

# Les inhibiteurs de SGLT2

## L'EXPÉRIENCE BELGE



**Pr Régis P Radermecker<sup>1</sup>,**  
**Pr Jean-Christophe Philips<sup>2</sup>**

1. Professeur de pharmacologie clinique, service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, Université de Liège  
2. Professeur de clinique, service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, CHU Liège, Université de Liège

**Les inhibiteurs des SGLT2 sont des molécules ayant des propriétés antidiabétiques permettant de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire et rénale. Ces molécules sont remboursées en Belgique depuis plus de 7 ans. Cet article aborde non seulement les critères de remboursement de cette classe médicamenteuse, mais aussi l'expérience belge de son utilisation tant dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1.**

### Introduction

#### Un enjeu de santé public majeur

Le diabète de type 2 (DT2) représente un enjeu de santé publique majeur. En effet, sa prévalence ne cesse d'augmenter notamment en raison de son émergence plus tôt dans la vie, mais aussi en raison de l'accroissement de l'espérance de vie. Face à ce constat, il est impératif non seulement de **dépister les diabétiques méconnus**, mais aussi de **traiter de manière optimale les personnes diabétiques connues**.

#### Les objectifs du traitement

Le traitement des personnes DT2 doit, bien entendu, faire appel à des mesures d'hygiène de vie cohérentes et tenables au long cours, mais souvent à une ou des classes pharmacologiques.

#### > Éviter les complications

Le but du traitement est de retarder, voire d'éviter, les complications micro- et macrovasculaires. En effet, parmi ces complications, certaines d'entre elles représentent les causes majeures de mortalité des

***Durant de nombreuses années, les traitements antidiabétiques disponibles ne disposaient que de preuves d'efficacité sur les paramètres glycémiques. L'avènement des essais cliniques de sécurité cardiovasculaire a permis d'obtenir davantage de renseignements de sécurité cardiovasculaire.***

personnes DT2 :

- la maladie rénale,
- la maladie cérébrovasculaire
- et la maladie cardiovasculaire au sens large du terme.

#### > Améliorer la qualité de vie

Au-delà de ce challenge, la non détérioration, voire idéalement l'amélioration, de la qualité de vie des patients est un objectif tout aussi louable :

- perte de poids,
- réduction du risque hypoglycémique,
- bonne tolérance des pharmacopées proposées, etc. (1).

#### Les traitements disponibles

Durant de nombreuses années, les traitements antidiabétiques disponibles ne disposaient que de

preuves d'efficacité sur les paramètres glycémiques. L'avènement des essais cliniques de sécurité cardiovasculaire (appelés CVOTs par les anglo-saxons pour *cardiovascular outcomes trials*) a permis d'obtenir davantage de renseignements de sécurité cardiovasculaire (une des premières causes de morbi-mortalité chez les DT2).

Parmi les nouvelles classes pharmacologiques disponibles, les inhibiteurs de SGLT2 (iSGLT2), aussi appelés gliflozines, ont montré des résultats extrêmement encourageants dans ces essais dits CVOTs (2).

Cet article ne reprendra pas l'analyse de ces différents essais CVOTs, mais portera sur l'expérience belge de l'utilisation de cette classe. En effet, après avoir brièvement

**Tableau 1 - Critères de remboursement des iSGLT2 en Belgique.**

Dans les deux cas, limitation aux patients avec débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mais possibilité d'instauration du traitement par le médecin généraliste (et non uniquement par le spécialiste).

ADO : antidiabétique oral

	Critères 2014	Critères 2019
Instauration	Chez patients avec HbA <sub>1c</sub> entre 7 et 9 % avec (à dose maximale usuelle depuis au moins 3 mois) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformine ;</li> <li>• sulfamide ou répaglinide si intolérance à metformine ;</li> <li>• metformine plus sulfamide ou répaglinide ;</li> <li>• insuline basale plus au moins un ADO (depuis au moins 6 mois)</li> </ul>	Chez patients avec HbA <sub>1c</sub> entre 7 et 9 % avec un traitement préalable d'au moins 3 mois avec au moins un agent hypoglycémiant dont la metformine. Il devient donc possible d'ajouter la gliflozine à un traitement comprenant une gliptine ainsi qu'à n'importe quel schéma insulinaire
Prolongation	Accordé si attestation que le taux d'HbA <sub>1c</sub> est ≤ 7,5 % ou qu'une diminution de l'HbA <sub>1c</sub> ≥ 0,5 % à partir de la valeur initiale avant initiation du traitement a été obtenue ainsi qu'une perte pondérale par rapport aux valeurs de base	Même critère pour le taux d'HbA <sub>1c</sub> , mais suppression du critère de poids

présenté le système belge de remboursement du médicament, ainsi que les critères de remboursement, nous aborderons les résultats de l'utilisation des iSGLT2 tant dans la population belge que dans une cohorte de personnes diabétiques de type 1. Nous n'aborderons pas le mécanisme d'action des iSGLT2 qui devrait maintenant être bien connu de toutes et tous.

### Le système belge et les critères de remboursement des iSGLT2

#### L'AMM européenne

Pour pouvoir prescrire un médicament en Belgique, ce dernier doit avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'agence européenne du médicament désormais basée à Amsterdam (EMA pour *European Medicines Agency*). Cette agence se positionne uniquement sur les aspects bénéfiques/risques issus des essais cliniques. En fonction

de ceux-ci, elle donne, ou non, l'AMM.

#### Le remboursement

Lorsque la molécule a reçu l'AMM, la sécurité sociale belge envisage son éventuel remboursement. **Les critères de remboursement belges sont souvent assez stricts**, mais relativement cohérents avec la littérature. Ces critères sont établis par l'Institut national maladie invalidité (INAMI), la branche de la sécurité sociale belge en charge, entre autres, d'établir les critères de remboursement par l'intermédiaire de la commission de remboursement du médicament (CRM). La mutuelle du patient (chaque citoyen belge est "couvert" par une mutuelle) veille au respect de ces critères et accorde, le cas échéant, le remboursement du médicament. Si le médicament a reçu l'AMM de l'EMA, mais n'a pas de remboursement accordé (comme la dapagliflozine dans le DT1), rien n'empêche le praticien de la prescrire, mais le coût sera supporté en connaissance de cause par le

patient.

Néanmoins, dans la mesure du possible, les praticiens tentent de soigner des patients en prescrivant des molécules remboursées pour éviter une médecine à deux vitesses. En effet, il serait non concevable que le fossé se creuse entre l'AMM et le remboursement sans quoi seuls les patients ayant les capacités de payer un médicament y auraient accès. Il s'agit ici d'un réel challenge sociétal et éthique sachant que les ressources de la sécurité sociale ne sont pas inépuisables tandis que le coût des médicaments ne cesse d'augmenter.

#### Cas des iSGLT2

La première gliflozine à avoir été remboursée en Belgique fut la canagliflozine en 2014. Ensuite, en 2015, peu avant les résultats de l'étude EMPAREG-outcome, l'empagliflozine a été remboursée puis ensuite vint le remboursement de la dapagliflozine en 2016.

Les critères de remboursement de 2014 (valable ensuite pour les trois

iSGLT2 cités) ont ensuite été actualisés en 2019 (Tab. 1). Comme on peut le constater, **il existe des critères de remboursement d'instauration de traitement, mais également de prolongation**. Le praticien prescripteur doit veiller impérativement à les respecter.

### L'expérience belge en tant que cliniciens

Forts d'une expérience relative à l'utilisation des iSGLT2 en Belgique depuis 7 années au moment d'écrire ces lignes, il nous apparaît opportun de partager nos sentiments de diabétologues cliniciens.

#### iSGLT2 et diabète de type 2

Tout d'abord, cette classe médicamenteuse est **utilisée chez plus de 10 % de la population diabétique de type 2** en Belgique et ce pourcentage ne cesse de croître chaque année. Les explications quant à cette confiance envers ces médicaments sont multiples :

- la possibilité de les associer avec de nombreux autres traitements contre le diabète,
- la publication des données relatives à la protection cardio-rénale de ces médicaments
- et la sécurité constatée en vraie vie d'utilisation.

#### Les associations de traitements

Il est possible d'associer en Belgique les iSGLT2 à pratiquement tous les traitements disponibles hormis les analogues du GLP-1 (pour une raison financière et non une raison médicale). Certains patients paient néanmoins le médicament dans ce cas de figure et force est de constater que cette association semble très prometteuse.

**Les bi-, tri- ou quadri-thérapies**

**Il est possible d'associer en Belgique les iSGLT2 à pratiquement tous les traitements disponibles hormis les analogues du GLP-1.**

**orales semblent efficaces et bien tolérées chez la plupart des patients.** Afin de réduire le nombre de comprimés dans le but d'améliorer l'observance si nécessaire, il est aussi possible d'associer la metformine aux différentes gliptines sur le marché, les iSGLT2 sont aussi disponibles en association fixe avec la metformine et l'association sitagliptine-ertugliflozine peut également être proposée avec un comprimé unique.

#### iSGLT2, insulinothérapie et profil cardiovasculaire

L'utilisation des iSGLT2 rencontre aussi **un succès important** chez les patients qui injectent de l'insuline. Les résultats en termes de réduction de l'HbA<sub>1c</sub>, de poids, voire de doses d'insuline, sont fréquemment observés et très appréciés par une majorité des patients.

Les données récentes apportant **des preuves en termes d'amélioration du profil cardiovasculaire** (CV) et rénal permettent d'orienter au mieux les prescriptions. Il en est de même pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque compte tenu des résultats publiés avec les iSGLT2 dans ce cadre.

#### Les prescriptions

Au fil des années, nous avons rapidement pris l'habitude d'envisager la prescription d'un iSGLT2 dans ces trois situations :

- prévention et protection cardiovasculaires chez des patients **en prévention CV secondaire** ou présentant des facteurs de risque CV

importants ou multiples,

- patients avec **néphropathie** (même au stade précoce de la microalbuminurie)
- et patients porteurs d'**une insuffisance cardiaque** ou à haut risque d'en souffrir.

Les dernières recommandations ADA-EASD (3) paraissent réalistes dans notre pratique, sous réserve de critères de remboursement (tels que décrits plus haut) non atteints chez certains patients.

#### Les effets indésirables

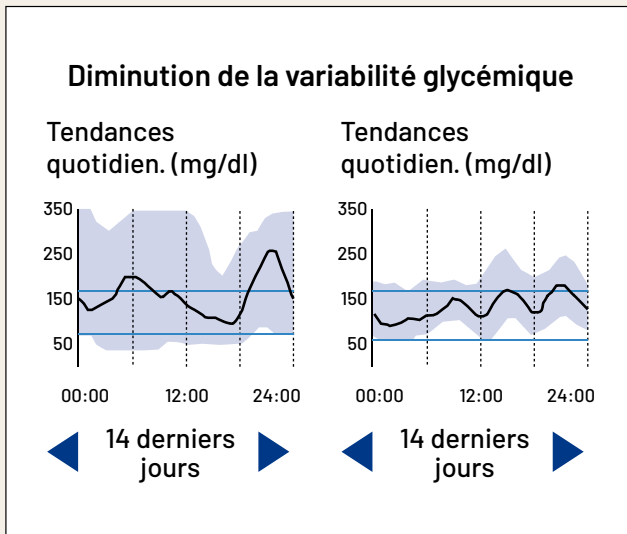
Enfin, les différents effets indésirables potentiels ont été scrutés et surveillés dans la population belge.

##### > Les infections mycotiques génitales

Il apparaît que les **5 à 10 % d'infections mycotiques génitales bénignes** sont une réalité et la plupart des médecins prescripteurs de iSGLT2 attirent l'attention sur cet élément dès la première prise du médicament. La prévention de ces mycoses grâce à une hygiène adéquate et l'explication quant au traitement, la plupart du temps local, en cas de mycoses génitales nous apparaissent particulièrement utiles pour les patients ainsi que la relation médecin-patient.

##### > Les infections urinaires

Les infections urinaires sont **beaucoup plus rares** et ne nécessitent probablement pas le fait d'attirer d'emblée l'attention du patient sur cet effet indésirable en particulier.



<b>Nombre de patients</b>	<b>50</b>	
Âge moyen (ans)	37	
Durée de diabète (ans)	11	
Mesure du glucose	Freestyle® Libre	
Traitement diabète		
• Schéma basal prandial (%)	90	
• Pompe à insuline (%)	10	
	<b>Poids (kg)</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>
Valeurs en début de traitement	80,3 ± 14,6	8,26 ± 0,83
Valeurs après 6 mois de traitement	78,0 ± 14,7	7,72 ± 0,66
Delta	-1,5 ± 2,2	-0,45 ± 0,50
p	0,0008	0,0003

**Figure 1**

**Expérience pilote au CHU de Liège avec iSGLT2 dans le diabète de type 1.**  
 Caractéristiques des patients, évolution du poids et de l'HbA<sub>1c</sub> à 6 mois et images tirées d'un Freestyle® Libre traduisant la moindre variabilité.

**> Les acidocétoses euglycémiques**

Les acidocétoses dites euglycémiques restent **très rares** chez les personnes DT2, mais une mise en garde peut néanmoins être proposée aux patients qui présenteraient un ou plusieurs facteurs de risque de souffrir de cette complication liée à la prise de iSGLT2. Ces médicaments sont idéalement stoppés à l'image de la metformine lors de certaines hospitalisations, particulièrement en chirurgie.

**> La gangrène de Fournier**

Enfin, la gravité d'une éventuelle (aucun cas recensé dans notre institution à ce jour) gangrène de Fournier justifie **quelques éléments d'attention** que le patient doit rapidement signaler en rapport avec des changements ou des gênes observés dans la région du périnée.

**> L'amputation**

Quant au risque théorique d'amputation au niveau des membres inférieurs, la **prescription de canagliflozine est régulièrement évitée chez les patients souffrant d'artériopathie périphérique**, surtout

si d'autres facteurs de risque tels que la tabagisme, l'hypertension artérielle ou la dyslipémie sont concomitants.

Ces différents éléments en rapport avec la prescription et la sécurité des iSGLT2 en Belgique ont également été discutés et détaillés dans une publication récente (4).

**L'expérience dans le diabète de type 1**

Bien que non remboursée dans le DT1, la prescription de iSGLT2 a été proposée par différents médecins en Belgique. L'indication ayant été accordée par l'Agence européenne du médicament pour la dapagliflozine dans cette situation, certains centres belges ont voulu proposer cette molécule à différents patients.

**Les patients**

En raison du risque bien décrit

d'acidocétose, il est primordial que ces patients soient minutieusement sélectionnés. Il doit s'agir idéalement de patients capables d'intégrer cette notion d'effet indésirable potentiellement grave et une éducation ciblée est indispensable. Dans notre expérience, seuls les patients motivés, porteurs d'une mesure de glucose de type Freestyle® Libre, ayant reçu une éducation médicale ou paramédicale avec utilisation de tiges de mesure de la cétonémie et disposant d'une brochure afin d'interpréter ce taux ont pu essayer l'adjonction de iSGLT2 à leur insulinothérapie.

**Résultats**

Nos résultats préliminaires (Fig. 1) ont rapidement confirmé les données décrites dans la littérature sur ce sujet (5, 6). **La réduction de la valeur de l'HbA<sub>1c</sub> et du poids** est fréquemment observée chez ces patients, assez rapidement dès le

début de la prise de la gliflozine. Néanmoins, l'avantage majeur semble être en rapport avec **une meilleure qualité de vie** liée à une moindre variabilité des profils glycémiqes. Cet élément est bien décrit dans la littérature et il s'agit bel et bien d'une réalité pour la majorité de ces patients. Il est d'ailleurs intéressant de signaler que presque 80 % des patients souhaitent poursuivre ce traitement, y compris en l'achetant à leurs frais.

### Le risque d'acidocétose

Le risque d'acidocétose (y compris euglycémique) doit en effet être expliqué et mis en avant. Nous avons rencontré quelques situations de ce type, parfois dans des contextes où ce risque semblait majoré (problème technique avec une pompe à insuline, intoxication alcoolique, régime alimentaire faible en glucides...), mais parfois dans des situations plus inquiétantes de glycémies subnormales et sans facteur déclenchant ou participant évident. **Éduquer les patients afin qu'ils pensent à cet effet indésirable grave en cas de nausée ou vomissement (en réalisant rapidement un dosage de cétonémie par le patient lui-même)**

**La gravité d'une éventuelle gangrène de Fournier justifie quelques éléments d'attention que le patient doit rapidement signaler en rapport avec des changements ou des gènes observés dans la région du périnée.**

**est indispensable.** Néanmoins, une vraie valeur ajoutée quant à la qualité de vie semble exister chez ces patients bien sélectionnés et médicalement pris en charge par les diabétologues (ne pas proposer en médecine générale).

### Conclusions

Au-delà des données récentes encourageantes concernant les effets positifs des iSGLT2 sur la réduction des items de morbi-mortalité rénaux et cardiovasculaires, il nous a semblé utile de partager notre expérience belge quant à l'utilisation de cette classe pharmacologique. En effet, les iSGLT2 sont maintenant remboursés dans ce pays depuis plus de 7 ans. Certes, pour que le patient puisse obtenir le remboursement de ces médicaments, le praticien se porte garant du respect des conditions de remboursement. Ces critères répondent d'une part à une certaine logique en termes d'évidences, mais

visent également à rationaliser les coûts des soins de santé en Belgique en privant le moins possible les patients des meilleures thérapeutiques mises sur le marché. Force est de constater, qu'en Belgique, les iSGLT2 sont largement utilisés, principalement dans la prise en charge du DT2. Nous avons également partagé notre expérience dans le DT1. Cette classe pharmacologique plus que prometteuse a certainement un grand avenir dans d'autres pathologies que la maladie diabétique : décompensation cardiaque, maladie rénale, etc. ■

✱ *Les auteurs ont reçu des honoraires des différentes firmes commercialisant les iSGLT2 en Belgique pour des prestations d'orateurs et/ou de consultants. Néanmoins, aucune dualité d'intérêt en rapport avec le présent article.*

### Mots-clés :

Diabète, Inhibiteur de SGLT2, Gliflozine, Remboursement, Belgique



### Bibliographie

1. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018 ; 61 : 2118-25.
2. Toyama T, Neuen BL, Jun M et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019 ; 21 : 1237-50.
3. Davies M, D'Alessio D, Fradkin J et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018 ; 61 : 2461-98.
4. Scheen AJ. A propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Med Mal Met* 2020 ; 14 : 320-30.
5. Philips JC, Paquot N, Scheen AJ. Intérêt des inhibiteurs SGLT2 dans le diabète de type 1. CA-176. Congrès Société Francophone de Diabétologie, Marseille 2019.
6. Philips JC, Paquot N, Scheen AJ. Intérêt potentiel des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du diabète de type 1. *Rev Med Suisse* 2019 ; 15 : 1426-30.