

Inhibiteurs du SGLT2 dans les néphropathies diabétiques et non diabétiques

Dr MARC SCHEEN^a, Dre ANNE ZANCHI^b, Pr PIERRE-YVES MARTIN^a et Pre SOPHIE DE SEIGNEUX^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 378-82

Les inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) révolutionnent la pratique clinique en néphrologie par le biais de leurs effets antidiabétique, cardio et néphroprotecteur. Ces molécules inhibent la réabsorption du glucose et du sodium au niveau du tubule proximal, ce qui résulte en une baisse de la pression intraglomérulaire. Plusieurs grandes études ont démontré l'effet protecteur des iSGLT2 sur la mortalité cardiovasculaire, le taux d'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque et le ralentissement de la progression de la néphropathie diabétique. La sortie de DAPA-CKD va certainement modifier les recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique (IRC) non diabétique, en démontrant un effet néphroprotecteur majeur chez les IRC protéinuriques d'origine non diabétique également.

SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic nephropathies

SGLT2 inhibitors (SGLT2i) will change the clinical practice of nephrology with their therapeutic cardiorenal and antidiabetic properties. By inhibiting proximal tubular sodium and glucose reabsorption, these new drugs decrease intraglomerular pressures. Over the last 5 years several breakthrough studies have demonstrated the SGLT2i protective effects on outcomes such as cardiovascular mortality, hospital admission for heart failure, sustained decreases in eGFR in patients with diabetic nephropathy and the development of ESKD. With the new DAPA-CKD study revealing protective effects of SGLT2i in CKD patients without diabetes, therapeutic recommendations will now have to evolve towards including these drugs in the chronic management of all most proteinuric CKD patients.

INTRODUCTION

L'utilisation des inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) est une révolution en néphrologie. Grâce à leurs effets bénéfiques tant antidiabétiques que cardiovasculaires (CV) et rénaux, ces nouvelles molécules sont devenues un traitement de première ligne du diabète de type 2 lors d'atteinte rénale.¹ Elles seront également bientôt incontournables dans le traitement de l'insuffisance cardiaque

à fraction d'éjection réduite (ICFER) et de l'insuffisance rénale chronique (IRC) d'origine non diabétique.¹ Avant leur mise sur le marché, seuls les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) avaient démontré un effet sur le ralentissement de la progression de l'IRC.²⁻⁴

PHARMACOLOGIE ET MÉCANISME D'ACTION RÉNALE

Les iSGLT2 agissent en liant et inhibant de manière réversible le cotransporteur sodium-glucose 2 du tube proximal, résultant en une glycosurie avec natriurèse et une augmentation du flux de sodium au niveau de la macula densa.⁵ Cette augmentation de sodium entraîne une sécrétion paracrine d'adénosine qui permet une vasoconstriction de l'artériole afférente, résultant en une baisse des pressions de filtration glomérulaire. On parle alors de majoration du feedback tubulo-glomérulaire.⁵⁻⁷ Ce mécanisme n'a pu être démontré que chez le patient avec un diabète de type 1.⁶ En revanche, chez les patients diabétiques de type 2, il semble que le mécanisme prédominant serait une vasodilatation de l'artériole efférente menant au même effet.⁶ Les autres effets de ces molécules sont: la baisse de la pression artérielle par un effet diurétique et l'amélioration de la compliance vasculaire, ainsi qu'une perte pondérale et une amélioration du profil glycémique chez les diabétiques de type 2.⁵ La baisse des pressions intraglomérulaires est particulièrement appréciable chez les patients souffrant d'IRC.⁷ D'autres effets métaboliques directs liés à la baisse de glucose intracellulaire sont la baisse de sécrétion tubulaire de substances pro-inflammatoires et profibrotiques.⁸

EFFETS SECONDAIRES DES ISGLT2

De manière générale, les iSGLT2 ont un bon profil de sécurité.⁹ Une augmentation de l'incidence des infections génitales fongiques a été observée. On notera une incidence plus élevée d'acidocétose euglycémique chez les patients diabétiques de type 2, survenant en particulier chez les patients déficients en insuline, avec comme possible facteur précipitant la prise d'alcool, le jeûne prolongé, le stress et l'hypovolémie. Le risque plus élevé d'amputation dans l'étude CANVAS contre-indique leur prescription en cas de mal perforant plantaire ou d'ischémie critique des membres inférieurs, même si cette observation n'a pas été retrouvée dans d'autres études.⁹

^aService de néphrologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bService d'endocrinologie, CHUV, 1011 Lausanne
marc.sheen@hcuge.ch | azanchidel@hotmail.com
pierre-yves.martin@hcuge.ch | sophie.designeux@hcuge.ch

BÉNÉFICES CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2

Les études de sécurité CV ont, en général, utilisé le 3 Points Major Cardiovascular Events (3PMACE), un composite de mortalité CV, d'infarctus du myocarde et d'AVC non mortels, comme critères de jugement primaires (**tableau 1**).

L'étude EMPA-REG a démontré, la première, un bénéfice de l'empagliflozine en prévention secondaire chez les patients avec un diabète de type 2.¹⁰ Cette étude, avec un suivi sur 3,1 ans, a inclus 7020 patients randomisés en 3 groupes (empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg ou placebo). EMPA-REG a pu démontrer un bénéfice de l'empagliflozine sur le 3PMACE. Son utilisation était également associée à une diminution de l'incidence d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque, de la mortalité et d'un ralentissement du déclin du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe).¹⁰

Les deux essais randomisés et contrôlés du programme CANVAS ont démontré un bénéfice de l'administration de la canagliflozine sur le 3PMACE chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque vasculaire. Ces 2 études ont également montré une diminution du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. On notait cependant une mise en garde concernant une incidence augmentée d'infections génitales et d'amputations dans le groupe canagliflozine.¹¹

L'étude DECLARE-TIMI 58 est la plus grande étude randomisée et contrôlée avec un suivi sur 4,2 ans.¹² Cette étude a inclus 17 160 patients avec un diabète de type 2 et une maladie athéromateuse avérée ou avec des facteurs de risque pour une athérosclérose. La dapagliflozine n'était pas supérieure pour prévenir la survenue d'événements CV majeurs par rapport au placebo. L'étude a cependant démontré une diminution du nombre d'hospitalisation ainsi que de la mortalité CV en lien avec une insuffisance cardiaque dans le groupe dapagliflozine. On notait une incidence plus élevée d'acidocétose euglycémique dans le groupe recevant la dapagliflozine.

Finalement, l'étude multicentrique SCORED (sotagliflozine versus placebo) a inclus 10 584 patients avec un diabète de type 2 et une IRC avec ou sans albuminurie et des facteurs de risque CV. L'événement primaire mesuré était un composite de mortalité CV, d'hospitalisation pour une insuffisance cardiaque ou de consultation en urgence pour une insuffisance cardiaque et était diminué dans le groupe traité par rapport au placebo.¹³

Au total, les iSGLT2 ont un effet bénéfique sur les événements CV chez des patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou chez ceux qui sont à très haut risque vasculaire.¹⁰⁻¹³

BÉNÉFICE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS AVEC INSUFFISANCE CARDIAQUE À FRACTION D'ÉJECTION RÉDUITE

L'étude DAPA-HF parue en 2019 a démontré l'effet bénéfique de la dapagliflozine sur le ralentissement de la progression de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques et non diabétiques avec une insuffisance cardiaque chronique à fonc-

tion systolique diminuée et un DFGe > 30 ml/min/1,73 m². Cette même étude a montré une diminution du nombre d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque dans le groupe traité, ainsi qu'une baisse de la mortalité CV. On notera une absence de différence significative dans les événements rénaux.¹⁴

En octobre 2020, l'étude EMPEROR viendra consolider les connaissances sur les bénéfices cardiorénaux des iSGLT2 en randomisant 3730 patients diabétiques et non diabétiques avec une ICFER (fonction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 40 %) et DFGe > 20 ml/min/1,73m², en un groupe recevant 10 mg d'empagliflozine et un groupe placebo. Cette étude a l'avantage d'avoir aussi inclus des patients avec insuffisance cardiaque chronique sévère et une FEVG < 30 %. Le critère de jugement primaire était un composite de mortalité CV ainsi que le nombre d'hospitalisation en raison d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque. L'étude conclut à une baisse du risque combiné de 25 % dans le groupe empagliflozine. Les bénéfices étaient observés aussi bien chez les patients diabétiques que non diabétiques. Un effet néphroprotecteur était également évident tant chez les patients diabétiques que non diabétiques.¹⁵

Au total, les iSGLT2 diminuent la mortalité chez les patients avec ICFER, indépendamment de la présence ou non d'un diabète.^{14,15}

BÉNÉFICE CHEZ LES PATIENTS AVEC MALADIE RÉNALE DIABÉTIQUE ET NON DIABÉTIQUE

Les premières données sur l'effet néphroprotecteur des iSGLT2 sont venues d'études destinées à démontrer un effet positif sur les événements CV, comme le montrent les résultats d'EMPA-REG sur le ralentissement de la progression de l'albuminurie, la progression de la diminution du DFGe ainsi que de la mise en hémodialyse.¹⁰ CANVAS et DECLARE ont également démontré des bénéfices rénaux similaires, mais aucune des 3 études citées n'a inclus des patients à haut risque de progression d'IRC avec une clairance de la créatinine moyenne située entre 60 et 90 ml/min/1,73m² pour les 3 études.^{11,12}

CRENDENCE est la première étude randomisée et contrôlée à évaluer en tant qu'événement primaire la progression de l'IRC chez le patient avec un diabète de type 2 à haut risque rénal.¹⁶ Cette étude a randomisé 4401 patients diabétiques de type 2 avec un stade d'IRC plus avancé (DFGe entre 30 et 90 ml/min/1,73m² avec une moyenne à 54 ml/min/1,73m²) et des albuminuries plus significatives (grade A3), soit à la canagliflozine 100 mg, soit à un placebo. L'étude montre un tel bénéfice de l'administration de la canagliflozine sur le critère de jugement composite rénal (survenue d'une insuffisance rénale terminale, doublement de la créatinémie sérique, mortalité CV ou rénale) qu'elle est interrompue précocement après 2,6 ans de suivi. CRENDENCE démontre un ralentissement de la progression de l'IRC, avec une diminution de chaque composant du critère de jugement primaire pris séparément et notamment l'incidence d'insuffisance rénale terminale et la mortalité. À noter qu'une fois initié, le traitement de canagliflozine était poursuivi jusqu'à la mise en dialyse. La

TABEAU 1 Résumé des études randomisées

ADO: anti-diabétiques oraux; AIT: accident ischémique transitoire; ANCA: anti-corps anticytoplasme des neutrophiles; ASKD: End-Stage Kidney Disease; ATCD: antécédent; CRT: thérapie de resynchronisation cardiaque; DAI: défibrillateur automatique implantable; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; ECR: essai clinique randomisé; FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; IM: infarctus du myocarde; IRC: insuffisance rénale terminale; ISGLT2: inhibiteurs du SGLT2; IU: infections des voies urinaires; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MACE: Major Adverse Cardiac Events; NYHA: New York Heart Association; SCA: syndrome coronarien aigu; SGLT2: cotransporteur du sodium-glucose de type 2; SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone; UACR: rapport urinaire d'albumine-créatinine.

	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE	DAPA-HF	EMPEROR	CREDESCENCE	DAPA-CKD	SCORED
Nombre de patients	7020	10 142	17 160	4744	3730	4401	2400	10 584
Agent pharmacologique	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine	Dapagliflozine	Empagliflozine	Canagliflozine	Dapagliflozine	Sotagliflozine
Follow-up	3,1 ans	188 semaines	4,2 ans	1,5 an	1,3 an	2,6 ans	2,4 ans	Interrompu après 1,3 an
Critères d'inclusion	Diabète de type 2 avec: <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c > 9% si absence d'ADO/insuline < 12 semaines • HbA1c 7-10% si ADO/insuline préalable • IMC < 45 • DFGe > 30 ml/min/1,73 m² Maladie CV	Diabète de type 1 ATCD d'acidocétose ATCD d'allopathie d'infarctus pancréatiques DFGe < 30 ml/min/1,73 m ² Espérance de vie < 2 ans VH ou cancer actif ou maladie hématologique	Diabète de type 2 avec: <ul style="list-style-type: none"> • Maladie athéromateuse • Facteurs de risque CV 	IC chronique avec DFGe < 40% Patients diabétiques et non diabétiques Hospitalisation pour IC < 12 mois	SCA ou AVC/AIT < 90 jours IC aiguë Assistance ventriculaire Sur liste de transplantation cardiaque Cardiomyopathie: infiltrative, hypertrophique Implantation DAI ou CRT < 3 mois ISGLT2	Diabète de type 2 IRC avec DFGe 30-90 ml/min/1,73 m ² UACR > 300 à 5000 mg/g CICr 30-90 ml/min/1,73 m ² Prétraité par inhibiteur SRAA 4 semaines HbA1c 6,5-12%	Diabète de type 2 Patients diabétiques et non diabétiques UACR > 300 à 5000 mg/g IRC avec DFGe 25-75 ml/min/1,73 m ² Traitement par inhibiteur SRAA 4 semaines	Diabète de type 2 avec HbA1c > 7% IRC avec DFGe 25-60 ml/min/1,73 m ² ± albuminurie Facteurs de risque CV
Critères d'exclusion	Mauvais contrôle glycémique (glycémie > 11 mmol/l à jeun) Hépatopathie DFGe < 30 ml/min/1,73 m ² Cancer actif Corticothérapie ou dysthyroïdie < 6 semaines	Diabète de type 1 ATCD d'acidocétose ATCD d'allopathie d'infarctus pancréatiques DFGe < 30 ml/min/1,73 m ² Espérance de vie < 2 ans VH ou cancer actif ou maladie hématologique	DFGe < 60 ml/min/1,73 m ² Hématurie, IU basses à répétition Grossesse Événement CV aigu < 8 semaines avant randomisation	Diabète de type 1 Hypertension artérielle (IAS < 90 mmHg) IRC sévère avec DFGe < 30 ml/min/1,73 m ² IC aiguë/hospitalisation < 4 semaines pour IC, SCA, AVC/AIT < 3 mois Effets secondaires intolérables des ISGLT2	Diabète de type 1 IC NYHA IV Néphrite rénale Polykystose rénale Vasculite à ANCA Traitement immunomodulateur pour néphropathie Espérance de vie < 2 ans	IRC non diabétiques Transplantés rénaux Hémodialyse IRC sous immunosuppresseurs IC NYHA IV, IM, angor instable Revascularisation < 12 semaines	Diabète de type 1 IC NYHA IV Néphrite rénale Polykystose rénale Vasculite à ANCA Traitement immunomodulateur pour néphropathie Espérance de vie < 2 ans	ATCD d'acidocétose/état hyperosmolaire Traitement hypoglycémiant mal adapté Projet d'initiation d'ISGLT2 durant étude Utilisation d'ISGLT2 < 1 mois avant ECR IC terminale ou HTA stade III non contrôlé ATCD d'hémodialyse/transplantation rénale Grossesse
Critères de jugement primaires	Composite de temps au premier décès de cause CV, temps au premier IM ou AVC non fatal	Composite de mortalité CV et de survie d'IM ou AVC non fatal	Composite de mortalité CV (MACE) et hospitalisation pour IC	Composite de mortalité CV et hospitalisation pour IC ou consultation en urgence pour une IC	Composite de mortalité CV + hospitalisation pour une IC	Composite rénal de: <ul style="list-style-type: none"> • Survie d'une IR • Dédoublement de créatinémie • Mortalité CV ou rénale 	Baisse persistante ≥ 50% DFGe Survie d'une IR Mortalité rénale ou CV	Composite CV de: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité totale d'origine CV • Hospitalisation pour une IC • Consultation en urgence pour une IC
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement primaires et temps au premier angor instable Hospitalisation pour IC Mortalité de toute cause Mortalité CV Mortalité d'ESKO Évolution HbA1c depuis baseline (hémodialyse ou greffe) Mortalité rénale Hospitalisation pour IC	Mortalité de toute cause et CV Progression d'albuminurie Diminution persistante du DFGe > 40% Survie d'ESKO Nécessité de suppléance rénale (hémodialyse ou greffe) Mortalité rénale Hospitalisation pour IC	Composite rénal de: <ul style="list-style-type: none"> • Baisse persistante de DFGe > 40% • ESKO • Mortalité de cause rénale ou CV 	Composite de mortalité CV et hospitalisation pour IC Nombre total d'hospitalisation pour IC Changement du score de symptômes KCCQ Composite rénal de: <ul style="list-style-type: none"> • Baisse persistante de DFGe > 50% • Survie d'ESKO • Nécessité de suppléance rénale (hémodialyse ou transplantation rénale) 	Hospitalisation pour une IC Taux de déclin du DFGe durant suivi Changement du score de symptômes KCCQ Composite rénal de: <ul style="list-style-type: none"> • Baisse persistante de DFGe > 50% • Survie d'ESKO • Nécessité de suppléance rénale (hémodialyse ou transplantation rénale) 	Mortalité CV Hospitalisation pour une IC IM ou AVC non fatal Survie d'une ESKO Augmentation du DFGe > 50% du baseline Mortalité de cause rénale	Composite de: <ul style="list-style-type: none"> • Baisse persistante ≥ 50% DFGe • Mortalité CV • Mortalité rénale 	Hospitalisation pour IC Consultation urgente pour une IC Mortalité CV Survie d'IM ou AVC non fatal Survie d'IC durant hospitalisation Baisse persistante de DFGe > 50% Survie d'une IR Nécessité de suppléance rénale (hémodialyse ou transplantation rénale)
Effets indésirables	Infections génitales Amputation	Infections génitales Amputation	Acidocétose euglycémique	Pas de différence entre les groupes	Pas de différence entre les groupes	Tendance à infections génitales mycotiques dans groupe canagliflozine sans que la valeur p soit reportée	Pas de différence entre les groupes	Infections génitales mycotiques Diarrhées Acidocétose Hypovolémie
DFGe moyen	74 ml/min/1,73 m ²	76 ml/min/1,73 m ²	85 ml/min/1,73 m ²	66 ml/min/1,73 m ²	62 ml/min/1,73 m ²	56 ml/min/1,73 m ²	43 ml/min/1,73 m ²	44 ml/min/1,73 m ² (médiane)
Albuminurie rapportée en UACR médian	18 mg/g	12 mg/g	13 mg/g	Pas spécifié	Pas spécifié	927 mg/g	965 mg/g	74 mg/g
Points positifs	1 ^{er} grande étude sur le sujet	Multicentrique, randomisé Puissance statistique	Puissance statistique Inclusion de patients à haut risque CV sans maladie athéromateuse avérée Majorité sans ATCD d'IC	Efficacité démontrée d'ISGLT2 chez patients non diabétiques avec IC à DFGe < 40%	Enrichie avec patients et FEVG < 35% Efficacité ISGLT2 chez IC non diabétiques Ralentissement du déclin du DFGe	Critères de jugement primaires rénaux (1 ^{er} étude)	IRC diabétique et non diabétique avancées Albuminurie importante (A3)	Puissance statistique
Points négatifs	Exclusion de patients avec IRC sévère Réduction dans les critères de jugement primaires visible seulement dans certains sous-groupes (HbA1c < 8,5%, âge > 65 ans, IMC < 30) Effet d'empagliflozine sur autres complications: macrovasculaires inconnu	Faible proportion de patients avec IRC Peu d'événements rénaux	Absence d'amélioration du IMACE Hétérogénéité des hypoglycémiantes administrés Biais en lien avec arrêt précoce Conflit d'intérêts financiers IC diabétique non incluse Pas d'IRC	Peu de patients avec IC systoliques sévères IC diastoliques exclues Durées non mesurées (effet diurétique ISGLT2) Efficacité sur IC aiguë?	Exclusion d'IRC non diabétique Population avec IRC de stade peu avancé Exclusion transplantés rénaux Baisse du DFGe en début de traitement	Arrêt précoce pour efficacité: baisse de puissance statistique pour les critères de jugement secondaires Valeur du DFGe après complétion d'étude manquante	Interruption précoce sur manque de fonds financiers altère le suivi et compromet l'effet bénéfique qui se manifeste tardivement Faible degré d'albuminurie Biais induit par modification des critères de jugement durant l'étude	Interruption précoce sur manque de fonds financiers altère le suivi et compromet l'effet bénéfique qui se manifeste tardivement Faible degré d'albuminurie Biais induit par modification des critères de jugement durant l'étude
Date de parution	Novembre 2015	Avril 2017	Janvier 2019	Novembre 2019	Octobre 2020	Jun 2019	Octobre 2020	Novembre 2020

canagliflozine à la dose de 100 mg est actuellement autorisée en Suisse selon les mêmes critères que cette étude.¹⁶

Une méta-analyse a inclus, entre autres, les 4 grandes études que sont EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, CREDENCE afin d'évaluer l'effet des iSGLT2 sur le ralentissement de la progression de l'IRC.¹⁷ Les auteurs ont confirmé un ralentissement de la perte de fonction rénale, avec une diminution de la survenue d'une IRC, de risque de dialyse ou de nécessité d'une transplantation rénale ainsi que de la mortalité de cause rénale. À noter également une diminution de l'incidence d'insuffisance rénale aiguë chez les patients traités par iSGLT2 et l'effet néphroprotecteur indépendant de l'albuminurie. On remarquera que dans toutes les études, un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone était réalisé chez plus de 90% des patients avant l'introduction des iSGLT2.¹⁷

Finalement, l'étude SCORED incluant des patients diabétiques de type 2 avec IRC n'a pas démontré de différence statistiquement significative concernant les issues rénales secondaires.¹³ On notera cependant l'interruption précoce de l'étude après un suivi de 1,3 an, faute de financement. Il est possible que les effets néphroprotecteurs attribués jusqu'à présent aux iSGLT2 ne soient pas un effet de classe. Il se peut également, et plausiblement, que la durée d'étude ait été trop courte afin de démontrer l'effet néphroprotecteur de la sotagliflozine.

NOUVELLES ÉVIDENCES CHEZ LES PATIENTS AVEC INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE D'ÉTIOLOGIE NON DIABÉTIQUE: DAPA-CKD

DAPA-CKD est le premier essai randomisé à investiguer l'effet et le profil de sécurité d'un iSGLT2 sur les issues rénales de patients non diabétiques.¹⁸ Cette étude multicentrique a randomisé 4304 patients, avec IRC protéinurique, diabétiques et également non diabétiques, avec un DFGe entre 25 et 75 ml/min/1,73m² et avec une protéinurie entre 200 et 5000 mg/24 heures, en un groupe recevant un comprimé de 10 mg de dapagliflozine versus un groupe placebo. Les deux groupes ont bénéficié de 4 semaines de traitement préalable à leur inclusion par IECA ou ARA II, à la dose tolérée maximale. Le critère de jugement primaire était un composite d'une baisse soutenue du DFGe de $\geq 50\%$, de l'apparition d'une insuffisance rénale terminale ainsi qu'une mesure de la mortalité rénale et CV.¹⁸

L'étude DAPA-CKD montre un bénéfice clair sur la dégradation de la fonction rénale, la survenue d'insuffisance rénale terminale ainsi que sur la mortalité CV et rénale, comme le montre le risque relatif de 0,61 pour le critère primaire.¹⁸ Ce bénéfice se reflète aussi bien chez les patients, avec IRC, diabétiques que non diabétiques ainsi que chez ceux avec une IRC avancée (DFGe de moins de 40 ml/min/1,73m²) et chez les IRC protéinuriques avec une albuminurie de plus de 1000 mg/24 heures. Parmi les étiologies d'IRC représentées dans DAPA-CKD, on notera que 43% des patients non diabétiques avaient une glomérulonéphrite chronique (la néphropathie à immunoglobuline A (IgA) étant la plus représentée (17%)) et que 35% avaient une néphropathie ischémique ou d'origine hypertensive. À noter l'exclusion des

polykystoses et des maladies immunologiques actives. On remarquera l'absence d'effets secondaires de type acidocétose ou hypoglycémie.

PERSPECTIVES

À l'heure actuelle, nous manquons de données pertinentes concernant l'utilisation des iSGLT2 dans certaines populations cibles qui pourraient en bénéficier. L'effet de l'introduction d'un iSGLT2 lorsque le DFGe est à moins de 20 ml/min/1,73 m² n'est actuellement pas connu. De même, l'effet des iSGLT2 chez les patients non diabétiques avec une IRC non protéinurique est également inconnu. Les transplantés rénaux font partie de ce groupe de patients polymorbides avec une prévalence élevée de diabète de type 2 et un taux augmenté d'événements CV chez qui ces médicaments n'ont pas été étudiés.^{19,20} L'effet à la fois cardio et néphroprotecteur des iSGLT2 n'a, lui non plus, jamais été étudié chez les patients «aigus» avec un syndrome cardiorénal de types I ou III et un DFGe permettant leur utilisation. De même, leurs effets dans l'insuffisance cardiaque diastolique sont pour l'instant inconnus.

CONCLUSION

Les iSGLT2 sont des médicaments avec un profil de sécurité élevé et des effets cardio et néphroprotecteurs indéniables. Leur utilisation est indispensable chez les patients avec un diabète de type 2 présentant une néphropathie diabétique, avec ou sans albuminurie, et/ou un risque CV élevé. Les dernières données illustrées par l'étude DAPA-CKD montrent que les iSGLT2 offrent un bénéfice sur la progression de la maladie rénale chronique protéinurique indépendamment de la présence d'un diabète.¹⁸ Les recommandations futures pour la prise en charge de l'IRC devraient prendre en compte leur utilisation en association avec les IECA/ARA II.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont une nouvelle pierre angulaire du traitement de l'insuffisance rénale chronique diabétique
- Ces molécules ont un profil de sécurité cardiovasculaire élevé et une introduction possible jusqu'à un débit de filtration glomérulaire estimé de 30 ml/min/1,73 m²
- Attention à l'acidocétose euglycémique chez les jeunes patients diabétiques à jeun ou en hypovolémie
- Les iSGLT2 ont un effet néphroprotecteur majeur dans les néphropathies non diabétiques protéinuriques

- 1 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.
- 2 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- 3 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
- 4 Randomised Placebo-Controlled Trial of Effect of Ramipril on Declining in Glomerular Filtration Rate and Risk of Terminal Renal Failure in Proteinuric, Non-Diabetic Nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
- 5 Mowiew MR, Fisher M. SGLT2 Inhibitors: Mechanisms of Cardiovascular Benefit beyond Glycaemic Control. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:761-72.
- 6 Van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, 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.
- 7 Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis* 2018;72:267-77.
- 8 Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 Inhibition in Human Kidney Proximal Tubular Cells--Renoprotection in Diabetic Nephropathy? *PLoS One* 2013;8:e54442.
- 9 Scheen AJ. An Update on the Safety of SGLT2 Inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:295-311.
- 10 **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.
- 11 **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.
- 12 **Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
- 13 *Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;epub ahead of print; doi: 10.1056/NEJMoa2030186.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 **Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-46.
- 19 Ojo AO. Cardiovascular Complications after Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation* 2006;82:603-11.
- 20 Cimeno A, Munley J, Drachenberg C, et al. Diabetic Nephropathy after Kidney Transplantation in Patients with Pretransplantation Type II Diabetes: A Retrospective Case Series Study from a High-Volume Center in the United States. *Clin Transplant* 2018;32:e13425.
- 21 Beaud F, Pruijm M, Humbert A, Burnier M, Zanchi A. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Rev Med Suisse* 2015;11:488-92.

* à lire

** à lire absolument