

INHIBITEURS DES SGLT2 ET BLOQUEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE

SIMILITUDES, DIFFÉRENCES ET COMPLÉMENTARITÉ

SCHÉEN AJ (1), DELANAYE P (2, 3)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (iSRAA) et les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2, gliflozines) réduisent le risque d'insuffisance cardiaque et de progression vers l'insuffisance rénale terminale, notamment chez les patients avec un diabète de type 2 (DT2). Les effets positifs rapportés chez les patients DT2 ont été confirmés chez les personnes non diabétiques. Ces deux classes pharmacologiques occupent maintenant une place de choix dans les recommandations internationales, en diabétologie, en cardiologie et en néphrologie. Cet article fait le point sur les similitudes et les différences entre ces deux familles médicamenteuses. Il insiste sur l'importance de les combiner pour optimiser le pronostic cardiovasculaire et rénal, tout en maintenant un bon niveau de sécurité.

MOTS-CLÉS : Albuminurie - Angiotensine - Diabète de type 2 - Filtration glomérulaire - Gliflozine - Insuffisance cardiaque - Insuffisance rénale

SGLT2 INHIBITORS AND RAAS BLOCKERS : SIMILARITIES, DIFFERENCES AND COMPLEMENTARITY

SUMMARY : Both renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2i, gliflozins) reduce the risk of heart failure and of progressing towards end-stage renal disease, especially in patients with type 2 diabetes (T2D). Positive results reported in patients with T2D have been confirmed in people without diabetes. These two pharmacological classes now occupy a privileged place in international guidelines, in diabetology, cardiology and nephrology. The present article describes similarities and differences between these two types of medications. It emphasizes the importance of combining both approaches in order to optimize the cardiovascular and renal prognosis, while maintaining a good safety profile.

KEYWORDS : Albuminuria - Angiotensin - Gliflozin - Glomerular filtration rate - Heart failure - Renal insufficiency - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Deux classes pharmacologiques ont démontré une réduction des événements liés à l'insuffisance cardiaque (notamment les hospitalisations) (1, 2) et la progression de l'insuffisance rénale chronique (3, 4). Une classe bien connue, et largement utilisée en clinique depuis trois décennies, est celle des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (iSRAA), que ce soit les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans). Une autre, plus récente, est celle des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2 ou gliflozines), développée initialement pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) (5), mais qui intéresse maintenant aussi les cardiologues (6) et les néphrologues (7), y compris pour les patients non diabétiques (8).

Le but de cet article est de faire le point sur les similitudes, les différences et la complémentarité entre ces deux classes pharmacologiques, les iSRAA, d'une part, les iSGLT2, d'autre part (9). Nous insisterons sur l'importance de les associer dans la prise en charge des patients à risque de développer une insuffisance cardiaque et/ou une insuffisance rénale terminale.

SIMILITUDES

Les iSGLT2 partagent un certain nombre de similitudes avec les iSRAA (Tableau I). Les gliflozines (10), tout comme les IEC ou les ARA II (11), modifient l'hémodynamique intra-rénale, en modulant le tonus vasculaire des artéioles pré- et/ou post-glomérulaires (mais par des mécanismes différents : voir précision plus loin). Il en résulte, dans les deux cas, une diminution de la pression intra-glomérulaire, avec correction de l'hyperfiltration fréquemment observée chez les patients diabétiques au début de leur maladie (12) (Figure 1). Cet effet aboutit à une chute initiale du débit de filtration glomérulaire (DFG), appelée «dip» dans la littérature anglo-saxonne. Cette diminution apparaît dès les premiers jours après l'instauration du traitement et est réversible à l'arrêt de celui-ci. Cependant, avec la prolongation du traitement, la pente du déclin du DFG est atténuée de telle sorte que les courbes de la diminution du DFG sous

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

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

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

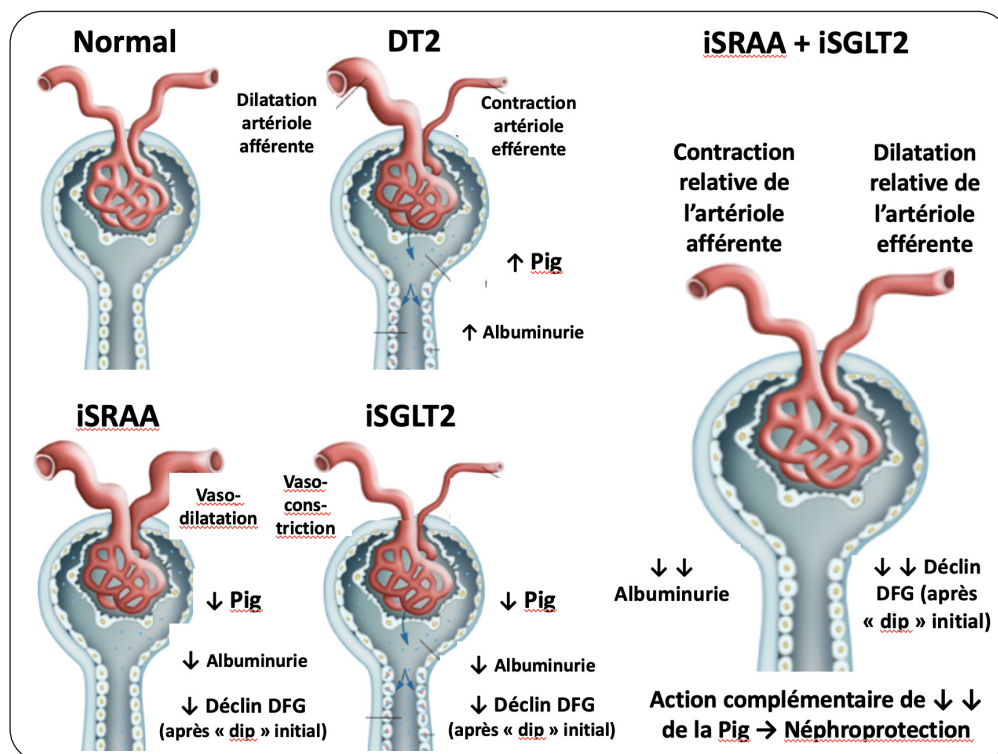
Tableau I. Similitudes des effets entre les iSRAA et les iSGLT2

EFFETS	iSRAA	iSGLT2
Diminution de la pression artérielle	Oui	Oui
Modification de l'hémodynamique intra-rénale	Oui	Oui
Réduction de la pression intra-glomérulaire	Oui	Oui
Diminution de l'albuminurie	Oui	Oui
Chute initiale du DFG ("dip")	Oui	Oui
Ralentissement du déclin du DFG à terme	Oui	Oui
Réduction du risque d'insuffisance rénale terminale	Oui (*)	Oui
Amélioration du pronostic de l'insuffisance cardiaque	Oui	Oui

DFG : débit de filtration glomérulaire

(*) Surtout démontré dans l'étude RENAAL (14)

Figure 1. Modifications hémodynamiques intra-rénales classiquement rapportées avec les iSRAA et les iSGLT2 aboutissant à une diminution de la pression intra-glomérulaire chez les patients DT2. À noter qu'une étude a également montré une vasodilatation de l'artériole efférente (post-glomérulaire) avec les iSGLT2 (23). Adapté de la référence (4)



DFG : débit de filtration glomérulaire. DT2 : diabète de type 2. P_{ig} : pression intra-glomérulaire.

médicament actif et sous placebo se croisent, en moyenne après 6 mois à un an. À terme, le niveau de DFG est significativement mieux conservé chez les patients traités par iSRAA (11) ou iSGLT2 (13) comparés à ceux recevant le placebo. Cette évolution du DFG en deux temps a été illustrée dans un article récent pour ce qui concerne les iSGLT2 (7). Les deux classes pharmacologiques ont démontré leur capacité à réduire l'évolution de l'insuffisance rénale (doublement de la créatininémie ou diminution soutenue du DFG d'au moins 40 %), y compris la progression vers l'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min/1,73 m², nécessité de recourir à la dialyse ou à la greffe rénale) (7, 10, 11, 14, 15). Pour les deux médicaments, une diminution de plus de 30 % du DFG initial est un événement rare, mais qui impose probablement une certaine prudence quant à la poursuite du traitement (16, 17).

La diminution de la pression intra-glomérulaire entraîne une réduction significative de l'albuminurie, aussi bien au stade A2 (correspondant à l'ancienne dénomination «microalbuminurie») (30-300 mg/g créatinine) qu'au stade A3 (> 300 mg/g créatinine). Avec les deux types de traitement, cette réduction précoce et soutenue de l'albuminurie s'est avérée être un marqueur pronostique de la protection rénale ultérieure (10, 11).

Les iSRAA, les IEC comme les ARAI, réduisent la pression artérielle (PA), principalement dans sa composante systolique (18). Rappelons que ces médicaments avaient initialement été développés comme anti-hypertenseurs. Les iSGLT2 diminuent également la pression artérielle, via un effet diurétique (19), mais aussi via d'autres mécanismes, dont une amélioration de la dysfonction endothéliale et une diminution de l'activité sympathique (20).

Outre les effets rénaux, les iSRAA et les iSGLT2 ont en commun d'exercer des effets positifs chez les patients avec une insuffisance cardiaque ou à haut risque de développer cette complication en raison de leur profil de risque cardiovasculaire. Cet effet était bien connu avec les iSRAA qui représentent, de longue date, un pilier du traitement de l'insuffisance cardiaque (1, 2, 21). Il a été démontré plus récemment pour les iSGLT2, comme discuté dans un article récent (6).

DIFFÉRENCES

S'il existe de nombreux points communs dans les effets des iSGLT2 et des iSRAA, quelques

différences méritent d'être mises en avant (**Tableau II**). Même si celles-ci peuvent apparaître, à première vue, assez subtiles, elles peuvent, cependant, avoir certaines conséquences cliniques importantes.

D'un point de vue mécanistique, la réduction de la pression intra-glomérulaire observée avec les iSRAA résulte d'une vasodilatation de l'artériole efférente (post-glomérulaire) suite au blocage de l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II prédominant à ce niveau (11). Il s'agit donc d'un effet vasculaire direct. Par contre, les iSGLT2 réduisent la pression intra-glomérulaire en induisant une vasoconstriction de l'artériole afférente (pré-glomérulaire) à la suite de la restauration du rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, comme discuté précédemment (10, 22) (**Figure 1**). S'il s'agit là du mécanisme le plus souvent invoqué, une étude a néanmoins montré que les iSGLT2 sont également capables de dilater l'artériole efférente, comme les iSRAA (23). Les iSGLT2 n'agissent pas directement sur les artérioles, mais via un effet sur le feedback tubulo-glomérulaire. Il s'agit donc, dans leur cas, intrinsèquement d'un effet tubulaire.

La diminution initiale du DFG, appelée «dip» comme mentionné précédemment, n'est pas nécessairement présente chez tous les patients traités par iSRAA ou iSGLT2. Un «dip» initial est un témoin de l'efficacité pharmacodynamique et a été associé avec des issues rénales favorables pour les iSRAA (16), même si certaines études, citées dans (24), rapportent également des effets positifs en l'absence de «dip» initial. En ce qui concerne les iSGLT2, la néphroprotection est retrouvée, qu'il y ait «dip» initial ou pas (17), comme démontré, par exemple, dans une sous-analyse récente de l'étude EMPAREG OUTCOME avec l'empagliflozine (24). Ceci pourrait s'expliquer par les mécanismes néphroprotecteurs plus larges que le simple effet hémodynamique en ce qui concerne les iSGLT2 (13).

La néphroprotection observée avec les deux classes de médicaments a essentiellement été démontrée chez des patients avec albuminurie pour les iSRAA (11) tandis qu'elle a été rapportée, pour les iSGLT2, aussi chez les patients au stade A1 (soit les patients avec un taux d'albuminurie normale < 30 mg/g de créatinine). Le bénéfice des iSGLT2 paraît cependant plus marqué en cas de protéinurie importante (rapport albumine/créatinine urinaire > 1.000 mg/g) (25). Si les effets néphroprotecteurs dépendent essentiellement, si pas exclusivement, des modifications hémodynamiques, systémiques et intra-rénales, pour les iSRAA (11), des mécanismes beaucoup plus variés sont invoqués pour les iSGLT2,

Tableau II. Différences des effets entre les iSRAA et les iSGLT2

Effets	iSRAA	iSGLT2
Hémodynamique intra-rénale	Dilatation de l'artériole efférente (post-glomérulaire)	Contraction de l'artériole afférente pré-glomérulaire + Dilatation de l'artériole efférente (post-glomérulaire) via un effet au départ tubulaire
« Dip » initial du DFG	Corré à la néphroprotection ultérieure	Indépendant de la néphroprotection ultérieure
Réduction de la pression artérielle	Surtout PA systolique	Moins marquée sur PA systolique, mais effet sur PA diastolique
Risque d'hyperkaliémie	Oui	Non
Risque d'insuffisance rénale aiguë	Augmentation (mais mal documentée)	Réduction dans les essais interventionnels et les études observationnelles
Hématocrite	Diminution	Augmentation
Néphroprotection	Oui si albuminurie	Oui même en l'absence d'albuminurie
Mécanisme néphroprotecteur	Essentiellement hémodynamique	Hémodynamique plus mécanismes divers
Amélioration de l'insuffisance cardiaque	Oui si FEVG réduite	Oui si FEVG réduite ou préservée

DFG : débit de filtration glomérulaire. FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche. PA : pression artérielle.

comme discuté récemment (13). Il est important de noter que les résultats favorables rapportés avec les iSGLT2 chez les patients avec DT2 sont indépendants du contrôle glycémique et ont d'ailleurs été observés, de façon similaire, chez des patients non diabétiques (7).

La diminution de PA rapportée dans les différentes études paraît plus marquée avec les iSRAA qu'avec les iSGLT2. Force est cependant de reconnaître que les niveaux de PA sont plus élevés à l'entrée dans les études avec les iSRAA en comparaison aux études avec les iSGLT2, sans doute parce qu'elles sont plus anciennes. De plus, il faut noter que les effets des iSGLT2 ont été étudiés chez des patients déjà sous traitement par iSRAA pour la plupart et, le plus souvent, déjà bien contrôlés (en moyenne, PA systolique < 140 mmHg). Alors que la baisse de la PA joue un rôle important (même s'il n'est pas exclusif) dans la protection cardiovasculaire et rénale observée avec les iSRAA (11, 18), sa contribution dans les effets protecteurs observés avec les iSGLT2 semble être relativement modeste (26-28).

Alors que les iSRAA diminuent légèrement l'hématocrite en réduisant l'érythroïèse, les iSGLT2 exercent un effet inverse (29). L'augmentation de l'hématocrite observée systématiquement avec les iSGLT2 ne résulte pas uniquement de la constriction du volume plasmatique due à l'effet diurétique, mais aussi, et sans doute surtout, d'une stimulation de l'éry-

throïèse (19). L'augmentation de l'hématocrite s'est révélée être fortement et significativement associée à l'amélioration du pronostic cardiovasculaire dans une analyse *post hoc* de médiation des mécanismes possiblement impliqués dans l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (28).

Une différence importante entre les deux classes médicamenteuses concerne le profil de sécurité. Il est bien connu que les iSRAA peuvent provoquer une hyperkaliémie, potentiellement dangereuse en raison d'un risque de mort subite (30). Cette manifestation indésirable limite le recours de ces médicaments, empêche leur titration à une posologie optimale ou impose l'utilisation de chélateurs de potassium dans bien des circonstances, en particulier chez les patients avec insuffisance rénale chronique. À l'inverse, les iSGLT2 présentent le grand avantage de ne pas perturber l'ionogramme et, en particulier, de n'induire ni hyperkaliémie comme les iSRAA, ni hypokaliémie comme les diurétiques thiazidiques ou de l'anse (19).

Une autre différence concerne le risque d'insuffisance rénale aiguë (AKI pour «Acute Kidney Injury» des auteurs anglo-saxons, même si cette terminologie couvre différentes définitions) (9). Ce risque a été rapporté chez les patients traités par iSRAA, en particulier en cas de déshydratation ou de coadministration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (11, 31). Cela a abouti à des recommandations de la part du groupe

de travail KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes») (32). Cette complication a été également redoutée avec les iSGLT2, ce qui avait d'ailleurs donné lieu à la publication, en 2016, d'une mise en garde de la part de la Food and Drug Administration (FDA) américaine (33). Cependant, force est de constater que le risque d'insuffisance rénale aiguë (AKI) n'est pas augmenté. Au contraire, le risque d'AKI, quelles que soient les définitions utilisées, est diminué par comparaison au placebo dans la plupart des grands essais cliniques, prospectifs, et par rapport à d'autres antidiabétiques, dans de vastes études observationnelles de cohorte (9).

En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque, ainsi que déjà mentionné, les deux classes pharmacologiques améliorent le pronostic. Il existe cependant une différence notable. En effet, si les iSRAA (1, 2) et les iSGLT2 (6) ont démontré des effets protecteurs chez les patients avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) réduite, seuls les iSGLT2 ont prouvé une efficacité chez ceux avec FEVG préservée, comme rapporté récemment dans l'étude EMPEROR-Preserved avec l'empagliflozine, à la fois chez des patients DT2 et chez des patients sans diabète (34).

COMPLÉMENTARITÉ

En pharmacologie, d'une façon générale, lorsque deux classes de médicaments partagent les mêmes mécanismes et les mêmes effets cliniques, espérer un bénéfice additionnel en les associant est souvent hypothétique (35). Aussi, au vu de ce qui vient d'être décrit concernant les iSRAA et les iSGLT2, on peut se poser la question quant à savoir s'il y a un intérêt à les combiner (Figure 1). Comme les IEC et les ARA II avaient déjà démontré leur capacité d'améliorer le pronostic des patients avec maladie rénale chronique (notamment avec albuminurie) et avec insuffisance cardiaque, il était logique qu'ils soient dans le traitement de base («standard of care») et que les iSGLT2 ou le placebo soient ajoutés aux iSRAA déjà prescrits chez ces personnes à risque. Il n'est donc pas étonnant que l'immense majorité (plus de 80 %) des patients enrôlés dans les grands essais cliniques randomisés avec les iSGLT2 *versus* placebo étaient traités par iSRAA dès le recrutement, que ce soit des IEC ou des ARA-II. Les effets néphroprotecteurs et cardioprotecteurs observés avec les iSGLT2 s'observent donc chez des patients à haut risque déjà traités par des iSRAA (36, 37). Quantifier les effets des iSGLT2 en l'absence de iSRAA s'avère donc une tâche difficile

au vu du manque de données. Cependant, la plupart des analyses de sous-groupes et des méta-analyses suggèrent que les iSGLT2 seuls semblent rester efficaces.

On aurait pu craindre que la combinaison d'un iSRAA et d'un iSGLT2 augmente significativement le risque d'insuffisance rénale aiguë. La FDA avait d'ailleurs requis la prudence lorsqu'un iSGLT2 était associé à un iSRAA, au même titre qu'un AINS (33). En fait, cette manifestation indésirable grave n'a été observée ni dans les essais cliniques contrôlés (38), ni dans différentes études observationnelles en vie réelle, comme discuté en détail dans un article récent (9).

Une analyse *post hoc* récente de l'étude CREDENCE chez des patients DT2 avec maladie rénale traités par des iSRAA, a montré que l'ajout de la canagliflozine, un iSGLT2, réduit significativement, de l'ordre de 22 %, le risque d'hyperkaliémie (une manifestation indésirable connue des iSRAA chez les patients avec insuffisance rénale chronique), sans accroître le risque d'hypokaliémie (39).

Lorsqu'un médecin ajoute un iSGLT2 à un patient DT2 déjà traité par un iSRAA, il n'y a pas de raison de réduire la posologie de ce dernier, qui doit être maintenue pour continuer à bénéficier de la protection maximale. Si le patient est également traité par un diurétique, soit un thiazide à haute dose, soit un diurétique de l'anse, une réduction de la dose journalière du diurétique peut être envisagée lors de l'instauration d'un traitement par iSGLT2, en particulier si la PA est relativement basse et/ou si la maladie rénale est à un stade avancé (19).

Les données à propos de la combinaison d'un iSGLT2 avec l'association fixe sacubitril-valsartan (un inhibiteur de la néprilysine combiné à un ARA II) ou avec la finérénone (un nouvel antagoniste des récepteurs de l'aldostérone), qui occupent une place grandissante, respectivement, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (40) et la prise en charge de la MRC (41), restent, à ce jour, encore fragmentaires (42).

La combinaison d'un iSRAA et d'un iSGLT2 fait partie des dernières recommandations publiées par le KDIGO dans l'optique d'optimiser la protection rénale (43) et par la Société Européenne de Cardiologie (ESC) avec l'objectif d'améliorer le pronostic de l'insuffisance cardiaque (21). La question d'une éventuelle supériorité d'un traitement par rapport à l'autre reste donc purement théorique, car, de toute évidence, l'idéal est d'associer les deux types de médicaments.

CONCLUSION

Les iSGLT2, comme les iSRAA, améliorent le pronostic cardiovasculaire et rénal des patients avec DT2. Les deux classes de médicaments partagent des effets communs, mais présentent également certaines différences, notamment en termes de profil de sécurité. La protection optimale requiert la combinaison de ces deux classes pharmacologiques en raison de leur complémentarité, sans augmenter le risque, notamment d'insuffisance rénale aiguë. La combinaison des deux fait maintenant partie des recommandations internationales, tant en cardiologie pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque qu'en néphrologie pour diminuer le risque d'évoluer vers une insuffisance rénale terminale. Les premiers résultats positifs ont été obtenus chez des patients avec DT2, mais ils ont été confirmés récemment chez des patients sans diabète.

BIBLIOGRAPHIE

- Ancion A, D'Orio V, Lancellotti P. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. *Rev Med Liege* 2017;**72**:68-73.
- Ancion A, Nguyen Trung ML, Tridetti J, Lancellotti P. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:304-9.
- Krzesinski JM, Scheen AJ. La maladie rénale diabétique: prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. *Rev Med Suisse* 2015;**11**:1534-8, 40-2.
- Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2019;**20**:277-94.
- 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, Lancellotti P. Inhibiteurs des SGLT2 : nouvelle option pour prévenir ou traiter l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2021;**76**:248-55.
- 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 Liege* 2021;**76**:186-94.
- 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, Delanaye P. Acute renal injury events in diabetic patients treated with SGLT2 inhibitors : a comprehensive review with a special reference to RAAS blockers. *Diabetes Metab* 2022;in press.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;**94**:26-39.
- Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, et al. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 2001;**104**:1985-91.
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2017;**28**:1023-39.
- Scheen AJ, Delanaye P. Understanding the protective effects of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;in press.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;**345**:861-9.
- Abdi R, Brenner BM. Impact of renin angiotensin system blockade on renal function in health and disease: an end or a beginning? *Semin Nephrol* 2004;**24**:141-6.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;**160**:685-93.
- Heerspink HJ, Cherney DZ. Clinical implications of an acute dip in eGFR after SGLT2 inhibitor initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;**16**:1278-80.
- Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia* 2012;**55**:566-78.
- Delanaye P, Scheen AJ. The diuretic effect of SGLT2 inhibitors: a comprehensive review of their specificities and their role in renal protection. *Diabetes Metab* 2021;**47**:101285.
- Scheen AJ. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Cardiol Rep* 2019;**21**:70.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599-726.
- Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nature Rev Nephrol* 2020;**16**:317-36.
- van Bommel EJ, Muskiet MH, van Baar MJ, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int* 2020;**97**:202-12.
- Kraus BJ, Weir MR, Bakris GL, et al. Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose co-transporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney Int* 2021;**99**:750-62.
- Delanaye P, Wissing KM, Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: renal outcomes according to baseline albuminuria. *Clin Kidney J* 2021;**14**:2463-2471.
- Scheen AJ. Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with type 2 diabetes: focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;**121**:204-14.
- 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.
- Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* 2018;**41**:356-63.
- Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, et al. Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes. *Am J Nephrol* 2020;**51**:349-56.
- Krzesinski JM. L'hyperkaliémie, ce nouveau tueur ? *Rev Med Liege* 2005;**60**:222-6.
- Sharma N, Anders HJ, Gaikwad AB. Fiend and friend in the renin angiotensin system: An insight on acute kidney injury. *Biomed Pharmacother* 2019;**110**:764-74.

32. 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**:1-163.
33. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). 2016; <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin> (dernier accès 6 décembre 2021).
34. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451-61.
35. Scheen AJ. Comme je traite ... Recommandations pour surveiller et optimiser un traitement médicamenteux en cours. *Rev Med Liege* 2014;**69**:581-5.
36. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Khunti K. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT2-Is alone in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;**e00303**.
37. Tian B, Deng Y, Cai Y, et al. Efficacy and safety of combination therapy with sodium-glucose transporter 2 inhibitors and renin-angiotensin system blockers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2021;**gfab048**.
38. Mayer GJ, Wanner C, Weir MR, et al. Analysis from the EMPA-REG OUTCOME((R)) trial indicates empagliflozin may assist in preventing the progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes irrespective of medications that alter intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 2019;**96**:489-504.
39. Neuen, BL, Oshima M, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:4891-901.
40. Ancion A, Nguyen Trung ML, Tridetti J, Lancellotti P. Révolution thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque. *Rev Med Liege* 2020;**75**:304-9.
41. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:2219-29.
42. Patoulias D, Papadopoulos C, Doumas M. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and sacubitril/valsartan combination in patients with heart failure with reduced ejection fraction; does it deserve our attention? *Am Heart J* 2021;**236**:104-5.
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;**98**:S1-S115.

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