

Avril 2020 : la dapagliflozine (FORXIGA®, XIGDUO®) est disponible en France pour le traitement du diabète de type 2 de l'adulte

Pr *Patrice Darmon*, au nom de la Société Francophone du Diabète (SFD)

Les i-SGLT2 dans la stratégie thérapeutique du diabète 2

Au cours des dernières années, les stratégies de prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 (DT2) se sont enrichies de l'apport de nouvelles classes thérapeutiques, et notamment celle des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (i-SGLT2), aussi appelés gliflozines. Au-delà de leurs effets favorables sur la glycémie, le poids ou la pression artérielle, les grands essais d'événements cardiovasculaires et rénaux menés avec ces agents chez des patients DT2 à haut risque ont montré des résultats impressionnants en termes d'amélioration du pronostic cardiovasculaire, de baisse du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de ralentissement de la progression de l'atteinte rénale. Au regard de ses bénéfices démontrés sur ces comorbidités fréquentes, invalidantes et coûteuses, cette classe médicamenteuse est désormais positionnée comme une option préférentielle dans la stratégie de prise en charge du DT2 dans l'ensemble des recommandations internationales, incluant la prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) publiée fin 2019 [1].

Pourtant, les i-SGLT2 sont longtemps restés indisponibles en France pour des raisons diverses concernant, en particulier, des doutes quant à leur profil de tolérance et un rapport bénéfices-risques-coût jugé défavorable, alors même que la SFD, dans une analyse détaillée des données disponibles publiée en mars 2019, avait considéré que le rapport bénéfices-risque de cette classe de médicaments était favorable [2]. Aujourd'hui, après plusieurs années d'attente, un représentant de la classe des i-SGLT2 - la dapagliflozine - est enfin commercialisé en France, avec une publication au Journal Officiel en date du 1^{er} avril 2020.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=69C8044B66E901E612DFC73C9FFA62A9.tplgfr22s_3?cidTexte=JORFTEXT000041774023&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT00041773787

Dans ce contexte, la SFD a souhaité rappeler aux cliniciens 1°) le périmètre de prescription et de remboursement de la dapagliflozine en France, 2°) le positionnement préférentiel des i-SGLT2 dans la stratégie de prise en charge du DT2 et 3°) des conseils pour réduire le risque de manifestations indésirables susceptibles de survenir sous i-SGLT2, conseils nourris en partie par l'expérience en « vie réelle » de nos collègues belges qui disposent de la classe depuis plusieurs années [3]. Le respect de ces bonnes pratiques est le garant d'une **utilisation optimale de ces traitements** en pratique courante.

Dapagliflozine - (FORXIGA®, XIGDUO®) : chez qui et comment prescrire ?

La dapagliflozine est indiquée chez les adultes âgés de 18 ans et plus, atteints de DT2 pour améliorer le contrôle glycémique, en monothérapie ou en association avec d'autres agents antidiabétiques. Deux spécialités sont disponibles sur le marché : Forxiga® (dapagliflozine 5 et 10 mg) et Xigduo® (dapagliflozine 5 mg + metformine 1000 mg). Bien qu'ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne comme traitement adjuvant dans le diabète de type 1 (DT1), l'utilisation de Forxiga® 5 mg n'est ni recommandée ni remboursée en France dans cette indication.

A ce jour, en France, le périmètre de remboursement du Forxiga® 10 mg est le suivant : adultes âgés de plus de 18 ans atteints de DT2 pour améliorer le contrôle glycémique 1°) en bithérapie en association à la metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémisants et 2°) en trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant ; le remboursement du Forxiga® 10 mg pour les indications « bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant (en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine) » et « trithérapie en association à la metformine et à l'insuline » est en attente d'inscription sur la base d'un arrêté rectificatif à venir très prochainement. A ce jour, en France, le périmètre de remboursement du Xigduo® 5 mg/1000 mg est le suivant : adultes âgés de plus de 18 ans atteints de DT2 pour améliorer le contrôle glycémique 1°) chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée, 2°) en association avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide hypoglycémiant, 3°) en association avec l'insuline chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à la dose maximale de metformine associée à l'insuline et 4°) chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés. En France, la prescription initiale annuelle des spécialités à base de dapagliflozine est pour le moment réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie ou en médecine interne, le renouvellement pouvant être réalisé par l'ensemble des praticiens. La dapagliflozine doit être prise par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas ; les comprimés doivent être avalés entiers. Comme tous les i-SGLT2, la dapagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m² et doit être arrêtée en présence d'un DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m² (sans modification de dose entre 45 et 60). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale de dapagliflozine recommandée est de 5 mg/j, pouvant être augmentée à 10 mg/j si le traitement est bien toléré. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire mais ces sujets peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques (cf infra). En raison d'une expérience thérapeutique limitée, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Selon la prise de position de la SFD sur le traitement médicamenteux du patient DT2 publiée en décembre 2019, les meilleures indications des i-SGLT2 concernent les sujets présentant une obésité, une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique [1].

i-SGLT2 : QUELQUES CONSEILS DE SECURITE EN PRATIQUE (1-3)

Hypoglycémies

Le risque hypoglycémique sous i-SGLT2 est négligeable, sauf en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline comme les sulfamides hypoglycémisants dont les doses doivent alors être réduites, en particulier si le taux d'HbA1c n'est que modérément élevé.

Infections génitales

Les infections mycotiques génitales, principalement balanites chez l'homme et vulvovaginites chez la femme, sont les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées avec les i-SGLT2, en particulier chez les femmes. Les patientes qui ont une propension à ce type de complications ne sont sans doute pas les candidates les plus appropriées pour bénéficier d'un i-SGLT2 et d'autres alternatives thérapeutiques devraient alors être privilégiées. Ces infections surviennent majoritairement lors des premiers mois de traitement. Si une infection génitale survient sous i-SGLT2, l'expérience clinique montre qu'elle est, en général, facilement gérable par un antimycotique appliqué localement. Ces infections n'imposent que rarement l'arrêt du traitement, et la poursuite de la médication ne s'accompagne généralement pas d'infections récurrentes. Lors de la première prescription, il est recommandé d'avertir le patient de la possibilité de ce type de complication, mais une prescription systématique d'un traitement antimycotique « au cas où » n'est pas recommandée. Des conseils d'hygiène génitale doivent être prodigués préventivement, notamment sécher les muqueuses après chaque miction.

Gangrènes de Fournier

De très rares cas de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) ont été signalés chez des patients DT2 traités par i-SGLT2. La relation causale est incertaine, et ce risque n'a pas été retrouvé dans les essais randomisés. Cet événement rare mais grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence. Une modification du RCP des gliflozines informe désormais de ce possible risque infectieux et incite les patients à consulter immédiatement un médecin s'ils développent des 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. Il convient de garder à l'esprit que 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 i-SGLT2 doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

Infections urinaires

Une discrète majoration du risque d'infections du tractus urinaire a été rapportée par certaines études menées avec les i-SGLT2, avec des cas exceptionnels de pyélonéphrite ou d'urosepsis, de relation causale incertaine. Pour autant, les données de la grande majorité des essais cliniques et des études observationnelles sont rassurantes. En pratique, les infections urinaires pouvant survenir chez des patients traités par i-SGLT2 ne posent pas de problème particulier. L'interruption temporaire du traitement par i-SGLT2 doit être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

Acidocétose diabétique

Chez les patients DT2, le risque d'acidocétose est très faible mais il est environ multiplié par deux avec les i-SGLT2 par rapport aux comparateurs, à la fois dans les essais d'intervention et les études

d'observation. Il est être plus important dans le DT1 et dans certains types de diabète caractérisés par une carence marquée en insuline pouvant initialement passer pour des DT2 (DT1 sans auto-anticorps, LADA, pancréatite chronique...). Les épisodes d'acidocétose sous i-SGLT2 se caractérisent généralement par l'absence d'hyperglycémie majeure (< 250 mg/dl), ce qui peut conduire à un retard diagnostique : une fois ce piège connu, cet effet indésirable est facilement gérable. En outre, il ne survient que dans des conditions très particulières avec cumul de facteurs précipitants. Une situation critique particulière est la période post-chirurgicale, notamment après une opération abdominale : y coïncident une gestion souvent inappropriée de l'insulinothérapie, une carence d'apport en glucides et une inondation par les hormones de stress et diverses cytokines, toutes conditions qui favorisent la lipolyse et la cétonénèse ; des vomissements survenant durant cette période peuvent être faussement attribués à l'intervention et/ou à l'anesthésie alors qu'ils peuvent traduire une acidocétose débutante. Dès lors, et comme désormais recommandé par la FDA depuis mars 2020, un traitement par i-SGLT2 doit être interrompu 3 ou 4 jours (3 jours pour la dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine, 4 jours pour l'ertugliflozine) avant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale et ne peut être repris que lorsque la période aiguë est franchie et que le patient s'alimente et s'hydrate à nouveau correctement. De ce point de vue, l'attitude est donc fort semblable à ce qui est conseillé depuis longtemps avec la metformine. En outre, il paraît prudent que les services des urgences soient dûment avertis de l'existence possible d'une acidocétose dite euglycémique chez des patients DT2 traités par i-SGLT2 : en effet, les médecins urgentistes ne doivent pas tomber dans le piège de négliger une symptomatologie évocatrice sous prétexte que la glycémie n'est pas fortement accrue. Une conduite similaire peut être proposée en cas de pathologie médicale aiguë grave ou lors d'une imprégnation éthylique avec arrêt momentané de l'insulinothérapie.

Le risque d'acidocétose n'est pas nécessairement augmenté chez les patients DT2 traités par insuline, même si le passage à l'insuline reflète généralement un épuisement relatif ou absolu de la fonction des cellules bêta. Il suffit que le patient, son entourage et/ou le médecin gèrent correctement l'insulinothérapie, notamment en ne réduisant pas les doses d'insuline de façon trop drastique (et a fortiori en n'arrêtant pas toute insuline) lors de l'instauration du traitement par i-SGLT2. Si le taux d'HbA1c est supérieur à 8%, il ne paraît pas nécessaire de réduire la dose d'insuline lors de l'instauration d'un traitement par gliflozine ; dans le cas contraire, une réduction de la dose d'insuline journalière de l'ordre de 10% est conseillée, a fortiori si le taux d'HbA1c est $< 7,5\%$, quitte à titrer à nouveau la posologie de l'insuline secondairement.

Avant d'initier un i-SGLT2, il faut donc tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient. L'hypothèse d'une acidocétose doit être envisagée en cas de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie. Le contrôle de la cétonémie est préféré à celui de la cétonurie. Pour les patients chez qui une acidocétose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par i-SGLT2 doit être immédiatement arrêté. La reprise d'un traitement par i-SGLT2 chez les patients ayant présenté une acidocétose sous i-SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.

Amputations distales des membres inférieurs

Cette manifestation indésirable a soulevé bien des craintes après l'augmentation constatée dans l'étude CANVAS avec la canagliflozine (non vérifiée dans CREDENCE, cependant). Dans CANVAS, l'incidence des amputations distales des membres inférieurs (principalement des orteils) était faible mais environ doublée dans le groupe canagliflozine. La discussion persiste quant à savoir s'il s'agit d'un effet de classe et si ce risque est bien réel, au vu des résultats rassurants dans les essais cliniques (sauf CANVAS) et des données discordantes rapportées dans les études d'observation. Ces doutes, accentués par les rapports de pharmaco-vigilance (qui doivent toutefois être interprétés avec précaution en raison de possibles biais de déclaration), ont motivé une mise en garde des agences réglementaires sur la classe. En pratique, les patients avec antécédents de plaie du pied et, a fortiori, d'amputations ne sont raisonnablement pas des candidats à un traitement par i-SGLT2. Chez les patients présentant une artériopathie sévère, la prudence est requise, même si une augmentation des amputations n'a pas été observée avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME chez un sous-groupe de patients avec artériopathie périphérique. Les données de DECLARE-TIMI 58 sont aussi rassurantes quant au risque d'amputations avec la dapagliflozine. Il paraît raisonnable d'évaluer le rapport bénéfices/risques chez les patients avec artériopathie périphérique, par ailleurs à haut risque cardiovasculaire. Même si le risque d'amputation est augmenté sous i-SGLT2, il devrait être facilement gérable par une bonne éducation du patient concernant la surveillance des pieds et la prise en charge rapide et appropriée de toute lésion plantaire, comme recommandé dans la pratique diabétologique de tous les jours. Le problème principal est que la problématique des amputations est prégnante en diabétologie. Dès lors, si une amputation devait survenir chez un patient DT2 traité par i-SGLT2, le médecin pourrait être en difficulté pour expliquer au patient et à sa famille que le i-SGLT2 n'est pas à incriminer dans cette complication, compte tenu des mises en garde émises par les agences officielles. Dès lors, chez les patients avec un profil de risque, il convient de considérer la balance bénéfices/risques et d'évaluer la « perte de chance » de prescrire ou ne pas prescrire un i-SGLT2 chez ce type de patient. En effet, un patient avec artériopathie périphérique avancée a généralement une coronaropathie, connue ou pas, et est à risque accru d'accident vasculaire cérébral. Rappelons, que ces complications majeures, potentiellement mortelles ou grevées d'invalidité définitive, sont réduites par un traitement par i-SGLT2. Dans ces conditions, il paraît utile de discuter du meilleur choix avec le patient et de faire mention de cette discussion dans le dossier médical avec la décision finale prise de commun accord, pour éviter toute polémique ultérieure, voire un éventuel problème médico-légal.

Déplétion volumique, hypotension

L'effet de diurèse osmotique et l'augmentation, au moins transitoire, de la natriurèse ont fait craindre la survenue de déplétion volumique et d'hypotension, notamment orthostatique, sous i-SGLT2. Ce risque est rarement rencontré dans la pratique, sauf peut-être chez les patients sous traitement antihypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés fragilisés chez qui la balance bénéfices/risques doit être étudiée soigneusement, ou dans des conditions particulières favorisant une hypovolémie. La crainte concernait, notamment, les patients traités par un diurétique, surtout un diurétique de l'anse plus puissant. Dans les essais cliniques à visée cardiovasculaire où de nombreux patients étaient traités par diurétique, ce risque n'a pas, ou guère, été augmenté par rapport à l'ajout d'un placebo. En pratique, le traitement par diurétique peut être poursuivi aux mêmes doses si la pression artérielle est limite-haute, et a fortiori élevée, alors que sa posologie pourra être diminuée si

la pression artérielle est normale ; par contre, si la pression artérielle est relativement basse, il est conseillé d'interrompre transitoirement le traitement diurétique au moment de l'instauration de l'i-SGLT2, quitte à le réintroduire par la suite. En cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique (maladie gastro-intestinale par exemple), une surveillance attentive de l'état d'hydratation (examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant hématicrite et électrolytes...) est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par i-SGLT2 est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion.

Insuffisance rénale aiguë

Les i-SGLT2 diminuent légèrement le DFG en début de traitement, de façon réversible (mais avec une protection à long terme) suite à une modification fonctionnelle de l'hémodynamique intra-rénale (vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire). Fin 2015, la FDA a émis une alerte signalant un risque potentiel d'altération aiguë de la fonction rénale associé à la canagliflozine et la dapagliflozine. La plupart des cas rapportés est survenue durant le premier mois de traitement, avec une amélioration spontanée à l'arrêt de celui-ci, mais quelques situations plus sévères, nécessitant une hospitalisation ou une prise en charge en dialyse, ont été décrites. Pour autant, les études d'observation ne retrouvent pas de sur-risque significatif d'insuffisance rénale aiguë associé aux i-SGLT2, et mieux encore, la méta-analyse des essais EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE TIMI-58 et CREDENCE met en évidence une réduction de 25% du risque d'insuffisance rénale aiguë versus placebo (Neuen BL et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7 :845-854).

Références

- [1] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L et al ; pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2019;13:711-732
- [2] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L et al ; pour la Société Francophone du Diabète (SFD). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2019;13:195-209
- [3] Scheen AJ. A propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2020, sous presse