet diurétique et hypovolémique, elles ont aussi un effet modéré sur la pression artérielle, diminuant celle-ci de 3 à 5 mmHg. On retrouve donc une réduction de la post charge cardiaque, qui permet de diminuer sensiblement le travail du cœur lors de la systole.

### **Effets directs cardiaques <sup>46</sup>**

Les inhibiteurs SGLT2 auraient aussi des effets inhibiteurs sur d'autres voies, comme celles du NHE-1 (*sodium-hydrogen exchanger 1*). Cet antiporteur est présent dans les reins (tubule proximal) et son expression est augmentée par les lésions vasculaires associées à l'hyperglycémie. Cette surexpression augmente la réabsorption de sodium et contribue aux caractéristiques connues de la néphropathie diabétique, notamment en amplifiant l'hyperfiltration (et donc les lésions glomérulaires et la prolifération des cellules mésangiales). L'inhibition du NHE-1 par la iSGLT2 pourrait alors expliquer en partie leur effet néphroprotecteur.

Les iSGLT2 inhiberaient aussi la voie des CaM kinases (CaMKII). La CaMKII est nécessaire pour l'homéostasie calcique car elle permet la recapture du calcium dans les cardiomyocytes<sup>47</sup>. Son expression est augmentée en cas d'hyperglycémie puisque celle-ci va causer des modifications covalentes des CaMKII et les activer indépendamment des concentrations de Ca<sup>2+</sup>. Cette hyperactivation, que l'on retrouve dans l'insuffisance cardiaque, est pathologique pour le cœur<sup>48</sup>. Les iSGLT2 auraient donc un effet protecteur cardiaque direct via l'inhibition de ces CaM kinases.

## **Réduction de l'activation du système nerveux sympathique**

Les gliflozines contrairement à certaines molécules diurétiques ont un effet bénéfique sur le système nerveux sympathique, en réduisant l'activation de dernier. Initialement, ce système est capable, parmi d'autres, de compenser l'altération de la fonction cardiaque. Cependant, son activation sur le long terme induit des effets délétères sur les structures cardiaques et sur leurs performances : la pression artérielle sera préservée, voire augmentée par une vasoconstriction périphérique et par une rétention d'eau et il y aura une augmentation de la fréquence cardiaque, le tout visant à augmenter le débit cardiaque. En fait, ce sont ces mécanismes compensatoires sympathiques qui contribuent sur le long terme à la détérioration de l'IC. Cette activation neuro-humorale joue donc un rôle central dans le cercle vicieux de l'IC<sup>49</sup>. Les iSGLT2 permettent d'éviter cette activation délétère du système sympathique.

## **Augmentation de l'érythropoïétine (EPO)**

En situation diabétique, la néphropathie diabétique peut provoquer une augmentation de la sécrétion d'hepcidine hépatique, régulatrice naturelle du fer plasmatique. Son augmentation réduit les concentrations de fer plasmatique et donc l'érythropoïèse. En parallèle, on observe une réduction de la sécrétion d'EPO par le rein, menant au même résultat. L'amélioration de la fonction rénale grâce aux iSGLT2 permet de contrer ces effets et donc d'éviter le risque d'anémie. En outre, cette augmentation de sécrétion d'EPO permet de subvenir à la demande en oxygène du myocarde, et réduit ainsi le risque d'hypoxie myocardique.

## **Réduction de la glucotoxicité et de la lipotoxicité**

La réduction de l'hyperglycémie diminue naturellement la glucotoxicité et la lipotoxicité. Ces deux phénomènes permettent de réduire significativement l'inflammation (notamment myocardique), ce qui aurait un effet bénéfique vis-à-vis de l'athérosclérose.

## **Cétogénèse**

Finalement, la réduction de la glycémie entraîne une diminution de l'insulinémie circulante et une légère augmentation de la glucagonémie. Cela favorise la cétogénèse provenant de la lipolyse. Bien que celle-ci puisse être néfaste, l'augmentation modérée des corps cétoniques

peut aussi être bénéfique pour le cœur et les reins. En effet, l'augmentation de la concentration extracellulaire de béta-hydroxybutyrate (un corps cétonique qu'on appelle « *superfuel* » pour le cœur) aurait un effet positif sur le ralentissement de la senescence des cellules endothéliales et sur le fonctionnement mitochondrial (effet « dopant cardiaque »). Cette céto-genèse augmenterait ainsi l'efficacité cardiaque (et rénale, dans une moindre mesure). Dans le milieu sportif, on met d'ailleurs en avant les bienfaits des « régimes céto-gènes » ...

*Attention toutefois car l'augmentation de la réabsorption rénale des corps cétoniques amplifie ce phénomène de céto-genèse, le tout constituant une situation à risque d'acidocétose (que nous verrons en détails par la suite).*

## IV. GLIFLOZINES : QUELLES PREUVES D'EFFICACITÉ DANS LES ÉTUDES CLINIQUES ?

Depuis les directives de la FDA (2008) et de l'EMA (2012) de fournir des études de sécurité cardiovasculaire pour tout nouvel antidiabétique disponible sur le marché, on peut apprécier une quantité importante de données concernant les nouvelles classes pharmacologiques utilisées dans le DT2. Dans cette quatrième partie, nous allons analyser les études CVOT des gliflozines et celles qui ont suivi, et reprendre de manière synthétique les grands résultats et leurs implications en clinique. Tout d'abord, nous passerons en revue les études principales et leurs résultats, puis nous nous intéresserons aux études spécifiques à l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale. Nous jetterons aussi un coup d'œil aux méta-analyses et analyses de sous-groupes publiées à la suite des études principales. Finalement, nous ferons le point sur le profil de tolérance des gliflozines dans ces grandes études. L'ensemble de ces données nous permettra de proposer une conclusion sur les effets des gliflozines sur l'insuffisance cardiaque et de répondre à notre problématique : cette nouvelle classe thérapeutique représente-elle une réponse efficace et sûre au risque d'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques ?

### 1) Tour d'horizon des différentes études cliniques

#### Les études de contrôle glycémique

Il convient de rappeler que les gliflozines étaient initialement considérées comme des antidiabétiques oraux (ce qui n'est plus le cas aujourd'hui). Il en existe 4 : l'empagliflozine, la dapagliflozine, la canagliflozine et l'ertugliflozine. Nous n'étudierons que les 3 premières, la quatrième n'étant pas commercialisée.

Ce sont d'abord les effets anti-hyperglycémiant qui ont été testés à grande échelle au moyen d'études cliniques de phase III. Ces premières études ont été menées avec un objectif de contrôle glycémique, avec un critère primaire représenté par la réduction de l'hémoglobine glyquée du groupe traité par gliflozines *versus* groupe placebo (traitement standard DT2). On peut citer les études de Häring<sup>50,51</sup> ou Rosenstock<sup>52</sup> qui ont montré les effets antihyperglycémiques de l'empagliflozine, ou bien l'étude de Bailey<sup>53</sup> qui a montré ceux de

la dapagliflozine en termes de réduction de l'HbA1c. Pour autant, nous n'aborderons pas ces études dans cette thèse puisque notre sujet d'intérêt concerne les effets bénéfiques des iSGLT2 en termes de protection cardiovasculaire et rénale et donc de prévention/traitement de l'insuffisance cardiaque.

### **Les grandes études de sécurité cardiovasculaires – CVOT**

En effet, d'autres études ont été réalisées plus tard : les 3 gliflozines d'intérêt ont chacune fait l'objet d'une grande étude de phase 3, contrôlée *versus* placebo, « *CardioVascular Outcomes Trial* » (CVOT), qui visait à évaluer la sécurité de la molécule d'un point de vue cardiovasculaire chez les patients DT2 : le critère principal, similaire pour les 3 études, évaluait le 3P-MACE (critère composite de survenue d'évènements majeurs cardiovasculaire : décès cardiovasculaire, AVC non fatals, infarctus non fatals). Pour la dapagliflozine, un second critère primaire d'efficacité évaluait la réduction des décès CV ou des hospitalisations pour IC (critère composite).

Comme pour les autres classes d'ADO, l'objectif était de prouver la sécurité CV des gliflozines par rapport au traitement standard au moyen d'études de non-infériorité. Il en existe 3 :

- Pour l'empagliflozine : il s'agit de l'étude EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup>
- Pour la canagliflozine : il s'agit du programme CANVAS<sup>54</sup>
- Pour la dapagliflozine : il s'agit de l'étude DECLARE-TIMI58<sup>55</sup>

Ces 3 études ont montré des résultats très intéressants sur lesquels nous reviendrons en détails : réduction des évènements CV, de la mortalité CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, etc. Leurs résultats exploratoires, émanant des critères secondaires, étaient majoritairement significatifs avec des réductions de la progression de la maladie rénale, des hospitalisations pour IC et de la mortalité toutes causes. Suites à ces 3 grands essais, une nouvelle vague d'études a été menée afin d'aller plus loin dans la découverte et la compréhension de ces bénéfices.

### **Les études dans l'insuffisance cardiaque secondaires aux CVOT**

Les études CVOT que nous venons de citer ont montré de résultats très positifs sur leur critères primaires, mais ont aussi donné des pistes très intéressantes grâce à leur critères

secondaires. D'autres études cliniques ont donc suivi, avec pour objectif de préciser les effets des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque. On note notamment que pour ces études les populations étudiées n'étaient plus uniquement diabétiques, afin de confirmer que l'effet de cette classe pharmacologique dans l'IC était indépendant du contrôle glycémique. Les études EMPEROR-Reduced<sup>56</sup> et DAPA-HF<sup>57</sup> ont été menées respectivement pour l'empagliflozine et la dapagliflozine dans l'IC à fraction d'éjection réduite.

D'autres études ont ensuite cherché à évaluer l'effet des gliflozines chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> et DELIVER<sup>59</sup> sont les études de Phase III ayant respectivement étudié l'empagliflozine et la dapagliflozine dans ce contexte.

### Les études dans l'insuffisance rénale secondaires aux CVOT

Tout comme dans l'IC, la nouvelle vague d'études cardiovasculaires est aussi allé confirmer l'efficacité des gliflozines dans l'insuffisance rénale (IR). La réduction de la progression de la maladie rénale étant un bénéfice très important au vu du manque de traitement dans cette pathologie, beaucoup d'espoirs dans la communauté néphrologique ont été placés dans ces études. On retrouve ainsi les études DAPA-CKD<sup>60</sup> pour la dapagliflozine et CREDENCE<sup>61</sup> pour la canagliflozine. L'étude EMPA-Kidney<sup>62</sup>, pour l'empagliflozine, vient d'être publiée (novembre 2022) dans le NEJM (cf. figure 28).

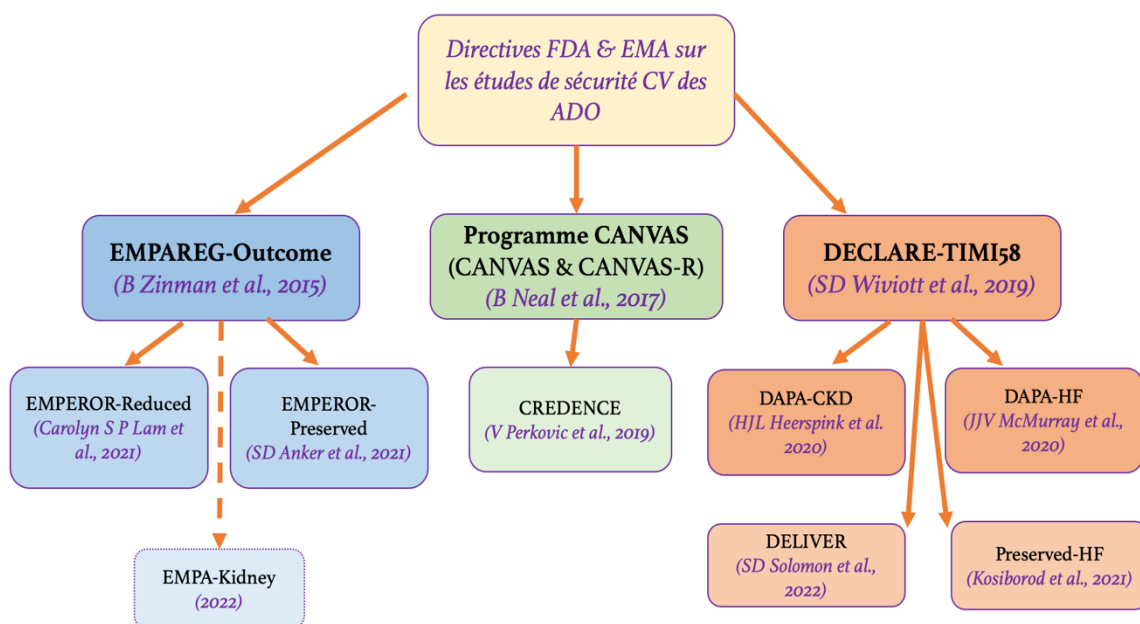


Figure 28 – Le large programme d'études cliniques concernant les 3 gliflozines majeures

## 2) Les études CVOT des gliflozines

### 2015 : EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup> montre les premiers résultats CV pour l'empagliflozine

Le premier grand essai cardiovasculaire des gliflozines concerne l'empagliflozine : EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup>. C'est un essai de non-infériorité, prospectif multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé versus placebo. Grâce à une hiérarchie statistique, la supériorité a été évaluée aussi. L'essai est publié en 2015 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) par B. Zinman et son équipe. Une analyse en intention de traiter (ITT) a été réalisée. L'objectif de cette étude était d'assurer la sécurité cardiovasculaire de l'empagliflozine dans le traitement du patient diabétique (DT2) en add-on du traitement standard. La population de cette étude était donc représentée par des patients diabétiques de type 2, ayant tous une maladie cardiovasculaire avérée. Les patients étaient adultes (>18 ans), avec un IMC de 45 ou moins et un débit de filtration glomérulaire (DFG) d'au moins 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Le niveau d'hémoglobine glyquée était de minimum 7.0% et maximum 10.0%.

Le critère de jugement principal de cette étude est un critère composite de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs : mortalité cardiovasculaire, AVC et infarctus non fatals (3P-MACE). Le critère de jugement secondaire était un critère composite reprenant le critère de jugement primaire en rajoutant les hospitalisations pour angor instable. De multiples sous-critères furent analysés, qui exerceront une importante influence sur les essais qui suivront : la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes, et la survenue d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le contrôle glycémique fut aussi évalué, mais n'est en aucun cas un critère de jugement essentiel dans cette étude.

Le design de l'analyse statistique comportait une hypothèse de non-infériorité pour le critère de jugement principal avec une marge de 1.3 pour le *Hazard Ratio* (HR). Une stratégie hiérarchique était mise en place pour tester la supériorité des critères de jugement si la non-infériorité était rencontrée au préalable. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour augmenter la puissance des résultats retrouvés.

Comme nous pouvons l'apprécier sur la figure 29 qui reprend les principaux résultats d'intérêts de l'essai, le critère de jugement principal était positif avec un HR = 0,86 (p<0,05 pour la non-infériorité et la supériorité). Le critère de jugement secondaire en revanche n'a



pas été positif et aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes. Pour autant, il est très intéressant de regarder les autres critères de jugement évalués et qu'on retrouve sur la figure 29 : on observe ainsi une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,62 et  $p < 0,001$ ), de la mortalité toutes causes (HR = 0,68 et  $p < 0,001$ ) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR = 0,65 et  $p = 0,002$ ).

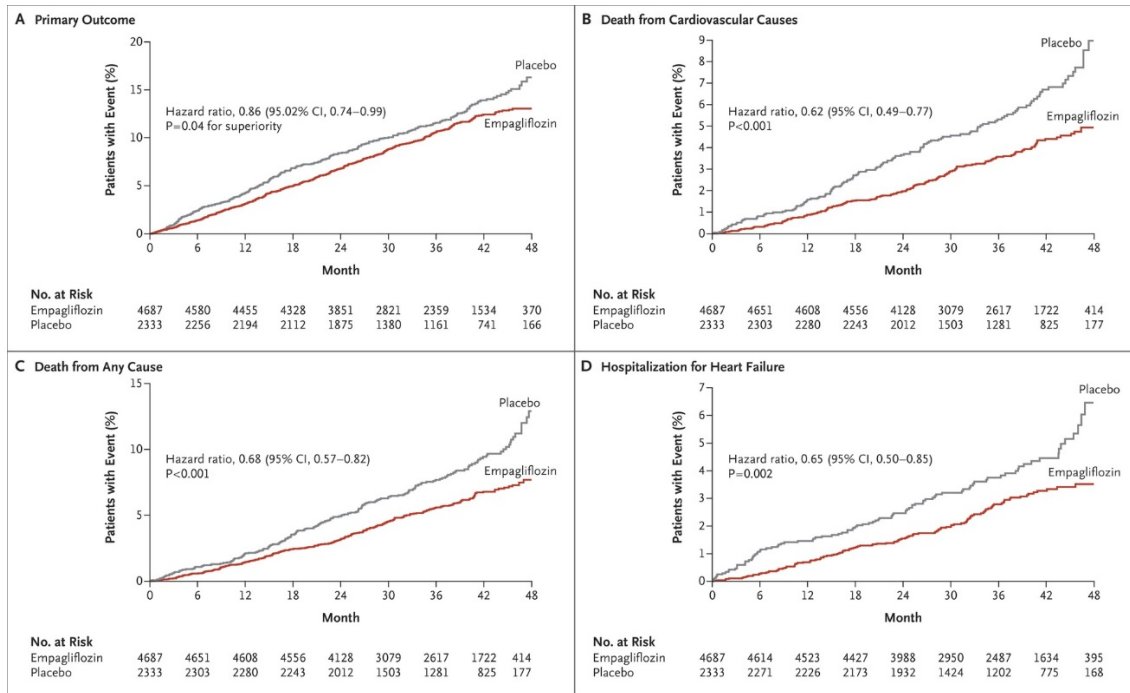


Figure 29 - Résultats principaux de l'essai EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup> (2015) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire et de la mortalité CV chez les patients traités par empagliflozine

Cette étude a donc montré la sécurité cardiovasculaire de l'empagliflozine chez le patient diabétique avec une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire), mais aussi son efficacité sur ce même critère. Au vu du HR et de la courbe associée (courbe A, figure 29), on observe une protection CV avec une réduction de 14% du risque relatif de survenue d'évènements CV majeurs. L'empagliflozine a donc fait beaucoup de bruit dans la communauté diabétologique en apportant une protection d'organes et une réduction significative de 38% de la mortalité CV (HR=0.62) et de 32% de la mortalité toutes causes (HR=0.68). Finalement, elle montrait aussi une réduction de 35% du risque relatif d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR=0.65). Ces résultats impressionnants ont été les fondations des études qui ont suivi.

## **2017 : Le programme CANVAS<sup>54</sup> avec la canagliflozine confirme la protection CV, mais alerte sur le profil de tolérance des gliflozines**

Le programme CANVAS<sup>54</sup> réunit deux grandes études cliniques de phase III : l'étude CANVAS et l'étude CANVAS-Renal (CANVAS-R) incluant ainsi plus de 10,000 patients diabétiques de type II. La première visait à assurer la sécurité CV, et la deuxième à évaluer les effets de la canagliflozine sur l'albuminurie. Le programme réunissant les deux a ainsi été conçu pour évaluer l'innocuité cardiovasculaires de la canagliflozine et pour évaluer la balance entre les bienfaits potentiels du médicament et les risques qui y sont associés comme l'infection uro-génitale, l'acidocétose diabétique et la fracture. Le programme a donc été entrepris dans une optique de maximisation de la puissance statistique pour la détection des effets plausibles sur les résultats cardiovasculaires, rénaux et de tolérance, comme le suggéraient les données probantes évolutives sur les inhibiteurs du SGLT2.

C'est un essai de non-infériorité, prospectif multicentrique en double aveugle, randomisé et contrôlé versus placebo, publié en 2017 dans le NEJM par Bruce Neal et al. Les participants étaient des patients atteints de diabète de type 2 (taux d'hémoglobine glyquée entre 7,0 % et 10,5 %) et étaient pour 65% d'entre eux âgés de 30 ans ou plus avec des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique symptomatique (prévention secondaire) et pour les 35% restants âgés de 50 ans ou plus avec au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (durée du diabète d'au moins 10 ans, pression artérielle systolique supérieure à 140 mm Hg même sous antihypertenseurs, tabagisme, microalbuminurie ou macroalbuminurie, cholestérol, etc.). Les participants devaient avoir un débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'entrée de plus de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les participants de CANVAS étaient répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1:1 pour recevoir respectivement la canagliflozine à une dose de 300 mg, de 100 mg, ou un placebo correspondant, et les participants de CANVAS-R ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1 pour recevoir la canagliflozine 100 mg par jour (avec une augmentation facultative à 300 mg), ou un placebo correspondant.

Le design de l'analyse statistique était similaire à celui de l'étude EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup> et comportait une hypothèse de non-infériorité pour le critère de jugement principal avec une marge de 1.3 pour le *Hazard Ratio* (HR). L'analyse de supériorité n'était en revanche pas pré-spécifiée dans la hiérarchie statistique (on considère cela-dit qu'elle a été démontrée car la limite supérieure du HR était inférieure à 1,0 avec p=0,02).

Le critère de jugement principal était le même que pour l'étude EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup> puisqu'on retrouvait le 3P-MACE : critère composite de survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs : mortalité cardiovasculaire, AVC et infarctus non fatals. Les critères secondaires étaient la mortalité toutes causes, la mortalité cardiovasculaire, la progression de l'albuminurie et le composite de la mortalité CV et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les résultats principaux de cette étude, qu'on peut apprécier sur la figure 30, montre une réduction significative de 14% du critère primaire de survenue d'évènements CV majeurs (HR=0,86), et une réduction significative de 33% du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR=0,67). Finalement, cette étude est la première à laisser supposer des effets bénéfiques des gliflozines (du moins de la canagliflozine) sur la fonction rénale, avec une réduction de 27% de la progression de l'albuminurie (HR=0,73) et de 40% sur un critère composite rénal (diminution de 40% du DFG, suppléance rénale ou mort rénale) (HR=0,60). C'est grâce aux résultats exploratoires rénaux du programme CANVAS que va naître l'essai CREDENCE<sup>61</sup> (essai évaluant l'effet de la canagliflozine dans l'insuffisance rénale, sur lequel nous allons revenir dans les parties suivantes). Par la suite, toutes les études sur les gliflozines intégreront des critères rénaux, et certaines études en feront leur critère de jugement principal (comme DAPA-CKD<sup>60</sup>).

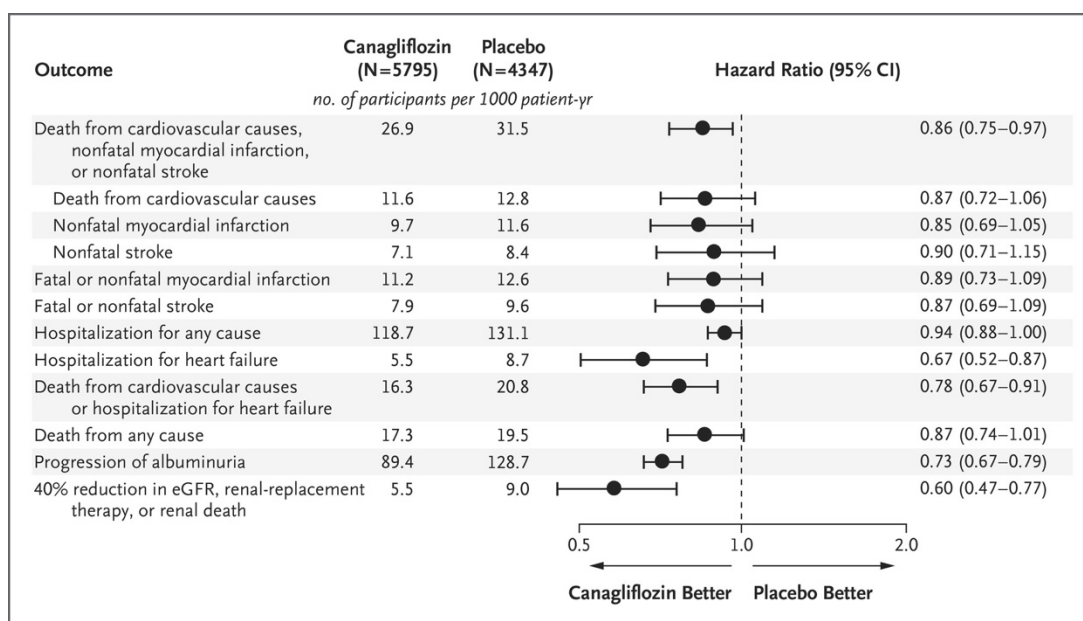


Figure 30 - Résultats principaux du Programme CANVAS<sup>54</sup> : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par canagliflozine

Il est toutefois important de noter que ce programme CANVAS<sup>54</sup> a aussi mis en avant les effets indésirables de la canagliflozine (cf. tableau 2). En effet, on notera comme dans EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup> une augmentation du risque d'infection uro-génitale, d'acidocétose euglycémique, de déplétion volémique, mais aussi de fracture et d'amputation. Ce programme a lancé une alerte notamment sur ces deux derniers effets indésirables qui, bien que jamais retrouvés dans les autres

Tableau 2 - Quelques signaux d'alerte retrouvés dans le profil de tolérance du programme CANVAS<sup>54</sup>

Table 2. Adverse Events.*			
Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†‡
	event rate per 1000 patient-yr		
All serious adverse events	104.3	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14
Amputation	6.3	3.4	<0.001
Fracture (adjudicated)‡			
All	15.4	11.9	0.02
Low-trauma	11.6	9.2	0.06
Venous thromboembolic events	1.7	1.7	0.63
Infection of male genitalia§	34.9	10.8	<0.001
Serious and nonserious adverse events of interest collected in CANVAS alone¶			
Osmotic diuresis	34.5	13.3	<0.001
Volume depletion	26.0	18.5	0.009
Hypoglycemia	50.0	46.4	0.20
Acute kidney injury	3.0	4.1	0.33
Hyperkalemia	6.9	4.4	0.10
Urinary tract infection	40.0	37.0	0.38
Mycotic genital infection in women	68.8	17.5	<0.001
Severe hypersensitivity or cutaneous reaction	8.5	6.1	0.17
Hepatic injury	7.4	9.1	0.35
Renal-related (including acute kidney injury)	19.7	17.4	0.32

essais qui ont suivi, font aujourd'hui partie des surveillances particulières à avoir lors du suivi des patients sous gliflozines et sont retrouvées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires établies ou à risque élevé d'événements cardiovasculaires traités par la canagliflozine présentaient des taux significativement plus faibles de survenue d'événements cardiovasculaires que les patients du groupe placebo. De plus, ils présentaient aussi un risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque réduit et une diminution de la progression de l'albuminurie et de l'altération de la fonction rénale par rapport aux patients ayant reçu le placebo, bien que, sur la base de la séquence de tests d'hypothèses prédéfinies, ces résultats ne soient pas considérés comme statistiquement significatifs et donc seulement exploratoires. Les bénéfices rénaux de l'utilisation de la canagliflozine étaient toutefois étayés par l'ampleur des effets observés, la cohérence de l'observation entre les différents résultats rénaux et des constatations avec d'autres données déclarées. Finalement, ce programme d'études a aussi mis en avant certains effets indésirables graves (fractures & amputations). Les essais suivants ont donc proposé des surveillances plus importantes quant à ces risques particuliers. Comme nous le verrons, ils n'ont pour le moment jamais été retrouvés dans d'autres études.

## **2019 : DECLARE-TIMI58<sup>55</sup> montre des bénéfices en prévention primaire et confirme les résultats retrouvés dans les études cliniques précédentes**

En 2019, Stephen D. Wiviott *et al.* publient dans le NEJM la 3<sup>ème</sup> grande étude clinique de phase III évaluant la sécurité et l'efficacité des gliflozines au niveau cardiovasculaire dans une population de patients diabétiques qui avaient ou étaient à haut risque de développer une maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Celle-ci concerne la dapagliflozine. C'est une étude au design quasi-similaire aux deux précédentes puisqu'elle est randomisée, prospective, multicentrique, menée en double aveugle et contrôlée versus placebo. Grâce à un plan statistique hiérarchique, elle évalue la sécurité cardiovasculaire par analyse de non-infériorité et l'efficacité par analyse de supériorité.

Les patients admissibles étaient globalement représentatifs d'une population diabétique en bonne santé : âgés de 40 ans ou plus avec un diabète de type 2, un taux d'hémoglobine glyquée d'au moins 6,5 % mais de moins de 12,0 %, et une clairance de la créatinine de 60 ml ou plus par minute (moyenne à 85). 60% des patients présentaient de multiples facteurs de risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (prévention primaire) et les 40% restants présentaient une maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie (prévention secondaire). 10% des patients inclus dans l'étude présentait des antécédents d'insuffisance cardiaque. Au total, 17 160 patients ont été inclus dans l'étude.

L'essai était initialement conçu avec un seul critère de jugement principal composite évaluant la sécurité cardiovasculaire (le critère composite MACE), conformément aux directives de la FDA. Comme les autres essais décrits précédemment, cet essai évaluerait aussi la supériorité pour ce même critère grâce à une analyse statistique hiérarchique. Cependant, l'essai EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup>, qui venait d'évaluer l'empagliflozine, avait démontré des bénéfices sur la mortalité cardiovasculaire et sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le comité exécutif de l'essai DECLARE-TIMI58<sup>55</sup> a donc pris la décision de modifier le protocole de l'essai pour y inclure un deuxième critère de jugement principal d'efficacité : la mortalité cardiovasculaire et/ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Si la non-infériorité de la dapagliflozine versus le placebo était confirmée, alors les deux critères d'efficacité du 3P-MACE et du composite de mortalité cardiovasculaire et/ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque pourraient être testés en parallèle. Les critères de jugement secondaires intégraient la mortalité cardiovasculaire, la mortalité toutes causes et un critère composite sur la fonction rénale.

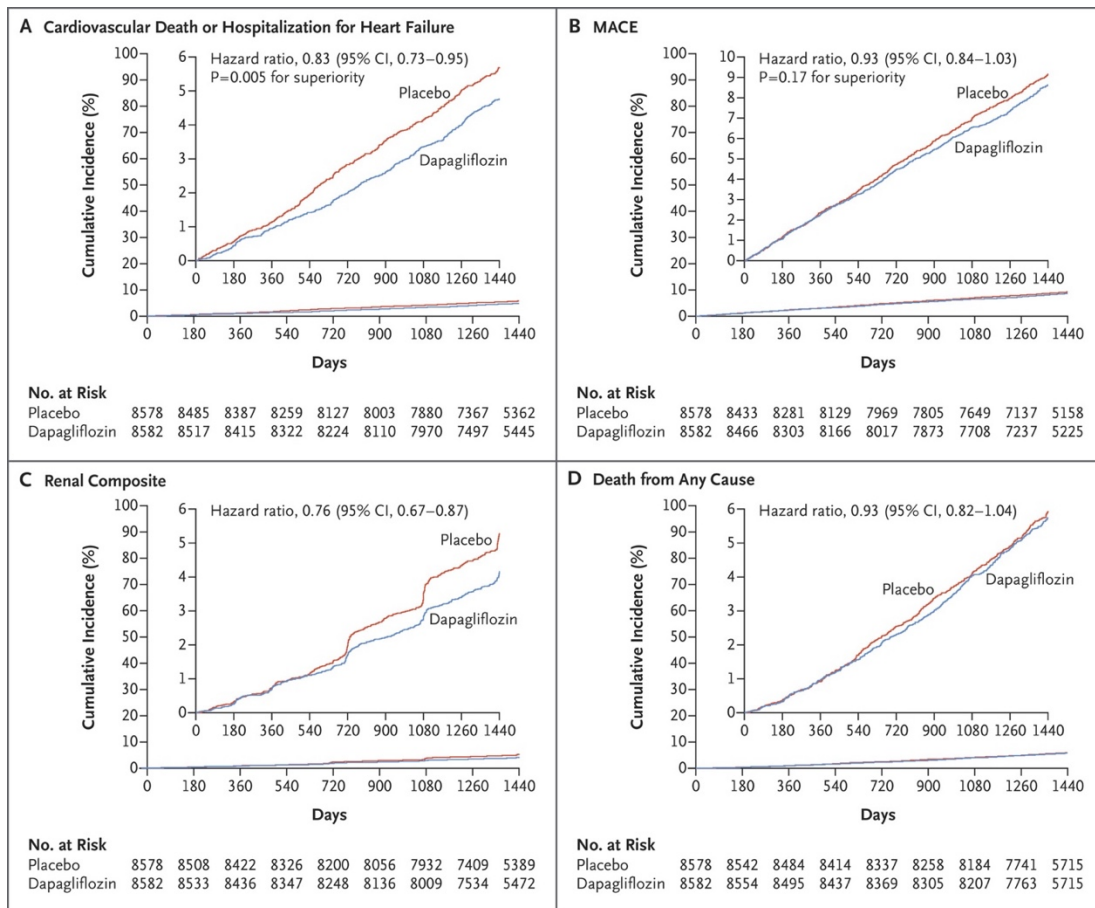


Figure 31 - Résultats principaux de l'étude DECLARE-TIMI58<sup>55</sup> avec la dapagliflozine : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par dapagliflozine

La non-infériorité sur le critère de jugement principal de survenue d'évènements cardiaques majeurs (MACE) a été confirmée avec un HR=0,93 et une limite supérieure de l'IC95% en dessous de 1,3 (IC : 0,73 - 1,03). L'analyse de supériorité a donc pu être menée et on a retrouvé une réduction significative de 17% du critère composite de mortalité cardiovasculaire et/ou d'hospitalisations pour insuffisances cardiaques (largement due à une réduction des hospitalisations pour IC). En revanche la supériorité n'a pas été démontrée pour le MACE malgré une tendance vers la réduction de survenue d'évènements mais sans significativité (cf. figure 31, partie B). À cause de ce résultat négatif, les résultats des critères secondaires sont considérés comme exploratoires, même si ces derniers apportent des informations importantes, notamment en ce qui concerne la réduction de 24% du critère rénal (cf. figure 31, partie C) indiquant une potentielle néphroprotection (qui sera confirmée par les études suivantes<sup>60</sup>). Nous n'aborderons pas ici le profil de tolérance car celui-ci fera l'objet d'une partie à part entière dans la suite de ce travail.

Cette étude est très importante dans l'histoire du développement des gliflozines car c'est la première à pouvoir conclure sur la réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (ce qui mènera aux études DAPA-HF<sup>57</sup>, DELIVER<sup>59</sup>, EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> et EMPEROR-Reduced<sup>63</sup>, etc.) mais aussi la première à choisir une population pour la majorité en prévention primaire de maladie CV. Les résultats en termes de cardioprotection étant cohérents et constants dans les sous-groupes de prévention primaire et de prévention secondaire d'évènements CV et/ou d'insuffisance cardiaque, la dapagliflozine a montré que les bienfaits de cette classe thérapeutique s'observaient très précocement dans le développement du diabète, avant même toute complication et en prévention de celles-ci. C'est largement grâce à ces résultats que depuis novembre 2021, la prescription de la dapagliflozine et de l'empagliflozine est autorisée par tous les médecins, dont les médecins généralistes qui voient une patientèle très similaire à la population incluse dans DECLARE-TIMI58.

**2019 : La méta-analyse de Thomas A. Zelniker *et al.* (The Lancet, 2019)<sup>37</sup> réunit les résultats des 3 CVOT et confirment l'effet classe des gliflozines en termes de bénéfices cardio-rénaux**

La méta-analyse de Thomas A Zelniker et al.<sup>37</sup>, publiée dans le Lancet, a fait une analyse des résultats principaux des trois études susmentionnées. Les résultats d'efficacité comprenaient le critère composite MACE de survenue d'évènements cardiovasculaires indésirables majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ou mort cardiovasculaire), le critère composite de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, et le critère sur la progression de la néphropathie. Les *Hazard Ratios* (HR), calculés avec un intervalle de confiance à 95%, ont été regroupés dans les essais, et les résultats sur l'efficacité ont été stratifiés par la présence de maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, d'insuffisance cardiaque et du niveau de fonction rénale.

On voit tout d'abord sur la figure 32 que la classe des gliflozines atteint le critère de non-infériorité pour le MACE dans les deux sous-groupes (en prévention secondaire « *patients with atherosclerotic cardiovascular disease* », HR global de 0,86 significatif, et en prévention primaire « *patients with multiple risk factors* » avec un HR à 1,00 significatif). Ces résultats permettent de confirmer le profil de sécurité cardiovasculaire des gliflozines. En revanche,

la supériorité n'est pas confirmée et les études actuelles essaient de lever le doute concernant les bénéfices que peut apporter la classe sur le critère composite MACE.

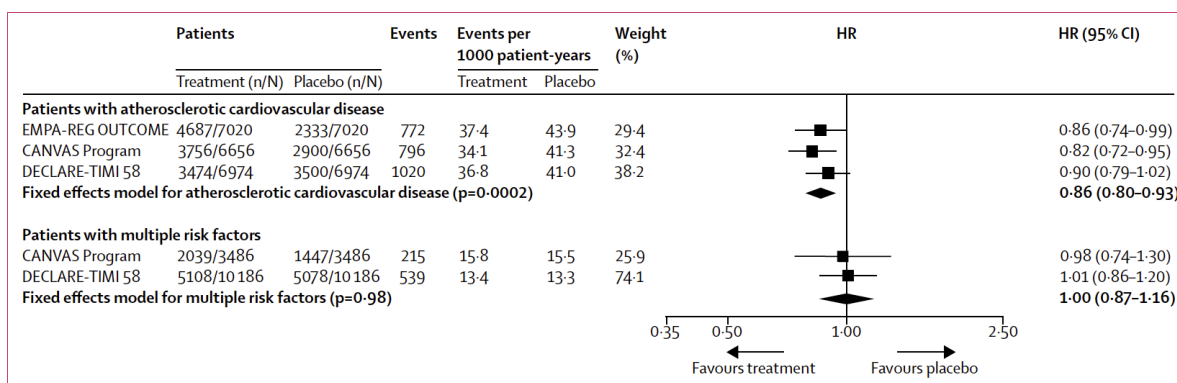


Figure 32 - Résultat de la méta-analyse de T.A. Zelniker<sup>37</sup> concernant le critère composite MACE stratifié par la présence ou non de maladie CV avérée

Venons-en au résultat qui nous intéresse plus spécifiquement : la réduction de la mortalité cardiovasculaire ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. On voit sur la figure 33 que la réduction de ce critère composite est significative dans le sous-groupe en prévention secondaire de maladie CV (HR=0,76, significatif) et presque significative dans le sous-groupe en prévention primaire (HR=0,84, non significatif). Pour aller encore plus loin, on remarque sur la figure 34 que ces bénéfices sur la mortalité cardiovasculaire et (surtout) sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaques sont retrouvés de manière significative dans les sous-groupes en prévention secondaire d'IC (HR= 0,71, significatif) et dans le sous-groupe en prévention primaire d'IC (HR=0,79, significatif).

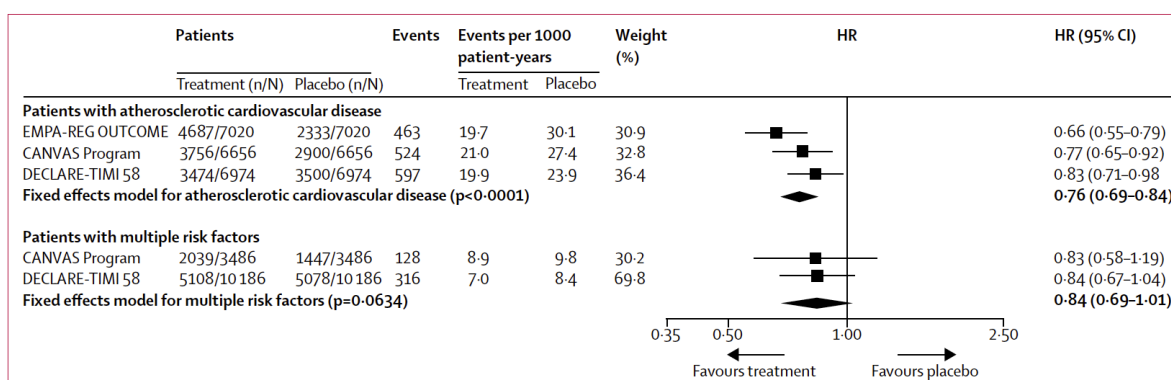


Figure 33 - Résultat de la méta-analyse de T.A. Zelniker<sup>37</sup> concernant le critère composite de mortalité CV et d'hospitalisations pour IC, stratifié par la présence ou non de maladie CV avérée



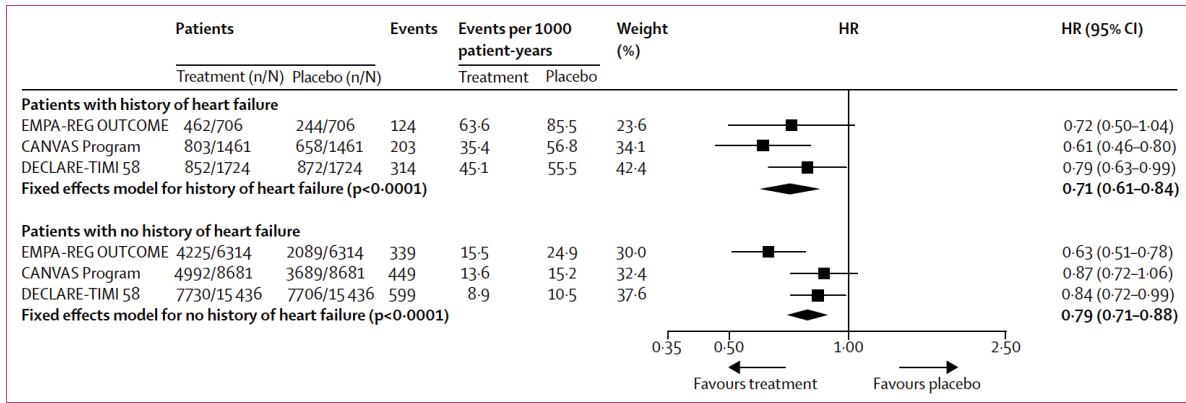


Figure 34 - Résultat de la méta-analyse de T.A. Zelniker<sup>37</sup> concernant le critère composite de mortalité CV et d'hospitalisations pour IC, stratifié par la présence ou non d'antécédents d'IC

### Que peut-on conclure de ces résultats ?

Des études ultérieures ont été nécessaires pour confirmer les conclusions suivantes, mais ces 3 grands essais CVOT et la méta-analyse de Thomas A. Zelniker *et al.*<sup>37</sup> ont démontré que la classe des gliflozines n'augmentait pas le risque de complications cardiovasculaires dans une population de diabétiques de type 2, et ont ainsi assuré sa sécurité. Au vu des résultats de non-infériorité retrouvés, ces études ont souhaité aller plus loin : d'une part montrer une supériorité et donc une protection cardiovasculaire (critère 3P-MACE), mais aussi une protection concernant le risque d'apparition ou d'aggravation d'insuffisance cardiaque chronique. Certaines, comme EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup>, ont d'ores et déjà montré des bénéfices avec une réduction du risque de complications cardiovasculaires majeures, d'autres n'ont pas réussi à être positives sur ce critère d'efficacité (DECLARE-TIMI58<sup>55</sup>). Cela s'explique principalement par des différences en termes de populations incluses dans les études (la population de EMPAREG-OUTCOME était à 100% avec antécédents de maladie cardiovasculaire, celle de DECLARE-TIMI58 était composée à 60% de patients à haut risque seulement). En outre, ces études ont montré un effet cohérent et consistant en ce qui concerne les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chronique, avec une réduction du critère composite de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisations pour IC confirmée dans chaque étude et dans la méta-analyse. Les critères de jugement secondaires ont aussi montré une apparente néphroprotection avec une réduction de la progression de la maladie rénale dans les 3 essais.

Ainsi afin d'avoir plus de données sur les potentiels effets protecteurs d'organes des gliflozines, une deuxième vague d'études a vu le jour, visant à évaluer et confirmer les effets cardio- et néphroprotecteurs de la classe des gliflozines, et ce en élargissant les populations incluses aux patients non diabétiques.

### 3) Les études cliniques des gliflozines dans l'IC chronique « *Heart Failure Outcomes Trial* »

Nous allons dans cette partie analyser les études cliniques principales évaluant l'effet des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque. Nous parlerons des résultats et des implications cliniques de l'étude DAPA-HF<sup>57</sup> et de l'étude DELIVER<sup>59</sup> (dapagliflozine) et des études EMPEROR-Reduced<sup>56</sup> et EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> (empagliflozine). Nous ferons la différence entre les résultats dans l'IC à fraction d'éjection (FE) réduite et à FE préservée, et nous verrons ce que cela signifie en clinique. Nous verrons ensuite rapidement les grandes lignes des études dans l'insuffisance cardiaque aiguë (EMPA-RESPONSE-AHF<sup>64</sup>, DICTATE-AHF<sup>65</sup>, EMPULSE<sup>66</sup>).

**2019 : DAPA-HF<sup>57</sup> montre encore une fois les bénéfices de la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (<40%), indépendamment du statut diabétique**

Après les résultats décrits dans l'étude DECLARE-TIMI58<sup>55</sup>, notamment quant à la réduction significative de 17% du critère composite de mortalité CV et d'hospitalisations pour IC, il était intéressant de se pencher un peu plus en profondeur sur ces effets cardioprotecteurs. En effet dans l'étude susmentionnée, les patients étaient tous diabétiques de type 2, ce qui amenait une question importante : les effets cardio- et néphroprotecteurs de la dapagliflozine étaient-ils dépendant du contrôle glycémique ? Un second essai randomisé, multicentrique, en double aveugle et contrôlé versus placebo, incluant plus de 4700 patients insuffisants cardiaques fut mené pour répondre à cette question : DAPA-HF (McMurray et al., 2019<sup>57</sup>). Dans cet essai, seul 42% des patients avaient un diabète de type 2 à l'inclusion.

Le critère de jugement principal était composite : aggravation de l'insuffisance cardiaque ou mortalité pour causes cardiovasculaires. Un épisode d'insuffisance cardiaque qui s'aggravait

était soit une hospitalisation imprévue, soit une visite urgente entraînant un traitement intraveineux pour l'insuffisance cardiaque.

L'un des critères de jugement secondaires était un composite d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (excluant les visites urgentes) ou de mort cardiovasculaire. Les critères secondaires supplémentaires étaient le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaires (cf. figure 35, B et C); le changement par rapport au niveau de référence du score total des symptômes (*Total Symptom Score TSS*) sur le questionnaire de cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ-TSS), qui est noté sur une échelle de 0 à 100, avec un score plus élevé indiquant moins de symptômes et un changement de 5 points ou plus considéré comme étant cliniquement significatif; un composite de l'aggravation de la fonction rénale, défini comme une baisse soutenue du DFG de 50 % ou plus, une maladie rénale terminale ou une mort rénale ; et finalement la mortalité toutes causes (cf. figure 35, D).

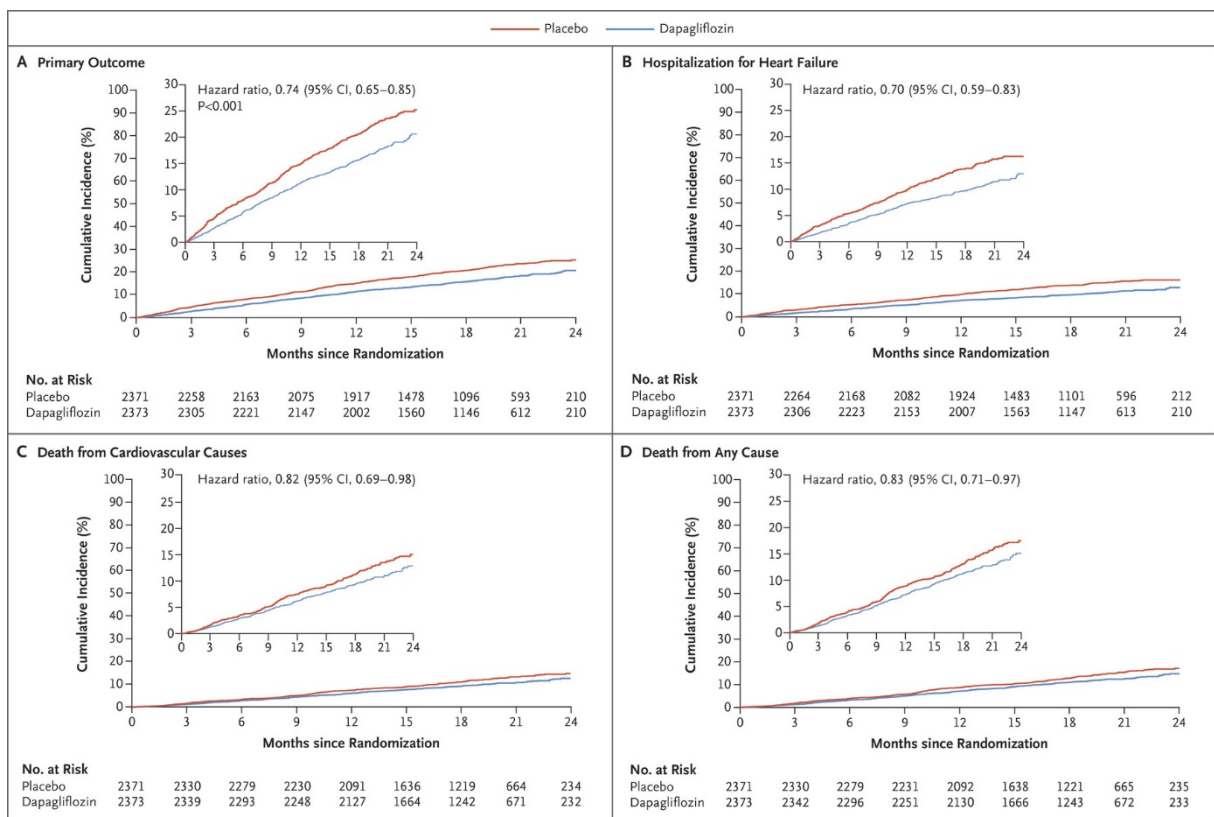


Figure 35 - Résultats principaux des critères de jugement de DAPA-HF<sup>57</sup> (2019) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire et de la mortalité CV chez les patients traités par dapagliflozine

Comme nous pouvons l'apprécier sur la figure 35, cette étude a montré une réduction significative de 26% sur le critère composite principal (aggravation de l'insuffisance cardiaque ou mortalité pour causes cardiovasculaires) largement tiré par les hospitalisations et/ou visites urgentes pour IC. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les sous-groupes DT2 et non-DT2, démontrant des bénéfices en termes de protection vis à vis de l'insuffisance cardiaque indépendants du contrôle glycémique. Cet essai a aussi montré une réduction significative de la mortalité cardiovasculaire de 18% (critère dit « dur » qui a beaucoup intéressé la communauté cardiologique).

De plus, l'amélioration de la qualité de vie étant clé dans la prise en charge des patients insuffisants cardiaques, le questionnaire de cardiomyopathie Kansas City (KCCQ-TSS) avait une importance non négligeable. L'augmentation du *Total Symptom Score (TSS)* sur ce questionnaire KCCQ (indiquant moins de symptômes) était plus importante dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo entre le début du traitement et le 8<sup>ème</sup> mois. Un plus grand nombre de patients dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo affichaient une augmentation d'au moins 5 points (la différence minimale cliniquement importante) du score total (58,3 % vs 50,9% ; IC95% : 1,08 à 1,23, P<0,001). En revanche, l'incidence du résultat composite rénal préétabli ne différait pas entre les deux groupes de traitement.

Quoiqu'il en soit, cet essai a confirmé les bénéfices de la dapagliflozine dans l'insuffisance cardiaque à FE réduite (<40%) et a démontré le caractère indépendant du contrôle glycémique de ces derniers.

### **2021 : EMPEROR-Reduced<sup>63</sup> assoit la place des iSGLT2 dans l'IC à FE réduite, indépendamment du statut diabétique**

Un an après, un autre essai, EMPEROR-Reduced<sup>63</sup>, est publié. Celui évalue l'effet de l'empagliflozine versus placebo dans l'insuffisance cardiaque à FE réduite (<40%), avec un design similaire à celui de l'étude DAPA-HF. L'essai est multicentrique, randomisé, contrôlé versus placebo et en double aveugle. Encore une fois, des effets protecteurs rénaux et cardiaques avaient été observés dans l'étude EMPAREG-Outcome (comme vu précédemment), mais ces bienfaits cardio-rénaux ne pouvaient être expliqués par les seuls effets anti-hyperglycémiques des inhibiteurs SGLT2, puisque des effets semblables n'avaient

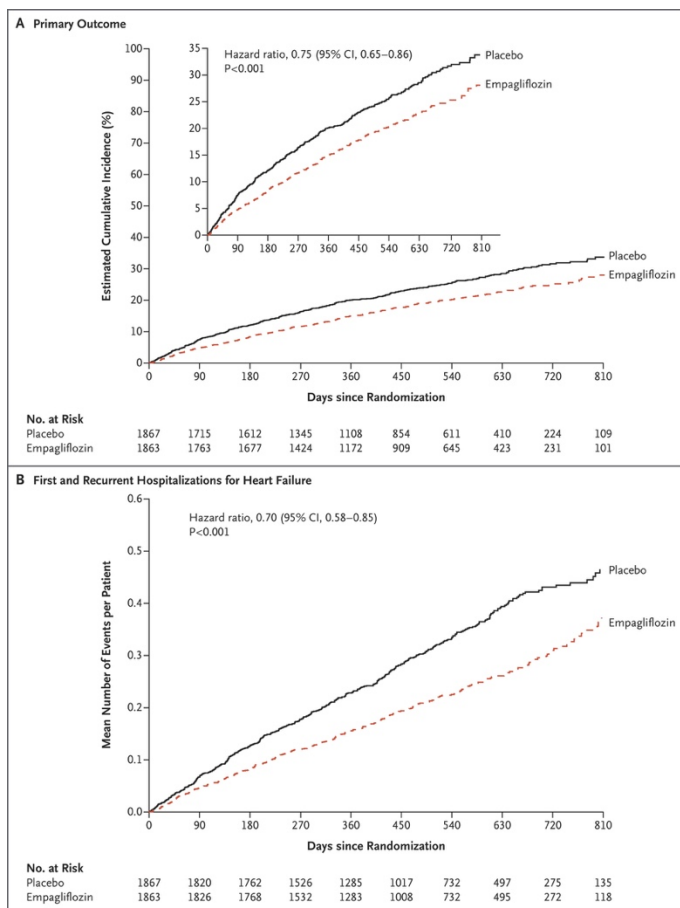


Figure 36 - Résultats principaux de l'étude EMPEROR-Reduced<sup>63</sup> (2020) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par empagliflozine

jamais été observés avec d'autres médicaments antidiabétiques qui ont des actions antihyperglycémiques plus puissantes. L'objectif de cet essai était donc double : s'assurer de l'indépendance des bénéfices cardio-rénaux de l'empagliflozine du contrôle glycémique en évaluant l'effet chez des patients diabétiques et non diabétiques, et confirmer les bénéfices de la classe des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque à FE réduite.

Environ 3700 patients ont reçu de l'empagliflozine (10 mg une fois par jour) ou un placebo, en plus du traitement standard recommandé. La moitié des patients avaient des antécédents de diabète, 73 % avaient

une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 30 % ou moins, 79 % avaient une concentration de NT-proBNP d'au moins 1000 pg par millilitre, et 48% avaient un DFG estimé à moins de 60 ml par minute par 1,73 m<sup>2</sup> (moyenne à 63 ml.min).

Le critère de jugement principal était un composite de décès cardiovasculaires ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Cet essai fut positif, avec une réduction de 25% de survenue du critère primaire (HR = 0,75, p<0,001) encore une fois largement tiré par une réduction des hospitalisations pour IC (HR = 0,69) dans le groupe traité par empagliflozine. Le résultat retrouvé avec l'empagliflozine sur le critère primaire était constant dans tous les sous-groupes préétablis, y compris pour les patients diabétiques et ceux non diabétiques au départ.

On notera aussi une réduction significative du critère de jugement composite rénal (exploratoire) de 50% (HR = 0,50) dans le groupe empagliflozine, mais sur lequel aucune conclusion n'est possible car ce critère ne faisait pas partie de l'analyse statistique hiérarchique (on ne retrouve d'ailleurs pas de p-value pour ce critère).

Dans l'ensemble, dans le cadre de cet essai, l'empagliflozine a été associée à une réduction du risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (versus placebo) et à un moindre déclin de la fonction rénale chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique avec fraction d'éjection réduite et sous traitement standard recommandé, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un diabète. L'essai EMPEROR-Reduced<sup>56</sup> était particulièrement intéressant car il incluait des patients ayant une fraction d'éjection nettement réduite et des niveaux élevés de peptides natriurétiques, en comparaison aux patients de l'essai DAPA-HF<sup>57</sup>. C'est d'ailleurs ce qui explique l'incidence environ 40 % plus élevée dans cet essai que dans l'essai DAPA-HF du critère primaire (nombre d'évènements/100 patients). Cet essai étend ainsi les avantages des iSGLT2 aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque plus avancée.

**2021-22 : EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> & DELIVER<sup>59</sup> montrent pour la première fois des bénéfices sur la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée**

La cardioprotection étant démontrée dans l'insuffisance cardiaque à FE réduite, l'intérêt médical s'est naturellement porté sur l'effet des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Comme nous l'avons vu dans les premières parties, ce type d'insuffisance cardiaque est en augmentation dans notre société, chez les patients plus âgés atteints de plusieurs comorbidités comme l'hypertension artérielle, le diabète et le surpoids/obésité. On estime que 50% environ des patients insuffisants cardiaques ont une ICpEF<sup>67</sup>. Aucune stratégie thérapeutique n'a permis de réduire la morbi-mortalité de l'ICpEF malgré l'utilisation de *prognosis modifying drugs* utilisées dans l'ICrEF. Les recommandations de prise en charge basées sur des preuves restent limitées et la prise en charge de l'ICpEF réside donc dans le contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, le traitement des comorbidités, ainsi que l'utilisation de diurétiques en cas de congestion. Il existe ainsi aujourd'hui un réel besoin médical en termes de traitements pour cette maladie dont la prévalence et l'incidence augmentent.

Trois essais majeurs ont été publiés, EMPEROR-Preserved<sup>58</sup>, DELIVER<sup>59</sup> et PRESERVED-HF<sup>68</sup> pour l'empagliflozine et la dapagliflozine. Il est important de noter que contrairement

aux deux essais dans l'IC à FE réduite, ces trois essais n'ont pas été conçu de la même manière :

- EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> et DELIVER<sup>59</sup> évaluent des critères « durs » d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaires.
- PRESERVED-HF<sup>68</sup> évalue des critères en lien avec la qualité de vie et les symptômes.

Ces essais ne sont donc pas directement comparables, mais plutôt complémentaires puisque la morbi-mortalité et la qualité de vie sont deux critères pertinents lorsqu'il s'agit d'IC. Cela dit, la communauté médicale (notamment cardiologique) porte un plus grand intérêt aux études évaluant des critères « durs », qui ne laissent aucune place à la subjectivité des investigateurs ou des participants (c'est-à-dire EMPEROR-Preserved et DELIVER).

EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> a inclus plus de 5900 patients insuffisants cardiaques avec une FE > 40%. Deux tiers des patients avaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche égale ou supérieure à 50 %, et la médiane de la fraction d'éjection ventriculaire était de 54 %. Près de la moitié des patients étaient diabétiques de type 2 et la moitié présentaient un DFG estimé inférieur à 60 ml par minute pour 1,73 m2.

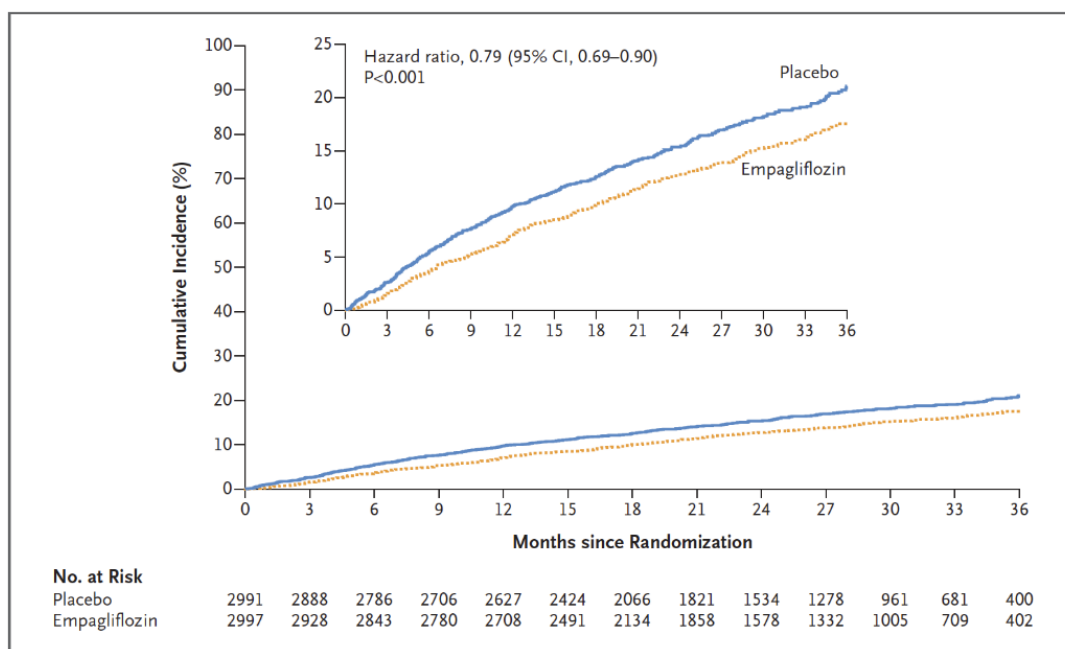


Figure 37 - Résultat du critère de jugement principal de EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> (composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour IC) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire

On voit sur la figure 37 le résultat concernant le critère de jugement primaire de l'étude, soit un composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. L'étude a démontré une réduction significative de 21% du risque de survenue de l'un de ces éléments (HR = 0,79,  $p < 0,001$ ). Le nombre de sujet à traiter pour éviter un évènement (NNT) était de 31. Lorsqu'on regarde seulement le critère « hospitalisations pour insuffisance cardiaque », le HR = 0,71. D'ailleurs, l'un des critères secondaires préétabli et inclus dans l'analyse statistique hiérarchique montre une réduction significative de 27% du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (HR = 0,73,  $p < 0,001$ ).

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, l'inhibition du SGLT2 par l'empagliflozine a entraîné une diminution de 21 % du risque relatif de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ce qui était principalement lié à une diminution de 27% du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Les effets bénéfiques sur l'incidence de ce critère primaire ont été observés de façon uniforme dans tous les sous-groupes préétablis, y compris les patients non diabétiques. Le bilan des bénéfices est ainsi similaire à celui rapporté avec l'empagliflozine dans l'essai parallèle de même conception avec des patients en insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite (EMPEROR-Reduced<sup>63</sup>), ce qui suggère qu'il n'y aurait pas d'atténuation de l'effet bénéfique des inhibiteurs du SGLT2 sur les événements d'insuffisance cardiaque en fonction du phénotype d'insuffisance cardiaque.

DELIVER<sup>59</sup> (Solomon et al., 2022) est l'essai de Phase III, publié et présenté fin août 2022 lors du congrès de l'European Society of Cardiology (ESC22). C'est un essai international, multicentrique, en double aveugle, randomisé versus placebo dans lequel les investigateurs ont évalué l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine chez des patients insuffisants cardiaque chroniques à fraction d'éjection supérieure à 40 %, en add-on de leur traitement habituel.

6,263 patients ont été inclus, avec une moyenne d'âge de 72 ans, une FEVG médiane de 54% et un DFG moyen de 61 ml.min.1,73m<sup>2</sup>. Deux sous-groupes particulièrement intéressants ont été évalués dans cette étude, au vu du manque de données les concernant et donc du flou actuel en termes de prise en charge :

- Les patients hospitalisés ou très récemment sortis d'hospitalisations (dans les 30 jours) : 10% des patients de l'essai.



- Les patients qui avaient une fraction d'éjection antérieurement inférieure à 40% et récemment passé supérieure à 40% (patients anciennement en ICrEF) : 18% des patients de l'essai.

Le critère de jugement principal était similaire à celui de DAPA-HF<sup>57</sup>, c'est-à-dire un composite de mortalité cardiovasculaire et d'aggravation d'insuffisance cardiaque (défini soit par une hospitalisation pour insuffisance cardiaque soit par une visite urgente pour insuffisance cardiaque). Les résultats secondaires évaluaient le nombre total d'aggravation d'insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaires, le changement de score total sur le Questionnaire sur la cardiomyopathie de Kansas City (KCCQ) au 8<sup>ème</sup> mois, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes.

Dans toute la population incluse dans l'étude, le résultat principal est survenu chez 512 patients (16,4 %) dans le groupe traité par dapagliflozine et chez 610 patients (19,5 %) dans le groupe placebo (HR : 0,82 ; IC95% 0,73 à 0,92 ; P<0,001) ce qui représente une réduction relative du risque de survenue de 18% (*figure 38, partie A*). Ce critère principal avait aussi été évalué dans le sous-groupe de patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 60 %, et le résultat était similaire à celui dans la population générale avec une réduction relative du risque de survenue de 17% (HR : 0,83 ; IC à 95 %, 0,73 à 0,95 ; P = 0,009). On observe donc un effet cardioprotecteur de la dapagliflozine sur la totalité du spectre de fraction d'éjection, sans atténuation pour les patients avec FEVG > 60%.

Globalement, DELIVER confirme les bénéfices des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, avec une réduction significative du risque de survenue d'aggravation pour insuffisance cardiaque et de mortalité cardiovasculaire et un risque numériquement plus faible de décès. Ces résultats ont été homogènes dans tous les sous-groupes évalués, diabétiques ou non, insuffisants rénaux ou non, indépendamment de la FEVG, et même chez les deux sous-groupes d'intérêts présentés ci-dessus. On a aujourd'hui des éléments permettant de penser que les iSGLT2 peuvent donc être introduit tôt (dès l'hospitalisation) chez tous les patients IC (FEVG réduite, préservée ou améliorée).

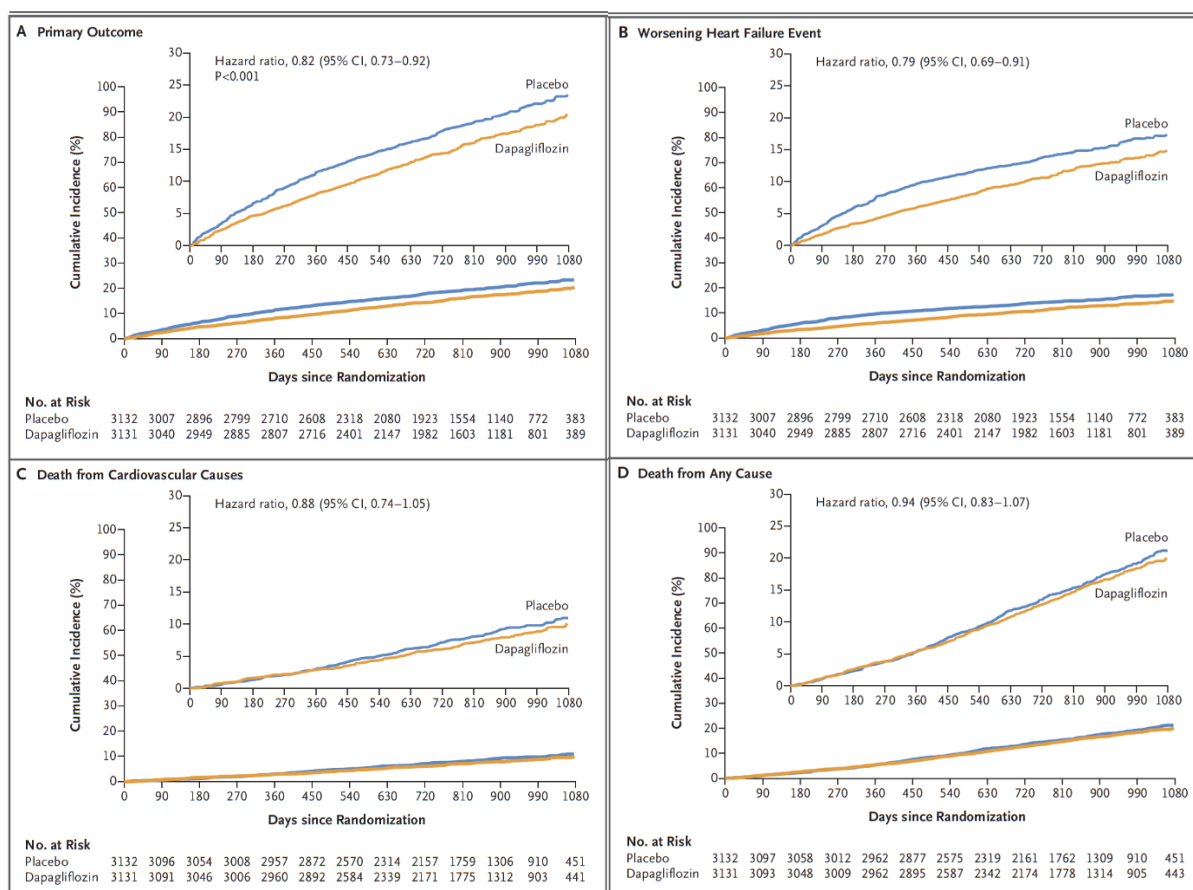


Figure 38 - Résultats principaux de l'étude DELIVER<sup>59</sup> (Solomon et al., 2022) : réduction significative du risque de survenue du critère primaire chez les patients traités par dapagliflozine

Concernant l'étude PRESERVED-HF<sup>68</sup> (Kosiborod et al., 2021), elle repose sur le constat que les patients atteints d'IC à FE préservée ressentent un fardeau particulièrement important dû aux symptômes et aux limitations physiques. L'amélioration de l'état de santé (symptômes, état fonctionnel et qualité de vie) est donc un objectif clé de la gestion de la prise en charge et est de plus en plus souligné par les lignes directrices des organismes de réglementation et des autorités sanitaires. L'essai PRESERVED-HF<sup>68</sup> teste l'hypothèse que le traitement par la dapagliflozine améliorera les symptômes, les limitations physiques et l'exercice chez ces patients, avec et sans diabète de type 2 (56% des patients étaient diabétiques dans l'étude).

Tableau 3 - Résultats des critères de jugements primaires et secondaires de l'essai PRESERVED-HF<sup>68</sup> (2021)

Continuous secondary endpoints	Dapagliflozin (n=162)	Placebo (n=162)	Effect size	P value
KCCQ-CS, mean <sup>a</sup>	68.6 (66.2, 71.0)	62.8 (60.4, 65.3)	5.8 (2.3, 9.2)	0.001
KCCQ-OS, mean <sup>a</sup>	68.9 (66.5, 71.3)	64.5 (62.1, 66.8)	4.5 (1.1, 7.8)	0.009
6MWT, mean, m <sup>a</sup>	262 (252, 272)	242 (232, 252)	20.1 (5.6, 34.7)	0.007
NTproBNP, mean, pg ml <sup>-1a</sup>	733 (673, 799)	739 (678, 805)	0.99 (0.88, 1.12) <sup>b</sup>	0.900
BNP, mean, pg ml <sup>-1a</sup>	147 (136, 160)	147 (136, 160)	1.00 (0.89, 1.12) <sup>b</sup>	0.990
Systolic blood pressure, mean, mmHg <sup>a</sup>	133 (130, 135)	133 (131, 136)	-0.6 (-4.4, 3.3)	0.780
Weight, mean, kg <sup>a</sup>	101.3 (100.9, 101.8)	102.1 (101.6, 102.6)	-0.72 (-1.42, -0.01)	0.046

Comme nous le constatons sur le tableau 3, la dapagliflozine a amélioré le score KCCQ-CS (CS signifiant *Clinical Score*) à 12 semaines (taille de l'effet, 5,8 points (IC95 % : 2,3 à 9,2), P=0,001). Cela s'explique par l'amélioration des symptômes (taille de l'effet pour le KCCQ-TS, 5,8 points (IC95 % : 2,0 à 9,6), P = 0,003) et des limites physiques (taille de l'effet pour le KCCQ-PL, 5,3 points (IC95 % : 0,7 à 10,0), P = 0,026). Les résultats étaient cohérents au sein des sous-groupes de patients avec et sans DT2, avec une fraction d'éjection supérieure ou inférieure à 60 % ainsi que dans tous les autres sous-groupes pré-spécifiés.

Notons aussi que les patients traités avec la dapagliflozine présentaient une amélioration de leur capacité physique de marche, significative et cliniquement importante. La distance 6MWT représente la distance que peut parcourir un patient en 6 minute à pied. Dans le groupe dapagliflozine, une amélioration a été démontré sur cette distance (taille de l'effet 20,1 m (IC95 % : 5,6 à 34,7), P = 0,007) qui était particulièrement importante compte tenu de la très faible valeur de référence (244,4 m).

Le traitement par la dapagliflozine a amélioré les symptômes liés aux insuffisances cardiaques et les limites physiques mesurées par le KCCQ-CS après seulement 12 semaines de traitement. L'ampleur de ces avantages était cliniquement pertinente, statistiquement significative et constante dans tous les sous-groupes pré-spécifiés, y compris les patients sans DT2 et ceux avec une fraction d'éjection supérieure à 60 %. Les patients traités par la dapagliflozine présentaient également une amélioration significative de 20 mètres de la distance 6MWT. Cet essai représente ainsi, à ma connaissance, le premier essai clinique à démontrer un avantage significatif des inhibiteurs du SGLT2 sur les symptômes signalés par les patients et les limitations physiques, ainsi que sur la fonction physique mesurée objectivement chez les personnes atteintes d'IC à FE préservée.

Ces essais, EMPEROR-Preserved<sup>63</sup>, DELIVER<sup>59</sup> et PRESERVED-HF<sup>68</sup>, montrent à eux trois des résultats significatifs et cliniquement importants quant aux effets bénéfiques des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces bienfaits, mais les iSGLT2 sont d'ores et déjà la première classe pharmacologique ayant un bénéfice démontré sur la qualité de vie et la morbi-mortalité des patients atteints d'IC à FE préservée.

*Fait intéressant, aucune hypoglycémie ni aucune acidocétose n'ont été signalées dans les sous-groupes de patients non diabétiques des études présentées jusqu'ici, ce qui est rassurant d'un point de vue de la tolérance. Nous reviendrons sur cet élément dans la partie détaillant le profil de tolérance des gliflozines.*

### **2020-21 : EMPA-RESPONSE-AHF<sup>64</sup> et EMPULSE<sup>69</sup> montrent des tendances positives dans l'insuffisance cardiaque aiguë pour l'empagliflozine**

Au vu des résultats des différentes études présentées précédemment, il est acceptable de penser que les gliflozines procurent une cardioprotection (du moins en termes d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque) dans les deux formes d'insuffisances cardiaques chroniques : diastolique (FE préservée) et systolique (FE réduite). Pour autant l'introduction des iSGLT2 dans les études se limitait aux patients « stables » après décompensation. Qu'en est-il des formes aiguës ? Les gliflozines peuvent-elles être introduites chez les patients congestifs pendant l'hospitalisation pour décompensation ?

Pour répondre à cette dernière question, deux études ont vu le jour : l'essai EMPA-RESPONSE-AHF<sup>64</sup> (pour *Acute Heart Failure*) et l'essai EMPULSE<sup>69</sup>, concernant tous deux l'empagliflozine.

EMPA-RESPONSE-AHF (Damman *et al.*, 2020) est une étude pilote multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle et en groupe parallèle. L'essai a inclus 80 patients atteints d'IC décompensée aiguë, avec et sans diabète. Ils ont été randomisés à 10 mg/jour d'empagliflozine ou placebo pendant 30 jours seulement. Les principaux critères de jugement étaient le changement du score de dyspnée à l'échelle visuelle analogique, la réponse diurétique, le niveau des peptides natriurétiques (NT-proBNP) et la durée de séjour à l'hôpital. Les critères secondaires comprenaient l'innocuité

et les paramètres cliniques. L'âge moyen était de 76 ans, 33 % étaient des femmes, 47 % avaient une IC de novo et la NT-proBNP médiane était de 5 236 pg/ml.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le score de dyspnée, la réponse diurétique, la durée de séjour ou le changement du NT-proBNP entre l'empagliflozine et le placebo (même si la survenue de ces critères était numériquement inférieure dans le groupe empagliflozine). L'empagliflozine a en revanche, comme le montre la figure 39, réduit de manière significative le paramètre composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque à l'hôpital, de ré-hospitalisation pour IC ou de décès à 60 jours par rapport au placebo [4 (10 %) groupe empagliflozine vs 13 groupe placebo (33 %); P = 0,014].

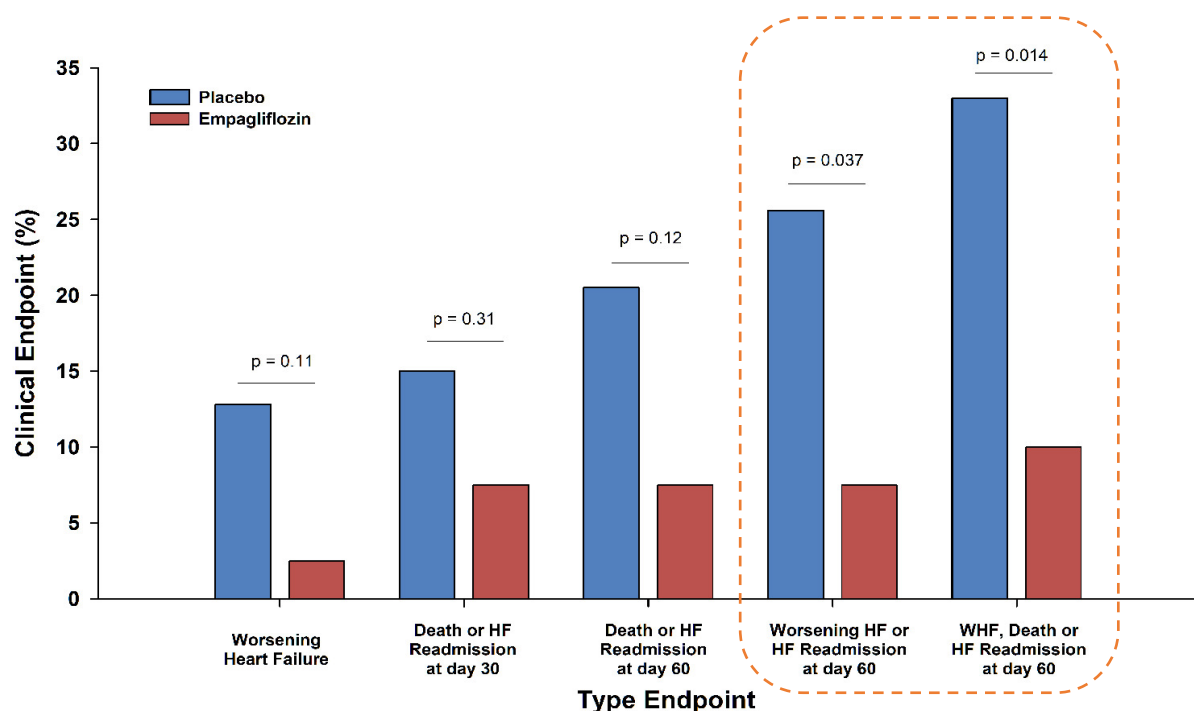


Figure 39 - Principaux résultats de l'étude EMPA-RESPONSE-AHF<sup>64</sup> (2020) : réduction du critère composite d'aggravation de l'insuffisance cardiaque à l'hôpital, de ré-hospitalisation pour IC ou de décès à 60 jours

Un an plus tard, l'étude EMPULSE<sup>66</sup> (Adriaan A. Voors *et al.*, 2021) est publiée avec pour objectif elle aussi d'évaluer l'empagliflozine par rapport au placebo chez 530 patients souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée aiguë (indépendamment de la FEVG et du statut diabétique), mais avec un autre angle de vue. Les participants atteints d'insuffisance cardiaque aiguë ont été randomisés, après stabilisation clinique, pour recevoir 10 mg d'empagliflozine par jour (n = 265) ou bien un placebo (n = 265). Le critère principal, évalué au moyen d'un *Win Ratio*, était le bénéfice clinique, défini comme un composite de décès toutes causes, du nombre d'événements d'insuffisance cardiaque (hospitalisations, visites

urgentes, etc.), du temps avant le premier événement d'insuffisance cardiaque et du changement dans le questionnaire de cardiomyopathie de *Kansas City - Total Symptom Score* (KCCQ-TSS) à 90 jours. L'âge moyen était de 68,5 ans et 33,8% des patients étaient des femmes. 45,3% étaient diabétiques de type 2 et la FEVG initiale moyenne était d'environ 34%.

Le bénéfice clinique est survenu à un taux de 53,9 % dans le groupe de l'empagliflozine comparativement à 39,7 % dans le groupe placebo (Win Ratio stratifié = 1,36 ; IC95% : 1,09 – 1,68 ; p = 0,0054). Ces résultats montrent que les patients traités par empagliflozine ont 36% plus de chances d'obtenir un bénéfice clinique par rapport à ceux non traités (placebo).

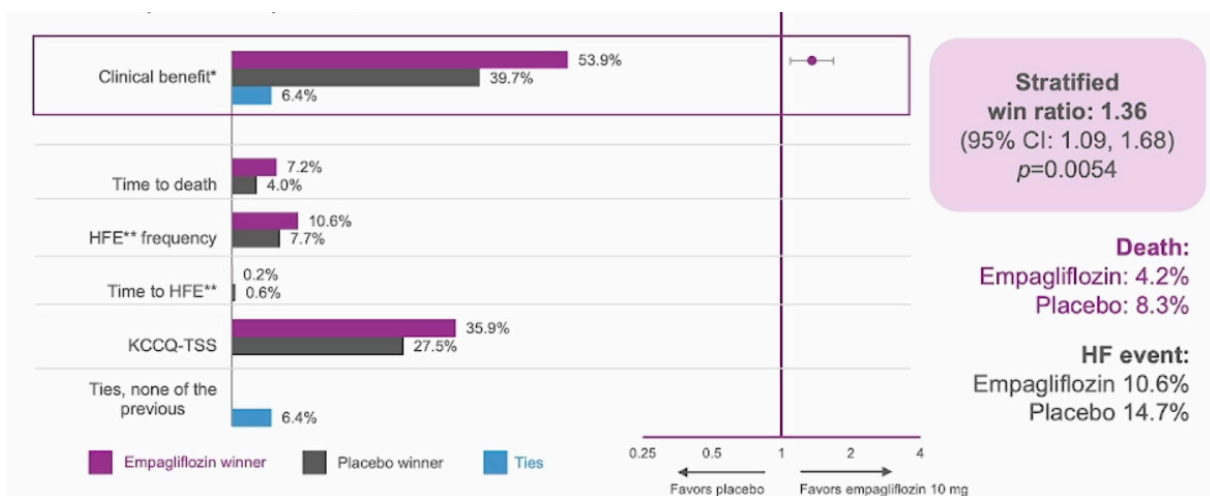


Figure 40 - Résultats principaux de l'étude EMPULSE<sup>66</sup> (2021) : les patients traités par empagliflozine ont 36% plus de chances d'obtenir un bénéfice clinique par rapport à ceux non traités

Ces deux études diffèrent donc l'une de l'autre dans les critères qui ont été choisis pour évaluer l'effet de l'empagliflozine, mais aussi dans le choix du moment d'introduction du médicament (patient hospitalisé en décompensation aigüe versus patient hospitalisé juste stabilisé). En effet, EMPA-RESPONSE-AHF<sup>64</sup> étudie plutôt des critères intermédiaires (réponse diurétique, perte de poids ou score de dyspnée) permettant de mieux comprendre le fonctionnement/mécanisme d'action de l'empagliflozine et ainsi les avantages que celle-ci peut avoir dans l'IC aigüe. L'étude EMPULSE<sup>66</sup> vise plutôt à évaluer des critères dits « durs » tels que la mortalité, la fréquence d'évènements d'IC, ou encore le critère composite de décès toutes causes, du nombre d'évènements d'insuffisance cardiaque et du temps avant le premier événement d'insuffisance cardiaque. Aujourd'hui ce dernier essai a plus d'impact que le premier car ses critères durs sont plus objectifs, plus clairs et donc mieux appréciés des cardiologues (même si ces derniers sont très étonnés de voir un critère symptomatique

(Score KCCQ-TSS) au milieu de ces critères durs...). Cependant c'est la complémentarité des deux études qui permet de conclure à des effets bénéfiques de l'empagliflozine dans l'insuffisance cardiaque aiguë. En effet malgré un manque de différence sur certains critères intermédiaires dans EMPA-RESPONSE-AHF<sup>64</sup>, cette étude montre tout de même une certaine sécurité de la molécule, et de sérieux avantages en termes de morbi-mortalité ont été démontrés dans EMPULSE<sup>66</sup>.

Enfin, nous attendons avec impatience deux études évaluant la dapagliflozine dans l'IC aiguë : DICTATE-HF<sup>65</sup> et DAPA ACT HF-TIMI68<sup>70</sup>. L'étude DICTATE-HF a un design similaire à celui de EMPA-RESPONSE-AHF, à la différence c'est une étude de Phase III (EMPA-RESPONSE-AHF est une Phase II). C'est un essai randomisé multicentrique, ouvert et prospectif sur 240 patients aux États-Unis. L'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'introduction de la dapagliflozine en plus du protocole diurétique classique chez les patients en décompensation cardiaque (du 1<sup>er</sup> au 5<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation), *versus* le protocole diurétique classique seul. Le critère primaire est la réponse diurétique (exprimée, comme pour l'étude analogue avec l'empagliflozine, comme le changement du poids par dose de diurétique - *furosémide intraveineux 40 mg*). Les critères secondaires et exploratoires comprennent l'aggravation de l'IC aiguë chez les patients hospitalisés, la réadmission à l'hôpital à 30 jours pour des raisons liées à l'IC ou au diabète, le changement de NT-proBNP et le niveau de la natriurèse. Les paramètres de sécurité comprennent l'incidence de l'hyperglycémie/hypoglycémie, l'acidocétose, l'aggravation de la fonction rénale, l'hypotension hypovolémique et la mortalité des patients hospitalisés. Les résultats de DICTATE-HF sont attendus pour le début d'année 2023 (d'après ClinicalTrials.gov).

L'étude DAPA ACT HF-TIMI68, attendue aussi pour 2023, a quant à elle un design similaire à celui de l'essai EMPULSE, c'est-à-dire évaluant le bénéfice clinique, défini comme un composite de décès pour causes cardiovasculaires ou d'aggravation de l'IC. Cet essai communiquera aussi des informations quant aux réhospitalisations, à la mortalité toutes causes ou encore à des critères composites de décès CV, hospitalisations pour IC ou visites urgentes pour IC.

Nous aurons ainsi prochainement une multitude de données concernant les gliflozines dans l'IC aiguë, ce qui permettra certainement de répondre à un réel besoin clinique exprimé par les professionnels de santé.

Nous avons donc aujourd'hui en notre possession des données concernant les bénéfices des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque chronique à FE réduite (EMPEROR-Reduced<sup>56</sup> & DAPA-HF<sup>57</sup>), des données dans l'IC à FE préservée (EMPEROR-Preserved<sup>58</sup>, PRESERVED-HF<sup>68</sup> & DELIVER<sup>59</sup>) et des données sur l'IC aiguë (EMPA-RESPONSE-AHF<sup>64</sup> & EMPULSE, DAPA ACT-HF<sup>70</sup> & DICTATE-HF<sup>65</sup>). Pour autant, ce ne sont pas les seuls effets protecteurs d'organes des gliflozines.

Nous l'avons vu, l'interconnexion entre le cœur et les reins est majeure. Lorsque l'un de ces organes est atteint, il existe de fortes chances pour qu'une dysfonction de l'autre apparaisse. Il est donc intéressant de regarder maintenant l'efficacité des iSGLT2 sur la fonction rénale : en effet, la néphroprotection apportée par les gliflozines expliquent aussi en partie leurs effets bénéfiques sur l'insuffisance cardiaque.

#### **4) Les études cliniques des gliflozines dans l'IR chronique** **« *Renal Outcomes Trials* »**

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans le monde, et il est responsable d'environ 40% des maladies rénales chroniques (MRC)<sup>71</sup>. 20% des MRC sont dues à l'hypertension artérielle, et le reste est majoritairement dû à des glomérulonéphrites. On estime que la maladie rénale (tous stades confondus) touche aujourd'hui environ 1 adulte sur 10 (soit plus de 840 millions de personnes dans le monde), et on considère qu'environ 50% de ces malades ne sont pas diagnostiqués<sup>72</sup>. REVEAL-CKD<sup>72</sup>, étude observationnelle internationale visant à évaluer la prévalence de la MRC non diagnostiquée, évoque même 95% de patients MRC stade III non diagnostiqués en France. En effet, les symptômes ne se font sentir qu'à partir du stade 3B (c'est-à-dire lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) se situe entre 30 et 45 ml.min.1,73m<sup>2</sup>) ce qui retarde énormément le diagnostic. De plus, le dépistage des populations cibles n'est pas systématique.

Les patients se retrouvent trop vite aux stades terminaux (4 & 5) de la maladie, et nécessitent une suppléance rénale (greffe ou dialyse) ce qui affecte énormément leur qualité de vie. À ces stades, la mortalité est d'environ 10%, avec une majorité de décès pour causes cardiovasculaires. Une très grande partie des patients atteints de MRC n'atteindront pas les stades 4 ou 5 et décèderont avant de causes cardiovasculaires, ce qui souligne l'importance



du diagnostic et de la prise en charge précoce, autant pour protéger les reins que pour protéger le système cardiovasculaire des patients. L'espérance de vie est considérablement réduite lorsque la fonction rénale diminue et/ou que l'albuminurie se développe. Les estimations mondiales indiquent que 1,2 million de décès étaient attribuables à une maladie rénale chronique en 2017<sup>73</sup>. Au vu du fardeau de cette affection, il est d'une importance notoire de disposer de traitements néphroprotecteurs afin de protéger les populations à risque.

Après les premiers résultats des CVOT principales avec les gliflozines (EMPAREG-Outcome<sup>36</sup>, DECLARE TIMI-58<sup>55</sup> et le Programme CANVAS<sup>54</sup>), les investigateurs et médecins ont réalisé que certains bénéfices apparaissaient de manière assez claire sur la fonction rénale des patients inclus dans les études. De plus, les données suggéraient une néphroprotection indépendante du contrôle glycémique (en effet, les autres ADO n'avaient jamais montré de protection des reins), comme nous avons pu le voir dans le cadre de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, une certaine incertitude persistait, puisque relativement peu de patients atteignaient le stade terminal de la maladie rénale et les patients des essais présentaient un faible risque d'insuffisance rénale. Une troisième vague d'essais de grande ampleur concernant les gliflozines a donc vu le jour pour confirmer les résultats exploratoires bénéfiques sur la fonction rénale, ou plus exactement sur le ralentissement de la progression de la maladie rénale.

Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas entièrement compris, les avantages des iSGLT2 peuvent être dus à la natriurèse et à la diurèse osmotique induite par le glucose, conduisant à une réduction de la pression intraglomérulaire via le rétrocontrôle tubuloglomérulaire. Cet effet hémodynamique favorable peut également préserver la fonction rénale chez les personnes atteintes de maladies rénales glomérulaires dues à des causes autres que le diabète de type 2. Au vu de la suspicion d'un effet néphroprotecteur indépendant de l'HbA1c, certaines de ces nouvelles études cliniques ont intégré des patients non diabétiques (entre 30 et 45% de la population s en fonction des études), afin d'évaluer l'effet protecteur rénal des gliflozines sur d'autres étiologies de néphropathies, telles que la maladie de Berger (néphropathie à IgA), la glomérulosclérose segmentaire et focale (HSF), et d'autres. Si les résultats de ces études cliniques s'avéraient positifs en termes de protection rénale quelle que soit l'étiologie, cela aurait des répercussions très importantes dans la communauté des néphrologues, dont les derniers traitements réduisant la morbi-mortalité de leurs patients remontaient à une trentaine d'années avec les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARAII). Comme nous allons le voir, les iSGLT2 ont effectivement montré d'importants effets protecteurs sur la fonction rénale, raison pour laquelle aujourd'hui certaines gliflozines, comme la dapagliflozine, ont une indication dans la maladie rénale chronique (MRC).

### **2019 : l'essai CREDENCE<sup>61</sup> démontre la néphroprotection pour la canagliflozine**

Rappelons-le, certains résultats du programme CANVAS<sup>54</sup> montraient des résultats exploratoires bénéfiques sur la fonction rénale (réduction de 27% du risque de progression de l'albuminurie (HR = 0,73) et de 40% du critère composite rénale de progression de la maladie rénale (HR = 0,60)). À la suite de ces résultats, V. Perkovic *et al.* ont alors mené un essai évaluant spécifiquement l'effet de la canagliflozine sur la fonction rénale, dans une population de patients diabétiques et insuffisants rénaux : l'essai CREDENCE<sup>61</sup>.

CREDENCE est un essai de phase III multicentrique, randomisé et contrôlé versus placebo, en double aveugle publié en 2019 dans le NEJM. Les patients, tous diabétiques de type II pour cette étude, étaient randomisés (1:1) pour recevoir de la canagliflozine à 100mg par jour ou du placebo, et bénéficiaient des traitements standards de la néphropathie diabétique (IEC/ARAII). L'âge moyen des patients était de 63 ans, et 33,9 % des patients étaient des femmes. La valeur moyenne de l'hémoglobine glyquée était de 8,3 %, le DFG moyen estimé était de 56,2 ml par minute par 1,73 m<sup>2</sup>, et le rapport urinaire médian albumine-créatinine (UACR) était de 927 mg/g, l'albumine étant mesurée en milligrammes et la créatinine en grammes.

Le critère de jugement principal était un composite d'atteinte du stade terminal (dialyse pendant au moins 30 jours, greffe de rein, ou DFG estimé à <15 ml par minute par 1,73 m<sup>2</sup>), du doublement de la concentration sérique de créatinine par rapport à la valeur de référence maintenue pendant au moins 30 jours, ou décès par maladie rénale ou cardiovasculaire.

Les principaux résultats secondaires prévus par les tests hiérarchisés séquentiels ont été spécifiés dans l'ordre suivant : premièrement, un composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque; deuxièmement, un composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, ou accident vasculaire cérébral (critère MACE); troisièmement, de survenue d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque; et quatrièmement, un composite spécifique rénal : atteinte du stade terminal, du doublement

du taux sérique de créatinine ou de mort rénale (soit le même que le critère principal sans la mortalité CV).

Comme nous pouvons l'apprécier sur la figure 4I.A, le taux de survenue du critère composite principal était significativement plus faible dans le groupe traité par canagliflozine que dans le groupe placebo (43,2 vs 61,2 pour 1000 patients-années, respectivement), ce qui signifie une diminution de 30 % du risque relatif (HR = 0,70 ; intervalle de confiance IC95% = 0,59 à 0,82 ; P=0,00001).

Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes quant à la mortalité cardiovasculaire (HR = 0,78 ; IC95 % = 0,61 à 1,00 ; P=0,05) (figure 4I.E), de sorte que les différences dans tous les résultats subséquents de la séquence d'essai hiérarchique n'ont pas été formellement testées et restent exploratoires. On notera quand même la tendance très positive des critères spécifiques sur la fonction rénale avec une réduction significative de 34% du risque relatif de survenue du critère spécifique rénal (figure 4I.B), une réduction significative de 32% du risque d'atteinte du stade terminal (4I.C), et une réduction significative de 28% du risque relatif de besoin de suppléance (dialyse, greffe ou mort rénale, 4I.D). De plus, des réductions significatives ont été observées quant aux critères cardiovasculaires (MACE et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, rappelant les résultats vus dans les parties précédentes).

Dans le cadre de cet essai, nous avons constaté que les patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie chronique qui ont reçu de la canagliflozine présentaient un risque plus faible de progression de la maladie rénale chronique que ceux qui ont reçu le placebo. Les patients du groupe de la canagliflozine présentaient également un risque plus faible de maladie rénale terminale, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Ces résultats indiquaient que la canagliflozine pouvait constituer une option de traitement efficace pour la protection rénale et cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique.

Il est intéressant de rappeler que les bienfaits observés dans cet essai ont été obtenus en addition des traitements standards de la MRC, c'est-à-dire les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les seuls médicaments néphroprotecteurs approuvés pour le diabète de type 2, un facteur qui souligne l'importance clinique des résultats.

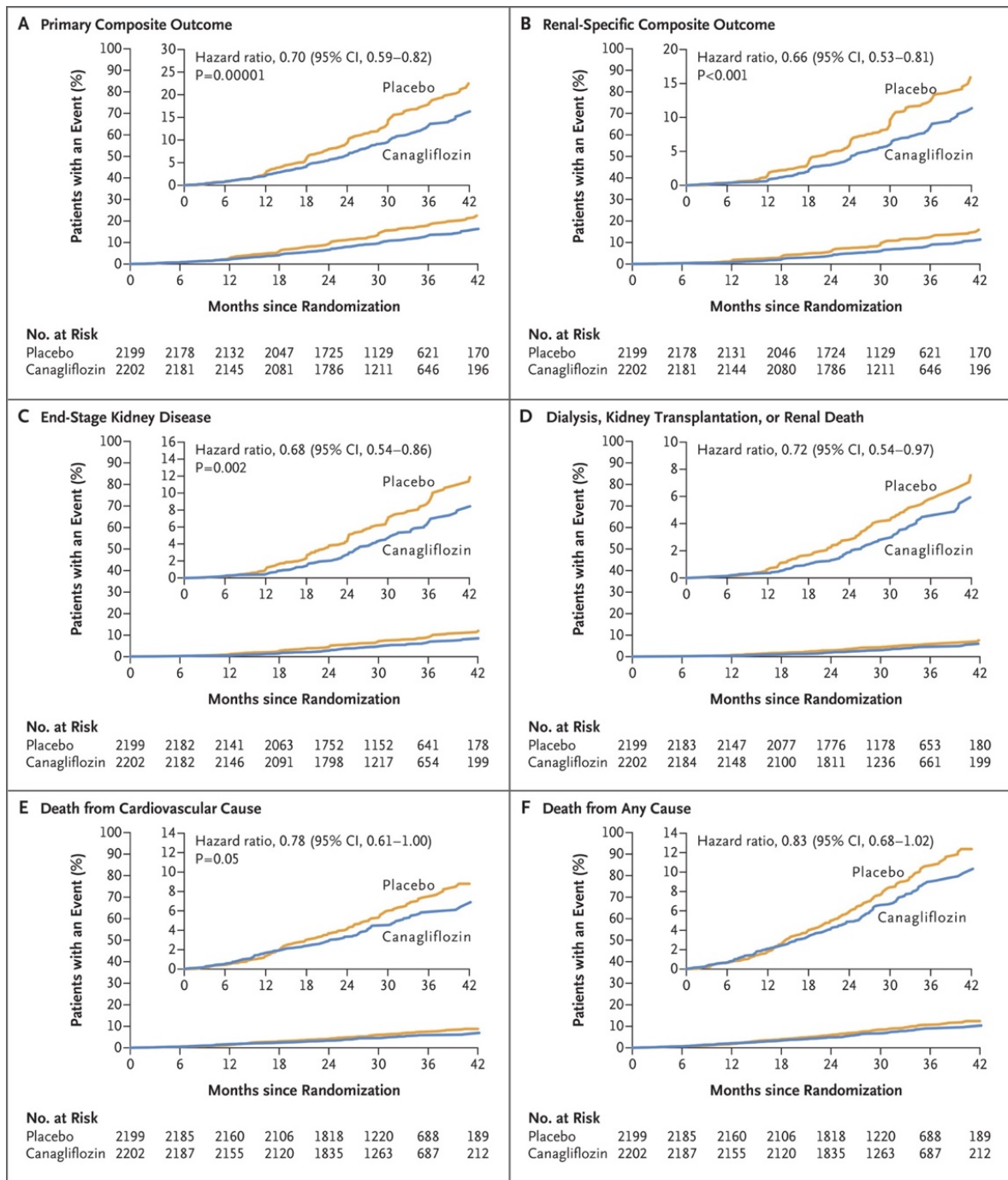


Figure 4I - Résultats principaux de l'étude CREDENCE<sup>61</sup> avec la canagliflozine (2019) : réduction significative du critère de jugement primaire chez les patients traités par canagliflozine

**2020 : l'étude DAPA-CKD<sup>60</sup> (dapagliflozine) impressionne la communauté néphrologique avec ses résultats en termes de néphroprotection (chez les patients diabétiques ou non)**

Malgré la grande disponibilité de tests de laboratoire simples pour identifier les patients ayant une fonction rénale altérée, trop peu d'essais cliniques ont été menés pour les maladies rénales. Jusqu'à récemment, les seules catégories de médicaments dont il a été démontré qu'elles ralentissaient le déclin de la fonction rénale étaient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (ARAII) ; toutefois, la plupart des données probantes ont été générées chez les patients atteints de diabète de type 2.

Comme la canagliflozine, la dapagliflozine avait elle aussi montré des résultats suggérant une néphroprotection chez le patient diabétique de type II dans l'essai DECLARE-TIMI58<sup>55</sup>. En 2020 est publiée dans le NEJM une étude évaluant l'effet de la dapagliflozine dans une population de patients malades rénaux : DAPA-CKD<sup>60</sup>. Cette étude multicentrique, en double aveugle et contrôlée vs placebo, a randomisé 4,304 patients, diabétiques ou non (32,5% n'étaient pas diabétique), ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé de 25 à 75 ml par minute par 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle et un rapport albumine-créatinine urinaire (albumine mesurée en milligrammes et créatinine mesurée en grammes) de 200 à 5000 mg/g pour recevoir de la dapagliflozine (10mg une fois par jour) ou un placebo. Les participants de DAPA-CKD devaient déjà être traités par IEC ou ARAII aux doses maximales tolérées pendant au moins 4 semaines avant le screening. L'analyse primaire d'efficacité était menée en intention-de-traiter (ITT) sur la population et comprenait tous les participants ayant subi une randomisation.

Le critère composite primaire était la première occurrence de l'un des événements suivants : une diminution d'au moins 50 % du DFG estimé, l'atteinte du stade terminal de MRC (c'est-à-dire une dialyse, une greffe de rein ou un DFG estimé inférieur à 15 ml par minute par 1,73 m<sup>2</sup>), ou un décès dû à des causes rénales ou cardiovasculaires. Comme nous le constatons, ce critère composite principal est similaire à celui de l'étude CREDENCE. Les critères secondaires étaient, dans l'ordre hiérarchique : un critère composite spécifique rénal comprenant la diminution du DFG d'au moins 50 %, l'atteinte du stade terminal de MRC ou un décès dû à des causes rénales ; un critère composite cardiovasculaire défini comme

l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou la mort pour causes cardiovasculaires ; et la mortalité toutes causes.

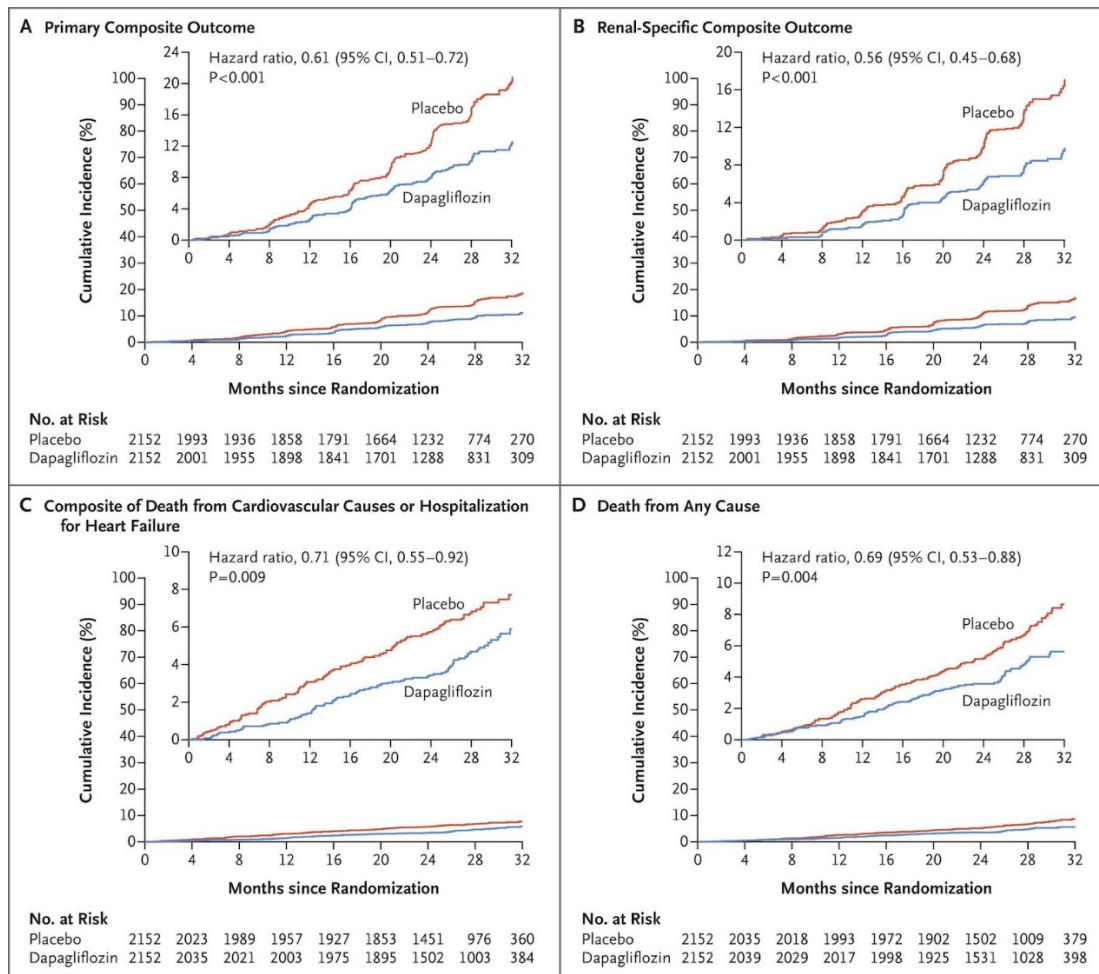


Figure 42 - Résultats principaux de l'étude DAPA-CKD<sup>60</sup> avec la dapagliflozine (2020) : réduction significative du critère de jugement primaire et de la mortalité chez les patients traités par dapagliflozine

Cette étude est la plus impressionnante de tous les essais concernant les gliflozines, elle fut même stoppée précocement pour cause d'efficacité dans le groupe dapagliflozine et donc de perte de chance pour le groupe placebo. En effet, on observe une réduction significative de 39% du risque relatif de survenue du critère composite principal (figure 42.A) avec un HR=0,61 ; IC95%=0,51 – 0,72 et P<0,001. Pour ce résultat, le nombre de sujet à traiter (*Number Needed to Treat, NNT*) était de 19. Ce résultat est encore plus intéressant lorsqu'on retire la mortalité cardiovasculaire et que ce critère devient spécifique rénal : la réduction significative du risque relatif passe alors à 44% (figure 42.B), avec un HR=0,56, un IC95% = 0,45 – 0,68 et P<0,001. Ce n'est pas tout puisqu'on observe aussi une réduction significative de 29% du risque relatif de survenue d'évènements cardiovasculaires et/ou d'hospitalisations pour IC, ainsi qu'une réduction significative de 31% de la mortalité toutes causes.

De façon encore plus intéressante, l'effet de la dapagliflozine sur le résultat principal était généralement uniforme et constant dans tous les sous-groupes préétablis. Chez les participants atteints de diabète de type 2, le *Hazard Ratio* pour ce résultat était de 0,64 (IC95 %, 0,52 à 0,79), comparativement à 0,50 (IC95 %, 0,35 à 0,72) chez les participants sans diabète de type 2. Cette étude a donc validé l'hypothèse d'un effet protecteur rénal de la dapagliflozine indépendamment de son effet sur la glycémie, apportant une réponse thérapeutique chez les patients ayant une maladie rénale chronique (MRC), indépendamment de leur statut diabétique. De plus, les résultats de cet essai confirmaient la mortalité élevée chez les patients dont la fonction rénale est altérée. La mortalité nettement plus faible dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo appuyait ainsi l'utilisation de la dapagliflozine comme médicament de choix dans la prise en charge thérapeutique des maladies rénales chroniques.

#### **2022 : EMPA-KIDNEY<sup>74</sup> confirme définitivement la néphroprotection apportée par la classe des iSGLT2**

Enfin, en novembre 2022 est publiée la dernière étude, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine chez des patients atteints de maladie rénale chronique. La population incluse est légèrement différente de celle de DAPA-CKD, avec certaines différences notamment en ce qui concerne les niveaux d'albuminurie des patients (les patients de EMPA-KIDNEY ont pour environ 30% un DFG inférieur à 30 ml.min sans albuminurie).

Au total, 6609 patients ont été randomisés. Au cours d'un suivi médian de 2,0 ans, une progression de la maladie rénale ou un décès d'origine cardiovasculaire est survenu chez 432 des 3304 patients (13,1 %) du groupe empagliflozine et chez 558 des 3305 patients (16,9 %) du groupe placebo (hasard ratio, 0,72 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,64 à 0,82 ;  $P < 0,001$ ). Les résultats étaient cohérents chez les patients avec ou sans diabète et dans les sous-groupes définis en fonction des niveaux de DFG. Le taux d'hospitalisation toutes causes était plus faible dans le groupe empagliflozine que dans le groupe placebo (hasard ratio, 0,86 ; IC à 95 %, 0,78 à 0,95 ;  $P = 0,003$ ), mais il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne le critère composite d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès pour causes cardiovasculaires (qui est survenu chez 4,0 % dans le groupe

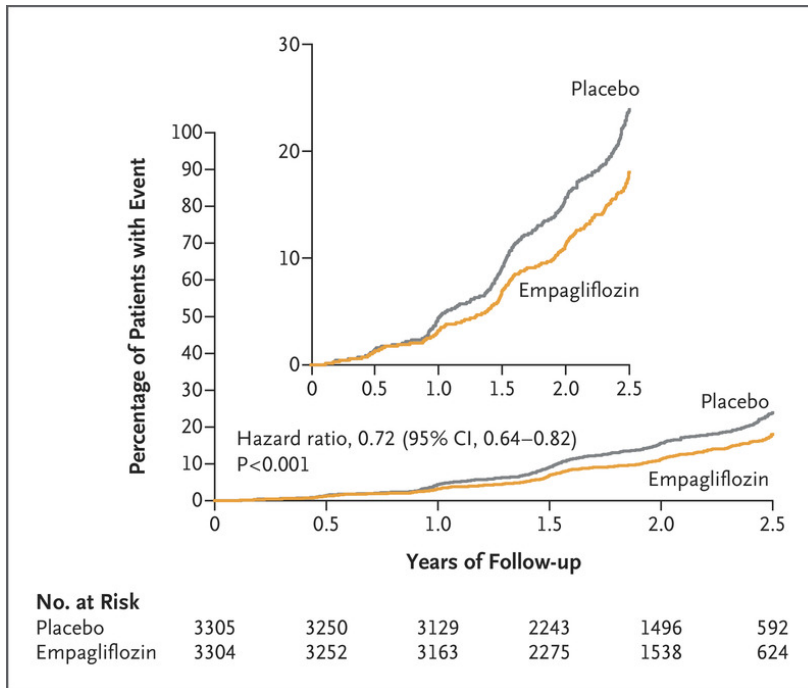


Figure 43 - Résultat principal (critère primaire) de l'étude EMPA-KIDNEY<sup>74</sup> (2022)

empagliflozine et 4,6 % dans le groupe placebo) ou de décès toutes causes (chez 4,5 % et 5,1 %, respectivement). Les taux d'événements indésirables graves étaient similaires dans les deux groupes.

On peut observer sur la figure 43 le résultat du critère primaire de l'étude. On retrouve effectivement une réduction relative du

risque de 28% de survenue du critère composite rénal (progression de l'insuffisance rénale - définie comme une insuffisance rénale terminale, une diminution soutenue du DFGe à < 10 ml par minute par 1,73 m<sup>2</sup>, une diminution soutenue du DFGe de ≥ 40 % par rapport au départ ou un décès d'origine rénale – ou un décès d'origine cardiovasculaire).

Les résultats de cette étude sont ainsi complémentaires à ceux de l'étude DAPA-CKD<sup>60</sup>, ce qui permet une fois de plus de confirmer un effet classe majeure dans cette indication, comme nous le constatons grâce aux résultats de la méta-analyse de Christoph Wanner « *Accumulated renal data from SGLT2i outcomes trials* » (publiée avant EMPA-KIDNEY), dont les résultats sont résumés sur le diagramme de Forêt ci-dessous (figure 44).



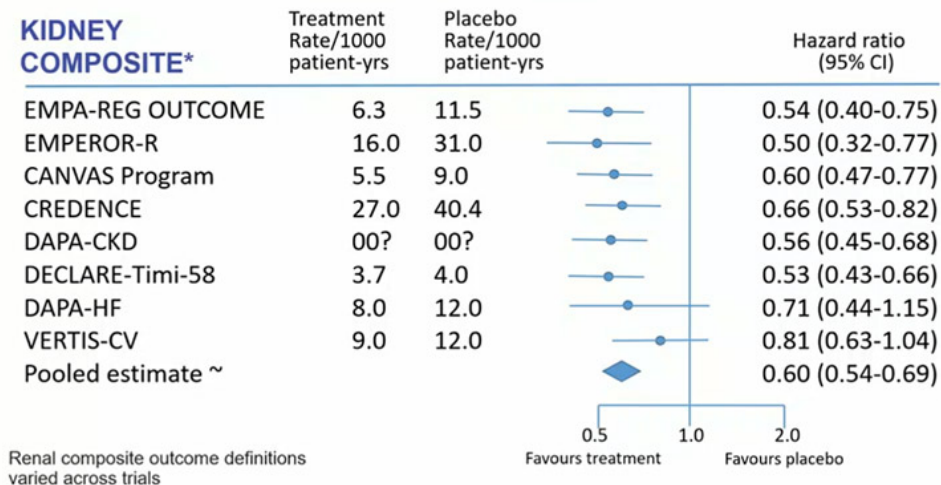


Figure 44 - Effets protecteurs rénaux de l'inhibition SGLT2 dans les études incluses dans la méta-analyse de Wanner<sup>75</sup> : un véritable effet classe

Pour le moment, seules la canagliflozine et la dapagliflozine ont des indications dans la maladie rénale chronique. En France, on ne retrouve donc que la dapagliflozine indiquée et remboursée (depuis le 11 octobre 2022) dans cette maladie. Le 6 janvier 2022, à la suite des résultats de DAPA-CKD, la HAS publie le compte-rendu de la Commission de Transparence et octroie un SMR important et un ASMR III (modéré) pour la dapagliflozine dans l'indication « maladie rénale chronique ». L'empagliflozine, quant à elle, devrait avoir son indication dans la MRC durant l'année 2023 ou début 2024.

## 5) Le profil de tolérance des gliflozines dans les études cliniques

Nous avons vu les différents résultats des gliflozines dans de multiples études cliniques de grande ampleur. Une sécurité cardiovasculaire allant même jusqu'à la protection en termes de survenue d'événements cardiaques majeurs et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaques, une protection vis-à-vis de la fonction rénale avec un ralentissement de la progression de la MRC, ainsi qu'une réduction significative de la mortalité toutes causes. Tous ces résultats ayant atteint des niveaux statistiquement et cliniquement significatifs chez des patients diabétiques ou non. Dans un contexte de médecine/pharmacologie, il est important de considérer la balance bénéfiques/risques de cette classe de molécules. Les iSGLT2 ont un profil de tolérance qui nécessite des attentions particulières pour certains patients ou dans certaines situations. Les effets indésirables signalés sont rares, mais peuvent être graves (figure 45).

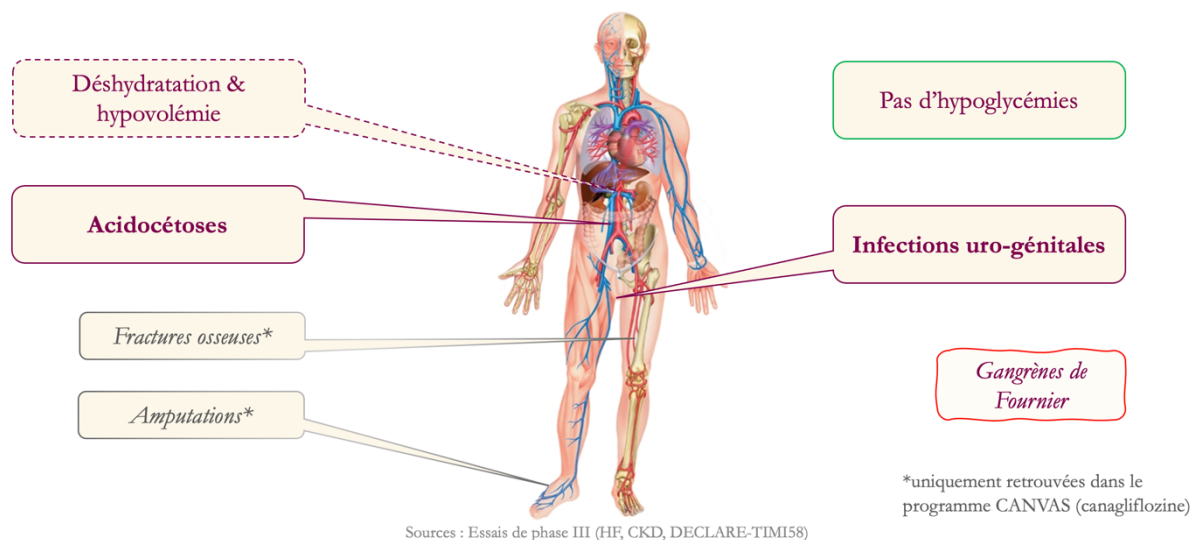


Figure 45 - Vue d'ensemble des effets indésirables potentiels des gliflozines

### Effets indésirables spécifiques à la condition diabétique :

#### **Pas de risque accru d'hypoglycémies**

Le premier risque auquel un patient diabétique (ainsi que le corps soignant) doit faire attention est celui d'hypoglycémie. C'est un risque connu pour les patients prenant des médicaments hypoglycémisants tels que les sulfamides ou encore l'insuline. Même si une hypoglycémie peut être sans gravité, certaines peuvent provoquer un coma et donc mettre en jeu le pronostic vital. De plus, les hypoglycémies sont un facteur de risque cardiovasculaire pour les patients.

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose, étant donné leur mécanisme d'action indépendant de l'insulinosécrétion, ne provoquent pas d'hypoglycémie. La méta-analyse la plus récente concernant le profil de tolérance des iSGLT2 est celle de Zheng et al. (2021)<sup>76</sup>. Cette dernière réunit les données de 6 études cliniques ayant étudié le risque d'hypoglycémie (certaines étant les CVOT résumées précédemment), et conclut à un *Risk Ratio* (RR) de 1,00 (IC95% : 0,96 – 1,05) ce qui signifie qu'il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque d'hypoglycémie dans les populations traitées par iSGLT2 (cf. figure 46). Toutefois, certains cas d'hypoglycémies ont été signalés dans les essais : il s'agissait en fait de patients sous insuline ou sulfamides hypoglycémisants. En effet, même si les gliflozines ne sont pas hypoglycémisantes mais bien anti-hyperglycémisantes, elles peuvent potentialiser les effets hypoglycémisants de l'insuline ou des sulfamides.

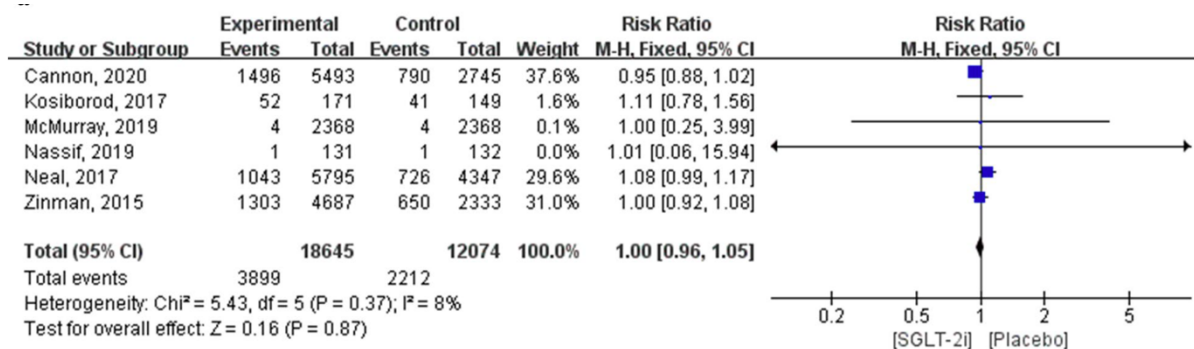


Figure 46 – Diagramme de Forêt comparant le risque d'hypoglycémie entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021)<sup>76</sup>

### Acidocétoses euglycémiques

Le deuxième risque métabolique et spécifique aux patients diabétique est celui de l'acidocétose diabétique (ACD). Les gliflozines réduisent le taux de sucre dans le sang par son excrétion urinaire, ce qui implique une légère baisse de l'insulinosécrétion/insulinémie, contrebalancée par une légère hausse de la sécrétion de glucagon/glucagonémie. Il en résulte une augmentation des cétones (provenant de la lipolyse), qui seront en outre majoritairement réabsorbées dans les tubules rénaux. Si ce mécanisme, lorsqu'il reste modéré, est bénéfique pour le système cardiovasculaire (les cétones étant le « *super-fuel* » du cœur en ralentissant la senescence des cellules endothéliales), il peut devenir trop important et donc néfaste dans certaines situations spécifiques en provoquant une importante acidité dans le sang (acidocétose). Les patients qui peuvent être à risque accru d'ACD sont les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles, les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë (infections), d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool.

La méta-analyse de Zheng et al. (2021) montre un RR à 3,65 (IC95% : 1,83 – 7,27), signifiant un risque significativement supérieur d'acidocétose chez les patients diabétiques traités par gliflozines (cf. figure 47). En pratique, on parle d'un risque multiplié par deux à trois en moyenne chez ces patients. Pour ces patients, le traitement par gliflozine doit être immédiatement arrêté.

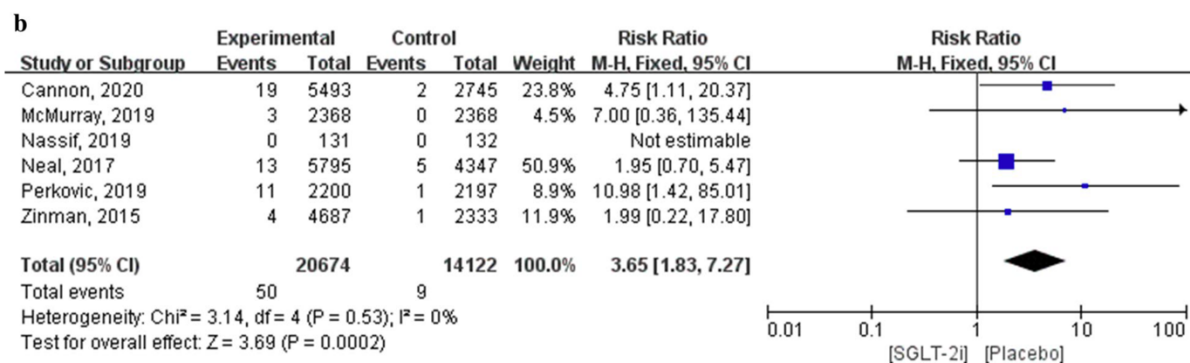


Figure 47 - Diagramme de Forêt comparant le risque d'acidocétose diabétique entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021)<sup>76</sup>

C'est un effet secondaire considéré comme rare à très rare, mais qui doit être connu des patients et de leurs médecins, afin de savoir le reconnaître et le traiter rapidement si besoin. Dans la majorité des cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/L (250 mg/dL), ce qui rend son diagnostic plus difficile (en général les acidocétoses sont accompagnées d'hyperglycémies importantes).

### Effets indésirables communs à tous les patients (diabétiques ou non)

#### Infections (urinaires et génitales)

Les infections uro-génitales sont les manifestations indésirables les plus fréquentes des patients sous gliflozines. La quantité excessive de glucose dans les urines crée un milieu favorable à la prolifération bactérienne et surtout fongique dans les voies urinaires et les parties génitales, c'est pourquoi on retrouve un risque accru de vulvovaginites, balanites et autres infections mycosiques. La méta-analyse de Zheng et al. (2021) a calculé le surrisque d'infection urinaire à partir de 4 études, et celui d'infections génitales (pour les hommes et pour les femmes) à partir de 4 études. Les résultats sont retrouvés sur la figure 48 : il existe un léger (mais significatif) surrisque d'infections urinaire (*figure 48.a*) chez les patients traités par gliflozines, qu'on reconnaît au RR de 1,08 (IC95% : 1,01 – 1,15). En outre, le risque d'infections génitales est lui bien augmenté chez ces patients, notamment les femmes. Le RR pour ces dernières est de 3,85 (IC95% : 3,43 – 4,32) là où celui concernant le risque d'infections génitales chez l'homme est de 3,35 (IC95% : 2,90 – 3,87).

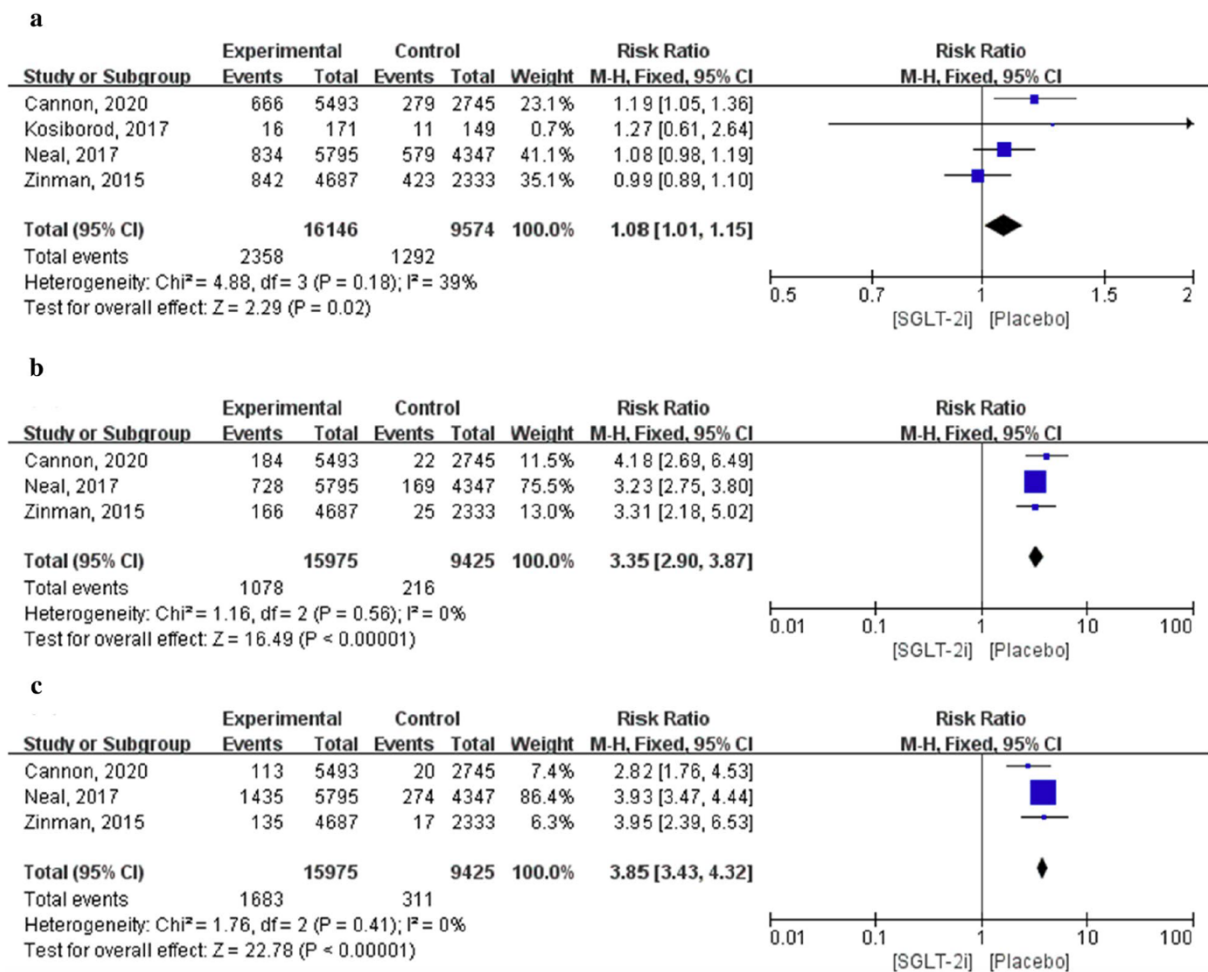


Figure 48 - Diagramme de Forêt comparant le risque d'infections uro-génitales entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021<sup>6</sup>) : a. infections urinaires ; b. infections génitales chez l'homme ; c. infections génitales chez la femme

En pratique, c'est un effet indésirable fréquent, surtout chez les femmes, qui survient globalement au début du traitement (dans les 6 premiers mois), n'est pas récidivant et facilement gérable avec un antimycosique local (ovule ou crème). Il implique cependant une bonne éducation thérapeutique des patients concernant leur hygiène génitale et une autosurveillance régulière.

### Hypovolémies & déshydratations

Les inhibiteurs SGLT2 sont responsables d'une natriurèse et d'une diurèse osmotique (c'est d'ailleurs ce qui explique certains de leurs effets protecteurs d'organes), il est donc aisé de comprendre qu'ils peuvent ainsi causer des hypovolémies et/ou des déshydratations. Cet effet indésirable peut paraître anodin mais doit être pris très au sérieux, notamment chez les patients fragiles/âgés qui sont particulièrement à risque d'hypotensions et de chutes (surrisque de fractures) ainsi que de déshydratations.

Dans les essais cliniques, assez peu d'évènements de déplétions volémiques ont été signalés mais la méta-analyse de Zheng et al. (2021) reporte tout de même une différence significative entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebo. En effet, sur 6 études étudiant ces effets indésirables, la méta-analyse conclut à un risque augmenté de déplétions volémiques dans les groupes traités par gliflozine par rapport aux groupes placebo avec un RR = 1,22 (IC95% : 1,11 – 1,33, p<0,0001) (cf. figure 49). Certaines des grandes études cliniques n'ont pas retrouvé d'augmentation significative de ce risque, comme l'étude DECLARE-TIMI58<sup>55</sup>, mais les professionnels de santé ayant prescrit des gliflozines dans leur patientèle s'accordent à dire que les déplétions volémiques, bien que mineures et sans gravité, sont fréquemment retrouvées.

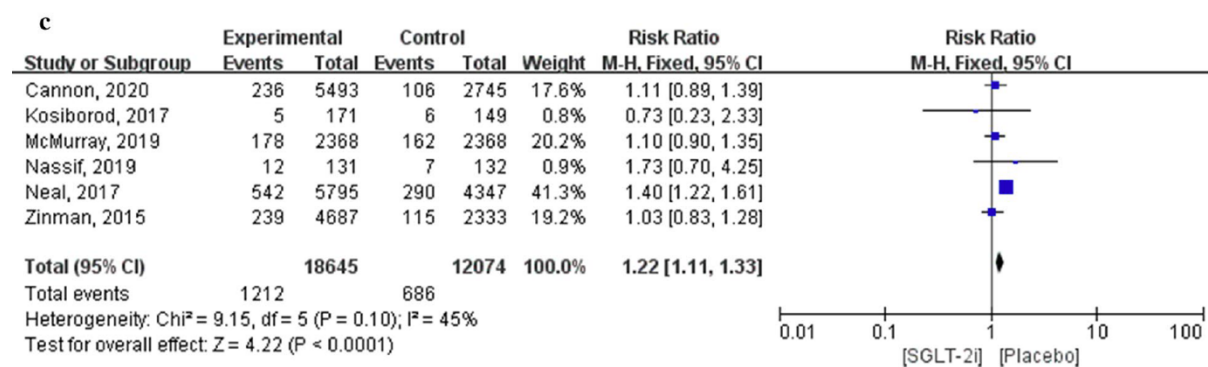


Figure 49 - Diagramme de Forêt comparant le risque de déplétions volémiques entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021)<sup>76</sup>

### Amputations et fractures

Il peut paraître étonnant de regrouper ces deux types d'évènements indésirables dans une même catégorie, mais cela s'explique car l'une des gliflozine a montré des différences significatives dans la survenue de ces derniers : la canagliflozine. Lors du programme CANVAS (Neal et al. 2017) et de l'essai CREDENCE (Perkovic et al. 2019), comme vu précédemment, des signaux d'alertes ont été émis lors de signalements de fractures (résultant d'hypotensions chez les patients fragiles) et d'amputations (résultant de la baisse de volémie et donc d'un risque de potentialisation de la stase sanguine dans les membres inférieurs) dans les groupes traités par canagliflozine, ce qui a poussé les agences réglementaires et de pharmacovigilance à accordé une attention particulière à ce genre d'évènements.



5 études (dont 2 avec la canagliflozine) incluant plus de 34,000 patients comprenaient un critère évaluant la survenue de fractures (cf. figure 50.a). La méta-analyse de Zheng et al. (2021) conclut à une absence de différence significative entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebo, avec un RR=1,11 (IC95% : 0,99 – 1,23 et p=0,08)

4 articles (dont 2 avec la canagliflozine) incluant plus de 27,000 patients comprenaient un critère évaluant la survenue d'amputations (cf. figure 50.b). La méta-analyse de Zheng et al.<sup>76</sup> (2021) conclut à une différence significative entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebo, avec un RR=1,42 (IC95% : 1,18 – 1,71 et p=0,0002). Toutefois, il aurait été intéressant d'inclure dans cette méta-analyse les autres CVOTs (DECLARE-TIMI 58<sup>55</sup>, EMPAREG-OUTCOME<sup>36</sup>) car ces dernières n'ont pas retrouvé de signal alarmant quant aux amputations. Le RR de Zheng et al. pourrait être artificiellement significatif dû au manque d'études incluses et donc de l'importance des deux études sur la canagliflozine qui représentent à elles deux 61% du poids de ce résultat.

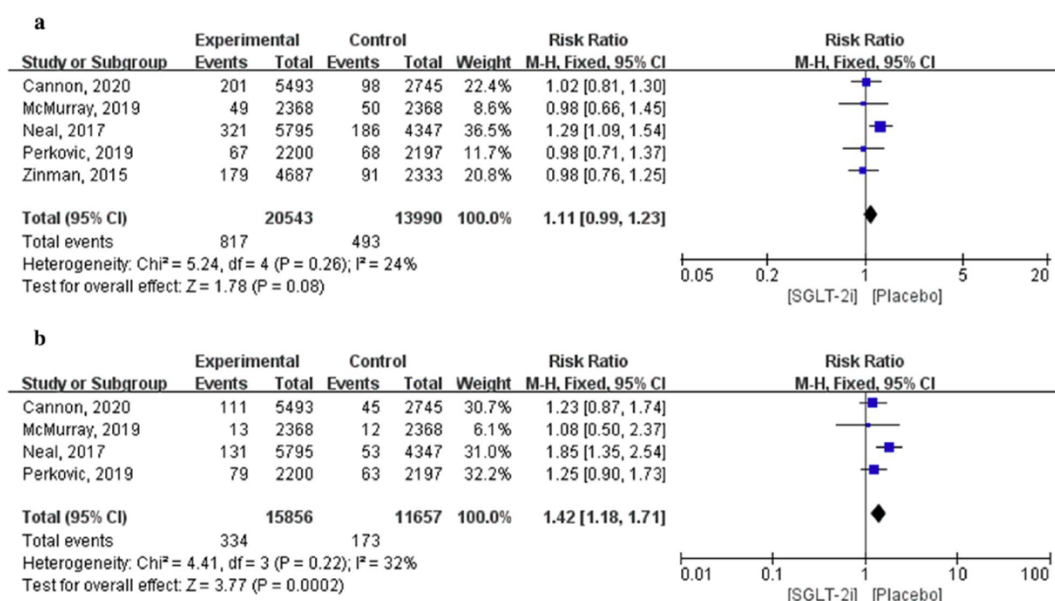


Figure 50 - Diagramme de Forêt comparant le risque de fractures (a) et d'amputations (b) entre les groupes traités par gliflozines et les groupes placebos (méta-analyse de Zheng et al., 2021)<sup>76</sup>

Dans tous les cas, il est ici important de noter que le risque de fracture (lié au risque d'hypotension et de chute) n'est pas augmenté dans les études et méta-analyses les plus récentes, ce qui est rassurant. Le risque d'amputations est en revanche significativement plus important dans les groupes traités par gliflozines, ce qui implique dans la prise en charge une surveillance particulière des patients à risque (rendez-vous chez les podologues,

autosurveillance des membres inférieurs et de la plante des pieds, etc.), et un choix thérapeutique différent pour les patients ayant des antécédents d'amputations.

### **Gangrènes de Fournier**

Enfin, nous terminons ce profil de tolérance par l'effet indésirable le plus grave, mais aussi le plus rare puisqu'à peine quelques dizaines de cas ont été recensés sur plusieurs millions de patients traités. La Gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante périnéale est un type de gangrène affectant les organes génitaux externes et le périnée, en particulier le scrotum. La maladie se présente d'abord comme une simple inflammation, souvent limitée au scrotum. Elle s'étend ensuite au périnée, au pénis et à la paroi abdominale. Les signes s'aggravent rapidement. On observera une odeur de putréfaction très désagréable. En l'absence de traitement, la mort du patient survient en quelques heures, ce qui explique la gravité de cet événement. Le taux de décès est de 7,5 à 40 % lorsque le patient est traité. La gangrène de Fournier est une urgence médico-chirurgicale nécessitant un traitement antibiotique et chirurgical.

Les cas de Gangrènes de Fournier concomitants avec la prise d'iSGLT2 ont fait l'objet de cas particuliers reportés aux agences de santé et de pharmacovigilance ce qui explique l'attention très particulière qu'il faut porter à la survenue de tels événements. La seule hypothèse mécanistique expliquant ce phénomène seraient le risque augmenté de gangrènes à la suite d'infections génitales non traitées, se transformant rapidement en tuméfaction périnéale puis en gangrène. Cela rappelle l'importance d'une bonne hygiène génitale pour les patients traités par gliflozines. Pour autant, aucun lien statistique n'a été formellement établi entre la prise d'inhibiteurs SGLT2 et la survenue de Gangrènes de Fournier dans les multiples études cliniques présentées, les cas recensés étant trop peu nombreux.



## V. RECOMMANDATIONS ET PRISES DE POSITIONS RÉCENTES DES SOCIÉTÉS SAVANTES

Pour terminer ce travail de synthèse bibliographique, il est intéressant de mettre en perspective tous les résultats décrits précédemment avec la manière dont ils ont été perçus par les experts. Pour en avoir une idée, la meilleure option consiste à étudier les recommandations des sociétés savantes. Ces dernières, composées de médecins renommés dans leurs aires thérapeutiques, permettent de comprendre comment ces derniers interprètent les résultats des études cliniques et conseillent à leur confrères l'utilisation ou pas des nouvelles classes de médicaments. Elles étudient avec attention, souvent en concertation avec les autorités sanitaires (HAS) et les comités d'experts indépendants, les preuves cliniques des essais et en tirent des conclusions pour rédiger des lignes directrices en termes de prescription et de considération médicale pour la prise en charge des futurs patients. Ces recommandations définissent ainsi les stratégies thérapeutiques.

Dans notre cas, la société savante faisant référence est la Société Francophone du Diabète (SFD). En effet cette dernière a élaboré des recommandations de prise en charge médicamenteuse pour les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque, ce qui nous permet d'apporter des arguments forts en réponse à notre problématique initiale. Cette revue de la prise de position de la SFD, très importante dans les pays francophones, sera complétée par une analyse des recommandations de la société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology ESC), publiées en septembre 2021 et ayant actualisé leur partie concernant la prise en charge des patients insuffisants cardiaque à fraction d'éjection réduite. Ces deux papiers permettent à eux seuls de conclure sur une place forte des iSGLT2 dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance cardiaque.

Pour autant, afin d'aller un peu plus loin, nous étudierons aussi deux autres recommandations sorties récemment : les recommandations de la société savante internationale de néphrologie (KDIGO) faisant mention des patients diabétiques ayant une maladie rénale chronique, ainsi que les sociétés savantes américaines de cardiologie, ayant débuté en 2021 leur travail concernant la place des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

## 1) Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) 2021<sup>77</sup>

Comme tous les deux ans depuis 2017, la SFD publie une actualisation de sa prise de position sur les stratégies de prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2, à la lumière des dernières données scientifiques sur le sujet. L'actualisation de la prise de position de la SFD a pour but d'aider les cliniciens dans leurs choix de stratégies thérapeutiques, en tenant compte de la balance bénéfices-risques des traitements, des aspects médico-économiques et des préférences du patient.

En 2019, la SFD, encore très « glucocentrée », expliquait que lorsqu'un patient diabétique de type II voit son HbA1c remonter et que les médicaments qu'il prend ne font plus effet, plusieurs options sont possibles (cf. figure 51). Pour résumer, la metformine restait le gold standard pour le diabète de type II. Par la suite, lorsque le choix thérapeutique s'orientait vers une bithérapie, le praticien pouvait décider, en fonction du phénotype du patient, de son profil de risque et après une discussion avec ce dernier, de prescrire soit un sulfamide hypoglycémiant, soit une gliptine (iDPP4), soit un agoniste des récepteurs du GLP1, soit un inhibiteur de SGLT2 (en mentionnant que ceux-ci n'étaient pas commercialisés en France). Globalement, ces molécules étaient interchangeables et on pouvait les ajouter les unes aux autres si l'efficacité du traitement n'était pas au rendez-vous (à l'exception des aGLP1 et iDPP4 qui ne doivent pas être pris de manière concomitante).

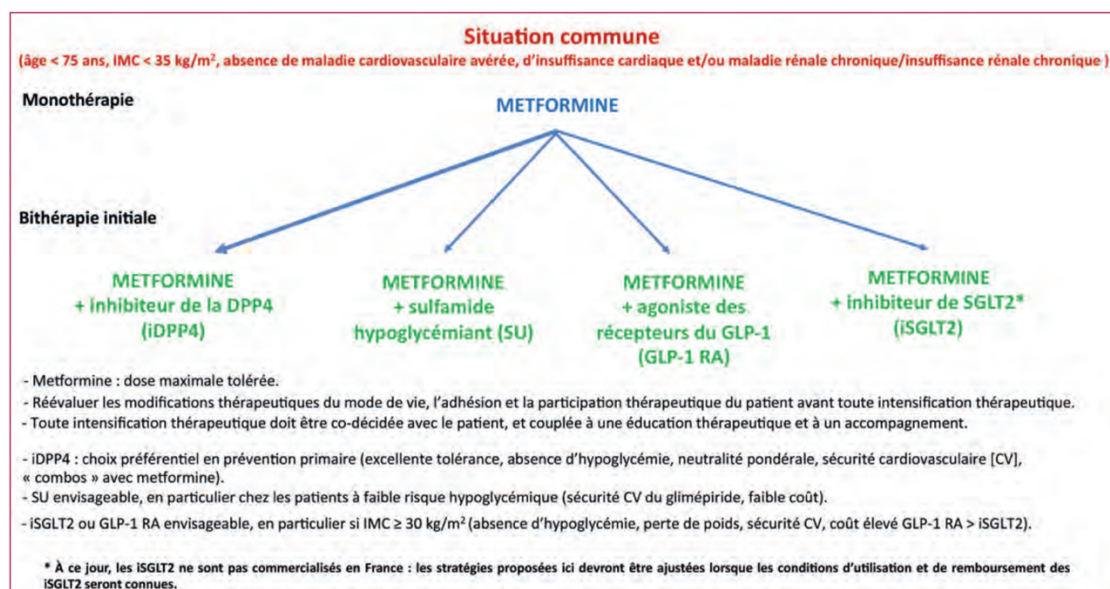


Figure 51 - Prise de Position SFD 2019<sup>78</sup> : Situation commune - Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé

En décembre 2021, cette prise de position a été actualisée et la SFD a d'ailleurs changé le nom de ce papier. Nommée en 2019 « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 », la SFD a décidé de nommer l'édition 2021 « Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 » démontrant ainsi la volonté de ne plus focaliser l'attention seulement sur l'hyperglycémie mais d'essayer d'adopter une stratégie plus globale grâce aux différentes classes thérapeutiques disponibles.

La SFD a séparé deux cas différents : la situation commune et les situations particulières. La situation commune correspondait à une personne âgée de moins de 65 ans, dont l'IMC était inférieur à 35 et qui ne présentait ni maladie athéromateuse, ni insuffisance cardiaque, ni maladie rénale. Les situations particulières, finalement bien plus présentes en clinique, correspondaient aux patients obèses présentant ou étant fortement à risque de maladie rénale chronique, d'insuffisance cardiaque ou de maladie athéromateuse. On retrouve le schéma de synthèse de ces différentes situations, directement tiré du papier original (cf. figure 52).

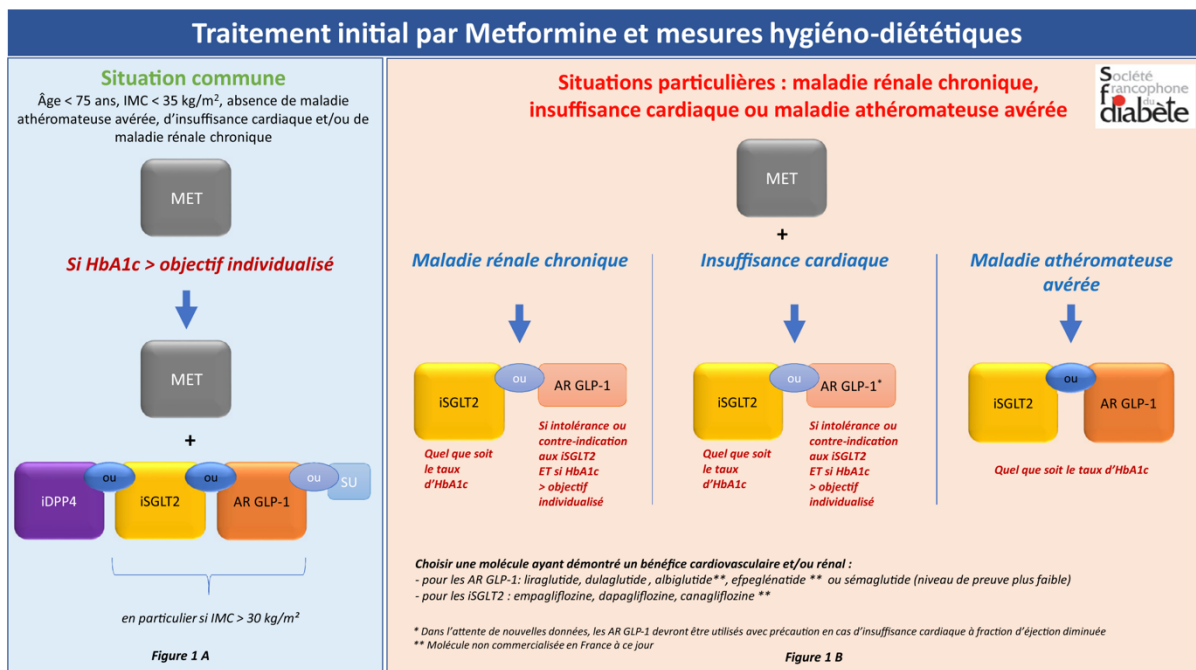


Figure 52 - Prise de Position actualisée de la SFD 2021 : situation commune et situations particulières <sup>77</sup>

En 2021 on retrouve la metformine toujours en première intention pour tout patient DT2. Comme l'a expliqué le Pr. Patrice Darmon, coordinateur de la rédaction de cette prise de position, la place de la metformine a été débattue au sein du comité d'experts, mais aucune preuve ne venant s'opposer à cette première ligne et son efficacité ayant été depuis longtemps démontrée, rien ne poussait à rétrograder aujourd'hui la metformine. Cependant, on remarque très vite l'évolution dès la deuxième ligne de traitement. Effectivement, on s'aperçoit que seules 3 classes ressortent fortement sur ce schéma : les iDPP4, les iSGLT2 et les aGLP1. Les sulfamides hypoglycémiantes (SU) sont toujours présents mais ne sont plus du tout recommandés aujourd'hui au vu de leur risque d'hypoglycémie et de leur absence de protection d'organes, d'où leur petite taille sur le schéma de prise de décision.

Dans le cadre de ce travail, il est intéressant de regarder les situations particulières (*cf. figure 52, à droite*) : tout patient présentant une maladie athéromateuse avérée se verra prescrire un iSGLT2 ou un aGLP1 en prévention secondaire d'évènement cardiovasculaire, et ce sans prise en compte de son HbA1c. Les patients présentant une maladie rénale chronique ou une insuffisance cardiaque devraient tous bénéficier d'une protection cardiovasculaire et rénale grâce aux iSGLT2 de préférence et ce peu importe le taux d'HbA1c, ou bien un aGLP1 si intolérance ou contre-indication aux iSGLT2 (et seulement si l'HbA1c est supérieure à l'objectif individualisé).

La prise de position de la SFD est ainsi assez claire dans son interprétation des résultats des études cliniques des gliflozines : ces dernières apportent, au-delà du contrôle glycémique, un réel bénéfice en termes de protection cardiovasculaire et rénale. Elles répondent donc au besoin médical insatisfait jusqu'alors de protection d'organes chez ces patients à haut risque. Ainsi, et bien que la metformine reste le traitement de première ligne, les iSGLT2 doivent aujourd'hui faire partie des prescriptions du patient DT2, que ce soit en seconde ligne si ce dernier ne présente aucun risque de complications et n'est pas contrôlé (situations finalement rares), ou bien directement en première ligne et sans prise en compte de l'HbA1c si le patient présente une insuffisance cardiaque, une maladie rénale chronique ou une maladie athéromateuse.

## 2) Recommandations internationales de la société européenne de cardiologie (ESC) 2021<sup>79</sup>

A la suite de la publication des résultats des essais DAPA-HF<sup>57</sup> puis EMPEROR-Reduced<sup>56</sup>, les nouvelles recommandations ESC 2021 étaient particulièrement attendues, notamment pour savoir à quel moment de la prise en charge les inhibiteurs de SGLT2 seraient conseillés. Elles ont été publiées pendant le congrès de l'ESC 2021. Concernant l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, un algorithme médicamenteux nouveau a fait son apparition. La première ligne thérapeutique est composée de 4 classes médicamenteuses sans hiérarchie précise : on surnomme ces 4 classes les « 4 Fantastiques ». Parmi ces « 4F », on retrouve dorénavant les inhibiteurs de SGLT2. L'efficacité de cette classe dans l'insuffisance cardiaque, démontré dans les études présentées précédemment, est une grande avancée. Ces nouvelles recommandations intègrent les inhibiteurs de SGLT2 en première ligne, aux côtés des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes, des bêtabloquants et des IEC/ARA2 (ou sacubitril-valsartan), et proposent un nouveau paradigme consistant à introduire le plus vite possible ces 4 grandes classes thérapeutiques sans hiérarchisation afin de faciliter l'adhésion des patients.

Le groupe d'experts s'affranchit de l'introduction séquentielle et en propose une première ligne thérapeutique regroupant sur un même niveau 4 classes ayant une recommandation forte de classe I (notamment en raison de leur bénéfice sur la mortalité). Ce choix semble justifié en raison d'une part, du bénéfice important et précoce de chacune de ces classes sur la mortalité et d'autre part, afin d'aller au plus vite pour éviter l'inertie thérapeutique. La figure de l'algorithme (*cf. figure 53*) suggère bien l'absence de hiérarchisation pour l'introduction de ces classes mais il faut tout de même noter que le texte signale que les patients doivent recevoir un iSGLT2 en sus d'un traitement associant IEC, bêtabloquant et ARM. Les recommandations canadiennes publiées en avril 2021 ont proposé la même première ligne.

Les deux inhibiteurs de SGLT2 recommandés sont la dapaglifozine et l'empaglifozine à la dose unique de 10 mg/j. L'introduction de ces molécules peut se faire jusqu'à un DFG de 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Il est également rappelé qu'une majoration de la créatininémie jusque 50% ou une diminution du DFG jusque 25% est acceptable sans nécessité de modifier le traitement.

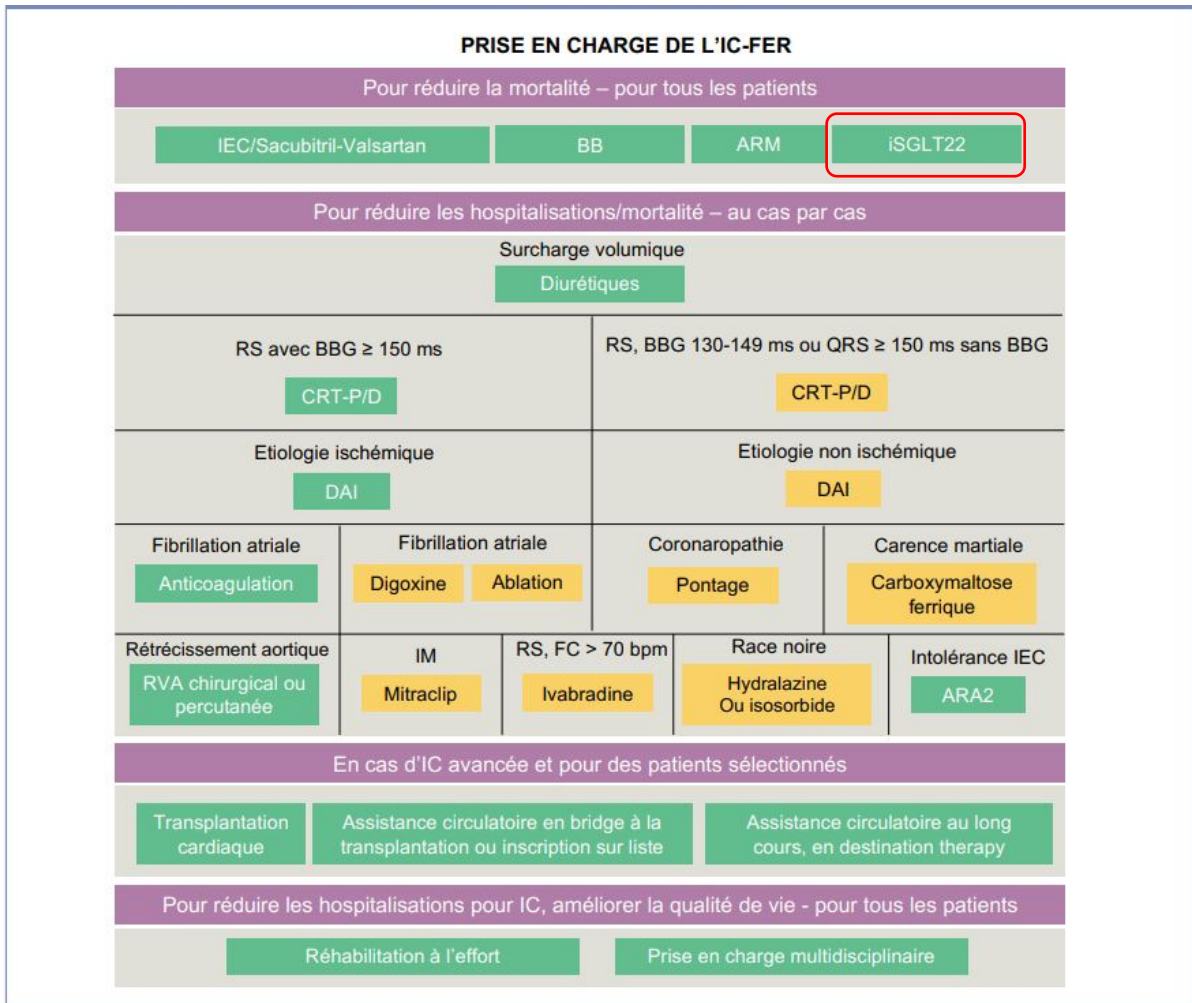


Figure 53 - Synthèse du traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (Recommandations ESC 2021, traduite pour la SFC) <sup>79</sup>

S'il est recommandé d'initier et combiner rapidement (moins d'un mois) ces traitements chez un même patient (recommandation de classe I), la séquence thérapeutique à adopter pour leur instauration n'avait jusqu'alors pas été précisée. Les cardiologues Dr McMurray et Dr M. Packer, connus pour leurs travaux dans l'IC, respectivement premier et dernier auteurs de l'étude EMPEROR-Reduced, ont donc proposé avec leurs collègues de l'ESC un schéma d'initiation basé sur les grandes études publiées<sup>80</sup>. Contrairement à la séquence d'initiation « conventionnelle », complexe et souvent peu efficace (moins de 5% des patients reçoivent les doses cibles optimales préconisées), celle proposée est une initiation « rapide » dont le plus important n'est pas l'ordre d'initiation des médicaments mais d'obtenir la mise en place des « 4 traitements en 4 semaines », avant la sortie d'hospitalisation (cf. figure 54).

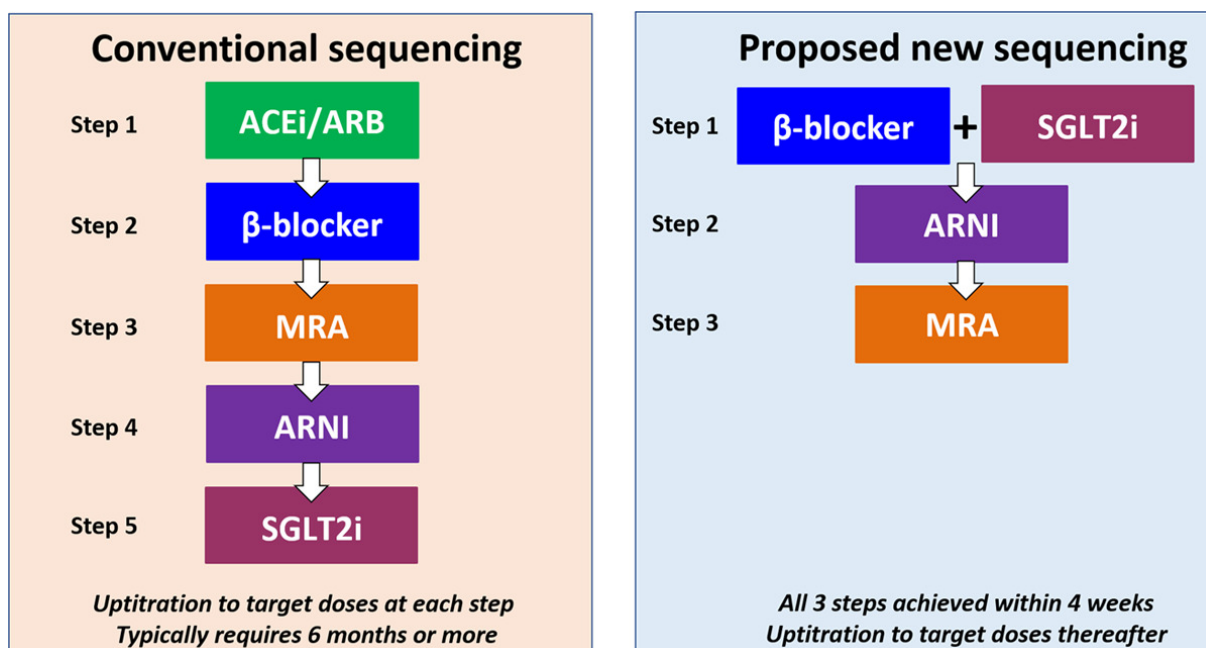


Figure 54 - Stratégies de séquençage conventionnelles et nouvelles pour la mise en œuvre de traitements fondamentaux chez les patients ambulatoires souffrant d'insuffisance cardiaque et d'une fraction d'éjection réduite (source : Milton & Packer 2021)<sup>81</sup>

### 3) Recommandations internationales de la société savante KDIGO (2022)

Encore une fois, rappelant l'interconnexion entre les reins et le cœur, il est pertinent de jeter un coup d'œil aux recommandations des sociétés savantes de néphrologie dans ce contexte. La société savante internationale de néphrologie a travaillé sur un document « Maladie rénale : améliorer les résultats globaux » (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) en 2020, a développé des recommandations de pratique clinique pour la prise en charge des patients atteints d'un diabète et d'une maladie rénale chronique (MRC) et a publié un synopsis. En 2022, deux des quatre parties de ce papier ont été actualisées à la suite des résultats des études cliniques évaluant les inhibiteurs de SGLT2. La figure 55 résume assez clairement ce que préconisent ces experts en termes de prise en charge des patients DT2 et MRC : des mesures hygiéno-diététiques d'une grande importance, et une première ligne de traitement médicamenteux comprenant de la metformine, des IEC/ARA2, des statines et un iSGLT2. Ces 4 classes ont toutes montré une réduction de la mortalité pour cette patientèle, et permettent de contrôler le patient du point de vue métabolique et de protéger ses reins, ou du moins de ralentir la progression de la maladie rénale chronique.



Figure 55 - Schéma de prise en charge d'un patient DT2 et malade rénal (Recommandations KDIGO actualisées 2022)<sup>82</sup>

#### 4) Quid de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ?

Enfin, pour boucler la boucle et au vu des résultats publiés dans les études EMPEROR-Preserved<sup>58</sup> et DELIVER<sup>59</sup>, les sociétés savantes telles que l'American Heart Association (AHA), l'American College of Cardiology (ACC) ou encore la Heart Failure Society of America (HFSA) ont mis à jour leur recommandations en termes de stratégie thérapeutique à suivre concernant les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FE préservée et moyennement réduite.

On retrouve ainsi sans surprise et pour ces 3 sociétés savantes l'introduction des inhibiteurs SGLT2 pour ces patients, avec un niveau de preuve de classe 2a. Cette classe 2a provient en fait des résultats de EMPEROR-Preserved seulement. L'étude DELIVER, publiée trop récemment, n'a pas encore été prise en compte, et on peut donc s'attendre à une actualisation de ces recommandations dans les prochains mois. Il est probable de voir une évolution de la classe vers un niveau 1a puisqu'aujourd'hui plusieurs études ont démontré les effets bénéfiques des iSGLT2 dans l'IC à FE préservée et que nous disposons aussi de plusieurs éléments positifs concernant la réduction de la mortalité chez ces patients (étude poolée DAPA-HF & DELIVER)<sup>83</sup>.



## CONCLUSION

Les diabétiques de type 2 représentent une proportion importante de la patientèle des structures de soins, notamment en soins primaires. Ces patients voient leur risque de développer des complications neuro- et cardiovasculaires augmenter considérablement. Parmi elle, l'insuffisance cardiaque (IC). Aujourd'hui, les autorités sanitaires et les sociétés savantes ont décidé de mettre sur le devant de la scène médicale le véritable besoin de disposer de molécules antidiabétiques procurant une protection vis-à-vis de ces complications.

Ce changement de paradigme intervient dans un contexte médical particulier dans lequel sont apparues de nouvelles classes de médicaments protectrices d'organes (aGLP1, iSGLT2). En effet, leurs mécanismes d'action sont sensiblement différents de ce que l'on a pu voir auparavant, et montrent depuis quelques années des preuves cliniques de protection face au risque de survenue d'évènements cardiaques majeurs (infarctus, AVC, etc.), d'IC et de maladie rénale chronique (MRC). Les iSGLT2 ont fait l'objet d'une multitude d'essais cliniques de phase III et nous comprenons aujourd'hui qu'ils ont d'une part un effet anti-hyperglycémiant, mais surtout un véritable effet protecteur vis-à-vis de l'IC.

Les preuves cliniques de ces essais ayant démontré environ 30% de réduction relative du risque de développer une IC versus placebo, les recommandations des sociétés savantes ont été mises à jour et sont unanimes : les gliflozines doivent aujourd'hui être des traitements de première ligne dans la prise en charge des patients IC à FE réduite aux côtés des molécules du « standard of care » (béta-bloquants, IEC/ARA2 ou sacubitril-valsartan, et MRA, *cf. ESC 2021*). Elles doivent être ajoutées à la metformine en première ligne lorsqu'un patient diabétique présente une IC, et ce peu importe le niveau d'HbA1c (*cf. SFD 2021*). Finalement, la société savante internationale de néphrologie (KDIGO) a mis en avant la néphroprotection des gliflozines en recommandant l'introduction des iSGLT2 en première intention avec la metformine pour les patients diabétiques de type 2 à haut risque ou atteints de MRC.

Les médecins doivent appréhender rapidement cette nouvelle classe de médicaments. On observe que le virage a été pris par la communauté cardiologique, qui a bien compris les recommandations européennes de l'ESC et dont les représentants communiquent

largement sur les réseaux et plateformes de formation et actualités médicales. Les néphrologues sont plus prudents. Pour eux, les iSGLT2 sont les premiers traitements néphroprotecteurs réduisant la morbi-mortalité depuis les IEC/ARA2, mais ils ont montré leurs preuves il y a peu de temps. Les diabétologues sont les plus précautionneux. Ils prennent en charge des patients sous traitements antidiabétiques depuis des années et savent qu'il est difficile de modifier les médicaments en cours de route (risque de réduire l'observance). De plus, le profil de tolérance des iSGLT2 est plus complexe chez le patient diabétique.

Enfin, les médecins généralistes sont les plus récents à avoir eu accès à la primo prescription des iSGLT2, mais ils sont les soignants qui prennent en charge le plus grand nombre de patients diabétiques de type 2. Ils occupent donc une place primordiale dans le dépistage de l'IC et de la MRC pour ces populations à risque, ainsi que dans la prise en charge précoce grâce aux traitements protecteurs d'organes. Pour conclure, il va donc falloir du temps pour s'approprier la prescription des iSGLT2 pour toutes les indications citées dans le présent document, mais il n'y a aucun doute que cette classe de médicament représente aujourd'hui une réelle solution pour les patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance cardiaque (ou en prévention de celle-ci) en médecine générale et en milieu hospitalier.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Xavier BAVEUX

**TITRE :**

**LES GLIFLOZINES EN RÉPONSE AU RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2**

**CONCLUSION :**

CONCLUSION

Les diabétiques de type 2 représentent une proportion importante de la patientèle des structures de soins, notamment en soins primaires. Ces patients voient leur risque de développer des complications neuro- et cardiovasculaires augmenter considérablement. Parmi elle, l'insuffisance cardiaque (IC). Aujourd'hui, les autorités sanitaires et les sociétés savantes ont décidé de mettre sur le devant de la scène médicale le véritable besoin de disposer de molécules antidiabétiques procurant une protection vis-à-vis de ces complications.

Ce changement de paradigme intervient dans un contexte médical particulier dans lequel sont apparues de nouvelles classes de médicaments protectrices d'organes (aGLP1, iSGLT2). En effet, leurs mécanismes d'action sont sensiblement différents de ce que l'on a pu voir auparavant, et montrent depuis quelques années des preuves cliniques de protection face au risque de survenue d'événements cardiaques majeurs (infarctus, AVC, etc.), d'IC et de maladie rénale chronique (MRC). Les iSGLT2 ont fait l'objet d'une multitude d'essais cliniques de phase III et nous comprenons aujourd'hui qu'ils ont d'une part un effet anti-hyperglycémiant, mais surtout un véritable effet protecteur vis-à-vis de l'IC.

Les preuves cliniques de ces essais ayant démontré environ 30% de réduction relative du risque de développer une IC versus placebo, les recommandations des sociétés savantes ont été mises à jour et sont unanimes : les gliflozines doivent aujourd'hui être des traitements de première ligne dans la prise en charge des patients IC à FE réduite aux côtés des molécules du « standard of care » (bêtabloquants, IEC/ARA2 ou sacubitril-valsartan, et MRA, cf. ESC 2021). Elles doivent être ajoutées à la metformine en première ligne lorsqu'un patient diabétique présente une IC, et ce peu importe le niveau d'HbA1c (cf. SFD 2021). Finalement, la société savante internationale de néphrologie (KDIGO) a mis en avant la néphroprotection des gliflozines en recommandant l'introduction des iSGLT2 en première intention avec la metformine pour les patients diabétiques de type 2 à haut risque ou atteints de MRC.

Les médecins doivent appréhender rapidement cette nouvelle classe de médicaments. On observe que le virage a été pris par la communauté cardiologique, qui a bien compris les recommandations européennes de l'ESC et dont les représentants communiquent largement sur les réseaux et plateformes de formation et actualités médicales. Les néphrologues sont plus prudents. Pour eux, les iSGLT2 sont les premiers traitements néphroprotecteurs réduisant la morbi-mortalité depuis les IEC/ARA2, mais ils ont montré leurs preuves il y a peu de temps. Les diabétologues sont les plus précautionneux. Ils prennent en charge des patients sous traitements antidiabétiques depuis des années et savent qu'il est difficile de modifier les médicaments en cours de route (risque de réduire l'observance). De plus, le profil de tolérance des iSGLT2 est plus complexe chez le patient diabétique. Finalement, les médecins généralistes sont les plus récents à avoir eu accès à la primo prescription des iSGLT2, mais ils sont les soignants qui prennent en charge le plus grand nombre de patients diabétiques de type 2. Ils occupent donc une place primordiale dans le dépistage de l'IC et de la MRC pour ces populations à risque, ainsi que dans la prise en charge précoce grâce aux traitements protecteurs d'organes. Pour conclure, il va donc falloir du temps pour s'approprier la prescription des iSGLT2 pour toutes les indications citées dans le présent document, mais il n'y a aucun doute que cette classe de médicament représente aujourd'hui une réelle solution pour les patients diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance cardiaque (ou en prévention de celle-ci) en médecine générale et en milieu hospitalier.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le : 17 mai 2023**

**LE DOYEN DE LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

**Pr Michel SÈVE**

Pour la Présidente  
et par délégation  
Le Doyen de Pharmacie  
Pr. Michel SÈVE

**LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE**

**Mme Elise BELAIDI**

**LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE**

**Mme Corinne RAVELET**

## Bibliographie

- (1) *Les chiffres du diabète*. Centre européen d'étude du Diabète. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/> (accessed 2021-08-22).
- (2) *Dossier spécial: diabète et insuffisance cardiaque*. <https://www.cardio-online.fr/Actualites/2020/Dossier-special-diabete-et-insuffisance-cardiaque> (accessed 2021-08-23).
- (3) *Le prédiabète | Fédération Française des Diabétiques*. <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/actualites/le-prediabete> (accessed 2022-09-27).
- (4) SPF. *Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010 Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/echantillon-national-temoin-representatif-des-personnes-diabetiques-entred-2007-2010-caracteristiques-etat-de-sante-prise-en-charge-et-poids-eco> (accessed 2023-04-21).
- (5) Capeau, J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Med Sci (Paris)* **2003**, *19* (8–9), 834–839. <https://doi.org/10.1051/medsci/20031989834>.
- (6) Wang, L.; Li, J.; Di, L. Glycogen Synthesis and beyond, a Comprehensive Review of GSK3 as a Key Regulator of Metabolic Pathways and a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Medicinal Research Reviews* **2022**, *42* (2), 946–982. <https://doi.org/10.1002/med.21867>.
- (7) *Diabète*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (accessed 2021-08-24).
- (8) Fosse-Edorh, S. Journée mondiale du diabète 2017 / World Diabetes Day 2017. **2017**, 23.
- (9) *Prévalence et incidence du diabète*. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete> (accessed 2021-08-24).
- (10) Fagot-Campagna, A.; Romon, I.; Fosse, S.; Roudier, C. I. Le diabète : définition. 12.
- (11) Ohkuma, T.; Komorita, Y.; Peters, S. A. E.; Woodward, M. Diabetes as a Risk Factor for Heart Failure in Women and Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of 47 Cohorts Including 12 Million Individuals. *Diabetologia* **2019**, *62* (9), 1550–1560. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4926-x>.
- (12) Zitouni, L. Acidose lactique à la metformine. 100.
- (13) *CEEDMM Archives*. Société Française d'Endocrinologie.

<https://www.sfendocrino.org/category/qui-sommes-nous/ceedmm/> (accessed 2023-04-21).

- (14) Item 233C : Complications dégénératives et métaboliques du diabète. 55.
- (15) Valensi, P.; Cosson, E. *Physiopathologie*. 2006, 5.
- (16) Masson, E. *Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré*. EM-Consulte. <https://www.em-consulte.com/article/23618/epidemiologie-et-physiopathologie-des-complication> (accessed 2021-08-25).
- (17) Rawshani, A.; Rawshani, A.; Franzén, S.; Sattar, N.; Eliasson, B.; Svensson, A.-M.; Zethelius, B.; Miftaraj, M.; McGuire, D. K.; Rosengren, A.; Gudbjörnsdóttir, S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018, 379 (7), 633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoai800256>.
- (18) Zeller, M. *Système cardiovasculaire: le coeur*.
- (19) *Infarctus du myocarde - symptômes, causes, traitements et prévention*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/apres-infarctus-myocarde.html> (accessed 2021-09-04).
- (20) Guide de prise en charge multidisciplinaire et intégrée de l'insuffisance cardiaque. 29.
- (21) Magne, J.; Piérard, L. A. Qu'est-ce qu'une fraction d'éjection normale ? Évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche – What is a normal ejection fraction? Evaluation of the left ventricular systolic function. 7.
- (22) *L'insuffisance cardiaque*. FFC. <https://fedecardio.org/je-m-informe/l-insuffisance-cardiaque/> (accessed 2021-09-12).
- (23) *Insuffisance cardiaque (IC) - Troubles cardiaques et vasculaires*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque-ic> (accessed 2021-09-12).
- (24) *Insuffisance cardiaque - symptômes, causes, traitements et prévention*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/insuffisance-cardiaque-chronique.html> (accessed 2022-10-17).
- (25) Gariani, K.; Tran, C.; Philippe, J. Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage ? 4.
- (26) A. WOJTUSCISZYN. Les Pièges de l'HbA1c.
- (27) Charbonnel, B. Sécurité cardiovasculaire des antidiabétiques. *MISE AU POINT* 6.
- (28) Nissen, S. E.; Wolski, K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007, 356 (24), 2457–2471. <https://doi.org/10.1056/NEJMoao72761>.
- (29) Griffin, S. J.; Leaver, J. K.; Irving, G. J. Impact of Metformin on Cardiovascular

Disease: A Meta-Analysis of Randomised Trials among People with Type 2 Diabetes. *Diabetologia* 2017, 60 (9), 1620–1629. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>.

(30) Forst, T.; Hanefeld, M.; Jacob, S.; Moeser, G.; Schwenk, G.; Pfützner, A.; Haupt, A. Association of Sulphonylurea Treatment with All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2013, 10 (4), 302–314. <https://doi.org/10.1177/1479164112465442>.

(31) Darmon, P.; Bauduceau, B.; Bordier, L.; Charbonnel, B.; Cosson, E.; Detournay, B.; Fontaine, P.; Grimaldi, A.; Gourdy, P.; Guerci, B.; Penfornis, A.; Scheen, A. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019. 121.

(32) Scheen, A. J. Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS. *Rev Med Suisse* 2015, 483, 1526–1531.

(33) Investigators, T. O. T. *Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia*. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>.

(34) Gerstein, H. C.; Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): A Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* 2019, 394 (10193), 121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).

(35) Marso, S. P.; Daniels, G. H.; Brown-Frandsen, K.; Kristensen, P.; Mann, J. F. E.; Nauck, M. A.; Nissen, S. E.; Pocock, S.; Poulter, N. R.; Ravn, L. S.; Steinberg, W. M.; Stockner, M.; Zinman, B.; Bergenstal, R. M.; Buse, J. B. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016, 375 (4), 311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.

(36) Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J. M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O. E.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.; Inzucchi, S. E. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015, 373 (22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

(37) Zelniker, T. A.; Wiviott, S. D.; Raz, I.; Sabatine, M. S. SGLT-2 Inhibitors for People with Type 2 Diabetes – Authors' Reply. *The Lancet* 2019, 394 (10198), 560–561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30699-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30699-3).

(38) Pitié-Salpêtrière, C. → C. AMOUYAL, F. ANDREELLI. 5.

(39) Scheen, P. A. J. Agonistes des récepteurs du GLP-1 ou inhibiteurs de la DPP-4 : comment orienter le choix du clinicien ?

(40) Forte, A. R. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques

de type 2 obèses. 6.

- (41) Fields, A. V.; Patterson, B.; Karnik, A. A.; Shannon, R. P. Glucagon-like Peptide-1 and Myocardial Protection: More than Glycemic Control. *Clinical Cardiology* **2009**, *32* (5), 236–243. <https://doi.org/10.1002/clc.20456>.
- (42) Singh, S.; Chang, H.-Y.; Richards, T. M.; Weiner, J. P.; Clark, J. M.; Segal, J. B. Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA Internal Medicine* **2013**, *173* (7), 534–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2720>.
- (43) Bauduceau, B.; Bordier, L. La dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®). *Médecine des Maladies Métaboliques* **2020**, *14* (8), 744–753. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.10.007>.
- (44) *Glucosurie rénale*. *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-378/glucosurie-renale> (accessed 2021-09-20).
- (45) Davies, M. J.; D’Alessio, D. A.; Fradkin, J.; Kernan, W. N.; Mathieu, C.; Mingrone, G.; Rossing, P.; Tsapas, A.; Wexler, D. J.; Buse, J. B. Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* **2018**, *61* (12), 2461–2498. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
- (46) Uthman, L.; Baartscheer, A.; Schumacher, C. A.; Fiolet, J. W. T.; Kuschma, M. C.; Hollmann, M. W.; Coronel, R.; Weber, N. C.; Zuurbier, C. J. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol* **2018**, *9*, 1575. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01575>.
- (47) Anderson, M. E. Calmodulin Kinase Signaling in Heart: An Intriguing Candidate Target for Therapy of Myocardial Dysfunction and Arrhythmias. *Pharmacol Ther* **2005**, *106* (1), 39–55. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.11.002>.
- (48) Erickson, J. R.; Pereira, L.; Wang, L.; Han, G.; Ferguson, A.; Dao, K.; Copeland, R. J.; Despa, F.; Hart, G. W.; Ripplinger, C. M.; Bers, D. M. Diabetic Hyperglycaemia Activates CaMKII and Arrhythmias by O-Linked Glycosylation. *Nature* **2013**, *502* (7471), 372–376. <https://doi.org/10.1038/nature12537>.
- (49) Vaccaro, A. Déterminants Cliniques de l’hyperactivité Sympathique Au Cours de l’insuffisance Cardiaque. 191.
- (50) Häring, H.-U.; Merker, L.; Seewaldt-Becker, E.; Weimer, M.; Meinicke, T.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as Add-on to Metformin plus Sulfonylurea in Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* **2013**, *36* (11), 3396–3404.

<https://doi.org/10.2337/dc12-2673>.

- (51) Häring, H.-U.; Merker, L.; Seewaldt-Becker, E.; Weimer, M.; Meinicke, T.; Broedl, U. C.; Woerle, H. J.; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as Add-on to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care* **2014**, *37* (6), 1650–1659. <https://doi.org/10.2337/dc13-2105>.
- (52) Rosenstock, J.; Jelaska, A.; Frappin, G.; Salsali, A.; Kim, G.; Woerle, H. J.; Broedl, U. C.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved Glucose Control with Weight Loss, Lower Insulin Doses, and No Increased Hypoglycemia with Empagliflozin Added to Titrated Multiple Daily Injections of Insulin in Obese Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **2014**, *37* (7), 1815–1823. <https://doi.org/10.2337/dc13-3055>.
- (53) Bailey, C. J.; Gross, J. L.; Pieters, A.; Bastien, A.; List, J. F. Effect of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control with Metformin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* **2010**, *375* (9733), 2223–2233. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60407-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60407-2).
- (54) Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K. W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erond, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D. R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **2017**, *377* (7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
- (55) Wiviott, S. D.; Raz, I.; Bonaca, M. P.; Mosenzon, O.; Kato, E. T.; Cahn, A.; Silverman, M. G.; Zelniker, T. A.; Kuder, J. F.; Murphy, S. A.; Bhatt, D. L.; Leiter, L. A.; McGuire, D. K.; Wilding, J. P. H.; Ruff, C. T.; Gause-Nilsson, I. A. M.; Fredriksson, M.; Johansson, P. A.; Langkilde, A.-M.; Sabatine, M. S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* **2019**, *380* (4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
- (56) Packer, M.; Anker, S. D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Pocock, S. J.; Carson, P.; Januzzi, J.; Verma, S.; Tsutsui, H.; Brueckmann, M.; Jamal, W.; Kimura, K.; Schnee, J.; Zeller, C.; Cotton, D.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Choi, D.-J.; Chopra, V.; Chuquiure, E.; Giannetti, N.; Janssens, S.; Zhang, J.; Gonzalez Juanatey, J. R.; Kaul, S.; Brunner-La Rocca, H.-P.; Merkely, B.; Nicholls, S. J.; Perrone, S.; Pina, I.; Ponikowski, P.; Sattar, N.; Senni, M.; Seronde, M.-F.; Spinar, J.; Squire, I.; Taddei, S.; Wanner, C.; Zannad, F. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **2020**, *383* (15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
- (57) McMurray, J. J. V.; Solomon, S. D.; Inzucchi, S. E.; Køber, L.; Kosiborod, M. N.; Martinez, F. A.; Ponikowski, P.; Sabatine, M. S.; Anand, I. S.; Bělohávek, J.; Böhm, M.;



Chiang, C.-E.; Chopra, V. K.; de Boer, R. A.; Desai, A. S.; Diez, M.; Drozd, J.; Dukát, A.; Ge, J.; Howlett, J. G.; Katova, T.; Kitakaze, M.; Ljungman, C. E. A.; Merkely, B.; Nicolau, J. C.; O'Meara, E.; Petrie, M. C.; Vinh, P. N.; Schou, M.; Tereshchenko, S.; Verma, S.; Held, C.; DeMets, D. L.; Docherty, K. F.; Jhund, P. S.; Bengtsson, O.; Sjöstrand, M.; Langkilde, A.-M. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2019, 381 (21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.

(58) Anker, S. D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Ferreira, J. P.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Brunner-La Rocca, H.-P.; Choi, D.-J.; Chopra, V.; Chuquiure-Valenzuela, E.; Giannetti, N.; Gomez-Mesa, J. E.; Janssens, S.; Januzzi, J. L.; Gonzalez-Juanatey, J. R.; Merkely, B.; Nicholls, S. J.; Perrone, S. V.; Piña, I. L.; Ponikowski, P.; Senni, M.; Sim, D.; Spinar, J.; Squire, I.; Taddei, S.; Tsutsui, H.; Verma, S.; Vinereanu, D.; Zhang, J.; Carson, P.; Lam, C. S. P.; Marx, N.; Zeller, C.; Sattar, N.; Jamal, W.; Schnaidt, S.; Schnee, J. M.; Brueckmann, M.; Pocock, S. J.; Zannad, F.; Packer, M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2021, 385 (16), 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.

(59) Solomon, S. D.; McMurray, J. J. V.; Claggett, B.; de Boer, R. A.; DeMets, D.; Hernandez, A. F.; Inzucchi, S. E.; Kosiborod, M. N.; Lam, C. S. P.; Martinez, F.; Shah, S. J.; Desai, A. S.; Jhund, P. S.; Belohlavek, J.; Chiang, C.-E.; Borleffs, C. J. W.; Comin-Colet, J.; Dobreanu, D.; Drozd, J.; Fang, J. C.; Alcocer-Gamba, M. A.; Al Habeeb, W.; Han, Y.; Cabrera Honorio, J. W.; Janssens, S. P.; Katova, T.; Kitakaze, M.; Merkely, B.; O'Meara, E.; Saraiva, J. F. K.; Tereshchenko, S. N.; Thierer, J.; Vaduganathan, M.; Vardeny, O.; Verma, S.; Pham, V. N.; Wilderäng, U.; Zaozerska, N.; Bachus, E.; Lindholm, D.; Petersson, M.; Langkilde, A. M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2022, 387 (12), 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.

(60) Heerspink, H. J. L.; Stefánsson, B. V.; Correa-Rotter, R.; Chertow, G. M.; Greene, T.; Hou, F.-F.; Mann, J. F. E.; McMurray, J. J. V.; Lindberg, M.; Rossing, P.; Sjöström, C. D.; Toto, R. D.; Langkilde, A.-M.; Wheeler, D. C. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.

(61) Perkovic, V.; Jardine, M. J.; Neal, B.; Bompoint, S.; Heerspink, H. J. L.; Charytan, D. M.; Edwards, R.; Agarwal, R.; Bakris, G.; Bull, S.; Cannon, C. P.; Capuano, G.; Chu, P.-L.; de Zeeuw, D.; Greene, T.; Levin, A.; Pollock, C.; Wheeler, D. C.; Yavin, Y.; Zhang, H.; Zinman, B.; Meininger, G.; Brenner, B. M.; Mahaffey, K. W. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2019, 380 (24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.

(62) Boehringer Ingelheim. *A Multicentre International Randomized Parallel Group Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial of EMPagliflozin Once Daily to Assess Cardio-Renal*

*Outcomes in Patients With Chronic KIDNEY Disease*; Clinical trial registration results/NCT03594110; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2021.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03594110> (accessed 2021-11-10).

(63) Packer, M.; Anker, S. D.; Butler, J.; Filippatos, G.; Pocock, S. J.; Carson, P.; Januzzi, J.; Verma, S.; Tsutsui, H.; Brueckmann, M.; Jamal, W.; Kimura, K.; Schnee, J.; Zeller, C.; Cotton, D.; Bocchi, E.; Böhm, M.; Choi, D.-J.; Chopra, V.; Chuquiure, E.; Giannetti, N.; Janssens, S.; Zhang, J.; Gonzalez Juanatey, J. R.; Kaul, S.; Brunner-La Rocca, H.-P.; Merkely, B.; Nicholls, S. J.; Perrone, S.; Pina, I.; Ponikowski, P.; Sattar, N.; Senni, M.; Seronde, M.-F.; Spinar, J.; Squire, I.; Taddei, S.; Wanner, C.; Zannad, F. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **2020**, *383* (15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.

(64) Damman, K.; Beusekamp, J. C.; Boorsma, E. M.; Swart, H. P.; Smilde, T. D. J.; Elvan, A.; van Eck, J. W. M.; Heerspink, H. J. L.; Voors, A. A. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Pilot Study on the Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* **2020**, *22* (4), 713–722. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>.

(65) Cox, Z. L.; Collins, S. P.; Aaron, M.; Hernandez, G. A.; Iii, A. T. M.; Davidson, B. T.; Fowler, M.; Lindsell, C. J.; Jr, F. E. H.; Jenkins, C. A.; Kampe, C.; Miller, K. F.; Stubblefield, W. B.; Lindenfeld, J. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure: Rationale and Design of the DICTATE-AHF Trial. *Am Heart J* **2021**, *232*, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.071>.

(66) Voors, A. A.; Angermann, C. E.; Teerlink, J. R.; Collins, S. P.; Kosiborod, M.; Biegus, J.; Ferreira, J. P.; Nassif, M. E.; Psotka, M. A.; Tromp, J.; Borleffs, C. J. W.; Ma, C.; Comin-Colet, J.; Fu, M.; Janssens, S. P.; Kiss, R. G.; Mentz, R. J.; Sakata, Y.; Schirmer, H.; Schou, M.; Schulze, P. C.; Spinarova, L.; Volterrani, M.; Wranicz, J. K.; Zeymer, U.; Zieroth, S.; Brueckmann, M.; Blatchford, J. P.; Salsali, A.; Ponikowski, P. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Multinational Randomized Trial. *Nat Med* **2022**, *28* (3), 568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>.

(67) *Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée: le traitement améliore-t-il le pronostic?* *Revue Medicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-458/insuffisance-cardiaque-a-fraction-d-ejection-preservee-le-traitement-ameliore-t-il-le-pronostic> (accessed 2022-10-03).

(68) Nassif, M. E.; Windsor, S. L.; Borlaug, B. A.; Kitzman, D. W.; Shah, S. J.; Tang, F.; Khariton, Y.; Malik, A. O.; Khumri, T.; Umpierrez, G.; Lamba, S.; Sharma, K.; Khan, S. S.;

Chandra, L.; Gordon, R. A.; Ryan, J. J.; Chaudhry, S.-P.; Joseph, S. M.; Chow, C. H.; Kanwar, M. K.; Pursley, M.; Siraj, E. S.; Lewis, G. D.; Clemson, B. S.; Fong, M.; Kosiborod, M. N. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Randomized Trial. *Nat Med* 2021, 27 (11), 1954–1960. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>.

(69) Boehringer Ingelheim. *A Multicentre, Randomised, Double-Blind, 90-Day Superiority Trial to Evaluate the Effect on Clinical Benefit, Safety and Tolerability of Once Daily Oral EMPagliflozin 10 Mg Compared to Placebo, Initiated in Patients Hospitalised for Acute Heart Failure (de Novo or Decompensated Chronic HF) Who Have Been Stabilised (EMPULSE)*; Clinical trial registration NCT04157751; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157751> (accessed 2021-11-29).

(70) The TIMI Study Group. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Effect of In-Hospital Initiation of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Who Have Been Stabilized During Hospitalization for Acute Heart Failure DAPagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in ACUTE Heart Failure -Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68)*; Clinical trial registration NCT04363697; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697> (accessed 2021-11-29).

(71) Krzesinski, J.-M.; Scheen, A. J. La maladie rénale diabétique : prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. 8.

(72) AstraZeneca. *REVEAL-CKD: A Retrospective, Multinational Observational Study to Determine the Prevalence and Consequences of Undiagnosed Chronic Kidney Disease*; Clinical trial registration NCT04847531; [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847531> (accessed 2021-12-14).

(73) GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020, 395 (10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3).

(74) Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023, 388 (2), 117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.

(75) Baigent, C.; Emberson, Jonathan R.; Haynes, R.; Herrington, W. G.; Judge, P.; Landray, M. J.; Mayne, K. J.; Ng, S. Y. A.; Preiss, D.; Roddick, A. J.; Staplin, N.; Zhu, D.; Anker, S. D.; Bhatt, D. L.; Brueckmann, M.; Butler, J.; Cherney, D. Z. I.; Green, J. B.; Hauske, S. J.; Haynes, R.; Heerspink, H. J. L.; Herrington, W. G.; Inzucchi, S. E.; Jardine, M. J.; Liu, C.-C.; Mahaffey, K. W.; McCausland, F. R.; McGuire, D. K.; McMurray, J. J. V.; Neal, B.; Neuen, B. L.; Packer,

M.; Perkovic, V.; Sabatine, M. S.; Solomon, S. D.; Vaduganathan, M.; Wanner, C.; Wheeler, D. C.; Wiviott, S. D.; Zannad, F. Impact of Diabetes on the Effects of Sodium Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors on Kidney Outcomes: Collaborative Meta-Analysis of Large Placebo-Controlled Trials. *The Lancet* **2022**, *400* (10365), 1788–1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8).

(76) Zheng, C.; Lin, M.; Chen, Y.; Xu, H.; Yan, L.; Dai, H. Effects of Sodium-glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors on Cardiovascular, Renal, and Safety Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Diabetol* **2021**, *20* (1), 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01272-z>.

(77) Darmon, P.; Bauduceau, B.; Bordier, L.; Detournay, B.; Gourdy, P.; Guerci, B.; Jacqueminet, S.; Penfornis, A.; Philippe, J.; Scheen, A.; Thivolet, C.; Vidal-Trecan, T. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine des Maladies Métaboliques* **2021**, *15* (8), 781–801. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.10.014>.

(78) 711\_732\_MmM8\_Recommandations\_Referentiels\_SFD.indd. *Médecine des maladies Métaboliques* **2019**, *13*.

(79) McDonagh, T. A.; 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal* **2021**, *42* (36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.

(80) McMurray, J. J. V.; Packer, M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction? *Circulation* **2021**, *143* (9), 875–877. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926>.

(81) Packer, M.; McMurray, J. J. V. Rapid Evidence-Based Sequencing of Foundational Drugs for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail* **2021**, *23* (6), 882–894. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2149>.

(82) Rossing, P.; Caramori, M. L.; Chan, J. C. N.; Heerspink, H. J. L.; Hurst, C.; Khunti, K.; Liew, A.; Michos, E. D.; Navaneethan, S. D.; Olowu, W. A.; Sadusky, T.; Tandon, N.; Tuttle, K. R.; Wanner, C.; Wilkens, K. G.; Zoungas, S.; de Boer, I. H. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* **2022**, *102* (5), S1–S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.

(83) Jhund, P. S.; Kondo, T.; Butt, J. H.; Docherty, K. F.; Claggett, B. L.; Desai, A. S.; Vaduganathan, M.; Gasparyan, S. B.; Bengtsson, O.; Lindholm, D.; Petersson, M.; Langkilde, A. M.; de Boer, R. A.; DeMets, D.; Hernandez, A. F.; Inzucchi, S. E.; Kosiborod, M. N.; Køber, L.; Lam, C. S. P.; Martinez, F. A.; Sabatine, M. S.; Shah, S. J.; Solomon, S. D.; McMurray, J. J.

V. Dapagliflozin across the Range of Ejection Fraction in Patients with Heart Failure: A Patient-Level, Pooled Meta-Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022, 28 (9), 1956–1964. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01971-4>.

# SERMENT D'APOTHIKAIRE

*Faculté de Pharmacie,  
Université Grenoble Alpes*



## **Serment de Galien**



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».