

Effets de la dapagliflozine sur les événements cardiovasculaires de patients diabétiques de type 2 : Étude DECLARE-TIMI 58

Stefano Barillaro¹⁻³, BSP, M.Sc., Chen Chen Li²⁻⁴, Pharm.D., M.Sc., Marie-Jeanne Rivest¹⁻³, Pharm.D., M.Sc., Simon de Denus⁵⁻⁸, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

²Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, Centre universitaire de santé de McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁴Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁶Titulaire, Chaire en pharmacogénomique Beaulieu – Saucier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁷Chercheur, Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁸Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 17 mai 2019; Accepté après révision par les pairs le 20 février 2020

Titre : *Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2018;380:347-571¹.

Auteurs : Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll., pour le groupe d'étude DECLARE-TIMI 58.

Commanditaires : Initialement, l'étude DECLARE-TIMI 58 devait recevoir un soutien financier d'AstraZeneca et de Bristol-Myers Squibb. Toutefois, au moment de la publication, AstraZeneca était l'unique commanditaire. AstraZeneca a participé à la conception de l'étude. L'analyse a été réalisée de façon indépendante.

Cadre de l'étude : Le diabète est une maladie métabolique complexe qui serait responsable de 10 % des décès au Canada et qui contribuerait à une réduction de l'espérance de vie pouvant aller jusqu'à 15 ans². Le diabète affectait 9 % de la population canadienne en 2018, soit 3,5 millions de personnes². Le diagnostic de diabète triple le risque d'être admis dans un centre hospitalier pour des complications cardiaques et multiplie par douze le risque d'insuffisance rénale terminale². Il est donc primordial de trouver des traitements non seulement sans danger mais aussi bénéfiques pour les systèmes cardiovasculaire et rénal.

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement du diabète de type 2 (DB2), deux agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), soit le liraglutide et le sémaglutide, deux inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (iSGLT2), soit l'empagliflozine et la canagliflozine ainsi que la metformine ont démontré des effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire³⁻⁹. Les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS ont démontré les effets bénéfiques des iSGLT2, respectivement de l'empagliflozine et de la canagliflozine^{3,6}. Ces deux études ont révélé une réduction des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et du risque d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque parmi les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire^{3,6}. De plus, l'étude EMPA-REG OUTCOME a révélé une réduction de la mortalité cardiovasculaire³. Les iSGLT2 étaient généralement bien tolérés dans les études cliniques, bien qu'ils aient été associés à certaines complications graves, mais peu fréquentes, comme l'acidocétose diabétique. La canagliflozine a par ailleurs été associée à une augmentation du risque d'amputation du membre inférieur et de fractures tandis que la dapagliflozine, à un risque accru de cancer de la vessie^{3,5,6,10,11}.

Dans ce contexte, l'étude DECLARE-TIMI 58 visait à évaluer les effets de la dapagliflozine sur les affections cardiovasculaires et rénales de patients atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCAS) établie et chez les patients à risque cardiovasculaire élevé.

Protocole de recherche : L'étude DECLARE-TIMI 58 est une étude de phase III, à répartition aléatoire, contrôlée, multicentrique, à double insu menée dans 882 sites de 33 pays, notamment aux États-Unis et au Canada. Si les investigateurs parvenaient à démontrer la non-infériorité de l'objectif primaire, ils testaient les objectifs primaires d'efficacité en parallèle pour évaluer la supériorité. Les objectifs secondaires n'étaient testés que si un résultat statistiquement significatif était atteint pour les objectifs primaires. Cette étude a été réalisée grâce à la collaboration du groupe de recherche Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) et de la compagnie pharmaceutique AstraZeneca. Cette étude postcommercialisation a été réalisée à la suite des exigences réglementaires de la Food and Drug Administration (FDA), portant sur les nouvelles molécules pour le traitement du diabète^{12,13}. Une analyse en intention de traiter (ITT) a été réalisée. Les membres du groupe d'étude TIMI ont effectué toutes les analyses. Une hiérarchisation des tests statistiques a été réalisée afin d'ajuster pour la multiplicité des tests. À la suite de la publication de l'étude EMPA-REG OUTCOME, les investigateurs ont modifié leur protocole de recherche afin d'ajouter un deuxième objectif primaire, soit le composite de la mortalité cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour

Pour toute correspondance : Stefano Barillaro, Centre universitaire de santé McGill, 1001, boulevard Décarie, Montréal (Québec) H4A 3J1, CANADA; Courriel : stefano.barillaro@mhcc.mcgill.ca

l'insuffisance cardiaque. Ils mentionnent qu'aucune analyse préliminaire n'a eu lieu avant ce changement. Le protocole a été à nouveau soumis au comité d'éthique pour l'obtention de l'approbation et les patients ont signé de nouveaux formulaires de consentement.

Patients : Les patients âgés de 40 ans ou plus atteints de DB2, dont l'hémoglobine glyquée (HbA1c) se situait entre 6,5 % et 11,9 % et dont la clairance de la créatinine était égale ou supérieure à 60 mL/min ont été inclus dans l'étude. Pour être admis, ils devaient également avoir plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires ou une maladie athérosclérotique établie. L'âge seuil de 55 ans pour les hommes et de 60 ans pour les femmes ainsi que l'une des caractéristiques suivantes définissaient les facteurs de risque : hypertension, lipoprotéines de faible densité (LDL) supérieure à 3,36 mmol/L, prise d'un hypolipémiant ou usage du tabac. La définition de la maladie athérosclérotique englobait la maladie vasculaire athérosclérotique (MVAS), la MCAS et la maladie cérébrovasculaire ischémique. Les facteurs d'exclusion sont présentés dans le tableau I.

Interventions : Après une période préparatoire à la répartition aléatoire à simple aveugle sous placebo d'une durée de quatre à huit semaines, les patients encore admissibles étaient répartis aléatoirement selon un ratio 1:1 au groupe dapagliflozine dosé à 10 mg ou au groupe placebo. L'utilisation d'autres médicaments pour le traitement du diabète était laissée à la discrétion du médecin traitant durant toute la durée de l'étude. Des suivis périodiques par téléphone tous les trois mois et en personne tous les six mois ont été réalisés selon un horaire préétabli. La durée du suivi anticipée était d'au moins trois ans. Les effets indésirables, les événements cardiovasculaires, les autres thérapies médicamenteuses et l'adhésion étaient colligés lors des suivis. Les valeurs de laboratoire et les signes vitaux étaient recueillis uniquement lors des visites en personne. Les évaluateurs étaient formés pour conseiller les patients sur la prévention des amputations et des acidocétoses diabétiques.

Points évalués : Les investigateurs se sont intéressés tant à l'efficacité de la dapagliflozine qu'à sa sécurité cardiovasculaire. Concernant la sécurité cardiovasculaire, l'objectif primaire était les MACE, définis comme la mortalité cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. Quant à l'efficacité, les investigateurs se sont penchés sur les MACE et un composite formé de la mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque.

Puis deux objectifs secondaires d'efficacité ont été sélectionnés. Les investigateurs ont utilisé un objectif composite regroupant plusieurs éléments de la fonction rénale : la diminution d'au moins 40 % du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), la chute du DFGe sous les 60 mL/min/1,73 m², la survenue d'une nouvelle maladie rénale terminale et le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. Le second objectif secondaire évalué était la mortalité toutes causes confondues.

Résultats : Un total de 25 698 patients ont participé à la période préparatoire à la répartition aléatoire. Au moment de la répartition, 17 160 patients ont été répartis aléatoirement, soit 8 582 patients au groupe dapagliflozine et 8 578 au groupe placebo. Tous les patients répartis aléatoirement ont été inclus dans l'analyse d'efficacité et uniquement les patients ayant

Tableau I. Critères d'exclusion^a

Utilisation de certains médicaments

Pioglitazone (traitement actuel ou dans les 24 derniers mois et/ou utilisation antérieure pendant une période cumulative \geq 2 ans)

Rosiglitazone (traitement actuel ou dans les 12 derniers mois)

SGLT2 (traitement antérieur)

Corticostéroïde oral à une dose équivalente à 10 mg ou plus de prednisone par voie orale (traitement chronique actuel)

Événement cardiovasculaire aigu moins de 8 semaines avant la répartition aléatoire (p. ex. SCA, ICT, AVC, toute revascularisation, IC décompensée, TV soutenue)

TAS > 180 mmHg ou TAD > 100 mmHg lors de la répartition aléatoire (avec deux mesures)

Db de type I, de maturité (patients jeunes) ou secondaire

Cancer de la vessie (ACTD ou actif) ou radiothérapie bas de l'abdomen ou bassin

ATCD de cancer au cours des 5 dernières années^b

Cystite chronique et/ou infections récurrentes des voies urinaires (\geq 3 au cours de la dernière année)

Condition pouvant empêcher le patient de terminer l'étude selon l'avis du chercheur (p. ex. MCV (IC de classe IV selon NYHA, arythmies ventriculaires récurrentes), cancer actif (excluant cancer basocellulaire), MPOC, cirrhose, maladie auto-immune grave) ou événement fatal probable dans les 5 ans

Grossesse ou allaitement

Inobservance au protocole ou aux médicaments durant la période préparatoire à la répartition aléatoire

AST ou ALT > 3 fois LSN ou bilirubine totale > 2,5 fois LSN

Hématurie inexplicquée (confirmée microscopiquement)

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; ATCD : antécédent; AVC : accident vasculaire cérébral; HbA1c : hémoglobine glycosylée; IC : insuffisance cardiaque; ICT : ischémie cérébrale transitoire; LSN : limite supérieure de la normale; MCV : maladie cardiovasculaire; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; NYHA : New York Heart Association; SCA : syndrome coronarien aigu; SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2; TAD : tension artérielle diastolique; TAS : tension artérielle systolique; TV : tachycardie ventriculaire

^aAdaptation du texte de l'annexe supplémentaire de Wiviott et coll., avec permission¹

^bExcluant les cancers de la peau traités avec succès (n'incluant pas le mélanome)

reçu le traitement ont été inclus dans l'analyse de non-infériorité. Les caractéristiques de base des patients étaient comparables entre les groupes de traitement, comme le présente le tableau II. Environ 60 % des patients inclus dans l'étude étaient exempts de maladie cardiovasculaire préétablie, comparativement à 40 % ayant déjà eu un évènement par le passé. Il est aussi à noter que 10 % des patients étaient connus pour souffrir d'insuffisance cardiaque. La durée médiane du suivi des deux groupes oscillait autour de 4,2 ans. De plus, 21,1 % et 25,1 % des patients du groupe traitement et du groupe placebo ont arrêté le traitement avant la fin de la durée du suivi. Les pertes au suivi étaient similaires entre les groupes de traitement (0,1 % dans le groupe dapagliflozine et 0,2 % dans le groupe placebo).

Tableau II. Caractéristiques de base des patients^{a,b}

Caractéristiques	Dapagliflozine (n = 8582)	Placebo (n = 8578)
Âge (années), M ± ÉT	63,9 ± 6,8	64,0 ± 6,8
Femmes, n (%)	3171 (37)	3251 (38)
Race, n (%) ^c		
Caucasienne	6843 (80)	6810 (79)
Noire	295 (3)	308 (4)
Asiatique	1148 (13)	1155 (14)
Autres	296 (3)	305 (4)
Région, n (%)		
Amérique du Nord	2737 (32)	2731 (32)
Europe	3806 (44)	3823 (45)
Amérique latine	946 (11)	931 (11)
Asie-Pacifique	1093 (13)	1093 (13)
Indice de masse corporelle (kg/m ²), M ± ÉT	32,1 ± 6,0	32 ± 6,1
Médiane de la durée du diabète type 2 (années), (EIQ)	11 (6-16)	10 (6-16)
Hémoglobine glyquée (%), M ± ÉT	8,3 ± 1,2	8,3 ± 1,2
Pression artérielle systolique (mmHg), M ± ÉT	135,1 ± 15,3	134,8 ± 15,5
Débit de filtration glomérulaire estimé (mL/min/1,73m ²), M ± ÉT	85,4 ± 15,8	85,1 ± 16,0
Maladie cardiovasculaire athérosclérose établie, n (%)	3474 (41)	3500 (41)
Antécédent de maladie coronarienne, n (%)	2824 (33)	2834 (33)
Antécédent de maladie artérielle périphérique, n (%)	522 (6)	503 (6)
Antécédent de maladie cérébrovasculaire, n (%)	653 (8)	648 (8)
Antécédent d'insuffisance cardiaque, n (%)	852 (10)	872 (10)
Thérapies antidiabétiques, n (%)		
Insuline	3567 (42)	3446 (40)
Metformine	7020 (82)	7048 (82)
Sulfonylurée	3615 (42)	3707 (43)
Inhibiteur des DPP-4	1418 (17)	1470 (17)
Agonistes des récepteurs du GLP-1	397 (5)	353 (4)
Thérapies cardiovasculaires, n (%)		
Antiplaquettaires	5245 (61)	5242 (61)
Inhibiteur d'ECA ou ARA	6977 (81)	6973 (81)
Béta-bloqueur	4498 (52)	4532 (53)
Statine ou ézétimibe	6432 (75)	6436 (75)
Diurétiques	3488 (41)	3479 (41)

Abréviations : ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; EIQ : étendue interquartile; ÉT : écart-type; GLP-1 : glucagon-like peptide-1; M : moyenne

^aAdaptation du tableau 1 de Wiviott et coll., avec permission¹

^bLes pourcentages peuvent ne pas totaliser 100 en raison de l'arrondissement

^cRace rapportée par le patient

Concernant l'objectif primaire, la non-infériorité de la dapagliflozine comparativement au placebo a été démontrée, puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) ne dépassait pas 1,3. Ce résultat a permis aux investigateurs de mener les analyses de supériorité. Le tableau III illustre les objectifs d'efficacité d'intérêt, soit les MACE et le composite de la mortalité cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque. Tout d'abord, la dapagliflozine n'a pas démontré de réduction statistiquement significative des MACE (rapport de risque [RR] : 0,93; IC 95 % : 0,84-1,03, $p = 0,17$). Pour le second objectif primaire, le composite comprenant la survenue de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque, une diminution du risque relatif a été démontrée (RR : 0,83; IC 95 % : 0,73-0,95, $p = 0,005$). Cet avantage semble provenir majoritairement d'une réduction du nombre d'hospitalisations pour de l'insuffisance cardiaque, puisqu'on a observé une diminution du risque relatif de 27 % et du risque absolu de 0,8 %. Aucune différence n'a été notée sur le plan de la mortalité cardiovasculaire entre les groupes. Puisque la supériorité n'a pas été atteinte pour les MACE, les analyses statistiques des objectifs subséquents ne sont qu'exploratoires.

Par ailleurs, les analyses de sous-groupes concernant les objectifs primaires semblent montrer un avantage pour le composite de la mortalité cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de maladie athérosclérotique établie (RR : 0,83; IC 95 % : 0,71-0,98). Une tendance est aussi visible pour le sous-groupe de patients à risque cardiovasculaire élevé (RR : 0,84; IC 95 % : 0,67-1,04).

De plus, les investigateurs ont évalué le risque d'atteinte rénale et la mortalité toutes causes confondues. La dapagliflozine semble protectrice au niveau du composite comprenant la diminution de la filtration glomérulaire et le décès dû à des facteurs rénaux ou cardiovasculaires (RR : 0,76; IC 95 % : 0,67-0,87). Quant aux décès toutes causes confondues, aucune différence n'a été notée entre les deux groupes (RR : 0,93; IC 95 % : 0,82-1,04).

En ce qui a trait aux objectifs secondaires d'efficacité, on a observé des avantages pour le composite de l'atteinte rénale (RR : 0,76; IC 95 % : 0,67-0,87). Dans le groupe traitement on observe également une diminution de l'HbA1c de 0,42 %

Tableau III. Principaux objectifs d'efficacité et leurs composantes^a

Objectif	Dapagliflozine (n = 8582)		Placebo (n = 8578)		RR (IC 95 %)	p ^b
	n (%)	taux/1000 PA	n (%)	taux/1000 PA		
Mortalité cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	417 (4,9)	12,2	496 (5,8)	14,7	0,83 (0,73–0,95)	0,005
MACE	756 (8,8)	22,6	803 (9,4)	24,2	0,93 (0,84–1,03)	0,17
Diminution de ≥ 40 % du DFGe à < 60 mL/min/1,73m ² , IRST, ou décès d'origine rénale ou cardiovasculaire	370 (4,3)	10,8	480 (5,6)	14,1	0,76 (0,67–0,87)	
Mort toutes causes confondues	529 (6,2)	15,1	570 (6,6)	16,4	0,93 (0,82–1,04)	
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	212 (2,5)	6,2	286 (3,3)	8,5	0,73 (0,61–0,88)	
Infarctus du myocarde	393 (4,6)	11,7	441 (5,1)	13,2	0,89 (0,77–1,01)	
Accident vasculaire cérébral ischémique	235 (2,7)	6,9	231 (2,7)	6,8	1,01 (0,84–1,21)	
Décès d'origine cardiovasculaire	245 (2,9)	7	249 (2,9)	7,1	0,98 (0,82–1,17)	
Décès d'origine non cardiovasculaire	211 (2,5)	6	238 (2,8)	6,8	0,88 (0,73–1,06)	
Diminution de ≥ 40 % du DFGe à < 60 mL/min/1,73m ² , IRST, ou décès d'origine rénale	127 (1,5)	3,7	238 (2,8)	7	0,53 (0,43–0,66)	

Abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRST : insuffisance rénale au stade terminal; MACE : événement majeur cardiovasculaire; PA : patient-années; RR : rapport de risque

^aAdaptation de la figure 2 de Wiviott et coll., avec permission¹

^bLes valeurs p bilatérales sont présentées pour les deux objectifs principaux d'efficacité du décès cardiovasculaire ou de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le MACE

(IC 95 % : 0,40-0,45), une réduction de la tension artérielle systolique de 2,7 mmHg (IC 95 % : 2,4-3,0) et diastolique de 0,7 mmHg (IC 95 % : 0,6-0,9) et une perte de poids de l'ordre de 1,8 kg (IC 95 % : 1,7-2,0) comparativement au placebo.

Finalement, 8,1 % des patients du groupe dapagliflozine et 6,9 % du groupe placebo ont présenté un effet indésirable ayant mené à l'arrêt du traitement (RR : 1,15; IC 95 % : 1,03-1,28, $p = 0,01$). Le taux d'acidocétose diabétique et d'infections génitales était plus élevé dans le groupe dapagliflozine avec un nombre nécessaire pour nuire respectivement de 500 et de 125. Par contre, on a noté des effets bénéfiques sur l'hypoglycémie majeure et l'insuffisance rénale aiguë (IRA) avec un nombre nécessaire à traiter (NNT) respectivement de 334 et de 200. En revanche, aucune différence entre les groupes n'a été observée pour ce qui est des fractures, du cancer de la vessie et des amputations. De plus, les investigateurs rapportent un plus faible taux de gangrène de Fournier dans le groupe de traitement (un contre cinq). Les autres complications n'ayant pas démontré de différence statistiquement significative sont présentées dans le tableau IV.

Tableau IV. Effets secondaires survenus^{a,b}

Effets secondaires	Dapagliflozine	Placebo	RR (IC 95 %)	p
	(n = 8574) n (%)	(n = 8569) n (%)		
Effets secondaires graves	2925 (34,1)	3100 (36,2)	0,91 (0,87-0,96)	< 0,001
Arrêt du traitement à la suite d'effets secondaires	693 (8,1)	592 (6,9)	1,15 (1,03-1,28)	0,01
Hypoglycémie sévère	58 (0,7)	83 (1)	0,68 (0,49-0,95)	0,02
Acidocétose diabétique	27 (0,3)	12 (0,1)	2,18 (1,10-4,30)	0,02
Amputation	123 (1,4)	113 (1,3)	1,09 (0,84-1,40)	0,53
Fracture	457 (5,3)	440 (5,1)	1,04 (0,91-1,18)	0,59
Symptômes de déplétion volémique	213 (2,5)	207 (2,4)	1,00 (0,83-1,21)	0,99
Insuffisance rénale aiguë	125 (1,5)	175 (2)	0,69 (0,55-0,87)	0,002
Infection génitale	76 (0,9)	9 (0,1)	8,36 (4,19-16,68)	< 0,001
Infection du tractus urinaire	127 (1,5)	133 (1,6)	0,93 (0,73-1,18)	0,54
Cancer	481 (5,6)	486 (5,7)	0,99 (0,87-1,12)	0,83
Cancer de la vessie	26 (0,3)	45 (0,5)	0,57 (0,35-0,93)	0,02
Cancer du sein	36 (0,4)	35 (0,4)	1,02 (0,64-1,63)	0,92
Hypersensibilité	32 (0,4)	36 (0,4)	0,87 (0,54-1,40)	0,57
Atteinte hépatique	82 (1)	87 (1)	0,92 (0,68-1,25)	0,60

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; RR : rapport de risque

^aAdaptation du tableau 2 de Wiviott et coll., avec permission¹

^bLes valeurs de p et des intervalles de confiances de 95 % ont été ajustés pour les comparaisons multiples

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été répartis de façon aléatoire dans les groupes de traitement? OUI. Les patients ont été répartis aléatoirement par blocs de taille fixe selon un ratio de 1:1.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Une analyse en ITT a été réalisée. Par souci de comparaison, une analyse <i>per protocole</i> a été réalisée pour tester la non-infériorité et elle ne diffère pas des résultats obtenus, compte tenu des pertes au suivi.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Un suivi minimal de trois ans était initialement prévu et le suivi médian était de 4,2 ans. Par ailleurs, la perte au suivi est faible dans les deux groupes, soit 0,1 % ($n = 12$) dans le groupe dapagliflozine et 0,2 % ($n = 18$) dans le groupe placebo.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. Les deux types d'analyse (ITT et <i>per protocole</i>) ont été utilisés afin de démontrer la non-infériorité sur le plan de la sécurité et la supériorité en matière de sécurité et d'efficacité.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Le choix de l'assignation du traitement a été fait à l'insu des patients, des professionnels traitants et des chercheurs.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques de base des patients de l'étude sont comparables.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? OUI. La fréquence des suivis était identique dans les deux groupes. En dépit du manque d'information sur les thérapies concomitantes prescrites par le médecin traitant durant l'étude, les traitements pharmacologiques protecteurs reçus initialement par les patients étaient similaires.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? La dapagliflozine a répondu au critère de non-infériorité pour la survenue des MACE, mais n'a pas été supérieure au placebo pour démontrer une diminution des MACE. Quant à la mortalité cardiovasculaire ou à l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque, les auteurs ont observé une différence statistiquement significative et une diminution du risque absolu de 0,92 % avec NNT de 112 sur 4,2 ans. Si on prend uniquement le taux d'hospitalisation pour une décompensation d'insuffisance cardiaque, la diminution du risque absolu est de 0,86 % et le NNT est de 117 sur 4,2 ans.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance (IC 95 %) pour les objectifs primaires d'efficacité sont étroits, ce qui indique une bonne précision. Les IC 95 % des objectifs secondaires de sécurité sont variables. Par exemple, les IC 95 % associés à l'acidocétose diabétique et aux infections génitales étaient larges tandis que ceux associés aux fractures étaient étroits.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients? OUI. L'âge moyen des sujets étudiés est de 64 ans. Environ 30 % des sujets proviennent d'Amérique du Nord et 80 % sont des Caucasiens. Donc, les sujets étudiés représentent bien les patients atteints de DB2 au Québec ¹⁴ . Tout comme les patients québécois, la majorité des patients de l'étude reçoivent une polythérapie pour leur DB2. Cependant, beaucoup plus de patients de l'étude reçoivent une insulinothérapie comparativement aux patients souffrant de DB2 d'Amérique du Nord. Cela semble toutefois refléter la chronicité de leur diabète ¹⁵ .
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? OUI. Les investigateurs ont récolté beaucoup de données tant sur le plan de l'efficacité que de la sécurité, notamment au sujet des discordances des effets indésirables rapportés. Par contre, il aurait été intéressant de présenter d'autres mesures objectives, par exemple le stade d'insuffisance cardiaque du patient. En effet, malgré le fait que les auteurs aient présenté l'indice de masse corporelle, des mesures directes, telles que l'usage du tabac, l'alimentation et l'exercice physique auraient procuré une meilleure information sur le devenir de la maladie cardiovasculaire, bien que l'alimentation et l'exercice soient rarement mesurés dans le cadre de grands essais cliniques.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs? OUI. La dapagliflozine semble sécuritaire en ce qui a trait aux MACE. Elle semble avoir un effet bénéfique sur le plan de l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque. Toutefois, cet avantage est modeste, car il représente une réduction absolue du risque de 0,86 % ou un NNT de 117 sur 4,2 ans. La molécule semble être bénéfique pour la prévention de l'insuffisance cardiaque, puisqu'une faible proportion de la population à l'étude avait un antécédent d'insuffisance cardiaque (10 %). D'autres études ont été publiées récemment ou sont en cours actuellement pour évaluer les effets bénéfiques des iSGLT2 pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque, y compris pour les non-diabétiques ¹⁶⁻²¹ .

Discussion

Les auteurs de la présente étude ont publié un protocole de recherche exhaustif. Il rapporte en détail les différents paramètres collectés. De plus, puisque les sujets des deux groupes sont comparables et que la taille de la population à l'étude est importante, on peut affirmer que les différences observées sont probablement dues au traitement. L'aveugle a été maintenu durant toute la durée de l'étude et une puissance de plus de 80 % a été atteinte. La durée du suivi de 4,2 ans est adéquate, puisqu'elle répond aux exigences de la FDA et qu'elle dépasse la durée de suivi observée dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS^{3,6}. La validité externe de cette étude est bonne pour les patients dont l'HbA1c était hors des cibles et qui ne présentaient aucune atteinte rénale ou hépatique notable. En effet, environ 25 % des patients admissibles à la période préparatoire à la répartition aléatoire ont été exclus en raison de valeurs de

laboratoire. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été jugés adéquats pour favoriser la qualité de l'étude. Le biais de sélection est malgré tout jugé faible étant donné que moins de 1 % des sujets ont été exclus en raison de leur inobservance et 3,8 % à cause de la décision des participants ou de leur équipe traitante.

Pour situer cette étude dans le contexte actuel, il est nécessaire de comparer les résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 à ceux d'études antérieures. En ce qui concerne les MACE, plusieurs molécules ont démontré leur efficacité. Par contre, il faut noter que les populations choisies dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 diffèrent, notamment sur le plan de la proportion de patients avec une maladie athérosclérotique établie et de l'atteinte de la fonction rénale, ces éléments peuvent avoir un impact sur les effets bénéfiques notés. La metformine a été la première molécule à démontrer une réduction de

l'infarctus du myocarde⁹. Ensuite, deux agonistes du GLP-1, le liraglutide et le sémaglutide, ont démontré une diminution des MACE^{7,8}. Finalement, deux iSGLT2, l'empagliflozine et la canagliflozine, ont démontré un effet bénéfique sur les MACE, ce qui n'a pas été observé à ce jour avec la dapagliflozine^{3,6}. Toutefois, les populations des études portant sur l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine sont différentes. En effet, 100 % des patients inclus dans l'étude EMPA-REG OUTCOME avaient une maladie athérosclérotique établie comparativement à 72 % dans l'étude CANVAS et à 40 % dans DECLARE-TIMI 58^{3,6}. Par conséquent, les populations étudiées dans les trois études ne sont pas directement comparables²². Cela pourrait expliquer, en partie du moins, l'absence d'effet bénéfique noté avec la dapagliflozine.

Pour ce qui est des hospitalisations pour de l'insuffisance cardiaque, seuls les iSGLT2 se sont montrés bénéfiques. Tel que nous l'avons mentionné plus haut, les populations étudiées n'étant pas comparables, l'effet observé entre les études doit être interprété avec prudence. L'ampleur de l'effet varie selon les études, par exemple dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, on a observé une diminution du risque absolu de 1,6 % comparativement à 0,86 % dans DECLARE-TIMI 58³. Les NNT pour l'empagliflozine et la dapagliflozine étaient respectivement de 72 sur trois ans et 117 sur 4,2 ans³. Dans les deux études, ce paramètre est un objectif secondaire, par conséquent, il doit être vu comme générateur d'hypothèse. Cela demeure malgré tout un résultat intéressant dans le contexte actuel.

En effet, le monde de la cardiologie est maintenant secoué par les résultats de l'étude DAPA-HF. Cette étude évaluait la dapagliflozine pour les patients insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection réduite (40 % et moins) sans égard à leur statut diabétique. Cette étude a démontré un effet bénéfique de la dapagliflozine sur le composite de la détérioration de l'insuffisance cardiaque ou de la mortalité cardiovasculaire, quel que soit le statut diabétique, qui résulte en un NNT de 21 sur 18,2 mois¹⁸. Il faut toutefois noter que les patients inclus dans l'étude ne suivaient pas tous une thérapie de base optimisée selon les plus récentes lignes directrices, notamment peu de patients recevaient du sacubitril-valsartan lors de la répartition aléatoire¹⁸. Par conséquent, il serait nécessaire d'obtenir davantage d'information sur les thérapies médicamenteuses reçues au cours de l'étude. Il n'en demeure pas moins que, sur la base de ces résultats, la FDA a approuvé l'utilisation de la dapagliflozine en traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite²³.

Certaines études semblent démontrer un effet bénéfique sur le système rénal lors de l'ajout d'un iSGLT2 à la thérapie médicamenteuse des patients diabétiques^{6,24}. À la lumière des données présentées dans les études DECLARE-TIMI 58 et CREDENCE, force est de constater qu'un effet de classe semble se dessiner²⁴. Pour sa part, l'étude à répartition aléatoire contrôlée CREDENCE, portant sur la canagliflozine, s'intéressait principalement aux patients souffrant de complications rénales associées à leur DB2²⁴. Elle a montré un effet bénéfique de la canagliflozine sur l'objectif primaire (rapport de risque instantané : 0,70 ; IC 95 % : 0,59-0,82), soit un composite de l'insuffisance rénale terminale, de l'augmentation du double de la créatinine de base soutenue

sur 30 jours, de la mortalité rénale ou de la mortalité cardiovasculaire²⁴. L'effet bénéfique semble provenir majoritairement de l'augmentation soutenue de la créatinine, et l'analyse de sous-groupe montre un impact plus important parmi les patients souffrant d'insuffisance rénale de stade III. Les résultats de l'étude Dapa-CKD pourront confirmer ces hypothèses relatives à la dapagliflozine²⁵.

Quant aux effets indésirables, l'étude semble démontrer que la dapagliflozine n'est pas associée à certains effets graves rapportés par d'autres membres de la classe des iSGLT2, notamment l'amputation des membres inférieurs, l'AVC et les fractures^{22,26,27}. Cependant, environ 20 % des sujets étaient atteints d'une MVAS dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS, tandis que cette population représente seulement 6 % des patients de l'étude DECLARE-TIMI 58^{3,6}. Par conséquent, les patients de cette dernière risquaient probablement moins l'amputation. Des études antérieures portant sur la dapagliflozine avaient montré un taux plus élevé de développement de cancer de la vessie, ce qui n'a pas été le cas ici¹⁰. Toutefois, les facteurs d'exclusion de la présente étude, comme la cystite chronique, l'infection urinaire à répétition et l'exposition à la pioglitazone, font que cette population risquait moins de développer un cancer de la vessie²⁸. Le protocole mentionne avoir inclus les patients avec de l'hématurie si les investigateurs avaient écarté le diagnostic de cancer de la vessie. Aucune information sur le statut tabagique des patients de l'étude n'était disponible, malgré le fait que le tabagisme demeure le principal facteur de risque contribuant à un taux de 50 à 60 % des cas de cancer de la vessie²⁸. Ainsi, l'effet pourrait être attribué simplement au hasard. Les hypoglycémies majeures et les IRA dans le groupe placebo pourraient être le fruit du hasard. Cependant, une autre hypothèse voudrait que l'hypoglycémie résulte de l'optimisation d'autres thérapies causant plus d'hypoglycémie dans le groupe placebo, et l'incidence moindre d'IRA pourrait être secondaire à l'effet néphroprotecteur des iSGLT2, dont le mécanisme demeure inconnu.

Par conséquent, les iSGLT2 deviennent un choix intéressant pour le traitement du diabète grâce à leur effet sur les MACE, l'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque et la progression de l'atteinte rénale. À l'heure actuelle, l'empagliflozine a démontré un effet bénéfique sur la mortalité toutes causes confondues chez les patients diabétiques, tandis que les résultats récents de l'étude DAPA-HF ont démontré un tel effet chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, qu'ils soient diabétiques ou non¹⁸. Les sulfonyles et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 sont fréquemment prescrits aux patients diabétiques, malgré l'absence d'effet bénéfique sur la mortalité et les événements cardiovasculaires⁵. Selon les données probantes actuelles, les iSGLT2 et les agonistes du GLP-1 devraient prévaloir sur ces molécules.

Le profil d'effets indésirables varie entre les agonistes du GLP-1 et les iSGLT2. En effet, l'un semble associé à davantage de nausées et l'autre à plus d'infections génitales, urinaires ou d'acidocétose diabétique. Toutefois, les iSGLT2 demeurent une thérapie pratique, étant donné leur voie d'administration comparativement aux agonistes du GLP-1. Ainsi, il est primordial d'individualiser la thérapie selon les antécédents

du patient et ses préférences. De plus, il est judicieux de prioriser les molécules ayant montré un effet bénéfique sur le risque d'événements cardiovasculaires.

Conclusion

Les résultats de l'étude DECLARE-TIMI 58 indiquent que la dapagliflozine est efficace pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires, quoique cet avantage semble principalement découler d'une réduction modeste du risque d'hospitalisation pour de l'insuffisance cardiaque. Ces avantages semblent moins importants que ceux rapportés avec les autres iSGLT2. Ce fait s'explique probablement par la présence d'une plus faible proportion de patients de cette étude atteints de MCAS comparativement à EMPA-REG OUTCOME et CANVAS. L'analyse des sous-groupes de patients atteints de MCAS révèle une tendance positive en ce sens. Ces données s'ajoutent à celles de l'étude DAPA-HF récemment publiée sur les effets bénéfiques cardiovasculaires de la dapagliflozine.

Références

1. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;380:347-57.
2. Diabetes Canada. Diabetes in Canada. [en ligne] https://www.diabetes.ca/getmedia/6960f8d5-0869-4233-8ac2-6c669dae7c59/2018-Backgroundunder-Canada_KH_AB_KB-edited-13-March-2018_2.pdf.aspx (site visité le 12 janvier 2019).
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
4. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS et coll. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: Where do we go from here? Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.
5. Diabetes Canada clinical practice guidelines expert committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(suppl. 1):1-325.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
7. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et coll. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et coll. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
9. UK prospective diabetes study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
10. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de produit : Forxiga. [en ligne] <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/forxiga-product-monograph-en.pdf> (site visité le 19 janvier 2019).
11. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson A, Franzén S et coll. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018;363:4365.
12. Food and Drug Administration. Summary review for regulatory action. [en ligne] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf (site visité le 13 avril 2019).
13. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. [en ligne] <https://www.fda.gov/media/71297/download> (site visité le 05 mai 2019).
14. Statistics Canada. Table 13-10-0096-07 diabetes, by age group. [en ligne] <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310009607> (site visité le 19 janvier 2019).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Age-adjusted percentage of adults with diabetes using diabetes medication, by type of medication, United States, 1997-2011. [en ligne] <https://www.cdc.gov/diabetes/statistics/meduse/fig2.htm?fbclid=IwAR3pp3iQvXHKISBnHbqWlWpXQASOD86DkOCVf79MGU5lVQKr2iHKWQSi-zNY> (site visité le 19 janvier 2019).
16. U.S. National Library of Medicine. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977> (site visité le 05 mai 2019).
17. U.S. National Library of Medicine. Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057951> (site visité le 05 mai 2019).
18. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
19. U.S. National Library of Medicine. Dapagliflozin evaluation to improve the lives of patients with preserved ejection fraction heart failure (DELIVER). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619213> (site visité le 02 octobre 2019).
20. U.S. National Library of Medicine. Effect of ertugliflozin on cardiac function in diabetes (ERTU-GLS). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03717194> (site visité le 02 octobre 2019).
21. U.S. National Library of Medicine. Effect of sotagliflozin on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes post worsening heart failure (SOLOIST-WHF Trial). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03521934> (site visité le 02 octobre 2019).
22. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP et coll. 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.
23. AstraZeneca. Farxiga approved in the US for the treatment of heart failure in patients with heart failure with reduced ejection fraction. [en ligne] <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/farxiga-approved-in-the-us-for-the-treatment-of-heart-failure-in-patients-with-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction.html> (site visité le 26 juin 2020).
24. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et coll. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-306.
25. U.S. National Library of Medicine. A study to evaluate the effect of dapagliflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (Dapa-CKD). [en ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150> (site visité le 05 mai 2019).
26. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S et coll. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke* 2017;48:1218-25.
27. Khouri C, Cracowski JL, Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: Is this a class effect? *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1531-4.
28. Dolan D. Bladder, renal cell, and testicular cancers. Dans : 2017 ACCP/ASHP oncology pharmacy preparatory review and recertification course : course handbook. Kansas: American college of clinical pharmacy; 2017. p. 107-64.