

DECLARE-TIMI 58

(Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) trial

Effets de la dapagliflozine sur les événements cardiovasculaires

Contexte et hypothèse

La dapagliflozine est un inhibiteur des transporteurs de sodium glucose 2 (SGLT2), qui augmente la diurèse sucrée et diminue la glycémie.

L'étude DECLARE-TIMI 58 a évalué l'impact de la dapagliflozine dans une large population de patients diabétiques ayant une maladie cardio-vasculaire connue ou un niveau de risque cardiovasculaire élevé.

Critères d'inclusion

Hommes et femmes ≥ 40 ans avec diabète de type 2 (HbA1c 6,5 % à 12 %), avec une clearance de la créatinine ≥ 60 ml.

Avec :

- Soit une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse déclarée (coronaropathie, maladie cérébro-vasculaire, ou artériopathie périphérique)
- Soit un âge ≥ 55 ans pour les hommes et ≥ 60 ans pour les femmes sans antécédent cardiovasculaire, mais avec au moins un facteur de risque classique (hypertension artérielle, dyslipidémie avec LDL-c $> 1,30$ g/L, ou utilisation d'hypolipémiants ; tabagisme actif).

Plan d'étude et traitements étudiés

Etude en double aveugle, dapagliflozine 10 mg versus placebo, après une période de run-in de 4 à 8 semaines sous placebo seul.

Critères de jugement

- **critère principal de sécurité** : mortalité cardio-vasculaire, infarctus, AVC ischémique
- **critères d'efficacité** :
 - mortalité cardio-vasculaire, infarctus, AVC ischémique
 - mortalité cardio-vasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- **critères secondaires** :
 - décès de cause rénale ou cardio-vasculaire, ou détérioration ≥ 40 % du débit de filtration glomérulaire, ou apparition d'une insuffisance rénale terminale
 - mortalité toute cause

Plan d'analyse et taille de la population

Analyse de non-infériorité telle que demandée par la FDA. Après vérification de la non-infériorité, analyse des 2 critères de jugement primaires, avec niveau de significativité fixé à 0,023 pour chacune des 2 analyses. En cas de positivité d'un seul des 2 critères au niveau de 0,023, le second critère a été testé au niveau de 0,046. Les critères secondaires ne devaient être testés qu'en cas de positivité des 2 critères primaires (analyse hiérarchique).

Une population de 17150 patients était jugée nécessaire pour obtenir 1390 événements avec une durée de suivi minimale de 3 ans (puissance de 85% pour démontrer une réduction des événements cardiovasculaires de 15 %).

Résultats

Population

Recrutement de 17160 patients et durée médiane de suivi de 4,2 ans :

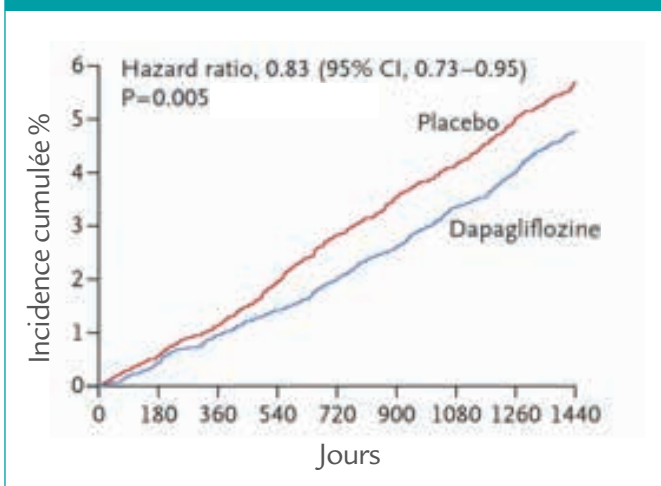
- Prévention primaire : 10186 sujets (59 %)
- Prévention secondaire : 6974 patients (41 %)

	Dapagliflozine (n=8582)	Placebo (n=8578)
Caractéristiques		
Age moyen (années)	63.9 \pm 6.8	64.0 \pm 6.8
Femmes (%)	37 %	38 %
BMI (Kg/m ²)	32.1 \pm 6.0	32.0 \pm 6.1
Pression artérielle systolique (mmHg)	135.1 \pm 15.3	134.8 \pm 15.5
Facteurs de risque et antécédents		
Maladie cardio-vasculaire	40.5 %	40.8 %
Maladie coronaire	32.9 %	33 %
Maladie cérébro-vasculaire	8 %	8 %
Artériopathie périphérique	6%	6%
Insuffisance cardiaque	10%	10%
Durée du diabète (années)	11 [6; 16]	10 [6; 16]
Biologie		
HbA1c (%)	8.3 \pm 1.2	8.3 \pm 1.2
DFG (ml/min/1.73 m ²)	85.4 \pm 15.8	85.1 \pm 16.0
Traitements		
Insuline	42%	40%
Agoniste GLP1	5%	4%
Antiagrégants plaquettaires	61%	61%
Beta-bloquants	52%	53%
Statines / ezetimibe	75%	75%
IEC/ARA2	81%	81%
Diurétiques	41%	41%

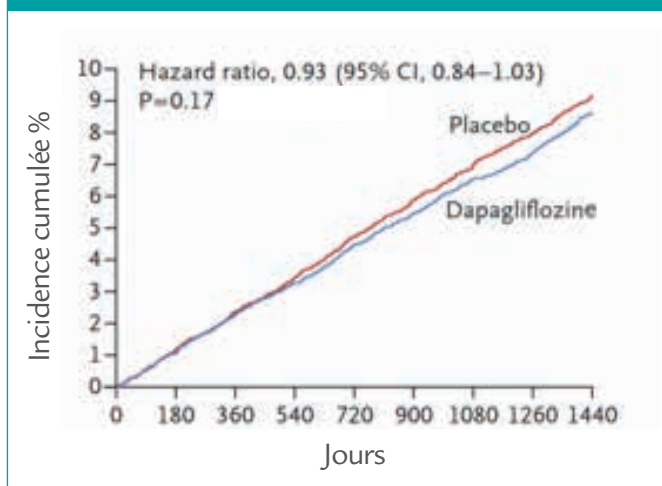
Efficacité

Événements	Événements pour 1000 années-patients sous dapagliflozine	Événements pour 1000 années-patients sous placebo	HR (IC 95 %)	P
Décès CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	12,2	14,7	0.83 (0.73-0.95)	0.005
Décès CV, infarctus, AVC	22.6	24.2	0.93 (0.84-1.03]	0.17
Décès toutes causes	15.1	16.4	0.93 (0.82-1.04]	
Infarctus du myocarde	11.7	13.2	0.89 (0.77-1.02)	
AVC ischémique	6.9	6.8	1.01 (0.84-1.21)	
Décès cardiovasculaire	7.0	7.1	0.98 (0.82-1.17)	
Décès non cardiovasculaire	6.0	6.8	0.88 (0.73-1.06)	
Critère rénal	3.7	7.0	0.53 (0.43-0.66)	

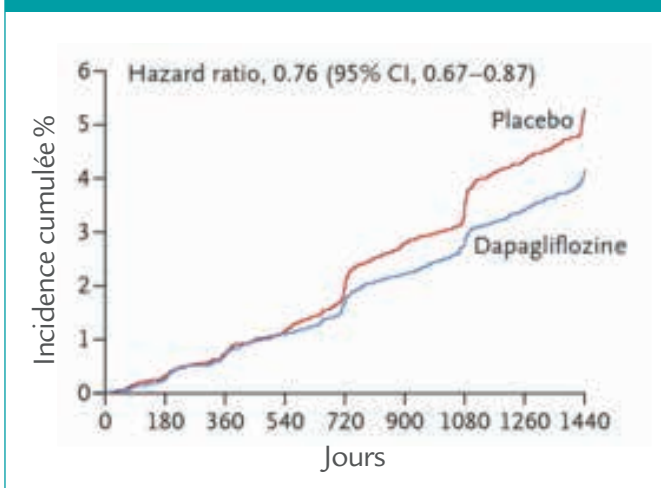
Décès CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque



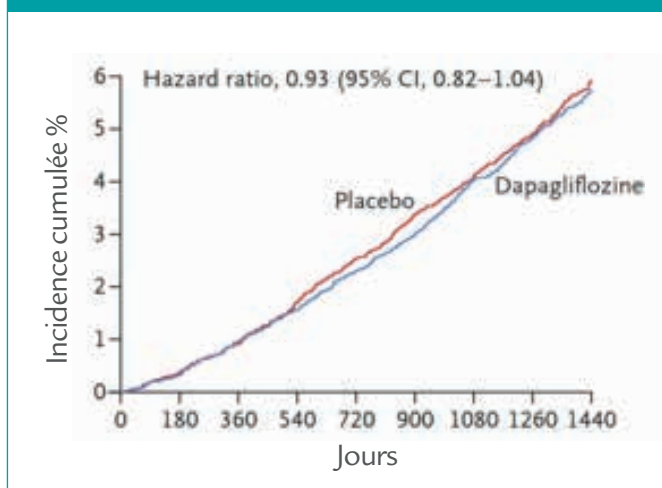
Événements cardiaques majeurs



Critère composite rénal



Décès toutes causes



Sous-groupes : efficacité

L'effet de la dapagliflozine sur le critère combiné décès cardio-vasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque apparaît homogène dans la plupart des sous-groupes étudiés ; il est identique que les sujets soient en prévention primaire ou secondaire (hazard ratio 0,84 et 0,83), et qu'ils aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque (hazard ratio 0,79 et 0,84).

Pour ce qui est des événements cardiaques majeurs (MACE), il n'y a pas non plus d'interaction significative en fonction des sous-groupes ; chez les patients en prévention secondaire, les MACE sont numériquement moins fréquents sous dapagliflozine (hazard ratio 0,90 ; IC 95 % 0,79-1,02) alors qu'il n'y a aucun effet chez les sujets en prévention primaire (hazard ratio 1,01 ; IC 95 % 0,81-1,27).

Effets indésirables

Effets indésirables	Dapagliflozine (n=8574)	Placebo (n=8569)	Hazard ratio (IC 95 %)	P
Tout effet indésirable grave	34.1 %	36.2 %	0.91 (0.87-0.96)	<0.001
Effet indésirable entraînant l'arrêt du traitement	8.1 %	6.9 %	1.15 (1.03-1.28)	0.01
Insuffisance rénale aiguë	1.5 %	2.0 %	0.69 (0.55-0.87)	0.002
Infection urinaire	1.5 %	1.6 %	0.93 (0.73-1.18)	0.54
Infection génitale	0.9 %	0.1 %	8.36 (4.19-16.68)	<0.001
Fracture	5.3 %	5.1 %	1.04 (0.91-1.18)	0.59
Amputation	1.4 %	1.3 %	1.09 (0.84-1.40)	0.53
Cancer de la vessie	0.3 %	0.5 %	0.57 (0.35-0.93)	0.02
Cancer du sein	0.4 %	0.4 %	1.02 (0.64-1.63)	0.92

II Conclusion

La dapagliflozine est non-inférieure au placebo sur le plan de la sécurité cardio-vasculaire. Dans une population large de patients diabétiques, dont 60 % en prévention primaire, elle ne réduit pas significativement les événements cardiovasculaires majeurs, mais entraîne une diminution significative du risque de mortalité cardio-vasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. On observe également un effet protecteur rénal probable, se traduisant par une réduction du critère composite rénal.

Nicolas Danchin

