

# Gliflozines dans l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale

## Editorial 1

Pr Dominique GUERROT<sup>1, 2</sup>

1. Service de Néphrologie, CHU Rouen, 76031
2. INSERM U1096, UNIROUEN, Rouen, France

## Inhibiteurs de SGLT2 : une avancée majeure au carrefour de plusieurs disciplines

Avec quelques années de recul supplémentaire par rapport à la plupart des pays bénéficiant d'un système de santé comparable, les autorités de santé françaises ont permis la mise sur le marché de plusieurs gliflozines, médicaments de la classe des inhibiteurs de SGLT2.

### Des bénéfices sur la morbidité et la mortalité

Initialement étudiés dans le contexte du diabète compte tenu de leurs propriétés glycosuriantes, ces traitements ont rapidement démontré des bénéfices majeurs, dépassant largement ceux que l'on pouvait attendre de la modeste baisse de l'HbA1c obtenue. Ainsi des effets favorables sur la morbidité cardiovasculaire et rénale et sur la mortalité toutes causes ont été obtenus dans la majorité des grandes études randomisées contrôlées conduites dans les pathologies étudiées à ce jour.

En 2022, le nombre important d'études de haut niveau de preuve dont on dispose dans le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée ou non, et l'insuffisance rénale chronique, ainsi qu'une relative similitude d'effets entre substances actives de la même classe, permettent d'avoir une vision objective des bénéfices attendus et des effets indésirables des gliflozines dans les différentes indications retenues.

### Diabétiques, insuffisants cardiaques et rénaux chroniques : trois populations étroitement concernées

Compte tenu du fait que le diabète, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique sont fréquents et

étroitement associés, tant par des facteurs de risque communs que par leurs liens de causalité propres, la population de malades potentiellement concernée par la prescription de gliflozines est particulièrement vaste.

Ceci exige des diabétologues, des cardiologues et des néphrologues une excellente connaissance de ces nouveaux traitements. Si ces spécialistes ont été, et sont toujours actuellement, les premiers concernés par l'instauration des gliflozines, les médecins généralistes devraient rapidement les supplanter, tant dans l'instauration que dans la surveillance et la réévaluation de ces traitements.

### Un rôle essentiel pour les pharmaciens

Dans le contexte du développement de cette nouvelle classe thérapeutique, la place des pharmaciens est naturellement essentielle.

Leur connaissance des principaux effets indésirables et des effets attendus, notamment en cas de co-prescription d'autres antidiabétiques et d'antihypertenseurs, sera l'une des clés d'une mise à disposition optimale des gliflozines pour les malades, avec les bénéfices importants que l'on peut en attendre en termes de santé publique.

Dans cet article de Dossier du CNHIM, les auteurs ont réalisé un remarquable travail de synthèse de la littérature actuelle et des recommandations sur le sujet.

Celui-ci sera à n'en point douter un guide très utile aux praticiens concernés par la prescription et la dispensation des gliflozines.

## Editorial 2

**Dr Florian ZORES**

Cardiologue  
Groupe Médical Spécialisé et Centre Ellipse  
Strasbourg

### L'arrivée des SGLT2i dans le traitement de l'IC à FEVG préservée, et son apport dans l'IR chronique, est un exemple de sérendipité

Lorsqu'en 2015 l'empaglifozine (1) démontre sa supériorité en comparaison de la prise en charge habituelle du diabète de type 2, c'est déjà une (r)évolution.

#### Des bénéfices bien différents de la baisse de la fameuse hémoglobine glyquée

D'une part la quasi-totalité des substances actives hypoglycémiantes développées au cours du XXIème siècle s'étaient jusque-là limitées à démontrer une simple non-infériorité en comparaison du traitement de référence ; d'autre part le bénéfice des inhibiteurs du SGLT2 (SGLT2i) intervient indépendamment d'une baisse substantielle de la sacro-sainte hémoglobine glyquée.

De manière remarquable, la baisse des décès ne semblait pas participer d'une baisse des événements athéromotiques, mais d'une baisse des décompensations cardiaques. C'est à partir de cette constatation inattendue que vont être mises en place et conduits les essais démontrant, à partir de 2019, l'intérêt des SGLT2i dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (2, 3).

Au début des années 1980, faisant suite à plusieurs années d'hypothèses et d'études physiopathologiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) initialement développés pour la prise en charge de l'hypertension artérielle, démontraient pour la première fois, au cours des premières études d'intervention modernes, qu'un traitement pouvait diminuer la mortalité dans l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (4). Trente cinq ans plus tard, alors que les bêtabloquants (5), les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (6) puis les antagonistes de la néprilysine (7) ont été testés, et ont démontré leur bénéfice à l'issue d'une réflexion physiopathologique, l'arrivée des SGLT2i est un exemple de sérendipité.

#### Des débats passionnants

Les SGLT2i portent à 5 les classes thérapeutiques efficaces dans le traitement d'une maladie au pronostic équivalent au cancer du côlon (8), et surtout soulèvent de nombreux débats passionnants dans la communauté cardiologique. La positivité d'EMPEROR-PRESERVED (9) dans l'IC à FEVG préservée est tout autant une première dans une pathologie sur laquelle toutes les classes thérapeutiques habituelles s'étaient jusque-là cassées les dents.

Si on ajoute le bénéfice dans l'insuffisance rénale chronique (10,11), l'éventail d'indications des SGLT2i

s'étend maintenant de manière presque aussi large que les IEC (exception faite à ce jour de l'HTA).

Cet article consacré aux SGLT2i dans ce numéro de Dossier du CNHIM est donc à la fois bienvenu et important pour maîtriser ce qui sera probablement une prescription de plus en plus importante et répandue au cours des prochaines années.

#### Références bibliographiques

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26 ; **373** (22) : 2117–28.
2. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 21 ; **381** (21) : 1995–2008.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8 ; **383** (15) : 1413–24.
4. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1987 Jun 4 ; **316** (23) : 1429–35.
5. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1996 May 23 ; **334** (21) : 1349–55.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 2 ; **341** (10) : 709–17.
7. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2014 Sep 11 ; **371** (11) : 993–1004.
8. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*. 2017 Sep 1 ; **19** (9) : 1095–104.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 13 ; **380** (24) : 2295–306.
11. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with