

■ Billet du mois

Nouvelle année, nouveaux traitements, nouvelles pratiques

Partie 2 : les gliflozines

“Les paradoxes d’aujourd’hui sont les préjugés de demain, puisque les plus épais et les plus déplaisants préjugés d’aujourd’hui eurent un instant de nouveauté où la mode leur prêta sa grâce fragile.”

~ Marcel Proust, *Les Plaisirs et les Jours* (1896)



F. DIEVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Ce billet fait suite à celui du mois précédent rendant compte d’une actualité médico-administrative faisant que les cardiologues peuvent désormais prescrire certains traitements dont ils n’avaient pas ou peu l’habitude et qui devraient modifier leur pratique pour plusieurs raisons.

Le billet précédent faisait référence aux anticorps monoclonaux anti-PCSK9 en prévention cardiovasculaire (CV) secondaire. À ce sujet, il est nécessaire d’apporter une correction et une précision à ce qui a été écrit en janvier 2021. La correction concerne le coût des anti-PCSK9 pour lequel j’avais écrit, en me fiant à une source qui se révèle inadaptée, qu’il était compris entre 400 et 420 € par mois. En prenant comme source le prix de vente en pharmacie en date du 12 février 2021, les prix des anti-PCSK9 sont en fait les suivants : pour l’évolocumab, 219,90 € TTC pour 1 stylo à 140 mg, ce qui fait un prix de 439,80 € par mois pour 1 injection tous les 15 jours selon le schéma posologique préconisé, soit 5 277,60 € par an ; pour l’alirocumab, le coût mensuel est de 473,22 € TTC (soit 5 678,64 € par an) pour un conditionnement comprenant 2 stylos à 75 mg ou à 150 mg avec une injection tous les 15 jours, le prix de la seringue de 75 mg étant le même que celui de la seringue de 150 mg.

La précision concerne l’indication de l’évolocumab. S’il peut apparaître logique de retenir qu’elle pourrait concerner la prévention CV secondaire, notamment coronaire au sens large, dans le résumé des caractéristiques du produit il est écrit au chapitre indications “*Repatha® est indiqué chez les adultes présentant une maladie CV athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique)*”, et donc il faut retenir que l’indication dans la maladie coronaire n’est valide qu’en cas d’antécédent d’infarctus du myocarde (IDM).

Dans ce billet, nous allons envisager quelques éléments relatifs à la prescription par les cardiologues d’un traitement initialement destiné aux diabétiques : les gliflozines. Ni les résultats des études de sécurité CV de ces molécules (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI, VERTIS CV) ni ceux des études DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST dans l’insuffisance cardiaque ou DAPA-CKD et SCORED dans l’insuffisance rénale ne seront repris en détail, sauf à en rappeler les grandes lignes et apports majeurs le cas échéant.

Billet du mois

Actualité des gliflozines

Les inhibiteurs de la SGLT2, ici dénommés gliflozines, constituent une classe thérapeutique initialement destinée au traitement du diabète de type 2 (DT2). Après une histoire administrative complexe ayant débuté en 2014, et reprise pour partie dans les avis récents de la Commission de la Transparence (CT) (**tableau I**) rendant compte de nombreuses positions divergentes entre la CT, le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les laboratoires développant des gliflozines, une première molécule de cette classe thérapeutique, la dapagliflozine (Forxiga), a enfin été disponible et prise en charge par la solidarité nationale en France le 1^{er} avril 2020. Toutefois, la première prescription en était restreinte aux diabéto-endocrinologues et aux spécialistes en médecine interne et dans des indications relativement réduites et relatives aux traitements associés (pas de monothérapie, pas d'utilisation seule si insuline en

sus par exemple). Le médecin généraliste ou tout autre praticien peuvent assurer le renouvellement du traitement, mais ne peuvent pas le débiter.

Lors du deuxième semestre 2020, la situation médico-administrative des gliflozines a évolué de façon notable.

>>> Début décembre, la prescription initiale de la dapagliflozine a été étendue aux cardiologues avec un remboursement uniquement chez les patients ayant un DT2. En d'autres termes, un cardiologue peut donc débiter la prescription de cet antidiabétique chez un diabétique, au même titre qu'un diabétologue.

>>> Début novembre, la dapagliflozine a obtenu une indication par l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite, qu'il y ait ou non diabète. Ainsi, début 2021, les indications validées par la CT en France

pour la dapagliflozine sont les suivantes avec un SMR important et un ASMR IV : *“Avis favorable au remboursement de la dapagliflozine uniquement dans le traitement des adultes atteints de DT2 insuffisamment contrôlés par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant, ou en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline. Avis défavorable au remboursement de la dapagliflozine en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline.”*

Les indications approuvées par l'EMA sont différentes : *“Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement d'un DT2 insuffisamment contrôlé comme complément de la diététique et de l'activité physique, en monothérapie si la metformine est mal tolérée ou en addi-*

Spécialité DCI (laboratoire)	Date avis	Monothérapie	Bithérapie			Trithérapie	
			Bithérapie + metformine	Bithérapie + sulfamide	Bithérapie + insuline	Trithérapie + metformine + sulfamide	Trithérapie + metformine + insuline
Forxiga 10 mg Dapagliflozine (AstraZeneca)	23/04/2014	Insuffisant	Modéré/V	Modéré/V	Insuffisant		Modéré/V
	07/10/2015					Modéré/V en trithérapie + MET + sulfamide Insuffisant en trithérapie + MET + sitagliptine	
Xigduo 5 mg/1 000 mg Dapagliflozine/metformine (AstraZeneca)	07/10/2015		Modéré/V en substitution dapa + met sous forme de comprimés séparés ou patient non contrôlé par MET seule			Modéré/V en trithérapie + sulfamide Insuffisant en trithérapie + sitagliptine	Modéré/V
Invokana 100 mg, 300 mg Canagliflozine (Janssen-Cilag)	05/11/2014	Insuffisant	Important/V	Insuffisant	Insuffisant	Important/V	Modéré/V
Jardiance 10 mg, 25 mg Empagliflozine (Boehringer Ingelheim)	17/12/2014	Insuffisant	Modéré/V	Insuffisant	Insuffisant	Modéré/V	Modéré/V
	19/10/2016		Important/V			Important/V	Important/V
	27/02/2019		Insuffisant			Insuffisant	Insuffisant

Tableau I : Évolution des avis de la Commission de la Transparence avant 2020 concernant les indications potentielles de trois gliflozines. “Insuffisant ou modéré” qualifie le service médical rendu (SMR), les chiffres romains, essentiellement ici le V, qualifient l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

tion aux autres traitements pharmacologiques du DT2. Forxiga est indiqué dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite. Forxiga est indiqué dans le diabète de type 1, chez les adultes dont le diabète de type 1 est insuffisamment contrôlé, en ajout de l'insuline chez les patients ayant un IMC au moins égal à 27 kg/m², quand l'insuline seule administrée de façon optimale ne permet pas un contrôle glycémique adéquat."

Il n'y a donc pas identité d'indications entre ce que permettent l'EMA et la CT, mais l'élément majeur à retenir est que la dapagliflozine peut donc être prescrite dans l'insuffisance cardiaque, notamment par les cardiologues. Toutefois, en France, elle ne sera prise en charge par la solidarité nationale que si, en sus de l'insuffisance cardiaque, il y a aussi un DT2. Pour que la molécule soit remboursée dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite hors diabète, le dossier doit passer de nouveau et spécifiquement en CT puis devant le CEPS, ce qui pourrait aboutir à une prise en charge dans cette indication dans les 8 à 18 mois à venir.

Pour résumer, en ce début 2021, le cardiologue peut prescrire la dapagliflozine dans trois situations cliniques : DT2, insuffisance cardiaque à FEVG réduite associée à un DT2 et insuffisance cardiaque à FEVG réduite sans DT2. Et seules les deux premières indications seront prises en charge par la solidarité nationale, pas la troisième. En l'absence de DT2 ou d'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, la prescription n'est pas permise et donc encore moins remboursée, mais elle pourrait le devenir chez les patients ayant une insuffisance rénale et une protéinurie. Le dossier évoluera donc probablement encore.

>>> Le 21 octobre, la CT a donné une possibilité de commercialisation à deux autres gliflozines en France : la canagliflozine (Invokana, SMR important, ASMR III) et l'empagliflozine (Jardiance, SMR important, ASMR IV) dans le DT2. Le dossier de ces molécules doit main-

tenant passer par le CEPS avant qu'elles ne puissent être disponibles, mais il est envisageable qu'elles le soient lors du deuxième semestre 2021.

>>> En fin d'année 2020, le dossier d'enregistrement de la dapagliflozine dans l'insuffisance rénale avec protéinurie, qu'il y ait ou non diabète, a été déposé à l'EMA et il pourrait donc y avoir prochainement une indication validée pour prescrire ce traitement dans cette situation clinique, ceci découlant des résultats de l'étude DAPA-CKD. De ce fait, la possibilité de débiter le traitement devrait être étendue aux néphrologues à tout le moins.

>>> Enfin, en fin d'année 2020, la CT a indiqué qu'elle souhaite revoir le dossier de tous les antidiabétiques à partir du deuxième trimestre 2021 et la lecture des comptes rendus enregistrés de divers débats rend compte d'une évolution majeure de l'opinion des membres de la CT. Lors des dernières années, la CT évaluait essentiellement les antidiabétiques en matière de rapport bénéfice/risque par rapport à la baisse de la glycémie, refusant l'AMM en cas d'effets indésirables car considérant que le besoin médical, celui qui consiste à diminuer la glycémie, était satisfait, notamment grâce à la metformine et aux sulfamides. Ces deux traitements, comme il est possible de le constater dans l'indication actuellement valide de la dapagliflozine en France et rapportée plus haut, étaient les traitements de référence du diabète pour la CT et devaient être associés. Et ce, même si l'étude de référence sur le sujet, l'étude UKPDS 34, a montré que cette association augmente significativement la mortalité liée au diabète (augmentation du risque de 96 % ; p = 0,039).

À plusieurs reprises, les demandes de validation des résultats bénéfiques enregistrés dans des études de sécurité CV contre placebo, études montrant la supériorité de certaines gliflozines ou de certains agonistes des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1), n'avaient pas été prises en compte par la CT, au prétexte notam-

ment que les études produites avaient été principalement des études de non-infériorité, ne justifiant pas de reconnaître comme fiable une éventuelle supériorité des traitements évalués. Ainsi, dans un des comptes rendus des discussions de la CT, il est écrit : *"Pour ces molécules en 2014 et 2015, la CT avait évalué des études reposant sur la variation de l'HbA1c, un critère biologique intermédiaire. Les niveaux de SMR reflètent le niveau de variation d'HbA1c qu'apportaient les produits. Jardiance a été vu une seconde fois en 2016. La CT avait évalué l'étude EMPA-REG OUTCOME et avait relevé le SMR de Jardiance de modéré à important, sans attribuer d'ASMR. La Commission estimait que l'étude EMPA-REG rassurait sur le fait que l'empagliflozine n'engendrait pas de surrisque d'événement CV."*

>>> Fin 2021, changement complet de paradigme : maintenant, seul semble compter le bénéfice CV des traitements mais aussi le bénéfice rénal, la glycémie devenant un objectif "secondaire". Du moins, c'est ce que l'on comprend à la lecture des comptes rendus enregistrés de divers débats de la CT. Ainsi, à propos de la canagliflozine et de l'étude CREDENCE, un des membres de la CT disait : *"Dans mon rapport, j'ai fait des courbes. Si l'effet se poursuit, un diabète de 60 ans, qui débute un traitement par canagliflozine avec un DFG initial de 40 mL/min, le stade d'insuffisance rénale terminale sera atteint à 76 ans au lieu de 67 sans traitement. Pour un patient de 40 ans avec un DFG initial de 70 mL/min, le stade d'insuffisance rénale terminale serait atteint à 64 ans au lieu de 52 ans. Nous voyons tout de suite, si cet effet se poursuit, l'intérêt en termes de dépense de santé publique que cela peut représenter, et de diminution du nombre de patients au stade d'insuffisance rénale et nécessitant une transplantation."*

Si la CT part de ce présupposé, c'est-à-dire que le contrôle de la glycémie est devenu moins important que le béné-

■ Billet du mois

fice clinique obtenu avec les molécules disponibles, comment va-t-elle évaluer les dossiers des antidiabétiques présents sur le marché français depuis des décennies mais dont l'effet sur le risque CV n'a jamais été évalué ? Réponse en 2021. Retenons que le 7 octobre 2020, lors d'une de ses réunions, un de ses membres exprimait l'avis suivant en parlant de l'évaluation en cours de certaines gliflozines : *“L'insuline, les sulfamides et la metformine ont un niveau de preuve nul en termes de prévention CV. Par rapport à ces comparateurs, il est compliqué de mettre une ASMR V. Nous sommes dans une situation intordable [sic]. Nous mettons V à tout le monde et mieux dans la canagliflozine pour la protection rénale.”* Un autre membre ajoutait : *“J'enfonce le même clou. Nous sommes devant un changement de paradigme avec la réalisation que tous les traitements traditionnels n'ont aucun effet.”* L'échange se continuait comme suit : *“Nous ne pouvons pas dire qu'ils n'ont aucun effet, nous ne le savons pas. Ils en ont peut-être un, mais ce n'est pas démontré”* puis *“Je suis du même avis sur l'ASMR. Si nous revoyons sulfamide et metformine, allons-nous les mettre à V au même niveau que ceux-là ? J'aurais du mal à comprendre”* et *“La metformine, ce sont des médicaments génériques de génériques. Nous sommes plus sur des réévaluations de l'intérêt d'un maintien au remboursement que sur des évaluations de l'ASMR, qui sont liées au prix”...*

■ Les gliflozines

Au-delà de leur histoire administrative française relativement complexe, sinon rocambolesque par divers aspects, le message important est que les gliflozines sont à l'origine d'un bouleversement dans le traitement du DT2 qui en a dépassé le cadre spécifique pour atteindre le domaine de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale. Et ce, alors que rien ne laissait présager un tel développement.

L'histoire commence par le développement de molécules dont l'objectif est de diminuer la glycémie en faisant excréter l'excès de glucose plasmatique dans les urines, les gliflozines bloquant en partie la réabsorption rénale du glucose entraînant donc son excrétion urinaire. Elles inhibent le cotransporteur sodium-glucose situé dans le tube contourné proximal et responsable de presque 90 % de la réabsorption du glucose sanguin filtré. L'expression du gène de ce cotransporteur est augmentée chez les diabétiques, conduisant à une diminution de la glycosurie et une augmentation de l'hyperglycémie. Les gliflozines, en bloquant la réabsorption du glucose, augmentent la glycosurie, d'où une baisse de la glycémie. Et comme la réabsorption du glucose est couplée à celle du sodium, il y a augmentation de la natriurèse, diminution du volume intravasculaire et de la pression artérielle. Cela augmente également le sodium délivré au niveau du tube distal, de la *macula densa* et, du fait du rétrocontrôle, il y a vasoconstriction de l'artériole afférente, expliquant une diminution initiale du débit de filtration glomérulaire (DFG) puis une stabilisation sur le plus long terme par diminution de la pression intra-glomérulaire.

Dans le principe, les choses sont donc simples, des pharmacologues et des chercheurs découvrent le moyen de bloquer la réabsorption rénale du glucose et donc de contribuer à diminuer l'excès de glucose dans le sang. Diminuant la glycémie, ces molécules peuvent constituer un traitement du diabète en majorant la glycosurie d'où une augmentation de la diurèse avec baisse de pression artérielle, élimination urinaire du glucose et donc diminution calorique et perte de poids... mais aussi augmentation du risque d'infection génitale. Il y a donc une nouvelle catégorie d'antidiabétiques, ayant un effet potentiel sur la fonction rénale mais aussi des effets sur la pression artérielle, le volume sanguin plasmatique et quelques effets indésirables. L'effet sur la glycémie peut,

dans le cadre d'un développement classique d'un antidiabétique, permettre une commercialisation avec des indications et restrictions qui seront spécifiques aux différentes agences d'enregistrement.

Survient alors un élément majeur : en 2008, la FDA demande à ce que les nouveaux traitements du diabète soient évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés démontrant que, par rapport au placebo, ils n'augmentent pas de plus de 30 % le risque d'événements CV majeurs. Ces essais sont dénommés essais de sécurité CV. Les résultats des premiers essais de ce type arrivent en 2013 et montrent que les inhibiteurs de la DPP4 ou gliptines ne sont pas inférieurs au placebo mais n'apportent aucun bénéfice clinique dans la prise en charge du DT2, l'une d'entre elles augmentant même le risque d'insuffisance cardiaque. L'explication était alors simple et logique : dans ces essais, la diminution d'HbA1c avait été relativement faible (en moyenne 0,3 point) et la durée du suivi beaucoup trop courte (allant de 1,5 à 3,0 ans) à une époque où le concept, purement théorique, de “mémoire glycémique” prévalait. Il aurait donc fallu que l'essai dure plus de 20 ans pour que survienne un bénéfice... éventuel.

Mais, en octobre 2015 arrivent les résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME. Sous traitement, par rapport au placebo, la diminution de l'HbA1c est de 0,3 point et la durée moyenne du suivi est de 3,1 ans et, non seulement le traitement, une gliflozine, est non inférieur au placebo, mais de plus il lui est supérieur pour diminuer les événements CV majeurs et, plus encore, la mortalité totale. Cette dernière est le fait d'une réduction de la mortalité CV mais sans effet significatif sur le risque d'IDM (HR : 0,87 ; IC 95 % : 0,70-1,09) ou d'AVC (HR : 1,18 ; IC 95 % : 0,89-1,56). Il y est mis en évidence une diminution significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et un effet favorable sur l'évolution de l'atteinte rénale. Ce résultat a donc d'emblée plusieurs conséquences majeures :

– première conséquence : si, à diminution équivalente d'HbA1c, les gliptines sont simplement non inférieures à un placebo, et l'une augmente le risque d'insuffisance cardiaque alors qu'une gliflozine est supérieure au placebo et diminue le risque d'insuffisance cardiaque, la glycémie ne peut pas être considérée comme un critère intermédiaire permettant d'envisager ce que sera le bénéfice d'un traitement hypoglycémiant en matière d'événements CV ;

– deuxième conséquence : si une amélioration majeure du pronostic du diabète peut être observée au terme de seulement 3,1 ans de traitement, que devient le concept de mémoire glycémique ?

– troisième conséquence : dès lors que l'effet clinique d'un traitement ne peut être prédit de l'effet qu'il exerce sur la glycémie, tous les traitements du diabète devraient être évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés et seuls devraient être utilisés ceux ayant démontré qu'ils permettent un bénéfice clinique.

L'étude EMPA-REG OUTCOME avait cependant une limite importante : elle constituait un événement isolé qui se devait d'être confirmé. Ce fut le cas dans les quelques années suivantes avec la publication de plusieurs études du même type (CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI et VERTIS CV bien que cette dernière n'ait pas montré de bénéfice du traitement) évaluant diverses autres gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine et ertugliflozine).

La synthèse de ces études a été faite par de nombreuses méta-analyses dont une des plus récentes et des plus complètes conclut 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.

En parallèle, une autre classe thérapeutique démontrait qu'elle pouvait aussi améliorer rapidement le pronostic CV dans le DT2, les ar-GLP1, mais ici essentiellement par une diminution du risque d'IDM et d'AVC et dans une faible mesure par une réduction du risque d'insuffisance cardiaque et par une réduction du risque rénal.

Ainsi donc, dans le DT2, certaines molécules peuvent améliorer le pronostic CV, mais pas sur les mêmes critères, d'autres n'ont pas d'effet significatif sur le pronostic CV et l'effet de nombreuses molécules est inconnu faute d'avoir été évalué. Dès lors, il devenait logique que le schéma thérapeutique du DT2 soit profondément modifié en favorisant les molécules à effet clinique bénéfique. Et il devenait logique que les cardiologues soient incités à prescrire des traitements antidiabétiques aux diabétiques en prévention CV secondaire ou à risque CV élevé, le propre de leur mission étant de diminuer le risque CV des populations.

Plus encore, dans les suites des résultats des études de sécurité CV ayant évalué des gliflozines, et dès lors qu'il était démontré que ces molécules peuvent diminuer le risque d'insuffisance cardiaque et améliorer le pronostic rénal de patients ayant un DT2, leur développement s'est poursuivi pour évaluer si elles peuvent aussi améliorer le pronostic de patients ayant une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale, que ces patients aient ou non un DT2. Et, surprise, en 2019 et 2020, plusieurs études ont démontré que c'était le cas. Ces molécules constituent ainsi un traitement bénéfique pour les patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite ou ayant une insuffisance rénale avec protéinurie même s'ils n'ont pas de DT2.

Mais l'utilisation de ces molécules par les cardiologues n'est pas sans poser problème pour plusieurs raisons dont certaines seront envisagées dans les lignes qui suivent.

Le problème des effets secondaires

Si les gliflozines exercent un effet globalement favorable dans la prise en charge du DT2 et au-delà du DT2, elles sont à l'origine de certains effets indésirables rappelés et soulignés dans l'ensemble des documents administratifs les concernant. Ainsi, elles exposent notamment à :

– un risque d'acidocétose qui nécessite une sensibilisation du patient en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. En cas d'apparition de ces symptômes, une acidocétose doit immédiatement être recherchée, quelle que soit la glycémie du patient. Le patient doit être en mesure de réaliser une cétonémie en autosurveillance en cas de survenue des signes d'alerte. Chez les patients chez lesquels une acidocétose diabétique est suspectée ou a été diagnostiquée, le traitement par gliflozine doit immédiatement être arrêté ;

– des infections génitales pouvant précéder la survenue d'une gangrène de Fournier ;

– une gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante. La survenue de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises, doit alerter. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par gliflozine doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant antibiotiques et débridement chirurgical) doit être instauré.

Billet du mois

Rappelons que l'effet des gliflozines, dans les essais thérapeutiques dans lesquels elles ont été évaluées, a été globalement favorable avec même dans la méta-analyse de ces essais une réduction de la mortalité CV et de la mortalité totale. Cependant, dans leur bilan de l'année 2020, les rédacteurs de la revue *Prescrire* rangent les gliflozines parmi les médicaments à écarter en 2021 avec ce titre, *“Retour des gliflozines parmi les médicaments à écarter dans les diabètes”*, et ce commentaire *“Les hypoglycémisants du groupe des gliflozines dans le diabète de type 2 ont été autorisés dans l'Union européenne depuis le milieu des années 2010. Au fil du temps, leur balance bénéfices/risques défavorable s'est confirmée”*.

L'analyse des essais thérapeutiques a été relativement simple pour les rédacteurs de la revue *Prescrire*. Plutôt que de considérer le résultat des études sur le critère primaire, ils ont jugé, que, en prenant l'exemple de la dapagliflozine, *“un essai randomisé, en double aveugle, dapagliflozine versus placebo, a inclus plus de 17 000 patients ayant un diabète de type 2, dont la moitié ont été suivis pendant au moins 4 ans. Dans cet essai, la dapagliflozine n'a pas diminué la fréquence des complications cardiovasculaires du diabète ni la mortalité. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus nombreux avec la dapagliflozine qu'avec le placebo”*. Ce qui compte, ce n'est donc pas le bénéfice global du traitement, qui a été réel et significatif sur un des deux critères primaires (les décès CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque) mais le fait que le traitement a été arrêté plus souvent que le placebo au cours de l'essai.

Même si cette conclusion peut paraître paradoxale, elle peut conforter l'opinion de certains médecins qui craignent certains risques induits par ces traitements ou influencer dans cette direction celle d'autres médecins. Rappelons qu'un avis de la CT du 18 novembre 2020 précisait que l'empagliflozine, la dapagliflozine

et la canagliflozine ont un intérêt particulier chez le patient diabétique de type 2 à risque CV, en prévention primaire ou en prévention secondaire, compte tenu des résultats des études EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58 et CANVAS, ayant démontré la supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, sur la réduction du critère composite “décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque” pour la dapagliflozine.

Le problème du seuil de fonction rénale

Selon les recommandations d'utilisation des gliflozines, compte tenu de leur mode d'action, si l'objectif qui leur est assigné est de réduire la glycémie, il est demandé de ne pas débiter un traitement par une gliflozine chez les patients ayant un DFG inférieur à 60 mL/min et de l'arrêter en présence d'un DFG constamment inférieur à 45 mL/min. Il est aussi précisé qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale.

Cependant, en prenant le cas de la dapagliflozine, dans son évaluation dans l'étude DAPA-HF concernant des patients ayant une insuffisance cardiaque à FEVG réduite, les patients pouvaient être inclus dès lors que leur DFG était supérieur à 30 mL/min et, à l'inclusion, 40,5 % des patients avaient un DFG inférieur à 60 mL/min. De plus, dans son évaluation dans l'étude DAPA-CKD concernant des patients à risque rénal, les patients devaient être inclus si leur DFG était compris entre 25 et 75 mL/min. Dans cette étude, en moyenne à l'inclusion, le DFG était à 43 mL/min, et 14 % des patients avaient un DFG inférieur à 30 mL/min et 43 % un DFG compris entre 30 et 45 mL/min.

Dans l'étude DAPA-HF, le résultat sur le critère primaire a été homogène et

significatif que le DFG fut inférieur ou supérieur à 60 mL/min à l'inclusion et, dans l'étude DAPA-CKD, le résultat sur le critère primaire a été homogène et significatif que le DFG fut supérieur ou inférieur à 45 mL/min à l'inclusion.

Le paradoxe est simple : si l'objectif du traitement est de diminuer la glycémie, il faut arrêter le traitement dès lors que le DFG est inférieur à 45 mL/min (ce que certains médecins font afin de respecter les modalités d'utilisation de ces molécules), mais s'il faut améliorer le pronostic du patient diabétique, il faut surtout prescrire ces molécules lorsque le DFG est inférieur à 45 mL/min...

Le problème des relations inter-spécialités

Il est évident que l'immixtion de cardiologues, voire probablement très prochainement de néphrologues, dans le schéma thérapeutique du diabète ne peut qu'être mal perçue par de nombreux diabétologues, comme il est tout aussi évident que la plupart des cardiologues et des néphrologues n'ont pas tous une connaissance adaptée des divers traitements du diabète. Nous sommes dans une logique qu'il faut comprendre en envisageant ce que serait notre réaction de cardiologue si un diabétologue ou un gastro-entérologue modifiait le traitement spécifique d'un patient ayant une insuffisance cardiaque. On comprend donc que le diabétologue puisse être relativement rétif à ce qu'un cardiologue puisse modifier le traitement d'un patient ayant un DT2 et on comprend tout aussi bien qu'un cardiologue puisse être rétif à s'immiscer dans le traitement du diabète.

Cependant, ne faut-il pas faire évoluer les pratiques pour quitter une pharmacophysiology supposée complexe pour aller vers un traitement pragmatique prenant en compte les bénéfices cliniques des traitements, au-delà de leur mode d'action ? À ce sujet, je vais citer trois cas de figure.

>>> Le premier est caricatural et... historique, un cas que les moins de 20 ans ne peuvent pas connaître. J'ai toujours été passionné par la cardiologie et, au tout début de mon internat, j'avais quelques notions de physiopathologie et réfléchissais à cette aune au bien-fondé des traitements que je prescrivais. Un soir de garde, dînant à l'internat, je surprends une conversation entre deux internes qui ne se destinaient pas à la cardiologie. Le premier disait *"Je ne suis pas rassuré quand je prends en charge un patient qui a un problème cardiologique, je trouve cela compliqué et risqué"*, et l'autre de lui répondre (c'était une autre époque...) *"Pourquoi avoir des craintes ? De toute façon, ça se termine toujours pas de la Cordarone et une perfusion de Risordan..."*. En une expression simple, cet interne avait résumé le problème de l'urgence cardiologique comme elle était alors perçue : risque rythmique et donc Cordarone, risque ischémique ou hémodynamique et donc nitrés. Ma réflexion avait alors été, dans le contexte de l'époque, *"Quelque part, c'est relativement vrai, pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple et pourquoi ne pas utiliser d'emblée ce qui marche..."*.

>>> Le deuxième est celui des statines. Au début des années 1990, le traitement des dyslipidémies reposait sur des données physiopathologiques prenant en compte les diverses lipoprotéines et leurs taux respectifs avec un élément qui paraît bien oublié actuellement : la classification de Fredrickson. Le traitement devait être adapté à des considérations complexes en faisant une affaire de spécialistes pointus, les lipidologues, que l'on pouvait ironiquement et alors qualifier de "particulologues". Puis sont arrivées les études avec les statines et le traitement devenait simple : l'objectif est de réduire le risque CV, la stratégie est d'agir sur les lipides, la tactique est d'utiliser une statine quelle que soit la valeur des paramètres lipidiques. Fini les particules, fini les considérations physiopathologiques complexes, place à

la simplicité, place à l'efficacité. En traitant un risque avec un moyen simple et un avec schéma thérapeutique tout aussi simple, on quittait une physiopathologie lipidique complexe pour une attitude pratique échappant aux réflexions absconses.

>>> Le troisième cas de figure est plus actuel. Il a été démontré que les gliflozines améliorent de façon majeure le pronostic de l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite et de l'insuffisance rénale avec protéinurie, que les patients aient ou non un DT2. De ce fait, des non-diabétologues vont prescrire et même devoir prescrire ces traitements à des patients non diabétiques mais plus encore à des diabétiques et donc, ils vont devoir interférer dans le traitement du diabète sans pouvoir, pour chaque patient le justifiant, demander préalablement l'avis d'un diabétologue. Les non-diabétologues vont donc devoir gérer une partie du traitement du diabète et envisager quel traitement antidiabétique moduler en parallèle lorsqu'ils proposeront une gliflozine (voire un ar-GLP1) pour améliorer le pronostic CV d'un patient diabétique insuffisant cardiaque, insuffisant rénal ou à haut risque CV. Les traitements bénéfiques vont donc s'imposer naturellement, progressivement et bousculer les schémas thérapeutiques jusqu'ici établis dans l'objectif de réellement améliorer le pronostic des patients.

■ Comment faire ?

La pratique des traitements du diabète va donc obligatoirement évoluer et les cardiologues vont devoir se positionner et adapter leur pratique en fonction de divers critères. À ce sujet, des propositions américaines de 2018 précisaient que trois attitudes étaient possibles :

– la première consiste pour le cardiologue à être en quelque sorte un acteur passif mais pro-actif. En d'autres termes, il n'intervient pas dans la gestion du traitement du diabète mais indique dans ses courriers et avis que tel patient justifie

d'un traitement par une gliflozine ou par un ar-GLP1. Charge au médecin traitant ou au diabétologue d'en tenir compte ;
– la deuxième consiste à être intégré dans un réseau multidisciplinaire comprenant notamment un médecin de soins primaires et un diabétologue afin de participer à la décision ;
– la troisième consiste à prescrire le traitement et donc à gérer aussi le diabète.

On pourrait ajouter une quatrième attitude qui consisterait à être passif et ne pas interférer dans le traitement du diabète. Mais cette situation est une impasse face à un patient à la fois insuffisant cardiaque et diabétique de type 2 ou insuffisant rénal et diabétique de type 2.

Nul doute que progressivement, les cardiologues, qu'ils le veuillent ou non, qu'ils craignent les divers problèmes que cela pourrait poser ou non, et quelle que soit la façon dont ils organisent cela, soient amenés dans leur immense majorité et par la force des choses à prescrire des traitements antidiabétiques à des patients diabétiques, et ce, parce que ces traitements sont cliniquement bénéfiques, y compris chez les non-diabétiques, et parce que notamment, comme il y a presque 30 ans déjà pour les statines, ces traitements sont encore trop peu prescrits, ce qui constitue une perte de chance pour les diabétiques.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.