

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

**Impact des inhibiteurs du cotransporteur
sodium-glucose de type 2 sur le déclin de la
fonction rénale chez les patients atteints
d'insuffisance rénale chronique, avec et sans
diabète de type 2**

Auteur : Meunier Laurane

Promoteur : Jonas Jean-Christophe

Année académique 2021-2022

FARM2M : Master [120] en sciences pharmaceutiques, à finalité
spécialisée

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements, mon respect et ma gratitude à toutes les personnes qui m'ont accompagnée et soutenue lors de la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais en premier lieu remercier mon promoteur de mémoire, Monsieur Jonas Jean-Christophe, pour sa supervision éclairée et son professionnalisme tout au long de la réalisation de ce travail. Je le remercie également pour sa disponibilité, son investissement, sa confiance ainsi que pour ses conseils avisés qui ont contribué à nourrir ma réflexion.

Je désire aussi remercier mes parents pour leur aide à la relecture et la correction de mon mémoire ainsi que pour leurs précieux encouragements.

Enfin, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance envers mon frère aussi bien pour ses conseils que pour ses critiques constructives. Je le remercie également pour son soutien inestimable durant tout mon parcours scolaire.

Table des matières

1	Liste des abréviations	5
2	Introduction	7
2.1	Insuffisance rénale chronique	7
2.1.1	Généralités	7
2.1.2	Stadification.....	8
2.1.3	Facteurs de risque	9
2.1.4	Signes cliniques et biologiques.....	10
2.1.5	Prise en charge : traitements néphroprotecteurs	11
2.2	Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)	12
2.2.1	Naissance des inhibiteurs de SGLT2	12
2.2.2	Indications et conditions de remboursement	12
2.2.3	Pharmacodynamie.....	13
2.2.4	Sécurité	16
2.3	Potentiel de protection rénal des inhibiteurs de SGLT2	18
2.3.1	Hypothèse hypoglycémiante.....	18
2.3.2	Hypothèse hémodynamique.....	19
2.3.3	Hypothèse antihypertensive.....	20
2.3.4	Hypothèse métabolique	21
2.3.5	Hypothèse du « substrat économe »	22
3	Résultats	23
3.1	L'essai CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)	23
3.1.1	Méthode	23
3.1.2	Résultats.....	26
3.1.3	Discussion.....	32
3.1.4	Conclusion	33
3.2	L'essai DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)	34
3.2.1	Méthode	34
3.2.2	Résultats.....	38
3.2.3	Comparaisons des participants avec et sans DT2 :	39
3.2.4	Discussion.....	42
3.2.5	Conclusion	44
4	Discussion	45
5	Conclusion	47
6	Méthodologie	48
7	Références	49

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

1 Liste des abréviations

IRC	Insuffisance rénale chronique
DT2	Diabète de type 2
CV	Cardiovasculaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
IRT	Insuffisance rénale terminale
UACR	Rapport albumine/créatinine urinaire
MRC	Maladie rénale chronique
HTA	Hypertension artérielle
ISRA	Inhibiteurs du système rénine-angiotensine
SGLT2	Cotransporteur sodium-glucose de type 2
iSGLT2	Inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2
SGLT1	Cotransporteur sodium-glucose de type 1
HbA1c	Hémoglobine glyquée
IC	Insuffisance cardiaque
GLUT	Transporteur de glucose
ACD	Acidocétose diabétique
ND	Néphropathie diabétique
IM	Infarctus du myocarde
AVC	Accident vasculaire cérébral
PA	Pression artérielle
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
HR	Hazard ratio

IC95%	Intervalle de confiance à 95%
P	P-valeur
ET	Écart-type
NNT	Nombre de sujets à traiter

Tableau 1: Liste des abréviations

2 Introduction

2.1 Insuffisance rénale chronique

2.1.1 Généralités

L'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue un problème de santé publique dans le monde, de par sa gravité, sa nature silencieuse retardant le diagnostic et les dépenses associées.

Ces dernières années, le nombre de personnes atteintes par cette maladie a fortement augmenté ; des chiffres mondiaux montrent que près de 700 millions d'individus souffrent d'IRC (Heerspink et coll., 2020). Cela s'explique principalement par le vieillissement démographique dans les pays développés, et donc la hausse de maladies vasculaires ainsi que par le diabète, en particulier le diabète de type 2 (DT2) (Ammirati, 2020). Dans le monde, la prévalence de l'IRC causée par le diabète est estimée à plus de 100 millions, et une part importante de la hausse attendue de l'IRC est due à la prévalence croissante du DT2 (Fédération Internationale du Diabète, 2019).

Cette pathologie est associée à un risque élevé de mortalité et de morbidité, notamment d'origine cardiovasculaire (CV). De plus, la qualité de vie des patients IRC est fortement réduite (Ammirati, 2020).

L'IRC résulte d'une destruction progressive mais irréversible des néphrons, ce qui affecte les différentes fonctions du rein (épuration, excrétion, régulation et endocrine). L'IRC est caractérisée, indépendamment de sa cause, par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ et/ou la présence de signes d'atteinte rénale, y compris l'albuminurie, durant une période supérieure ou égale à 3 mois (Ammirati, 2020; Charles et Ferris, 2020).

Markers of kidney damage (≥ 1)	Albuminuria (albumin excretion rate ≥ 30 mg/24 h; albumin-to-creatinine ratio ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities owing to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 mL/min/1.73 m ² (GFR categories G3a–G5)

Figure 1: Critères pour la maladie rénale chronique (présents pendant au moins 3 mois) (Levin et Stevens, 2014)

2.1.2 Stadification

Afin d'évaluer le stade de la maladie, un système de classification a été mis au point.

Cette classification actuelle de la maladie rénale chronique, basée sur les recommandations KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes, 2012), est divisée en cinq stades (de G1 à G5) selon le DFG (en ml/min/1,73m²) et en 3 sous-groupes (de A1 à A3) en fonction de l'albuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire en mg/g). Ceci permet d'estimer le risque relatif de progression vers une insuffisance rénale terminale (IRT) (International Society of Nephrology, 2012; Romagnani et coll., 2017).

Le DFG et l'albuminurie ont été choisis pour classer l'IRC puisque le DFG est la variable quantitative caractérisant le mieux la fonction rénale et l'albuminurie est un marqueur de lésion glomérulaire (Flamant et coll., 2010).

En pratique clinique, la fonction rénale est évaluée à partir du taux de créatinine sérique afin d'estimer le DFG. Plusieurs équations ont été conçues mais en raison d'une meilleure précision, les données actuelles suggèrent d'utiliser l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration) en comparaison à la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) et la formule de Cockcroft-Gault afin d'estimer le DFG (Levey et coll., 2009).

			Persistent albuminuria categories			
			A1 Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	A3 Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol	
GFR categories (ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal or high	>90	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G2	Mildly decreased	60–89	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Moderately increased risk	High risk	Very high risk
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	High risk	Very high risk	Very high risk
	G4	Severely decreased	15–29	Very high risk	Very high risk	Very high risk
	G5	Kidney failure	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Figure 2 : Classification KDIGO de la MRC et estimation du risque relatif de progression vers une IRT en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m²) et de l'albuminurie (UACR mg/g) (Romagnani et coll., 2017)

La prise en charge diffère en fonction du stade de la maladie rénale chronique (MRC) d'où l'intérêt de cette classification. De plus, une adaptation posologique en fonction du DFG est requise pour les molécules éliminées par voie rénale.

2.1.3 Facteurs de risque

L'âge figure comme un des principaux facteurs de risque de l'IRC. En effet, cette pathologie affecte principalement les personnes de plus de 65 ans, mais le risque d'évolution vers un stade sévère est plus élevé chez les sujets plus jeunes (≤ 65 ans). Notons également que les femmes sont plus touchées par l'IRC, mais la probabilité de progression vers l'IRT est plus élevée chez les hommes (Romagnani et coll., 2017).

Les maladies sous-jacentes les plus couramment signalées sont le diabète, en particulier le DT2, et l'hypertension artérielle (HTA) ; notamment dans les pays développés (Ammirati, 2020). 30 à 40% des patients diabétiques (type 1 et 2 confondus) présenteront une IRC. Dans les pays à revenu faible et intermédiaire, les pathologies infectieuses, le syndrome néphrotique et l'usage inadéquat de médicaments (comme la médication traditionnelle, les AINS,...) sont couramment incriminés dans le développement de l'IRC (Jha et coll., 2013; Romagnani et coll., 2017).

De plus, un faible poids à la naissance (défini par l'OMS, comme < 2500 g) est associé un risque accru d'IRC à l'âge adulte (Khalsa et coll., 2016).

Finalement, certaines populations sont plus exposées que d'autres, en raison de prédispositions génétiques ou de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. C'est le cas des Australiens et Canadiens autochtones, des Afro-Américains, des Asiatiques du Sud et de l'Est, de la population espagnole en Amérique centrale et du Sud, ainsi que des îliens du Pacifique (Komenda et coll., 2016; Romagnani et coll., 2017).

2.1.4 Signes cliniques et biologiques

L'IRC est souvent asymptomatique à ses débuts, ce qui retarde le diagnostic et la prise en charge clinique. Ceci s'explique par une adaptation compensatoire des néphrons fonctionnels restants qui s'hypertrophient sous l'action de facteurs de croissance. Ce changement adaptatif permet de maintenir la fonction rénale jusqu'à un stade avancé de la maladie (Rabiller et Faure, 2019).

Cependant, malgré cette capacité d'adaptation, la maladie s'accompagne d'une accumulation de métabolites toxiques (rétention dans le sang d'urée, de créatinine... par réduction de leur élimination rénale) à l'origine du syndrome urémique (Rabiller et Faure, 2019).

Les signes cliniques associés à l'IRC sont peu spécifiques et principalement attribués au syndrome urémique : fatigue et faiblesse plus prononcées (principalement à l'effort, difficultés de concentration, troubles du sommeil), mictions fréquentes, perte d'appétit et goût désagréable en bouche, démangeaisons persistantes, crampes et œdèmes des pieds, chevilles... (Rabiller et Faure, 2019).

Quant aux signes biologiques, l'IRC se caractérise par :

- Une augmentation des taux sanguins de créatinine, de l'urée, du potassium et du phosphore.
- Une anémie due à une synthèse insuffisante d'érythropoïétine.
- Une HTA engendrée par une synthèse accrue de rénine par les cellules granulaires et une rétention hydrosodée.
- Une hypocalcémie causée par un déficit de production endogène de la forme active de la vitamine D (1,25 dihydroxyvitamine D) due à un défaut d'hydroxylation en C1. Ainsi

qu'une hyperphosphatémie due à une diminution de l'excrétion du phosphate par les reins.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique peuvent être à l'origine de complications osseuses et vasculaires (Rabiller et Faure, 2019).

Il est crucial de pouvoir détecter les symptômes d'un éventuel déclin de la fonction rénale afin de limiter au maximum la progression de la MRC.

2.1.5 Prise en charge : traitements néphroprotecteurs

Malgré un marché des médicaments florissant ces dernières décennies, peu de traitements disponibles sont efficaces à long terme pour limiter la détérioration de la fonction rénale.

La stratégie actuelle pour ralentir la progression de l'IRC se base sur l'utilisation de médicaments inhibiteurs du système rénine-angiotensine (ISRA) dont l'efficacité a été prouvée pour la première fois il y a 20 ans (Maschio et coll., 1996). Ces médicaments, par vasodilatation de l'artériole efférente, vont diminuer la pression intraglomérulaire. Cependant, leur utilisation dans les stades avancés (stade 4 ou 5) de l'IRC reste controversée (Mukoyama et Kuwabara, 2022; Nistor et coll., 2018). De plus, le risque de détérioration de la fonction rénale et le développement d'autres événements cliniquement importants restent élevés, même lorsqu'une dose stable maximale de ces agents thérapeutiques est utilisée. Il est également important de noter que la majorité des études ont été réalisées chez des patients souffrant d'un DT2 (Brenner et coll., 2001; Lewis et coll., 2001; Liu et coll., 2020). Des traitements efficaces additionnels sont donc nécessaires.

2.2 Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)

2.2.1 Naissance des inhibiteurs de SGLT2

La phlorizine, un flavonoïde extrait de l'écorce de racine d'un pommier, est le premier iSGLT2 découvert, il y a de cela plus de 150 ans (Vlotides et Mertens, 2014).

Dans les années 1980, l'administration de la phlorizine à des rats diabétiques a provoqué une glycosurie par blocage de la réabsorption de glucose au niveau rénal. Cette molécule inhibe les cotransporteurs SGLT1 et SGLT2. Cette absence de sélectivité est responsable d'effets indésirables au niveau digestif. De plus, la biodisponibilité orale de cette substance est faible, justifiant une non-utilisation en thérapeutique (Beaud et coll., 2015 ; Gerich, 2010; Vlotides et Mertens, 2014).

À la fin des années 1990, un agent dérivé de la phlorizine, le T-1095, a été synthétisé au Japon. Ce composé, administré per os à des animaux diabétiques, a réduit la glycémie en favorisant l'excrétion urinaire de glucose. L'utilisation au long terme de cette substance a permis de diminuer les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ainsi que de retarder le développement de la microalbuminurie. Cependant, à l'instar de la phlorizine, le T-1095 manque de sélectivité en ciblant les cotransporteurs SGLT1 et SGLT2. Son développement a donc été arrêté en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable (Oku et coll., 1999; Vlotides et Mertens, 2014).

Grâce à ces connaissances, des molécules plus sélectives du cotransporteur SGLT2, plus communément appelées gliflozines, ont été développées.

2.2.2 Indications et conditions de remboursement

En Belgique, les molécules de cette classe médicamenteuse disponibles sont l'empagliflozine (Jardiance® 10 et 25 mg), la canagliflozine (Invokana® 100 et 300 mg), la dapagliflozine (Forxiga® 5 et 10 mg) et l'ertugliflozine (Steglatro® 5 et 15 mg) (CBIP : gliflozines, 2022).

Les iSGLT2 sont une classe d'hypoglycémisants oraux.

Le DT2 en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux figure comme la principale indication des gliflozines. De plus, la canagliflozine (Invokana® 100 mg) a une place dans la prise en charge de la MRC chez les patients avec un DT2. La dapagliflozine (Forxiga® 10 mg) est également indiquée dans la MRC, indépendamment ou non de la présence d'un diabète. Cette dernière ainsi que l'empagliflozine (Jardiance® 10 mg) sont envisagées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, avec ou sans diabète (CBIP : synthèse des RCP des iSGLT2).

Les iSGLT2 nécessitent une adaptation posologique voire sont contre-indiqués déjà en cas d'IR modérée lorsque l'indication est le DT2 (CBIP : gliflozines, 2022).

Cette classe médicamenteuse est remboursée en catégorie A uniquement dans le cadre d'un DT2 et seulement sous certaines conditions (CBIP : remboursement, septembre 2021).

La dapagliflozine (Forxiga®) fait également l'objet d'un remboursement lorsqu'un patient adulte souffre d'IC chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite, en combinaison à un traitement par ISRA. Le remboursement de cette indication se fera en catégorie b, fondé sur base du chapitre IV (CBIP : remboursement, février 2022). Récemment, l'empagliflozine (Jardiance®) a présenté les mêmes conditions de remboursement que la dapagliflozine pour le traitement de l'IC.

Quant au traitement de l'IRC, aucun remboursement n'est actuellement prévu (CBIP : remboursement, février 2022).

2.2.3 Pharmacodynamie

2.2.3.1 Tube contourné proximal

Le néphron, unité fonctionnelle et structurale du rein, se compose d'un corpuscule rénal chargé de la filtration du plasma et d'une structure tubulaire. Ce système tubulaire est formé d'un réseau de tubules (tube contourné proximal, anse de Henlé, tube contourné distal, tube collecteur) dont le rôle est d'amener l'urine du glomérule au tube collecteur tout en sécrétant et réabsorbant diverses molécules.

Le tube contourné proximal est divisé en trois segments, nommés S1, S2 et S3. 90 % du glucose est réabsorbé dans la partie S1 du tubule proximal et les 10 % résiduels sont réabsorbés au niveau du segment S3 (Girard, 2017; Wood et Trayhurn, 2003).

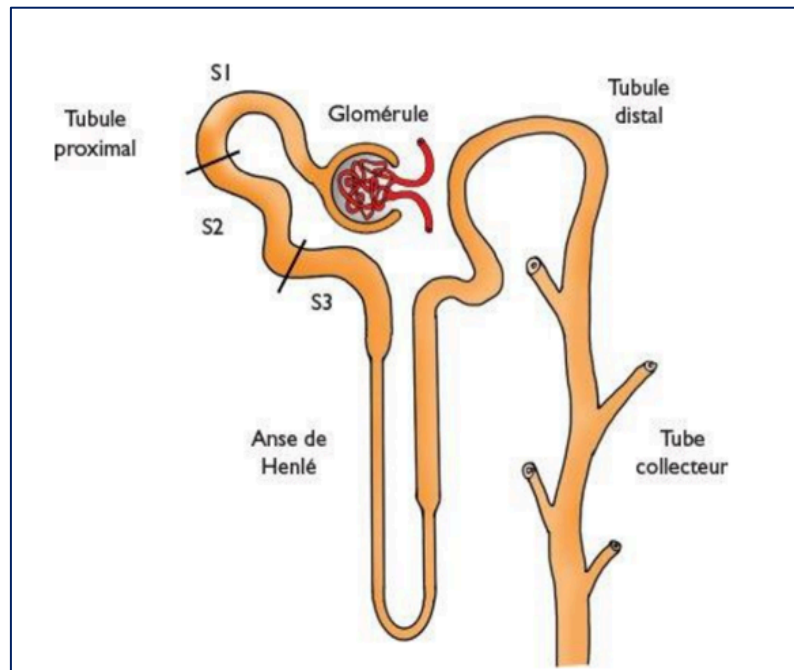


Figure 3: schéma d'un néphron (Beaud et coll., 2015)

Cette réabsorption de glucose au départ du filtrat est médiée par des cotransporteurs glucose-sodium (SGLT) localisés au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales. Ces SGLT sont des protéines qui transportent le sodium et le glucose dans le même sens à travers la membrane, il s'agit donc d'un cotransport de type symport. Le sodium se déplace suivant le sens du gradient électrochimique. La pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, située au niveau de la membrane basolatérale, permet de conserver des taux faibles de sodium intracellulaire. L'énergie engendrée par le gradient de sodium permet de transporter le glucose dans la cellule épithéliale contre un gradient de concentration, faisant de ce cotransport, un système de transport actif. Une deuxième catégorie de transporteurs permet le passage du glucose au travers de la membrane basolatérale. Les transporteurs de diffusion facilitée de glucose (GLUT) assurent ainsi au glucose de diffuser dans le sens du gradient de concentration, sans apport d'énergie. Douze membres de la famille des GLUT ont été recensés (Girard, 2017; Wood et Trayhurn, 2003).

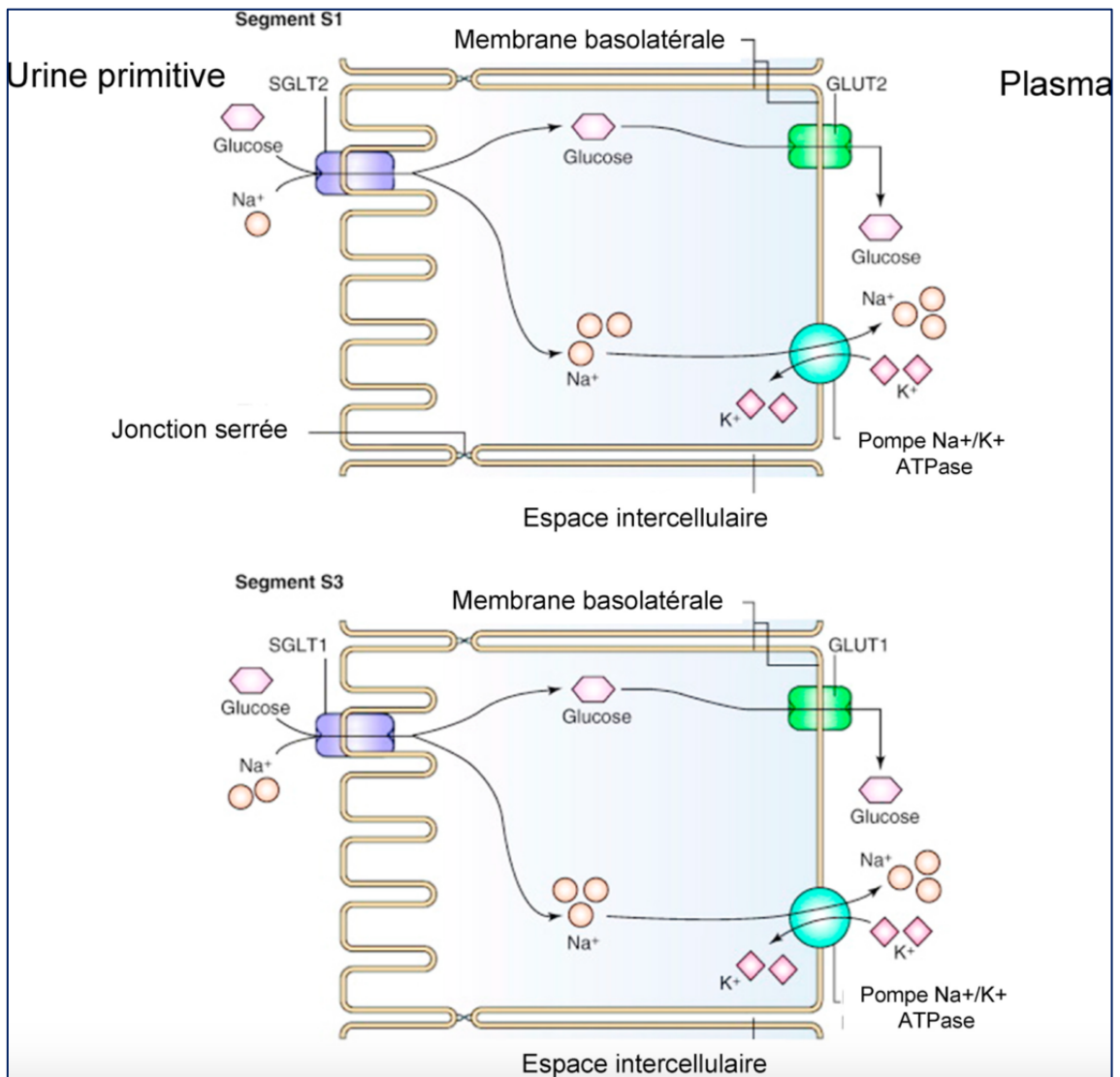


Figure 4: Réabsorption du glucose par un transport actif (SGLT) dans le tube contourné proximal (Girard., 2017)

2.2.3.2 Cotransporteur sodium-glucose

Cette famille de SGLT comptabilise au total 6 membres. Dans ce mémoire, on évoquera uniquement SGLT1 et SGLT2, spécifiquement exprimés au niveau rénal.

SGLT2, codé par le gène *Scl5a2*, est exclusivement exprimé dans le rein, plus précisément au niveau du segment S1 du tube proximal. Ce cotransporteur glucose-sodium de type 2 à haute capacité et faible affinité, contribue à 90% de la réabsorption rénale de glucose (Madaan et coll., 2016).

L'expression de SGLT1, quant à elle, est particulièrement importante au niveau du tube digestif. Sa fonction principale consiste en l'absorption intestinale de glucose et de galactose. Ce cotransporteur est également exprimé au niveau du tubule proximal tardif

(segment S3) où il récupère les 10% de glucose restant (Dardi et coll., 2016; Girard, 2017; Madaan et coll., 2016).

2.2.3.3 Inhibition du cotransporteur SGLT2

Les gliflozines, par inhibition compétitive réversible des SGLT2, inhibent la réabsorption tubulaire du glucose ; tout cela de manière indépendante à la sécrétion et à l'action de l'insuline (Bailey et coll., 2022). Ils favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (jusqu'à environ 100 g/j), ce qui réduit la glycémie sans occasionner de prise de poids ou d'hypoglycémie (Bailey et coll., 2022; Dardi et coll., 2016). La quantité de glucose excrétée dans l'urine dépend de la glycémie et du DFG (Astrazeneca, 2021).

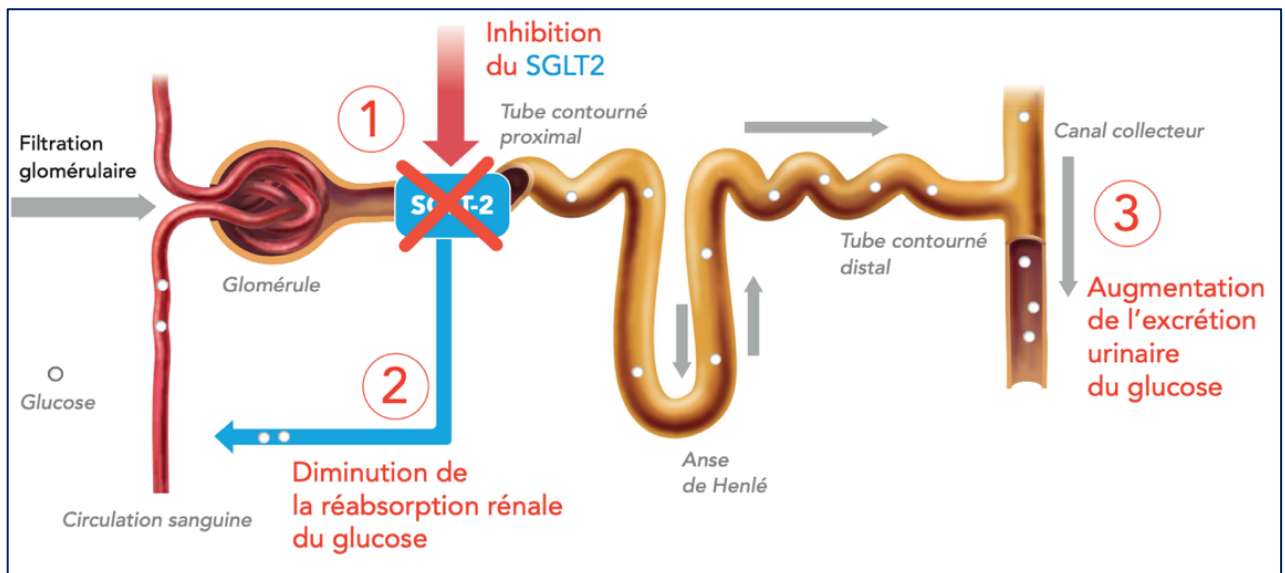


Figure 5 : Inhibition du cotransporteur SGLT2 (Astrazeneca, 2021)

D'autres effets potentiellement impliqués dans la protection rénale sont observés sous iSGLT2. Ceux-ci seront abordés dans la suite du mémoire.

2.2.4 Sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, en raison de l'augmentation de la glycosurie, sont des infections urinaires et des infections génitales d'origine mycotique (vulvovaginite, balanite), en particulier chez les femmes (Johnsson et coll., 2013). Néanmoins, les données issues des différentes études sur les iSGLT2 sont rassurantes ; la majorité des

infections sont bénignes, se traitent facilement avec les soins standards et sont sans récurrence évidente (Donnan et coll., 2019; Johnsson et coll., 2013; Li et coll., 2017). Seuls des cas très sérieux mais rares de fasciites nécrosantes du périnée (ou gangrènes de Fournier) ont été cités.

De plus, les iSGLT2, de par leur mode d'action, sont à risque de déplétion volémique. Chez certains patients, en particulier les personnes âgées, cela peut occasionner de la déshydratation et de l'hypotension (Beaud et coll., 2015 ; Heerspink et coll., 2016).

Compte tenu de leur mode d'action indépendant de l'insuline, l'incidence des hypoglycémies sous iSGLT2 est très faible lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie (Qiu et coll., 2021).

Parmi les autres effets secondaires potentiels des iSGLT2, on cite une augmentation des épisodes d'acidocétose diabétique (ACD) (Donnan et coll., 2019; Liu et coll., 2020; Qiu et coll., 2021).

D'autres effets indésirables fréquemment évoqués sont un risque d'amputation des membres inférieurs ainsi qu'une hausse des fractures osseuses (Lin et coll., 2021; Qiu et coll., 2021).

Avoir connaissance du profil de sécurité des iSGLT2, savoir reconnaître les sujets à risque et prodiguer de bons conseils pour diminuer le risque d'effets secondaires garantissent une utilisation adéquate de ces médicaments en pratique courante.

2.3 Potentiel de protection rénal des inhibiteurs de SGLT2

Dans plusieurs études, les iSGLT2 ont démontré leur plus-value rénale, notamment en limitant le déclin de la fonction rénale chez les patients IRC. Le mécanisme de protection rénal sous gliflozines est complexe et n'est pas encore élucidé ; néanmoins, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées.

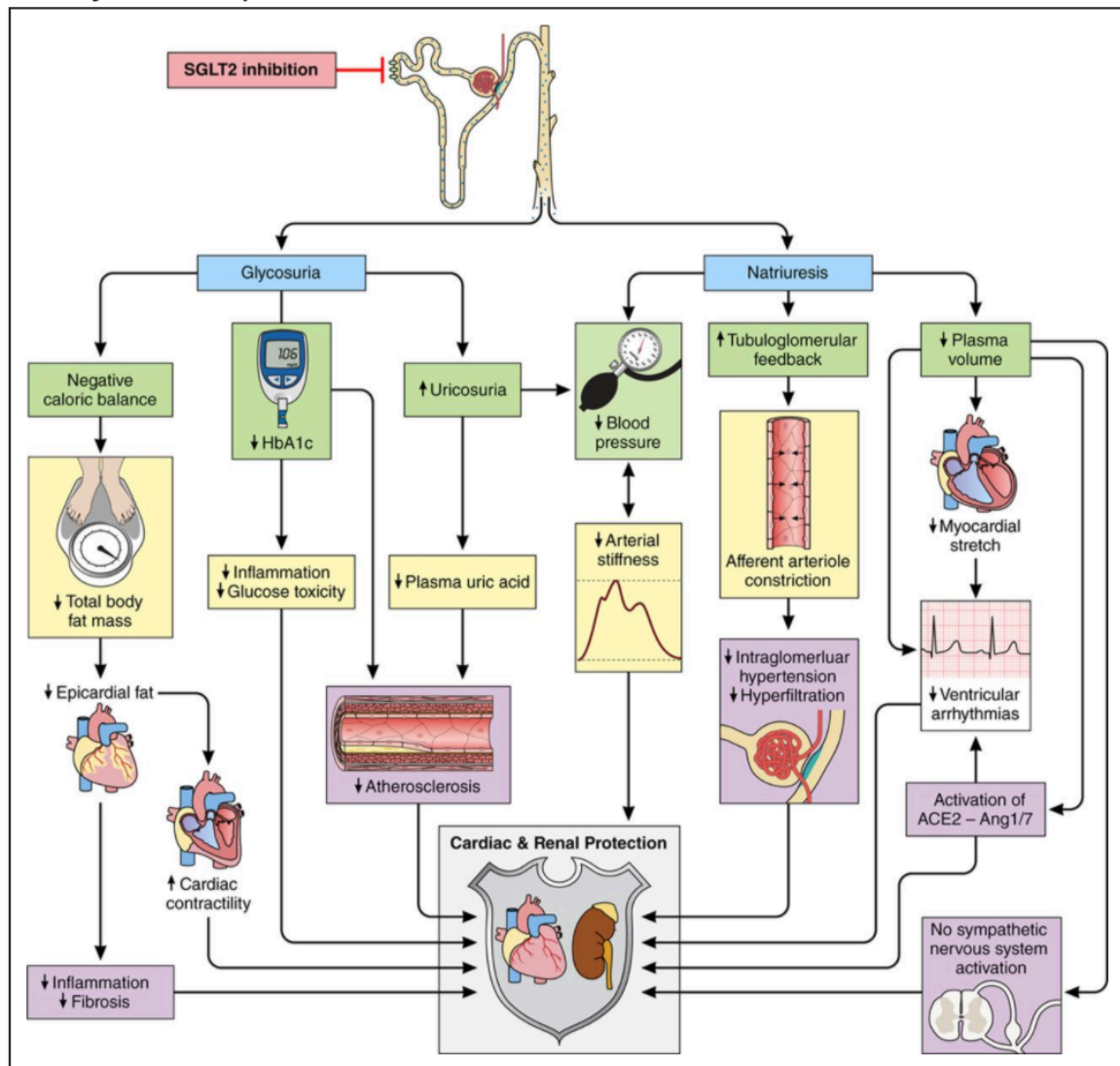


Figure 6 : Résumé des mécanismes physiologiques des iSGLT2 (Heerspink et coll., 2016)

2.3.1 Hypothèse hypoglycémiante

Une réduction de la glycémie pourrait expliquer, partiellement du moins, le rôle néphroprotecteur des iSGLT2. Effectivement, en améliorant le profil glycémique, l'incidence

de complications microvasculaires, dont la néphropathie diabétique (ND) est réduite (Basile, 2013). De plus, le glucose est responsable de l'activation de voies physiopathologiques comme le stress oxydatif, l'inflammation et l'apoptose ; des mécanismes impliqués dans la ND et l'IRC. En particulier, les iSGLT2 ont montré des effets anti-inflammatoires et antifibrotiques dans des cellules tubulaires proximales (Panchapakesan et coll., 2013).

Cependant, d'autres agents hypoglycémisants disponibles sur le marché ne sont pas associés à une protection rénale à long terme (Tsimihodimos et coll., 2020). Par conséquent, d'autres effets, au-delà de l'abaissement du glucose, sont probablement impliqués dans la néphroprotection de ces agents (Bommel et coll., 2017).

2.3.2 Hypothèse hémodynamique

En raison d'une augmentation de l'expression de SGLT2 au niveau du tubule proximal chez les sujets diabétiques, la réabsorption du glucose et de sodium est augmentée. Les cellules granulaires libèrent de la rénine dans la circulation sanguine en réponse à une faible concentration de sodium au niveau de la macula densa, ce qui active le système rénine-angiotensine-aldostérone. Cela entraîne, via un feed-back tubulo-glomérulaire, une vasodilatation de l'artériole afférente qui augmente le DFG et participe à la ND. Les gliflozines, en inhibant les cotransporteurs SGLT-2, inhibent la réabsorption tubulaire de sodium et favorisent sa délivrance à la macula densa. Cela réduit la libération de rénine par les cellules juxtaglomérulaires, restaure le rétrocontrôle tubuloglomérulaire, induit une vasoconstriction de l'artériole afférente, régularise le DFG et diminue l'hypertension intraglomérulaire ; tout cela est intimement lié à une rénoprotection à long terme.

À l'heure actuelle, l'hypothèse hémodynamique (ou hypothèse tubulaire) est la théorie la plus soutenable pour expliquer le rôle néphroprotecteur des iSGLT2 chez les patients DT2 (Heerspink et coll., 2016; Stanton, 2014; Tsimihodimos et coll., 2020).

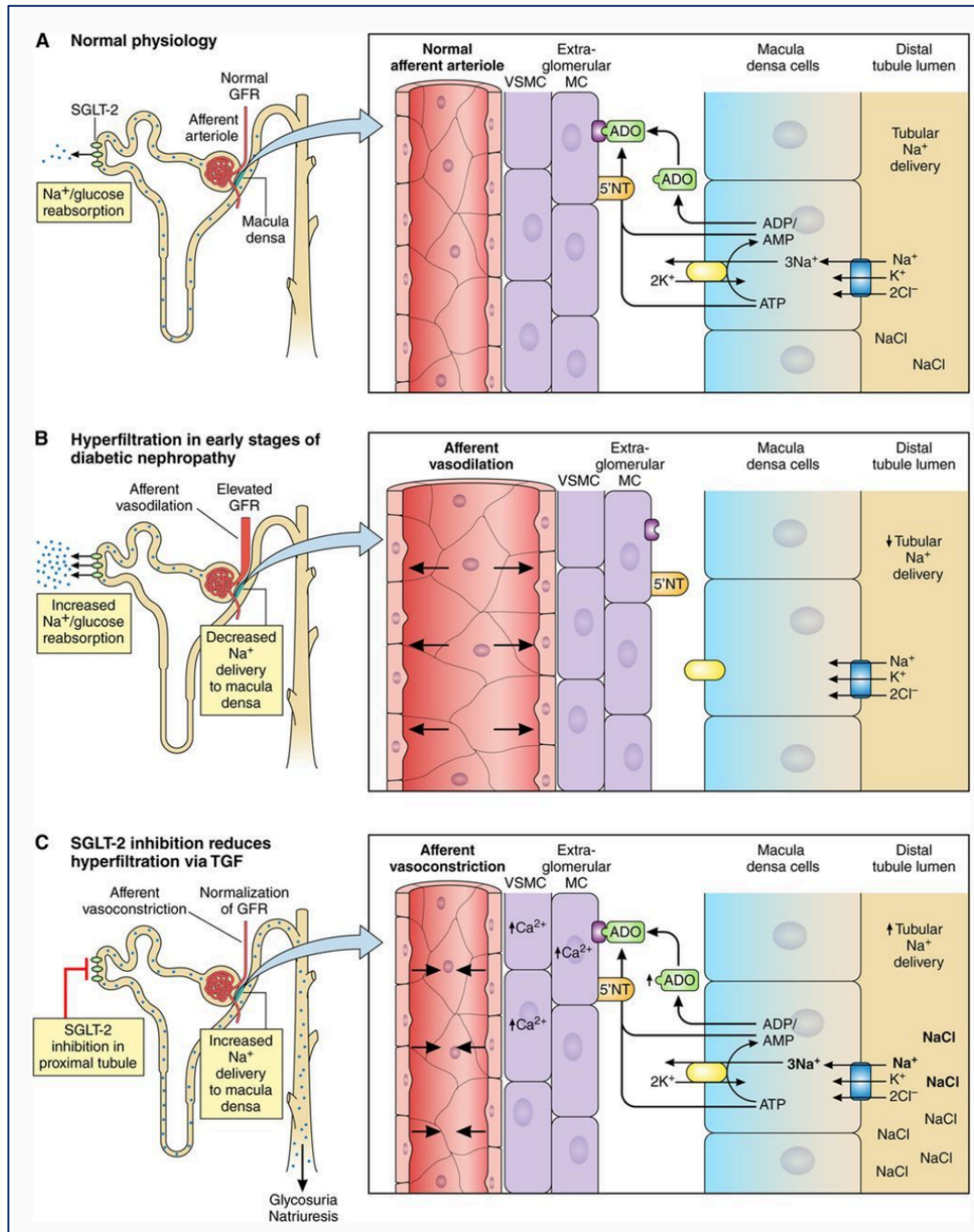


Figure 7: Mécanisme des changements induits par le sodium au niveau de l'artériole afférente (Heerspink et coll., 2016)

2.3.3 Hypothèse antihypertensive

L'hypertension artérielle chronique est un facteur de risque de néphropathie et d'événements CV (infarctus du myocarde (IM), accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie des membres inférieurs...).

Sous iSGLT2, on constate une réduction de la pression artérielle (PA) systolique d'environ 4 mmHg et une baisse de la PA diastolique d'environ 2 mmHg en comparaison au placebo (Bailey et coll., 2022; Tsimihodimos et coll., 2018). Cependant, les faibles réductions de la PA observées ne suffisent pas à expliquer entièrement l'amélioration des résultats rénaux (Bommel et coll., 2017; Tsimihodimos et coll., 2018). Notamment, parce que dans l'essai clinique ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), un contrôle strict de la PA n'était pas associé à une plus-value rénale (Cushman et coll., 2010).

Les mécanismes possibles de réduction de la PA avec les iSGLT2 restent incertains ; néanmoins, plusieurs ont été envisagés. Tout d'abord, la diurèse osmotique (jusqu'à 400 ml/jour selon l'hyperglycémie), en diminuant le volume intravasculaire, peut diminuer la PA (Bailey et coll., 2022; Heerspink et coll., 2013). De plus, l'effet natriurétique observé sous iSGLT2 pourrait expliquer en partie l'hypothèse antihypertensive. En effet, les iSGLT2 réduisent la réabsorption du sodium dans le tube contourné proximal, potentiellement, en limitant l'activité de l'échangeur sodium-hydrogène 3 (NHE3). Cet échangeur de type antiport assure l'entrée de l'ion sodium (Na⁺) et la sortie du cation hydrogène (H⁺) de la cellule (Packer et coll., 2017; Tsimihodimos et coll., 2018).

2.3.4 Hypothèse métabolique

a) Perte de poids corporel

L'effet néphroprotecteur des iSGLT2 peut être partiellement expliqué par une réduction rapide du poids corporel (2-3 kg) et de la graisse viscérale/épicardique chez les sujets en surpoids ou obèses souffrant de DT2 (Knowler et coll., 2014).

Il a été émis que les iSGLT2, en réduisant le tissu adipeux viscéral, pouvaient limiter la sécrétion de leptine et de ce fait s'opposer aux effets négatifs de cette hormone sur le cœur et les reins (rétention sodée, expansion du volume plasmatique, inflammation et fibrose cardiaques et rénales) (Garvey et coll., 2018; Packer, 2018).

b) Réduction des taux d'acide urique sérique

L'acide urique est éliminé majoritairement par voie rénale (70 %) ; de ce fait, l'hyperuricémie est fréquemment observée dans l'IRC. En outre, la résistance à l'insuline observée lors d'un diabète augmente les taux sanguins d'acide urique en limitant son excrétion rénale (Bommel et

coll., 2017). La réduction des taux plasmatiques d'acide urique sous iSGLT2 peut potentiellement induire une néphroprotection étant donné que l'hyperuricémie a été associée au développement de l'hypertension, de l'IR et de sa progression (Johnson et coll., 2013; Siu et coll., 2006). Quant au mécanisme postulé, l'augmentation de la quantité de glucose au niveau du tubule proximal faciliterait l'échange d'acide urique intracellulaire via l'isoforme GLUT9 expliquant de ce fait l'effet uricosurique des iSGLT2 (Chino et coll., 2014).

2.3.5 Hypothèse du « substrat économe »

Sous iSGLT2, la glycosurie limite l'utilisation du glucose au profit des lipides pour la production d'énergie. Dans ces circonstances, l'apport d'acides gras libres stimule la synthèse hépatique de corps cétoniques (Mudaliar et coll., 2016). Dès lors, le β -hydroxybutyrate peut être utilisé comme carburant énergétique par de nombreux tissus, y compris les reins, où il sera oxydé préférentiellement aux acides gras et au glucose (Ferrannini et coll., 2016). Les corps cétoniques sont des carburants plus économes en termes d'énergie, c'est-à-dire qu'ils induisent une meilleure production d'ATP par molécule d'O₂ utilisée diminuant de ce fait l'hypoxie rénale (Tsimihodimos et coll., 2018).

Ensemble, ces différentes hypothèses pourraient potentiellement expliquer l'effet néphroprotecteur à long terme des iSGLT2.

3 Résultats

3.1 L'essai CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)

3.1.1 Méthode

Cette étude est un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, mené dès 2014 sur près de 700 sites répartis dans 34 pays du monde avec un suivi prévu pendant ~5,5 ans.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité CV et rénale de la canagliflozine, en comparaison à un placebo, chez des patients souffrant de DT2 et d'IR établie.

Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion lors de la visite de sélection sont repris ci-dessous :

CRITÈRES D'INCLUSION	CRITÈRES D'EXCLUSION
≥ 30 ans avec un diagnostic clinique de DT2	Antécédents d'ACD ou de DT1
HbA1c ≥ 6,5 % à ≤ 12,0 % (≥ 6,5 % à ≤ 10,5 % en Allemagne)	Maladie rénale non diabétique
DFG ≥ 30 à < 90 ml/min/1,73 m ² (déterminé par l'équation CKD-EPI)	Maladie rénale nécessitant un traitement immunosuppresseur ou des antécédents de dialyse chronique ou transplantation rénale
UACR > 300 à ≤ 5 000 mg/g	Antécédents d'événements CV au cours des 12 semaines précédentes ou antécédents d'IC de classe IV de la New York Heart Association
Dose quotidienne maximale tolérée stable d'IECA ou d'ARA pendant au moins 4 semaines avant la randomisation	Utilisation combinée d'un IECA et d'un ARA ou utilisation d'un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde ou d'un inhibiteur direct de la rénine

Figure 8 : Tableau des principaux critères d'inclusion et d'exclusion lors de la visite de sélection

Les sujets sont admis dans l'étude CREDENCE s'ils répondent aux critères d'inclusion et d'exclusion.

Une période de rodage contrôlée par placebo, en simple aveugle, d'une durée de 2 semaines a été mise en place afin d'écarter avant la randomisation les sujets les moins aptes à adhérer au traitement médicamenteux. Les patients incapables de prendre au minimum 80 % du traitement initial envisagé étaient radiés de l'essai.

4401 individus ont été assignés au hasard selon un rapport 1 : 1 afin de recevoir soit de la canagliflozine (100 mg une fois par jour, par voie orale, avant le premier repas de la journée), soit un placebo en complément des soins standards actuellement recommandés dans l'IRC. La randomisation a été réalisée en utilisant des blocs permutés avec une stratification des participants selon le stade de l'IRC (30 à <45 ml, 45 à <60 ml, ou 60 à <90 ml/ min/1,73 m²) lors du dépistage. Dans but de mesurer l'effet de la canagliflozine sur la progression de la maladie rénale, l'étude devait comptabiliser approximativement 60% de patients avec une IRC de stade 3.

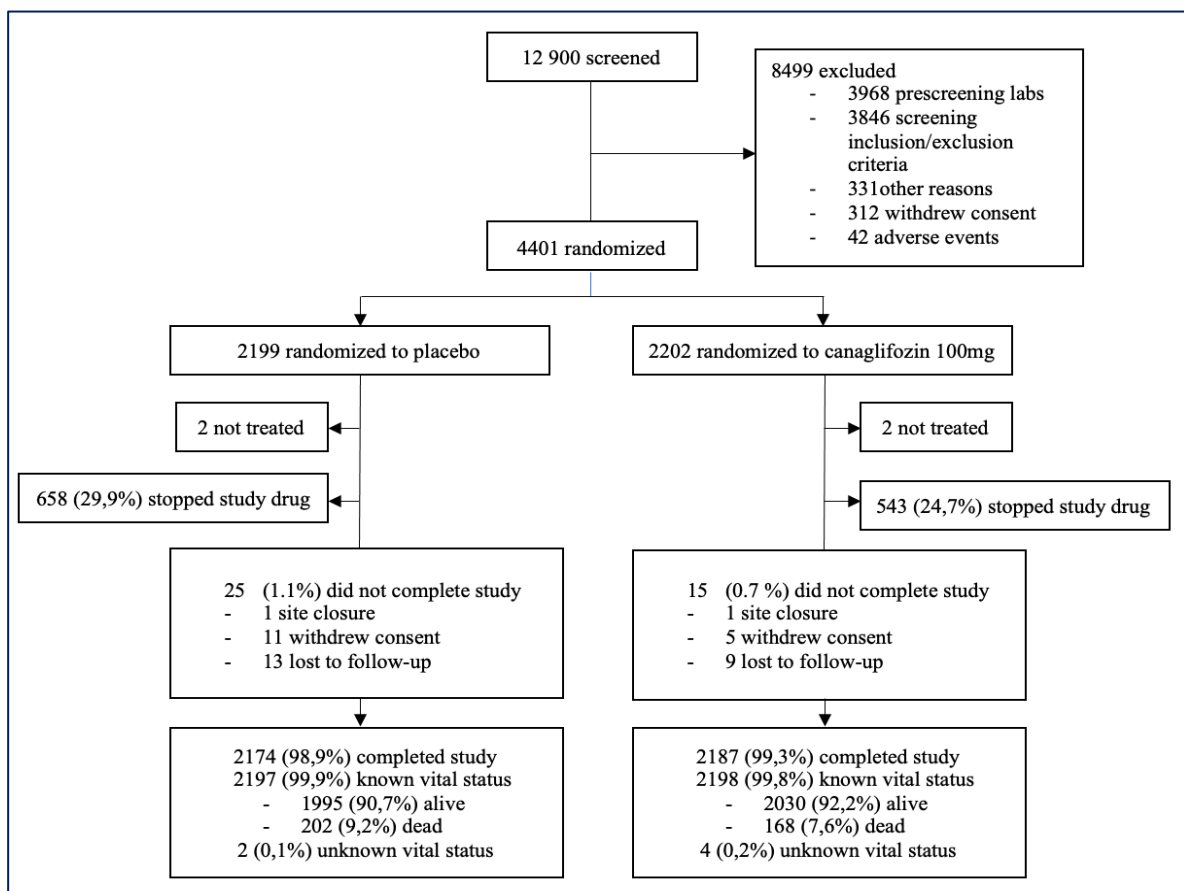


Figure 9 : Schéma de sélection des participants (Perkovic et coll., 2019)

Au terme de l'essai, 1201 patients (27,3%) avaient arrêté le médicament à l'étude.

La prise de canagliflozine ou du placebo était définitivement arrêtée lors d'une dialyse pour une IRT, d'une greffe de rein, d'une grossesse, d'ACD ou lors d'une administration d'un médicament non autorisé. Un arrêt temporaire du traitement à l'étude était requis chez les patients qui présentaient des affections liées à l'amputation, comme une ischémie critique des membres. Les sujets qui présentaient un doublement de la créatinine plasmatique ou des événements CV non fatals étaient encouragés à poursuivre le médicament à l'étude.

Le critère d'évaluation principal est un critère composite de l'IRT (dialyse pendant ≥ 30 jours, greffe rénale ou un DFG < 15 ml/min/1,73m² subsistant pendant ≥ 30 jours), doublement de la créatinémie (maintenue pendant ≥ 30 jours) et décès d'origine rénale ou CV. Les critères de jugement secondaires ont été analysés selon un ordre hiérarchique et sont mentionnés ci-dessous.

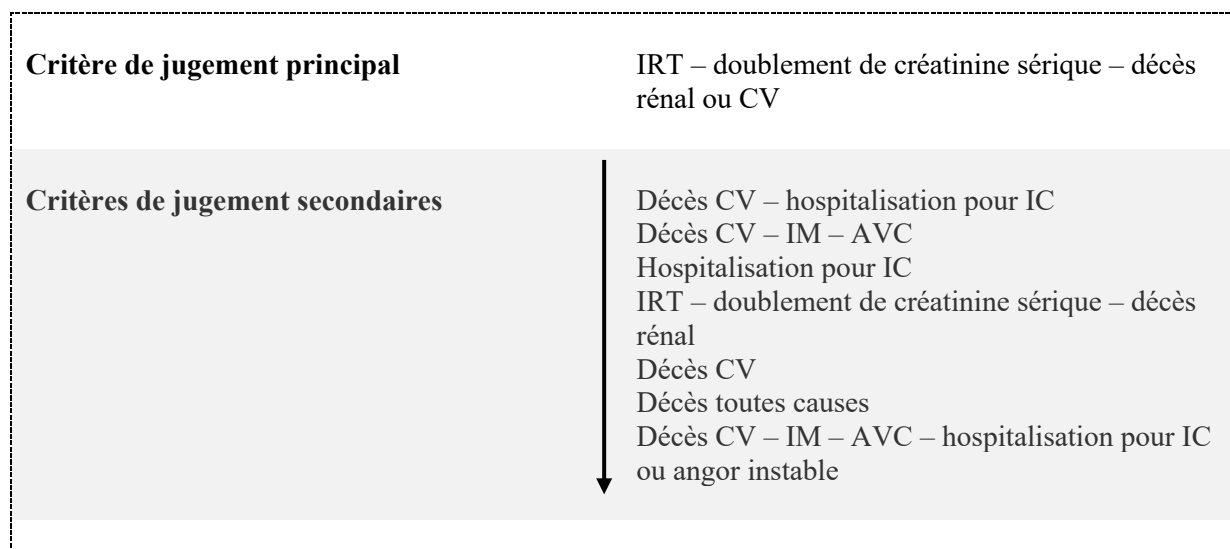


Figure 10 : Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires

Après la randomisation, des visites de suivi ont été planifiées aux semaines 3, 13, 26, 39 et 52, et à des intervalles de 3 mois par la suite. La consultation à la semaine 39 et une consultation sur deux par la suite se font par conversation téléphonique. Des échantillons de sang peuvent être collectés et des évaluations de la sécurité peuvent être réalisées à n'importe quel moment. Un appel téléphonique est prévu 30 jours après la dernière prise du traitement à l'étude. Des évaluations régulières sont vivement conseillées chez les participants qui interrompent le traitement à l'étude afin de garantir une vérification globale des résultats de l'étude.

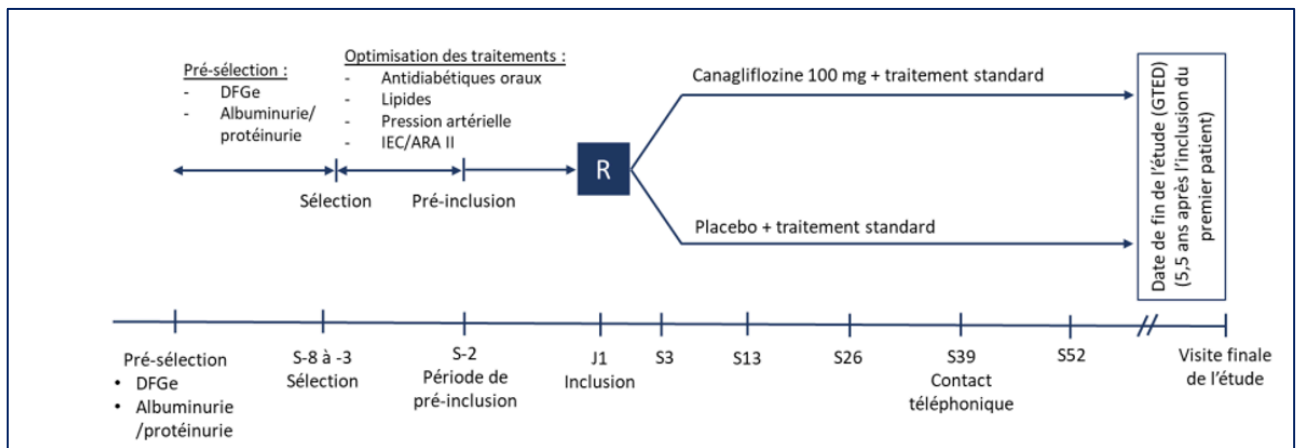


Figure 11 : Conception de l'étude CREDENCE. Légende : J = jour ; S = semaine ; R = randomisation (Perkovic et coll., 2019)

3.1.2 Résultats

3.1.2.1 Participants

Les caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion des participants étaient comparables dans le groupe canagliflozine et dans le groupe placebo. L'âge moyen des participants à l'étude CREDENCE était de 63 ans et 33,9 % étaient des femmes. Les patients étaient atteints d'un DT2 depuis en moyenne 15,8 ans et l'HbA1c était de 8,3 %. Le DFG moyen et l'UACR médian étaient de 56,2 ml/min/1,73 m² et 927 mg/g, respectivement.

Characteristic	Canagliflozin (N = 2202)	Placebo (N = 2199)	All Patients (N = 4401)
Age — yr	62.9±9.2	63.2±9.2	63.0±9.2
Female sex — no. (%)	762 (34.6)	732 (33.3)	1494 (33.9)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	1487 (67.5)	1444 (65.7)	2931 (66.6)
Black	112 (5.1)	112 (5.1)	224 (5.1)
Asian	425 (19.3)	452 (20.6)	877 (19.9)
Other	178 (8.1)	191 (8.7)	369 (8.4)
Current smoker — no. (%)	341 (15.5)	298 (13.6)	639 (14.5)
Hypertension — no. (%)	2131 (96.8)	2129 (96.8)	4260 (96.8)
Heart failure — no. (%)	329 (14.9)	323 (14.7)	652 (14.8)
Duration of diabetes — yr	15.5±8.7	16.0±8.6	15.8±8.6
Cardiovascular disease — no. (%)	1113 (50.5)	1107 (50.3)	2220 (50.4)
Amputation — no. (%)	119 (5.4)	115 (5.2)	234 (5.3)
Body-mass index‡	31.4±6.2	31.3±6.2	31.3±6.2
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	139.8±15.6	140.2±15.6	140.0±15.6
Diastolic	78.2±9.4	78.4±9.4	78.3±9.4
Glycated hemoglobin — %	8.3±1.3	8.3±1.3	8.3±1.3
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ² §	56.3±18.2	56.0±18.3	56.2±18.2
Median urinary albumin-to-creatinine ratio (IQR)¶	923 (459–1794)	931 (473–1868)	927 (463–1833)

Figure 12 : Caractéristiques de la population étudiée (Perkovic et coll., 2019)

3.1.2.2 Efficacité

Après un suivi médian de 2,62 ans, l'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une efficacité significativement supérieure de la canagliflozine par rapport au placebo.

Variable	Canagliflozin	Placebo	Canagliflozin	Placebo	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no.		events/ 1000 patient-yr			
Efficacy						
Primary composite outcome	245/2202	340/2199	43.2	61.2	0.70 (0.59–0.82)	0.00001
Doubling of serum creatinine level	118/2202	188/2199	20.7	33.8	0.60 (0.48–0.76)	<0.001
End-stage kidney disease	116/2202	165/2199	20.4	29.4	0.68 (0.54–0.86)	0.002
Estimated GFR <15 ml/min/1.73 m ²	78/2202	125/2199	13.6	22.2	0.60 (0.45–0.80)	NA
Dialysis initiated or kidney transplantation	76/2202	100/2199	13.3	17.7	0.74 (0.55–1.00)	NA
Renal death	2/2202	5/2199	0.3	0.9	NA	NA
Cardiovascular death	110/2202	140/2199	19.0	24.4	0.78 (0.61–1.00)	0.05
Secondary outcomes						
Cardiovascular death or hospitalization for heart failure	179/2202	253/2199	31.5	45.4	0.69 (0.57–0.83)	<0.001
Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	217/2202	269/2199	38.7	48.7	0.80 (0.67–0.95)	0.01
Hospitalization for heart failure	89/2202	141/2199	15.7	25.3	0.61 (0.47–0.80)	<0.001
End-stage kidney disease, doubling of serum creatinine level, or renal death	153/2202	224/2199	27.0	40.4	0.66 (0.53–0.81)	<0.001
Death from any cause	168/2202	201/2199	29.0	35.0	0.83 (0.68–1.02)	NA
Cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure or unstable angina	273/2202	361/2199	49.4	66.9	0.74 (0.63–0.86)	NA
End-stage kidney disease, renal death, or cardiovascular death†	214/2202	287/2199	37.6	51.2	0.73 (0.61–0.87)	NA
Dialysis, kidney transplantation, or renal death†	78/2202	105/2199	13.6	18.6	0.72 (0.54–0.97)	NA
Safety‡						NA
Any adverse event	1784/2200	1860/2197	351.4	379.3	0.87 (0.82–0.93)	NA
Any serious adverse event	737/2200	806/2197	145.2	164.4	0.87 (0.79–0.97)	NA
Serious adverse event related to trial drug	62/2200	42/2197	12.2	8.6	1.45 (0.98–2.14)	NA
Amputation	70/2200	63/2197	12.3	11.2	1.11 (0.79–1.56)	NA
Fracture	67/2200	68/2197	11.8	12.1	0.98 (0.70–1.37)	NA
Cancer						
Renal-cell carcinoma	1/2200	5/2197	0.2	0.9	NA	NA
Breast cancer§	8/761	3/731	4.1	1.6	2.59 (0.69–9.76)	NA
Bladder cancer	10/2200	9/2197	1.7	1.6	1.10 (0.45–2.72)	NA
Acute pancreatitis	5/2200	2/2197	1.0	0.4	NA	NA
Hyperkalemia¶	151/2200	181/2197	29.7	36.9	0.80 (0.65–1.00)	NA
Acute kidney injury	86/2200	98/2197	16.9	20.0	0.85 (0.64–1.13)	NA
Diabetic ketoacidosis	11/2200	1/2197	2.2	0.2	10.80 (1.39–83.65)	NA

Figure 13 : Tableau des résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude (Perkovic et coll., 2019)

Résultat sur le critère de jugement principal :

Significativement, moins de participants dans le groupe canagliflozine que dans le groupe contrôle ont eu un événement du critère d'évaluation principal : 43,2 et 61,2 pour 1000 patients-années, respectivement ; soit une réduction du risque relatif de 30% (Hazard ratio (HR) : 0,70 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 0,59 à 0,82 ; P = 0,00001).

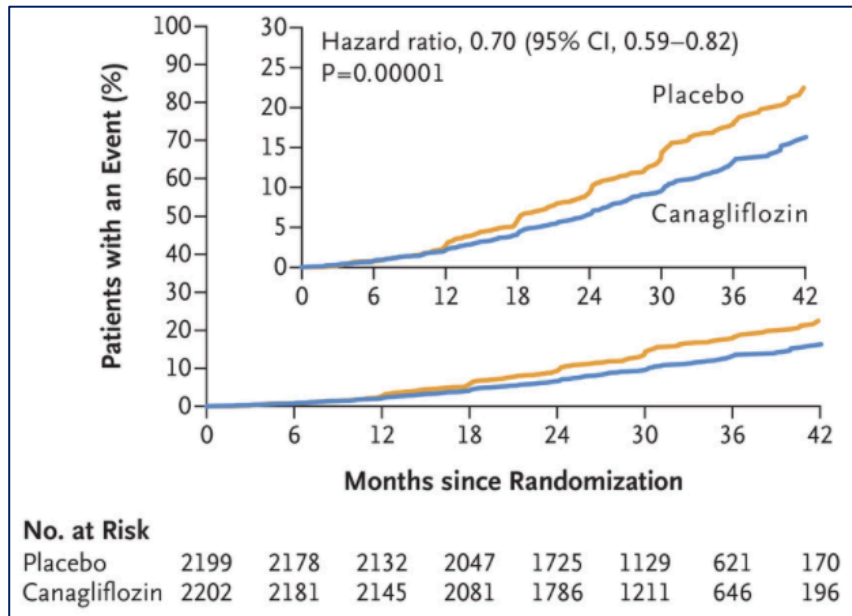


Figure 14 : Incidence du critère de jugement primaire dans le groupe canagliflozine vs placebo (Perkovic et coll., 2019)

Résultat sur le critère de jugement strictement rénal :

Le risque relatif du critère de jugement strictement rénal combinant l'évolution vers l'IRT, le doublement de la créatinémie ou la mort rénale était 34% plus faible dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo (HR : 0,66 ; IC95% : 0,53 à 0,81 ; $P < 0,001$). De même, le risque relatif d'IRT était réduit de 32 % dans le groupe interventionnel (HR : 0,68 ; IC95% : 0,54 à 0,86 ; p-valeur (P) = 0,002).

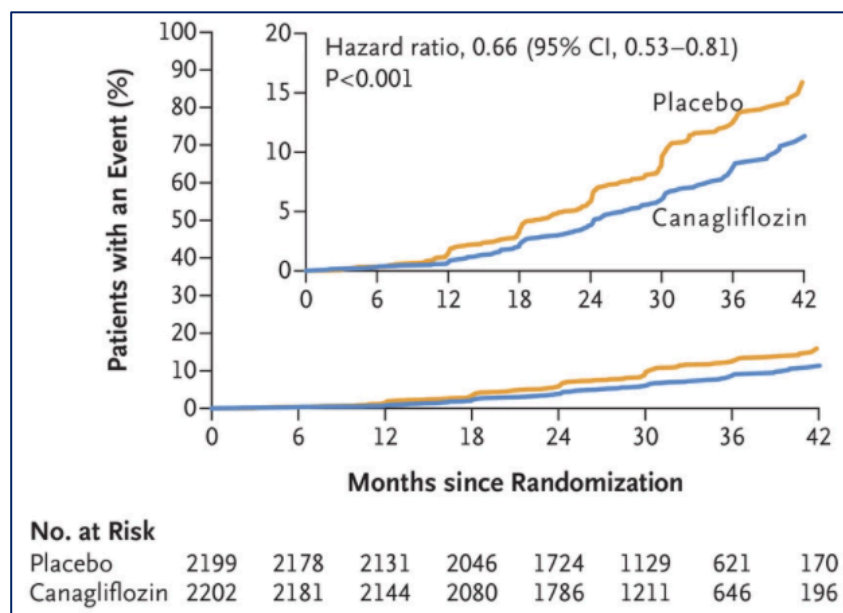


Figure 15 : Incidence du critère de jugement composite spécifique du rein dans le groupe canagliflozine vs placebo (Perkovic et coll., 2019)

Des résultats globalement cohérents ont été observés entre les composants rénaux, incluant le doublement de la créatinémie (HR : 0,60 ; IC95% : 0,48 à 0,76 ; P < 0,001) et le résultat exploratoire de la dialyse, de la greffe rénale ou décès de cause rénale (HR : 0,72 ; IC95%, 0,54 à 0,97).

Résultats sur les critères de jugement secondaires :

De plus, avec la canagliflozine, l'incidence de plusieurs critères de jugement secondaires était plus faible, incluant les critères composites de mort CV ou d'hospitalisation pour IC (HR : 0,69 ; IC95% : 0,57 à 0,83 ; P < 0,001), mort CV, IM ou AVC (HR : 0,80 ; IC95% : 0,67 à 0,95 ; P = 0,01) et hospitalisation pour IC (HR : 0,61 ; IC95%, 0,47 à 0,80 ; P < 0,001).

Le nombre de décès, toutes causes confondues, était plus élevé dans le groupe placebo (HR : 0,83 ; IC95% : 0,68 à 1,02). Le groupe placebo était exposé à un risque plus important pour « l'outcome » secondaire intégrant la mortalité CV, l'IM, l'AVC ou l'hospitalisation pour IC ou angor instable (HR : 0,74 ; IC95% : 0,63 à 0,86).

Résultats intermédiaires :

Après un suivi médian de 2,62 ans, la moyenne géométrique de l'UACR était réduite de 31 % (IC95% : 26-35) dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo.

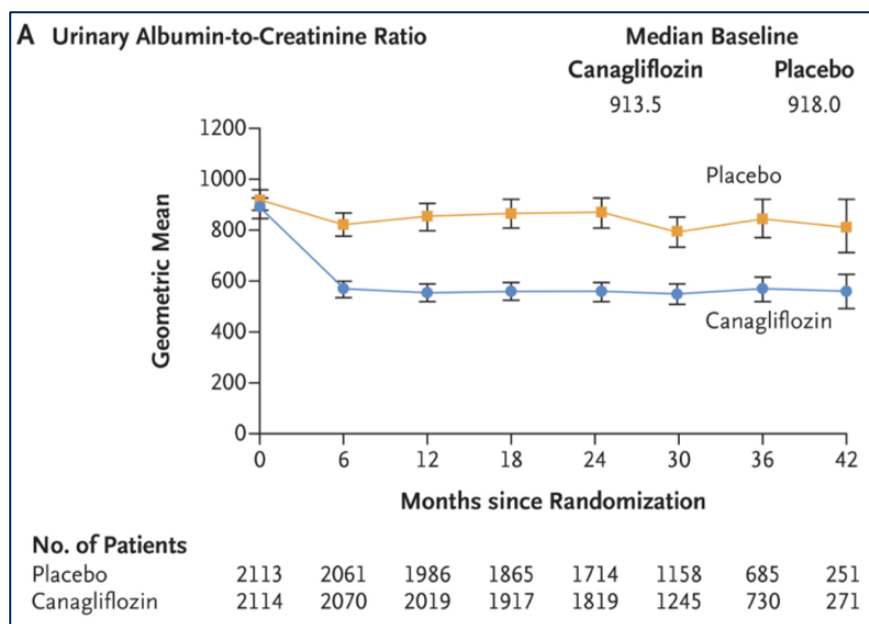


Figure 16 : Effets sur l'albuminurie (Perkovic et coll., 2019)

Les pentes du DFG estimées par la méthode des moindres carrés (\pm ET) étaient de $-3,19 \pm 0,15$ et $-4,71 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²/an chez les participants assignés à la canagliflozine et ceux assignés au placebo, respectivement, ce qui a entraîné une différence de groupe de 1,52 ml/min/1,73 m²/an (IC95%, 1,11-1,93). Durant les 3 premières semaines, une baisse plus soutenue du DFG a été observée dans la cohorte canagliflozine par rapport à la cohorte placebo ($-3,72 \pm 0,25$ contre $-0,55 \pm 0,25$ ml/min/1,73 m²). Au fur et à mesure de l'avancement de l'étude, il y a eu une réduction moins importante du DFG dans le groupe canagliflozine que dans le groupe contrôle ($-1,85 \pm 0,13$ contre $-4,59 \pm 0,14$ ml/min/1,73 m²/an), pour une variation annuelle entre les groupes de 2,74 ml/min/1,73 m² (IC95%, 2,37 à 3,11).

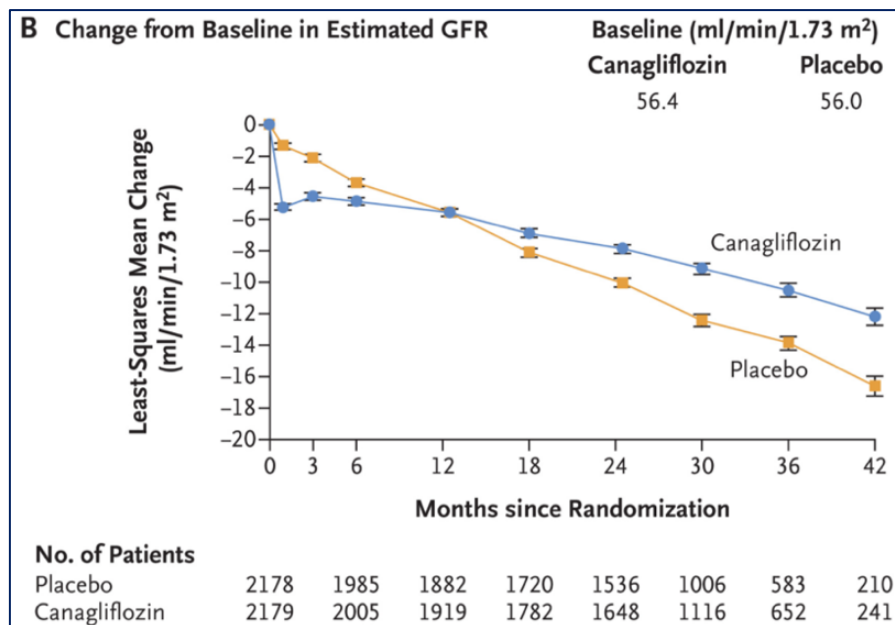


Figure 17 : Effets sur le DFG (Perkovic et coll., 2019)

Résultats de sécurité :

Le profil de sécurité était globalement similaire dans le groupe canagliflozine et le groupe placebo. Il n'existe véritablement aucune différence significative dans les taux d'amputation des membres inférieurs (12,3 contre 11,2 pour 1000 patients-années dans le groupe canagliflozine et le groupe placebo, respectivement) ou de fracture (HR : 0,98 ; IC95%, 0,70 à 1,37). L'incidence de l'ACD était faible mais plus importante dans le groupe interventionnel que dans la cohorte contrôle (11 événements vs 1).

Résultats d'estimation :

En s'appuyant sur les résultats de l'essai, on estime que parmi 1000 participants de l'étude traités durant 2,5 ans, le critère de jugement principal se manifesterait chez 47 patients de moins dans le groupe interventionnel que dans le groupe contrôle (Nombre de sujets à traiter (NNT) : 22 ; IC95% : 15-38). Quant au critère de jugement strictement rénal (IRT, doublement de la créatinine sérique ou décès rénal), il surviendrait chez 36 patients de moins dans la cohorte canagliflozine que dans la cohorte placebo (NNT : 28 ; IC95% : 19-54)

3.1.3 Discussion

Cet essai démontre que l'administration de canagliflozine à des sujets atteints de DT2 et d'IRC, bénéficiant déjà d'un traitement par bloqueur du système rénine angiotensine, est associé à une réduction de risque de 30% du critère de jugement primaire composite (IRT, doublement du taux de créatinine sérique ou décès d'origine rénale ou CV), en comparaison au placebo. De plus, l'étude a mis en évidence dans le groupe interventionnel une réduction du risque de tous les critères de jugement secondaires, sans exception. Ces résultats observés consolident donc l'utilisation de la canagliflozine en tant que traitement néphroprotecteur et cardioprotecteur chez les patients DT2 avec IRC lorsqu'il est utilisé en plus des soins standards.

En termes d'effets indésirables, les taux d'amputations et de fractures étaient comparables dans les deux groupes. Seule l'incidence de l'ACD était supérieure dans la cohorte gliflozine par rapport à la cohorte contrôle.

Cette étude comporte plusieurs forces. Parmi ces points forts, nous pouvons citer l'essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et multicentrique ; faisant de cet essai une étude à haut niveau de preuve. En effet, la randomisation permet de réduire les biais d'attribution et l'étude en double aveugle limite les biais d'appréhension. Quant à la réalisation de l'essai dans plusieurs centres, cela permet d'obtenir un échantillon représentatif de la population générale et d'augmenter ainsi la validité externe de l'étude. En outre, un nombre important de participants (4401) atteints d'IRC et de DT2 ont été recrutés et suivis pendant une période de 2,62 ans. À noter que le suivi reste relativement court pour un traitement de maladie chronique.

Une autre force de l'essai CREDENCE est d'avoir non seulement recruté spécifiquement des participants avec une MRC, mais également d'avoir choisi comme critère de jugement primaire, un critère composite rénal combiné au décès CV. Cette association est cohérente étant donné que les complications CV constituent la première cause de mortalité chez les patients DT2 avec IRC. De plus, le critère d'évaluation primaire est un critère de jugement « fort ».

Néanmoins, cet essai a quelques limites. Tout d'abord, l'étude a été interrompue prématurément suite à une analyse intermédiaire préplanifiée révélant un gain thérapeutique de la canagliflozine. Cela peut avoir limité la précision des résultats et engendré une surestimation des bénéfices. Néanmoins, la précision de l'effet et l'adéquation des résultats avec d'autres études sur les iSGLT2 suggèrent qu'il est peu probable que cette limite ait eu un impact considérable sur les résultats générés.

De plus, lors du processus de sélection, les sujets qui présentaient une maladie rénale fortement avancée ($DFG < 30\text{ml/min/1,73 m}^2$), une maladie non albuminurique ou microalbuminurique et une maladie rénale non causée par le DT2 ont été exclus de l'étude ; empêchant la généralisation des résultats à cette population-type.

Finalement, la période de rodage mise en place avant la randomisation peut avoir diminué la validité externe de l'étude.

3.1.4 Conclusion

Le présent essai a démontré que les patients atteints de DT2 avec IRC qui ont reçu de la canagliflozine présentaient un risque plus faible d'évènements rénaux et CV que ceux ayant reçu un placebo, après un suivi médian de 2,62 ans.

3.2 L'essai DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)

3.2.1 Méthode

L'étude DAPA-CKD est un essai randomisé, multinational, en double aveugle, contrôlé avec groupe placebo et multicentrique. Les participants sont des adultes provenant de près de 400 sites répartis dans 21 pays ; l'essai s'est déroulé du 2 février 2017 au 12 juin 2020 et a été financé par AstraZeneca.

Lors de cette étude, les scientifiques ont tenté d'évaluer l'efficacité de la dapagliflozine chez des patients insuffisants rénaux chroniques, présentant ou non un DT2.

4304 participants ont été attribués au hasard selon un rapport 1 : 1 pour recevoir, soit de la dapagliflozine (10 mg une fois par jour), soit un placebo en complément des soins standards actuellement préconisés dans l'IRC. Les critères d'inclusion des participants sont les suivants :

- ≥ 18 ans
- $DFG \geq 25$ mais ≤ 75 mL/min/1,73 m² à la visite 1
- $UACR \geq 200$ mais ≤ 5000 mg/g à la visite 1
- Dose stable d'un IECA ou d'un ARA pendant au moins 4 semaines avant la visite 1, si non contre-indiqué médicalement

Une liste non exhaustive des critères d'exclusion des participants est reprise ci-dessous :

- Patients atteints d'un diabète de type 1, d'une polykystose rénale, de néphrite lupique ou encore d'une vascularite associée aux anticorps antineutrophiles cytoplasmiques.
- Adultes traités par une immunothérapie pour une pathologie rénale primaire ou secondaire au cours des 6 mois précédents le recrutement.
- Sujets traités par des iSGLT2 dans les 8 semaines précédant l'inscription.

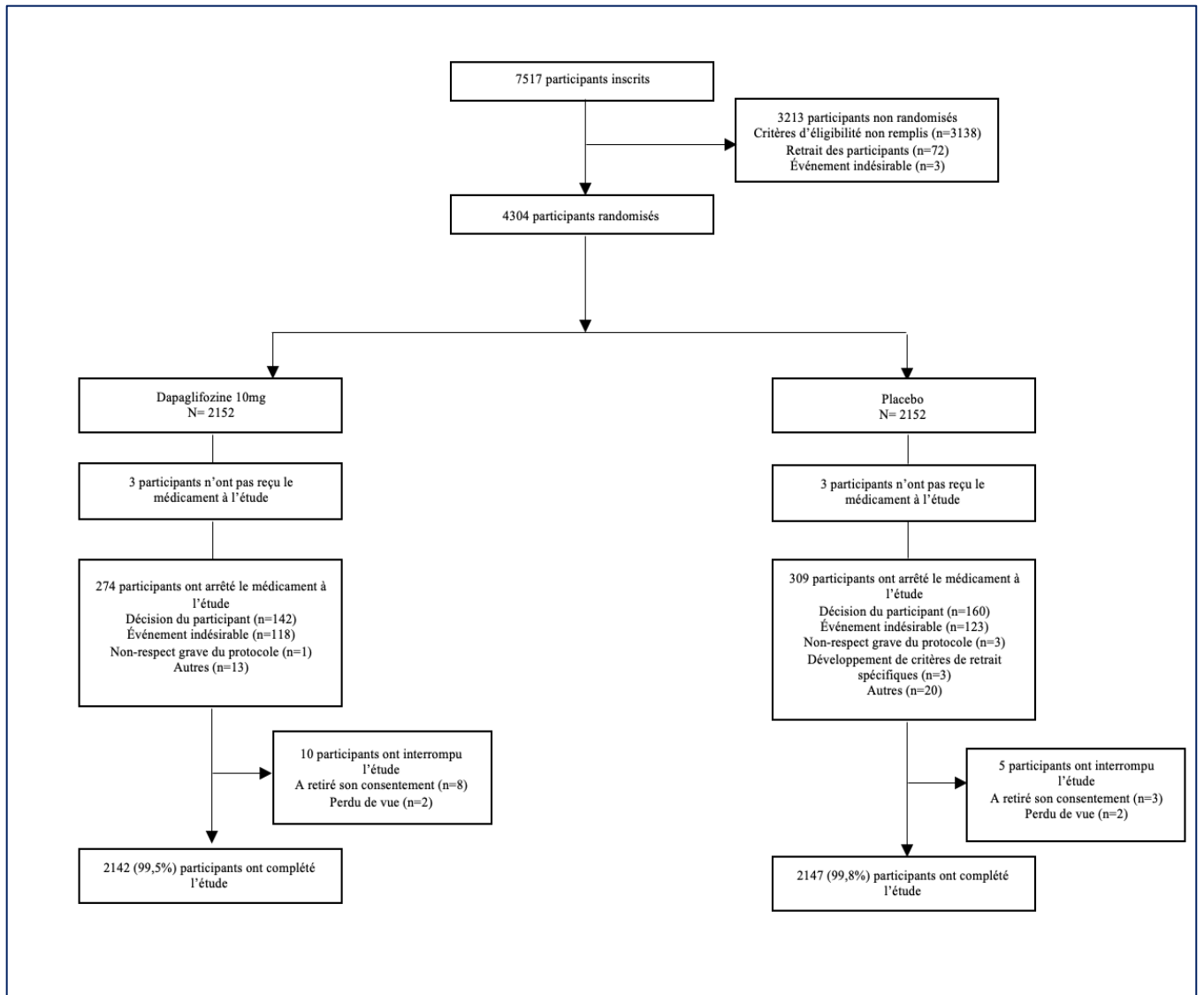


Figure 18 : Schéma de sélection des participants (Adapté de Heerspink et coll., 2020)

Le critère de jugement principal pour évaluer l'efficacité de la dapagliflozine était un critère composite combinant une diminution du DFG estimé d'au moins 50% (confirmé par une seconde mesure de la créatinémie après ≥ 28 jours), l'apparition d'une IRT (caractérisée par une dialyse durant ≥ 28 jours, une greffe de rein ou un DFG estimé de $< 15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ certifié par une seconde mesure après ≥ 28 jours) ou le décès en raison d'événements rénaux ou CV.

Les critères d'évaluation secondaires ont été testés de manière hiérarchique et sont repris ci-dessous :

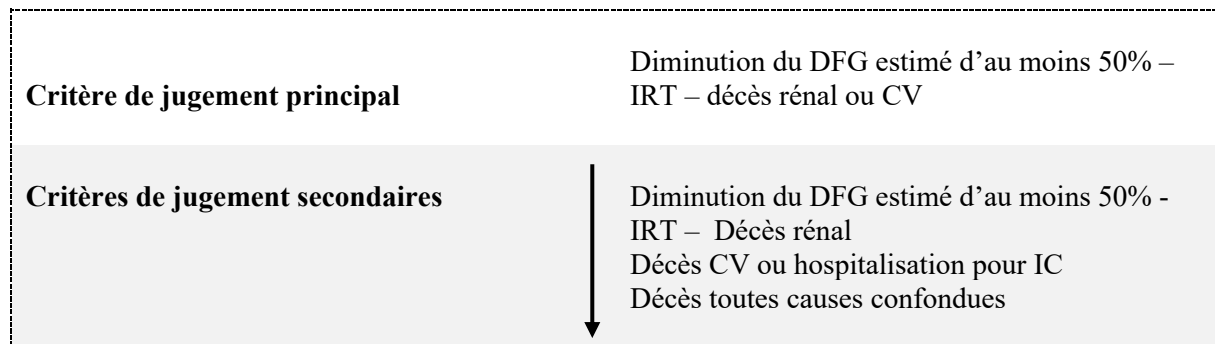


Figure 19 : Critère de jugement principal et critères de jugement secondaires (Heerspink et coll., 2020)

Dans le but d'augmenter la comparabilité entre les deux groupes de participants, la randomisation a été stratifiée en fonction de la présence ou non d'un DT2 et selon le rapport albumine/créatinine urinaire (≤ 1000 ou > 1000 mg/g). Un contrôle de la randomisation a été effectué afin de garantir qu'au minimum 30% des intervenants étaient enrôlés soit dans la population diabétique, soit dans la population non diabétique. De plus, afin de s'assurer que moins de 10% des participants ne présentaient une IRC de stade 2, à partir du 27 novembre 2017, les patients ayant un DFG de 60-75 ml/min/1,73 m² n'étaient plus admis dans l'étude.

Les suivis post-randomisation ont été prévus après 2 semaines, à 2, 4 et 8 mois, puis, les visites se sont faites tous les 4 mois. Durant chaque rendez-vous, les signes vitaux ont été enregistrés, des prélèvements sanguins et urinaires ont été transmis au laboratoire, des données sur les résultats potentiels des études, les effets secondaires... ont été collectés. Une consultation a été prévue à la fin de l'étude. Une visite finale sera réalisée dans les 6 semaines suivant la fin de l'étude, qui se déroulera lorsque 681 patients auront connu un événement de résultat principal.

Il est recommandé de poursuivre le médicament à l'étude lorsque les patients subissent un événement rénal ou CV. Une diminution de moitié de la dose (5 mg/jour) ou une interruption temporaire du traitement à l'étude sont justifiées en cas de déplétion volémique, d'hypotension ou de détérioration précipitée de la fonction rénale. Un écartement à l'étude devait se produire lors d'une grossesse ou lors d'ACD.

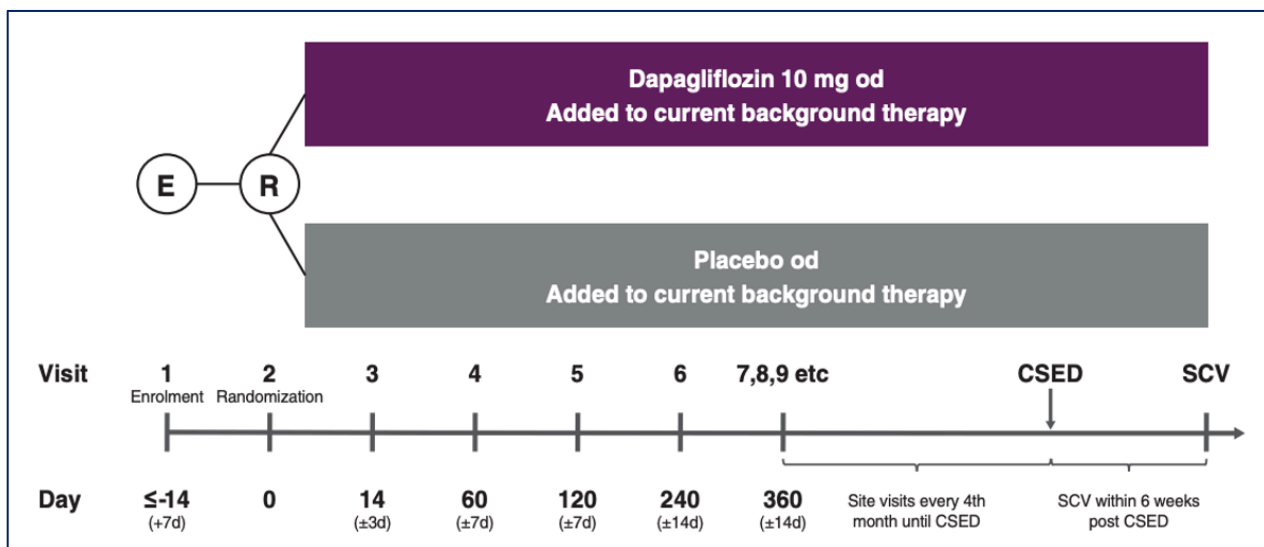


Figure 20 : Conception de l'étude. Légende : CSED = common study end date ; E = enrolment ; SCV = study closure visit ; od = once daily ; R = randomization (Heerspink et coll., 2020)

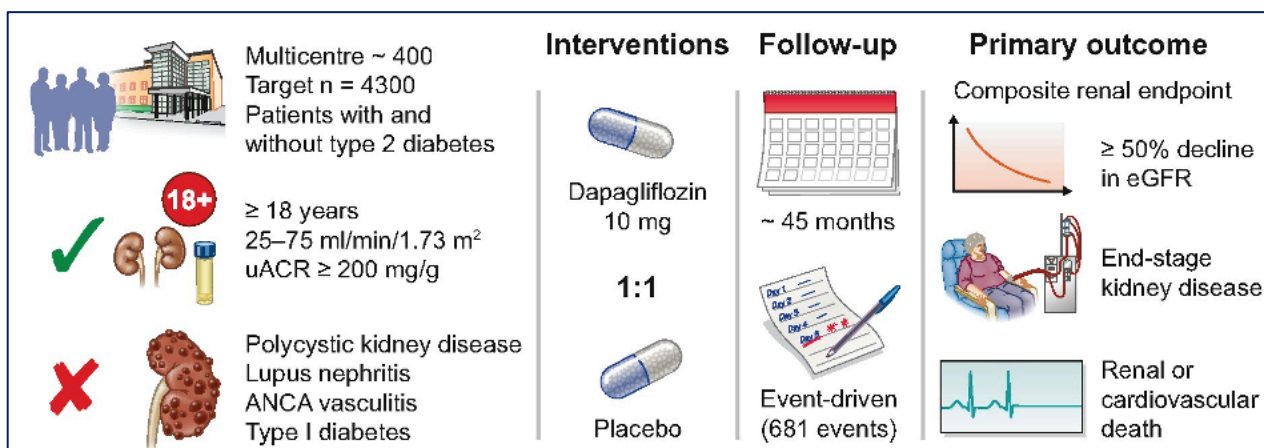


Figure 21: Résumé de la méthode (Heerspink et coll., 2020)

3.2.2 Résultats

3.2.2.1 Participants

Caractéristiques de la population étudiée :

La population étudiée avait un âge moyen de 61,8 ans avec un pourcentage de 66,9% d'hommes. Le DFG moyen estimé était de 43,1 ml/minute/1,73 m², l'UACR médian était de 949,3 mg/g et 67,5% des sujets souffraient d'un DT2.

Dans l'ensemble des participants, 14,5%, 44,1%, 30,9%, 10,5% avaient un DFG <30, ≥30–<45, ≥45–<60 et ≥ 60 ml/min/1,73 m², respectivement. 10,3% des sujets avaient un UACR compris entre 30 et 300 mg/g et celui-ci était supérieur à 300 mg/g chez 89,7% des patients.

Ci-dessous, un tableau récapitulatif des caractéristiques de la population étudiée :

Characteristic	Overall (N = 4304)	With T2D (n = 2906)	Without T2D (n = 1398)
Age (years), mean (SD)	61.8 (12.1)	64.4 (9.7)	56.4 (14.6)
≤65 years, n (%)	2486 (57.8)	1507 (51.9)	979 (70.0)
>65 years, n (%)	1818 (42.2)	1399 (48.1)	419 (30.0)
Gender, n (%)			
Male	2879 (66.9)	1941 (66.8)	938 (67.1)
Female	1425 (33.1)	965 (33.2)	460 (32.9)
Race, n (%)			
White	2290 (53.2)	1541 (53.0)	749 (53.6)
Black	191 (4.4)	137 (4.7)	54 (3.9)
Asian	1467 (34.1)	932 (32.1)	535 (38.3)
American Indian/Alaska native	136 (3.2)	111 (3.8)	25 (1.8)
Other	220 (5.1)	185 (6.4)	35 (2.5)
Region, n (%)			
Asia	1346 (31.3)	841 (28.9)	505 (36.1)
Europe	1233 (28.7)	771 (26.5)	462 (33.0)
North America	813 (18.9)	623 (21.4)	190 (13.6)
Latin/South America	912 (21.2)	671 (23.1)	241 (17.2)
Blood pressure (mmHg), mean (SD)			
Systolic	137.1 (17.4)	139.2 (17.3)	132.6 (16.7)
Diastolic	77.5 (10.5)	76.5 (10.1)	79.6 (10.9)
Systolic blood pressure categories, n (%)			
>130 mmHg	2762 (64.2)	2033 (70.0)	729 (52.1)
>140 mmHg	1684 (39.1)	1273 (43.8)	411 (29.4)
Mean BMI (kg/m ²)	n = 4296	n = 2899	n = 1397
	29.5	30.3	27.9
HbA _{1c}	n = 4284	n = 2893	n = 1391
%, mean (SD)	7.1 (1.7)	7.8 (1.7)	5.6 (0.4)
mmol/mol, mean (SD)	54 (19)	62 (19)	38 (4)
Haemoglobin (g/L), mean (SD)	n = 4278	n = 2892	n = 1386
	128.3 (18.1)	125.9 (17.9)	133.1 (17.6)
Serum creatinine (mg/dL), mean (SD)	1.7 (0.5)	1.6 (0.5)	1.8 (0.5)
eGFR (mL/min/1.73 m ²), mean (SD)	43.1 (12.4)	43.8 (12.6)	41.7 (11.7)
eGFR categories (mL/min/1.73 m ²), n (%)			
≥60	454 (10.5)	348 (12.0)	106 (7.6)
45–59	1328 (30.9)	918 (31.6)	410 (29.3)
30–44	1898 (44.1)	1239 (42.6)	659 (47.1)
<30	624 (14.5)	401 (13.8)	223 (16.0)
Baseline UACR (mg/g), median	949.3	1016.5	861.0
Baseline median UACR categories, n (%)			
<30 mg/g (Stage A1)	1 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
30–300 mg/g (Stage A2)	444 (10.3)	308 (10.6)	136 (9.7)
>300 mg/g (Stage A3)	3859 (89.7)	2597 (89.4)	1262 (90.3)

Figure 22 : Caractéristiques de la population étudiée avec et sans DT2 (Heerspink et coll., 2020)

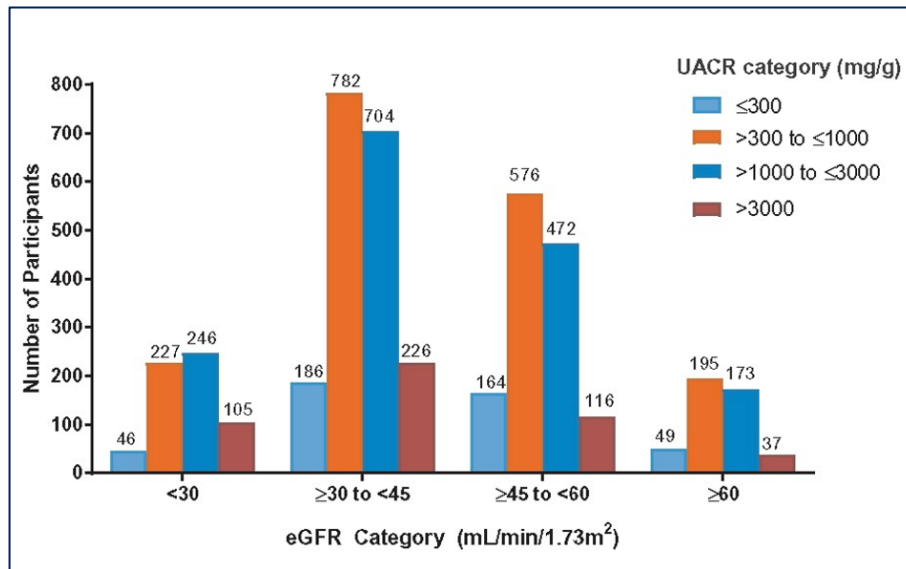


Figure 23 : Nombre de participants en fonction de la catégorie du GFR et UACR (Heerspink et coll., 2020)

3.2.3 Comparaisons des participants avec et sans DT2 :

Des disparités ont été observées entre les deux groupes de participants. Les patients DT2 avaient un âge (64 vs 56 ans) et un indice de masse corporelle (30,3 vs 27,9 kg/m²) moyen supérieur à ceux sans diabète. De même, la fréquence de l'HTA (98,3% vs 90,5%) était plus fréquente chez les patients diabétiques. Aussi bien chez les hommes (32,9 % vs 19,7 %) que chez les femmes (18,1 % vs 12,9 %), le nombre d'anémiques était supérieur chez les sujets diabétiques. Le taux d'HbA1c était plus élevé chez les patients avec diabète que sans diabète (7,8 % vs 5,6 %). Le DFG moyen chez la population diabétique et non diabétique était de 43,8 contre 41,7 ml/min/1,73 m², respectivement.

L'albuminurie s'est révélée plus élevée dans la population diabétique (1016,5 mg/g versus 861,0 mg/g).

3.2.3.1 Efficacité

Après un suivi médian de 2,4 ans, l'étude a été arrêtée prématurément en raison d'une efficacité significativement supérieure de la dapagliflozine par rapport au placebo.

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
Primary outcome						
Primary composite outcome	197/2152 (9.2)	4.6	312/2152 (14.5)	7.5	0.61 (0.51–0.72)	<0.001
Decline in estimated GFR of $\geq 50\%$	112/2152 (5.2)	2.6	201/2152 (9.3)	4.8	0.53 (0.42–0.67)	NA
End-stage kidney disease	109/2152 (5.1)	2.5	161/2152 (7.5)	3.8	0.64 (0.50–0.82)	NA
Estimated GFR of <15 ml/min/1.73 m ²	84/2152 (3.9)	1.9	120/2152 (5.6)	2.8	0.67 (0.51–0.88)	NA
Long-term dialysis [†]	68/2152 (3.2)	1.5	99/2152 (4.6)	2.2	0.66 (0.48–0.90)	NA
Kidney transplantation [†]	3/2152 (0.1)	0.1	8/2152 (0.4)	0.2	—	NA
Death from renal causes	2/2152 (<0.1)	0.0	6/2152 (0.3)	0.1	—	NA
Death from cardiovascular causes	65/2152 (3.0)	1.4	80/2152 (3.7)	1.7	0.81 (0.58–1.12)	NA
Secondary outcomes						
Composite of decline in estimated GFR of $\geq 50\%$, end-stage kidney disease, or death from renal causes	142/2152 (6.6)	3.3	243/2152 (11.3)	5.8	0.56 (0.45–0.68)	<0.001
Composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure	100/2152 (4.6)	2.2	138/2152 (6.4)	3.0	0.71 (0.55–0.92)	0.009
Death from any cause	101/2152 (4.7)	2.2	146/2152 (6.8)	3.1	0.69 (0.53–0.88)	0.004
Safety outcomes[‡]						
Discontinuation of regimen due to adverse event	118/2149 (5.5)	—	123/2149 (5.7)	—	—	0.79
Any serious adverse event	633/2149 (29.5)	—	729/2149 (33.9)	—	—	0.002
Adverse events of interest						
Amputation [§]	35/2149 (1.6)	—	39/2149 (1.8)	—	—	0.73
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	0/2149	—	2/2149 (<0.1)	—	—	0.50
Fracture [¶]	85/2149 (4.0)	—	69/2149 (3.2)	—	—	0.22
Renal-related adverse event ^{¶¶}	155/2149 (7.2)	—	188/2149 (8.7)	—	—	0.07
Major hypoglycemia	14/2149 (0.7)	—	28/2149 (1.3)	—	—	0.04
Volume depletion ^{¶¶}	127/2149 (5.9)	—	90/2149 (4.2)	—	—	0.01

Figure 24: Tableau des résultats d'efficacité et de sécurité de l'étude (Heerspink et coll., 2020)

Résultat sur le critère de jugement principal :

Significativement, moins de sujets dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo ont eu un événement du critère de jugement principal : 9,2% contre 14,5%, soit une réduction du risque relatif de 39% (HR : 0,61 ; IC à 95 % : 0,51 à 0,72 ; P < 0,001).

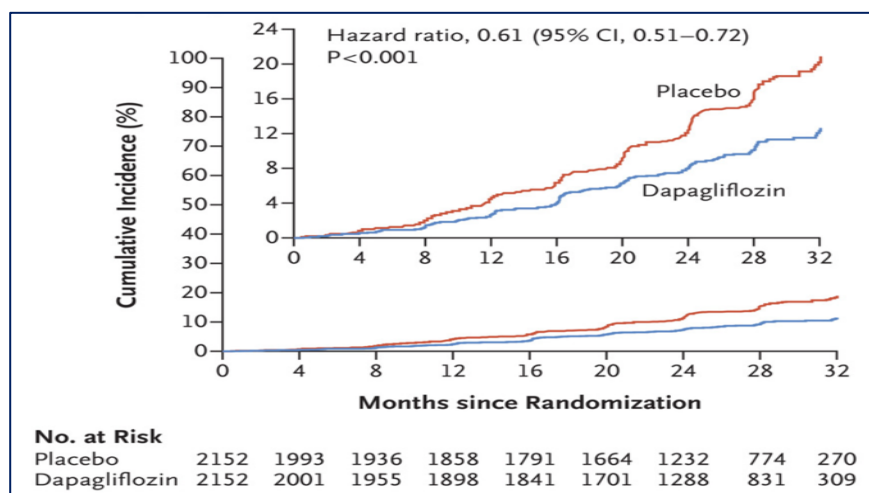


Figure 25 : Incidence du critère de jugement primaire dans le groupe dapagliflozine vs placebo (Heerspink et coll., 2020)

Il y avait des effets globalement cohérents de la dapagliflozine sur le critère de jugement principal dans tous les sous-groupes.

Résultats sur les critères de jugement secondaires :

Chacun des critères de jugement secondaires se sont manifestés avec une fréquence plus importante dans le groupe traité par placebo que dans le groupe traité par dapagliflozine.

En effet, la dapagliflozine diminue le risque relatif de déclin de la fonction rénale (diminution $\geq 50\%$ du DFG, IRT) et de décès rénal de 44% (HR : 0,56 ; IC95% : 0,45 à 0,68; $P < 0,001$).

De plus, sous dapagliflozine, le risque relatif d'hospitalisation pour IC ou de décès CV est réduit de 29 % (HR : 0,71 ; IC95% : 0,55 à 0,92 ; $P=0,009$). Finalement, 101 décès (4,7 %) toutes causes confondues dans le groupe dapagliflozine contre 146 (6,8%) dans le groupe placebo ont été observés, soit une réduction du risque relatif de 31% (HR : 0,69 ; IC95% : 0,53 à 0,88 ; $P = 0,004$).

Résultats intermédiaires :

Entre l'intégration à l'étude et 30 mois, les pentes du DFG estimées par la méthode des moindres carrés (\pm ET) étaient de $-2,86 \pm 0,11$ et $-3,79 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²/an chez les participants assignés à la dapagliflozine et ceux assignés au placebo, respectivement. Un écart de 0,93 ml/min/1,73m²/an est de ce fait observé entre les deux groupes (IC95% : 0,61 à 1,25).

Durant les 2 premières semaines, une baisse plus soutenue du DFG a été observée dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo ($-3,97 \pm 0,15$ contre $-0,82 \pm 0,15$ ml/min/1,73m²). Ultérieurement, la tendance s'est inversée avec une réduction moins importante du DFG dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo ($-1,67 \pm 0,11$ et $-3,59 \pm 0,11$ ml/min/1,73m²/an, respectivement), pour une différence annuelle entre les groupes de 1,92 ml/min/1,73m² (IC95% : 1,61 à 2,24).

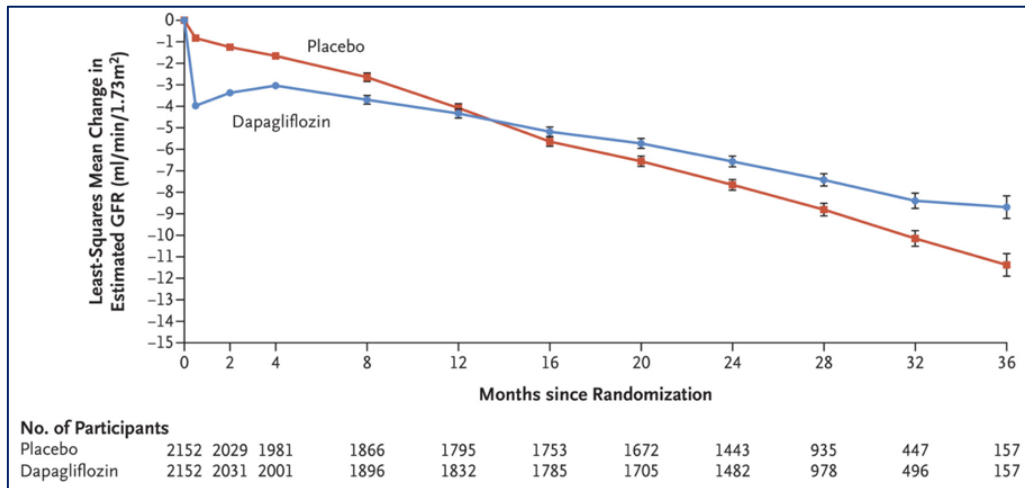


Figure 26 : Évolution du DFG dans le groupe dapagliflozine vs placebo (Heerspink et coll., 2020)

Résultats de sécurité :

Dans l'ensemble, le groupe dapagliflozine et le groupe placebo étaient comparables en termes de survenue d'événements indésirables graves. Il y a eu deux cas confirmés d'ACD dans le groupe placebo et aucun dans le groupe dapagliflozine. Les patients non diabétiques n'ont ni développé d'ACD ni d'hypoglycémie sévère. Un seul événement de gangrène de fourrier a été observé avec le placebo et aucun avec la dapagliflozine.

3.2.4 Discussion

Dans cette étude, les chercheurs ont démontré que la dapagliflozine, associée à un traitement de fond incluant un IECA ou un ARA, confère une néphroprotection chez les patients IRC, avec ou sans DT2. Le risque du critère d'évaluation principal (diminution du DFG estimé d'au moins 50%, développement d'une IRT ou décès en raison d'événements rénaux ou CV) a été réduit de manière plus significative dans le groupe traité par la dapagliflozine que dans le groupe traité par placebo. De même, l'étude a mis en évidence dans le groupe interventionnel une réduction du risque de tous les critères de jugement secondaires, sans exception.

Cette étude comporte plusieurs points forts. Premièrement, l'étude est un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo ; limitant de ce fait certains biais, comme le biais de sélection et d'interprétation et fournissant un haut niveau de preuve.

De plus, l'échantillonnage intègre une large communauté (4304 participants provenant de 21 pays) avec un suivi médian de 2,4 ans. Contrairement aux études cliniques précédentes, l'étude

DAPA-CKD inclut des patients non diabétiques (32,5 %) et des participants avec un DFG estimé inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (14,5 %), élargissant la population pour laquelle des données sont disponibles.

Avoir obtenu des résultats bénéfiques chez des patients non diabétiques permet de démontrer que la néphroprotection est indépendante du taux d'HbA1c initial et de la diminution de l'HbA1c sous iSGLT2. Cela sous-entend que d'autres facteurs sont responsables de la protection rénale et prouve de ce fait que l'utilisation des gliflozines n'est pas limitée aux patients diabétiques. DAPA-CKD est la première étude à avoir recruté des participants présentant un DFG inférieur à 30 ml/min/1,73 m², tout en obtenant des résultats rénaux concluants. Cela suggère que les bénéfices rénaux des gliflozines ne se limitent pas à des stades précoces de l'IRC.

Néanmoins, certaines limites peuvent être retrouvées dans cette étude. Tout d'abord, le comité indépendant de surveillance des données a recommandé l'arrêt de l'étude, avec comme potentielle conséquence, une réduction de la puissance de quelques résultats secondaires. Cependant, il est peu plausible que cette limite ait eu des conséquences majeures sur les résultats fournis étant donné la forte validité de l'effet du traitement et l'adéquation des résultats avec d'autres études sur les gliflozines. Toutefois, cet arrêt prématuré, éthiquement justifiable, ne nous permet pas d'obtenir des résultats d'efficacité et d'innocuité sur le long terme ; données pourtant essentielles pour le traitement d'une maladie chronique.

À l'instar des autres études cliniques sur les iSGLT2, une diminution initiale du DFG, suivie d'une limitation de la progression de l'IRC ont été constatées. Cette diminution du DFG témoigne de modifications hémodynamiques bénéfiques dans le glomérule rénal. Seulement, au-delà de l'essai, les chiffres du DFG n'ont pas été recueillis et nous ne pouvons pas savoir si cette diminution initiale du DFG est réversible après l'arrêt du traitement ; comme cela a été constaté dans d'autres essais sur la dapagliflozine (Pollock et coll., 2019).

Notons que les résultats de l'essai DAPA-CKD sont généralisables à la plupart des individus atteints de néphropathie, en dehors de ceux n'étant pas traités par un IECA ou un ARA. Les données indiquent que moins de 2 % des participants du groupe interventionnel ne prenaient pas d'ISRA. Toutefois, les avantages rénaux de la dapagliflozine sont encore à fixer chez certains patients exclus de l'essai, comme les sujets présentant une néphropathie sans ou avec

des taux faibles d'albuminurie ainsi que chez les sujets ayant un DFG inférieur à 25 ml/min/1,73m². De plus, les sujets avec un IRC de stade 2 (DFG de 60-75 ml/min/1,73 m²) ne représentaient que 10 % des participants de l'étude. Cela peut limiter l'extrapolation des résultats à cette population.

On remarque également que l'incidence des infections des voies urinaires et génitales n'a pas été documentée. Or, ce sont des effets indésirables spécifiques aux iSGLT2.

3.2.5 Conclusion

L'étude DAPA-CKD a démontré que la prise de dapagliflozine (10 mg, 1 fois par jour) réduisait significativement le risque du critère de jugement principal composite (diminution du DFG estimé d'au moins 50 %, IRT ou mortalité rénale ou CV) chez les patients atteints d'IRC, quel que soit le stade de l'IR, indépendamment ou non de la présence d'un DT2. De même, le groupe interventionnel présentait un risque plus faible de tous les critères de jugement secondaires, sans exception.

4 Discussion

L'IRC est une préoccupation majeure de santé publique. Actuellement, les bonnes pratiques cliniques recommandent l'utilisation des ISRA comme traitement de première intention de l'IRC. La plupart des études concernant les IECA ou les ARA ont été effectuées chez des sujets diabétiques. De plus, à un stade avancé de la maladie, ces médicaments de première ligne semblent perdre de leur efficacité. C'est pourquoi les scientifiques tentent de trouver des traitements supplémentaires pouvant limiter le déclin de la fonction rénale autant chez les patients diabétiques que non diabétiques.

Étant donné la hausse attendue de l'IRC au cours des prochaines années, l'inquiétude règne aussi bien chez les professionnels de la santé, l'assurance soins de santé que dans la population générale. Il est donc primordial d'élargir l'arsenal thérapeutique disponible. Estimer « l'impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 sur le déclin de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, avec et sans diabète de type 2 ? » pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Suite à l'analyse de deux études récentes et de haut niveau de preuve, nous pouvons confirmer le caractère néphroprotecteur des iSGLT2.

En effet, les données issues de l'étude CREDENCE montrent que la canagliflozine administrée à des patients DT2 et IRC, traités conjointement par un ISRA, est associée à une plus-value rénale. Une diminution de risque de 30% du critère d'évaluation primaire composite (IRT, doublement du taux de créatinine sérique ou décès d'origine rénale ou CV) en comparaison au placebo a été observée. De même, on remarque une réduction du risque de tous les critères de jugement secondaires dans le groupe interventionnel.

Pour ce qui est de l'étude DAPA-CKD, celle-ci montre que la prise de dapagliflozine chez des patients IRC, avec et sans DT2, confère une protection rénale, lorsqu'elle est combinée aux soins standards préconisés. Le risque du critère de jugement principal (diminution du DFG estimé d'au moins 50%, développement d'une IRT ou mortalité rénale ou CV) a été réduit de manière plus significative dans le groupe interventionnel que dans le groupe contrôle. En outre, l'essai a mis en évidence dans le groupe assigné à la dapagliflozine une réduction du risque de tous les critères de jugement secondaires, sans exception.

Les effets étant également observés chez les sujets non diabétiques, les mécanismes de protection rénale des iSGLT2 s'étendent au-delà de l'action hypoglycémiante. L'hypothèse hémodynamique est pour le moment la théorie la plus défendable afin d'expliquer les bénéfices rénaux des iSGLT2. D'autres hypothèses comme l'hypothèse antihypertensive, l'hypothèse métabolique et celle du substrat économe peuvent également démontrer le caractère néphroprotecteur des gliflozines.

Étant donné qu'une baisse du DFG limite la quantité de glucose au niveau du tube proximal, l'efficacité antidiabétique des iSGLT2 diminue lorsque la maladie rénale progresse (DFG < 60ml/min/m²).

Les bénéfices rénaux, quant à eux, peuvent être observés chez des patients avec un DFG allant jusqu'à 25 ml/min/m² comme le montre l'étude DAPA-CKD.

Des preuves supplémentaires issues de la population non diabétique et incluant des patients avec un DFG allant jusqu'à 20 ml/min/1,73 m² feront bientôt leurs apparitions grâce à l'étude EMPA-KIDNEY. En effet, cet essai mené par l'université d'Oxford a été arrêté prématurément en raison d'une efficacité significativement supérieure de l'empagliflozine par rapport au contrôle. Le détail des résultats de l'étude révélera si l'empagliflozine est favorable chez tous les patients quel que soit leur DFG et s'il existe des craintes quant à sa sécurité (ClinicalTrials.gov, 2022 ; UKRI, 2022).

Néanmoins, l'enthousiasme face à ces molécules récentes doit être tempéré par le maigre recul dont nous avons connaissance actuellement sur leur sécurité à long terme.

5 Conclusion

L'IRC est une pathologie silencieuse, d'évolution lente résultant de la destruction progressive et irréversible des néphrons. Cette maladie nécessite l'instauration au stade terminal d'un traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale. Elle touche essentiellement les personnes âgées de plus de 65 ans, ainsi que celles souffrant de diabète et/ou d'HTA.

Il y a peu, les seuls traitements qui ralentissaient l'évolution de l'IRC étaient les IECA et les ARA dont l'usage dans les stades avancés de la maladie reste débattu.

Récemment, les iSGLT2 utilisés communément comme antidiabétiques oraux ont prouvé indépendamment du contrôle de la glycémie, leur efficacité à limiter le déclin de la fonction rénale. Ces bénéfices rénaux ont été observés aussi bien chez les sujets diabétiques que non diabétiques et à différents stades de la maladie rénale. Les iSGLT2 montrent leur caractère néphroprotecteur lorsqu'ils sont combinés aux ISRA étant donné leurs modes d'action complémentaires.

Compte tenu des résultats probants de l'étude clinique CREDENCE et de l'essai DAPA-CKD sur les iSGLT2, les restrictions actuelles en Belgique quant à la prescription et au remboursement devraient être revues.

Les résultats tant attendus de l'étude EMPA-KIDNEY pourraient davantage appuyer la place des gliflozines dans le domaine de la néphrologie.

6 Méthodologie

Sélection des études, collection des données :

J'ai effectué mes recherches en m'appuyant principalement sur les bases de données suivantes : Pubmed et Embase.

Afin de répondre au sujet de recherche, j'ai utilisé les MeSH (Medical Subject Headings) suivants « « Kidney Failure, Chronic » AND « Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors ». J'ai affiné ma recherche aux 10 dernières années afin d'obtenir des articles récents.

Une étude a alors retenu toute mon attention : l'essai DAPA-CKD qui m'a permis d'obtenir des résultats rénaux sur la population diabétique ainsi que sur la population non diabétique. Cet article m'avait d'ailleurs été conseillé par mon promoteur de mémoire.

Afin d'obtenir des données uniquement chez les sujets diabétiques, j'ai introduit les mots clés suivant : « Kidney Failure, Chronic » AND « Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors » AND « Diabetes Mellitus ». Une autre étude a attiré mon attention : l'étude CREDENCE.

Cette méthodologie de travail basée sur l'evidence based medicine , m'a permis de sélectionner des articles intéressants, pertinents pour répondre au sujet de recherche suivant : « Impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 sur le déclin de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, avec et sans diabète de type 2 ».

7 Références

- *Articles*

1. Ammirati AL (2020) Chronic Kidney Disease. **Rev Assoc Med Bras** 66, S3-S9.
2. Bailey CJ, Day C, Bellary S (2022) Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. **Current Diabetes Reports** 22(1), 39-52.
3. Basile JN (2013) The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Journal of Diabetes and its Complications** 27(3), 280-286.
4. Beaud F, Pruijm M, Humbert A, Burnier M, Zanchi A (2015) Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. **Revue Médicale Suisse** 11, 488-492.
5. Bommel EJM, Muskiet MHA, Tonneijck L, Kramer MHH, Nieuwdorp M, Raalte DH (2017) SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney—From Mechanisms to Clinical Outcome. **Clinical Journal of American Society of Nephrology** 12(4), 700-710.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapin SM, Zhang Z, Shahinfar S (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. **The New England Journal of Medicine** 345(12), 861-869.
7. Charles C, Ferris AH (2020) Chronic Kidney Disease. **Primary Care : Clinics in Office Practice** 47(4), 585-595.
8. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J ichi, Nakanishi T, Tamai I (2014) SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. **Biopharmaceutics & Drug Disposition** 35(7), 391-404.
9. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, et al (2010) Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine** 362(17), 1575-1585.
10. Dardi I, Kouvatsos T, Jabbour SA (2016) SGLT2 inhibitors. **Biochemical Pharmacology** 101, 27-39.
11. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, Swab M, Hache J, Curnew D, Nguyen H, Gamble J-M (2019) Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open** 9(1)
12. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E (2016) CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A « Thrifty Substrate » Hypothesis. **Diabetes Care** 39(7), 1108-1114.
13. Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovsnik F (2010) Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ? **Presse Médicale** 39(3), 303-311.
14. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, Vijapurkar U, List J, Cuddihy R, Ren J, Davies MJ (2018) Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. **Metabolism** 85, 32-37.
15. Gerich JE (2010) Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. **Diabetic Medicine** 27(2), 136-142.

16. Girard J (2017) Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose. Implication du cotransporteur sodium–glucose SGLT2 dans le traitement du diabète. **Néphrologie & Thérapeutique** 13, S35-S41.
17. Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J (2013) Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Obesity and Metabolism** 15(9), 853-862.
18. Heerspink HJL, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZI (2016) Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. **Circulation** 134(10), 752-772.
19. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. **The New England Journal of Medicine** 383(15), 1436-1446.
20. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, et al (2020) Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. **Nephrology Dialysis Transplantation** 35(2), 274-282.
21. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, et al (2017) The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. **American Journal of Nephrology** 46(6), 462-472.
22. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang A, Yang C-W (2013) Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet** 382(9888), 260-272.
23. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF (2013) Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. **Journal of Diabetes and its Complications** 27(5), 473-478.
24. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, Sugg J, Parikh SJ, List JF (2013) Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. **Journal of Diabetes and its Complications** 27(5), 479-484.
25. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E (2013) Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? **Nephrology Dialysis Transplantation** 28(9), 2221-2228.
26. Khalsa DDK, Beydoun HA, Carmody JB (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. **Pediatric Nephrology** 31(9), 1509-1516.
27. Knowler WC, Bahnson JL et al. (2014) Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology** 2(10), 801-819.
28. Komenda P, Lavalley B, Ferguson TW, Tangri N, Chartrand C, McLeod L, Gordon A, Dart A, Rigatto C (2016) The Prevalence of CKD in Rural Canadian Indigenous Peoples: Results From the First Nations Community Based Screening to Improve Kidney Health and Prevent Dialysis (FINISHED) Screen, Triage, and Treat Program. **American Journal of Kidney Diseases** 68(4), 582-590.
29. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J (2009) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine** 150(9), 604-612.
30. Levin A, Stevens PE (2014) Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. **Kidney International** 85(1), 49-61.

31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz J (2001) Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine** 345(12), 851-860.
32. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H (2017) Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Obesity and Metabolism** 19(3), 348-355.
33. Lin C, Zhu X, Cai X, Yang W, Lv F, Nie L, Ji L (2021) SGLT2 inhibitors and lower limb complications: an updated meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology** 20(1), 91.
34. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, Liu Y, Zou K, Sun X (2020) Sodium-glucose co- transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Diabetes Obesity and Metabolism** 22(9), 1619-1627.
35. Liu X, Ma L, Li Z (2020) Effects of renin-angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Endocrinological Investigation** 43(7), 959-972.
36. Madaan T, Akhtar Mohd, Najmi AK (2016) Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. **European Journal of Pharmaceutical Sciences** 93, 244-252.
37. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JFE, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P (1996) Effect of the Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency. **The New England Journal of Medicine** 334(15), 939-945.
38. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR (2016) Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. **Diabetes Care** 39(7), 1115-1122.
39. Mukoyama M, Kuwabara T (2022) Role of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: to use or not to use ? **Hypertension Research** 45(6), 1072-1075.
40. Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ, Tomson C, et al (2018) Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation** 33(1), 12-22.
41. Oku U, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, Matsumoto M, Saito U, Tsujihara K, Anaï M, Asano T, Kanai Y, Endou H (1999) T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. **American Diabetes Association** 48(9), 1794-1800.
42. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR (2021) Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. **Diabetes and Vascular Disease Research** 18(2).
43. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F (2017) Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. **JAMA Cardiology** 2(9), 1025-1029.
44. Packer M (2018) Do sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors prevent heart failure with a preserved ejection fraction by counterbalancing the effects of leptin? A novel hypothesis. **Diabetes Obesity and Metabolism** 20(6), 1361-1366.

45. Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, Komala MG, Mudaliar H, Forbes J, Pollock C, Mather A (2013) Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells-
renoprotection in diabetic nephropathy? **PLOS One** 8(2), e54442.
46. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al (2019) Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology** 7(6), 429-441.
47. Rabiller J, Faure S (2019) De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale. **Actualités Pharmaceutiques** 58(584), 20-25.
48. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders H-J (2017) Chronic kidney disease. **Nature Reviews Disease Primers** 3, 17088.
49. Siu YP, Leung KT, Tong MKH, Kwan TH (2006) Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. **American Journal of Kidney Diseases** 47(1), 51-59.
50. Stanton RC (2014) Sodium Glucose Transport 2 (SGLT2) Inhibition Decreases Glomerular Hyperfiltration. **Circulation** 129(5), 542-544.
51. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS (2018) SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews** 12(6),1117-1123.
52. Vlotides G, Mertens PR (2014) Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation** 30(8), 1272-1276.
53. Wood IS, Trayhurn P (2003) Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. **British Journal of Nutrition** 89(1), 3-9.

- Sites internet

1. Astrazenaca. « Fiche posologique Forxiga® ». [En ligne]. (2021). <https://www.conseilmediasante.fr/wp-content/uploads/2021/04/Fiche-posologique-Forxiga-Digital-2.pdf> (page consultée le 5 juillet 2022).
2. Astrazeneca. « Monographie Forxiga® ». [En ligne]. (2021). <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/forxiga-product-monograph-fr.pdf> (page consultée le 5 juillet 2022).
3. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Les gliflozines ». [En ligne]. (2022). <https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=20693> (page consultée le 24 février 2022).
4. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Remboursement Forxiga® ». [En ligne]. (2022). <https://www.cbip.be/fr/ampps/134999?cat=a> (page consultée le 25 février 2022).
5. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Remboursement Forxiga® ». [En ligne]. (2022). <https://www.cbip.be/fr/ampps/135004?cat=b> (page consultée le 25 février 2022).
6. Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP). « Remboursement Jardiance® ». [En ligne]. (2022). <https://www.cbip.be/fr/ampps/127209?cat=b> (page consultée le 25 février 2022).

7. ClinicalTrials.gov. « EMPA-KIDNEY (The study of heart and kidney protection with empaglifozin) ». [En ligne]. (2022). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110> (page consultée le 7 juillet 2022).
8. Fédération Internationale du Diabète. « Atlas du diabète de la FID 9^{ème} Edition ». [En ligne]. (2019). https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf (page consultée le 8 mai 2022)
9. International Society of Nephrology (ISN). « KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease ». [En ligne]. (2012). https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (page consultée le 18 mars 2022).
10. UK Research and Innovation (UKRI). « EMPA-KIDNEY (The study of heart and kidney protection with empaglifozin) ». [En ligne]. (mars 2022). <https://www.empakidney.org/news/empa-kidney-trial-stops-early-due-to-evidence-of-efficacy> (page consultée le 9 juillet 2022).

L'insuffisance rénale chronique, une détérioration progressive et irréversible des fonctions du rein, contribue considérablement à la morbidité cardiovasculaire, à la mortalité toutes causes confondues ainsi qu'à une sévère diminution de la qualité de vie.

Jusqu'à peu, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine constituaient la seule option thérapeutique approuvée pour limiter le déclin de la fonction rénale.

Des nouveaux agents hypoglycémisants, les inhibiteurs de SGLT2, pourraient révolutionner la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques, avec et sans diabète de type 2.

Ce mémoire évoquera, en premier lieu, les aspects généraux de l'insuffisance rénale chronique et des inhibiteurs de SGLT2.

Ensuite, différentes hypothèses concernant le potentiel de protection rénale de ces molécules seront développées.

Finalement, deux études récentes et de haut niveau de preuves scientifiques seront détaillées. Les résultats de celles-ci permettront de juger de l'impact des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 sur le déclin de la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, avec et sans diabète de type 2.

Chronic kidney disease, a progressive and irreversible deterioration of kidney functions, contributes significantly to cardiovascular morbidity, all-cause mortality, and a severe decrease in quality of life.

Until recently, renin-angiotensin system inhibitors were the only approved therapeutic option to limit the decline in renal function.

New hypoglycemic agents, SGLT2 inhibitors, could revolutionize the patient medical care's with chronic kidney disease, with and without type 2 diabetes.

This master thesis will first discuss the general aspects of chronic kidney disease and SGLT2 inhibitors.

Then, different hypotheses about the renal protection potential of these molecules will be developed.

Finally, two recent studies with a high level of scientific evidence will be detailed. The results of these will make possible the judgement of the impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the decline of renal function in patients with chronic kidney disease, with and without type 2 diabetes.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb