

INHIBITEURS DES SGLT2 (GLIFLOZINES) :

AUX CONFINS DE LA DIABÉTOLOGIE, LA CARDIOLOGIE, LA NÉPHROLOGIE ET... LA MÉDECINE GÉNÉRALE

SCHEEN AJ (1), LANCELLOTTI P (2), DELANAYE P (3), GIET D (4)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs des sodium-glucose cotransporteurs type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) ont réalisé une percée remarquable dans la pratique clinique, non seulement pour le traitement du diabète de type 2 (DT2), mais aussi pour celui de l'insuffisance cardiaque et de la maladie rénale chronique. Le patient avec DT2 est exposé à des lésions athéromateuses, une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale, toutes complications freinées par la prise d'une gliflozine comme démontré dans plusieurs essais cliniques contrôlés *versus* placebo chez des patients à haut risque. De façon *a priori* inattendue, cette protection cardio-rénale a également été prouvée chez des patients non diabétiques présentant une insuffisance cardiaque (avec fraction d'éjection réduite ou préservée) ou une maladie rénale chronique (notamment avec albuminurie). Au vu de ces propriétés, les iSGLT2 occupent maintenant une place privilégiée en diabétologie, en cardiologie et en néphrologie. Cependant, ils tardent encore à s'implanter en médecine de première ligne, y compris chez des patients à haut risque qui devraient pourtant en bénéficier et ce, probablement en partie à cause de critères de remboursement relativement complexes en Belgique.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Insuffisance cardiaque - Insuffisance rénale - Gliflozine - Inhibiteur SGLT2

SGLT2 INHIBITORS : ON THE BORDERS OF DIABETOLOGY, CARDIOLOGY, NEPHROLOGY AND... PRIMARY CARE

SUMMARY : Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2is or gliflozins) are now considered as a therapeutic breakthrough in clinical practice, not only for the management of type 2 diabetes (T2D), but also for the treatment of heart failure and chronic renal disease. Patients with T2D are exposed to a higher risk of atheromatic lesions, heart failure and renal insufficiency, all complications that can be reduced by a gliflozin as shown in several placebo-controlled randomised trials in at high risk patients. Unexpectedly, such cardio-renal protection has also been observed among non-diabetic patients with heart failure (both with reduced and preserved ejection fraction) or with chronic kidney disease (especially with albuminuria). Because of these properties, SGLT2is now occupy a privileged place in diabetology, cardiology and nephrology. However, they are still slow to settle in primary care practice, even in high risk patients who should benefit, an underuse possibly due at least partially to quite complex reimbursement criteria in Belgium.

KEYWORDS : Chronic kidney disease - Gliflozin - Heart failure - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), appelés aussi gliflozines, ont connu un développement remarquable au cours de la dernière décennie. Leur fabuleuse histoire, depuis la découverte des propriétés glucosuriques de la phlorizine jusqu'aux médicaments plus sélectifs utilisés actuellement en clinique, a été résumée dans un précédent article (1). Ces médicaments, initialement développés comme antidiabétiques oraux pour le traitement du diabète de type 2 (DT2), ne sont plus cloisonnés à la sphère diabétologique, mais ont maintenant conquis la cardiologie et la néphrologie, avant peut-être d'intéresser plus tard aussi l'hépatologie et la neurologie (2). Devant cette complexité, et au vu des nombreux autres médicaments disponibles, la position du

médecin généraliste s'avère malaisée, d'autant plus que le profil de sécurité de cette classe pharmacologique a fait l'objet de nombreuses critiques et mises en garde. Par ailleurs, le malaise se comprend d'autant mieux que la Belgique a imposé des critères de remboursement particulièrement complexes pour ces médicaments au moment de leur commercialisation. De plus, certains d'entre eux basés sur le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), proposés en 1994 et inchangés depuis, ne sont plus en adéquation avec les données probantes apportées par les nombreux essais cliniques publiés au cours des dernières années. En effet, ceux-ci ont bien montré que les effets protecteurs cardio-rénaux obtenus dans différentes populations à risque sont indépendants du contrôle glycémique initial et de l'effet anti-hyperglycémiant enregistré sous traitement (3).

Le but de cet article est de rappeler le positionnement des iSGLT2 en diabétologie, en cardiologie et en néphrologie, pour terminer par la médecine générale (médecine de première ligne) où ces médicaments peinent à s'implanter. Hélas, c'est le cas chez des patients avec ou sans DT2 à haut ou très haut risque cardiovasculaire (CV) et/ou rénal, population cible qui devrait tirer un vrai bénéfice de ces médicaments (2, 3) (Figure 1).

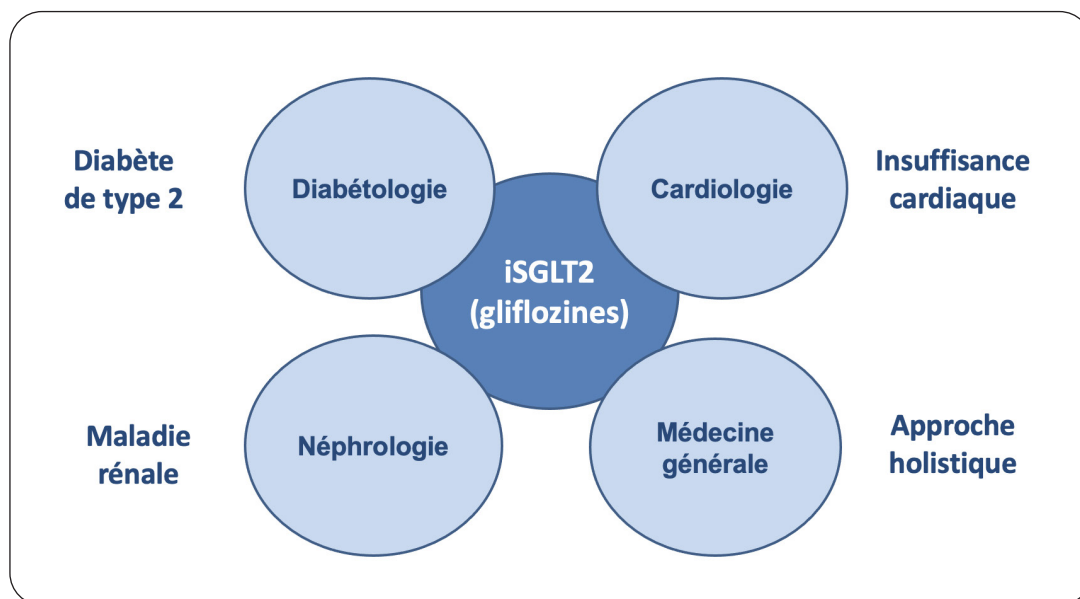
(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Néphrologie, Dialyse, Hypertension et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(4) Département de Médecine générale, ULiège, Belgique.

Figure 1. Positionnement des iSGLT2 aux confins de la diabétologie, la cardiologie, la néphrologie et la médecine générale



GLIFLOZINES EN DIABÉTOLOGIE

Les iSGLT2 ont été développés comme anti-diabétiques oraux pour le traitement du DT2 (3). La première molécule de cette classe à avoir été commercialisée en Belgique fin 2014 a été la canagliflozine (Invokana[®]) (4). Elle a été assez rapidement rejointe par l'empagliflozine (Jardiance[®]) (5) et la dapagliflozine (Forxiga[®]) (6). Outre leurs effets anti-hyperglycémiques, ces médicaments ont montré d'autres effets positifs chez les patients DT2. Ainsi ont été régulièrement rapportées une perte de poids et une baisse de la pression artérielle, effets intéressants chez des personnes souvent en surpoids, voire obèses, et hypertendues.

Au moment de la commercialisation des gliflozines en Belgique, des critères basés sur le niveau d'HbA_{1c} ont été imposés pour obtenir le remboursement en chapitre 4 (demande introduite *a priori*), avec un taux d'HbA_{1c} devant être compris entre 7 et 9 % chez un patient DT2 adulte déjà traité par la metformine pendant au moins 3 mois, médicament reconnu comme premier choix pour traiter l'hyperglycémie du DT2. À l'époque, ces limitations paraissaient pleinement justifiées. Le seuil inférieur avait été choisi car il était considéré que le patient DT2 était déjà à l'objectif thérapeutique si le taux d'HbA_{1c} était inférieur à 7 % et que, dans ces conditions, il était inutile d'ajouter un médicament plus onéreux, deux euros par jour, et

au profil de sécurité encore mal connu. Quant au seuil supérieur de 9 %, il avait été décidé pour deux raisons principales : d'une part, éviter d'introduire un nouveau médicament oral susceptible d'encore retarder le passage à l'insuline chez des patients DT2 manifestement très mal équilibrés; d'autre part, limiter le risque d'infections urogénitales, dont des pyélonéphrites et des sepsis (le risque le plus redouté à l'époque) chez des patients particulièrement hyperglycémiques et, dès lors, immunodéprimés en raison de ce déséquilibre chronique. Par ailleurs, la prolongation du remboursement était conditionnée à une baisse d'HbA_{1c} d'au moins 0,5 % ou à l'atteinte d'un niveau d'HbA_{1c} inférieur à 7,5 %. Il faut se souvenir que ces critères ont été établis en 2014, au moment où aucun grand essai clinique à visée CV ou rénale n'était disponible avec les gliflozines. Depuis les nombreux résultats publiés, ces critères ne devraient plus être d'actualité et ne sont d'ailleurs pas appliqués dans d'autres pays. En effet, il a été démontré, même si cela peut surprendre, que les effets protecteurs CV et rénaux sont indépendants du contrôle glycémique initial et aussi de l'amélioration du contrôle glycémique sous traitement (3). La preuve en est qu'ils ont été reproduits, de manière comparable, chez des patients non diabétiques, comme discuté dans les deux chapitres suivants. Par ailleurs, le profil de sécurité des iSGLT2 ne dépend pas du déséquilibre du diabète et le risque d'infection rénale (pyélonéphrite, sepsis) n'a, heureusement,

pas été confirmé, ni dans les grands essais contrôlés *versus* placebo, ni dans les vastes études observationnelles de cohortes (7).

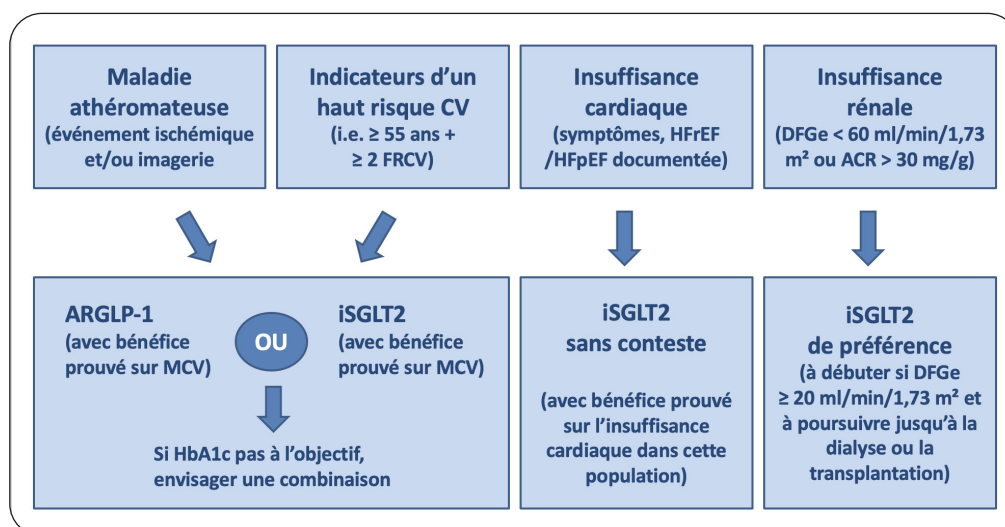
Il faut noter que le profil de sécurité global des iSGLT2 a fait l'objet de nombreuses suspicions et critiques qui ne se sont pas avérées toutes fondées, comme discuté dans un article précédent (7) et rappelé plus loin, de façon succincte, dans le chapitre consacré à la médecine générale. Outre un risque accru de mycoses génitales, la seule complication, purement métabolique, qui a été confirmée, à la fois dans les essais cliniques contrôlés et dans les études observationnelles, est la survenue d'acidocétose diabétique dite euglycémique. En raison de la glycosurie induite par la gliflozine, l'hyperglycémie est, en effet, beaucoup moins marquée que dans l'acidocétose classique du patient diabétique de type 1. Cette particularité peut, d'ailleurs, représenter un piège diagnostique puisque le médecin peut ne pas être alarmé par un niveau de glycémie très élevé. Cependant, cette complication, même si son risque est environ doublé sous gliflozine, est très rare dans la population DT2 (et exceptionnelle chez le patient non diabétique) et semble surtout survenir dans des conditions très particulières (période chirurgicale, réduction trop drastique, voire interruption inadéquate de l'insulinothérapie, période de jeûne prolongée) (7). Une gestion appropriée du traitement par iSGLT2 (dont l'arrêt en période

péri-chirurgicale) devrait permettre d'éviter cette complication métabolique.

Une autre limitation qui a longtemps posé problème, mais qui a pu être progressivement levée, est le niveau de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) imposé pour pouvoir prescrire un iSGLT2. Comme l'effet glucosurique s'estompe avec la diminution de la fonction rénale, ce qui conduit à une réduction de l'effet attendu sur la baisse d'HbA_{1c}, ces médicaments, développés comme antidiabétiques rappelons-le, ont d'abord vu leur prescription conditionnée à un DFGe supérieur à 60 ml/min/1,73 m², situation où la baisse du taux d'HbA_{1c} est, de fait, la plus marquée. Depuis, de nombreuses données ont démontré que ces médicaments exercent leurs effets protecteurs CV et rénaux indépendamment du niveau du DFGe (8) et les restrictions concernant ce critère ont été progressivement levées. Ce point sera développé plus en profondeur dans le chapitre « Gliflozines en néphrologie ».

Dans le dernier consensus d'experts publié conjointement par l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD), les iSGLT2 occupent une place de choix dans le traitement du DT2, en particulier chez les patients à risque cardio-rénal (9) (Figure 2). Chez les patients DT2 ayant déjà une maladie athéromateuse établie ou chez ceux présentant plusieurs marqueurs de haut risque CV, les iSGLT2 sont recommandés au même niveau que celui des agonistes

Figure 2. Place des iSGLT2 pour le traitement du DT2 chez les patients à risque cardio-rénal selon le dernier consensus ADA-EASD (9)



CV : cardiovasculaire. MCV : maladie cardiovasculaire. FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire. DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé. ACR : albumine/créatinine ratio. HFrEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. HFpEF : insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. NB : Certains critères proposés par l'ADA/EASD (9) ne sont pas admis au remboursement en Belgique.

des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1). Si le contrôle glycémique reste insuffisant, le consensus recommande une association iSGLT2-ARGLP1, mais cette dernière n'est pas remboursée en Belgique (contrairement à la France, par exemple) pour des raisons budgétaires. Chez les patients DT2 avec une insuffisance cardiaque, quel qu'en soit le type, les gliflozines doivent absolument être privilégiées, car ce sont les seuls médicaments antidiabétiques qui ont montré un effet positif sur cette complication (10). Enfin, chez les patients DT2 avec une maladie rénale, définie par un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou un rapport albumine/créatinine urinaire ≥ 30 mg/g, les iSGLT2 doivent être privilégiés par rapport aux autres médicaments antidiabétiques et être ajoutés à un inhibiteur du système rénine-angiotensine à dose maximale tolérée (11). À noter que les recommandations internationales en néphrologie vont être réactualisées prochainement.

GLIFLOZINES EN CARDIOLOGIE

Suite aux instructions de la Food and Drug Administration américaine émises en 2008 concernant tout nouveau médicament antidiabétique, les iSGLT2 ont dû prouver leur sécurité cardiovasculaire (CV) dans de grands essais contrôlés *versus* placebo. Le premier essai, publié en 2015, a donné des résultats inattendus (12). En effet, l'essai EMPA-REG Outcome a non seulement démontré la bonne sécurité CV de l'empagliflozine, mais il a surtout montré que l'iSGLT2, en comparaison au placebo, était associé à une diminution significative des événements CV majeurs de 16 % (un composite utilisé comme critère de jugement primaire comprenant la mortalité CV, les infarctus non mortels et les accidents vasculaires cérébraux non mortels), de la mortalité CV de 38 %, de la mortalité totale de 32 % et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 35 % chez des patients avec un DT2 et maladie CV établie (12). Par la suite, ces résultats favorables ont été confirmés dans des essais cliniques apparentés avec les autres gliflozines, en prévention secondaire, mais aussi en prévention primaire, ce qui, bien évidemment, a éveillé l'attention des cardiologues. Ceux-ci ont été particulièrement attirés par les effets remarquablement concordants sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (13). Aussi, il n'a pas fallu attendre longtemps avant de voir planifier des essais ayant spécifiquement recruté des patients avec insuffisance cardiaque, d'abord à fraction d'éjection réduite (HFREF) (14, 15),

puis à fraction d'éjection modérément réduite (HFmrEF) ou préservée (HFpEF) (16, 17). Ces essais ont été réalisés avec la dapagliflozine et l'empagliflozine (la canagliflozine n'a pas, à ce jour, été testée dans ce type d'étude) et ont tous fait l'objet de publications dans le *New England Journal of Medicine*.

Chez les patients avec HFREF, une réduction de l'ordre de 25 %, concordante et hautement significative ($p < 0,001$) du critère de jugement composite primaire (hospitalisation urgente pour insuffisance cardiaque ou mortalité CV) a été rapportée chez les patients avec HFREF ayant reçu une gliflozine par comparaison à un placebo, alors que les participants étaient déjà traités de façon standard optimale dans les deux groupes. Il faut noter que la différence est davantage expliquée par la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (réduction de 30 %) que par la diminution de la mortalité CV (-8 % à -18 %) (Tableau I).

Les résultats positifs, d'abord rapportés dans la population avec insuffisance cardiaque de type HFREF, ont été confirmés dans celle avec une HFpEF, avec un effet, cependant, légèrement moins prononcé (réduction de 20 % au lieu de 25 % du critère de jugement primaire) (Tableau I). Il s'agit cependant d'une avancée majeure puisque, jusqu'à cette découverte, aucun médicament à visée cardiologique n'avait démontré une amélioration significative du pronostic des patients avec HFpEF (18, 19). Les résultats de la dernière étude de ce type publiée fin 2022, DELIVER (17), ont été rapportés en détail dans un article récent de la revue (20).

De façon intéressante, ces études ont été réalisées pour moitié environ chez des patients DT2, et pour l'autre moitié chez des personnes non diabétiques. Les résultats ont été concordants dans les sous-groupes avec ou sans diabète, que les patients présentent une HFREF ou une HFmrEF/HFpEF (Tableau I). Cette absence de différence selon que les patients ont un DT2 ou non démontre bien que le bénéfice sur l'insuffisance cardiaque est totalement indépendant de l'amélioration du contrôle glycémique.

Dans les dernières recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC), les iSGLT2 font partie intégrante du pilier du traitement de l'insuffisance cardiaque, à côté des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine-néprilysine (ARNi), des bêta-bloquants et des antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes (21, 22). Suite à ces différents résultats de médecine factuelle, la dapagliflozine et l'empagliflozine

Tableau I. Principaux résultats obtenus avec les iSGLT2 dans les quatre grandes études chez des patients avec insuffisance cardiaque

Références	iSGLT2	Follow-up Mois	N iSGLT2/placebo	Diabète	Critère primaire (*)	Hospitalisations (**)	Mortalité CV
Fraction d'éjection réduite (HFrEF)							
DAPA-HF (14)	Dapagliflozine 10 mg	18,2	2373/2371	Tous	0,74 (0,65-0,85)	0,70 (0,59-0,83)	0,82 (0,69-0,98)
			1075/1064	Oui	0,75 (0,63-0,90)	ND	ND
			1298/1307	Non	0,73 (0,60-0,88)	ND	ND
EMPEROR-Reduced (15)	Empagliflozine 10 mg	16,0	1863/1867	Tous	0,75 (0,65-0,86)	0,70 (0,58-0,80)	0,92 (0,75-1,12)
			927/929	Oui	0,72 (0,60-0,87)	ND	ND
			936/938	Non	0,78 (0,64-0,97)	ND	ND
Fraction d'éjection modérément réduite ou préservée (HFmrEF/HFpEF)							
DELIVER (17)	Dapagliflozine 10 mg	27,6	3131/3132	Tous	0,82 (0,73-0,92)	0,79 (0,69-0,91)	0,88 (0,74-1,05)
			1401/1405	Oui	0,83 (0,70-0,97)	ND	ND
			1730/1727	Non	0,81 (0,68-0,96)	ND	ND
EMPEROR-Preserved (16)	Empagliflozine 10 mg	26,2	2997/2991	Tous	0,79 (0,69-0,90)	0,73 (0,61 -0,88)	0,91 (0,76-1,09)
			1466/1472	Oui	0,79 (0,67-0,94)	ND	ND
			1531/1519	Non	0,78 (0,64-0,95)	ND	ND

(*) Critère primaire : hospitalisation urgente pour aggravation de l'insuffisance cardiaque ou mortalité cardiovasculaire. (**) Toutes les hospitalisations pour aggravation de l'insuffisance cardiaque. CV : cardiovasculaire. ND : non disponible.

sont remboursées, sous conditions en Belgique, pour le traitement de l'insuffisance cardiaque de type HFrEF ou HFpEF (uniquement pour l'empagliflozine dans l'HFpEF au moment de l'écriture de cet article) confirmée par un cardiologue (qui doit introduire la première demande de remboursement auprès des mutuelles), que le patient ait un DT2 ou non. Le patient (exclusion du patient avec un diabète de type 1) doit présenter une classe NYHA («*New York Heart Association*») de classe II à IV, être sous une dose optimale d'un IEC ou d'un sartan et avoir eu une échocardiographie objectivant le niveau de fraction d'éjection du ventricule gauche. La prolongation du remboursement peut être demandée par un cardiologue, un spécialiste en médecine interne ou un gériatre.

Comme l'indication cardiologique diffère de l'indication diabétologique, les critères sont évidemment différents. Ainsi, un patient DT2 avec insuffisance cardiaque démontrée peut bénéficier du remboursement de la dapagliflozine ou de l'empagliflozine dans les conditions cardiologiques et ce, indépendamment du niveau de l'HbA_{1c}. Par ailleurs, alors que le remboursement est intégral lorsque la gliflozine est prescrite comme antidiabétique, un ticket modérateur est imputé au patient lorsque la gliflozine est prescrite pour traiter l'insuffisance cardiaque. Comme autre différence, on peut

mentionner, par exemple, qu'une gliflozine peut être ajoutée à un traitement par un ARGLP-1 si l'indication est cardiologique (insuffisance cardiaque) alors qu'une telle combinaison thérapeutique n'est pas remboursée si l'indication est d'améliorer le contrôle du diabète, même si le but est de réduire le risque CV global.

Le fait que des gliflozines puissent être prescrites par des non-diabétologues nécessite quelques précautions d'usage, notamment pour éviter la survenue d'hypoglycémies. C'est particulièrement le cas chez des patients avec DT2 déjà traités par un sulfamide ou de l'insuline, dont les doses doivent être éventuellement réduites sur la base d'une autosurveillance glycémique renforcée, comme rappelé dans un article récent (23). Dans certains cas, une collaboration étroite entre diabétologues et cardiologues paraît devoir s'imposer.

GLIFLOZINES EN NÉPHROLOGIE

Les premiers essais à visée CV ont également étudié la sécurité rénale, en suivant l'évolution dans le temps, d'une part, du DFGe, d'autre part, de l'albuminurie (8, 24). L'instauration d'un traitement par iSGLT2 s'accompagne d'une diminution fonctionnelle du DFGe dans les premières semaines; cependant, cette

baisse initiale se stabilise rapidement et, après environ 6 mois, les courbes de DFGe du groupe gliflozine se croisent avec celles du groupe placebo avec, en fin d'essai, une valeur de DFGe significativement plus élevée sous gliflozine que sous placebo. Par ailleurs, une diminution significative de l'albuminurie a été également mise en évidence sous iSGLT2, avec un effet d'autant plus important que l'albuminurie initiale est élevée (24, 25). Ces résultats sont assez comparables à ceux obtenus avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, mais ont été obtenus chez des patients déjà majoritairement traités par ces médicaments, ce qui démontre une complémentarité d'action entre les deux classes pharmacologiques (11).

Comme ce qui s'est passé pour l'insuffisance cardiaque, des essais contrôlés *versus* placebo ont été réalisés, dans un second temps, chez des patients avec maladie rénale chronique (26). Plusieurs grands essais ont été publiés : CREDENCE chez des patients avec DT2 et insuffisance rénale avec albuminurie (27), DAPA-CKD (28) et EMPA-KIDNEY (29) qui ont recruté des patients avec maladie rénale qui présentaient, ou non, un DT2. La dernière étude publiée (EMPA-KIDNEY) a fait l'objet d'une présentation détaillée dans la revue en début d'année (30). Les principaux résultats de ces trois études sont résumés dans le **Tableau II**. Dans les trois essais, après un suivi d'environ deux ans, la gliflozine entraîne une réduction hautement significative du critère cardio-rénal composite primaire (-28 % à -39 %, $P < 0,001$) et de la progression vers une insuffisance rénale terminale (-32 % à -36 %, $P < 0,001$). Il existait également une diminution significative de la mortalité CV (-16 % à -22 %), mais qui n'atteignait pas la signification statistique. À nouveau, comme dans les essais consacrés à l'insuffisance cardiaque, les effets protecteurs ont été comparables chez les patients insuffisants rénaux avec ou sans DT2 (**Tableau II**), ce qui démontre, ici encore, que le bénéfice cardio-rénal ne passe pas par l'amélioration du contrôle glycémique.

Les mécanismes d'action susceptibles d'expliquer la protection rénale prodiguée par les iSGLT2 sont multiples et ont été discutés par ailleurs (31, 32). Quoi qu'il en soit, les iSGLT2 font dorénavant partie intégrante du traitement à visée néphroprotectrice chez les personnes avec un DT2 mais aussi en dehors de la présence d'un DT2, comme le soulignent les dernières recommandations de KDIGO («Kidney Disease : Improving Global Outcomes») (33). La dapagliflozine et l'empagliflozine sont maintenant remboursées en Belgique, sous conditions, pour leur effet de néphroprotection chez

le patient avec DT2. Le patient ne doit pas présenter un diabète de type 1, avoir un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² **et** présenter une albuminurie (albumine/créatinine ratio urinaire ≥ 200 mg/g). Ces critères excluent donc, actuellement, du remboursement les patients avec DT2 macroalbuminuriques, mais avec un DFGe > 60 ml/min/1,73 m², patients pourtant à haut risque de voir leur fonction rénale se détériorer à relativement court terme. Le risque d'une insuffisance rénale aiguë possiblement induite par un traitement par iSGLT2 a été contredit par les résultats des essais cliniques et des études observationnelles qui ont, au contraire, montré une réduction de ce risque sous gliflozine (34).

GLIFLOZINES EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Les médecins généralistes, en Belgique (35) comme dans d'autres pays, ont été relativement frileux lors de la commercialisation des iSGLT2, craignant notamment la survenue d'infections uro-génitales suite au mécanisme d'action spécifique glucosurique de ces médicaments. Si l'incidence des mycoses génitales est, de fait, multipliée par 4 à 6, celle des infections urinaires ne l'est quasiment pas, ce qui est rassurant.

Par ailleurs, comme déjà discuté, les iSGLT2 ont été longtemps limités dans leur prescription par un DFGe qui devait être supérieur à 60 ml/min/1,73 m² à l'initiation du traitement avec, de plus, un arrêt du traitement si le DFGe descendait en-dessous de 45 ou 30 ml/min/1,73 m². Ainsi, ces limitations imposaient une mesure du DFGe au préalable, avec, par ailleurs, un suivi régulier. Ces contraintes supplémentaires, non rencontrées avec les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) ont vraisemblablement aussi contribué à freiner l'engouement des médecins généralistes pour les gliflozines (36). De plus, le remboursement en chapitre 4 et avec des critères relativement complexes, excluant notamment certaines associations avec d'autres médicaments anti-hyperglycémifiants, ont certainement aussi représenté un frein à la prescription des iSGLT2 en médecine générale. Enfin, les médecins de première ligne ont, sans doute aussi, été effrayés par divers effets indésirables potentiellement graves attribués à cette nouvelle classe thérapeutique, comme les acidocétoses, les amputations des membres inférieurs, les insuffisances rénales aiguës ou encore les gangrènes de Fournier, manifestations indésirables qui avaient d'ailleurs contribué à retarder la commercialisation de ces molécules en France (37). Depuis lors, l'opinion vis-à-vis du profil de sécurité des iSGLT2 s'est considérablement

Tableau II. Principaux résultats obtenus avec les iSGLT2 dans les trois grandes études chez des patients avec maladie rénale

Références	iSGLT2	Follow-up Années	N iSGLT2/placebo	Diabète	Critère primaire (*)	IRT (**)	Mortalité CV
CREDESCENCE (27)	Canagliflozine 100 mg	2,62	2202/2199	Oui	0,66 (0,53-0,81)	0,68 (0,54-0,86)	0,78 (0,61-1,00)
DAPA-CKD (28)	Dapagliflozine 10 mg	2,40	2152/2152	Tous	0,61 (0,51-0,72)	0,64 (0,50-0,82)	0,81 (0,58-1,12)
			1455/1451	Oui	0,64 (0,52-0,79)	ND	ND
			697/701	Non	0,50 (0,35-0,72)	ND	ND
EMPA- KIDNEY (29)	Empagliflozine 10 mg	2,00	3304/3305	Tous	0,72 (0,64-0,82)	0,67 (0,52-0,85)	0,84 (0,60-1,19)
			1525/1515	Oui	0,64 (0,54-0,77)	ND	ND
			1779/1790	Non	0,82 (0,68-0,99)	ND	ND

(*) Critère primaire : progression majeure de l'insuffisance rénale ou mortalité d'origine rénale ou CV.
 (**) IRT : insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m² ou dialyse ou greffe rénale). CV : cardiovasculaire. ND : non disponible.

améliorée et plusieurs des mises en garde de la *Food and Drug Administration* et de l'Agence Européenne du Médicament ont été levées ou, au moins, nettement atténuées (7, 35).

Les médecins généralistes ne doivent plus considérer les iSGLT2 comme de simples anti-diabétiques oraux, mais bien les intégrer dans une approche plus holistique centrée sur le bénéfice cardio-rénal (38) (Figure 1 et Figure 2). Une étude hollandaise récente a montré qu'un grand nombre de patients DT2 à risque CV très élevé suivis en médecine générale n'étaient pas traités par un iSGLT2 en dépit des données factuelles disponibles (39). Un des facteurs de sous-prescription, mis en avant dans une étude asiatique, est la méconnaissance du fait que le bénéfice apporté par les iSGLT2 est indépendant du contrôle glycémique (40). Il faut bien reconnaître que les critères diabétologiques basés sur le taux d'HbA_{1c} toujours utilisés en Belgique, et à présent dépassés comme déjà dit, contribuent sans doute à maintenir l'imbroglio. Des réunions de concertation «médecins spécialistes directement impliqués – médecins de première ligne» devraient permettre d'améliorer la prescription des gliflozines chez les personnes à haut risque cardio-rénal (41).

CONCLUSION

Il est rare qu'une classe thérapeutique initialement développée pour traiter une maladie précise (en l'occurrence ici le DT2), voit, après seulement quelques années sur le marché, son spectre d'utilisation considérablement s'élargir vers d'autres disciplines médicales et d'autres pathologies sans lien direct avec la maladie *prini-*

ceps. Les iSGLT2 sont devenus incontournables en diabétologie, en cardiologie et en néphrologie pour traiter les patients à haut risque cardio-rénal, qu'ils soient diabétiques ou non. Une collaboration entre ces différentes disciplines semble de plus en plus indispensable. D'autres spécialités s'intéressent maintenant aux iSGLT2, en particulier les hépatologues au vu des effets prometteurs rapportés avec cette classe thérapeutique sur la stéatose hépatique (MAFLD pour «*Metabolic-Associated Fatty Liver Disease*»), pathologie fréquente chez le sujet obèse avec ou sans DT2. Cet aspect particulier sera discuté dans un prochain article. La médecine de première ligne ne devrait plus craindre de prescrire des gliflozines, en particulier chez les patients à haut risque chez lesquels elles restent sous-utilisées, malgré un rapport bénéfices/risques incontestable.

BIBLIOGRAPHIE

- Valdes-Socin H, Scheen AJ, Jouret F, et al. De la découverte de la phlorizine (une histoire belge) aux inhibiteurs des SGLT2. *Rev Med Liege* 2022;**77**:175-80.
- Scheen AJ. The current role of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes and beyond: a narrative review. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2023;**18**:271-82.
- 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. Canagliflozine (Invokana®): inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2014;**69**:692-9.
- Scheen AJ. Empagliflozine (Jardiance®) : nouvel inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2 comme traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2015;**70**:472-9.
- Scheen AJ. Dapagliflozine (Forxiga®). Inhibiteur des cotransporteurs rénaux SGLT2, nouvel agent anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2. *Rev Med Liege* 2016;**71**:463-9.

7. Scheen AJ. À propos de la sécurité d'emploi des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines). *Rev Med Liege* 2022;**77**:218-23.
8. Scheen AJ. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Safety* 2020;**19**:243-56.
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;**65**:1925-66.
10. 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.
11. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 et bloqueurs du système rénine-angiotensine. Similitudes, différences et complémentarité. *Rev Med Liege* 2022;**77**:18-24.
12. 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**:583-9.
13. Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
14. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995-2008.
15. 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.
16. 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.
17. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089-98.
18. Scheen AJ, Ancion A, Lancellotti P. Place des inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Suisse* 2022;**18**:1546-50.
19. Trokart R, Tridetti J, Melissopoulou M, et al. L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF). Quoi de neuf ? *Rev Med Liege* 2022;**77**:593-602.
20. Scheen AJ, Lancellotti P. Dapagliflozine dans l'étude DELIVER : confirmation du bénéfice des inhibiteurs des SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. *Rev Med Liege* 2023;**78**:79-84.
21. 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.
22. Ribeiro Coelho S, Ancion A, Nguyen-Trung ML, Lancellotti P. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite. *Rev Med Liege* 2023;**78**:405-502.
23. Scheen AJ. Prescrire un inhibiteur des SGLT2 pour une insuffisance cardiaque sans risquer une hypoglycémie. *Rev Med Liege* 2022;**77**:684-8.
24. Neuen BL, Young T, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:845-54.
25. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
26. Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liege* 2019;**74**:508-13.
27. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-306.
28. Heerspink HJ, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436-46.
29. Group E-KC, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;**388**:117-27.
30. Delanaye P, Scheen AJ. EMPA-KIDNEY : l'empagliflozine dans la maladie rénale chronique. *Rev Med Liege* 2023;**78**:24-8.
31. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 : focus sur le rein et la néphroprotection. *Rev Med Suisse* 2021;**17**:1397-403.
32. Scheen AJ, Delanaye P. Understanding the protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;**17**:35-46.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;**102**:S1-S127.
34. Scheen AJ, Delanaye P. Acute renal injury events in diabetic patients treated with SGLT2 inhibitors: a comprehensive review with a special reference to RAAS blockers. *Diabetes Metab* 2022;**48**:101315.
35. Scheen AJ. A propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Med Mal Metab* 2020;**14**:320-30.
36. Hinton W, Feher MD, Munro N, et al. Prescribing sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for type 2 diabetes in primary care: influence of renal function and heart failure diagnosis. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:130.
37. Scheen AJ, Darmon P, Hanaire H, et al. Assessment of the benefit-risk balance of SGLT2 inhibitors: Commentary on a new 'French paradox'. *Diabetes Metab* 2019;**45**:319-21.
38. Evans M, Morgan AR, Bain SC, et al. Defining the role of SGLT2 inhibitors in primary care: time to think differently. *Diabetes Ther* 2022;**13**:889-911.
39. Hart HE, Kievits O, Rutten FH, et al. Evaluation of SGLT-2 inhibitor treatment in type 2 diabetes patients with very high cardiovascular risk. *Prim Care Diabetes* 2023;**17**:190-4.
40. Ng NM, Ng YS, Chu TK, Lau Ph. Factors affecting prescription of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus with established cardiovascular disease/ chronic kidney disease in Hong Kong: a qualitative study. *BMC Prim Care* 2022;**23**:317.
41. Milder TY, Stocker SL, Baysari M, et al. Prescribing of SGLT2 inhibitors in primary care: a qualitative study of general practitioners and endocrinologists. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;**180**:109036.

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