

L'année cardiologique

Quoi de neuf dans le diabète ?

L'année 2020 a été riche de publications concernant le diabète de type 2 (DT2), notamment du fait de presque 3 000 publications référencées concernant l'association d'un diabète à une contamination par le SARS-CoV-2. Mais ce qui en a fait l'actualité principale pour le cardiologue est la publication d'une série d'études évaluant contre placebo diverses gliflozines chez des patients ayant ou non un diabète.

De nouvelles règles d'évaluation des traitements du diabète aux États-Unis

1. Quoi ?

En mars 2020, l'agence d'enregistrement américaine du médicament (Food and Drug Administration, FDA) a produit un document concernant les nouvelles règles d'évaluation proposées pour les traitements antihyperglycémiant soumis pour enregistrement aux États-Unis dans le traitement du DT2 [1, 2]. Les principes et nouvelles règles proposées dans ce document ont été publiés en septembre par des membres de la FDA dans un commentaire de la *New England Journal of Medicine* (NEJM) [3].

Si ces nouvelles règles sont destinées à la régulation pour le marché américain, elles concernent tous les pays, car, en principe, chaque promoteur d'un nouvel antihyperglycémiant souhaite accéder au marché américain et se conformera pour cela au cahier des charges de la FDA. Ce nouveau guide d'évaluation des médicaments destinés à diminuer la

glycémie a été divulgué sous une forme non encore définitive en mars 2020 et il est pour cela appelé *draft guidance* ou guide préparatoire. Il est issu d'une réunion d'un comité d'expertise de la FDA tenue en octobre 2018. Bien qu'étant un document préparatoire, il est précisé qu'il remplace d'ores et déjà le document de régulation précédent datant de décembre 2018.

2. Pourquoi ?

Les recommandations d'évaluation de 2008 résultaient d'un constat :

- certains traitements du DT2 peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires (CV) ;
- les études d'approbation soumises auparavant à la FDA étaient des études comportant un faible nombre de patients et un faible nombre d'événements CV.

À titre indicatif, dans les études évaluant la rosiglitazone et déposées pour l'enregistrement, il n'avait été comptabilisé que 13 infarctus du myocarde (IDM). De ce fait, en 2008, la FDA avait recommandé qu'un nouveau traitement du DT2 pour lequel un enregistrement était demandé puisse garantir, par la réalisation d'un essai thérapeutique contrôlé, qu'il n'augmente pas le risque d'événements CV de plus de 30 % par rapport au placebo.

La FDA, consciente du retard que cela apporterait à la mise à disposition de nouvelles molécules, avait donc proposé un compromis. Une nouvelle molécule pourrait être commercialisée si elle démontre dans des études préliminaires qu'elle n'augmente pas de plus de 80 %



F. DIÉVERT

Elsan Clinique Villette, DUNKERQUE.

le risque d'événements CV par rapport au placebo, mais le développeur du médicament devait s'engager à fournir rapidement les résultats d'une étude de puissance suffisante démontrant qu'un éventuel excès de risque ne soit pas supérieur à 30 %.

Ces études ont été dénommées études de sécurité CV, terme masquant un paradoxe : pour l'approbation d'un médicament, on ne demande plus qu'il soit supérieur au placebo, mais seulement qu'il soit non inférieur de 30 %. Un traitement qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'événements CV de 29 % pourrait donc être qualifié de sûr et être commercialisé et prescrit.

Dès lors, depuis 2008, plusieurs études d'évaluation de la sécurité CV des antihyperglycémiant ont été disponibles. Le comité de la FDA en a fait une analyse dans sa réunion d'octobre 2018 qui aboutit à deux principaux constats et à une conclusion.

Le premier constat est qu'il a été possible d'effectuer des essais thérapeutiques contrôlés dans le domaine du DT2 incluant un grand nombre de patients à risque CV ou ayant déjà des complications associées au diabète. Le deuxième est qu'aucune de ces études n'a montré d'augmentation du risque CV et, de plus,

L'année cardiologique

Incidence	8 000 patients-années (en randomisation 1:1)	600 patients-années (en randomisation 2:1)
3 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	240 (1,52)	180 (1,67)
Minimum d'événements (marge de risque)	211 (1,56)	155 (1,74)
1,5 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	120 (1,81)	90 (2,07)
Minimum d'événements (marge de risque)	99 (1,92)	72 (2,26)
1 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	80 (2,07)	60 (2,44)
Minimum d'événements (marge de risque)	63 (2,27)	45 (2,81)
0,5 pour 100 patients-années		
Nombre espéré d'événements (marge de risque)	40 (2,81)	30 (3,51)
Minimum d'événements (marge de risque)	28 (3,41)	20 (4,79)

Tableau 1 : Marges de risque estimées pour exclure une augmentation du risque d'un événement rare selon les nouvelles recommandations de la FDA pour l'évaluation des traitements antihyperglycémiants.

certaines études ont montré une diminution de ce risque. La conclusion est que les membres du comité soulignent la nécessité d'obtenir suffisamment de données de sécurité avant l'approbation d'une nouvelle molécule, et reconnaît que ces données de sécurité ne peuvent pas être limitées aux événements athéroscléreux les plus fréquents et qu'il y a un besoin d'études post-commercialisation pour détecter tout signal de sécurité pouvant survenir dans les conditions d'utilisation plutôt que dans l'approche "une taille va pour tout le monde", qui est celle des essais randomisés contrôlés.

3. Nouvelles propositions

Les études d'évaluation de la sécurité CV des antihyperglycémiants débutant après mars 2020 devront comporter un nombre suffisant de patients ayant certains risques de complications CV rares afin d'évaluer la sécurité de ces traitements sur ces événements rares, et ce,

dans une durée d'exposition au traitement jugée suffisante.

Bien que cela ne soit pas écrit, on peut envisager que cette nouvelle recommandation soit pour partie consécutive aux résultats de l'étude SAVOR qui avait montré que la saxagliptine augmente le risque d'insuffisance cardiaque (critère secondaire), alors qu'elle n'était pas inférieure au placebo sur le critère primaire, et aux résultats de l'étude CANVAS qui avait montré que la canagliflozine augmentait le risque d'amputation des membres inférieurs, alors qu'elle avait un effet globalement favorable sur le pronostic CV et rénal des patients traités. L'augmentation du risque d'amputation n'étant par ailleurs pas retrouvée dans un autre essai, l'étude CREDENCE, évaluant lui aussi la canagliflozine contre placebo.

Les régulateurs proposent un guide permettant de juger de la non-infériorité du traitement évalué dans ces essais, avec

une puissance de 90 %, en fonction de l'incidence de l'événement dans l'étude et du nombre de patients exposés au risque sous traitement (**tableau 1**). On pourra constater que si l'événement est rare (moins de 30 cas durant l'étude), la marge de non-infériorité permettant d'exclure un surrisque de cet événement sous traitement est alors relativement élevée, pouvant atteindre plus de 3 fois le risque de survenue de l'événement.

Diabète de type 2 et COVID-19 : de la difficulté d'établir la causalité

La littérature concernant l'association entre DT2 et COVID-19 a été très riche en 2020 : 2 777 publications référencées dans PubMed entre le 1^{er} janvier et le 11 novembre 2020 en tapant "*Diabetes and COVID-19*". S'il est vrai que nous sommes ici à l'intersection de deux pandémies, l'une chronique, l'autre aiguë, et que ce chiffre peut paraître important (soit 9 articles par jour sur le thème depuis début 2020), il ne représente toutefois que 3,8 % des articles référencés en 2020 en tapant le mot "COVID-19".

Quatre des principales questions débattues sur ce sujet seront prises en compte dans les lignes qui suivent. Précisons d'emblée que les réponses apportées à ces questions n'ont pas la fiabilité scientifique requise car les éléments permettant d'y répondre reposent sur des études imparfaites, les arguments retenus pour ces réponses étant issus de corrélations sans pouvoir affirmer la causalité. La grande question posée, et qui fait l'intérêt des études évaluant la relation entre DT2 et COVID-19, est celle de la causalité directe du premier sur le cours évolutif de la seconde.

1. Le DT2 augmente-t-il le risque d'être contaminé par le SARS-CoV-2 ?

Si, selon les séries, le nombre de patients diabétiques parmi les patients contaminés par le SARS-CoV-2 est élevé (20 à

50 %), il n'est pas possible d'affirmer que le diabète augmente le risque de contamination par le SARS-CoV-2 tant les facteurs confondants pour établir un tel lien sont nombreux et quasi impossibles à prendre en compte dans une étude. Aussi, il a été fait appel à des données physiopathologiques pour tenter d'envisager une réponse possible à cette question [4-6].

Ces données théoriques indiquent qu'il est possible d'envisager qu'à charge virale équivalente, par rapport à un patient n'ayant pas de diabète, un patient diabétique pourrait être plus sensible au SARS-CoV-2, c'est-à-dire plus prompt à développer une forme évoluée. Il pourrait donc développer une COVID-19 pour une exposition moindre au virus.

Le diabète, qu'il soit de type 1 (DT1) ou 2, est associé à des altérations de l'immunité traduites par une diminution de la fonction phagocytaire, une diminution du chémotactisme des neutrophiles et de l'immunité à médiation cellulaire. De même, il a été montré dans des modèles expérimentaux (mais sans confirmation chez l'homme) que l'hyperglycémie aiguë régule à la hausse les récepteurs ACE2, récepteurs permettant la fixation de l'épine (*spike*) du SARS-CoV-2 et sa pénétration intracellulaire, ce qui pourrait augmenter la pénétration intracellulaire du virus chez l'homme. Cependant, les données sont complexes à interpréter car il a aussi été montré qu'une hyperglycémie chronique régule à la baisse les récepteurs ACE2. Or, si cela peut théoriquement contribuer à diminuer la pénétration cellulaire du SARS-CoV-2, cela peut aussi, théoriquement, contribuer à rendre les cellules plus vulnérables à l'inflammation et aux conséquences de l'infection virale.

Quoi qu'il en soit, aucune donnée probante ne permet d'affirmer que la présence d'un diabète augmente spécifiquement le risque d'être contaminé par le SARS-CoV-2. À l'inverse, diverses études indiquent que l'infection par le

SARS-CoV-2 pourrait augmenter le risque d'apparition d'un diabète.

2. Le fait d'avoir un DT2 augmente-t-il le risque d'avoir une forme sévère ou de décéder lors d'une contamination par le SARS-CoV-2 ?

La première limite à prendre en compte pour répondre à cette question est que, faute de dépistage large en population de la contamination par le SARS-CoV-2 permettant de réellement comparer tous les diabétiques et les non-diabétiques contaminés, qu'ils soient ou non symptomatiques, la réponse proposée repose sur des séries de patients le plus souvent déjà symptomatiques et, de fait, le plus souvent hospitalisés. En tenant compte de cette limite, l'analyse des principales études indique que l'existence d'un diabète est associée à une augmentation du risque de complications graves de la COVID-19, telles la survenue d'une pneumopathie, la nécessité d'une hospitalisation en réanimation, la survenue d'une détresse respiratoire aiguë ou d'un décès.

Une méta-analyse de 76 études ayant inclus 31 067 patients atteints de COVID-19 permet d'envisager l'ampleur du surrisque associé au diabète [7]. Ce travail a comme limite d'avoir pris en compte des études ayant diverses définitions des complications étudiées notamment concernant le terme "infection sévère", des études ayant évalué des patients ayant le plus souvent déjà une forme grave de COVID-19 et des études n'ayant pas ajusté leurs résultats sur plusieurs variables confondantes. Aussi, le résultat fourni doit être interprété comme montrant le poids du diabète comme marqueur et non comme facteur du pronostic, sans plus. Ce travail a montré que, par rapport à l'absence de diabète, sa présence est associée à un risque double d'infection sévère (21,4 vs 10,6 % ; $p < 0,01$) et de mortalité (28,5 vs 13,3 % ; $p < 0,01$).

Ces données et l'ensemble de celles issues d'études observationnelles

conduites chez des patients hospitalisés sont à nuancer par plusieurs éléments.

Concernant le risque de pneumonie, il semble que l'augmentation du risque constatée chez les diabétiques ne soit pas spécifique à la contamination par le SARS-CoV-2. L'augmentation du risque de complication pulmonaire chez les diabétiques par rapport aux non-diabétiques a aussi été constatée dans diverses autres infections virales à tropisme respiratoire comme la grippe et les contaminations au SARS-CoV-1 et au MERS-CoV. Le diabète serait donc associé à une augmentation du risque d'évolution vers une pneumopathie lors d'une infection virale à tropisme respiratoire, possiblement indépendante du type de virus.

Concernant le surrisque de complications de la COVID-19 associé au diabète, il existe une multitude de facteurs confondants dans les études de corrélation rendant difficile d'affirmer la causalité directe du diabète avec le risque de complications. Ainsi, par exemple [4, 5, 7-9], par rapport aux patients non diabétiques, les patients diabétiques sont en général plus âgés, ont en général plus d'atteintes CV associées, connues ou silencieuses, sont en général plus souvent en excès de poids (notamment chez les moins âgés)... Il en résulte pour les études de corrélation une nécessité d'ajustements multiples faisant perdre de la puissance aux corrélations constatées.

3. Y a-t-il des facteurs associés au DT2 qui influencent le pronostic d'une contamination par le SARS-CoV-2 ?

Pour les raisons expliquées juste avant, il est difficile d'affirmer de façon fiable que certains facteurs associés au diabète modulent le risque de complications chez les patients ayant un diabète et contaminés par le SARS-CoV-2. Si plusieurs études ont corrélé la glycémie à l'admission ou ce qui est appelé le "contrôle glycémique" avec le pronostic, elles sont aussi sujettes à la non-prise en compte de facteurs de confusion.

L'année cardiologique

Un “bon contrôle glycémique” est une expression indiquant que les HbA1c d'un groupe sont plus basses que celles d'un autre groupe. Mais pour envisager une éventuelle causalité entre “contrôle glycémique” et pronostic de la contamination par le SARS-CoV-2, il faut ajuster les résultats à diverses variables parmi lesquelles l'ancienneté du diabète, les comportements diététiques, l'activité physique, le milieu social..., tous éléments qui peuvent contribuer à modifier la relation supposée de causalité directe entre “contrôle glycémique” et pronostic.

Dans le registre français CORONADO [10] ayant analysé les données de 1 317 patients diabétiques (88,5 % de DT2 et 11,5 % de DT1) hospitalisés pour une COVID-19, il a été constaté qu'une majorité était des hommes (65 %) ayant un âge moyen de 70 ans et un indice de masse corporelle (IMC) en moyenne à 28. Parmi ces patients, 47 % avaient une complication microvasculaire du diabète et 41 % une complication macrovasculaire. L'incidence des intubations trachéales pour débiter une ventilation mécanique ou la survenue d'un décès dans les 7 jours ayant suivi l'admission (critère primaire évalué) a été observée chez 29 % des patients, un décès chez 10,6 % des patients. En analyse multivariée, un seul facteur parmi ceux présents avant l'admission a été corrélé au pronostic selon le critère primaire évalué, il s'agit de l'IMC (OR pour toute augmentation d'une déviation standard : 1,28; IC 95 % : 1,10-1,47). Il n'y avait pas d'influence du contrôle glycémique sur le pronostic. Parmi les facteurs présents à l'admission, ceux associés de façon indépendante à la survenue d'un événement du critère primaire étaient la dyspnée (OR : 2,10; IC 95 % : 1,31-3,35), les taux de lymphocytes (OR : 0,67; IC 95 % : 0,50-0,88), de CRP (OR : 1,93; IC 95 % : 1,43-2,59) et d'ASAT (OR : 2,23; IC 95 % : 1,70-2,93). Les variables associées de façon indépendante au décès dans les 7 jours étaient un syndrome d'apnées du sommeil traité (OR : 2,80; IC 95 % : 1,46-5,38), l'âge

(OR : 2,48; IC 95 % : 1,74-3,53) et une atteinte microvasculaire (OR : 2,14; IC 95 % : 1,16-3,94) ou macrovasculaire (OR : 2,54; IC 95 % : 1,44-4,50), sans influence significative de l'IMC ($p = 0,15$) ou de l'HbA1c ($p = 0,91$).

Ainsi, d'un point de vue pratique, bien que dans de nombreuses études il a été constaté que, hors prise en compte de la notion de causalité, moins la glycémie à l'admission ou dans le cours évolutif du diabète est élevée, meilleur apparaît le pronostic d'un patient contaminé par la COVID-19, le facteur majeur qui paraît indépendamment corrélé au pronostic de la COVID, défini comme le risque d'une intubation trachéale pour ventilation mécanique ou de décès à 7 jours, chez un patient diabétique hospitalisé est le poids. Pour les facteurs présents lors de l'hospitalisation, les plus importants paraissent être les marqueurs biologiques de l'inflammation et de l'immunité. Enfin, en matière de pronostic létal, certains critères sont des marqueurs majeurs : l'âge, un syndrome d'apnées du sommeil traité, une atteinte microvasculaire ou macrovasculaire.

4. Faut-il modifier le traitement antihyperglycémiant chez un patient diabétique contaminé par le SARS-CoV-2 ?

Ici, nous reprendrons des considérations qui paraissent de bon sens et proposées par divers groupes d'experts internationaux [4, 6], sachant que l'on ne dispose d'aucun essai thérapeutique ayant comparé maintien ou arrêt de ces traitements. En cas de fièvre ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) ou de risque ou de signes patents de déshydratation, il est nécessaire d'arrêter la metformine (risque d'acidose lactique), les gliflozines (risque d'acidocétose) et les sulfamides et glinides. Les agonistes des récepteurs au GLP-1 et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 peuvent être maintenus. L'insuline ne doit pas être arrêtée et une surveillance régulière de la glycémie doit être encouragée. La dose sera ajustée au contrôle glycémique, aux comorbidités et au statut clinique.

Signalons qu'un essai thérapeutique contrôlé dénommé DARE-19 évalue contre placebo l'effet de la dapagliflozine sur le risque d'aggravation d'une COVID-19 chez 900 patients hospitalisés et ayant ou non un DT2. Ses résultats devraient être connus fin 2020-début 2021 et pourraient conduire à modifier les propositions précédentes concernant les gliflozines.

5. En synthèse

L'esprit du premier paragraphe des 10 messages clés proposés par la Société francophone du diabète dès le 14 mars 2020 reste d'actualité 8 mois plus tard : il n'y a pas de preuve que la COVID-19 touche davantage les sujets ayant un diabète par rapport aux autres, mais le risque de forme grave est augmenté par la présence d'un diabète déséquilibré ou compliqué. Si l'étude CORONADO a montré qu'une forme compliquée de diabète, notamment en matière d'atteinte micro- ou macrovasculaire ou de coexistence d'une surcharge pondérale ou d'un syndrome d'apnées du sommeil, est un facteur associé à une forme grave de COVID-19, elle n'a pas montré que le déséquilibre du diabète est corrélé à un plus mauvais pronostic. Il n'est par ailleurs toujours pas démontré que la recherche d'un contrôle optimal de la glycémie soit associée à un meilleur pronostic et, pour mémoire, les résultats d'une étude ancienne NICE-SUGAR n'incitent pas à diminuer trop intensément la glycémie de patients hospitalisés en réanimation. Cette étude avait montré qu'une telle stratégie augmente la mortalité toutes causes.

Enfin, comme le rappelaient des auteurs australiens au terme d'une analyse de la littérature sur le sujet [5], il n'est pas déterminé si une susceptibilité particulière aux infections des patients ayant un diabète est due à une inflammation chronique associée à une altération du métabolisme du glucose et une dysrégulation du système immunitaire ou si elle est due aux complications rénales,

vasculaires et CV fréquemment associées au diabète, et à l'âge élevé.

■ L'étude VERTIS-CV

1. Protocole

L'étude VERTIS [11] a été un essai thérapeutique contrôlé, conduit en double aveugle contre placebo, afin d'évaluer la sécurité CV d'une gliflozine, l'ertugliflozine, chez des patients ayant un DT2. L'étude a été construite selon un protocole de non-infériorité (marge supérieure de l'intervalle de confiance à 1,30) pour satisfaire aux recommandations de la FDA émises en décembre 2008.

Pour être inclus, les patients devaient être âgés d'au moins 40 ans, avoir un DT2, un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et une maladie CV stable. Ils étaient randomisés pour recevoir l'ertugliflozine, soit à 5 mg (n = 2 752), soit à 15 mg (n = 2 747), ou le placebo (n = 2 747).

Le critère primaire évalué était un critère composé triple : IDM, AVC et décès CV.

2. Résultats

À l'inclusion, en moyenne, les 8 246 patients étaient âgés de 64,4 ans, 30 % étaient des femmes, 76 % avaient une maladie coronaire et 48 % un antécédent d'IDM, 85 % recevaient un antiagrégant plaquettaire, 82 % une statine et 76 % de la metformine.

Au terme d'un suivi moyen de 3,5 ans, en prenant en compte l'ensemble des patients ayant reçu l'ertugliflozine par rapport aux patients sous placebo et concernant le critère primaire, la non-infériorité a été satisfaite mais pas la supériorité (11,9 % d'événements dans chaque groupe ; HR : 0,97 ; IC 95 % : 0,85-1,11 ; p < 0,001 pour la non-infériorité). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence de chacun des éléments

du critère primaire (soit ertugliflozine vs placebo ; décès CV : 1,8 vs 1,9 %, p = 0,39 ; IDM : 1,7 vs 1,6 %, p = 0,66 ; AVC : 0,8 vs 0,8 %, p = 0,99).

Il y a eu une diminution estimée significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous ertugliflozine (2,5 vs 3,6 % ; p = 0,006). Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant la mortalité totale (2,4 vs 2,6 % ; HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,80-1,08).

Parmi les critères intermédiaires évalués, il a été observé sous ertugliflozine, par rapport au placebo, une diminution significative de l'HbA1c (de 0,5 point pour chaque posologie ; p < 0,0001) et une diminution du poids (-2,4 kg sous 5 mg et -2,8 kg sous 15 mg). Il n'y a pas eu de différence significative de survenue d'hypoglycémies symptomatiques entre les groupes mais plus d'infections génito-urinaires sous ertugliflozine (12,1 vs 10,2 % ; p < 0,05). Il y a eu numériquement plus d'amputations sous ertugliflozine (54 soit 2,0 % sous 5 mg et 57 soit 2,1 % sous 15 mg) que sous placebo (45 soit 1,6 %) sans différence significative entre les groupes. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes concernant l'incidence des événements rénaux (décès de cause rénale, dialyse ou transplantation rénale, doublement de la créatininémie ; 3,2 vs 3,9 % ; p = 0,08).

Dans une analyse complémentaire soumise à la revue *Circulation* [12], l'effet de l'ertugliflozine sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été analysé. Parmi les patients inclus dans l'étude VERTIS-CV, 1 958 (23,7 %) avaient un antécédent d'insuffisance cardiaque et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était connue chez 5 006 (60,7 %), parmi lesquels 959 patients avaient une FEVG inférieure ou égale à 45 %. Dans l'ensemble de la population incluse, l'ertugliflozine a réduit le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR : 0,70 ; IC 95 % : 0,54-0,90 ; p = 0,006), y compris chez les patients

ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque (si IC : HR : 0,63 ; IC 95 % : 0,44-0,90 ; si pas IC : HR : 0,79 ; IC 95 % : 0,54-1,15 ; p pour l'interaction = 0,40). De même, l'effet est apparu indépendant de la valeur de la FEVG (qu'elle soit supérieure ou inférieure ou égale à 45 %).

3. Commentaires

Dans l'étude VERTIS-CV, l'ertugliflozine n'est pas supérieure au placebo pour réduire le risque de décès CV, d'IDM et d'AVC. Ce résultat apparaît divergent de ceux obtenus avec d'autres molécules de cette classe dans de mêmes circonstances cliniques et suscite donc des questions. À l'issue de la présentation des résultats de l'étude VERTIS-CV lors du congrès annuel de l'American Diabetes Association (ADA), Marc Cooper a tenté de répondre à certaines de ces questions.

● Y a-t-il ou non un effet classe des gliflozines dans la prise en charge du DT2 ?

Il n'apparaît pas possible d'affirmer qu'il existe ou non un effet classe des gliflozines dans la prise en charge du DT2. Les différentes molécules de cette classe ont ainsi quelques différences concernant leur inhibition respective de la SGLT1 et de la SGLT2. Par exemple, si la dapagliflozine a un effet 1 200 fois plus fort sur la SGLT2 que sur la SGLT1, l'effet respectif de l'ertugliflozine est encore plus fort, calculé à 2 200 fois. Les différentes molécules ont aussi un effet différent sur la baisse de l'HbA1c (*tableau II*, d'après [13]).

● Le résultat est-il différent entre les études et quelle est l'influence de la population enrôlée sur le résultat constaté ?

Si l'on compare les diminutions moyennes d'HbA1c obtenues dans l'étude VERTIS-CV avec celles obtenues dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les différences sont infimes pourtant, dans la première étude, il n'y a pas de réduction significative de la mortalité

L'année cardiologique

Molécule, mg/j	Diminution de l'HbA1c en points à la 26 ^e semaine de traitement chez des diabétiques recevant d'autres antihyperglycémiants et ayant une HbA1c de base à 8,0 % et un débit de filtration glomérulaire à 90 mg/min/1,73 m ²
Dapagliflozine 5 mg	-0,47 (-0,50 à -0,43)
Luséogliflozine 2,5 mg	-0,50 (-0,59 à -0,39)
Dapagliflozine 10 mg	-0,53 (-0,56 à -0,49)
Luséogliflozine 5 mg	-0,54 (-0,64 à -0,43)
Sotagliflozine 200 mg	-0,56 (-0,73 à -0,27)
Empagliflozine 10 mg	-0,61 (-0,64 à -0,56)
Ipragliflozine 50 mg	-0,65 (-0,73 à -0,55)
Canagliflozine 100 mg	-0,66 (-0,70 à -0,61)
Empagliflozine 25 mg	-0,67 (-0,71 à -0,62)
Ertugliflozine 5 mg	-0,70 (-0,77 à -0,62)
Ipragliflozine 100 mg	-0,70 (-0,78 à -0,60)
Sotagliflozine 400 mg	-0,75 (-0,93 à -0,39)
Canagliflozine 300 mg	-0,77 (-0,82 à -0,72)
Ertugliflozine 15 mg	-0,79 (-0,86 à -0,70)

Tableau II : Effet antihyperglycémiant des diverses gliflozines (d'après [13]).

totale alors qu'il y a en a une dans la deuxième. Dans les deux études, la diminution du poids sous traitement a été comparable (2,8 kg sous la forte dose du traitement), de même que l'a été la diminution de pression artérielle systolique (3,32 mmHg dans EMPAREG, 3,16 dans VERTIS-CV sous la plus forte dose).

Les populations enrôlées dans les différentes études d'évaluation des

gliflozines dans le DT2 ont-elles été différentes ? Non, si l'on prend en compte le taux d'événements CV (décès CV, IDM et AVC) survenus dans ces diverses études (**fig. 1**). Ainsi, en taux pour 1 000 patients-années, ce taux a été, dans les groupes placebo chez les patients en prévention CV secondaire, de 43,9 dans EMPAREG, de 41,3 dans CANVAS, de 41 dans DECLARE et de 40,3 dans VERTIS-CV.

Toutefois, les taux de patients en prévention CV secondaire ont été différents dans ces différentes études, allant de 41 % dans DECLARE à 100 % dans EMPA-REG OUTCOME.

Si les résultats concernant les événements CV majeurs apparaissent différents dans ces études, on notera toutefois qu'il n'y a pas d'hétérogénéité chez les patients en prévention CV secondaire (**fig. 1**). De même, si l'on prend en compte l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients en prévention CV secondaire (**fig. 2**), on remarquera que les différences sont modérées, avec toutefois un taux 40 % supérieur chez les patients du groupe placebo dans l'étude EMPA-REG OUTCOME par rapport à celui observé dans l'étude VERTIS-CV. Cependant, sur ce critère, les résultats sont tout à fait homogènes (**fig. 2**). Il est à noter que l'étude CREDENCE se démarque parmi ces études car elle a inclus des patients ayant une insuffisance rénale, rendant compte d'une incidence des divers événements cités plus élevée, mais sans hétérogénéité de résultat.

De ce fait, et bien que l'on ne dispose pas encore d'études comparant directement une gliflozine à une autre, il semble qu'il y ait un effet classe, notamment en pré-

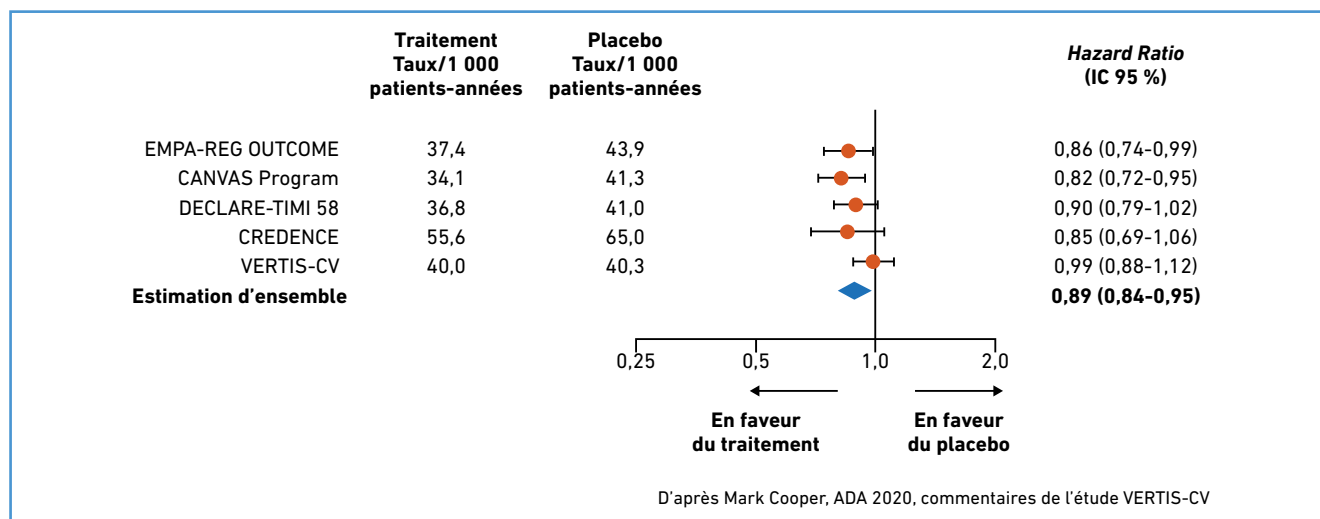


Fig. 1 : Méta-analyse des études ayant évalué une gliflozine dans le DT2. Résultats sur les événements CV majeurs chez les patients en prévention CV secondaire.

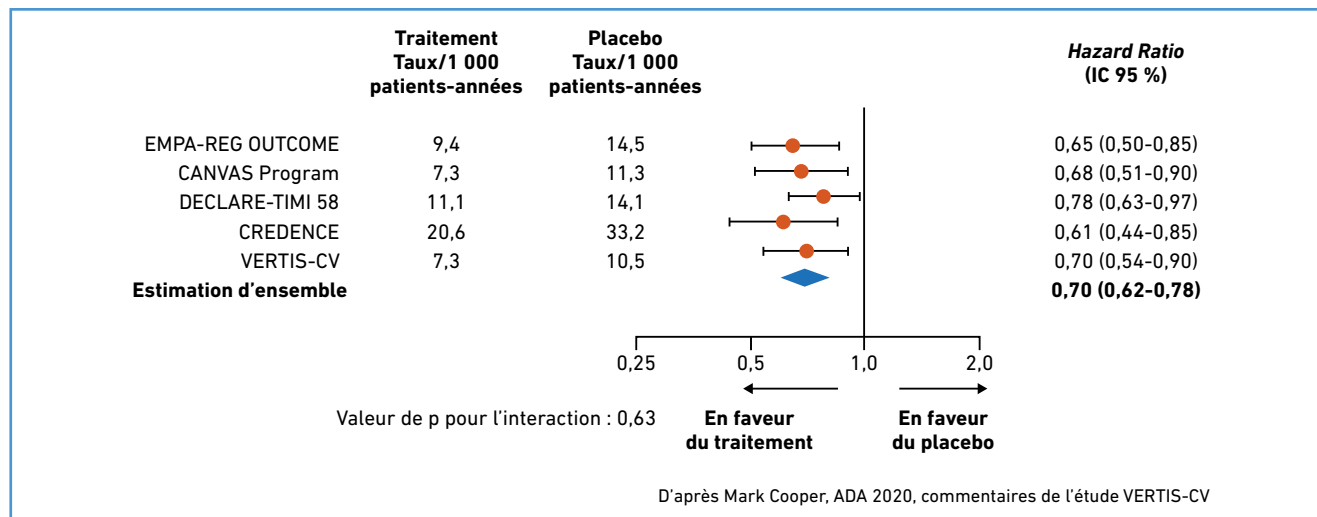


Fig. 2 : Méta-analyse des études ayant évalué une gliflozine dans le DT2. Résultats sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients en prévention CV secondaire.

vention CV secondaire et concernant la prévention de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les événements CV majeurs. Les résultats divergents constatés pourraient donc être le fait d'une variation de ces résultats autour de la moyenne, selon les essais. Ils pourraient aussi être consécutifs au fait que, si des patients sont plus à risque d'insuffisance cardiaque dans une étude (cas des patients de l'étude EMPAREG), il sera peut-être plus probable d'observer un résultat favorable sur un critère primaire comportant les décès CV dans cette étude que dans une autre où cette incidence serait moindre (cas des patients de l'étude VERTIS-CV). C'est du moins ce que l'on a pu conclure au terme du congrès de l'ADA en juin 2020.

4. La méta-analyse finale ?

Des résultats plus complets et un éclairage légèrement différent ont été apportés par une méta-analyse parue le 7 octobre et prenant en compte l'ensemble des études ayant évalué des gliflozines chez des patients ayant un DT2 [14]. Ce travail a inclus les données de 6 essais thérapeutiques contrôlés dont l'étude VERTIS-CV, soit un total de 46 969 patients dont 31 116 (66,2 %) étaient en prévention CV secondaire. La

durée moyenne des études a varié de 2,4 à 4,3 ans et les taux de patients ayant une insuffisance cardiaque inclus dans ces essais a varié de 10 % dans DECLARE à 23,7 % dans VERTIS-CV. Dans ces essais, il a été comptabilisé 4 931 événements CV majeurs, 81,6 % étant survenus chez les patients en prévention CV secondaire.

La conclusion principale est qu'en moyenne, les gliflozines réduisent de 10 % (HR : 0,90 ; IC 95 % : 0,85-0,95) le risque d'événements CV majeurs, sans hétérogénéité de résultats selon que les patients sont en prévention CV secondaire ou primaire (p pour l'interaction : 0,63) et de façon indépendante de l'HbA1c initiale, de la présence d'une albuminurie, du DFG et d'un antécédent d'insuffisance cardiaque. Il en a été de même concernant l'effet des gliflozines sur le pronostic rénal (amélioration de 38 %) et le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (diminution du risque de 32 %), sans hétérogénéité que les patients soient en prévention CV primaire ou secondaire.

Toutefois, il est apparu une hétérogénéité significative entre les études concernant les décès CV (HR : 0,85 ; IC 95 % : 0,73-0,93 ; p pour l'interaction : 0,02).

La réduction du risque de décès CV a été majeure dans l'étude EMPA-REG OUTCOME (incidence dans le groupe placebo : 20,2 pour 1 000 patients-années ; HR : 0,62 ; IC 95 % : 0,49-0,77), et il n'y a pas eu d'effet sur ce critère dans l'étude DECLARE (incidence dans le groupe placebo : 7,1 pour 1 000 patients-années ; HR : 0,98 ; IC 95 % : 0,82-1,17) et dans l'étude VERTIS-CV (incidence dans le groupe placebo : 19,0 pour 1 000 patients-années ; HR : 0,92 ; IC 95 % : 0,77-1,10).

La conclusion des auteurs est que les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des gliflozines rendent compte d'un effet globalement favorable de ces molécules sur le pronostic CV de patients ayant un DT2, mais que ces molécules peuvent exercer des effets différents sur certains critères d'évaluation comme les décès CV, l'empagliflozine apparaissant produire l'effet le plus ample. Il apparaît donc y avoir un effet classe des molécules concernant la prévention de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'amélioration du pronostic rénal, et ce, indépendamment du fait que les patients soient en prévention CV primaire ou secondaire et indépendamment de l'effet sur la glycémie.

L'année cardiologique

De quelques méta-analyses sur les gliflozines

L'année 2020 a aussi été marquée par la publication de plusieurs méta-analyses concernant les effets cliniques des gliflozines et il sera rendu compte des résultats de deux d'entre elles dans les lignes qui suivent.

1. Prévention de la survenue de fibrillation atriale

En reprenant les données des études ayant évalué des gliflozines contre placebo et ayant rapporté l'incidence de survenue d'une fibrillation atriale [15], soit les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, CREDENCE, DAPA-HF, VERTIS-CV et DAPA-CKD, il a pu être conclu que les gliflozines réduisent significativement l'incidence d'une fibrillation atriale de 21 % (incidence dans les groupes traités : 0,9 %, dans les groupes placebo : 1,1 % ; RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,67-0,93).

2. L'effet des gliflozines est indépendant de l'utilisation concomitante de metformine

Lorsque certaines recommandations de pratique clinique ont proposé de pouvoir utiliser une gliflozine ou un agoniste des récepteurs au GLP-1 indépendamment du fait qu'il y ait un traitement par metformine, cette décision a été critiquée en prenant comme arguments le fait que, dans les essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué ces molécules, "tous" les patients recevaient de la metformine et donc que l'effet de ces molécules ne pouvait pas être connu chez les patients ne recevant pas de metformine. Cette critique est irrecevable à double titre. Le premier est que "tous" les patients inclus dans ces essais ne recevaient pas de metformine, les taux d'utilisation de metformine étant compris entre 75 et 82 % selon les études. Le deuxième est que les analyses en sous-groupes de ces études, lorsqu'elles ont été faites sur ce critère, ont montré que les résultats

observés étaient indépendants de l'utilisation de metformine.

Une méta-analyse est venue confirmer le résultat de ces analyses en sous-groupe [16]. À partir de 6 études ayant évalué 4 gliflozines différentes et ayant enrôlé 51 743 patients, elle montre que les gliflozines réduisent le risque d'événements CV majeurs de façon homogène (p pour l'hétérogénéité : 0,14), que les patients aient reçu (HR : 0,93 ; IC 95 % : 0,87-1,00) ou non (HR : 0,82 ; IC 95 % : 0,71-0,86) de la metformine. Il en est de même pour le critère associant l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les décès CV (avec metformine : HR : 0,79, IC 95 % : 0,73-0,86 et sans metformine : HR : 0,74, IC 95 % : 0,63-0,87 ; p pour l'hétérogénéité : 0,48), et de même pour les événements rénaux majeurs et pour la mortalité toutes causes.

L'étude EMPEROR-Reduced

Comme l'effet des gliflozines sur la prévention des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est apparu homogène dans les études conduites dans le DT2, il a été supposé que ces molécules pourraient avoir un effet favorable chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, qu'ils aient ou non un DT2. Cette hypothèse a été confirmée en 2019 par les résultats de l'étude DAPA-HF montrant que la dapagliflozine à 10 mg par jour améliore le pronostic de l'insuffi-

sance cardiaque à FEVG réduite et diminue même significativement la mortalité totale. Début novembre 2020, l'Agence européenne du médicament a autorisé la prescription de la dapagliflozine chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, faisant que ce traitement pourra dorénavant être prescrit par des cardiologues, ce qui n'était pas le cas préalablement.

En 2020, les résultats de l'étude EMPEROR-Reduced ont montré que, chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, l'empagliflozine réduit le risque de décès CV et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque mais ne réduit pas la mortalité CV ou la mortalité totale [17]. Les détails de cette étude sont rapportés dans un autre article de cette revue.

Le résultat de l'étude EMPEROR-Reduced est globalement concordant avec celui de l'étude DAPA-HF comme l'indique une méta-analyse parue concomitamment [18], les différences entre les deux études pouvant potentiellement être expliquées par une différence de puissance de ces études. On notera que, parmi les principales différences entre les études EMPEROR-Reduced et DAPA-HF, il y a le fait que la mortalité totale a été principalement due à des décès CV dans DAPA-HF alors que l'incidence de la mortalité non CV a été nettement plus élevée dans l'étude EMPEROR-Reduced (**tableau III**). Les décès CV ont repré-

	DAPA-HF (18 mois) (dapagliflozine)	EMPEROR-Reduced (16 mois) (empagliflozine)
Décès CV et hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,75 (0,65-0,85) (877 événements)	0,75 (0,65-0,86) (823 événements)
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,70 (0,59-0,83) (549 événements)	0,69 (0,59-0,81) (588 événements)
Critère composé rénal	0,71 (0,44-1,16) (67 événements)	0,50 (0,32-0,77) (88 événements)
Décès CV	0,82 (0,69-0,98) (500 événements)	0,92 (0,75-1,12) (389 événements)
Mortalité totale	0,92 (0,77-1,10) (515 événements)	0,83 (0,71-0,97) (605 événements)

Tableau III : Principaux résultats comparés des études DAPA-HF et EMPEROR-Reduced.

senté 97 % des causes de décès dans l'étude DAPA-HF et 64 % des causes de décès dans l'étude EMPEROR-Reduced, alors que l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été très proche dans les deux études.

■ L'étude DAPA-CKD

Enfin, la grande étude de l'année a été l'étude DAPA-CKD qui démontre que chez des patients ayant une insuffisance rénale avec protéinurie, avec ou sans diabète, la dapagliflozine diminue le risque d'aggravation de l'insuffisance rénale, diminue le risque d'événements CV majeurs et diminue la mortalité totale [19].

1. Protocole

L'étude DAPA-CKD a été un essai thérapeutique contrôlé, multicentrique, international, conduit en double aveugle contre placebo. Pour être inclus, les patients devaient avoir une insuffisance rénale définie par un DFG au moins égal ou supérieur à 25 et inférieur ou au plus égal à 75 mL/min/1,73 m², et un rapport albuminurie/créatinurie (RAC) au moins égal à 200 mais inférieur ou égal à 5 000 mg/g (22,6 à 565 mg/mmol). Ils pouvaient ou non avoir un diabète, mais pas de diabète de type 1, et devaient recevoir des IEC ou des ARA 2 aux doses préconisées dans les recommandations.

Ils ont été randomisés pour recevoir soit de la dapagliflozine à 10 mg par jour, soit l'équivalent placebo. Le critère primaire était composé d'événements principalement rénaux : diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV.

2. Résultats

L'étude a été arrêtée avant son terme, pour une efficacité démontrée du traitement. Le suivi médian a été de 2,4 ans.

En moyenne, à l'inclusion, les 4 304 patients étaient âgés de 61,8 ans, 67 % étaient des hommes, 67,5 % avaient un DT2, le DFG était à 43 mL/min/1,73 m², le RAC était à 950 mg/g et 97 % recevaient un bloqueur du système rénine-angiotensine.

Au terme du suivi, 197 patients du groupe traité ont eu un événement du critère primaire contre 312 dans le groupe contrôle, soit une réduction significative du risque de 49 % (HR : 0,61 ; IC 95 % : 0,51-0,72 ; p = 0,000000028). Le bénéfice a été homogène chez les patients diabé-

POINTS FORTS

Les points majeurs de l'actualité du diabète de type 2 en 2020 pour le cardiologue sont chronologiquement les suivants :

- En mars 2020, la FDA a émis un nouveau guide destiné à l'industrie et proposant de nouvelles règles pour l'enregistrement aux États-Unis d'un traitement antihyperglycémiant.
- À partir de mars 2020, de très nombreuses publications ont évalué les rapports entre l'épidémie de SARS-CoV-2 et le diabète (corrélation, modalités de prise en charge, facteurs favorisants, aggravants...).
- En avril 2020, pour la première fois, un inhibiteur de la SGLT-2 ou gliflozine, la dapagliflozine, est devenu accessible au remboursement en France, mais avec une restriction, la première prescription devant être faite par un spécialiste en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne.
- En juin 2020, les résultats de l'étude VERTIS-CV, étude de sécurité cardiovasculaire d'une gliflozine, l'ertugliflozine, ont été présentés lors du congrès virtuel de l'American Diabetes Association. Ces résultats ont été publiés en septembre 2020 dans le NJEM.
- En septembre 2020, les résultats de l'étude EMPEROR-Reduced évaluant l'empagliflozine chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et ceux de l'étude DAPA-CKD évaluant les effets de la dapagliflozine chez des patients ayant une insuffisance rénale et une protéinurie, que ces patients soient ou non diabétiques, ont été présentés lors du congrès virtuel de la Société européenne de cardiologie et publiés le même mois dans le NEJM.
- En novembre, la dapagliflozine a obtenu une indication européenne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et peut être désormais aussi prescrite par les cardiologues chez les diabétiques de type 2 ayant une insuffisance cardiaque.

tiques et non diabétiques, que le RAC ait été supérieur ou inférieur à 1 000 mg/g et que le DFG ait été inférieur ou supérieur à 45 mL/min/1,73 m².

Il y a eu une réduction significative des événements des trois critères secondaires : aggravation de l'insuffisance rénale ou mort de cause rénale (HR : 0,56 ; IC 95 % : 0,45-0,68 ; p < 0,0001), hospitalisations pour insuffisance cardiaque ou décès CV (HR : 0,71 ; IC 95 % : 0,55-0,92 ; p = 0,0089) et mortalité totale (HR : 0,69 ; IC 95 % : 0,53-0,88 ; p = 0,0035).

L'année cardiologique

3. Commentaires

Il s'agit de la première démonstration qu'un traitement peut d'emblée diminuer la mortalité totale chez des patients ayant une insuffisance rénale avec une protéinurie, que ces patients soient ou non diabétiques.

La synthèse 2020

En 2020, au terme de plusieurs études ayant évalué les gliflozines chez des patients ayant un DT2, il est possible de discuter de leur effet classe ou non, de leur effet potentiel dans certains sous-groupes de patients ou sur certains critères mais, quoi qu'il en soit, ces molécules exercent un effet globalement favorable avec notamment une réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et une amélioration du pronostic rénal.

Ces molécules ont été mises à disposition pour leur effet de diminution de la glycémie et donc pour le traitement du DT2, mais l'ampleur du bénéfice apporté en matière de réduction du risque d'insuffisance cardiaque et d'amélioration du pronostic rénal a conduit à évaluer leur effet spécifique chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale, qu'ils aient ou non un diabète.

Les résultats très favorables obtenus dans ces études spécifiques, que les patients soient ou non diabétiques, font que le bénéfice des gliflozines est maintenant étendu aux patients ayant une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque à FEVG réduite qu'ils aient ou non un diabète. Leur statut dépasse maintenant largement le cadre du diabète de type 2.

Les études en cours nous indiqueront si les gliflozines sont aussi efficaces chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

BIBLIOGRAPHIE

- Food and Drug Administration. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control: guidance for industry. March 2020 (www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/type-2-diabetes-mellitus-evaluating-safety-new-drugs-improving-glycemic-control-guidance-industry). DOI: 10.1056/NEJMp2004889
- Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration [Docket No. FDA-2019-N-6084]. Type 2 diabetes mellitus: evaluating the safety of new drugs for improving glycemic control; draft guidance for industry. *Federal Register*, 2020;85: 13903-13905.
- CHONG WH, YANOFF LB, ANDRACA-CARRERA E *et al.* Assessing the safety of glucose-lowering drugs - A new focus for the FDA. *N Eng J Med*, 2020;383: 1199-1202.
- BORNSTEIN SR, RUBINO F, KHUNTI K *et al.* Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:546-550.
- SACKS LJ, PHAM CT, FLEMING N *et al.* Considerations for people with diabetes during the Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020;166:1-10.
- MUNIYAPPA R, GUBBI S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020;318:E736-E741.
- SHANG L, SHAO M, GUO Q *et al.* Diabetes mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*, 2020;51: 700-709.
- HUANG I, LIM MA, PRANATA R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*, 2020;14:395-403.
- Müller-Wieland D, Marx M, Dreher M *et al.* COVID-19 and cardiovascular comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020. DOI: 10.1055/a-1269-1405.
- CARIOU B, HADJADJ S, WARGNY M *et al.* Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*, 2020;63:1500-1515.
- CANNON CP, PRATLEY R, DAGOGO-JACK S *et al.* Cardiovascular outcomes with Ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2020;383:1425-1435.
- COSENTINO F, CANNON CP, CHERNEY DZI *et al.* Efficacy of Ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: Results of the VERTIS CV trial. *Circulation*, 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255.
- FEDIUK D, MANDEMA J, SWEENEY K *et al.* Comparative efficacy of Ertugliflozin (ERTU) vs. other sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i): Model-Based Meta-Analysis (MBMA) of HbA1c lowering. *Diabetes*, 2019;68.
- MCGUIRE DK, SHIH WJ, COSENTINO F *et al.* Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*, 2020:e204511.
- OKUNRINTEMI V, MISHRIKY BM, POWELL JR *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and atrial fibrillation in the cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes Obes Metab*, 2020. DOI: 10.1111/dom.14211.
- NEUEN BL, ARNOTT C, PERKOVIC V *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab*, 2020. DOI: 10.1111/dom.14226.
- PACKER M, ANKER SD, BUTLER J *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020;383:1413-1424.
- ZANNAD F, FERREIRA JP, POCOCK SJ *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 2020;396:819-829.
- HEERSPINK HJL, STEFÁNSSON BV, CORREA-ROTTER R *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2020;383:1436-1446.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer Pharma, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier; honoraires pour conseils : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Novo Nordisk.