

Inhibiteurs des SGLT2: focus sur le rein et la néphroprotection

Pr ANDRÉ J. SCHEEN^a et Pr PIERRE DELANAYE^{b,c}

Rev Med Suisse 2021; 17: 1397-403

Les relations entre inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et rein sont complexes: réduction de l'effet antihyperglycémiant avec la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), effets biphasiques sur le DFG dans le décours du traitement, risque faible d'insuffisance rénale aiguë, diminution rapide de l'albuminurie et, surtout, remarquable néphroprotection à terme, avec une diminution du risque d'insuffisance rénale terminale ou des décès d'origine rénale. Cet article décrit les résultats rénaux dans les grands essais cliniques et analyse l'impact du traitement par iSGLT2 en fonction des caractéristiques des patients à l'inclusion. Une néphroprotection est observée quels que soient la sévérité (DFG < 45 ml/min/1,73 m²) et le type (albuminurique ou non, diabétique ou non) de la maladie rénale.

SGLT2 inhibitors: focus on kidneys and nephroprotection

The relationships between sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2is) and kidney are complex: reduction of the glucose-lowering effect with the decline of glomerular filtration rate (GFR), biphasic effects on GFR along with treatment duration, low risk of acute kidney injury, rapid reduction of albuminuria, and, most importantly in clinical practice, a remarkable nephroprotection, with a decrease of the risk of end-stage renal disease or death from renal cause. This article describes the renal outcomes in the main clinical trials and analyses the impact of treatment with SGLT2is on renal prognosis according to different patient baseline characteristics. A nephroprotection is observed whatever the severity (even if GFR < 45 ml/min/1,73 m²) and type (with or without albuminuria, with or without diabetes) of renal disease.

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). C'est plus particulièrement le cas chez les patients avec une maladie cardiovasculaire (CV) avérée, une insuffisance cardiaque, une maladie rénale chronique (MRC),

ou encore chez les patients avec un cumul de facteurs de risque les exposant à de telles complications.¹ Ces aspects ont été discutés dans 2 articles de la revue publiés en 2020, l'un résumant les résultats de 4 grands essais CV,² l'autre comparant la place de choix réservée à cette classe pharmacologique dans différentes recommandations internationales.³

Le but de cet article est de faire le point sur les relations complexes entre le rein et les iSGLT2. Il complète les données d'un article publié en février 2021 dans la revue.⁴ La baisse de la fonction rénale influence négativement l'effet antihyperglycémiant des gliflozines, avec une moindre réduction du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) au fur et à mesure que le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue. Ces médicaments ont eux-mêmes un effet sur le DFG, effet par ailleurs différent à court (diminution transitoire) et à plus long terme (pente de réduction du DFG plus faible).^{1,5} Quelques cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés conduisant à une mise en garde de la Food and Drug Administration,⁶ mais, nous y reviendrons, les résultats des grands essais cliniques sont rassurants à cet égard. In fine, et de façon particulièrement remarquable du point de vue du clinicien, une néphroprotection a été rapportée dans des analyses secondaires de 4 essais à visée prioritairement cardiovasculaire, bénéfique par ailleurs confirmé dans 2 essais chez des patients avec insuffisance cardiaque.¹ Ces effets bénéfiques concernent des critères de jugements «durs», comme l'insuffisance rénale terminale (IRT). Par la suite, 3 essais ont recruté plus spécifiquement des personnes avec une néphropathie et 2 d'entre eux, ciblant des patients avec macroalbuminurie, ont également démontré une réduction significative d'un critère composite rénal comprenant le risque d'évolution vers l'IRT. Nous analyserons quelques caractéristiques des patients à l'inclusion susceptibles d'influencer les effets des iSGLT2 sur le critère composite rénal utilisé comme critère de jugement d'efficacité du médicament: présence ou non d'une insuffisance cardiaque ou d'un DT2, niveau initial du DFG ou de l'albuminurie, stade KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) combinant le niveau de DFG et d'albuminurie.⁷

EFFETS BIPHASIQUES DES iSGLT2 SUR LE DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRAIRE AU COURS DU TEMPS

Les mécanismes d'action rénale des iSGLT2, expliquant l'augmentation de la glucosurie associée à une diurèse osmotique et une natriurèse,⁸ avaient déjà été décrits dans un article de la revue en 2015.⁹ Brièvement rappelés dans un article récent,⁴ ils ne seront pas discutés ici, de même que les aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez les patients avec différents degrés d'insuffisance rénale.¹⁰

^aService de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques et Unité de pharmacologie clinique, CHU Liège, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique, ^bService de néphrologie, dialyse et transplantation, CHU Liège, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique, ^cService de néphrologie-dialyse-aphérèse, Hôpital universitaire Carémeau, Place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes, France andre.scheen@chuliege.be | pierre.delanaye@yahoo.fr

Les iSGLT2 exercent un effet en deux temps sur le DFG. Dès les premiers jours, et pendant les premières semaines, ces médicaments induisent une réduction («dip») de quelques millilitres par minute du DFG. Celle-ci s'explique par une diminution de la pression intraglomérulaire, principalement liée à une vasoconstriction de l'artériole afférente et, possiblement aussi, à une vasodilatation de l'artériole efférente.¹¹ La diminution de la pression intraglomérulaire explique la réduction, observée précocement, de l'albuminurie avec les iSGLT2. Cette baisse du DFG résulte donc d'un mécanisme hémodynamique, purement fonctionnel, qui est réversible à l'arrêt du traitement et ne signe nullement un quelconque effet néphrotoxique.¹² Cependant, il pourrait s'avérer délétère, du moins théoriquement, et conduire à une insuffisance rénale aiguë, dans certaines circonstances. Cela pourrait être le cas, par exemple, dans toutes les conditions provoquant, par elles-mêmes, une hypoperfusion rénale, en particulier les états de déshydratation.⁶ Des données très préliminaires et qui doivent être confirmées suggèrent 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.¹³ Enfin, tous les patients ne présentent pas une diminution initiale évidente du DFG, mais tous bénéficient d'une néphroprotection, qu'il y ait diminution du DFG ou non dans les premières semaines.¹⁴ Cependant, dans le décours du traitement, cette baisse de la pression intraglomérulaire va s'avérer bénéfique. En effet, la pente de déclin du DFG observée au cours des mois et années de suivi chez les patients sous placebo est atténuée chez ceux traités par un iSGLT2. Aussi, à la fin des études, d'une durée de 2 à 4 ans, le DFG est significativement plus élevé de quelques millilitres chez les patients sous gliflozine par rapport à ceux sous placebo (**figure 1**). Cet effet soutenu va conduire à la néphroprotection rapportée dans les différents essais cliniques publiés, comme ce sera discuté plus loin.

Cette évolution biphasique est analogue à celle habituellement observée avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), des médicaments qui ont permis d'améliorer considérablement le pronostic rénal des patients diabétiques et hypertendus.¹⁵ Comme la très grande majorité (entre ~80 et 100%) des patients inclus dans les études cliniques avec les

iSGLT2 était déjà traitée par un bloqueur du SRA, les effets des 2 classes pharmacologiques sont donc, de ce point de vue, complémentaires.¹⁵

EFFETS POSITIFS RÉNAUX DANS LES ÉTUDES À VISÉE CARDIOVASCULAIRE

Plusieurs grands essais prospectifs à visée CV ont été publiés au cours des dernières années, avec les 4 principaux iSGLT2 chaque fois comparés à un placebo: l'empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME), la canagliflozine (CANVAS), la dapagliflozine (DECLARE-TIMI 58) et l'ertugliflozine (VERTIS CV).^{2,4} Ces essais ont été réalisés chez des patients DT2 avec maladie CV établie ou présentant des facteurs de risque. L'évaluation principale était un critère composite de 3 événements CV majeurs (MACE 3-points: mortalité CV, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel) ou un critère combinant les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité CV. Les principaux résultats ont été présentés précédemment^{2,4} et sont résumés dans la **figure 2**.

Les effets sur la fonction rénale (DFG moyen initial entre 74 et 85 ml/min/1,73 m²) ont, chaque fois, fait l'objet d'une analyse secondaire préspecifiée et ont donné lieu à des articles spécifiquement consacrés à cette thématique néphrologique.¹⁶⁻¹⁹ Les principaux résultats rénaux sont résumés dans le **tableau 1**.²⁰ L'iSGLT2 entraîne une réduction significative du critère composite rénal principal, du doublement de la créatininémie et de la progression vers une IRT, et ce, sans augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë (au contraire, une réduction est généralement observée).⁶

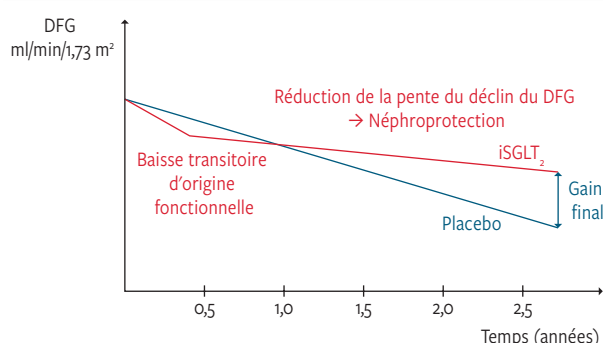
Les effets positifs sur la fonction rénale ont été confirmés dans 2 autres études ayant recruté spécifiquement des patients avec une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, la première, DAPA-HF, avec la dapagliflozine²¹ et la seconde, EMPEROR-Reduced, avec l'empagliflozine.²² De façon intéressante, ces 2 études ont enrôlé des patients avec et sans DT2 et les bénéfices néphrologiques étaient comparables dans les 2 sous-groupes. Ce point sera discuté plus loin.

FIG 1

Effets biphasiques des iSGLT2 sur le débit de filtration glomérulaire

Illustration schématique.

DFG: débit de filtration glomérulaire; iSGLT2: inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.



EFFETS RÉNAUX DANS TROIS ÉTUDES CHEZ DES PATIENTS AVEC MALADIE RÉNALE CHRONIQUE CREDENCE avec la canagliflozine

CREDENCE a été la première étude recrutant spécifiquement des patients avec une MRC et ayant une évaluation strictement rénale comme critère de jugement primaire.^{23,24} Cet essai a enrôlé 4401 patients DT2 avec une MRC attestée par un DFG entre 30 et 90 ml/min/1,73 m² (valeur moyenne: 56) et une albuminurie comprise entre 300 et 5000 mg/g de créatinine (valeur médiane: 923 mg/g de créatinine). Après un suivi médian de 2,62 années (essai interrompu prématurément en raison de la différence importante entre le groupe canagliflozine 100 mg et le groupe placebo), le critère d'évaluation primaire, combinant une évolution vers une IRT, un doublement de la créatininémie ou un décès d'origine rénale ou CV, est survenu avec un risque relatif réduit de 30% (hasard ratio (HR): 0,70; intervalle de confiance (IC) 95%: 0,59-0,82; p = 0,00001).

Choix initial

SPORTUSAL[®]



HOP SUISSE
MONDIAL 2022

rapidement analgésique¹

rapidement antiphlogistique¹

rapidement décongestionnant¹

après 5 minutes dans le sérum²



remboursé par les caisses-maladie*

permamed
l'entreprise pharma-
ceutique indépendante

Permamed SA • Ringstrasse 29 • 4106 Therwil • 061 725 20 20 • www.permamed.ch



Sportusal Emgel/Gel - **C:** principes actifs: Heparinum natricum 500 I.U./g, Hydroxyethylis salicylas 100 mg/g, Dimethylis sulfoxidum 50 mg/g, Macrogoli 9 aether laurilicus (Polidocanolum 600) 25/20 mg/g. **I:** lésions dues au sport et aux accidents comme p. ex. contusions, claquages, meurtrissures, entorses. **P:** appliquer plusieurs fois par jour. **Ch:** hypersensibilité à l'un des composants, troubles graves de la fonction rénale ou hépatique, diathèse hémorragique, thrombopénie induite par l'héparine (TILH), lupus érythémateux, labilité circulatoire, asthme, enfants de moins de 5 ans. **MG/PE:** ne pas appliquer sur les yeux, les muqueuses, des plaies ouvertes ou des lésions cutanées. Chez les insuffisants rénaux ne pas utiliser sur de grandes surfaces et pas d'utilisation prolongée. Ne pas masser en présence d'atteintes veineuses en rapport avec une thromboembolie. Les patients qui prennent simultanément des anticoagulants doivent être surveillés avec soin. Prudence chez les patients atteints de maladies chroniques des voies respiratoires ainsi que chez ceux qui ont manifesté des réactions d'hypersensibilité aux analgésiques ou aux AINS lors d'une précédente exposition. **IA:** le DMSO favorise la pénétration cutanée d'autres principes actifs. Afin d'éviter des effets indésirables, ne pas utiliser d'autres substances sur les zones à traiter. **G/A:** ne devraient pas être utilisés pendant la grossesse et la période d'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue et seulement sur de courtes périodes et sur des surfaces peu étendues. **Ei:** occasionnel: érythèmes, prurit, picotements. Rarement: réactions allergiques cutanées, nausées, céphalées. **CR:** D. **P:** 50 g* + 100 g*. **Sportusal Spray sine heparino** - **C:** principes actifs: Macrogoli-9 aether laurilicus (polidocanolum 600) 18 mg/ml, Dimethylis sulfoxidum (DMSO) 45 mg/ml, Hydroxyethylis salicylas 90 mg/ml, Dexamethanolum 9 mg/ml, Levomentholum 27 mg/ml, Camphora racemica 5.4 mg/ml. **I:** traitement local de douleurs, d'inflammation et d'enflures, p. ex. après une entorse, une contusion ou un claquage. **P:** 3 à 5 fois par jour 5 à 7 pulvérisations en usage externe. **Ch:** hypersensibilité à l'un des composants. Plaies ouvertes, peau lésée, troubles graves de la fonction rénale ou hépatique, asthme, enfants de moins de 5 ans. **MG/PE:** ne pas appliquer sur les yeux ou les muqueuses. Site d'application doit être sans traces de médicaments ou de produits cosmétiques. Pas de pansements occlusifs. **IA:** aucunes connues. **G/A:** ne doit pas être utilisés pendant la grossesse et la période d'allaitement, sauf en cas de nécessité absolue. **Ei:** rarement: irritations de la peau. **CR:** D. **P:** 50 ml*. **TA:** Permamed AG, 4143 Dornach. **Information complète sur le médicament:** www.swissmedicinfo.ch.

Références: 1 Information professionnelle Sportusal, www.swissmedicinfo.ch. 2 Jenoure P., et al. Perkutane Therapie leichter Sportverletzungen. Der Informierte Arzt/Gazette Médicale. 1987; 17: 81-6. *OFSP Liste des spécialités, date de consultation: 02.08.2021, www.spezialtaetenliste.ch

Le critère strictement rénal, excluant la réduction de la mortalité CV, a été réduit de 34%, y compris le risque d'IRT (**tableau 2**). De plus, une réduction significative des événements CV majeurs (MACE 3-points) a été observée (-20%, $p = 0,01$), avec une importante diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (-39%, $p < 0,001$). Le profil de sécurité de la canagliflozine a été rassurant, notamment en termes d'insuffisance rénale aiguë (HR: 0,64; IC 95%: 0,64-1,13).^{23,24}

DAPA-CKD avec la dapagliflozine

DAPA-CKD a recruté 4304 patients DT2 ou non diabétiques (32% de l'ensemble) avec une MRC attestée par un DFG entre 25 et 75 (moyenne: 43 ml/min/1,73 m²) et une albuminurie comprise entre 200 et 5000 mg/g de créatinine (valeur médiane: 934 mg/g de créatinine).²⁵ Après un suivi médian de 2,4 années, le critère d'évaluation primaire, identique à celui

FIG 2 Résultats cardiovasculaires et rénaux dans les quatre grandes études princeps

Les résultats sont exprimés par les «hazard ratio» avec intervalle de confiance à 95%.

En rose: différence non significative; en vert: différence statistiquement significative versus placebo.

CV: cardiovasculaire; hIC: hospitalisation pour insuffisance cardiaque; MACE: événements CV majeurs; MRC: maladie rénale chronique; MRC (1°): critère rénal composite combinant doublement de la créatinine (EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV, CANVAS) ou diminution du débit de filtration glomérulaire $\geq 40\%$ (DECLARE-TIMI 58) avec progression vers l'insuffisance rénale terminale ou le décès d'origine rénale; MRC (2°): homogénéisation du critère rénal composite prenant en compte la diminution du débit de filtration glomérulaire $\geq 40\%$ dans les quatre essais.

Essais cliniques	Critères cardiovasculaires			Critères rénaux	
	MACE	Décès CV	hIC	MRC (1°)	MRC (2°)
EMPA-REG OUTCOME	0,86 (0,74-0,99)	0,62 (0,49-0,77)	0,65 (0,50-0,85)	0,55 (0,41-0,73)	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)

(Adaptée avec autorisation de réf. 20).

TABEAU 1 Comparaison des résultats rénaux dans les études de sécurité cardiovasculaire avec les iSGLT2

Résultats exprimés par les «hazard ratio» (avec intervalle de confiance à 95% et valeurs de p).

^a Définition légèrement variable selon les études.

^b HR = 0,66 (0,50-0,88) si diminution $> 40\%$ du DFG plutôt que doublement de la créatininémie repris dans le critère composite rénal.

^c HR = 0,65 (0,49-0,87) si diminution $> 40\%$ du DFG plutôt que doublement de la créatininémie.

DFG: débit de filtration glomérulaire; iSGLT2: inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; ND: non disponible; NS: non significatif.

Essais cliniques	DFG estimé Valeur moyenne ($\pm$ écart-type) ml/min/1,73 m ²	% patients avec albuminurie ($< 30/30-300/>300$ mg/g créatinine)	Critère composite de progression de la maladie rénale ^a	Doublement de la créatininémie	Insuffisance rénale terminale	Insuffisance rénale aiguë
EMPA-REG OUTCOME ¹⁶	74,2 $\pm$ 21,6	59,5/28,5/10,9	0,61 (0,53-0,70) $p < 0,001$	0,56 (0,39-0,79) $p < 0,001$	0,45 (0,21-0,97) $p = 0,04$	ND
CANVAS ¹⁷	76,5 $\pm$ 20,5	69,8/22,6/7,6	0,66 (0,53-0,81) $p < 0,001$	0,60 (0,48-0,76) $p < 0,001$	0,68 (0,54-0,86) $p = 0,002$	0,72 (0,38-1,39) $p = NS$
DECLARE-TIMI 58 ¹⁸	85,4 $\pm$ 15,8	69,1/14,0/6,9	0,53 (0,43-0,66) $p < 0,0001$	0,54 (0,43-0,67) $p < 0,0001$	0,31 (0,13-0,79) $p = 0,013$	ND
VERTIS CV ¹⁹	76,1 $\pm$ 20,9	59,6/31,0/9,4	0,81 (0,63-1,04) $p = 0,08^b$	0,79 (0,62-1,01) ^c $p = 0,06$	0,96 (0,50-1,83) $p = 0,90$	0,87 (0,70-1,07) $p = 0,19$

déjà mentionné dans CREDENCE, est survenu avec un risque relatif réduit de 39% (HR: 0,61; IC 95%: 0,51-0,72; $p < 0,001$) dans le groupe dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Le critère strictement rénal, excluant la réduction de la mortalité CV, a été réduit de 44%, y compris le risque d'IRT (**tableau 2**). De plus, une réduction significative du critère composite combinant la mortalité CV et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée (-29%, $p = 0,009$). La bonne sécurité d'emploi de la dapagliflozine dans cette population particulière avec MRC a été démontrée,²⁵ confirmant ainsi les résultats de CREDENCE avec la canagliflozine.²³ Comme discuté plus loin, l'efficacité et la tolérance de la dapagliflozine ont été comparables chez les patients avec ou sans DT2.²⁶

SCORED avec la sotagliflozine

L'essai clinique SCORED avec la sotagliflozine est une étude qui a recruté des patients avec MRC, mais dont les objectifs prioritaires étaient d'ordre CV et non rénaux. SCORED a recruté 10584 patients DT2 avec une MRC (DFG entre 25 et 60 ml/min/1,73 m²), dont environ un tiers des patients sans albuminurie, un tiers avec microalbuminurie et seulement un tiers avec macroprotéinurie (albuminurie médiane: 74 mg/g de créatinine, bien inférieure à celle de CREDENCE et DAPA-CKD), tous étant à haut risque CV.²⁷ De ce point de vue, SCORED se distingue donc de CREDENCE et DAPA-CKD qui n'avaient recruté que des patients avec macroprotéinurie. Les critères primaires de jugement étaient CV et se sont avérés favorablement influencés par la sotagliflozine 200-400 mg par rapport au placebo après un suivi médian de 16 mois: MACE 3-points (HR: 0,84; IC 95%: 0,72-0,99) et mortalité CV combinée à la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HR: 0,77; IC 95%: 0,66-0,91). En revanche, le critère composite rénal (réduction soutenue du DFG ou IRT, 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). Les patients recrutés dans SCORED avaient cependant un risque de progression de la MRC inférieur que dans CREDENCE ou DAPA-CKD, vu leur relativement faible niveau d'albuminurie.

INFLUENCE DE DIVERSES CARACTÉRISTIQUES À L'INCLUSION

Présence ou non d'une insuffisance cardiaque

Dans les 4 études à visée CV, les effets les plus marqués des iSGLT2 concernent la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (**figure 2**).^{2,28} Ces résultats impressionnants (réduction du risque relatif de l'ordre de 30-35%) ont été largement confirmés dans les 2 essais ayant spécifiquement recruté des patients avec insuffisance cardiaque et fraction d'éjection réduite (DAPA-HF²¹ et EMPEROR-Reduced²²) et dans les 2 essais réalisés chez les patients avec MRC et protéinurie (CREDENCE²³ et DAPA-CKD²⁵). Comme les relations entre fonction cardiaque et fonction rénale sont bien connues (concrétisées dans ce qu'il est convenu d'appeler le syndrome cardio-rénal),²⁹ il est légitime de s'interroger sur le fait de savoir si une partie de la protection rénale ne pourrait pas s'expliquer par la réduction du risque d'insuffisance cardiaque. Dans DECLARE-TIMI 58, il n'y a pas de différence quant à la réduction de l'incidence du critère rénal composite avec la dapagliflozine entre les patients avec ou sans histoire d'insuffisance cardiaque à l'inclusion (p d'interaction = 0,78). Dans CREDENCE, le critère d'évaluation primaire (critère rénal plus mortalité CV) est favorablement influencé par la canagliflozine chez les patients sans histoire d'insuffisance cardiaque (HR: 0,66; IC 95%: 0,55-0,79), de façon plus marquée que chez les patients (par ailleurs 5 fois moins nombreux) avec histoire d'insuffisance cardiaque (HR: 0,89; IC 95%: 0,61-1,31), mais avec un p d'interaction non significatif (0,16). Dans DAPA-CKD, il n'y a pas de données disponibles selon la présence ou non d'une insuffisance cardiaque, uniquement selon celle ou non d'une maladie CV établie, et ici aussi il n'y a pas d'interaction significative que ce soit pour le critère d'évaluation primaire (rénal plus mortalité CV) ou celui composite strictement rénal.³⁰ Les données disponibles doivent cependant être interprétées avec précaution compte tenu qu'il s'agit d'analyses exploratoires par sous-groupes. De plus, on ne dispose pas de données sur l'évolution de la fonction rénale chez les patients considérés comme indemnes d'insuffisance cardiaque à l'inclusion, mais qui ont développé cette complication dans le décours de l'étude. Quoi qu'il en soit, les données disponibles actuellement ne donnent pas d'argument pour imputer le bénéfice rénal des iSGLT2 à un effet prédominant sur l'insuffisance cardiaque. Des analyses séquentielles de la survenue des 2 événements devraient donner des informations complémentaires intéressantes à ce sujet.

Niveau du débit de filtration glomérulaire initial

Même si on observe une tendance à l'atténuation de la protection rénale lorsque le DFG est inférieur à l'inclusion des études à visée CV,³¹ une réduction significative du critère composite rénal a été observée dans tous les sous-groupes étudiés, en ce

TABEAU 2

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

Résultats exprimés par les «hazard ratio» (avec intervalle de confiance à 95% et valeurs de p quand disponibles).

DFG: débit de filtration glomérulaire; IRT: insuffisance rénale terminale; iSGLT2: inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; ND: non disponible; NS: non significatif.

Caractéristiques	CREDENCE ²³	DAPA-CKD ²⁵
DFG initial (moyenne $\pm$ écart-type) ml/min/1,73 m ²	56,2 $\pm$ 18,2	43,2 $\pm$ 12,3
Albuminurie initiale Valeur médiane (percentiles 25-75) mg/g de créatinine	927 (463-1833)	965 (472-1903)
40% de perte de 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) $p = \text{ND}$	0,66 (0,49-0,90) $p = 0,0072$
Insuffisance rénale aiguë	0,85 (0,64-1,13) $p = \text{NS}$	ND
Mortalité toutes causes	0,83 (0,68-1,02) $p = \text{NS}$	0,69 (0,53-0,88) $p = 0,004$

compris les patients avec un DFG < 45 ml/min/1,73 m².³² Rappelons cependant que ces patients avec fonction rénale très altérée étaient relativement peu nombreux dans ces études CV. Dans une analyse d'un sous-groupe de patients DT2 avec un DFG < 30 ml/min/1,73 m² de l'étude CREDENCE, 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; $p = 0,80$), et ce, sans déséquilibre en ce qui concerne le risque d'insuffisance rénale aiguë.¹³ De même, dans DAPA-CKD, les effets de la dapagliflozine sur le critère primaire d'évaluation (composite rénal plus décès CV) ne sont pas significativement différents chez les patients avec un DFG < 45 ml/min/1,73 m² (HR: 0,63; IC 95%: 0,51-0,78) et chez ceux avec un DFG ≥ 45 ml/min/1,73 m² (HR: 0,49; IC 95%: 0,34-0,69).²⁵ La prudence est cependant recommandée, car il s'agit là d'analyses post-hoc sur des échantillons relativement limités. Des études spécifiques ciblant cette population avec MRC sévère sont donc nécessaires et il est probable qu'un avis néphrologique préalable et une surveillance stricte s'imposeront.

Taux initial de l'albuminurie

Dans la méta-analyse de Neuen et coll.,³² reprenant les essais CV chez des patients DT2 normo-, micro- ou macro-albuminuriques plus l'étude CREDENCE, 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 CREDENCE, cependant, il y avait une tendance à une protection rénale plus marquée chez les patients avec une albuminurie > 1000 mg/g de créatinine par comparaison aux patients avec une albuminurie ≤ 1000 mg/g de créatinine.²³

Il est intéressant de noter que les effets protecteurs rénaux semblent plus marqués et significatifs dans CREDENCE²³ et DAPA-CKD,²⁵ deux études ayant recruté des patients avec macroprotéinurie, alors que les effets rénaux ne sont pas significatifs dans SCORED,²⁷ une étude dans laquelle seulement un tiers des patients avaient une macroprotéinurie, par ailleurs beaucoup moins sévère que dans les deux autres études, comme déjà mentionné. Des informations complémentaires seront disponibles avec l'étude en cours EMPA-KIDNEY comprenant des patients avec un DFG bas sans albuminurie.³³

Rappelons que les inhibiteurs du SRA exercent des effets de protection rénale plus favorables chez les patients macro-albuminuriques par comparaison aux patients normo-albuminuriques ou avec seulement une légère micro-albuminurie.¹⁵ Dès lors, des études complémentaires sont nécessaires pour décider ce qu'il en est avec les iSGLT2.³⁴ Le mécanisme physiologique de protection rénale des deux classes pharmacologiques est, in fine, le même, à savoir la diminution de la pression intraglomérulaire.¹⁵ Cependant, d'autres mécanismes pourraient intervenir pour expliquer la néphroprotection additionnelle des iSGLT2 chez les patients non albuminuriques.

Stade KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) à l'inclusion

Les recommandations néphrologiques internationales KDIGO proposent de catégoriser les patients quant à leur risque rénal

en se basant à la fois sur le niveau de DFG et sur le taux d'albuminurie. Selon cette classification, le risque le plus élevé de mortalité et d'IRT concerne le sous-groupe de patients qui combinent un DFG abaissé (< 60 ml/min/1,73 m²) et une albuminurie élevée.⁷ Deux études à visée CV ont analysé le risque rénal en fonction du stade KDIGO. Dans EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine a montré une réduction consistante des critères d'évaluation rénale (et CV par ailleurs) dans les différentes catégories KDIGO (p d'interaction variant de 0,16 à 0,60).^{35,36} Dans le programme CANVAS, les réductions relatives de l'incidence des événements CV et rénaux (p d'interaction = 0,80) n'étaient pas significativement différentes en fonction du stade KDIGO. En revanche, la réduction du risque absolu était plus marquée chez les patients avec le stade KDIGO le plus élevé, en particulier en ce qui concerne l'effet sur la pente de déclin du DFG (p de tendance = 0,04).³⁷

Présence ou non d'un diabète

Comme la protection rénale observée avec les iSGLT2 dans les essais CV est indépendante du contrôle glycémique de départ et de l'amélioration du taux d'HbA1c observée sous traitement,³⁸⁻⁴⁰ tout portait à croire que les effets néphroprotecteurs des iSGLT2 observés chez les patients DT2 pourraient également se voir chez des patients non diabétiques. L'hypothèse a été vérifiée non seulement dans DAPA-CKD,²⁵ mais aussi dans les deux études centrées sur l'insuffisance cardiaque, DAPA-HF²¹ et EMPEROR-Reduced.²² Ce point a été spécifiquement discuté dans un article récent.⁴

Dans DAPA-CKD, 32% des patients avaient une MRC albuminurique sans être DT2. Dans une analyse préspecifiée, 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 d'interaction = 0,57). De même, aucune différence significative entre les deux sous-groupes n'a été rapportée pour les autres critères d'évaluation, que l'on considère les complications CV ou la mortalité.²⁸ Il reste à confirmer que ces résultats comparables soient également vérifiés chez les patients avec une néphropathie sans albuminurie, comme chez certains des patients recrutés dans EMPA-KIDNEY.³³

Dans DAPA-CKD, 270 patients (non diabétiques) avaient une néphropathie à immunoglobulines A (IgA), une pathologie susceptible d'évoluer vers une IRT et ce, malgré le recours à des inhibiteurs du SRA. Une analyse prédéfinie a également démontré une réduction significative des événements rénaux dans cette population spécifique, ce qui élargit les perspectives d'utilisation des iSGLT2 en néphrologie.⁴¹

CONCLUSION

Les iSGLT2 ont apporté la preuve d'une néphroprotection, objectivée par une diminution de l'albuminurie, un moindre déclin de la fonction rénale au long cours et une réduction de la progression vers une IRT ou un décès de cause rénale. Ce bénéfice néphrologique s'ajoute à la protection CV déjà décrite, comportant une diminution de l'incidence des événements CV majeurs et, surtout, des hospitalisations pour

insuffisance cardiaque. Les effets favorables rénaux sont consistants dans les différents sous-groupes étudiés, séparés par la présence ou non d'une insuffisance cardiaque à l'inclusion, par le niveau de DFG, par le taux d'albuminurie ou encore par la présence ou non d'un DT2. Ces résultats remarquablement concordants ont donné une place de choix aux iSGLT2, non seulement dans les dernières recommandations internationales en diabétologie et cardiologie, comme abordé dans un article précédent,³ mais aussi, comme on pouvait s'y attendre au vu de l'ensemble des résultats discutés dans cet article, en néphrologie.^{42,43}

Conflit d'intérêts : André Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk et Sanofi. A. Scheen a été investigateur clinicien dans les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-R et DECLARE-TIMI 58.

Pierre Delanaye déclare avoir reçu des honoraires comme membre d'un conseil scientifique de la part d'AstraZeneca.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les iSGLT2 réduisent les événements rénaux, en plus des événements cardiovasculaires, dans tous les grands essais publiés
- La néphroprotection est observée dans tous les sous-groupes séparés en fonction de leurs caractéristiques basales
- Les iSGLT2 ont démontré une efficacité même chez les patients avec un débit de filtration glomérulaire entre 30 et < 45 ml/min/1,73 m²
- La sécurité d'emploi des iSGLT2 est comparable chez les patients avec ou sans insuffisance rénale

- 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. Protection cardiorénale avec les inhibiteurs des SGLT2 : d'EMPA-REG OUTCOME à VERTIS CV. *Rev Med Suisse* 2020;16:1483-8.
- Scheen AJ, Paquot N. Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardiorénal : ADA-EASD versus ESC. *Rev Med Suisse* 2020;16:1478-82.
- Scheen M, Zanchi A, Martin PY, et al. Inhibiteurs du SGLT2 dans les néphropathies diabétiques et non diabétiques. *Rev Med Suisse* 2021;17:378-82.
- 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.
- Baker ML, Perazella MA. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus: Is Acute Kidney Injury a Concern? *J Nephrol* 2020;33:985-94.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3:1-150.
- 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.
- Beaud F, Pruijm M, Humbert A, et al. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Rev Med Suisse* 2015;11:488-92.
- Scheen AJ. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:691-708.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, et al. Renoprotective Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26-39.
- Heerspink HJL, Cherney DZL. Clinical Implications of an Acute Dip in EGF after SGLT2 Inhibitor Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;CJN.02480221.
- Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline EGF <30 mL/Min Per 1.73 M(2): Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1705-14.
- Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and Implications of the Initial Estimated Glomerular Filtration Rate « Dip » Upon Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition with Empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Kidney Int* 2021;99:750-62.
- Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and Treating Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:277-94.
- 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, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: Results from the CANVAS Program Randomised Clinical Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691-704.
- 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.
- Cherney DZL, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of Ertugliflozin on Kidney Composite Outcomes, Renal Function and Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: an Analysis from the Randomised VERTIS CV Trial. *Diabetologia* 2021;64:1256-67.
- Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liège* 2021;76:186-94.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
- 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.
- Scheen AJ. Canagliflozine et protection cardio-rénale chez le patient diabétique de type 2 : de CANVAS à CREDENCE. *Rev Med Liège* 2019;74:508-13.
- 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.
- Scheen AJ, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liège* 2021;76:248-55.
- Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation* 2018;138:929-44.
- McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, et al. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease, with and without Cardiovascular Disease. *Circulation* 2021;143:438-48.
- *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.
- 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.
- Delanaye P, Wissing KM, Scheen AJ. SGLT2 Inhibitors: Renal Outcomes According to Baseline Albuminuria. *Clin Kidney J* 2021. Disponible sur : academic.oup.com/ckj/advance-article/doi/10.1093/ckj/sfab096/6296592?guestAccessKey=ada4e610-f4e1-4f42-a60d-10b2317f01ce (free access).
- Levin A, Perkovic V, Wheeler DC, et al. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes Across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1433-44.
- Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B, et al. Consistent Effects of Empagliflozin on Cardiovascular and Kidney Outcomes Irrespective of Diabetic Kidney Disease Categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:2335-47.
- Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Relative and Absolute Risk Reductions in Cardiovascular and Kidney Outcomes with Canagliflozin Across KDIGO Risk Categories: Findings from the CANVAS Program. *Am J Kidney Dis* 2021;77:23-34.e1.
- 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 Liège* 2020;75:392-8.
- Heerspink HJL, 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.
- Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A Pre-Specified Analysis of the DAPA-CKD Trial Demonstrates the Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney Events in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2021;100:215-24.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020;98:S1-115.
- 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.

* à lire

** à lire absolument