

INHIBITEURS DES SGLT2 CHEZ LES PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE :

DES ESSAIS CONTRÔLÉS AUX RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET PERSPECTIVES EN PRATIQUE CLINIQUE

SCHÉEN AJ (1), DELANAYE P (2, 3)

RÉSUMÉ : Les gliflozines (inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 ou iSGLT2) ont un mécanisme d'action antidiabétique spécifiquement rénal, en inhibant la réabsorption tubulaire du glucose. Indépendamment du contrôle glycémique, ces médicaments ont prouvé leur efficacité pour réduire les événements cardiovasculaires majeurs et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, mais aussi la progression vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) à haut risque. Si l'effet anti-hyperglycémiant des iSGLT2 diminue avec le déclin du débit de filtration glomérulaire (DFG), les effets protecteurs cardiovasculaires et rénaux persistent au moins jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1,73 m². Ces effets ont été démontrés dans plusieurs méta-analyses des essais cardiovasculaires et dans deux essais spécifiquement à visée rénale chez des patients avec IRC et macroalbuminurie, CREDENCE avec la canagliflozine et Dapa-CKD avec la dapagliflozine. En outre, Dapa-CKD a montré les mêmes effets positifs en cas d'IRC non diabétique. Par ailleurs, le profil de sécurité des gliflozines chez les patients avec IRC est bon et comparable à celui des patients avec fonction rénale normale. Ces résultats favorables ont donné aux iSGLT2 une place privilégiée dans les dernières recommandations internationales diabétologiques, cardiologiques et néphrologiques. Les critères restrictifs actuels de prescription et de remboursement en Belgique des iSGLT2 en fonction du niveau de DFG (instauration si DFG > 60 et interruption si DFG < 45 ml/min/1,73 m²) devraient être élargis prochainement au vu des résultats convaincants des essais cliniques disponibles.

MOTS-CLÉS : Albuminurie - Diabète de type 2 - Gliflozine - Insuffisance rénale - Maladie cardiovasculaire

SGLT2 INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE : FROM CLINICAL TRIALS TO GUIDELINES AND NEW PROSPECTS FOR CLINICAL PRACTICE

SUMMARY : Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2 or gliflozins) exert their antidiabetic action through a specific renal mechanism, by inhibiting tubular glucose reabsorption. These agents have proven their efficacy to reduce major cardiovascular events and hospitalisation for heart failure, but also the progression of chronic kidney disease (CKD), in patients with type 2 diabetes (T2DM) at high risk, independently of glucose control. While the glucose-lowering effect of iSGLT2 is decreasing with the decline of estimated glomerular filtration rate (eGFR), both cardiovascular and renal protections remain present until an eGFR as low as 30 ml/min/1,73 m². These effects were demonstrated in several meta-analyses and in two trials specifically dedicated to renal outcomes in patients with CKD and macroalbuminuria : CREDENCE with canagliflozin and Dapa-CKD with dapagliflozin. In addition, Dapa-CKD showed similar positive results whatever the presence or absence of T2DM. Safety profile of SGLT2i among patients with CKD is good and similar to that of patients with normal renal function. These favourable findings led to a privileged place of SGLT2i in recent international guidelines promoted by diabetologists, cardiologists and nephrologists. Current restrictive criteria for the prescription and reimbursement of SGLT2i in Belgium according to eGFR level (initiation only if eGFR > 60 and interruption if eGFR < 45 ml/min/1,73 m²) should be enlarged very soon owing to convincing results of published controlled trials.

KEYWORDS : Albuminuria - Cardiovascular disease - Gliflozin - Renal insufficiency - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines) occupent une place de plus en plus importante dans le traitement des patients diabétiques de type 2 (DT2), en particulier lorsqu'il existe déjà une maladie cardiovasculaire (CV) (ou un haut risque d'en présenter une), une insuffisance

cardiaque et une insuffisance rénale chronique (IRC), notamment avec une albuminurie (1, 2).

Le but de cet article est de faire le point sur les relations complexes entre le rein et les gliflozines : la fonction rénale influence l'effet antihyperglycémiant des iSGLT2 tandis que ces médicaments peuvent moduler la fonction rénale (3, 4). Nous rappellerons le mode d'action rénale des iSGLT2 puis nous décrivons les résultats des principaux essais contrôlés, avec des critères cliniques forts d'évaluation CV ou rénale, en se focalisant surtout sur la protection rénale. Ensuite, nous détaillerons brièvement la place des iSGLT2 dans les principales recommandations diabétologiques, cardiologiques et néphrologiques, avec l'ouverture vers une utilisation jusqu'à un DFG de 30 ml/min/1,73 m². Enfin, nous terminerons par des perspectives

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Liège Université, Belgique.

(2) Service de Néphrologie, Dialyse, Hypertension et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Néphrologie-Dialyse-Aphérèse, Hôpital Universitaire Carémeau, Nîmes, France.

pour le traitement de l'IRC chez les personnes non diabétiques, ainsi que de l'IRC non albuminurique.

RAPPEL DU MODE D'ACTION RÉNALE DES GLIFLOZINES

Les iSGLT2 inhibent la réabsorption tubulaire du glucose (qui dépend pour 90 % des cotransporteurs SGLT2), forçant ainsi une glucosurie (5). Cet effet princeps s'accompagne d'une diurèse osmotique, d'une natriurèse, au moins transitoire, d'une uricosurie et d'une augmentation de l'hématocrite. Outre une diminution de l'hyperglycémie, les iSGLT2 entraînent un certain amaigrissement, suite à la perte calorique induite par la glucosurie, et une baisse de la pression artérielle d'origine multifactorielle (perte de poids, natriurèse, amélioration de la fonction endothéliale, diminution de la rigidité artérielle) (4).

L'importance de la glucosurie dépend directement de deux facteurs : le niveau de l'hyperglycémie et la valeur du DFG. Alors qu'une réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) de l'ordre de 0,8 % en moyenne est observée avec une gliflozine chez les patients DT2 avec une fonction rénale normale, elle devient moins importante en dessous d'un DFG de 60 ml/min/1,73 m², et elle s'amenuise encore davantage si le DFG est < 45 ml/min/1,73 m² (4). Ces résultats ont régenté les conditions d'utilisation dans les notices officielles et les conditions de remboursement belges pour les différentes gliflozines (voir plus loin).

Les effets multiples, rénaux et pléiotropes, des iSGLT2 ont abouti à une protection à la fois CV et rénale (4) et ce, indépendamment du niveau de contrôle glycémique et de la réduction du taux d' HbA_{1c} sous traitement (6-8). Les mécanismes les plus souvent invoqués pour expliquer cette protection restent largement discutés, avec des effets métaboliques, hémodynamiques (diurétiques) et biochimiques complexes (4, 9, 10). La baisse relativement modeste du taux d' HbA_{1c} observée avec les iSGLT2 dans les essais cliniques (environ 0,4 % en raison des ajustements thérapeutiques permis dans les deux groupes, dont celui recevant le placebo) ne peut expliquer les effets protecteurs rapportés et nous avons déjà discuté précédemment qu'il en était de même pour la diminution modérée de la pression artérielle généralement observée avec les gliflozines (11).

En ce qui concerne l'effet néphroprotecteur, le mécanisme le plus souvent plébiscité est une restauration du rétrocontrôle tubulo-glomulaire (12), aboutissant à une diminution de la pression intra-glomulaire. Il s'agit donc d'un mécanisme analogue, par ailleurs complémentaire, à celui décrit avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA) (13). Les effets observés sur le DFG sont biphasiques : durant les premières semaines, on observe une légère diminution du DFG sous iSGLT2, purement fonctionnelle et totalement réversible, qui fait place, ensuite, à une moindre diminution du DFG dans les mois et années qui suivent en comparaison au placebo pour, *in fine*, aboutir globalement à un effet néphroprotecteur (12) (Figure 1). Ce type d'évolution était déjà bien connu avec les bloqueurs du SRA, que ce soit les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les

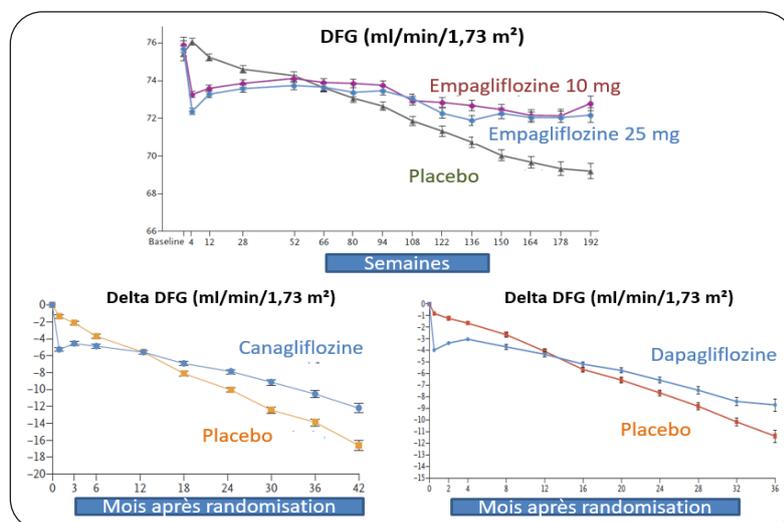
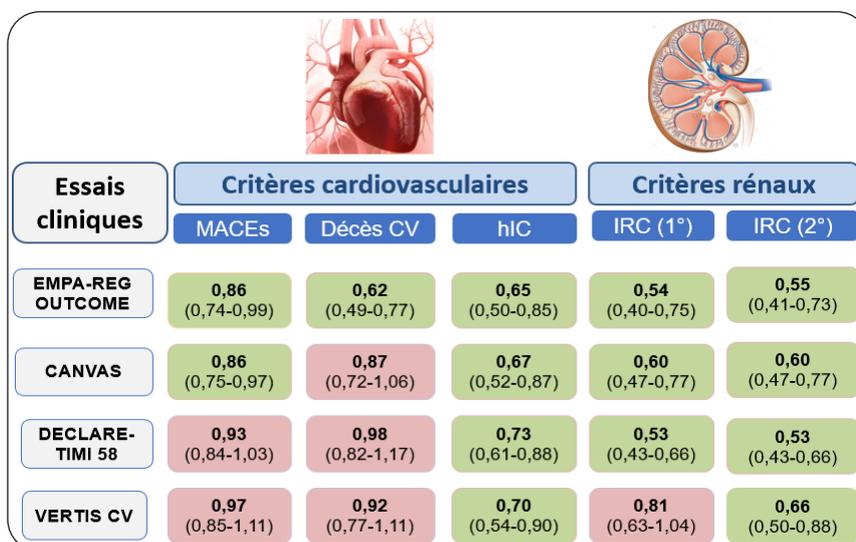


Figure 1. Illustration de l'évolution biphasique remarquablement reproductible des effets des iSGLT2 sur le débit de filtration glomulaire (DFG), avec une diminution initiale suivie d'une protection soutenue par rapport au placebo : à titre d'exemple, résultats dans EMPA-REG OUTCOME (en haut), CREDESCENCE (en bas à gauche) et Dapa-CKD (en bas à droite).

Figure 2. Principaux résultats (hasard ratio avec intervalle de confiance à 95 %) des quatre grandes études cardiovasculaires évaluant les effets des iSGLT2 sur les événements CV et rénaux.
En rose, différence non significative. **En vert**, différence statistiquement significative versus placebo.



Essais cliniques	Critères cardiovasculaires			Critères rénaux	
	MACEs	Décès CV	hIC	IRC (1°)	IRC (2°)
EMPA-REG OUTCOME	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,54 (0,40-0,75)	0,55 (0,41-0,73)
CANVAS	0,86 (0,75-0,97)	0,87 (0,72-1,06)	0,67 (0,52-0,87)	0,60 (0,47-0,77)	0,60 (0,47-0,77)
DECLARE-TIMI 58	0,93 (0,84-1,03)	0,98 (0,82-1,17)	0,73 (0,61-0,88)	0,53 (0,43-0,66)	0,53 (0,43-0,66)
VERTIS CV	0,97 (0,85-1,11)	0,92 (0,77-1,11)	0,70 (0,54-0,90)	0,81 (0,63-1,04)	0,66 (0,50-0,88)

CV : cardiovasculaire. hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque. IRC : insuffisance rénale chronique. MACEs : événements CV majeurs.

IRC (1°) : critère rénal composite combinant le doublement de la créatinine (EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV) ou la diminution du débit de filtration glomérulaire $\geq 40\%$ (CANVAS, DECLARE-TIMI 58) avec la progression vers l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale.

IRC (2°) : Homogénéisation du critère rénal composite prenant en compte la diminution du débit de filtration glomérulaire $\geq 40\%$ dans les 4 essais

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (sartans) (13). Des données très préliminaires et qui doivent être confirmées semblent suggérer que cette diminution de DFG à l'instauration du traitement par une gliflozine n'est pas observée chez les patients avec les DFG les plus bas (14).

EFFETS RÉNAUX DANS LES ÉTUDES DE SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE

Plusieurs grands essais prospectifs à visée CV ont été publiés au cours des dernières années, avec les quatre iSGLT2 commercialisés en Belgique (15) : l'empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) (16), la canagliflozine (CANVAS) (17), la dapagliflozine (DECLARE-TIMI 58) (18) et l'ertugliflozine (VERTIS-CV) (19). Ces essais ont été réalisés chez des patients DT2 avec maladie CV établie ou présentant des facteurs de risque. L'iSGLT2 a été ajouté au traitement de base standard (qui comprenait déjà, pour l'immense majorité des patients, un inhibiteur du SRA) et comparé, en double aveugle, avec un placebo. Le critère principal était un critère composite de trois événements CV majeurs («MACE 3-points» : mortalité CV, infarctus du

myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel). Parmi les critères secondaires figuraient, principalement, la mortalité CV et de toutes causes ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (hIC) (Figure 2). Les principaux résultats ont été résumés dans deux méta-analyses (20, 21). Dans tous les essais, si les résultats sont plus disparates concernant les effets sur les MACE 3-points et la mortalité CV, il existe systématiquement une réduction des hIC et une diminution du critère rénal composite principal qui comprenait un doublement de la créatininémie (ou une chute du DFG $\geq 40\%$), une évolution vers l'IRC terminale et le décès de cause rénale (Figure 2). Par ailleurs, ces études ont montré, dans l'ensemble, un excellent profil de sécurité des iSGLT2, non fondamentalement différent de celui du placebo, sauf une incidence plus élevée des infections mycotiques génitales et ce, même chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² (3).

Les effets sur la fonction rénale ont, chaque fois, fait l'objet d'une analyse secondaire préspecifiée et ont donné lieu à des articles spécifiquement consacrés à cette thématique néphrologique (22-24). Les principaux résultats rénaux de ces essais prospectifs contrôlés sont résumés dans le Tableau I. L'iSGLT2 entraîne une réduction significative du critère composite rénal principal, du doublement de la

Essais cliniques	Critère composite de progression de la maladie rénale (*)	Doublément de la créatininémie	Insuffisance rénale terminale
EMPA-REG OUTCOME (22)	0,61 (0,53-0,70) P < 0,001	0,56 (0,39-0,79) P < 0,001	0,45 (0,21-0,97) P = 0,04
CANVAS (17)	0,66 (0,53-0,81) P < 0,001	0,60 (0,48-0,76) P < 0,001	0,68 (0,54-0,86) P = 0,002
DECLARE-TIMI 58 (24)	0,53 (0,43-0,66) P < 0,0001	0,54 (0,43-0,67) P < 0,0001	0,31 (0,13-0,79) P = 0,013
VERTIS CV (19)	0,81 (0,63-1,04) P = ND (**)	0,79 (0,62-1,01) (***) P = 0,06	0,96 (0,50-1,83) P = 0,90

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P)
 (*) Définition légèrement variable selon les études.
 (**) HR = 0,66 (0,50-0,88) si diminution > 40 % du DFG plutôt que doublement de la créatininémie repris dans le critère composite rénal.
 (***) HR = 0,65 (0,49-0,87) si diminution > 40 % du DFG plutôt que doublement de la créatininémie
 DFG : débit de filtration glomérulaire. ND : non disponible.

Tableau I. Comparaison des principaux résultats rénaux dans les quatre études de sécurité cardiovasculaire avec les iSGLT2.

Caractéristiques	CREDESCENCE (23)	Dapa-CKD (27)
40 % perte DFG ou doublement de la créatininémie, IRT ou décès de cause rénale	0,66 (0,53-0,81) P < 0,001	0,56 (0,45-0,68) P < 0,001
IRT	0,68 (0,54-0,86) P = 0,002	0,64 (0,50-0,82) P = 0,004
IRT ou décès de cause rénale	0,72 (0,54-0,97) P = ND	0,66 (0,49-0,90) P = 0,0072
Insuffisance rénale aiguë	0,85 (0,64-1,13) P = ND	ND
Mortalité de toutes causes	0,83 (0,68-1,02) P = ND	0,69 (0,53-0,88) P = 0,004

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 % et valeurs de P quand disponibles).
 DFG : débit de filtration glomérulaire. IRT : insuffisance rénale terminale. ND : non disponible.

Tableau II. Effets des iSGLT2 sur les différents critères rénaux dans les deux grandes études à visée rénale.

créatininémie et de la progression vers une IRC terminale, sans augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë. Les résultats rénaux de VERTIS CV paraissent un peu moins favorables que ceux rapportés dans les trois autres essais CV, pour une raison qui reste à déterminer (15) (**Tableau I**).

PREMIÈRE ÉTUDE SPÉCIFIQUEMENT RÉNALE : CREDESCENCE AVEC LA CANAGLIFLOZINE

CREDESCENCE a été la première étude recrutant spécifiquement des patients avec une IRC et ayant un critère rénal comme critère de jugement primaire (23, 25, 26). Cet essai a enrôlé 4.401 patients DT2 avec une IRC attestée par un DFG entre 30 et 90 ml/min/1,73 m² (valeur moyenne 56) et une albuminurie comprise entre 300 et 5.000 mg/g créatinine (valeur médiane 927). Il a été interrompu prématurément, après un suivi médian de 2,62 années, en raison d'un bénéfice évident en faveur de la canagliflozine par comparaison au placebo.

En effet, le critère d'évaluation primaire, combinant une évolution vers l'IRC terminale, un doublement de la créatininémie, ou un décès d'origine rénale ou CV, est survenu avec un risque relatif réduit de 30 % (HR = 0,70; intervalle de confiance ou IC 95 % 0,59-0,82; P = 0,00001). Le critère strictement rénal, excluant la réduction de la mortalité CV, a été réduit de 34 %, y compris le risque d'IRC terminale (**Tableau II**). De plus, une réduction significative des événements CV majeurs (MACE 3-points) a été observée (- 20 %, p = 0,01), de même qu'une diminution des hIC (- 39 %, p < 0,001). Le profil de sécurité de la canagliflozine chez ces patients avec IRC albuminurique a été tout à fait rassurant, en particulier sans augmentation du risque d'amputations ou de fractures et avec une tendance à moins d'insuffisance rénale aiguë (HR 0,64, IC 95 % 0,64-1,13) (23, 25).

Ces résultats, en termes de néphroprotection, sont absolument remarquables d'autant plus qu'ils sont observés chez des patients déjà traités par un inhibiteur du SRA, une classe pharmacologique qui avait déjà révolutionné le pronostic de la néphropathie diabétique, notamment celle avec albuminurie (13).

SECONDE ÉTUDE SPÉCIFIQUEMENT RÉNALE : DAPA-CKD AVEC LA DAPAGLIFLOZINE

Dapa-CKD a recruté 4.304 patients DT2 ou non diabétiques (32 % de l'ensemble) avec une IRC attestée par un DFG entre 25 et 75 (moyenne 43) ml/min/1,73 m² et une albuminurie comprise entre 200 et 5.000 (médiane 965) mg/g créatinine (27).

Après un suivi médian de 2,4 années, le critère d'évaluation primaire, identique à celui déjà mentionné dans CREDENCE, est survenu avec un risque relatif réduit de 39 % (HR = 0,61; IC 95% 0,51-0,72; P < 0,001). Le critère strictement rénal, excluant la réduction de la mortalité CV, a été réduit de 44 %, y compris le risque d'IRC terminale (Tableau II). De plus, une réduction significative du critère composite combinant la mortalité CV et les hIC a été observée (- 29 %, P = 0,009). Enfin, la bonne sécurité d'emploi de la dapagliflozine, dans cette population particulière, a été démontrée (27), confirmant ainsi les résultats de CREDENCE (23).

Dans Dapa-CKD, 32 % des patients avaient une IRC albuminurique sans être DT2. Dans une analyse pré-spécifiée, une réduction significative du critère composite rénal a été observée, d'amplitude comparable entre les patients DT2 et les patients non diabétiques : respectivement, HR 0,57, IC 95 % 0,45-0,73 *versus* HR 0,51, IC 95 % 0,34-0,75; P interaction = 0,57). De même, aucune différence significative entre les deux sous-groupes n'a été rapportée pour les autres critères d'évaluation, que ce soit les complications CV ou la mortalité (28). Enfin, la sécurité d'emploi de la dapagliflozine a été confirmée dans ce sous-groupe non diabétique avec, en particulier, l'absence d'hypoglycémie.

Tableau III. Effets protecteurs des iSGLT2 selon le niveau de la fonction rénale à l'inclusion. Adapté de Zelniker et coll. 2019 (20).

DFG ml/min/1,73 m ²	≥ 90	60- < 90	< 60	P d'interaction
MACEs 3-points	0,94 (0,82-1,07)	0,91 (0,82-1,00)	0,82 (0,70-0,95)	P = 0,23
hIC	0,88 (0,68-1,13)	0,69 (0,57-0,83)	0,60 (0,47-0,77)	P = 0,0073
Composite rénal	0,44 (0,32-0,69)	0,56 (0,46-0,70)	0,67 (0,51-0,89)	P = 0,0258

DFG : débit de filtration glomérulaire. MACE 3-points : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel. hIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque

ÉTUDE SCORED AVEC LA SOTAGLIFLOZINE CHEZ DES PATIENTS DT2 AVEC IRC

Les résultats des études CREDENCE et Dapa-CKD viennent d'être confirmés, au moins partiellement, dans l'essai clinique SCORED avec la sotagliflozine (29). Cet essai a recruté 10.584 patients DT2 avec une IRC (DFG entre 25 et 60 ml/min/1,73 m²), dont environ un tiers des patients sans albuminurie, un tiers avec microalbuminurie et un tiers avec macroprotéinurie, tous à haut risque CV (88 % traités par inhibiteur du SRA). Les critères primaires de jugement étaient CV et se sont avérés favorablement influencés par la sotagliflozine par rapport au placebo après un suivi médian de 16 mois : MACEs (HR 0,84, IC 95 % 0,72-0,99) et mortalité CV combinée à hIC (HR 0,77, IC 95 % 0,66-0,91). Par contre, le critère composite rénal (réduction soutenue du DFG ou IRC terminale, soit un critère composite sensiblement différent de celui utilisé dans les études déjà mentionnées) tendait à être réduit de près de 30 %, mais de façon non significative (HR 0,71, IC 95 % 0,46-1,08). Il faut noter que la sotagliflozine n'est pas disponible pour les praticiens dans notre pays.

EFFETS PROTECTEURS DES iSGLT2 SELON LES MARQUEURS DE LA FONCTION RÉNALE

A) NIVEAU DU DFG

Dans une méta-analyse des essais EMPAREG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58, prioritairement centrée sur la protection CV (20), les bénéfices des iSGLT2 sont présents de façon significative quelle que soit la fonction rénale, mais leur ampleur varie selon le niveau basal de DFG (Tableau III). Il n'y a pas de différence significative pour les effets sur les MACEs; par contre la réduction des hIC est la plus nette chez les patients avec le DFG le plus

Tableau IV. Effets protecteurs des iSGLT2 chez les patients avec DFG < 45 ml/min/m². Les P (tous non significatifs) correspondent aux valeurs P d'interaction avec les autres sous-groupes (DFG 45- < 60 et 60- < 90 ml/min/1,73 m²).

Essais cliniques	Critère composite de progression de la maladie rénale (*)	MACEs (**)	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
EMPA-REG OUTCOME (31)	ND	0,79 (0,51-1,22) P interaction = 0,31	0,55 (0,29-1,05) P interaction = 0,91
CANVAS (32)	0,65 (0,29-1,48) P interaction = 0,59	0,65 (0,41-1,03) P interaction = 0,33	0,45 (0,23-0,88) P interaction = 0,62
CREDESCENCE (33)	0,71 (0,53-0,94) P interaction = 0,18	0,77 (0,57-1,03) P interaction = 0,74	0,70 (0,46-1,06) P interaction = 0,27
Dapa-CKD (27)	0,61 (0,53-0,78) (***) P interaction = NS	ND	ND

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 %)
 (*) Définition légèrement variable selon les études.
 (**) MACE 3-points : mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel.
 (***) Incluant la mortalité cardiovasculaire.
 iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. ND : non disponible. NS : non significatif.

bas tandis que la réduction du critère composite rénal est la moins marquée (mais néanmoins de - 33 % et statistiquement significative) dans le sous-groupe avec un DFG entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² (Tableau III). Dans VERTIS CV avec l'ertugliflozine (publiée en 2020, et donc non reprise dans cette méta-analyse de 2019) (20), une réduction de 50 % des hIC a été observée chez les patients avec IRC de classe 3 (DFG 30-60 ml/min/1,73 m² : HR : 0,50, IC 95 % 0,33-0,76) (30).

Dans une seconde méta-analyse (21), qui incluait également les résultats de CREDESCENCE, une tendance à l'atténuation de la protection rénale lorsque le DFG est plus bas a été également rapportée. Cependant, une réduction significative de l'incidence du critère composite rénal a été observée avec les iSGLT2 dans tous les sous-groupes répartis selon leur niveau de DFG, en ce compris chez les patients DT2 avec un niveau basal de DFG compris entre 30 et 45 ml/min/1,73 m² (risque relatif 0,70, IC 95 % 0,54-0,91, P = 0,0080) (21).

Trois études secondaires ont analysé les résultats chez les patients DT2 avec un DFG < 45 ml/min/1,73 m² et ont montré des effets positifs également dans ce sous-groupe avec une IRC plus avancée, que ce soit dans EMPA-REG OUTCOME (31), dans CANVAS (32) ou dans CREDESCENCE (33) (Tableau IV). Il est à noter que dans l'étude Dapa-CKD, les patients ont pu être inclus jusqu'à un DFG de 25 ml/min/1,73 m², avec également une réduction significative de 39 % du critère d'évaluation primaire dans le sous-groupe de patients avec un DFG < 45 ml/min/1,73 m² (Tableau IV) (27).

Enfin, dans une analyse d'un sous-groupe de patients DT2 avec un DFG < 30 ml/min/1,73 m² de l'étude CREDESCENCE, la protection rénale a été comparable à celle rapportée chez les patients avec un DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m² (HR 0,67; IC 95% 0,35-1,27 *versus* HR 0,70; IC 95% 0,54-0,91; P d'interaction = 0,80) et ce, sans déséquilibre en ce qui concerne le risque d'insuffisance rénale aiguë (14). La prudence est cependant recommandée car il s'agit là d'une analyse *post hoc* sur un échantillon limité. Des études spécifiques ciblant cette population avec IRC sévère sont donc nécessaires et il est probable qu'un avis néphrologique préalable et une surveillance stricte s'imposeront.

B) NIVEAU DE L'ALBUMINURIE

Les patients de CREDESCENCE (23) et de Dapa-CKD (27) avaient tous une macroalbuminurie à l'inclusion, d'un niveau cependant très variable. Dans la méta-analyse de Neuen et coll. (21), reprenant les essais CV chez des patients DT2 normo-, micro- ou macro-albuminuriques plus l'étude CREDESCENCE, la protection rénale a été consistante, indépendamment du niveau de l'albuminurie à l'inclusion (P de tendance = 0,66) et de l'utilisation ou non d'un bloqueur du SRA (P d'hétérogénéité = 0,31). Dans CREDESCENCE, cependant, il y a avait une tendance à une protection rénale plus marquée chez les patients avec une albuminurie > 1.000 mg/g créatinine par comparaison aux patients avec une albuminurie ≤ 1.000 mg/g créatinine (P d'interaction 0,16) (23). Ce type de sous-analyse en fonction de l'albuminurie n'est pas encore disponible pour

Dapa-CKD (27) et les données de SCORED en fonction du niveau d'albuminurie (normo, micro ou macro) sont assez disparates et ne permettent pas de conclure à ce sujet (29). Rappelons que les inhibiteurs du SRA exercent des effets rénaux plus favorables chez les patients macroalbuminuriques (13). Dès lors, des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir affirmer ce qu'il en est avec les iSGLT2, d'autant plus que l'action rénale des deux classes pharmacologiques a, *in fine*, la même cible physiopathologique, la pression intra-glomérulaire.

RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Les notices actuelles des différents iSGLT2 indiquent que le traitement ne peut être initié que si le DFG est > 60 ml/min/1,73 m² et qu'il doit être interrompu si le DFG tombe < 45 ml/min/1,73 m². Puisque ces médicaments étaient développés et commercialisés comme anti-diabétiques oraux, ces directives sont basées uniquement sur l'effet anti-hyperglycémiant qui, comme cela a déjà été mentionné et compte tenu du mécanisme d'action de cette classe pharmacologique, diminue si la fonction rénale décline (5). La donne a cependant complètement changé avec la publication des résultats des essais cliniques, en passant d'une vue purement «glucocentrique» à une vision plus large, centrée sur la prévention des complications CV et rénales dans la population DT2 (2).

Les résultats de ces différentes études CV et rénales ont largement contribué au positionnement prioritaire des iSGLT2 chez les patients DT2 à haut risque (1, 2), dans le rapport de consensus diabétologique de l'«American Diabetes Association» et de l'«European Association for the Study of Diabetes» (34), mais aussi dans les recommandations cardiologiques (35, 36) et néphrologiques (37, 38). Les résultats protecteurs ont été observés quel que soit le niveau de DFG, y compris chez les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m² et même < 45 ml/min/1,73 m² (39). Dès lors, les dernières recommandations internationales non seulement autorisent, mais prônent l'utilisation des iSGLT2 tant que le DFG est > 30 ml/min/1,73 m² chez les patients à risque CV ou rénal.

Cet élargissement est actuellement en cours de discussion à l'Agence Européenne du Médicament et devrait être effectif prochainement.

PERSPECTIVES D'EXTENSION D'UTILISATION DES ISGLT2 EN PRATIQUE CLINIQUE

A) PATIENTS AVEC IRC ET UN DIABÈTE DE TYPE 1

Au vu de l'ensemble des données disponibles chez les patients DT2, on peut supputer que les patients avec un diabète de type 1 et une néphropathie pourraient également bénéficier de ce type de traitement innovant, comme ils bénéficient d'un agent inhibiteur du SRA au même titre que les patients DT2 (13). Cependant, dans cette population diabétique de type 1, on est actuellement freiné par un risque accru d'acidocétose, ce qui devra faire reconsidérer la balance bénéfices-risques avant une éventuelle utilisation des iSGLT2 (40).

B) PATIENTS AVEC IRC NON DIABÉTIQUES

Comme la protection rénale observée avec les iSGLT2 est indépendante du contrôle glycémique de départ et de l'amélioration du taux d'HbA_{1c} observée sous traitement (2, 7, 8), tout portait à croire que les effets néphroprotecteurs des iSGLT2 observés chez les patients DT2 pourraient également se voir chez des patients non diabétiques. Des analyses secondaires de DAPA-HF (41) et EMPEROR-reduced (42), chez des patients avec ou sans DT2, mais avec une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, ont comparé les effets positifs du iSGLT2 sur les critères d'évaluation primaires et secondaires principaux en fonction du degré de l'IRC. Elles ont montré que les effets protecteurs CV, mais aussi rénaux, ont été consistants dans une large gamme d'atteintes rénales, en comparant les sous-groupes séparés par le niveau de DFG, en ce inclus des patients avec un DFG aussi bas que 20 ml/min/1,73 m², qu'ils présentent un DT2 ou non. Comme déjà mentionné, dans l'étude spécifiquement rénale Dapa-CKD, la protection observée a été comparable chez les personnes DT2 et chez les patients non diabétiques.

Une autre étude, de grande envergure, est actuellement en cours, l'étude EMPA-Kidney (43). Elle a recruté environ 5.000 patients dont au moins un tiers avec un DT2 et au moins un tiers non diabétiques, avec un DFG à l'inclusion entre 20 et 45 ml/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 ml/min/1,73 m² avec une albuminurie ≥ 200 mg/g créatinine. Cet essai apportera donc des informations complémentaires sur la protection rénale (et CV) chez des patients avec IRC, avec ou sans albuminurie et avec ou sans DT2. Les résultats ne sont pas attendus avant la fin de l'année 2022.

CONCLUSION

Les iSGLT2 ont apporté la preuve d'une réduction des événements CV majeurs, des hIC et de la progression vers une IRC terminale chez des patients DT2 à haut risque. Les effets sont consistants quel que soit le niveau de DFG (y compris chez les patients avec un DFG entre 30 et 45 ml/min/1,73 m²). Des analyses secondaires ont démontré que ces effets protecteurs sont indépendants du contrôle glycémique et des études récentes suggèrent qu'ils sont d'amplitude comparable chez les patients DT2 et chez les patients non diabétiques. Les résultats positifs de ces différentes études sont impressionnants, basés sur des critères de jugement «dur». Un tel bénéfice en néphrologie n'a plus été observé depuis l'avènement des inhibiteurs du SRA.

Ces données devraient faire revoir à la baisse les critères officiels de DFG actuellement en vigueur pour débiter et maintenir le traitement par une gliflozine en Belgique. Elles ouvrent aussi de nouvelles perspectives pour des indications élargies des iSGLT2 chez les patients avec une IRC, indépendamment de la présence d'un diabète.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les anti-diabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2020;**75**:233-9.
- Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege* 2020;**75**:392-8.
- Scheen AJ. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Safety* 2020;**19**:243-56.
- Scheen AJ. Sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Rev Endocrinol* 2020;**16**:556-77.
- 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.
- Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, et al. Improvement in cardiovascular outcomes with empagliflozin is independent of glycemic control. *Circulation* 2018;**138**:1904-7.
- Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017;**28**:368-75.
- Cooper ME, Inzucchi SE, Zinman B, et al. Glucose control and the effect of empagliflozin on kidney outcomes in type 2 diabetes: an analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Am J Kidney Dis* 2019;**74**:713-5.
- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes: cardiovascular and kidney effects. Potential mechanisms and clinical applications. *Circulation* 2016;**134**:752-72.
- Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obesity Metab* 2020;**22**:16-29.
- Scheen AJ, Delanaye P. Effects of reducing blood pressure on renal outcomes in patients with type 2 diabetes : focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Metab* 2017;**43**:99-109.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;**94**:26-39.
- Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019;**20**:277-94.
- Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of canagliflozin in patients with baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m(2) : subgroup analysis of the randomized CRE-DENCE trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;**15**:1705-14.
- Scheen AJ. Protection cardio-rénale avec les inhibiteurs des SGLT2 : d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV. *Rev Med Suisse* 2020;**16**:1483-8.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644-57.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:1425-35.
- 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.
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:845-54.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**:323-34.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-306.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes : an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:606-17.
- Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liege* 2019;**74**:508-13.
- Schernthaner G, Groop PH, Kalra PA, et al. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitor renal outcome modification in type 2 diabetes : evidence from studies in patients with high or low renal risk. *Diabetes Obesity Metab* 2020;**22**:1024-34.
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436-46.
- Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease : a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:22-31.
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:129-39.

30. Cherney DZI, McGuire DK, Charbonnel B, et al. Gradient of risk and associations with cardiovascular efficacy of ertugliflozin by measures of kidney function : observations from VER-TIS CV. *Circulation* 2020;**143**:602-5.
31. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;**137**:119-29.
32. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. *Circulation* 2018;**138**:1537-50.
33. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function : a secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *J Am Soc Nephro* 2020;**31**:1128-39.
34. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to : 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* 2020;**63**:221-8.
35. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;**41**:255-323.
36. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes : a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;**76**:1117-45.
37. Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:208-30.
38. Kidney Disease : Improving global outcomes diabetes work G. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;**98**:S1-S115.
39. Tuttle KR, Brosius FC 3rd, Cavender MA, et al. SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the national kidney foundation. *Am J Kidney Dis* 2021;**77**:94-109.
40. Taylor SI, Blau JE, Rother KI, et al. SGLT2 inhibitors as adjunctive therapy for type 1 diabetes : balancing benefits and risks. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:949-58.
41. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;**143**:298-309.
42. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from the EMPEROR-reduced trial. *Circulation* 2021;**143**:310-21.
43. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018;**11**:749-61.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be