

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

PRESCRIRE UN INHIBITEUR DES SGLT2 POUR UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE SANS RISQUER UNE HYPOGLYCÉMIE

SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) améliorent le pronostic des patients avec insuffisance cardiaque, qu'ils présentent un diabète de type 2 ou non. Ils sont maintenant recommandés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque dans les guidelines internationales. L'ajout d'une gliflozine pour cette indication cardiologique peut nécessiter d'ajuster le traitement antidiabétique. Le but de cette vignette est de discuter le risque éventuel de survenue d'une hypoglycémie, très délétère chez des patients fragiles à risque, suite à l'ajout d'un iSGLT2 chez des patients avec insuffisance cardiaque. Différentes situations cliniques seront considérées, chez le patient non diabétique mais aussi chez le patient avec un diabète de type 2 recevant déjà divers traitements, allant de la metformine à l'insuline, en passant par les sulfamides, les gliptines et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1.

MOTS-CLÉS : *Combinaison thérapeutique - Diabète de type 2 - Gliflozine - Hypoglycémie - Insuffisance cardiaque - SGLT2*

PRESCRIBING A SGLT2 INHIBITOR FOR TREATING HEART FAILURE WITHOUT INDUCING HYPOGLYCAEMIA

SUMMARY : Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i or gliflozins) improve the prognosis of patients with heart failure, independently of the presence of diabetes. They are now recommended for the treatment of heart failure in international guidelines. The addition of a gliflozin driven by such a cardiological indication may require some adjustment of the antidiabetic therapy. The aim of this concise article is to discuss the potential risk of hypoglycaemia, highly deleterious in fragile patients at risk, following the prescription of a gliflozin in patients with heart failure. Different clinical situations will be considered, both in nondiabetic patients and in patients with type 2 diabetes already treated with a variety of antihyperglycaemic agents, metformin, sulphonylureas, gliptins, GLP-1 receptor agonists and insulin.

KEYWORDS : *Drug combination - Gliflozin - Heart failure - Hypoglycaemia - SGLT2 - Type 2 diabetes*

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) ont reçu l'indication et le remboursement pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC), que le patient présente, ou non, un diabète (1, 2). Rappelons que ces médicaments ont été développés initialement comme agents anti-hyperglycémisants pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) (3-5). L'indication du traitement de l'IC a été reconnue secondairement à la suite de la diminution, importante et systématique, des hospitalisations pour IC chez les patients DT2 à risque cardiovasculaire (CV), observée dans tous les essais cliniques contrôlés *versus* placebo ayant testé la sécurité CV des différents iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine) (1, 2). De façon remarquable, cette diminution a été ensuite confirmée chez des patients avec IC, d'abord à fraction d'éjection du ventricule gauche réduite (6, 7) puis, plus récemment, à fraction d'éjec-

tion modérément altérée ou préservée (8, 9), avec deux iSGLT2, la dapagliflozine (6, 9), et l'empagliflozine (7, 8) et ce, aussi bien chez les patients sans diabète que chez ceux avec DT2. Les iSGLT2 sont les seuls médicaments antidiabétiques à avoir démontré un tel effet de protection contre l'IC (10). Ils sont dorénavant recommandés pour le traitement de l'IC dans les guidelines internationales, en combinaison avec un bloqueur du système rénine-angiotensine (iEC ou ARNI), un bêta-bloquant et un antagoniste des récepteurs de l'aldostérone (11).

Dès lors, les questions qui peuvent se poser concernent la gestion de la glycémie chez des patients, avec ou sans diabète, chez lesquels le cardiologue décide de prescrire une gliflozine pour le traitement d'une IC. Il est essentiel de ne pas induire des hypoglycémies chez ces patients potentiellement fragiles, *a fortiori* s'il existe une insuffisance coronarienne sous-jacente. En effet, les hypoglycémies sont connues pour activer le système sympathique (riposte adrénérgique), ce qui peut accroître le travail myocardique et précipiter un syndrome coronarien aigu, et pour induire des troubles du rythme cardiaque, notamment par allongement de l'espace QT (12). Souvent les cardiologues ne sont pas habilités, par défaut d'expérience ou par manque de temps, à gérer la glycémie de telle sorte que nombre d'entre eux sollicitent la collaboration pour cette tâche du médecin généraliste en charge du patient ou de

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

l'endocrino-diabétologue si celui-ci est accessible dans un délai raisonnable.

Le but de cet article est de répondre à quatre questions simples qui peuvent se poser en pratique clinique en cas de prescription d'une gliflozine chez un patient avec IC, et plus particulièrement en relation avec la gestion de la glycémie. Plusieurs cas de figure doivent être évoqués, chez le patient non diabétique et chez les patients avec un DT2 déjà traités par divers médicaments anti-hyperglycémiant (Figure 1).

QUESTIONS

1) Y a-t-il un risque de provoquer une hypoglycémie en prescrivant une gliflozine à un patient non diabétique ?

2) Y a-t-il un risque de provoquer une hypoglycémie chez un patient diabétique de type 2 traité par metformine, une gliptine et/ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 ?

3) Y a-t-il un risque de provoquer une hypoglycémie chez un patient diabétique traité par sulfamide et/ou insuline ?

4) Peut-on obtenir le remboursement de la gliflozine en association avec un agoniste des récepteurs du GLP-1 chez un patient diabétique de type 2 ?

RÉPONSES

1) Y A-T-IL UN RISQUE DE PROVOQUER UNE HYPOGLYCÉMIE EN PRESCRIVANT UNE GLIFLOZINE À UN PATIENT NON DIABÉTIQUE ?

Les iSGLT2 abaissent ce qu'il est convenu d'appeler le « seuil rénal » pour le glucose, à savoir le niveau de la concentration plasmatique de glucose à partir duquel apparaît une glucosurie (13). Au-delà de ce seuil, l'excrétion urinaire de glucose augmente de façon linéaire. Chez un sujet normal, le seuil rénal correspond à une glycémie de 150-180 mg/dl. Chez le patient avec un DT2, ce seuil est plus élevé et peut atteindre 240 mg/dl. Les iSGLT2 abaissent ce seuil rénal jusqu'à une valeur de l'ordre de 70 mg/dl, même si une valeur de 40 mg/dl a également été rapportée, chez des sujets non diabétiques ou avec un DT2 (14). En général, le niveau du seuil rénal pour le glucose sous traitement par iSGLT2 reste supérieur à celui d'une concentration plasmatique de glucose induisant des hypoglycémies, potentiellement sévères.

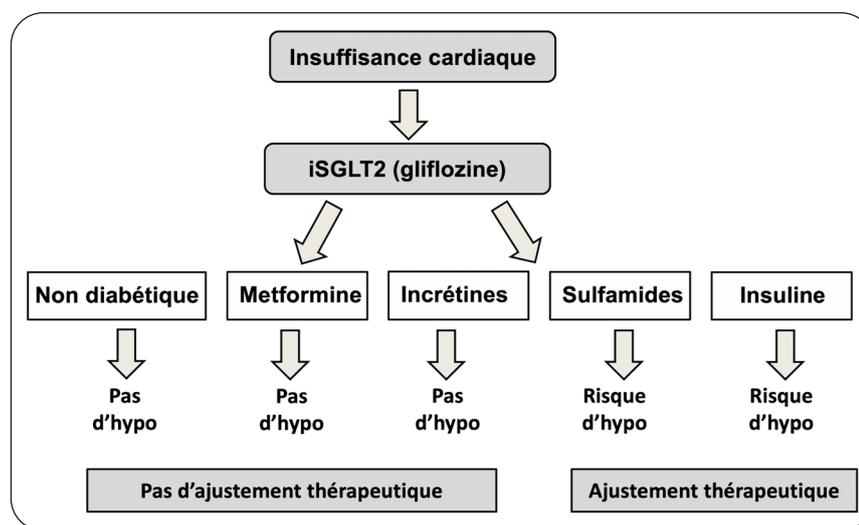
Il en résulte que les gliflozines n'induisent pas d'hypoglycémie par elles-mêmes.

Dans les différentes études cliniques qui ont recruté des patients non diabétiques avec IC, la prescription de la dapagliflozine dans les essais DAPA-HF (6) et DELIVER (9) ou de l'empagliflozine dans les deux essais EMPEROR-Reduced (7) et EMPEROR-Preserved (8) n'a pas provoqué d'hypoglycémie. En fait, les concentrations plasmatiques de glucose vérifiées tout au long des essais chez les patients traités par iSGLT2 n'étaient pas significativement différentes de celles des patients sous placebo. En pratique clinique, il n'y a donc pas de crainte à avoir de provoquer une hypoglycémie chez un patient non diabétique chez lequel le médecin prescrirait une gliflozine pour traiter une IC. C'est également le cas si la prescription de la gliflozine est faite chez un patient avec un DT2 traité simplement par mesures hygiéno-diététiques.

2) Y A-T-IL UN RISQUE DE PROVOQUER UNE HYPOGLYCÉMIE CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 TRAITÉ PAR METFORMINE, UNE GLIPTINE ET/OU UN AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 ?

Les patients DT2 avec IC sont souvent relativement âgés et le profil de tolérance/sécurité des médicaments utilisés est particulièrement important à prendre en compte dans cette population, dont le risque d'occasionner des hypoglycémies (15). La metformine améliore le contrôle glycémique par divers mécanismes complexes, centrés principalement sur l'intestin et le foie, mais ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Pour cette raison, la metformine n'induit pas d'hypoglycémie. Les médicaments ciblant le système incrétine, que ce soient les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4 ou gliptines), enzyme qui dégrade et inactive le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1, dits incrétinomimétiques), stimulent la sécrétion d'insuline (et inhibent la sécrétion de glucagon), mais de façon gluco-dépendante (contrairement aux sulfamides hypoglycémiant) (16, 17). L'hormone intestinale incrétine GLP-1 est sécrétée en réponse au repas. Ainsi, la sécrétion d'insuline n'est potentialisée que si la glycémie est élevée, comme c'est le cas en période post-prandiale. Par contre, elle ne l'est pas en présence d'une normoglycémie ni, *a fortiori*, d'une concentration plasmatique de glucose basse. Dès lors, les iDPP-4 et les ARGLP-1 n'engendrent pas d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en combinaison avec la metformine (15). C'est également le cas si une gli-

Figure 1. Différents cas de figure à envisager lors de la prescription d'une gliflozine pour traiter une insuffisance cardiaque



iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. Hypo : hypoglycémie.

flozine, dont le mécanisme d'action spécifique a été rappelé précédemment, est associée à ces différents médicaments antidiabétiques. En conséquence, l'introduction d'une gliflozine pour traiter une IC ne requiert pas un ajustement de la posologie ni de la metformine, ni d'une gliptine, ni d'un ARGLP-1, et une éventuelle hypoglycémie n'est pas à craindre dans ces conditions, sauf circonstances exceptionnelles (jeûne prolongé, par exemple).

3) Y A-T-IL UN RISQUE DE PROVOQUER UNE HYPOGLYCÉMIE CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE TRAITÉ PAR SULFAMIDE ET/OU INSULINE ?

Le traitement par injections sous-cutanées d'insuline est connu pour exposer le patient à un risque hypoglycémique (18). Il en est de même avec les sulfamides qui stimulent la sécrétion endogène de l'insuline de façon «aveugle», indépendamment du niveau de la glycémie, ce qui explique le risque d'hypoglycémies (parfois sévères) potentiellement associé à ce traitement. Il en résulte un intérêt clinique en déclin pour cette classe thérapeutique au cours des dernières années, en particulier dans la population âgée et/ou fragile (15, 19). Comme les gliflozines augmentent la perte de glucose dans les urines, la glycémie diminue et le poids peut également baisser, ce qui aboutit à une augmentation de la sensibilité à l'insuline (4).

Ainsi, lorsqu'un iSGLT2 est prescrit pour une IC à un patient avec un DT2 déjà traité par un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, un

risque de survenue d'hypoglycémies existe. Ces manifestations indésirables sont induites par le traitement hypoglycémiant sous-jacent si celui-ci n'est pas ajusté de façon appropriée. La fuite urinaire de glucose réduit, en effet, les besoins en insuline, que cette dernière soit d'origine endogène (stimulée par les sulfamides) ou exogène (secondaire aux injections sous-cutanées). D'une façon générale, le risque hypoglycémique dépend de la qualité d'équilibration du diabète au moment de l'ajout de la gliflozine. Le risque est surtout présent si le diabète n'est pas trop déséquilibré au départ (par exemple, hémoglobine glyquée ou $HbA_{1c} < 8-8,5\%$ ou $64-69\text{ mmol/mol}$), avec un risque d'autant plus élevé que la valeur se rapproche de la norme. Dans ces conditions, un ajustement du traitement antidiabétique peut s'imposer ou, au moins, est recommandé, en réduisant, préventivement, les doses d'insuline, par exemple de 10 à 20 %, ou la posologie journalière du sulfamide (par exemple, diminution de la dose de moitié). Le traitement sera revu éventuellement à la hausse si le diabète se déséquilibre suite à cette désescalade thérapeutique. Si le patient est sous insuline et qu'il a la possibilité de pratiquer une autosurveillance glycémique, il est conseillé d'intensifier cette dernière dans les jours/semaines qui suivent l'ajout de la gliflozine et l'adaptation du traitement, ce qui justifie un suivi médical régulier du patient. Il vaut mieux jouer la sécurité pour éviter une hypoglycémie particulièrement délétère chez des patients cardiaques ou coronariens, quitte à exposer le

patient à une augmentation temporaire de la glycémie, moins dommageable à court terme. Par contre, si le patient a un DT2 mal ou très mal équilibré (par exemple, $HbA_{1c} > 8-8,5 \%$ ou $64-69 \text{ mmol/mol}$), la gliflozine peut sans doute être ajoutée sans réduction de la posologie des autres médicaments antidiabétiques. On peut alors espérer une amélioration de l'équilibre du diabète, avec un risque hypoglycémique qui peut être considéré comme négligeable dans ce cas de figure (3).

Chez les patients avec un DT2 déjà traité par insuline, l'ajout de la gliflozine ne doit cependant pas amener à une réduction trop drastique des doses d'insuline (et certainement pas à l'arrêt de l'insulinothérapie). En effet, en cas d'insulinopénie, des manifestations indésirables graves sous forme d'acidocétose dite «euglycémique» ont été rapportées et favorisées par les iSGLT2 (suite, notamment, à une augmentation simultanée de la glucagonémie), avec un risque environ doublé par rapport aux autres traitements antidiabétiques (4, 20-22). Ainsi, la gestion d'un patient diabétique insulino-traité, lors de l'ajout d'une gliflozine pour traiter une IC, peut s'avérer délicate et, en cas de moindre doute, un avis endocrino-diabétologique devrait être sollicité.

4) PEUT-ON OBTENIR LE REMBOURSEMENT DE LA GLIFLOZINE EN ASSOCIATION AVEC UN AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2 ?

Le DT2, compte tenu de sa physiopathologie complexe et *a fortiori* s'il est quelque peu évolué, requiert souvent la combinaison de plusieurs médicaments, avec des mécanismes d'action complémentaires, pour obtenir un bon contrôle glycémique et les gliflozines s'inscrivent dans cette dynamique (3). La metformine reste le traitement de base et sa contre-indication chez les patients avec une IC stable a été levée au cours des dernières années (23) (par ailleurs, la metformine peut être utilisée jusqu'à un débit de filtration glomérulaire estimé [DFG] de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (24). Les médicaments à effet incrétine ont conquis une place de choix en combinaison avec la metformine (16), de même que les gliflozines (3). Ces médicaments appartiennent au chapitre 4 et le remboursement n'est accordé qu'en fonction de critères stricts. Dans leur indication diabétologique, les gliflozines sont remboursées intégralement chez les patients qui ont un taux d' HbA_{1c} compris entre 7 et 9 % (53 et 75 mmol/mol) sous au moins un médicament antidiabétique, à condition que le DFG soit $\geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La gliflozine peut être ajoutée à une gliptine (à noter que, dans

la séquence inverse, la gliptine n'est pas remboursée en Belgique si elle est ajoutée secondairement à une gliflozine). Par contre, l'iSGLT2 n'est pas remboursé en combinaison avec un ARGLP-1 pour des raisons budgétaires, malgré un intérêt clinique potentiel d'un point de vue diabétologique (25).

Dans le cadre d'un traitement de l'IC, le remboursement de la gliflozine est accordé en fonction de critères cardiologiques (patient sous traitement optimal par inhibiteur du système rénine-angiotensine, en classe NYHA II-IV, avec fraction d'éjection du ventricule gauche $< 40 \%$) et biologiques ($DFG \geq 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), mais pas de critères diabétologiques (HbA_{1c} indifférente). Comme il s'agit d'une indication différente de l'indication diabétologique, dans ce cas de figure, le remboursement de la gliflozine est accordé même si le patient est déjà traité par un ARGLP-1. À noter que dans cette indication cardiologique, le remboursement de la gliflozine n'est que partiel (contrairement à l'indication diabétologique), comme pour les autres médicaments de l'IC. Les deux iSGLT2 empagliflozine et dapagliflozine devraient bientôt être remboursés pour traiter l'IC à fraction d'éjection préservée ($> 40 \%$) suite aux résultats positifs d'EMPEROR-Preserved (8) et de DELIVER (9).

Il est important que les médecins prescripteurs soient bien informés de ces différentes subtilités dans les modalités de remboursement définies par la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) en Belgique.

CONCLUSION

Les iSGLT2 (gliflozines), en tant que tels, ne provoquent pas d'hypoglycémie. Ils sont donc sûrs, de ce point de vue, lorsqu'ils sont prescrits chez des personnes non diabétiques avec IC ou chez des patients avec un DT2 traité par d'autres médicaments antidiabétiques qui n'occasionnent pas d'hypoglycémie, comme la metformine, les iDPP-4 (gliptines) ou les ARGLP-1. Par contre, lorsque la gliflozine est prescrite pour une IC à un patient avec un DT2 déjà traité par un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, ces derniers médicaments peuvent alors exposer à des hypoglycémies si le diabète n'est pas trop déséquilibré au départ. De telles hypoglycémies sont particulièrement dommageables chez le patient insuffisant cardiaque, *a fortiori* s'il existe une insuffisance coronarienne associée. Dès lors, un ajustement du traitement antidiabétique peut s'imposer en réduisant les doses d'insuline, par exemple de 10 à 20 %, ou la

posologie journalière du sulfamide. Par contre, si le patient a un DT2 mal ou très mal équilibré, la gliflozine peut être ajoutée sans réduction de la posologie des autres médicaments antidiabétiques. En plus de son action favorable sur l'insuffisance cardiaque, l'iSGLT2 améliorera le contrôle glycémique avec un risque hypoglycémique de toute évidence extrêmement faible, voire nul, dans ces conditions d'utilisation. Au vu de ces différentes considérations, il ne fait guère de doute que la prise en charge d'un patient avec une IC et un DT2 va requérir une intensification de la collaboration entre cardiologue, endocrino-diabétologue et médecin généraliste.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
- Scheen AJ, Ancion A, Lancellotti P. Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1546-50.
- Scheen AJ. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Med Mal Metab* 2018;**12**:22-30.
- Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
- Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege* 2020;**75**:392-8.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**:1413-24.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451-61.
- Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022:August 27, 2022 DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
- Scheen AJ. Counteracting heart failure with diabetes drugs: a review into the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2022;**18**:381-93.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599-726.
- Fitzpatrick C, Chatterjee S, Seidu S, et al. Association of hypoglycaemia and risk of cardiac arrhythmia in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:2169-78.
- Scheen AJ. Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2014;**69**:692-9.
- Al-Jobori H, Daniele G, Cersosimo E, et al. Empagliflozin and kinetics of renal glucose transport in healthy individuals and individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2017;**66**:1999-2006.
- Scheen AJ. Careful use to minimize adverse events of oral antidiabetic medications in the elderly. *Expert Opin Pharmacother* 2021;**22**:2149-65.
- Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N. Les incrétonomimétiques et incrétinopotentialisateurs dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2007;**3**:1884,6-8.
- Scheen AJ. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2007;**62**:217-21.
- Radermecker RP. Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liege* 2005;**60**:461-5.
- Scheen AJ. Comment je traite... Quelle place encore réserver aux sulfamides hypoglycémisants et avec quelles précautions ? *Rev Med Liege* 2021;**76**:7-12.
- Scheen AJ. A propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Med Mal Metab* 2020;**14**:320-30.
- Scheen AJ. À propos de la sécurité d'emploi des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines). *Rev Med Liege* 2022;**77**:218-23.
- Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Safety* 2019;**18**:295-311.
- Scheen AJ, Paquot N. Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse* 2013;**9**:1527-33.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ, Paquot N. La metformine revisitée: moins de restrictions et davantage d'indications. *Rev Med Liege* 2018;**73**:544-9.
- Scheen AJ. Combinaison «inhibiteur des SGLT2-agoniste des récepteurs du GLP-1» pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:1436-41.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Prof. Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be