

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Dapagliflozine (Forxiga®)

Inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2, nouvel agent anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : La dapagliflozine, un inhibiteur spécifique des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), inhibe la réabsorption tubulaire rénale du glucose et accroît la glucosurie. Il en résulte une diminution de la glycémie et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), avec un risque faible d'hypoglycémie, une perte pondérale et une diminution de la pression artérielle. L'efficacité sur la réduction du taux d'HbA_{1c} est d'autant plus importante que l'hyperglycémie est élevée, mais elle diminue en cas d'insuffisance rénale. Les infections génitales mycotiques sont plus fréquentes, surtout chez la femme, alors que l'augmentation des infections urinaires basses n'est que marginale. La dapagliflozine (Forxiga®), commercialisée à la dose de 10 mg une fois par jour, est indiquée pour le traitement du diabète de type 2 et remboursée en Belgique, sous conditions, en ajout à la metformine, un sulfamide ou le répaglinide, une association metformine-sulfamide/répaglinide ou une insuline basale avec au moins un antidiabétique oral. Des données préliminaires ne démontrent pas d'augmentation du risque cardiovasculaire par rapport au comparateur et suggèrent même une protection cardiovasculaire et rénale, à confirmer dans l'essai DECLARE, une grande étude prospective contrôlée actuellement en cours chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire.

MOTS-CLÉS : Dapagliflozine - Diabète de type 2 - Glucosurie - Rein - Inhibiteur SGLT2

DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA®) : SGLT2 COTRANSPORTER INHIBITOR AS GLUCOSE-LOWERING AGENT IN TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : Dapagliflozin, a specific inhibitor of sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2), inhibits glucose reabsorption in renal tubules and thus promotes glucosuria. This effect results in a reduction in fasting and postprandial glycaemia and a decrease of glycated haemoglobin (HbA_{1c}), with a minor risk of hypoglycaemia, a weight reduction and a reduction in arterial blood pressure. The efficacy of empagliflozin on HbA_{1c} reduction increases according to the level of hyperglycaemia but decreases in patients with renal insufficiency. Mycotic genital infections occur more frequently, especially in women, while a negligible increase in mild urinary tract infections may be observed. Dapagliflozin (Forxiga®), 10 mg once daily, is indicated for the treatment of T2DM and reimbursed in Belgium with conditions as add-on to a background glucose-lowering therapy (either metformin or sulfonylurea/repaglinide or metformin plus sulfonylurea/repaglinide or basal insulin plus at least one of these oral glucose-lowering agents). Preliminary results suggest some cardiovascular and renal protection. These results should be confirmed in an ongoing large prospective controlled trial (DECLARE) in type 2 diabetic patients at high cardiovascular risk.

KEYWORDS : Dapagliflozin - Glucosuria - Kidney - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les inhibiteurs spécifiques des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont les derniers-nés des antidiabétiques oraux commercialisés pour le traitement du diabète de type 2 (DT2). Ils ont comme cible le tube contourné proximal rénal où ils inhibent la réabsorption du glucose. Ce mécanisme spécifique original a pour effet de favoriser une glucosurie, ce qui contribue à réduire l'hyperglycémie (1). La glucosurie est d'autant plus importante que l'hyperglycémie est élevée et que la fonction rénale est normale. La diminution de la glucotoxicité qui en résulte exerce, par ailleurs, des effets indirects favorables, en améliorant la fonction insulinosécrétoire de la cellule bêta

du pancréas, d'une part, la sensibilité tissulaire à l'insuline, d'autre part (2). De plus, la perte calorique secondaire à la glucosurie entraîne un certain amaigrissement, souvent apprécié chez des patients en surpoids ou obèses. Un effet diurétique est également observé, avec augmentation de la natriurèse, ce qui amène une réduction de la pression artérielle, surtout systolique. Enfin, les inhibiteurs des SGLT2 induisent une uricosurie et une diminution des taux sériques d'acide urique. Les manifestations indésirables consistent essentiellement en une incidence accrue des infections génitales mycotiques, surtout chez les femmes, tandis que le risque d'infections bactériennes urinaires apparaît beaucoup plus limité (1). Un risque d'acidocétose euglycémique a également été rapporté, mais ce risque paraît exceptionnel chez les patients DT2 (contrairement aux personnes diabétiques de type 1) et ne survient que dans des circonstances très particulières (3). Le profil bénéfice/risque des inhibiteurs SGLT2 est donc globalement favorable (4).

(1) Professeur ordinaire émérite, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Cette option thérapeutique innovante a été rapidement intégrée comme alternative, après échec d'une monothérapie par metformine, dans les dernières propositions de stratégie pour traiter l'hyperglycémie du DT2 (5). Deux médicaments de cette nouvelle classe pharmacologique sont déjà disponibles en Belgique, la canagliflozine (Invokana®) depuis 2014 (6) et l'empagliflozine (Jardiance®) depuis 2015 (7). Ces deux antidiabétiques ont fait l'objet d'un article dans la rubrique «Le médicament du mois» lors de leur mise sur le marché (6, 7). Les inhibiteurs SGLT2 suscitent actuellement un grand intérêt, en particulier depuis la publication de l'étude EMPA-REG OUT-COME avec l'empagliflozine. Ce grand essai prospectif contrôlé *versus* placebo a démontré une réduction remarquable des événements cardiovasculaires, de la mortalité cardiovasculaire et globale et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez des patients DT2 avec antécédent de maladie cardiovasculaire, ainsi que nous l'avons discuté dans un article précédent (8). Par ailleurs, les résultats d'une analyse pré-spécifiée publiés récemment ont également montré une réduction significative des événements rénaux avec l'empagliflozine, en plus des événements cardiovasculaires (9). Les mécanismes précis sous-tendant cette protection cardio-rénale de l'empagliflozine et des inhibiteurs SGLT2 font encore l'objet de débat (10).

Le but de cet article est de présenter les caractéristiques de la dapagliflozine (Forxiga®, AstraZeneca), première molécule développée dans la classe des inhibiteurs SGLT2 qui vient d'être récemment commercialisée et remboursée en Belgique (11, 12).

PHARMACOCINÉTIQUE DE LA DAPAGLIFLOZINE

La dapagliflozine est rapidement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont généralement atteintes dans les deux heures suivant la prise à jeun. La biodisponibilité orale absolue après administration d'une dose de 10 mg atteint 78 %. L'administration avec un repas à forte teneur en graisses réduit la valeur C_{max} de la dapagliflozine jusqu'à 50 % et prolonge le temps d'atteinte de cette C_{max} d'environ 1 heure, sans toutefois modifier l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques par rapport à une prise à jeun. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs si

bien que la dapagliflozine peut être administrée indifféremment au cours ou en dehors des repas (12).

La dapagliflozine est fortement liée aux protéines, environ 91 %, et son volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 118 litres. Elle est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Cette transformation est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Par contre, le métabolisme dépendant du système cytochrome P450 (CYP) est considéré comme une voie de clairance mineure chez l'être humain, ce qui limite le risque d'interactions médicamenteuses avec la prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP.

La demi-vie plasmatique terminale moyenne ($t_{1/2}$) de la dapagliflozine est d'environ 13 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains, ce qui autorise une seule prise quotidienne chez le patient DT2. La dapagliflozine et les métabolites associés (par ailleurs ne contribuant pas à l'effet anti-hyperglycémiant) sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous forme inchangée. La pharmacocinétique est linéaire avec une exposition à la dapagliflozine augmentant proportionnellement à la dose. Des administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines n'ont pas modifié la pharmacocinétique de la dapagliflozine (12).

PHARMACODYNAMIE DE LA DAPAGLIFLOZINE

Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez les patients DT2 suite à l'administration de la dapagliflozine. Près de 70 g de glucose ont été excrétés dans l'urine chaque jour (soit 280 kcal/jour) avec une dose quotidienne de 10 mg de la dapagliflozine administrée pendant 12 semaines à des patients DT2 et cette glucosurie s'est maintenue lors d'un suivi prolongé de 2 ans (12). Il en résulte une diminution de la glycémie à jeun et post-prandiale, sans stimulation de la sécrétion d'insuline et avec un très faible risque d'hypoglycémie. La perte calorique urinaire s'accompagne d'un amaigrissement, mais celui-ci est partiellement limité au long cours par un mécanisme de compensation de prise alimentaire (2).

Cette excrétion urinaire du glucose associée à la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique, avec une augmentation du volume urinaire de l'ordre de 375 ml/jour environ. Cet effet est associé à une augmentation légère et transitoire de l'excrétion urinaire du sodium, mais sans modification de la natrémie, ni des concentrations sériques des autres ions (notamment le potassium). Une réduction de la pression artérielle (PA) systolique et, dans une moindre mesure, diastolique, est observée, sans accroissement de la fréquence cardiaque. Il existe également une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique qui se traduit par une diminution de la concentration sérique d'acide urique, en moyenne de l'ordre de 0,5 mg/dl. Enfin, une légère élévation de l'hématocrite peut être observée, expliquée par une certaine hémococoncentration (11).

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Treize essais cliniques contrôlés, randomisés et en double aveugle, ont été réalisés chez 6.362 patients DT2 (dont 4.273 traités par dapagliflozine) afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine. Douze études avaient une période de traitement de 24 semaines, 8 ont été prolongées de 24 à 80 semaines (pour une

durée totale de 104 semaines), et une étude a duré 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de cette dernière étude de 208 semaines). La dapagliflozine a été testée en monothérapie, *versus* placebo ou *versus* metformine, chez des patients traités par régime et exercice. Elle a également été évaluée *versus* un placebo en association avec la metformine, un sulfamide (glimépiride), une combinaison de metformine et d'un sulfamide, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (sitagliptine, avec ou sans metformine), ou encore en ajout à de l'insuline (avec ou sans un autre antidiabétique oral). La dapagliflozine 10 mg réduit significativement le taux d'HbA_{1c}, le poids corporel et la PA systolique, de façon consistante quel que soit le traitement antidiabétique de base. Elle permet d'augmenter significativement le pourcentage de patients DT2 qui atteignent une valeur cible d'HbA_{1c} < 7 %. Les principaux résultats *versus* placebo ou *versus* metformine ont été résumés dans une méta-analyse (Tableau I) (13). La dapagliflozine a également été comparée, dans des essais de non-infériorité, à divers antidiabétiques oraux : la metformine chez des patients DT2 traités par régime et exercice et la sitagliptine, la pioglitazone ou le glipizide chez des patients DT2 insuffisamment équilibrés avec la metformine seule. La comparaison

TABLEAU I. RÉSUMÉ DES EFFETS DE LA DAPAGLIFLOZINE 10 MG SUR LE TAUX D'HbA_{1c}, LE POIDS ET LE RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE DANS LES ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS EN MONOTHÉRAPIE OU EN AJOUT À LA METFORMINE

Traitement de base	Comparateur	Delta HbA _{1c} %	Delta poids kg	Hypoglycémies odds ratio
Régime + exercice (13)	Placebo (3 essais)	-0,63 (- 0,79 à - 0,48) P < 0,00001	- 1,14 (- 1,83 à - 0,46) P < 0,00001	1,45 (0,52 à 4,04)
	Metformine (2 essais)	- 0,05 (- 0,21 à + 0,11) P = 0,54	- 1,26 (- 1,82 à - 0,46) P < 0,00001	ND
Metformine (*) (14)	DPP-4 inhibiteur	- 0,08 (- 0,25 à + 0,10)	- 2,74 (- 5,35 à - 0,10)	0,81 (0,18 à 2,59)
	Glitazone	- 0,02 (- 0,24 à + 0,21)	ND (**)	0,92 (0,09 à 3,88)
	Sulfamide	0,00 (- 0,16 à + 0,16)	- 4,67 (- 7,03 à - 2,35)	0,06 (0,002 à 0,17)

Les résultats correspondent aux différences (delta *versus* valeurs basales) par rapport au comparateur et sont exprimés par la moyenne pondérée (intervalle de confiance à 95 %). La différence des pourcentages de patients ayant présenté une hypoglycémie est exprimée par l'odds ratio entre la dapagliflozine et le comparateur (intervalle de confiance à 95 %). Adapté d'une méta-analyse (13) et d'une méta-analyse en réseau (14).
 ND : non disponible.
 (*) Analyse en réseau de 8 essais
 (**) La prise de poids sous glitazone est habituelle.

de la dapagliflozine avec d'autres agents anti-hyperglycémiant chez des patients DT2 traités par metformine a été évaluée dans une méta-analyse en réseau dont les principaux résultats sont repris dans le Tableau I (14). La dapagliflozine 10 mg abaisse autant le taux d'HbA_{1c} que les autres antidiabétiques oraux, tout en entraînant une perte pondérale significative et avec un risque d'hypoglycémie comparable au placebo, à la metformine, à la sitagliptine et à la pioglitazone et dix fois moins important qu'avec le sulfamide. Jusqu'à présent, la dapagliflozine n'a pas été comparée directement à un autre inhibiteur des SGLT2 (canagliflozine ou empagliflozine).

Dans toutes les études sus-mentionnées, la prise de dapagliflozine 10 mg, en monothérapie ou en association, a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines (différences de 2 à 3 kg en moyenne, $p < 0,0001$), effet maintenu lors des essais à long terme. Une étude de 24 semaines utilisant l'absorptiométrie à rayons X double énergie a évalué la composition corporelle sous dapagliflozine 10 mg associée à la metformine *versus* l'association placebo et metformine. Cette étude a montré des réductions du poids corporel et de la masse grasse plutôt qu'une perte de tissu maigre ou qu'une perte hydrique sous dapagliflozine. Le traitement avec dapagliflozine et metformine a révélé une diminution numérique du tissu adipeux viscéral *versus* le traitement par placebo et metformine lors d'une sous-étude d'imagerie par résonance magnétique (15).

Un autre effet favorable consiste en une diminution de la PA dont on sait qu'elle est souvent élevée chez le patient DT2. Une analyse regroupant les données de 13 essais contrôlés

versus placebo a montré que la dapagliflozine entraîne une réduction significative de la PA systolo-diastolique de 3,6/1,2 mmHg chez les patients hypertendus et de 2,6 /1,2 mmHg chez les patients non hypertendus (16).

Dans l'étude comparative directe la plus longue analysant les effets de la dapagliflozine 10 mg *versus* ceux du sulfamide glipizide, l'inhibiteur SGLT2 a été associé à une baisse du taux d'HbA_{1c} de 0,30 %, une réduction pondérale de 4,38 kg et une diminution de la PA systolique de 3,67 mmHg, avec 10 fois moins d'épisodes hypoglycémiques, après un suivi de 4 années chez des patients DT2 traités par metformine (17).

La dapagliflozine corrige donc plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'hyperglycémie, l'excès de masse grasse et l'hypertension artérielle. Une méta-analyse des essais cliniques disponibles suggère que la dapagliflozine serait associée à une réduction significative de 23 % du risque d'événements cardiovasculaires majeurs (18), en accord avec les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (8). Ces résultats devront être confirmés dans la grande étude prospective en cours, DECLARE (19).

TOLÉRANCE / SÉCURITÉ

Le profil de tolérance et de sécurité de la dapagliflozine est globalement assez comparable à celui rapporté pour la canagliflozine (6) et l'empagliflozine (7). Il a été particulièrement bien étudié dans une analyse «poolée» des études de phase III (Tableau II) (20).

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie (11,8 % sous dapagliflozine *versus* 7,0 % sous placebo).

TABLEAU II. RÉSUMÉ DES PRINCIPALES MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES RAPPORTÉES AVEC LA DAPAGLIFLOZINE 10 MG PAR JOUR DANS 12 ESSAIS CLINIQUES CONTRÔLÉS *VERSUS* PLACEBO

Effets indésirables	Hypoglycémies	Infections urinaires	Infections génitales	Déplétion volémique
Pourcentage de patients	11,8 vs 7,0 % (*)	4,8 vs 3,7 %	5,1 vs 0,9 %	0,8 vs 0,4 %
Patients à risque accru	Traités par sulfamides ou insuline	Femmes > Hommes	Femmes > Hommes	Sujets âgés fragilisés
Les résultats sont exprimés en pourcentage de patients ayant présenté une manifestation indésirable sous dapagliflozine <i>versus</i> placebo. Adapté de l'analyse «poolée» de Ptaszynska et coll. (20). (*) 2,9 % <i>versus</i> 2,0 % en monothérapie et 3,1 % <i>versus</i> 3,1 % en combinaison à la metformine.				

En fait, il dépend essentiellement du traitement initial. Ainsi, les hypoglycémies n'étaient accrues que chez les patients déjà traités par un sulfamide et/ou par insuline. Chez ces patients, il peut être prudent de réduire les doses des médicaments hypoglycémisants lors de l'introduction de la dapagliflozine, *a fortiori* si le patient n'est pas trop hyperglycémique (par exemple avec un taux d'HbA_{1c} ≤ 8 %).

Des cas d'infections génitales mycotiques (vulvovaginite et balanite) ont été rapportés, respectivement, chez 5,1 % et 0,9 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. L'augmentation de l'incidence des infections des voies urinaires avec la dapagliflozine a été d'amplitude nettement moindre (respectivement, 4,8 % sous dapagliflozine *versus* 3,7 % sous placebo). La plupart des infections uro-génitales étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (environ deux fois plus que chez les hommes), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 0,8 % et 0,4 % des patients ayant reçu, respectivement, la dapagliflozine 10 mg et le placebo dans les études cliniques, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans. Il convient sans doute d'être attentif à cette manifestation indésirable chez les patients plus fragiles et donc plus à risque. Une altération modérée de la fonction rénale a été rapportée, respectivement, chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Les augmentations de la créatininémie ont été généralement transitoires lors de la prolongation du traitement et réversibles après l'arrêt du traitement (21). Rappelons que semblable phénomène a été rapporté avec l'empagliflozine qui a, par ailleurs, démontré un effet de protection rénale par rapport au placebo lors d'un suivi prolongé de 3 ans dans l'étude EMPA-REG OUTCOME (9).

De faibles augmentations du taux de parathormone dans le sang ont été observées. Cependant, l'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans et l'incidence des fractures n'a pas été supérieure

dans les groupes de patients traités par dapagliflozine par rapport à ceux ayant reçu le placebo (11, 12).

Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients ayant présenté des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %). Par ailleurs, il n'y a pas eu de signal de carcinogénéité ou de mutagénéité dans les données animales.

Enfin, les inhibiteurs SGLT2 peuvent favoriser des épisodes d'acidocétose euglycémique qui ont été, pour partie au moins, mis en relation avec une augmentation de la sécrétion de glucagon (3). Ceux-ci ont été surtout répertoriés chez des patients diabétiques de type 1 (prescription hors indication aux Etats-Unis), mais peuvent également survenir chez des patients DT2 confrontés à des circonstances exceptionnelles. C'est le cas immédiatement après une opération où peuvent se cumuler divers facteurs favorisants comme le stress chirurgical (avec libération d'hormones céto-géniques), un défaut d'ajustement des doses d'insuline et un apport insuffisant en glucides (3).

UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIALES

Deux populations méritent une attention particulière et ont été bien étudiées pour ce qui concerne la dapagliflozine, les patients âgés (22) et les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée (23).

PATIENTS ÂGÉS

Les personnes âgées peuvent présenter plusieurs éléments de fragilité, comme une diminution de la fonction rénale, un risque accru de déshydratation et d'hypotension orthostatique et une sensibilité particulière vis-à-vis des hypoglycémies. L'efficacité et la sécurité d'emploi de la dapagliflozine 10 mg une fois par jour ont été testées dans une analyse *post-hoc* des patients âgés de plus de 65 ans et de plus de 75 ans inclus dans les études de phase IIb et III lors du développement clinique de la molécule (22). Les épisodes de déshydratation ont été rares, y compris chez les patients âgés de 75 ans inclus dans les essais (3,1 % avec la dapagliflozine *versus* 2,6 % avec le placebo). Il n'y a pas eu plus de fractures osseuses ni de chutes chez les patients âgés traités par dapagliflozine que chez ceux traités par placebo. Les sujets âgés étaient plus enclins à présenter une

détérioration de la fonction rénale qui doit donc être surveillée davantage dans cette population particulière. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 75 ans et plus est cependant limitée. L'instauration d'un traitement par dapagliflozine dans cette population n'est pas recommandée.

PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RÉNALE

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, des restrictions s'imposent dans la prescription d'un inhibiteur SGLT2, à la fois pour des raisons d'efficacité (diminuée) et de sécurité (réduite dans cette population fragilisée) (24). La dapagliflozine a prouvé son efficacité et sa sécurité d'emploi chez les patients DT2 présentant une insuffisance rénale légère à modérée (23). Diverses observations suggèrent que cet inhibiteur SGLT2, comme d'autres, pourrait exercer un effet de néphroprotection, avec une diminution de l'albuminurie et un ralentissement de la chute progressive du débit de filtration glomérulaire (23). Comme l'indication thérapeutique des inhibiteurs SGLT2 est la réduction du taux d'HbA_{1c} qui est elle-même fonction du débit de filtration glomérulaire, un traitement par dapagliflozine ne doit pas être instauré chez des patients présentant une clairance de créatinine < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé (formule MDRD) inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Il doit être arrêté lorsque ces valeurs tombent chroniquement en-dessous du seuil critique de 60. Il est donc important de vérifier la créatininémie avant le traitement, mais aussi régulièrement en cours de traitement, en particulier lors de circonstances ou de prises de comédications susceptibles d'altérer la fonction rénale.

INDICATIONS ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Forxiga[®] bénéficie des mêmes conditions de remboursement, à l'initiation du traitement et lors de sa prolongation, que les deux autres inhibiteurs SGLT2 déjà commercialisés en Belgique (hormis l'association avec la pioglitazone qui n'a pas été étudiée spécifiquement).

Il est donc remboursé en catégorie Af pour les patients DT2 adultes avec un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 60 ml/min/1,73m² et un taux d'HbA_{1c} entre 7 et 9 % dans les conditions suivantes :

- en bithérapie avec la metformine utilisée à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois;

- en bithérapie avec un sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide utilisé à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine;

- en trithérapie avec la metformine + un sulfamide hypoglycémiant ou le répaglinide, utilisés à la posologie maximale usuelle pendant au moins 3 mois;

- en association avec une combinaison d'une insuline basale (insuline NPH ou glargine) et au moins un antidiabétique oral administré pendant minimum 6 mois.

L'autorisation est accordée pour une période de 224 jours (un conditionnement de 28 comprimés et deux conditionnements de 98 comprimés). La prolongation du remboursement est accordée si le traitement s'est démontré suffisamment efficace et que, notamment, le taux d'HbA_{1c} est $\leq 7,5\%$ ou que la diminution de l'HbA_{1c} est $\geq 0,5\%$ et qu'une diminution de la masse pondérale du patient a été mesurée par rapport aux valeurs de départ à l'initiation du traitement.

Comme pour les autres inhibiteurs SGLT2, le remboursement de Forxiga[®] n'est pas autorisé chez les patients traités par des insulines autres que l'insuline basale, des inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ou des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1.

Il est intéressant de noter qu'une combinaison fixe dapagliflozine plus saxagliptine a reçu l'approbation de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et devrait être commercialisée prochainement sous le nom de Qtern[®] (25). Rappelons cependant qu'un traitement combiné comprenant séparément une gliptine et une gliflozine n'est pas remboursé actuellement en Belgique en raison du coût plus élevé de ces deux classes pharmacologiques par rapport aux traitements plus anciens que sont la metformine et les sulfamides.

CONCLUSION

La dapagliflozine (Forxiga[®]) est un nouvel inhibiteur des SGLT2 commercialisé récemment en Belgique. Elle est indiquée, en une seule prise par jour à la dose unique de 10 mg, dans le traitement du DT2, et remboursée sous conditions, en bithérapie orale, en trithérapie orale ou en combinaison avec l'insuline

basale. Elle améliore le contrôle glycémique, sans induire d'hypoglycémie (en l'absence de sulfamide ou d'insuline), tout en favorisant la perte de poids et en abaissant la pression artérielle. La tolérance est, en général, bonne, avec, comme manifestation indésirable la plus commune, une augmentation du risque d'infections génitales, en particulier chez la femme. Des résultats préliminaires encourageants suggèrent une possible protection cardio-rénale, comme avec l'empagliflozine, mais ces effets bénéfiques devront être confirmés dans l'étude prospective DECLARE, toujours en cours, et dont les résultats devraient être connus en 2019.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ.— Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, **75**, 33-59.
- Scheen AJ, Paquot N.— Metabolic effects of SGLT2 inhibitors beyond increased glucosuria : a review of clinical evidence. *Diabetes Metab*, 2014, **40**, S4-S11.
- Rosenstock J, Ferrannini E.— Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*, 2015, **38**, 1638-1642.
- Scheen AJ.— SGLT2 inhibitors: benefit/risk balance. *Curr Diab Rep*, 2016, **16**, 92.
- Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 122-128.
- Scheen AJ.— Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 692-699.
- Scheen AJ.— Empagliflozine (Jardiance®) : nouvel inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 comme traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 472-479.
- Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME : l'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.
- Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, et al.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.
- Scheen AJ.— Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes Metab*, 2016, **42**, 71-76.
- Plosker GL.— Dapagliflozin : a review of its use in patients with type 2 diabetes. *Drugs*, 2014, **74**, 2191-2209.
- Maranghi M, Carnovale A, Durante C, et al.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, **11**, 125-137.
- Zhang M, Zhang L, Wu B, et al.— Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, **30**, 204-221.
- Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al.— Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy : a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2014, **16**, 433-442.
- Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al.— Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, **97**, 1020-1031.
- Sjostrom CD, Johansson P, Ptaszynska A, et al.— Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, **12**, 352-358.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al.— Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 581-590.
- Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, et al.— Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories : a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, **15**, 37.
- Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Hajra A, et al.— Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors : a comprehensive review of clinical and preclinical studies. *Int J Cardiol*, 2016, **212**, 29-36.
- Ptaszynska A, Johnsson KM, Parikh SJ, et al.— Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes : pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events. *Drug Saf*, 2014, **37**, 815-829.
- Thomas MC.— Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2014, **5**, 53-61.
- Fioletto P, Mansfield TA, Ptaszynska A, et al.— Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus : a pooled analysis of phase IIb/III studies. *Drugs Aging*, 2016, **33**, 511-522.
- Kohan DE, Fioletto P, Johnsson K, et al.— The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol*, 2016, **29**, 391-400.
- Scheen AJ.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 691-708.
- Scheen AJ, Paquot N.— Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse*, 2016, **12**, 1384-1388.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur André Scheen, Département de Médecine, CHU de Liège, Site du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be