

Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2

Position Statement of the Francophone Diabetes Society (SFD): Evaluation of the risk-benefit ratio of SGLT2 inhibitors

Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Jacques Bringer, Gérard Chabrier, Bernard Charbonnel, Emmanuel Cosson, Bruno Detournay, Pierre Fontaine, Pierre Gourdy, André Grimaldi, Bruno Guerci, Hélène Hanaire, Alfred Penfornis, Jean-Pierre Riveline, André Scheen, pour la Société Francophone du Diabète (SFD).



Composition du groupe de travail de la SFD

Pr Bernard Bauduceau (endocrinologue-diabétologue, Saint-Mandé).
Pr Lyse Bordier (endocrinologue-diabétologue, Saint-Mandé).
Pr Jacques Bringer (endocrinologue-diabétologue, Montpellier).
Dr Gérard Chabrier (endocrinologue-diabétologue, Strasbourg).
Pr Bernard Charbonnel (endocrinologue-diabétologue, Nantes).
Pr Patrice Darmon (endocrinologue-diabétologue, Marseille).
Pr Emmanuel Cosson (endocrinologue-diabétologue, Bondy).
Dr Bruno Detournay (CEMKA-EVAL).
Pr Pierre Fontaine (endocrinologue-diabétologue, Lille).
Pr André Grimaldi (endocrinologue-diabétologue, Paris).
Pr Hélène Hanaire (endocrinologue-diabétologue, Toulouse, présidente de la SFD).
Pr Pierre Gourdy (endocrinologue-diabétologue, Toulouse).
Pr Bruno Guerci (endocrinologue-diabétologue, Nancy).
Pr Alfred Penfornis (endocrinologue-diabétologue, Corbeil-Essonnes) ;
Pr Jean-Pierre Riveline (endocrinologue-diabétologue, Paris).
Pr André Scheen (endocrinologue-diabétologue, Liège).

Coordination de la rédaction

Pr Patrice Darmon (Marseille).

Liens d'intérêts des membres du groupe de travail

- **Patrice Darmon** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Abbott, AstraZeneca, Bastide Médical, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, LVL Médical, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Bernard Bauduceau** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises AstraZeneca, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Vitalaire.
- **Lyse Bordier** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises AstraZeneca, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Jacques Bringer** déclare avoir participé à des formations organisées par l'industrie pharmaceutique et à des rencontres d'experts avec les laboratoires Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Gérard Chabrier** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) et avoir été pris en charge pour participer à des congrès pour/par les entreprises

Correspondance

Société Francophone du Diabète (SFD)
Secrétariat Permanent
60, rue Saint-Lazare
75009 Paris
www.sfidiabete.org

Eli Lilly, Ipsen, LVL Médical, Merck-Serono, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche Diagnostics, Sanofi, Vitalaire.

- **Bernard Charbonnel** déclare avoir touché des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda.
- **Emmanuel Cosson** déclare avoir reçu des honoraires occasionnels, à titre personnel ou institutionnel, pour des activités d'orateur, de conseiller scientifique ou de recherche clinique de la part des laboratoires Abbott, AstraZeneca, Bayer, Becton Dickinson, Dinno Santé, Eli Lilly, HRA Pharma, LVL Médical, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Publicis Life Brands, Roche Diabetes Care, Sanofi.
- **Bruno Detournay** est employé de CEMKA-EVAL, un bureau d'études fournissant des prestations d'études et de conseils pour l'ensemble des acteurs privés et publics dans le champ de la santé. Il a reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi.
- **Pierre Fontaine** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Abbott, AstraZeneca, Becton Dickinson, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Pierre Gourdy** déclare avoir reçu des honoraires occasionnels, à titre personnel ou institutionnel, pour des activités d'orateur, de conseiller scientifique ou de recherche clinique de la part des laboratoires Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

- **André Grimaldi** déclare avoir perçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Abbott, Amgen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Sanofi, Vitalaire.
- **Bruno Guerci** déclare avoir reçu des honoraires occasionnels, à titre personnel ou institutionnel, pour des activités d'orateur, de conseiller scientifique ou de recherche clinique de la part des laboratoires Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceutica, Medtronic, Menarini Diagnostic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi, Servier, Vitalaire.
- **Hélène Hanaire** déclare avoir reçu des honoraires pour des activités de conseil ou des conférences pour les entreprises Abbott et Novo Nordisk, et un soutien à la recherche des entreprises Abbott, Eli Lilly, Novo Nordisk.
- **Alfred Penfornis** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Abbott, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, LifeScan, Medtronic, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.
- **Jean-Pierre Riveline** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises Abbott, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Novo Nordisk, Sanofi.
- **André Scheen** déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activité de conseil, conférence ou colloque) pour les entreprises AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen Pharmaceutica, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.

Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2

A. Pourquoi une prise de position de la SFD à propos des inhibiteurs de SGLT2 ?

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 en particulier celle des inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 (iSGLT2). Pourquoi une prise de position de la SFD à propos de cette classe thérapeutique ? Parce que les résultats des grands essais de sécurité cardiovasculaire (CV) menés avec ces molécules chez des patients DT2 ont montré, au-delà de l'effet sur la glycémie, des résultats impressionnants en termes d'amélioration du pronostic CV, de réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de ralentissement de la progression de l'atteinte rénale. Prenant en compte les bénéfices observés sur ces comorbidités fréquentes, invalidantes et coûteuses, de nombreux pays ont autorisé la mise à disposition de cette classe médicamenteuse.

Ces données nouvelles ont propulsé dans les dernières recommandations internationales de l'ADA et de l'EASD, publiées fin 2018 [1], cette classe thérapeutique dès la bithérapie après échec de la metformine, comme dans les associations thérapeutiques plus complexes. C'est un véritable changement de point de vue dans le choix du traitement de l'hyperglycémie du patient DT2, largement orienté par son statut CV et rénal. L'importance de ces nouvelles données justifie une prise de position de notre société savante pour décrire les bénéfices et les risques associés à l'usage de ces médicaments, et affirmer leur place aujourd'hui incontournable dans la prise en charge du DT2.

B. Mode d'action des iSGLT2

Chez le sujet sain, plus de 99 % du glucose plasmatique filtré au niveau du glomérule rénal est réabsorbé au niveau tubulaire, de telle sorte que moins de 1 % du glucose filtré est finalement excrété dans les urines. Cette réabsorption rénale du glucose est facilitée par deux sodium-glucose co-transporteurs (SGLT) :

SGLT1, exprimé préférentiellement dans le tube digestif, et SGLT2, exprimé seulement dans le rein au niveau du tubule proximal. Il est estimé que 90 % de la réabsorption rénale du glucose est facilitée par SGLT2, la réabsorption des 10 % restants s'effectuant par SGLT1 dans une portion plus distale du tubule proximal. La quantité de glucose filtré au niveau rénal augmente avec la glycémie. Chez le sujet non diabétique, lorsque la glycémie reste inférieure à 1,80 g/L environ, la totalité du glucose filtré est réabsorbée et aucune excrétion urinaire de glucose n'est observée. Au-delà, la capacité maximale de réabsorption tubulaire du glucose est dépassée et le glucose non réabsorbé est excrété dans les urines, au prorata du niveau glycémique. En revanche, chez les patients présentant un DT2, ce seuil rénal du glucose est plus élevé, autour de 2,20 g/L. Le principal mécanisme moléculaire impliqué dans l'augmentation du taux de réabsorption tubulaire du glucose chez ces sujets est une augmentation de l'expression du gène du SGLT2.

Les iSGLT2 ou gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine,...) inhibent la réabsorption physiologique du glucose en ramenant le seuil rénal du glucose proche de 0,80 g/L, ce qui entraîne une glycosurie. Celle-ci contribue à diminuer la glycémie, par un mécanisme indépendant de l'insuline. La réduction de l'hyperglycémie contribue en outre à réduire les phénomènes de glucotoxicité, ce qui permet, indirectement, d'améliorer la fonction insulino-sécrétoire et de réduire l'insulinorésistance périphérique [2]. Les différents iSGLT2 ont une similarité structurelle, mais se distinguent par leurs profils de sélectivité pour les récepteurs SGLT2 et SGLT1 : l'empagliflozine a le plus haut degré de sélectivité pour SGLT2 ($\approx 2\ 500$ fois), suivie par l'ertugliflozine ($\approx 2\ 000$ fois) et la dapagliflozine ($\approx 1\ 200$ fois), loin devant la canagliflozine (≈ 250 fois). Un double inhibiteur non sélectif SGLT1-SGLT2, la sotagliflozine, est actuellement en phase 3 de développement clinique dans le DT2, mais également dans le diabète de type 1 (DT1). Tout comme la sotagliflozine, certains iSGLT2 sont en cours d'approbation dans le DT1, mais le rapport bénéfices/risques des iSGLT2 dans le DT1 ne sera pas abordé dans le cadre de cette mise au point.

C. Effets métaboliques des iSGLT2

Les résultats des études cliniques de phase 2 ou 3 montrent une efficacité hypoglycémiant assez constante et similaire quel que soit l'iSGLT2 utilisé, avec une réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de 0,5 à 0,9 % en moyenne. La canagliflozine à la dose de 300 mg/j pourrait cependant avoir une efficacité un peu supérieure aux autres molécules du fait d'un certain degré d'inhibition des SGLT1 qui jouent un rôle dans l'absorption intestinale du glucose, ce qui permettrait d'obtenir un meilleur contrôle des glycémies postprandiales. L'importance de la glycosurie observée sous iSGLT2 dépend de deux facteurs : le niveau de l'hyperglycémie, et la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG). La baisse des taux d' HbA_{1c} est d'autant plus marquée que le niveau de base est élevé – phénomène habituel avec tous les anti-hyperglycémiant – mais encore plus marqué avec les iSGLT2 [2]. Par contre, l'effet anti-hyperglycémiant

des iSGLT2 diminue progressivement avec la dégradation de la fonction rénale. Ces médicaments ne sont d'ailleurs pas indiqués lorsque le DFG se situe en-dessous de 45 ou 60 mL/min/1,73 m² selon la molécule considérée. Le mécanisme d'action des iSGLT2 est indépendant de la sécrétion résiduelle d'insuline ou de son action périphérique, ce qui explique qu'ils sont censés agir quels que soient la qualité de la fonction des cellules bêta-pancréatiques et le degré de résistance à l'insuline. En d'autres termes, à l'exception des sujets présentant une altération significative du DFG, la plupart des patients DT2 devraient être « répondeurs » à cette classe de médicaments indépendamment de leur phénotype, sans perte d'effet à moyen ou long terme comme c'est le cas avec beaucoup d'autres anti-hyperglycémiant [2]. En outre, l'inhibition de SGLT2 n'interfère ni sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie, ni sur la stimulation de la sécrétion d'insuline, ce qui explique l'absence de risque hypoglycémique sous iSGLT2, hormis lorsqu'ils sont associés à un sulfamide hypoglycémiant, au répaglinide, ou à l'insuline, dont les posologies devront le plus souvent être adaptées à la baisse.

L'effet glycémique favorable des gliflozines s'accompagne d'une perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne (au détriment de la masse grasse principalement), expliquée par la perte calorique secondaire à la glycosurie. La perte pondérale est cependant moindre que celle escomptée à partir de l'augmentation de la glycosurie. Des mécanismes compensatoires, caractérisés par une majoration des apports alimentaires, pourraient limiter l'effet de la glycosurie sur la perte de poids [3].

Les iSGLT2 exercent aussi un effet favorable sur la pression artérielle du fait de l'augmentation de la natriurèse (puisque les SGLT2 sont des co-transporteurs sodium-glucose) et de la diurèse osmotique induite par la glycosurie. Ces éléments expliquent une diminution de la volémie et une augmentation modérée de l'hématocrite sous gliflozine. En moyenne, la réduction de la pression artérielle systolique est de 4,0 mm Hg et celle de la pression artérielle diastolique de 1,6 mm Hg, sans augmentation de la fréquence cardiaque [4]. Les iSGLT2 n'entraînent pas de troubles de la natrémie, ni de la kaliémie.

Les iSGLT2 ont également des propriétés uricosuriques, ce qui induit une réduction des taux sériques d'acide urique, et ils peuvent entraîner une augmentation modeste – mais significative – du LDL-cholestérol, compensée, cependant, par une augmentation du HDL-cholestérol [2].

D. Protection cardiovasculaire et rénale

Les leçons des grandes études d'événements

Obéissant aux recommandations de la FDA aux États-Unis, les iSGLT2, comme tous les nouveaux antidiabétiques, ont dû démontrer leur sécurité CV dans de grands essais prospectifs contrôlés. L'objectif principal de ces essais est de prouver la non-infériorité du médicament testé *versus* placebo, mais avec la possibilité de considérer ensuite une hypothèse de supériorité, uniquement si le premier objectif est atteint [5]. Les essais conduits avec les iSGLT2 ont inclus des patients DT2

à haut risque CV, présentant soit une maladie CV athéromateuse avérée (situation de prévention secondaire), soit un cumul de plusieurs facteurs de risque CV traditionnels (situation de prévention primaire). Les patients recrutés pouvaient recevoir n'importe quel médicament antidiabétique, y compris l'insuline ; les anti-hyperglycémiantes pouvaient être ajustés dans les deux bras tout au long de l'étude (en excluant l'utilisation des iSGLT2), de façon à atteindre le meilleur équilibre glycémique possible : comme attendu, l'intensification du traitement était toujours plus fréquente dans le bras placebo que dans le bras iSGLT2. Ainsi, ces essais ne testent pas le bénéfice éventuel d'une intensification du contrôle glycémique, mais bien, à contrôle glycémique plus ou moins comparable (« *glycaemic equipoise* »), l'effet propre de tel ou tel iSGLT2 sur les événements CV, en accord avec les recommandations de la FDA. Les sujets bénéficiaient par ailleurs d'un traitement de protection CV (antihypertenseurs, statines, antiagrégants...) optimisé selon les recommandations en vigueur, en tous les cas de façon plus intensive que dans

la vie réelle – ce qui donne d'autant plus de signification aux résultats observés. Le critère primaire de jugement était un critère composite (le classique « *Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) 3 points* ») combinant mortalité CV, infarctus du myocarde (IDM) non fatals et accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals. Les critères secondaires pré-spécifiés comprenaient chaque composant individuel du critère composite primaire, mais également les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et un critère composite évaluant la progression de la maladie rénale [6]. Certains essais avaient pré-établi une stratégie hiérarchisée pour l'évaluation statistique successive des critères de jugement.

Les résultats de trois essais de sécurité CV menés avec les iSGLT2 ont été publiés ces dernières années dans le *New England Journal of Medicine* : EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine [7], puis CANVAS avec la canagliflozine [8] et, enfin, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine [9]. Les caractéristiques essentielles et les principaux résultats de ces trois

Tableau I. Résumé des résultats des études de sécurité CV ayant testé un iSGLT2 versus placebo. Les résultats sont exprimés par le *hazard ratio* (HR) versus placebo [avec intervalles de confiance à 95 %].

Études	EMPA-REG OUTCOME [7]	CANVAS [8]	DECLARE-TIMI 58 [9]
Suivi médian (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n) iSGLT2 versus placebo	4 687 versus 2 333	5 795 versus 4 247	8 582 versus 8 578
Prévention CV secondaire versus primaire (%)	> 99 versus < 1	65 versus 35	40 versus 60
HbA _{1c} moyenne (%)	8,1	8,2	8,3
Inhibiteur de SGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg	Canagliflozine 100-300 mg	Dapagliflozine 10 mg
Critère primaire composite CV	MACE 3 points 0,86 [0,74-0,99] <i>p</i> < 0,001	MACE 3 points 0,86 [0,75-0,97] <i>p</i> = 0,02	MACE 3 points 0,93 [0,84-1,03] <i>p</i> = 0,17
			Autre critère primaire CV pré-spécifié (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) 0,83 [0,73-0,95] <i>p</i> = 0,005
IDM	0,87 [0,70-1,09] <i>p</i> = 0,23	0,85 [0,69-1,05] <i>p</i> = NT	0,89 [0,77-1,01] <i>p</i> = NT
AVC	1,18 [0,89-1,56] <i>p</i> = 0,26	0,87 [0,69-1,09] <i>p</i> = NT	1,01 [0,84-1,21] <i>p</i> = NT
Mortalité CV	0,62 [0,49-0,77] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,72-1,06] <i>p</i> = NT	0,98 [0,82-1,17] <i>p</i> = NT
Mortalité globale	0,68 [0,57-0,82] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,74-1,01] <i>p</i> = 0,24	0,93 [0,82-1,04] <i>p</i> = NT
Hospitalisation pour IC	0,65 [0,50-0,85] <i>p</i> = 0,002	0,78 [0,67-0,91] <i>p</i> = NT (a)	0,73 [0,61-0,88] <i>p</i> = NT
Critère composite rénal	0,61 (b) [0,53-0,70] <i>p</i> < 0,001	0,60 (c) [0,47-0,77] <i>p</i> < 0,001	0,53 (d) [0,43-0,66] <i>p</i> = NT

(a) Combiné à la mortalité CV.

(b) Progression vers la macroalbuminurie, doublement de la créatininémie, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(c) Réduction soutenue du DFG ($\geq 40\%$), recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(d) Diminution de 40 % du DFG, progression vers une insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale.

AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; NT : non testé compte tenu de la séquence hiérarchique pré-spécifiée (positionné après la mortalité totale, non significative) ; MACE 3 points : mortalité CV, IDM non fatals, AVC non fatals.

essais sont résumés dans le *tableau 1*. Ils ont été également synthétisés dans une méta-analyse récente du *Lancet* [10]. En analysant et comparant les résultats publiés, cinq conclusions importantes peuvent être tirées :

1) Les trois essais ont rempli leur contrat principal vis-à-vis de la FDA, en démontrant la non-infériorité des différents iSGLT2 *versus* placebo et en prouvant, de fait, l'innocuité CV de cette classe médicamenteuse.

2) Les trois essais ont démontré une supériorité des différents iSGLT2 *versus* placebo en ce qui concerne le critère composite primaire (pour DECLARE-TIMI 58, réduction non significative du critère de jugement classique « MACE 3 points » mais baisse significative du co-critère de jugement primaire combinant mortalité CV et hospitalisations pour insuffisance cardiaque, tirée par la baisse de ces dernières) ; de plus, les trois essais montrent de façon concordante une forte réduction de l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

3) Il existe une certaine hétérogénéité des résultats entre les trois essais, notamment en ce qui concerne la baisse de la mortalité CV et de la mortalité totale, importante et significative dans EMPA-REG OUTCOME [7], mais non observée dans CANVAS [8], ni dans DECLARE-TIMI 58 [9]. Cette hétérogénéité est, sans doute, en partie expliquée par des différences notables dans les populations de patients DT2 recrutés (*tableau 1*).

4) Les résultats sont influencés par le statut CV initial des patients, en situation de prévention secondaire (tous les patients de EMPA-REG OUTCOME, une partie des patients de CANVAS et DECLARE-TIMI 58) ou primaire (une partie des patients de CANVAS et DECLARE-TIMI 58). Le bénéfice sur le « MACE 3 points » est observé dans la seule situation de prévention secondaire tandis que le bénéfice sur le critère composite « mortalité CV - hospitalisations pour insuffisance cardiaque » est observé à la fois dans les situations de prévention secondaire et primaire.

5) Il existe une remarquable concordance des résultats en ce qui concerne la protection rénale, avec une réduction systématique, d'environ 40 %, d'un critère composite « dur » (doublement de la créatinine, évolution vers l'insuffisance rénale terminale et mort d'origine rénale) évaluant la progression de la maladie rénale, dans EMPA-REG OUTCOME [11], CANVAS [12], et DECLARE-TIMI 58 [9]. Ces effets protecteurs rénaux viennent pondérer la notion selon laquelle les iSGLT2 ne seraient pas indiqués chez les patients avec une réduction du DFG, limitation imposée initialement par la perte relative d'efficacité dans le contrôle de la glycémie. Cette approche purement « glucocentrique » doit sans doute être outrepassée.

Selon les résultats d'EMPA-REG OUTCOME, il faudrait traiter 39 patients DT2 en prévention CV secondaire pendant 3 ans pour éviter un décès et 63 pour éviter un événement CV majeur [7]. Dans CANVAS, le nombre de sujets à traiter pendant un an pour éviter un événement CV majeur a été évalué à 200 environ [8]. Selon les conclusions de DECLARE-TIMI-58, il faudrait traiter 125 patients pendant 4 ans pour éviter une hospitalisation pour insuffisance cardiaque [9].

Malgré les différences dans les critères d'inclusion des patients et dans les résultats entre ces trois grands essais, ce qui frappe et est d'ailleurs souligné dans la méta-analyse du *Lancet* [10], c'est la cohérence d'ensemble des données qui emporte la

conviction dans le sens d'un « effet classe » en faveur d'un bénéfice CV et rénal important et spécifique, au-delà de celui pouvant découler du meilleur contrôle glycémique et tensionnel, induit par les iSGLT2. De plus, l'étude EMPA-REG OUTCOME, la première publiée, a déjà fait l'objet de plusieurs analyses *post-hoc* visant, par exemple, à authentifier la réduction de la mortalité CV par différentes analyses de sensibilité [13], à mieux évaluer l'augmentation de l'espérance de vie [14], ou à proposer une explication mécanistique en analysant la contribution respective de différents facteurs [15]. En outre, les effets cardioprotecteurs de l'empagliflozine ont été confirmés dans différents sous-groupes de patients ayant participé à EMPA-REG OUTCOME : sujets de sexe féminin [16], patients coronariens ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronaire [17], patients présentant une artériopathie périphérique [18], patients avec insuffisance rénale chronique modérée [19], patients avec différents degrés d'insuffisance cardiaque [20], ou patients avec différents degrés de sévérité de maladie CV athéromateuse [21]. Les bénéfices CV et rénaux des iSGLT2, déjà remarquables dans les trois essais de sécurité CV publiés, sont actuellement en cours d'évaluation dans un essai similaire mené avec l'ertugliflozine (VERTIS-CV) chez des patients DT2 en prévention CV secondaire et, plus spécifiquement, dans plusieurs études réalisées avec la canagliflozine et l'empagliflozine, chez des patients présentant une insuffisance cardiaque (à fraction d'éjection diminuée ou préservée) ou une insuffisance rénale modérée [6]. Nous ne disposons pas à ce jour d'études de comparaison directe (essai « face-à-face ») évaluant l'efficacité des différentes classes des médicaments antidiabétiques en termes de protection CV ou rénale. Cependant, de façon indirecte, l'analyse parallèle des résultats des grands essais de sécurité CV publiés récemment appelle plusieurs commentaires. Si les iSGLT2 montrent une supériorité *versus* placebo, ce n'est pas le cas des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) pour lesquels seule la non-infériorité par rapport au placebo a pu être validée [23]. Par comparaison aux agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), dont certains ont également montré une supériorité par rapport au placebo, la réduction des événements CV majeurs s'est manifestée plus rapidement sous gliflozines, dès les premiers mois de traitement. Par ailleurs, la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque est spécifique des iSGLT2, aucun autre agent anti-hyperglycémiant n'ayant montré d'effet positif sur ce risque à ce jour [23]. Quant à l'effet néphroprotecteur, si certains antidiabétiques ont fait preuve d'une action favorable sur l'excrétion urinaire d'albumine, les iSGLT2 sont les seuls à avoir montré un effet protecteur sur la fonction rénale en tant que telle [24].

Que disent les données en vie réelle ?

Les essais cliniques randomisés recrutent des sujets sélectionnés, suivis de façon rigoureuse. Fondements de la médecine basée sur les preuves, ils sont indispensables pour démontrer que les médicaments ont un rapport bénéfices/risques favorable, à tout le moins dans ces conditions spécifiques d'utilisation. Cependant, ils ne permettent pas d'établir si ces effets sont extrapolables à la pratique clinique quotidienne. Pour ce faire il faut disposer d'études en vie réelle, qui font

le plus souvent appel à des registres. Ceci est d'autant plus important que les premiers essais d'intervention ont été réalisés, exclusivement ou majoritairement, chez des patients DT2 avec maladie athéromateuse connue alors que, dans la vraie vie, au moins trois quarts des patients DT2 pris en charge pour leur hyperglycémie sont indemnes de tout antécédent CV. Il existe donc une discordance entre le profil des patients recrutés dans les études cliniques et celui des patients suivis en pratique clinique, comme l'on montré plusieurs enquêtes réalisées aux États-Unis [25] ou en Europe [26]. Ces travaux ont, par ailleurs, montré que chez les sujets avec antécédents CV correspondant aux critères d'inclusion des essais cliniques, beaucoup n'étaient pas encore traités par un iSGLT2 [27].

L'étude CVD-REAL [28], menée aux États-Unis et dans plusieurs pays européens, a montré une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la mortalité chez les patients DT2 recevant un iSGLT2 par comparaison à ceux traités par un autre agent anti-hyperglycémiant. La grande force de cette observation est que les résultats favorables ont été confirmés indépendamment du statut CV de départ [29], dans un sous-groupe du registre scandinave particulièrement bien étayé [30], dans une comparaison dans le même registre ciblant dapagliflozine *versus* un inhibiteur de la DPP-4 [31] et, enfin, dans une seconde grande étude (CVD-REAL 2) incluant de nombreux patients asiatiques [32]. Il est intéressant de noter que ces résultats, remarquablement concordants, ont été obtenus dans des populations majoritairement en prévention primaire, avec un suivi moyen approximatif de 8 à 12 mois selon les études. Ces données ont également été confirmées dans une analyse issue d'une base de données américaine *Health Improvement Network Database* comparant la dapagliflozine à d'autres antidiabétiques oraux, indépendamment du risque CV initial [33], et dans une autre étude américaine (EASEL) réalisée chez des patients à haut risque CV [34]. Cependant, les études observationnelles de vraie vie présentent des faiblesses avec des biais potentiels dans le recrutement des patients, malgré l'appariement *a posteriori* par la méthode du score de propension [35]. Ceci pourrait expliquer des résultats plus favorables en prévention primaire dans les études de vraie vie, ayant recruté près de 80 % des patients sans antécédents CV, tout au moins en ce qui concerne la réduction de la mortalité, par rapport à ceux rapportés dans l'essai DECLARE-TIMI 58 [9], commenté par ailleurs.

Au final, les résultats consistants des diverses études observationnelles de vraie vie, conduites dans différents pays, leur confèrent une force de conviction importante, en support des trois grands essais randomisés contrôlés prospectifs déjà commentés. La FDA a d'ailleurs élargi les indications de l'empagliflozine (en 2016) et de la canagliflozine (en 2018) à la réduction du risque CV du patient DT2 en prévention secondaire. Au regard de ces résultats, les iSGLT2 occupent un positionnement unique et répondent à un besoin médical chez des patients DT2 à haut risque CV (prévention secondaire), mais également chez les sujets à risque d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale chronique terminale [1, 10, 36]. Chez les patients DT2, ces complications constituent un problème de santé publique

majeur, en termes de pronostic vital, de qualité de vie, et de coût de prise en charge (cf. Chapitre H).

Comment expliquer les bénéfices observés ?

L'effet de cardio- et de néphro-protection des iSGLT2 démontré dans les essais d'intervention conduits avec les iSGLT2 ne peut vraisemblablement pas être attribué à la faible différence observée en termes de contrôle glycémique [37], ni à la réduction modérée de la pression artérielle [38]. Dans ces études, la protection CV apparaît rapidement, dans les premiers mois, ce qui plaide beaucoup plus pour un effet hémodynamique (« diurétique ») que pour un effet antiathérogène. De fait, l'élévation de l'hématocrite apparaît comme le plus important contributeur aux bénéfices observés dans l'étude EMPA-REG OUTCOME [15]. Une autre hypothèse mécanistique existe, celle d'un « déplacement énergétique » sous iSGLT2 [39, 40]. L'élévation du glucagon sous gliflozine favorise l'activation de la lipolyse et de la cétogenèse et l'augmentation modérée – mais constante – des corps cétoniques, dont le bêta-hydroxybutyrate. Les corps cétoniques sont des substrats énergétiques très performants, avec un rendement supérieur à celui du glucose puisqu'ils nécessitent une moindre consommation d'adénosine triphosphate (ATP) ; sous iSGLT2, ils seraient utilisés de façon préférentielle au glucose par le muscle cardiaque, mais aussi par le rein. L'association de l'augmentation de l'apport en oxygène et de substrats énergétiques efficaces permettrait d'améliorer la fonction cardiaque [39, 40].

Au-delà de cette hypothèse « énergétique », d'autres mécanismes pourraient être mis en jeu pour expliquer le caractère néphroprotecteur des gliflozines, en particulier une diminution de l'hyperfiltration glomérulaire [41]. Les iSGLT2, en augmentant la concentration de sodium au niveau de la macula densa, entraînent une vasoconstriction de l'artériole afférente (rétro-contrôle tubulo-glomérulaire) et une baisse de la pression intra-glomérulaire. Ce mécanisme néphroprotecteur spécifique serait ainsi complémentaire de celui des bloqueurs du système rénine-angiotensine. Enfin, certains travaux suggèrent également que le bénéfice rénal des iSGLT2 pourrait être lié à une amélioration de la fonction endothéliale, à une diminution du stress oxydant ou à celle des phénomènes inflammatoires locaux [41, 42].

E. Effets indésirables, sécurité d'utilisation

Comme pour tout médicament, en particulier ceux dotés d'un mécanisme innovant, il est important d'établir le profil bénéfices/risques des iSGLT2 [43-46]. Pour déterminer leur profil de tolérance et de sécurité, trois grands types de données-source peuvent être analysées :

- 1) les essais cliniques contrôlés, de phase 3, mais aussi les trois grands essais de sécurité CV du fait du nombre important de sujets (environ 35 000 patients DT2 à haut risque) et de la longue durée d'exposition (3-4 ans) ;
- 2) les études observationnelles, notamment à partir de registres officiels ou de banques de données de compagnies d'assurance américaines ;

3) les rapports de pharmacovigilance auprès des agences réglementaires.

Alors que les deux premières sources procurent des données globalement rassurantes sur les gliflozines, les données de pharmacovigilance ont conduit à la publication de plusieurs mises en garde (« warnings »), surtout de la part de la FDA aux États-Unis et, dans une moindre mesure, de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

• **De par le mécanisme d'action rénale spécifique des iSGLT2 (majoration de la glycosurie avec effet diurétique osmotique), certaines manifestations indésirables pouvaient être d'emblée redoutées (hypoglycémie, infections uro-génitales, effets liés à la déplétion volémique).**

– Comme précisé plus haut, le risque hypoglycémique sous iSGLT2 est négligeable, sauf en cas d'association à l'insuline, à un sulfamide hypoglycémiant ou à un glinide dont les doses doivent alors être réduites, en particulier si le taux d'HbA_{1c} n'est que modérément élevé.

– Une discrète majoration du risque d'infection du tractus urinaire est rapportée, mais de façon inconstante selon les études, avec des cas exceptionnels de pyélonéphrite ou d'urosepsis, de relation causale incertaine.

– Les infections mycotiques génitales, principalement balanites chez l'homme et vulvovaginites chez la femme, sont, elles, augmentées d'un facteur 4 environ (plus fréquentes chez la femme que chez l'homme) et représentent l'effet indésirable le plus répandu chez les patients sous iSGLT2. La majoration du risque d'infections génitales est la seule manifestation indésirable retrouvée systématiquement dans les essais de sécurité CV. Ces infections mycotiques surviennent majoritairement lors des premiers mois de traitement ; elles sont généralement bénignes, aisément traitables, et rarement récurrentes. Elles n'imposent que rarement l'arrêt du traitement, mais pourraient constituer un frein à l'adhésion thérapeutique.

– En août 2018, la FDA a mis en garde vis-à-vis d'un possible risque accru de fasciite nécrosante périnéale (gangrène de Fournier) suite au signalement de 12 cas survenus entre mars 2013 et mai 2018 chez des patients DT2, en moyenne 9 mois après l'introduction du traitement par iSGLT2 (7 jours à 25 mois). Ces situations aiguës, imposant une hospitalisation systématique et une prise en charge complexe incluant des interventions chirurgicales délabrantes, ont eu des conséquences sévères, dont un décès des suites de l'infection [47]. Une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des gliflozines a été proposée pour informer de ce risque infectieux et inciter les patients présentant des signes inflammatoires des régions génitales et scrotales ou une fièvre élevée à consulter dans les plus brefs délais. Ce risque n'a pas été observé dans DECLARE-TIMI 58, l'essai avec la population la plus large et le plus long suivi (1 cas sous dapagliflozine *versus* 5 cas sous placebo) [9], et devra être confirmé.

– Les hypotensions (notamment orthostatiques) sont rares, et le plus souvent transitoires, lors de l'instauration du traitement. Elles sont cependant à surveiller chez des patients fragiles et/ou traités par diurétiques de l'anse ou dans des conditions particulières favorisant une hypovolémie. Une réduction de la dose des diurétiques pourra être conseillée, selon les cas, avec,

chez les patients déjà très bien contrôlés pour leur pression artérielle, un certain allègement du traitement antihypertenseur. La prudence doit sans doute être renforcée chez les patients DT2 âgés, *a fortiori* fragiles, d'autant plus que l'on ne dispose pas encore de beaucoup de données avec les iSGLT2 dans cette population particulière.

– Il en est de même pour les cas de déshydratation susceptible de conduire à une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, surtout en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. En décembre 2015, la FDA a émis une alerte signalant un risque potentiel d'altération aiguë de la fonction rénale associée à la canagliflozine et la dapagliflozine. La plupart des cas rapportés sont survenus 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. Apportant des éléments rassurants, l'analyse comparative de sujets DT2 traités ou non par iSGLT2 en situation de pratique courante, issus de deux cohortes différentes, n'a pas retrouvé de sur-risque d'insuffisance rénale aiguë associé à cette classe thérapeutique [48]. Renforçant ce constat, la survenue d'événements rénaux aigus a été significativement réduite chez les participants de DECLARE-TIMI 58 recevant la dapagliflozine par comparaison au groupe placebo (*hazard ratio*, HR = 0,69 [intervalles de confiance à 95 %, IC 95 % : 0,55-0,87]) [9].

• **D'autres manifestations indésirables, moins évidentes de prime abord, ont été également observées (acidocétose euglycémique, fractures).**

– Le risque d'acidocétose chez les sujets DT2 est environ doublé avec les iSGLT2 par rapport aux comparateurs, à la fois dans certains essais d'intervention et dans certaines études d'observation [49, 50]. Un risque accru d'acidocétoses a été rapporté dans EMPA-REG OUTCOME [7] et CANVAS [8] *versus* placebo, mais sans atteindre la signification statistique et avec une incidence très basse. Un sur-risque significatif est retrouvé dans DECLARE-TIMI 58 (0,3 % *versus* 0,1 %, respectivement sous dapagliflozine et placebo ; HR = 2,18 [IC 95 % : 1,10-4,30]) [9]. Compte-tenu de l'homogénéité de ces observations, la méta-analyse intégrant les résultats de ces trois grands essais conclut sans surprise à un risque d'acidocétose multiplié par un facteur 2,2 chez les sujets DT2 traités par iSGLT2 [10]. La présentation clinique des acidocétoses sous gliflozine est atypique car il s'agit volontiers d'une « acidocétose euglycémique », caractérisée par l'absence d'hyperglycémie majeure : la glycémie peut se maintenir à un niveau relativement bas (en comparaison aux acidocétoses diabétiques classiques, notamment observées chez les patients DT1) du fait de l'augmentation de la clairance rénale du glucose liée au mode d'action spécifique des gliflozines. L'absence d'hyperglycémie marquée peut conduire à un retard diagnostique. La physiopathologie des acidocétoses sous iSGLT2, complexe car multifactorielle, est de mieux en mieux comprise (élévation des taux de glucagon, hypovolémie, réduction de l'excrétion urinaire des corps cétoniques...). L'incidence reste cependant très faible chez les patients DT2, ne survenant que dans des conditions particulières avec cumul de facteurs précipitants (notamment en période post-chirurgicale

immédiate, situation qui doit faire interrompre le traitement) ou chez des patients DT2 très insulinopéniques et privés d'insuline.

– Un risque accru de fractures périphériques a été mis en évidence dans plusieurs études consacrées à la canagliflozine, et notamment dans CANVAS (HR = 1,26 [IC 95 % : 1,04-1,52]) [8], mais il n'est pas retrouvé avec les autres molécules. Une méta-analyse des études évaluant la sécurité d'emploi de trois iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine et empagliflozine) n'a pas retrouvé d'influence délétère sur les événements osseux [51], et la méta-analyse des essais de sécurité CV menés avec ces trois molécules ne montre aucun sur-risque [10]. Les causes de cette augmentation du risque fracturaire sous canagliflozine ne sont pas connues. Il est peu probable que cette molécule exerce un effet direct sur le squelette puisque le transporteur SGLT2 n'est pas exprimé, ou en tout cas non détecté, au niveau du tissu osseux. Au vu de la précocité d'apparition et de la localisation périphérique préférentielle des fractures, un risque accru de chute, en lien avec d'éventuels épisodes d'hypotension orthostatique, a été évoqué comme hypothèse. Un effet délétère de la canagliflozine sur la densité minérale osseuse a aussi été suggéré [52]. Des études à plus long terme sont néanmoins nécessaires pour pouvoir exclure définitivement une interférence délétère avec le métabolisme osseux.

• **Enfin, d'autres manifestations indésirables, à vrai dire assez inattendues, ont été notifiées (amputations principalement, cancers).**

– Un risque accru d'amputations distales des membres inférieurs a été d'abord rapporté dans CANVAS (6,3 versus 3,4 participants pour 1 000 patient-année ; HR = 1,97 [IC 95 % : 1,41-2,75]) [8]. En valeur absolue, le risque d'amputation était très supérieur chez les sujets signalant un antécédent d'amputation ou d'artériopathie périphérique à l'inclusion ; toutefois, en termes de risque relatif d'amputation, l'influence du traitement par canagliflozine était similaire chez les sujets présentant ou non ces facteurs de risque. *A contrario*, on ne retrouve pas de sur-risque d'amputation dans une analyse *post-hoc* de l'étude EMPA-REG OUTCOME [53], ni dans DECLARE-TIMI 58 [9]. Les études s'intéressant à l'utilisation des iSGLT2 en situation de vie réelle ont donné des résultats discordants, y compris pour la canagliflozine : certaines sont rassurantes [54, 55], d'autres retrouvent une augmentation du risque relatif d'amputation sous gliflozine, mais avec un nombre très restreint d'événements [33, 50, 56]. Bien que devant être interprétés avec précaution en raison d'un possible biais de déclaration, les rapports de pharmacovigilance plaident également pour un sur-risque d'amputation, ce qui a motivé les mises en garde des agences réglementaires (FDA et EMA). Plusieurs questions restent sans réponse actuellement. Cet effet est-il propre à la canagliflozine, ou est-ce un effet classe [57] ? Quel en serait le mécanisme causal ? Repose-t-il avant tout sur des modifications volémiques et rhéologiques favorisant l'hypoxie tissulaire dans certaines conditions particulières chez des patients artéritiques sévères ? Quel est le rapport bénéfices-risques des gliflozines chez des patients athéromateux à risque de complications CV mais aussi de gangrène ischémique ? Notons que, dans CANVAS, le nombre approximatif de sujets à traiter pendant un an pour provoquer

une amputation en relation avec la canagliflozine a été estimé à 330, tandis que le nombre de patients à traiter pour éviter un événement CV majeur a été évalué à 200 environ [8].

– Des données issues du programme de développement de la dapagliflozine suggéraient une possible augmentation de l'incidence des cancers de la vessie et du sein, avant d'être infirmées en 2013 par une analyse réactualisée présentée aux autorités de santé [58]. Rapportant le risque de cancer chez les sujets exposés à un iSGLT2 pendant au moins 24 semaines dans le cadre d'essais randomisés, une méta-analyse n'a pas retrouvé d'influence significative des gliflozines sur l'incidence de l'ensemble des cancers par comparaison à divers comparateurs. Cependant, l'incidence des cancers de la vessie était significativement majorée (*odds ratio*, OR = 3,87 [IC 95 % : 1,48-10,08]), notamment sous empagliflozine (OR = 4,49 [IC 95 % : 1,21-16,73]) [59]. Un biais diagnostique est toutefois possible dans la mesure où la symptomatologie urinaire potentiellement associée à la prise d'un iSGLT2 a pu inciter à des explorations urologiques plus fréquentes et plus approfondies. Ce sur-risque n'a pas été confirmé par les grands essais de sécurité CV, mais la durée de ces études est sans doute trop courte pour pouvoir statuer définitivement [7-10].

En résumé, dans les conditions méthodologiques optimales des essais de sécurité CV (portant sur des populations sélectionnées et bien suivies), la fréquence des effets indésirables généraux a été identique – voire inférieure – sous iSGLT2 versus placebo, avec un profil de tolérance attendu pour l'empagliflozine et la dapagliflozine, mais avec la mise en évidence d'événements plus inattendus spécifiquement associés à la canagliflozine [8]. Les études de vie réelle portant sur de plus larges cohortes de patients DT2 ont montré un risque accru d'infections génitales (mais pas urinaires) et ont donné des résultats plutôt rassurants quant au risque d'acidocétose, de fractures ou d'amputations, avec une incidence très faible, et peu, voire pas du tout, accrue par rapport aux comparateurs actifs [46]. Selon les notices actuelles, les iSGLT2 ne devraient pas être prescrits chez les sujets DT2 avec des antécédents d'infections urogénitales récurrentes, d'artériopathie sévère des membres inférieurs ou d'amputation. La prudence doit être de mise en cas de prescription conjointe de diurétiques puissants comme les diurétiques de l'anse. La contre-indication classique est un DFG estimé inférieur à 45 ou 60 mL/min/1,73 m² selon les molécules, non pour des raisons de sécurité, mais pour des raisons de perte d'efficacité anti-hyperglycémiant. Cette limitation pourrait être prochainement atténuée après la publication des études spécifiquement menées chez des patients DT2 avec atteinte rénale - dont l'étude CREDENCE avec la canagliflozine, arrêtée prématurément en raison d'un déséquilibre en faveur de l'iSGLT2 par rapport au placebo [6] - si les effets positifs suggérés dans des sous-groupes de patients recrutés dans les essais de sécurité CV se confirment.

En conclusion, le profil de tolérance et de sécurité des gliflozines est moins favorable que celui des inhibiteurs de la DPP-4. Par contre, les iSGLT2 procurent une protection cardio-rénale chez les patients DT2 à risque, contrairement aux inhibiteurs de la DPP-4. Mises à part les infections mycotiques génitales, les autres manifestations indésirables où les iSGLT2 ont été

incriminés surviennent avec une incidence très faible (acidocétose) et/ou demandent confirmation, en particulier en ce qui concerne la relation causale (amputations). Ces effets indésirables ne doivent pas priver les patients DT2 à haut risque CV ou rénal de cette nouvelle option thérapeutique qui a démontré des effets protecteurs incontestables, reproduits de façon très constante, à la fois dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo et dans les études observationnelles *versus* comparateurs actifs. Néanmoins, les mises en garde de la FDA et de l'EMA imposent de rester vigilants et incitent à poursuivre une pharmacovigilance attentive dans des études de post-marketing au long cours, de façon à détecter ou confirmer des effets secondaires rares et/ou tardifs.

F. Place des iSGLT2 dans les recommandations internationales

La plupart des recommandations internationales positionnent les iSGLT2 à toutes les étapes dans la stratégie de prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient DT2 : en première ligne en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, mais surtout en deuxième ou troisième ligne, ainsi qu'en association avec l'insuline. C'est le cas pour les recommandations des experts de l'AAACE/ACE aux États-Unis [60], du NICE en Angleterre [61], ou de la Société Australienne du Diabète [62], mais également de la réactualisation de la prise de position de l'ADA et de

l'EASD publiée en octobre 2018 [1]. Dans ce consensus, l'approche proposée est fortement impactée par les résultats des essais de sécurité CV des antidiabétiques publiés ces dernières années, et prend désormais en compte, en priorité, la présence ou non d'une complication CV athéromateuse, d'une insuffisance cardiaque ou d'une atteinte rénale pour décider du choix du médicament à ajouter au traitement de base par metformine. En présence de ces comorbidités, la prise de position ADA/EASD privilégie la prescription d'un agent ayant démontré un effet de protection CV (et rénale), à savoir un iSGLT2 ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 ayant fait la preuve de sa cardio- et/ou de sa néphro-protection (*figure 1*). En l'absence de ces comorbidités, le choix est plus large et s'opère, en concertation avec le patient, selon l'objectif principal : réduire le risque hypoglycémique, favoriser une perte pondérale (dans ces deux situations, les iSGLT2 ont une place de choix) ou limiter les coûts (*figure 1*). Certaines recommandations nationales, au Canada [63], en Italie [64], en Suisse [65], ou en Écosse [66], se rapprochent du consensus ADA/EASD en préconisant l'utilisation préférentielle des iSGLT2 chez les patients en prévention CV secondaire. Notons également que la société européenne de cardiologie (ESC) a reconnu, dans ses recommandations de 2016, l'intérêt de l'empagliflozine chez les patients DT2 pour réduire ou retarder le risque de développer une insuffisance cardiaque [67]. Le rôle des iSGLT2 pour cibler le risque CV des patients DT2 a été confirmé dans une table ronde récente organisée par l'ESC [68].

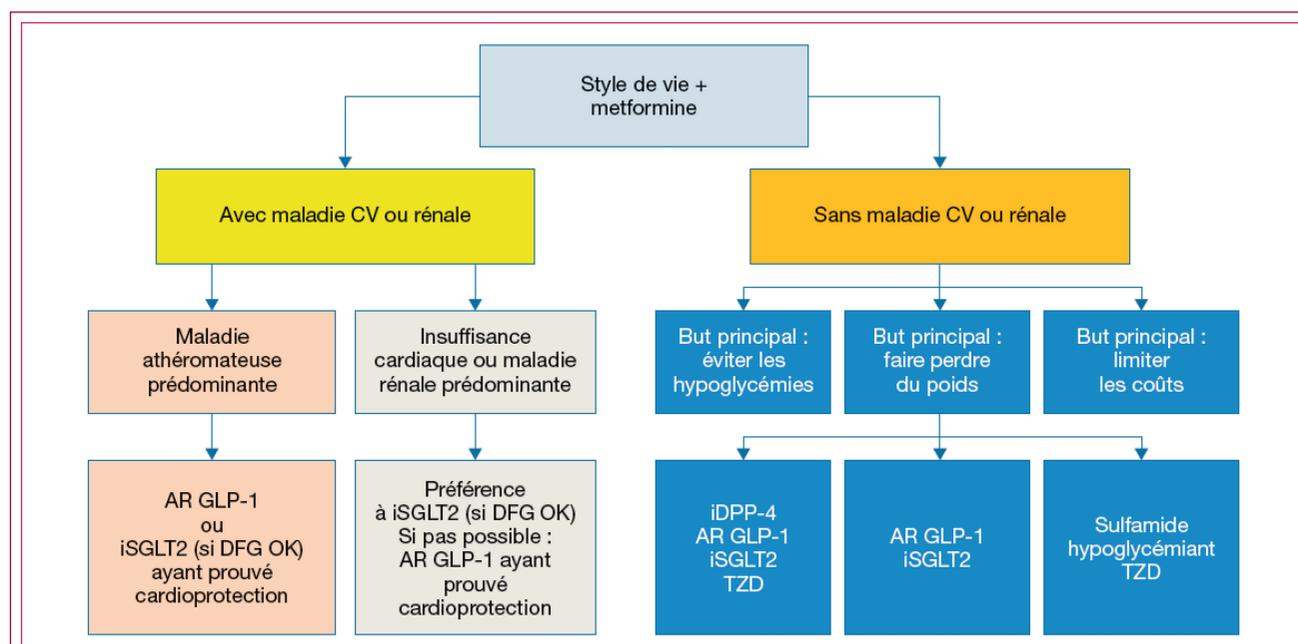


Figure 2. Orientation du choix thérapeutique, après échec de la metformine en monothérapie, en fonction de la présence ou non d'une comorbidité cardiovasculaire ou rénale [adapté du consensus ADA-EASD 2018 ; réf. 7 & 8].

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ; TZD : thiazolidinedione (glitazone).

Figure 1. (extraite de [6]). Orientation du choix thérapeutique... (adapté du consensus ADA-EASD 2018 ; réf [1]).

G. Situation des iSGLT2 en France et en Europe

À ce jour (premier trimestre 2019), les gliflozines sont commercialisées dans plus de 80 pays à travers le monde, mais toujours pas en France en dépit de l'autorisation de mise sur le marché qu'elles ont obtenue en 2014.

– En France, la dapagliflozine a obtenu un service médical rendu (SMR) de niveau modéré pour la bithérapie avec metformine ou sulfamide hypoglycémiant et la trithérapie avec metformine + insuline ou sulfamide hypoglycémiant, et insuffisant pour la monothérapie, la bithérapie avec insuline, et la trithérapie avec metformine + inhibiteur de la DPP-4.

– L'empagliflozine a obtenu un SMR important pour la bithérapie avec la metformine et la trithérapie avec metformine + insuline ou sulfamide hypoglycémiant, et insuffisant pour la monothérapie et la bithérapie avec sulfamide hypoglycémiant ou insuline.

– La canagliflozine a obtenu un SMR important pour la bithérapie avec metformine et la trithérapie avec metformine + sulfamide hypoglycémiant, modéré pour la trithérapie avec metformine + insuline, et insuffisant pour la monothérapie et la bithérapie avec sulfamide hypoglycémiant ou insuline.

La Commission de la Transparence considère à ce jour, dans l'attente d'une prochaine réévaluation, que les gliflozines n'apportent aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V). Les dispositions de l'article R.163-5 du code de la Sécurité sociale prévoyaient que les médicaments avec ASMR V ne soient inscrits sur la liste des médicaments remboursables que s'ils permettent de faire des économies dans le coût du traitement médicamenteux le moins cher. En application de ce texte, le Comité des Produits de Santé a proposé aux industriels un prix pour les iSGLT2 qui se situerait très en-dessous de ce qui est accepté dans les autres pays développés pour ces molécules, et les industriels ont refusé cette proposition.

En conséquence, aucune molécule de la classe des iSGLT2 n'est actuellement commercialisée en France, contrairement aux pays voisins qui servent habituellement de référence. Selon une étude IMS-MIDAS, fin 2017, les iSGLT2 représentaient, en volume, 3 % du marché des antidiabétiques hors insuline au Royaume-Uni (mise sur le marché : été 2013), 6 % en Espagne (mise sur le marché : printemps 2014), 6 % en Allemagne (mise sur le marché : hiver 2012), et 8 % en Italie (mise sur le marché : printemps 2015). Notons que si ces molécules venaient à être mises sur le marché en France, sauf contre-ordre des autorités de régulation, l'initiation du traitement sera limitée aux spécialistes en diabétologie-endocrinologie ainsi qu'aux médecins internistes, le renouvellement pouvant en revanche être effectué par le médecin généraliste. Ce contrôle de la prescription initiale ne s'exercera pas selon des modalités de « médicament d'exception » avec ordonnance spéciale, comme ce que nous avons connu lors de la mise sur le marché des glitazones.

H. Besoins non couverts pour les patients DT2 en l'absence d'iSGLT2 ?

En dépit des progrès réalisés dans leur prise en charge, les patients DT2 gardent un risque CV plus élevé comparativement

à une population non diabétique [69]. Ce constat témoigne d'un risque CV résiduel malgré les efforts réalisés depuis 20 années, entre 1990 et 2010, en termes de prévention CV et de contrôle des facteurs de risque associés. Chez ces patients, on évoque comme causes à ce risque résiduel la difficulté à atteindre les objectifs thérapeutiques, la prise en compte insuffisante de marqueurs tels que l'atteinte rénale, ou encore un niveau insuffisant d'observance thérapeutique [69]. Cela se traduit par une réduction de l'espérance de vie des patients diabétiques, dont la moitié des années perdues est liée à la récurrence de pathologies CV [70]. En moyenne, chez des adultes atteints de diabète mais sans pathologie CV connue, le décès survient environ 6 ans plus tôt que chez les sujets non diabétiques. Cette observation touche autant les hommes que les femmes, avec un risque relatif de décès CV et de mortalité toutes causes d'environ 2 à 2,5 comparativement aux sujets non diabétiques [71]. Le registre REACH a analysé le risque ischémique résiduel et ses déterminants chez des patients en situation de post-infarctus, indemnes d'atteinte cérébro-vasculaire [72]. Sur 16 770 sujets suivis sur une période de 4 ans, l'incidence cumulative d'un événement CV était de 4,7 % la première année, puis 8,3 % la seconde, 11,7 % la troisième, et 15,1 % la dernière année de suivi. Parmi les déterminants de ce risque CV résiduel, plusieurs facteurs, dont la présence d'un diabète, l'âge, l'existence d'une atteinte poly-artérielle, d'une insuffisance cardiaque ou d'une fibrillation atriale, sont retrouvés en analyse multivariée. Le diabète, à lui seul, augmente de 38 % le risque de récurrence d'un événement CV chez des patients ayant présenté un IDM. Les populations des trois études de sécurité CV menées avec les iSGLT2 sont représentatives de celles étudiées pour lesquelles un risque CV résiduel a été rapporté. Globalement, les données disponibles démontrent l'existence de besoins médicaux et de stratégie thérapeutique non couverts par les seules molécules dont nous disposons, et pour lesquels les iSGLT2 apportent une réponse efficace en termes de réduction des événements cardio-rénaux, tout en maintenant un niveau de sécurité satisfaisant.

• DT2 et pathologies CV

En France, dans l'étude ENTRED 2007, un antécédent d'angor ou d'IDM est rapporté par 16,7 % des sujets DT2, un chiffre stable depuis 2001 [73]. Toutefois, la fréquence des revascularisations coronariennes est de 13,9 % et a augmenté de 5 points depuis 2001, ce qui porte la fréquence des complications coronariennes (incluant les revascularisations) à 20,8 %. Une étude menée par la CNAM à partir des données du SNIIRAM 2011 retrouve une prévalence des pathologies CV de 25,9 % dans la population diabétique, soit 1,5 fois plus que dans la population non diabétique [74]. Dans le registre national suédois, incluant plus de 450 000 patients DT2, âgés en moyenne de 65 ans, la prévalence des antécédents de maladie coronaire est de 17,3 %, celle des AVC de 6,6 %, et celle des amputations de 0,4 % [75]. Au Royaume-Uni, sur un registre de soins primaires portant sur une cohorte de 1,9 million de personnes, les causes d'admissions à l'hôpital, ainsi que les certificats de décès, ont pu être analysés (programme CALIBER) [76]. Douze situations cliniques différentes de pathologie CV ont été

recensées dans cette population de sujets âgés de 61 à 65 ans, initialement indemnes de pathologie CV, dont 1,8 % de diabétiques ($n = 34\ 198$). Sur un suivi moyen de 5,5 ans, parmi les patients DT2, 17,9 % ont présenté une pathologie CV, les plus souvent retrouvées étant une maladie artérielle périphérique (16,2 %) et une insuffisance cardiaque (14,1 %). Le DT2 était associé à la survenue accrue d'une artériopathie périphérique (HR ajusté = 2,88), d'un AVC ischémique (HR = 1,72), d'un angor stable (HR = 1,62), d'une insuffisance cardiaque (HR = 1,56), et d'un IDM non fatal (HR = 1,54) [76].

• DT2 et insuffisance cardiaque

Le diabète est un facteur de risque majeur d'insuffisance cardiaque. On estime que 30 à 40 % des patients insuffisants cardiaques sont diabétiques et que le diabète est un facteur majeur de mauvais pronostic chez les sujets insuffisants cardiaques, qu'il s'agisse d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée ou conservée. La survenue d'une insuffisance cardiaque chez le sujet diabétique est favorisée par l'existence d'une hypertension artérielle (HTA) et/ou d'une coronaropathie, mais peut également être liée à une cardiomyopathie spécifique (microangiopathie avec raréfaction des vaisseaux du myocarde, fibrose). Pour autant, l'insuffisance cardiaque est, de toute évidence, une pathologie dont la prévalence est sous-estimée, et insuffisamment diagnostiquée chez le patient DT2. L'étude de la CNAM à partir des données du SNIIRAM 2011 retrouve une prévalence de l'insuffisance cardiaque de 5,2 %, soit près de 2 fois plus que dans la population non diabétique [74]. Dans le registre national suédois cité plus haut, la prévalence de l'insuffisance cardiaque chez les diabétiques est de 6,6 % [75]. Selon une étude européenne s'intéressant à une population de 605 DT2 âgés de plus de 60 ans, sans insuffisance cardiaque connue, et étudiés sur des critères cliniques, électrocardiographiques et échographiques, l'insuffisance cardiaque concernait 161 sujets, soit 27,7 % de la population globale [77]. Parmi eux, 28 (4,8 %) avaient une FEVG réduite, et 133 (22,9 %) une FEVG conservée. La majoration du risque d'insuffisance cardiaque était associée à l'âge comme à une durée du diabète de plus de 5 ans, les autres causes retrouvées étant l'HTA avec ou sans hypertrophie ventriculaire gauche (82 % des cas), suivie de l'IDM antérieur (23 %) et des autres cardiopathies ischémiques (39,8 %) [77]. Sur les 45 227 patients du registre REACH avec une maladie CV établie ou au moins trois facteurs de risque pour l'athérosclérose et suivis pendant au moins 4 ans, 43,6 % étaient diabétiques : parmi eux, 16 % avaient une insuffisance cardiaque préalablement diagnostiquée, et 32 % une maladie rénale en lien avec leur diabète [78]. L'utilisation des traitements à visée de protection CV était, à juste titre, élevée dans cette population, à savoir anti-thrombotiques pour 83,7 % d'entre eux, statines pour 74,1 %, bloqueurs du système rénine-angiotensine pour 77,1 %, aspirine pour 53,3 %, et autres anti-agrégants plaquettaires pour 11,6 %. Lors du suivi, le risque de décès CV, d'IDM ou d'AVC non mortel était plus élevé chez les sujets diabétiques que chez les non diabétiques (16,5 % contre 13,1 %, respectivement ; HR ajusté = 1,27 [IC 95 % : 1,19-1,35]). Une augmentation des décès CV (8,9 % contre 6,0 %, respectivement ; HR ajusté = 1,38 [IC 95 % : 1,26-1,52]) et des décès toutes causes était

également rapportée (14,3 % contre 9,9 %, respectivement ; HR ajusté = 1,40 [IC 95 % : 1,30-1,51]). La présence d'un diabète était associée à une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (9,4 % contre 5,9 % chez les non diabétiques ; OR ajusté = 1,33 [IC 95 % : 1,18-1,50]). Parmi les patients diabétiques, la présence d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion était associée de façon indépendante au risque de décès CV (HR ajusté = 2,45 [IC 95 % : 2,17-2,77] ; $p < 0,001$) et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (OR ajusté = 4,72 [IC 95 % : 4,22-5,29] ; $p < 0,001$) [77]. Cette étude confirme l'existence d'un risque résiduel CV élevé chez ces patients dont les traitements à visée de protection CV sont déjà fortement prescrits. Les patients diabétiques avec une insuffisance cardiaque présentent un risque particulièrement élevé de décès par maladie CV, ce qui souligne la nécessité de thérapeutiques et stratégies complémentaires.

Ce sur-risque d'insuffisance cardiaque a également un coût majeur. La CNAM estime à 2,2 milliards d'euros le montant total pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque en 2016 [79] ; cette estimation est largement sous-estimée, car elle ne prend en compte que les cas d'insuffisance cardiaque les plus graves et ne prend en compte que les montants remboursés par l'Assurance maladie.

• DT2 et maladie rénale chronique

Dans l'étude ENTRED 2007, une dialyse ou une greffe rénale, complications gravissimes mais rares du diabète, sont déclarées par 0,3 % des personnes DT2. Le DFG (estimé à partir de la créatininémie selon l'équation MDRD) manque (car la créatininémie n'est pas rapportée par le médecin) pour 15 % des patient DT2, est normal pour 23 % d'entre eux, se situe entre 60 et 90 mL/min/1,73 m² pour 43 %, et à un stade signant une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus (< 60 mL/min/1,73 m²) pour 19 % [73]. L'étude de la CNAM menée à partir des données du SNIIRAM 2011 retrouve une prévalence de l'insuffisance rénale terminale de 0,8 %, soit près de 3 fois plus que dans la population non diabétique [73]. Sur la période 1990-2010 aux États-Unis, si l'incidence de l'IDM a été réduite de 67,8 %, celle de l'insuffisance rénale terminale n'a baissé que de 28,2 %, soit la plus faible diminution de toutes les complications dégénératives du diabète [69]. C'est donc une importante source d'inquiétude que celle de l'incidence, de la prévalence, et de la survie des patients diabétiques nécessitant un traitement pour une insuffisance rénale terminale. Un registre national néerlandais [80] a démontré que, chez les patients DT1, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale a baissé de 7,3 à 3,5 par million d'habitants, alors qu'elle a au contraire augmentée pour la néphropathie diabétique des patients DT2, passant de 10,1 à 15,6 par million d'habitants, résultats observés dans une population de patients diagnostiqués avec une néphropathie diabétique entre 2000 et 2012. En 2016, 10 617 nouveaux malades ont débuté la dialyse en France. Parmi eux, 46,1 % ont un diabète, contre 41,5 % en 2012 [source : registre REIN, Agence de la Biomédecine 2016, CNAM].

Selon l'évaluation de la HAS, le coût mensuel d'un patient diabétique en centre d'hémodialyse varie de 7 700 à 8 300 euros, contre 6 900 euros pour un patient non diabétique ; le coût mensuel lié à un greffon rénal est de 1 500 à 2 000 euros chez

un patient diabétique contre 1 000 euros chez un patient non diabétique [81].

I. Perspectives

Trois molécules (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) sont testées maintenant en dehors de la maladie CV athéromateuse *stricto sensu*, dans des essais concernant des populations particulières avec des critères d'évaluation primaire spécifiques. Compte tenu des effets particulièrement convaincants sur les critères secondaires que sont les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la protection contre la dégradation de la fonction rénale, les nouveaux essais s'intéressent plus particulièrement, d'une part, à des sujets avec insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche diminuée ou préservée (patients DT2 ou non diabétiques) (DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Reduced, EMPEROR Preserved), d'autre part, à des patients avec atteinte rénale (CREDENCE chez des patients DT2 ; DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY chez des patients avec ou sans DT2) [6]. Ces études devraient définitivement asseoir la place préférentielle des iSGLT2 chez les patients avec insuffisance cardiaque ou atteinte rénale, place déjà reconnue chez les patients DT2 dans le consensus ADA-EASD 2018 [1]. Il a été annoncé, dans un communiqué de presse, que l'essai CREDENCE avait été interrompu prématurément en raison de

l'atteinte positive du critère d'évaluation primaire ; la publication finale est attendue en 2019, et s'il se confirme que les résultats sont favorables chez les patients DT2 avec atteinte rénale, il est probable que les limitations de prescription des iSGLT2 actuellement en vigueur (exigence d'un DFG > 60 mL/min/1,73 m², critère fixé initialement sur la base du seul pouvoir anti-hyperglycémiant) seront allégées. Par ailleurs, les études en cours et à venir chez des patients avec insuffisance cardiaque et/ou avec insuffisance rénale ouvriront peut-être de nouvelles perspectives de traitement chez des patients non diabétiques si les effets des gliflozines sont confirmés indépendamment de la présence d'une hyperglycémie.

J. Conclusion

Les iSGLT2 sont les agents qui sont les plus investigués en raison de leur grand intérêt potentiel vis-à-vis de différentes comorbidités atteignant le patient DT2 et ce, quel que soit le traitement de base sous-jacent. Cette nouvelle option thérapeutique a démontré des effets protecteurs incontestables au niveau CV et rénal, reproduits de façon très constante, à la fois dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo et dans les études d'observation *versus* comparateurs actifs. Leur positionnement préférentiel est d'ores et déjà reconnu chez les patients DT2 en prévention CV secondaire, avec insuffisance cardiaque

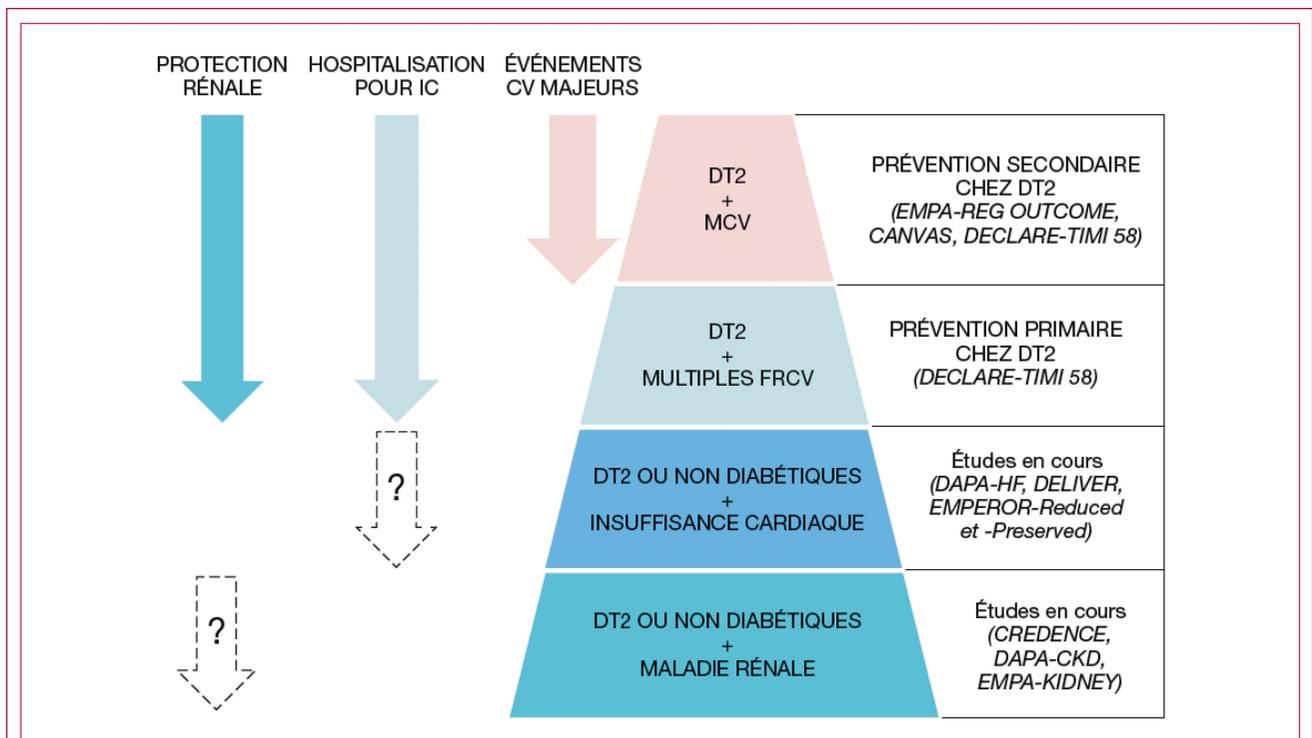


Figure 3. Bénéfices cardiovasculaires et rénaux des inhibiteurs des SGLT2 dans différentes populations diabétiques et, potentiellement, non diabétiques [adapté de la réf. 54].

DT2 : diabète de type 2 ; CV : cardiovasculaire ; MCV : maladie cardiovasculaire ; FRCV : facteurs de risque cardiovasculaire ; IC : insuffisance cardiaque.

Figure 2. (extraite de [6]). Bénéfices cardiovasculaires et rénaux... (adapté de la réf [36]).

ou avec atteinte rénale, dans la prise de position ADA-EASD 2018 [1] (figure 1) et dans de nombreuses autres recommandations internationales. La question est de savoir quels sont les patients DT2 qui vont bénéficier le plus de la protection rapportée et, en fonction du profil du patient, quel médicament choisir parmi ceux qui ont montré des effets positifs. Si EMPA-REG OUTCOME a été réalisée chez des patients DT2 en prévention CV secondaire, CANVAS (35 %) et, surtout, DECLARE-TIMI 58 (60 %) ont inclus une proportion non négligeable de sujets indemnes d'événements CV (prévention primaire). Selon la méta-analyse des trois essais CV réalisés avec les iSGLT2, la protection vis-à-vis des événements CV majeurs serait confinée aux patients avec maladie athéromateuse démontrée, alors que les réductions des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de la progression de la maladie rénale seraient indépendantes de la présence préalable ou non d'une telle comorbidité [10]. Cette conclusion, peut-être provisoire, a été reprise dans un commentaire accompagnant la publication de DECLARE-TIMI 58, avec une figure, certes schématique, mais assez didactique (figure 2) [36].

S'il est nécessaire de poursuivre une pharmacovigilance attentive dans des études de post-marketing au long cours, le rapport bénéfices/risques des iSGLT2 apparaît aujourd'hui hautement favorable et la fréquence des effets indésirables rapportés ne devrait pas priver les patients français DT2 à haut risque CV ou rénal de cette nouvelle option thérapeutique. Une actualisation des recommandations françaises pour le traitement du DT2 est attendue. Comme cela a été fait dans de nombreux pays, elle devrait donner la place appropriée à cette classe thérapeutique pour les patients chez lesquels les bénéfices CV et rénaux sont clairement démontrés. La mise à disposition de cette classe thérapeutique aujourd'hui largement diffusée dans le monde est attendue avec impatience pour les patients diabétiques français. Les en priver serait consacrer une réelle perte de chance.

Signification des acronymes des études citées

CALIBER : *CArdiovascular disease research using LInked Bespoke studies and Electronic health Records*

CANVAS : *CANagliflozin cardioVascular Assessment Study*

CRENDENCE : *Effects of Canagliflozin on REal and cardiovascular outcomes in participants with DiabEtic Nephropathy*

CVD-REAL : *Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*

DAPA-CKD : *Effect of DAPAgliflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with Chronic Kidney Disease*

DAPA-HF : *Effect of DAPAgliflozin on the incidence of worsening heart failure or cardiovascular death in patients with chronic Heart Failure*

DECLARE-TIMI 58 : *Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*

DELIVER : *Dapagliflozin Evaluation to improve the LIVes of patients with pReserved ejection fraction heart failure*

EASEL : *Evidence for cArdiovascular outcomes with Sodium glucosE cotransporter 2 inhibitors in the real worLd*

EMPA-KIDNEY : *Study of heart and KIDNEY protection with EMPAgliflozin*

EMPA-REG OUTCOME : *EMPAgliflozin cardiovascular OUTCOME events in type 2 diabetes mellitus patients*

EMPEROR-Preserved : *EMPAgliflozin cardiovascular OUTCOME events in type 2 diabetes mellitus patients*

EMPEROR-Reduced : *EMPAgliflozin outcomE tRial in patients with chrO-nic heaRt failure with Reduced ejection fraction*

ENTRED : *Échantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques*

REACH : *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*

VERTIS-CV : *eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial*

Autres acronymes

AACE : *American Association of Clinical Endocrinologists*

ACE : *American College of Endocrinology*

ADA : *American Diabetes Association*

CNAM : *Caisse nationale d'assurance maladie*

EASD : *European Association for the Study of Diabetes*

ESC : *European Society of Cardiology*

FDA : *Food and Drug Administration*

HAS : *Haute Autorité de santé*

MDRD : *Modification of Diet in Renal Disease*

NICE : *National Institute for Health and Care Excellence*

SNIRAM : *Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie*

Références

[1] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61:2461-98.

[2] Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75:33-59.

[3] Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8:262-75.e9.

[4] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124:499-508 [Erratum in: *J Clin Invest* 2014; 124:2287].

[5] Scheen AJ. Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP ... aux dernières études. *Médecine des maladies Métaboliques* 2017; 11(Suppl.2):2S15-2S26.

[6] Scheen AJ. Etudes cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 à risque : conclusions et impact des essais publiés en 2017-2018. *Médecine des maladies Métaboliques* 2019; 13(Suppl.1) (sous presse).

[7] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.

[8] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-57.

[9] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-57.

[10] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393:31-9.

[11] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323-34.

- [12] Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:691-704.
- [13] Fitchett D, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Cardiovascular mortality reduction with empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:364-7.
- [14] Claggett B, Lachin JM, Hantel S, et al. Long-term benefit of empagliflozin on life expectancy in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease. *Circulation* 2018; 138:1599-601.
- [15] Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care* 2018; 41:356-63.
- [16] Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. *Diabetologia* 2018; 61:1522-7.
- [17] Verma S, Mazer CD, Fitchett D, et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: subanalysis of the EMPA-REG OUTCOME® randomised trial. *Diabetologia* 2018; 61:1712-23.
- [18] Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018; 137:405-7.
- [19] Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137:119-29.
- [20] Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2018; 39:363-70.
- [21] Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation* 2018 Dec 6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778 [Epub ahead of print].
- [22] Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018; 122:1439-59.
- [23] Scheen AJ. Cardiovascular outcome studies in type 2 diabetes: Comparison between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 143:88-100.
- [24] Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; Oct 25. pii: S1262-3636(18)30197-6. doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.003 [Epub ahead of print].
- [25] Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, et al. Eligibility varies among the 4 sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor cardiovascular outcomes trials: implications for the general type 2 diabetes US population. *Am J Manag Care* 2018; 24(8 Suppl):S138-S145.
- [26] Birkeland KI, Bodegard J, Norhammar A, et al. How representative of a general type 2 diabetes population are patients included in cardiovascular outcome trials with SGLT2 inhibitors? A large European observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018 Dec 9. doi: 10.1111/dom.13612 [Epub ahead of print].
- [27] Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR® Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24:1637-45.
- [28] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136:249-59.
- [29] Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: an analysis of CVD-REAL. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2497-506.
- [30] Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:709-17.
- [31] Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes patients (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:344-51.
- [32] Kosiborod M, Lam CS, Kohsaka S, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:2628-39.
- [33] Toulis KA, Willis BH, Marshall T, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in the Health Improvement Network Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:1719-25.
- [34] Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation* 2018; 137:1450-9.
- [35] Suissa S. Lower risk of death with SGLT2 inhibitors in observational studies: real or bias? *Diabetes Care* 2018; 41:6-10.
- [36] Verma S, Jüni P, Mazer CD. Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? *Lancet* 2019; 393:3-5.
- [37] Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018; 138:1904-7.
- [38] Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 121:204-14.
- [39] Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1115-22.
- [40] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1108-14.
- [41] Heerspink HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94:26-39.
- [42] Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018; 44:457-64.
- [43] Carlson CJ, Santamarina ML. Update review of the safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15:1401-12.
- [44] Singh M, Kumar A. Risks associated with SGLT2 inhibitors: an overview. *Curr Drug Saf* 2018; 13:84-91.
- [45] Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia* 2018; 61:2118-25.
- [46] Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Safety* 2019 (in press).
- [47] U.S. Food & Drug Administration. 2018 Safety Alerts for Human Medical Products. SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area [Posted 08/29/2018].
- [48] <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm618908.htm>
- [49] Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017; 40:1479-85.
- [50] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: An updated review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:25-33.

- [51] Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018; 363:k4365.
- [52] Tang HL, Li DD, Zhang JJ, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18:1199-206.
- [53] Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:44-51.
- [54] Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and assessment of lower-limb amputations in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018; 41:e4-e5.
- [55] Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:2585-97.
- [56] Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:582-9.
- [57] Adimadhyam S, Lee TA, Calip GS, et al. Risk of amputations associated with SGLT2 inhibitors compared to DPP-4 inhibitors: A propensity-matched cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:2792-9.
- [58] Scheen AJ. Does lower limb amputation concern all SGLT2 inhibitors? *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14:326-8.
- [59] Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 2022930Orig1s000. Summary Review for Regulatory Action [Signed/January 08, 2014]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/2022930Orig1s000SumR.pdf
- [60] Tang H, Dai Q, Shi W, et al. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 2017; 60:1862-72.
- [61] Garber J, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 Executive Summary. *Endocr Pract* 2019; 25:69-100.
- [62] NICE - National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline [NG28]. Type 2 diabetes in adults: management. Last updated: April 2017. London: National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
- [63] Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, et al. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes. A position statement of the Australian Diabetes Society. Updated December 2016. Sydney: Australian Diabetes Society. https://diabetessociety.com.au/documents/ADS_POSITIONSTATEMENT_v2.4.pdf
- [64] Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Lipscombe L, Booth G, Butalia S, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl.1):S88-S103 [Erratum in: *Can J Diabetes* 2018; 42:575, & *Can J Diabetes* 2018; 42:2018].
- [65] Società Italiana di Diabetologia (SID), Bonora E, Bossi A, Bruttomesso D, et al. POSITION STATEMENT. Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali. 2017. SID 2017 ©. <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/2758-position-statement-sid-su-farmaci-ipoglicemizzanti-malattie-cardiovasco>
- [66] Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie (SGED/SSD). Swiss Recommendations 2016 for the medical treatment of type 2 diabetes. Last updated: June 2017. www.sgedssed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/SGED_Recommendation_2016_English_final_mit_SGED_logo.pdf
- [67] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154 - Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: a national clinical guideline. November 2017. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>
- [68] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-200 [Erratum in: *Eur Heart J* 2018; 39:860].
- [69] Cosentino F, Ceriello A, Baeres FM, et al. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J* 2018 Nov 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehy677 [Epub ahead of print].
- [70] Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370:1514-23.
- [71] McGurnaghan S, Blackbourn LA, Mocevic E, et al. Cardiovascular disease prevalence and risk factor prevalence in Type 2 diabetes: a contemporary analysis. *Diabet Med* 2018 Sep 23. doi: 10.1111/dme.13825 [Epub ahead of print].
- [72] Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364:829-41 [Erratum in: *N Engl J Med* 2011; 364:1281].
- [73] Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, et al; REACH Registry Investigators. Residual ischemic risk and its determinants in patients with previous myocardial infarction and without prior stroke or TIA: Insights from the REACH Registry. *Clin Cardiol* 2016; 39:670-7.
- [74] Fagot-Campagna A, Fosse S, Rouider C, et al; Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2009;42-43:450-5.
- [75] Cosker K, Denis P, Tala S, et al; groupe de travail de la cartographie des patients et des dépenses de la CnamTS. Pathologies associées, états de santé et traitements des personnes diabétiques en France : les données du Sniram 2011. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2014; 30-31:507-14.
- [76] Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376:1407-18.
- [77] Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:105-13.
- [78] Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:2154-62.
- [79] Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015; 132:923-31.
- [80] Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM). Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2019. Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance Maladie au titre de 2019 (loi du 13 août 2004). Juillet 2018. Paris: CNAM. <https://www.ameli.fr/espace-presse/communiqués-et-dossiers-de-presse/les-derniers-communiqués-de-la-caisse-nationale/detail-d-un-communiqué/3624.php>
- [81] van Dijk PR, Kramer A, Logtenberg SJ, et al. Incidence of renal replacement therapy for diabetic nephropathy in the Netherlands: Dutch diabetes estimates (DUDE)-3. *BMJ Open* 2015; 5:e005624.
- [82] Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche de synthèse - Évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Octobre 2014. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/fiche_de_synthese_vf.pdf