

■ Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

Comment prescrire une gliflozine qu'il y ait ou non un diabète ?

→ F. DIÉVART

ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Parce qu'il a été démontré que les inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose (iSGLT-2), communément appelés gliflozines, diminuent significativement le risque de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque et d'une insuffisance rénale, cette classe thérapeutique est devenue un des traitements majeurs du diabète de type 2 (DT2) mais aussi, qu'il y ait ou non diabète, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale. De nombreux médecins, notamment des cardiologues peu habitués à prescrire des traitements modifiant la glycémie, vont donc avoir à prescrire des gliflozines afin d'améliorer le pronostic de patients ayant un DT2, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale. Quels sont les grands principes de prescription de cette classe thérapeutique ?

■ Autorisation de mise sur le marché

À l'automne 2021, en France, seules deux gliflozines sont disponibles et uniquement pour le traitement du DT2. Elles s'administrent par voie orale en une seule prise quotidienne. Il s'agit de la dapagliflozine à la dose de 10 mg et de l'empagliflozine aux doses de 10 et 25 mg. C'est-à-dire qu'il est possible de prescrire une gliflozine chez un patient ayant une insuffisance cardiaque ou une

insuffisance rénale, mais uniquement s'il a un DT2. La première prescription d'une gliflozine ne peut être faite que par un spécialiste parmi les endocrino-diabétologues, les internistes, les néphrologues (concernant la dapagliflozine) et les cardiologues. Le renouvellement de prescription peut être ensuite fait par tout autre médecin, notamment les médecins généralistes.

Les autorisations de mise sur le marché (AMM) françaises restreignent non seulement l'utilisation des gliflozines au DT2, mais de plus en association à d'autres antihyperglycémiants, notamment à la metformine. Toutefois, les gliflozines peuvent tout à la fois être prescrites isolément ou concomitamment à tous les autres antihyperglycémiants, y compris l'insuline. La monothérapie est d'ailleurs une option proposée pour la prise en charge du DT2 chez les patients à haut risque cardiovasculaire (CV) dans les recommandations émises conjointement par la Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société européenne pour l'étude du diabète (EASD) en 2019. Dans ce cas, divers autres traitements du diabète peuvent ensuite être associés en fonction de la valeur de l'HbA1c après qu'une gliflozine ait été débutée.

Il est à noter que les études DAPA-HF, DAPA-CKD, EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved ont démontré que ces molécules peuvent et doivent être prescrites à certains patients n'ayant pas de DT2. Des demandes d'extension d'AMM en l'absence de DT2 mais en présence d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou d'une insuffisance rénale sont en cours.

Dans l'insuffisance rénale hors DT2 et hors AMM encore acquise en France, la dapagliflozine à 10 mg a, depuis le 25 juin 2021, une possibilité de prise en charge exceptionnelle dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc). Conformément au libellé de cette ATUc, la dapagliflozine peut ainsi être utilisée et prise en charge dans le traitement de la maladie rénale chronique chez l'adulte, en association à un traitement comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARA 2), sauf si contre-indication, et en cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73 m² et de rapport albumine/créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites.

■ Mécanisme d'action

Les gliflozines disponibles inhibent le cotransporteur 2 sodium-glucose situé dans le tubule proximal rénal, qui permet la réabsorption urinaire de 90 % du glucose filtré par le rein mais aussi de sodium (**fig. 1**). Chez le sujet non diabétique, une glycosurie apparaît lorsque la glycémie dépasse 1,70 g/L, alors qu'elle n'apparaît qu'au-delà de 2,40 g/L de glycémie chez le diabétique. Une dysfonction du mécanisme de réabsorption du glucose caractérise aussi le diabète et concourt à l'hyperglycémie. Si une gliflozine est administrée, le mécanisme de réabsorption du glucose étant pour partie inhibé, une glycosurie apparaît dès que la glycémie atteint 0,8 g/L, mais

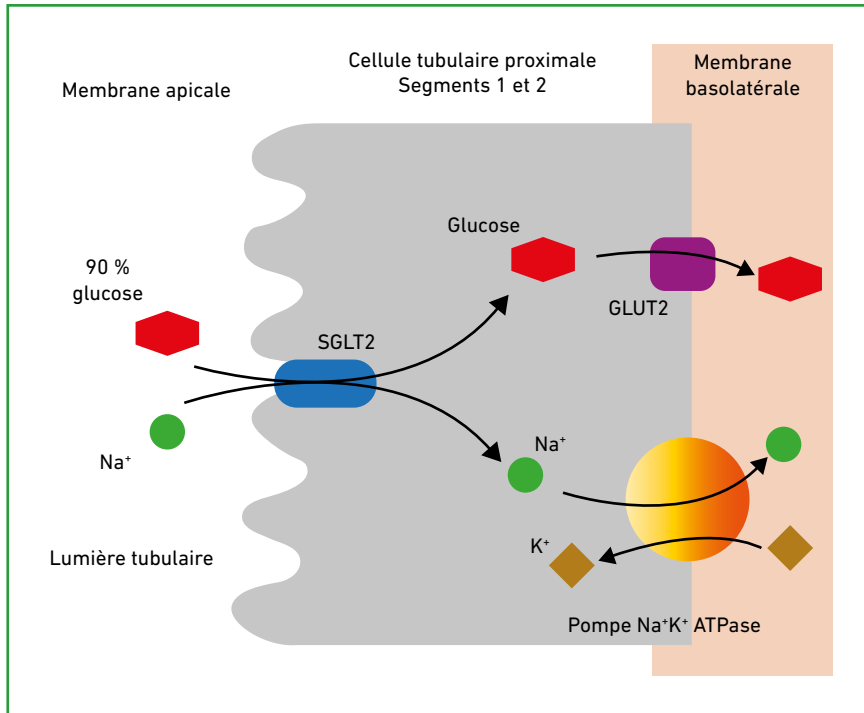


Fig. 1 : Le cotransporteur 2 sodium-glucose situé dans la cellule tubulaire proximale du rein contribue à la réabsorption rénale du sodium et du glucose. GLUT : *facilitated glucose transporters* ; SGLT : *sodium-dependant glucose transporter*.

pas en dessous (**fig. 2**). Ces éléments ont quelques implications pour la pratique.

N'induisant pas de glycosurie si la glycémie est inférieure à 0,8 g/L, les gliflozines n'induisent pas d'hypoglycémie. En cas d'insuffisance rénale, la quantité de glucose filtrée par le rein et donc réabsorbée diminue et, de ce fait, l'efficacité des gliflozines à diminuer l'hyperglycémie

diminue aussi. Les gliflozines contribuent à enrichir les urines en glucose et, chez certains patients, à faire en sorte qu'il y ait du glucose sur le périnée, augmentant par là même le risque d'infections urinaires et ou génitales. Induisant une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose, molécule calorique, les gliflozines vont contribuer à une diminution du poids. Enfin, le cotransporteur 2

sodium-glucose, comme son nom l'indique, participe aussi à la réabsorption du sodium, et donc les gliflozines augmentent la natriurèse et diminuent la volémie et la pression artérielle.

■ Quelle dose pour quel effet ?

Quelle que soit la situation clinique (DT2, insuffisance cardiaque ou rénale), la dapagliflozine n'est disponible qu'à 10 mg par jour. Pour l'empagliflozine, les doses à utiliser peuvent être différentes si l'objectif est uniquement de diminuer la glycémie – auquel cas, les doses de 10 mg par jour ou 25 mg par jour peuvent être utilisées – ou s'il est de diminuer certains événements cliniques, cardiaques ou rénaux. Dans ce dernier cas, seule la dose de 10 mg doit être utilisée car c'est celle validée dans les essais thérapeutiques contrôlés spécifiques. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME évaluant les deux doses contre placebo, alors que l'HbA1c a davantage diminué sous 25 mg que sous 10 mg, l'effet clinique n'a pas été différent et il n'y aurait donc pas d'utilité clinique à utiliser la dose de 25 mg. Toutefois, si l'objectif principal du traitement est de faire varier un critère intermédiaire – la glycémie –, la dose de 25 mg d'empagliflozine peut être envisagée si nécessaire dans la prise en charge du DT2.

Il est difficile de rendre compte de l'efficacité glycémique absolue de ces trai-

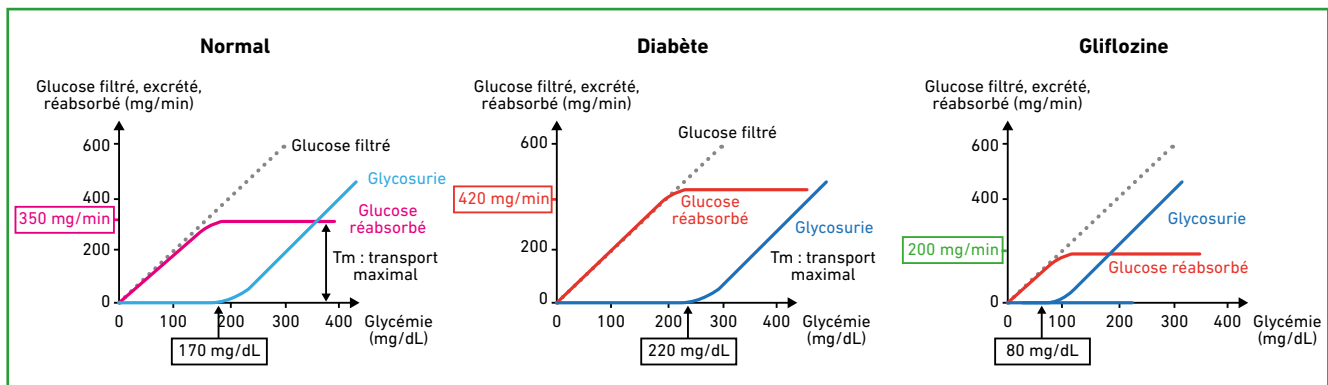


Fig. 2 : Taux de glucose filtré et réabsorbé au niveau rénal et seuils d'apparition d'une glycosurie chez le sujet sans diabète, sans insuffisance rénale et sans traitement par une gliflozine (normal), chez le diabétique de type 2 et chez le sujet traité par gliflozine.

Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

tements car elle dépend de la valeur initiale de l'HbA1c. Ainsi, en monothérapie, dans une étude contre placebo, l'empagliflozine à 10 mg diminue l'HbA1c de 0,66 point et à 25 mg de 0,78 point à 24 semaines mais, dans le sous-groupe de patients ayant une HbA1c supérieure à 8,5 %, les deux doses la diminuent de façon similaire et de façon plus ample : -1,44 point. Pour sa part, en monothérapie, dans une étude contre placebo, la dapagliflozine à 10 mg par jour diminue l'HbA1c de 0,89 point à 24 semaines.

Pas de risque spécifique d'hypoglycémie mais une majoration du risque induit par divers hypoglycémiantes

Les gliflozines n'induisent pas en elles-mêmes d'hypoglycémie, que le patient soit ou non diabétique. Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du DT2, l'effet hypoglycémiant des gliflozines est directement fonction du taux de glucose sanguin et est indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Plus la glycémie est élevée, plus l'élimination urinaire de glucose sera élevée mais, si la glycémie n'est pas élevée, le mécanisme d'action des gliflozines n'induit pas d'hypoglycémie.

Chez le diabétique, dans l'étude DECLARE-TIMI 58 ayant évalué la dapagliflozine contre placebo chez 17 160 patients ayant un DT2 et déjà traités par d'autres antihyperglycémiantes, l'incidence des hypoglycémies majeures a été moindre sous dapagliflozine (0,8 %) que sous placebo (1,1 %). Il est à noter que, dans le groupe placebo de cette étude, d'autres antihyperglycémiantes qu'une gliflozine pouvaient être ajoutés.

Cependant, les gliflozines peuvent majorer le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec d'autres antidiabétiques insulinosécréteurs, c'est-à-dire avec des traitements comportant un risque d'hypoglycémie : les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides. Elles peuvent

aussi majorer le risque d'hypoglycémie lorsqu'elles sont associées à l'insuline.

Si une hypoglycémie survient, c'est la dose des traitements hypoglycémiantes associés (sulfamides, glinides ou insuline) qu'il faut diminuer, voire ces traitements qu'il faudra arrêter puisqu'aucun n'a démontré de façon fiable qu'il apporte un bénéfice clinique, y compris microvasculaire, dans la prise en charge du DT2 (cf. études UGDP, UKPDS et ADVANCE pour les sulfamides, NAVIGATOR pour les glinides et ORIGIN pour l'insuline).

Pour diminuer le risque d'hypoglycémie lors de l'introduction d'une gliflozine chez un patient déjà traité par un hypoglycémiant, une règle simple a été proposée : diminuer la prescription conjointe de sulfamide hypoglycémiant ou de glinide de 50 % et, en cas de prescription conjointe et préalable d'insuline, diminuer la dose de cette dernière de 20 %. Les doses de ces traitements seront secondairement réadaptées en fonction de l'évolution de la glycémie ou de l'HbA1c et de la survenue éventuelle d'hypoglycémies.

Rappelons que les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides agissent tous deux sur un même effecteur, les canaux potassiques des cellules β -pancréatiques, afin de favoriser l'excrétion cellulaire d'insuline et que, de ce fait, ils ne doivent pas être associés. S'ils sont prescrits conjointement, une de ces deux classes sera arrêtée et l'autre diminuée de 50 % lors de la prescription d'une gliflozine. De même, ces traitements étant insulinosécréteurs, dans l'absolu, ils ne devraient pas être associés à l'insuline puisque la prescription de cette dernière ne devrait être faite qu'en cas d'insulinopénie. En théorie, il n'y aurait donc pas à diminuer les insulinosécréteurs de 50 % et l'insuline de 20 %. S'il y a coprescription d'un insulinosécréteur et d'insuline, la dose de l'insulinosécréteur sera diminuée de 50 % et celle de l'insuline adaptée à l'autosurveillance glycémique.

La prescription d'une gliflozine ne justifie aucunement l'autosurveillance glycémique. Rappelons que celle-ci n'a d'utilité admise que lorsqu'un patient reçoit un traitement hypoglycémiant (sulfamides ou glinides) ou de l'insuline.

Le risque d'infection génitale ou urinaire

En augmentant l'excrétion urinaire de glucose, les gliflozines exposent à un risque majoré d'infection génitale et pelvienne, voire urinaire, ces dernières étant en général plus fréquentes chez les diabétiques que chez les non-diabétiques. Dans les diverses études disponibles, le risque d'infection urinaire n'est que légèrement voire non majoré, alors que celui d'infection génitale l'est nettement. Ainsi, dans l'étude DECLARE-TIMI 58, l'incidence des infections urinaires a été de 1,7 % sous dapagliflozine et de 1,8 % sous placebo, et celle des infections génitales de 0,9 % sous dapagliflozine et de 0,1 % sous placebo.

Une synthèse d'études comparatives au placebo a montré que l'incidence des infections urinaires était de 4,3 % sous dapagliflozine 10 mg vs 3,7 % sous placebo, alors que l'incidence des infections génitales était de 4,8 % sous dapagliflozine 10 mg vs 0,9 % sous placebo. De même, l'incidence des infections urinaires était de 8,9 % sous empagliflozine à 10 mg et 8,8 % sous empagliflozine à 25 mg vs 8,1 % sous placebo, alors que l'incidence des infections génitales était de 4,4 % sous empagliflozine à 10 mg et 4,7 % sous empagliflozine à 25 mg vs 1,0 % sous placebo. Tous les patients doivent être informés de la possibilité d'une augmentation de ces risques et être incités à avoir une bonne hygiène intime, notamment les plus obèses.

À noter que de rares cas de gangrène de Fournier ou fasciite nécrosante péri-néale ont été rapportés comme étant induits par un traitement par gliflozine.

Il s'agit d'une infection rare mais grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle est parfois précédée par une infection urinaire, génitale ou par un abcès périnéal. Les symptômes devant alerter et nécessitant une consultation médicale en urgence sont : douleur intense, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de fièvre ou d'un malaise. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, la gliflozine doit être immédiatement arrêtée et un traitement doit être rapidement débuté incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical. La gangrène de Fournier est réputée survenir quasi exclusivement chez les hommes mais, sous gliflozine, des cas ont été rapportés chez des femmes.

Le risque d'acidocétose euglycémique

Les gliflozines exposent à une augmentation du risque d'acidocétose dans une forme particulière dite euglycémique, c'est-à-dire à un tableau clinique et biologique d'acidocétose mais sans hyperglycémie, puisqu'elles contribuent à éliminer l'excès de glucose sanguin. L'acidocétose est rare et traduit une carence profonde en insuline et, en l'absence de traitement par gliflozine, elle est associée à une hyperglycémie. Son triptyque diagnostique biologique est le suivant : hyperglycémie supérieure à 2,5 g/L, cétonémie ou cétonurie positive et pH sanguin veineux inférieur à 7,3.

Le patient et son entourage doivent être informés de ce risque et de la nécessité de consulter en urgence si les symptômes suivants surviennent : troubles de la conscience, polypnée avec odeur acétonique (pomme verte) de l'haleine, nausées, vomissements, douleurs abdominales, crampes musculaires, anorexie, soif excessive, fatigue inhabituelle ou somnolence. Cliniquement, il y a des signes de déshydratation intra- et extracellulaire et une hypothermie.

Molécule comparée à une gliflozine	Différence de la PAS (en mmHg)
Placebo	-4,19
Metformine	-3,11
Sulfamide hypoglycémiant en complément de la metformine	-5,12
Sitagliptine en complément de la metformine	-3,98

Tableau 1 : Effets des gliflozines sur la pression artérielle systolique (PAS), méta-analyse. 55 études gliflozines vs placebo : 15 000 patients ; 15 études gliflozines vs traitement actif : 7 000 patients.

Les facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose sont les suivants :

- une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles ;
- une absorption alimentaire réduite ou une déshydratation sévère ;
- une réduction inappropriée des doses d'insuline ;
- des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool.

Du fait du risque d'acidocétose, les gliflozines doivent être interrompues chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des maladies aiguës et la surveillance des corps cétoniques est alors recommandée.

Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, l'incidence des acidocétoses a été de 0,1 % chez les 8 569 patients sous placebo et de 0,3 % chez les 8 574 patients sous dapagliflozine. Quelques cas d'acidocétose sous gliflozine ont aussi été rapportés chez des patients n'ayant pas de DT2.

Effets consécutifs à la glycosurie

En inhibant les cotransporteurs 2 sodium-glucose, les gliflozines inhibent la réabsorption tubulaire du glucose, c'est-à-dire qu'elles favorisent une excrétion accrue de glucose dans les urines, évaluée à 70 g par jour et permettant de diminuer l'hyperglycémie. L'effet glucorétique est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal par jour correspondant à 4 kcal par gramme de glucose uriné. Dans une étude contre placebo, le poids a ainsi

diminué en moyenne de 2 à 3 kg chez les patients traités par empagliflozine.

Par leur mode d'action, les gliflozines induisent également une natriurie modifiant la charge hydrosodée de l'organisme. L'augmentation de la natriurèse survient essentiellement lors des premiers jours de traitement mais revient dans les valeurs normales après quelques jours. Toutefois, elle s'accompagne d'une augmentation du volume urinaire, d'une hémococoncentration traduite par une augmentation de l'hématocrite et d'une diminution de la pression artérielle. Dans les études contre placebo, la diminution de pression artérielle est comprise entre 3 et 5 mmHg pour la pression artérielle systolique et entre 1 et 2 mmHg pour la pression artérielle diastolique. Cet effet est sensiblement le même dans les essais contre comparateur actif (**tableau 1**).

De ce fait, si nécessaire, la dose des traitements antihypertenseurs associés devra être ajustée voire, dans le cas de l'insuffisance cardiaque, la dose de diurétiques sera préalablement réduite.

Effets sur la fonction rénale

1. Possibilités de prescription selon la fonction rénale

Lorsqu'une gliflozine est prescrite dans un objectif exclusif de diminution de la glycémie, selon son AMM et parce que son effet antihyperglycémiant est dépendant de la fonction rénale, elle ne devrait pas être proposée si le DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Cependant, si elle a

Le dossier – Les gliflozines : traitement de l'insuffisance cardiaque

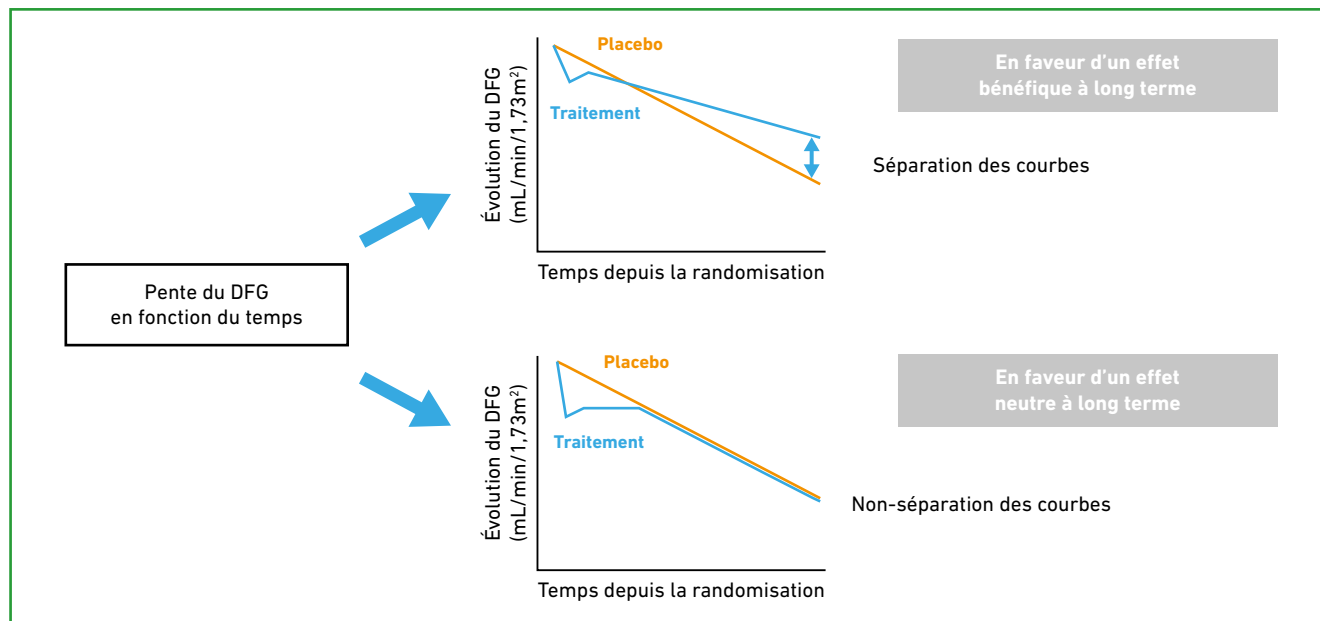


Fig. 3 : Évolution du débit de filtration glomérulaire chez les patients ayant une insuffisance cardiaque et traités par une gliflozine.

été prescrite en cas de DFG supérieur à 60 mais qu'il a diminué au fil du temps, elle devrait être arrêtée si le DFG est chroniquement inférieur à 45 mL/min/1,73 m². Pour l'empagliflozine, en cas de DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², la dose à utiliser est de 10 mg/j. Dans ce contexte, il est donc recommandé de surveiller le DFG régulièrement.

Dans l'insuffisance cardiaque à FEVG réduite, les gliflozines ont été prescrites avec bénéfice chez des patients dont le DFG était au moins supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et, dans l'insuffisance rénale, la dapagliflozine a été prescrite avec bénéfice chez des patients dont le DFG était au moins supérieur à 25 mL/min/1,73 m². Dans l'étude EMPEROR-Preserved, c'est-à-dire dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, les patients pouvaient être inclus si leur DFG était supérieur à 20 mL/min/1,73 m².

Ainsi, si l'effet recherché est uniquement une baisse de la glycémie, les gliflozines ne doivent pas être prescrites lorsque le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² voire 60 mL/min/1,73 m². Si l'effet recherché est un bénéfice cli-

nique, tant sur le plan de la réduction du risque d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque que sur le plan d'une amélioration de la fonction rénale, les gliflozines peuvent être prescrites chez des patients dont le DFG est supérieur à 25 mL/min/1,73 m² voire 20 mL/min/1,73 m². Tout indique actuellement que le bénéfice clinique de ces molécules est indépendant de leur effet sur la glycémie.

2. Effet sur la fonction rénale

Selon la molécule, le type de patient la recevant et l'essai thérapeutique contrôlé pris en compte et par rapport à ce qui est observé sous placebo, les principaux éléments à prendre en compte concernant l'effet d'une gliflozine sur le DFG sont les suivants :

- il y a une altération modique du DFG en début de traitement ;
- puis, deux cas de figure se présentent en matière d'évolution de la pente du DFG à 1 an (fig. 3). Soit le DFG revient à la valeur qu'il a sous placebo et évolue de la même façon et il n'y a donc ni bénéfice, ni altération. Soit l'évolution du DFG se fait avec une pente nettement moins défavo-

rable que ce qui est observé sous placebo et il y a donc une amélioration du DFG ; – l'effet du traitement sur le DFG est indépendant de l'existence ou non d'un diabète.

Ainsi, après une altération modérée initiale de la fonction rénale qui ne doit pas conduire à arrêter le traitement, l'effet des gliflozines sur la fonction rénale à moyen-long terme est soit neutre, soit bénéfique. La différence entre ces deux types d'évolution constatés dans les essais thérapeutiques contrôlés n'est pas encore comprise mais il faut retenir qu'il n'y a pas d'effet défavorable à long terme du traitement sur la fonction rénale.

En synthèse

La prescription d'une gliflozine est simple : une dose unique (10 mg par jour) en monoprise par voie orale, en association possible avec tous les traitements du diabète de type 2 ou de l'insuffisance cardiaque. Dans l'insuffisance cardiaque comme dans l'insuffisance rénale, comme la dose est unique, il

Bénéfice : DT2 et insuffisance cardiaque, insuffisance rénale au-delà du diabète
Simple : 10 mg/j, monoprise, en sus de tous les traitements, diabétiques ou pas
Diminuer les insulinosécréteurs de 50 % ; diminuer l'insuline de 20 %
Précaution si diurétiques ou PA basse
Pas si DFG inférieur à 25
Prévenir infection génitale (hygiène intime), acidocétose euglycémique (arrêter transitoirement en situation de carence insulinaire)

Tableau II : Savoir prescrire une gliflozine.

n'y a pas de titration, c'est-à-dire pas de schéma posologique conduisant à augmenter progressivement les doses. Dans le diabète de type 2, il est utile, s'ils sont en cours, de diminuer la dose des hypoglycémifiants, sulfamides ou glinides, en

général de 50 %, ou d'insuline, en général de 20 %, lorsque le traitement par gliflozine est débuté.

Le patient doit être informé des signes évoquant une infection génitale et ou

une acidocétose, et ces risques doivent être prévenus. Pour le premier par une bonne hygiène intime, pour le second par l'utilisation d'insuline en cas de signes d'insulinopénie ainsi que par un arrêt transitoire du traitement dans certaines circonstances (absorption alimentaire réduite, déshydratation sévère, affection médicale aiguë, intervention chirurgicale lourde ou consommation excessive d'alcool). Dans ces cas, le dosage des corps cétoniques est recommandé.

Une diminution transitoire du débit de filtration glomérulaire est usuelle en début de traitement et ne doit pas conduire à son arrêt (**tableau II**).