

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2020**

**Thèse n°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 17 décembre 2020 à POITIERS  
Par Mademoiselle, KONAN N'damoin Emmanuela  
Née le 29/03/1998

Arrivée des iSGLT2 en France : révolution thérapeutique dans la prise en charge  
du patient diabétique de type 2 : aspect rénal

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Fauconneau Bernard

Membres : Monsieur Saulnier Pierre-Jean, PU-PH  
Madame Rousseau Elisabeth, Pharmacien

Directrice de thèse : Madame la Professeure Ragot Stéphanie

# Liste des enseignants de Pharmacie

## Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

## Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie

- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

### **Maîtres de Conférences Associés – officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### **A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)**

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

### **Enseignants d'anglais**

- DEBAIL Didier

# Remerciements

## Aux membres du jury :

Au président du jury M. Fauconneau Bernard, de l'intérêt qu'il porte à mon travail d'avoir accepté de présider ce jury

Au professeur Stéphanie Ragot, ma directrice de thèse, de m'avoir accompagnée durant tout le long de ce travail. D'avoir toujours su se rendre disponible malgré ce contexte sanitaire compliqué et ses nombreuses responsabilités

Au professeur Pierre-Jean Saulnier et Madame Elisabeth Rousseau, de l'intérêt porté à mon travail, et d'avoir accepté de l'évaluer.

## Aux enseignants

A tous les enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers, de m'avoir fait bénéficier de leur savoir et pour les enseignements de qualité, leur disponibilité et leur bienveillance.

## A ma famille

Pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté au cours de ces études.

En particulier à ma maman pour le soutien indéfectible depuis le début et pour ses prières.

## A mes amis

A toutes ces magnifiques personnes avec qui j'ai eu la chance de faire ce « parcours de combattant », pour le soutien mutuel, les bons moments.

En particulier à Camille pour son soutien.

Grand merci à ces belles personnes que j'ai également rencontrées en dehors de la faculté, qui sont devenues comme ma famille. Vous saurez vous reconnaître.

Merci à toutes ces personnes qui de près ou de loin ont contribué l'aboutissement de ces 6 années intenses d'études.

Par-dessus tout au seigneur Jésus.

Sans qui je ne serai pas là. Pour la force et le courage quotidien qu'il m'a donné tous les jours de mes études. Qui m'a permis de tenir bon et arriver au bout de ces études.

A lui louange et gloire au siècle des siècles.

« Je reconnais dans chaque petite chose les merveilles et la grandeur du seigneur »

# Table des matières

Table des illustrations.....	8
Figures.....	8
Tableaux.....	8
Introduction .....	11
Partie I : Le diabète .....	12
1-Définition .....	12
1.1-Classification des différents types de diabète .....	12
1.2- Complications macro et microvasculaires.....	13
2-Epidémiologie en France et dans le monde.....	14
2.1-Epidémiologie en France .....	14
2.2- épidémiologie dans le monde.....	17
3-Prise en charge pharmacologique .....	18
3.1-traitement disponible en France .....	18
3.2 Les inhibiteurs de Sodium Glucose cotransporteur 2 (iSGLT2) ou glifozines .....	20
Partie II : iSGLT2 et diabète de type 2 : du développement clinique à l'accès au marché français.....	22
1- Développement clinique des iSGLT2 .....	22
1.1- Définition et étapes d'un essai clinique.....	22
1.2-Etudes de phase III dans le DT2 et les iSGLT2 .....	23
2- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et remboursement .....	24
2.1- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) .....	24
2.2 Evaluation du remboursement d'un médicament en France .....	25
2.3 Accès des gliflozines au marché français.....	26
Partie III : Intérêt des iSGLT2 dans la prise en charge rénale du diabétique de type 2 .....	28
1-Présentation générale des études.....	29
1.1-CREDENCE.....	29
1.2-EMPA-REG OUTCOME .....	31
1.3-CANVAS program.....	31
1.4-DECLARE TIMI-58 .....	32
1.5-Méta-analyse .....	33

1.6-DAPA-CKD .....	34
2-Critère de jugement : marqueurs biologiques rénaux et évènements rénaux .....	35
2.1-Définitions et méthodes de mesure .....	36
2.2-Evaluation des marqueurs biologiques dans les différentes études.....	42
2.3-Evaluation des critères jugement portant sur les évènements rénaux .....	44
3-Présentation des résultats et discussion.....	47
3.1-Résultats .....	47
3.2-Discussion .....	58
Partie IV : Commercialisation des glifozines : arrivée tardive sur le marché français.....	62
1- Position de la HAS vis-à-vis des glifozines dans le traitement du diabète de type 2 .....	62
2- Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) face à l'arrivée tardive des glifozines sur le marché français .....	62
3- Commercialisation des glifozines à l'étranger .....	63
3.1- l'UE.....	63
3.2-Etats-unis.....	65
3.3- Canada.....	66
4- Arrivée sur le marché français .....	66
Conclusion.....	69
Annexe .....	70
Bibliographie.....	87
Résumé.....	89
SERMENT DE GALIEN .....	90

# Table des illustrations

## Figures

Figure 1 : Classification du diabète selon l'OMS (8) .....	13
Figure 2-Complications liées au diabète (6).....	14
Figure 3-Prévalence du diabète par tranche d'âge et par sexe (7) .....	15
Figure 4-Incidence des complications du diabète chez les diabétiques et les non diabétiques en France en 2013(7).....	16
Figure 5-Surmortalité globale liée au diabète par rapport à la population générale (7).....	17
Figure 6-Prise en charge thérapeutique du diabète type 2-cas général, Source : HAS (11) .....	19
Figure 7-Absorption rénale du glucose (5) .....	21
Figure 8-Méthode de recherche des études de phase III des iSGLT2 sur clinicaTrial.gov.....	24
Figure 9-circuit réglementaire des médicaments remboursables en France.....	26
Figure 10-Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur la dialyse, la transplantation ou la mort due à une maladie rénale.....	48
Figure 11- Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur la MRC (A), la perte substantielle de la fonction rénale, la MRC, ou la mort due à la maladie rénale (B), et la perte substantielle de la fonction rénale, la MRC, ou décès d'origine cardiovasculaire ou rénale (C).....	49
Figure 12-Effet des iSGLT2 sur l'insuffisance rénale aiguë .....	50
Figure 13-Résumé des effets des iSGLT2 sur les critères rénaux.....	51
Figure 14- Résultats primaires composite rénaux et de mortalité .....	53
Figure 15-Analyse sous-groupe selon le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et l'albuminurie dépisté au départ.....	54
Figure 16-Evolution du DFGe en fonction du temps.....	54
Figure 17-Résultat du critère de jugement composite principal (A) et secondaire : critère rénal spécifique (B) ..	55
Figure 18-Résultat du critère de jugement composite secondaire : mort par maladie cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque .....	56
Figure 19-Résultats du critère composite primaire en fonction des sous-groupes initiales .....	57
Figure 20-Evolution de la pente du DFGe dans le groupe dapagliflozine et placebo .....	58
Figure 21-Répartition des populations dans les études en fonction du DFGe.....	59

## Tableaux

Tableau 1-Evaluation des marqueurs biologiques rénaux dans les différentes études.....	44
--	----

## **Liste des abréviations**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AVC : Accident Vasculaires Cérébral

CANVAS : CANagliflozin cardioVascular Assessment Study

CEPS : Comité économique des produits de santé

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

CLr : Clairance rénale

CREDENCE: Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

CT : Commission de Transparence

CTD : Common Technical Document

CV: Cardiovasculaire

DAPA-CKD: Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DFGe: Débit de Filtration Glomérulaire estimé

DG : Diabète Gestationnel

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4

DT I/1 : diabète de type I/1

DT II/2 : diabète de type II/ 2

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

HR : Hazard-Ratio

HTA : HyperTension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus du Myocarde

IDMS : Isotope Dilution Mass Spectrometry  
IR : Insuffisance Rénale  
IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale  
iSGLT2: Sodium-Glucose Co-Transporter-2 inhibitors (gliflozine)  
MDRD : Modification Diet in Renal Disease  
MRC : Maladie Rénale Chronique  
ND: Néphro  
NEJM: New England Journal of Medicine  
NKDEP: National Kidney Disease Education Program  
NKF: National Kidney Foundation  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PA : Pression Artérielle  
RIPH :Recherche Impliquant la personne Humaine  
SFD : Société Francophone du Diabète  
SMR : Service médical rendu  
SRA : Système Rénine Angiotensine  
SU : Sulphonyl-urée  
TRS : Thérapie de Substitution Rénale  
UACR: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio  
UE : Union Européenne  
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie  
USA : États-Unis

# Introduction

Le diabète est une maladie chronique se caractérisant par un taux élevé de sucre dans le sang. L'OMS distingue quatre types de diabète : le diabète insulino-dépendant (diabète de type 1), le diabète insulino-résistant (diabète de type 2), le diabète gestationnel et les autres types de diabète.

Cette maladie touche 8,5% de la population mondiale soit 422 millions de personnes en 2014 selon l'OMS. Cette pathologie révèle de fortes inégalités sociales : la prévalence augmente plus rapidement dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés.

En France, 3,3 millions de personnes sont traités pharmacologiquement pour un diabète soit 5% de la population en 2016<sup>1</sup>.

Une hyperglycémie : (taux élevé de sucre dans le sang) prolongée entraîne des complications micro et macro vasculaires chez le sujet diabétique. Ces complications ont parfois des conséquences délétères sur certains organes à savoir le cœur et le rein. Le diabétique a un risque plus élevé (risque multiplié par 2 ou 3 par rapport à la population générale) de souffrir d'accidents cardiaques ou vasculaires cérébraux d'après l'OMS et le diabète est l'une des principales causes d'insuffisance rénale. Cependant, peu de traitements efficaces à long terme sont disponibles. Le seul traitement actuellement approuvé pour la protection rénale chez les patients atteints de diabète de type 2 sont les bloqueurs du Système Rénine Angiotensine (SRA), dont l'efficacité a été démontrée pour la première fois en 2001. (1) (2)

Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (iSGLT2 : sodium-glucose co-transporter-2 inhibiteurs) ou gliflozine constituent une nouvelle classe thérapeutique développés pour baisser la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. Plusieurs essais cliniques ont permis de démontrer l'efficacité de ces molécules pour cette indication. Dans plusieurs autres essais conçus pour répondre aux exigences réglementaires en matière de sécurité cardiovasculaire, les chercheurs ont constaté des réductions des événements cardiovasculaires avec les inhibiteurs du SGLT2 (3) (4). Par ailleurs, des analyses secondaires et exploratoires de ces essais ont suggéré que certains iSGLT2 pourraient améliorer les résultats rénaux. Cela constituerait un apport majeur dans la prise en charge du diabète compte tenu des complications rénales auxquelles est sujette la population diabétique.

Jusqu'à ce jour, aucune classe thérapeutique d'antidiabétique hormis les gliflozines n'a démontré une efficacité cardiovasculaire et rénale. Cependant, cette molécule commercialisée dans 80 pays dans le monde dont plus de 10 pays en Europe, a fait son arrivée en France tardivement.

Cette thèse aura pour objectif de démontrer à travers des résultats de plusieurs essais cliniques les bénéfices des iSGLT2 au niveau de la fonction rénale en l'occurrence celle du diabétique de type 2. Par la suite, nous discuterons le retard de la France par rapport aux autres pays dans la commercialisation de cette classe thérapeutique.

---

<sup>1</sup> [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017\\_27-28.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017_27-28.pdf)

# Partie I : Le diabète

## 1-Définition

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie). Cette concentration accrue de glucose dans le sang se traduit par une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/l (1,26 g/L)<sup>2</sup>.

Le diagnostic clinique de l'hyperglycémie est réalisé par la mesure de la glycémie plasmatique, mesurée soit à jeun et/ ou au hasard à un moment quelconque de la journée et/ou lors d'une charge orale de glucose. Depuis 2009, l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) qui était considérée exclusivement comme un élément de surveillance du diabète, s'est ajoutée comme un critère supplémentaire dans le diagnostic du diabète.

Comme abordé dans la définition ci-dessus, qui évoque différents mécanismes lors de la survenue du diabète, le diabète rassemble plusieurs maladies différentes.

### 1.1-Classification des différents types de diabète

L'OMS a défini 4 types de diabète : le diabète de type 1, le diabète de type 2, le diabète gestationnel et les autres formes de diabète (figure1) qui ne seront pas développées ici (5).

Le diabète de type 1 (connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production d'insuline insuffisante. C'est une maladie auto-immune : l'organisme fabrique des anticorps qui détruisent les cellules bêta pancréatiques qui produisent de l'insuline. Par conséquent, on a une diminution de la sécrétion d'insuline. Le diabète de type 1 représente moins de 10 % des diabètes répertoriés.

Le diabète gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose apparaissant au cours de la grossesse. Il se caractérise par une hyperglycémie aux valeurs supérieures à la normale<sup>3</sup>, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète.

Le diabète de type 2 : (DT2) appelé jadis diabète non insulino-dépendant ou diabète adulte, résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique. C'est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % des formes diagnostiquées de diabète. L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux. L'obésité est le premier facteur de risque de diabète ainsi que l'âge. La maladie surviendrait à la suite d'une production insuffisante en insuline face à une demande accrue de l'organisme causée, elle, par une augmentation de la résistance à l'insuline des tissus cibles de l'insuline tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux. (5)

---

<sup>2</sup> Ameli santé

<sup>3</sup> Valeur normale : A jeun : entre 0.70g/l et 1.10g/l (fédération française des diabétiques)

L'hyperglycémie plasmatique prolongée est délétère pour l'organisme et entraîne des complications vasculaires.

Dans la suite de ce travail, nous nous concentrerons sur le diabète de type 2.

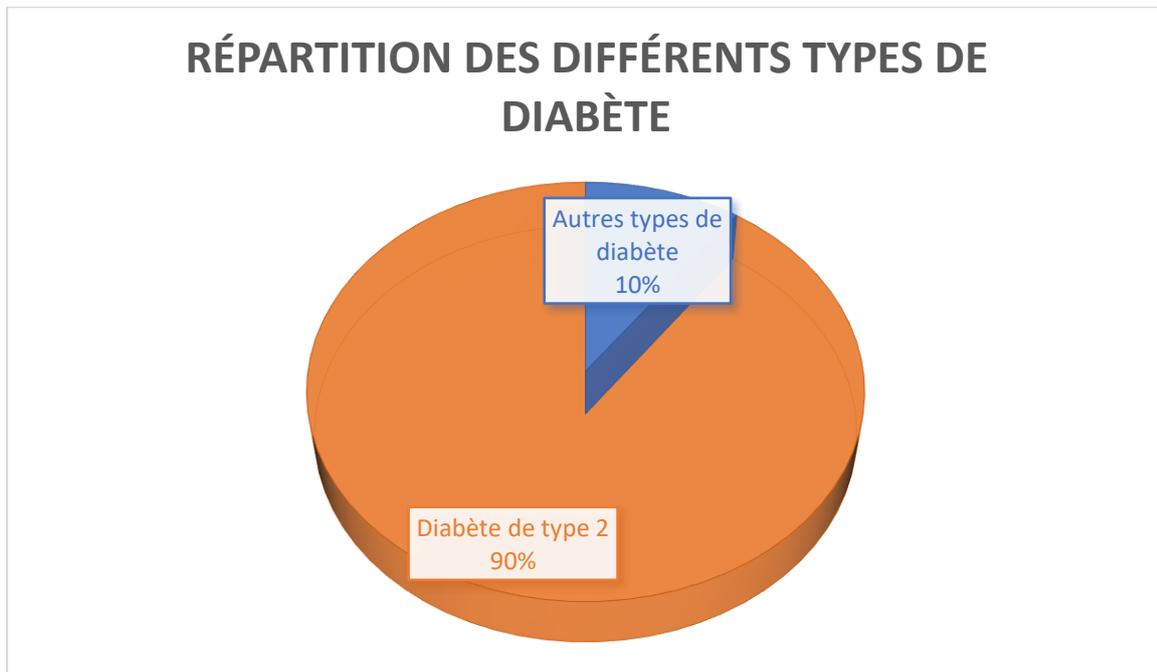


Figure 1 : Classification du diabète selon l'OMS (8)

## 1.2- Complications macro et microvasculaires

Les hyperglycémies répétées, prolongées, et le déséquilibre du diabète provoquent une altération des nerfs et des vaisseaux générant des neuropathies et des micro ou macro-angiopathies comme résumé sur la figure 2.(6)

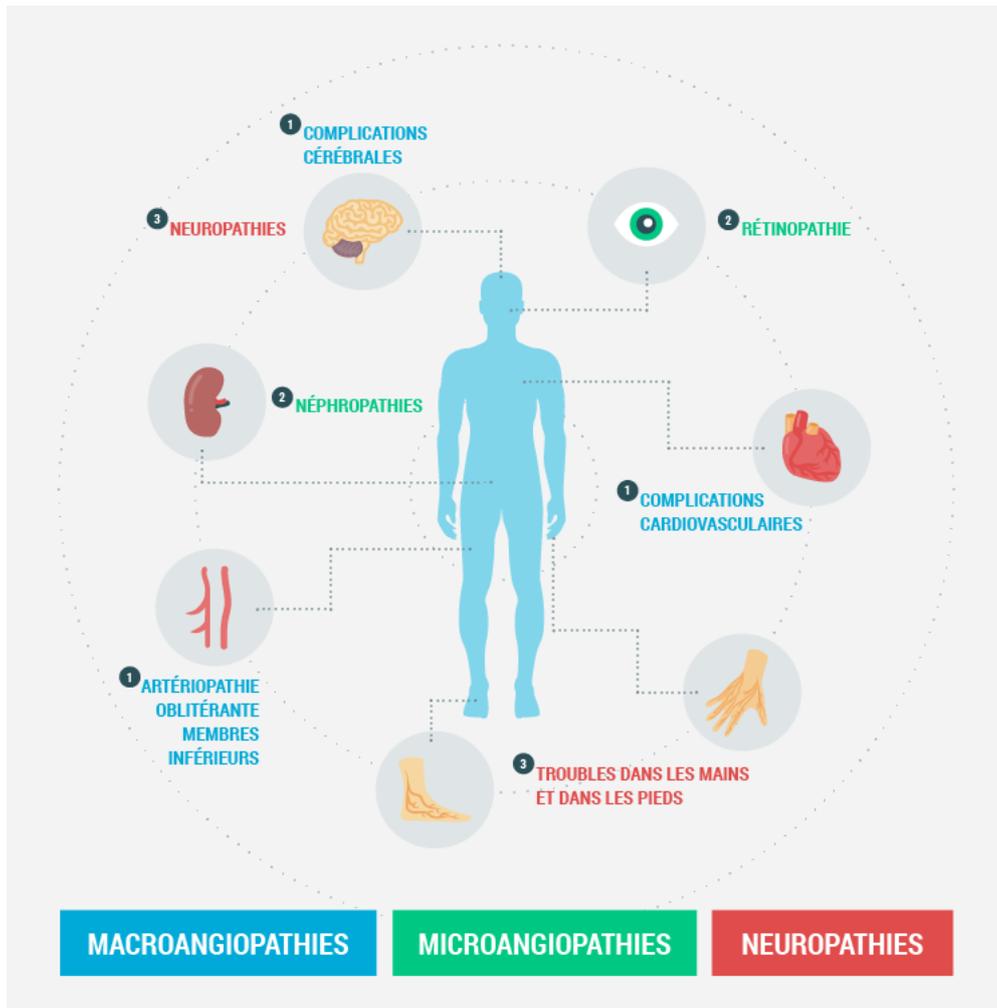


Figure 2-Complications liées au diabète (6)

## 2-Epidémiologie en France et dans le monde

### 2.1-Epidémiologie en France

En France, en 2016, plus de 3 millions de personnes étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète, soit une prévalence de **5%**<sup>4</sup>. Cette prévalence ne cesse d'augmenter (+ 5,1 % par an sur 2006-2009 et + 2,4 % par an sur 2009-2013). Il s'agit essentiellement du diabète de type 2, qui représente plus de 90% des cas de diabète en France (6)(7). La prévalence augmente avec l'âge et est plus élevée chez les

<sup>4</sup> [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017\\_27-28.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017_27-28.pdf)

hommes (5,2%) que chez les femmes (4,1%). Le Pic de prévalence est entre 75 et 79 ans : 20% chez les hommes et 14% chez les femmes.

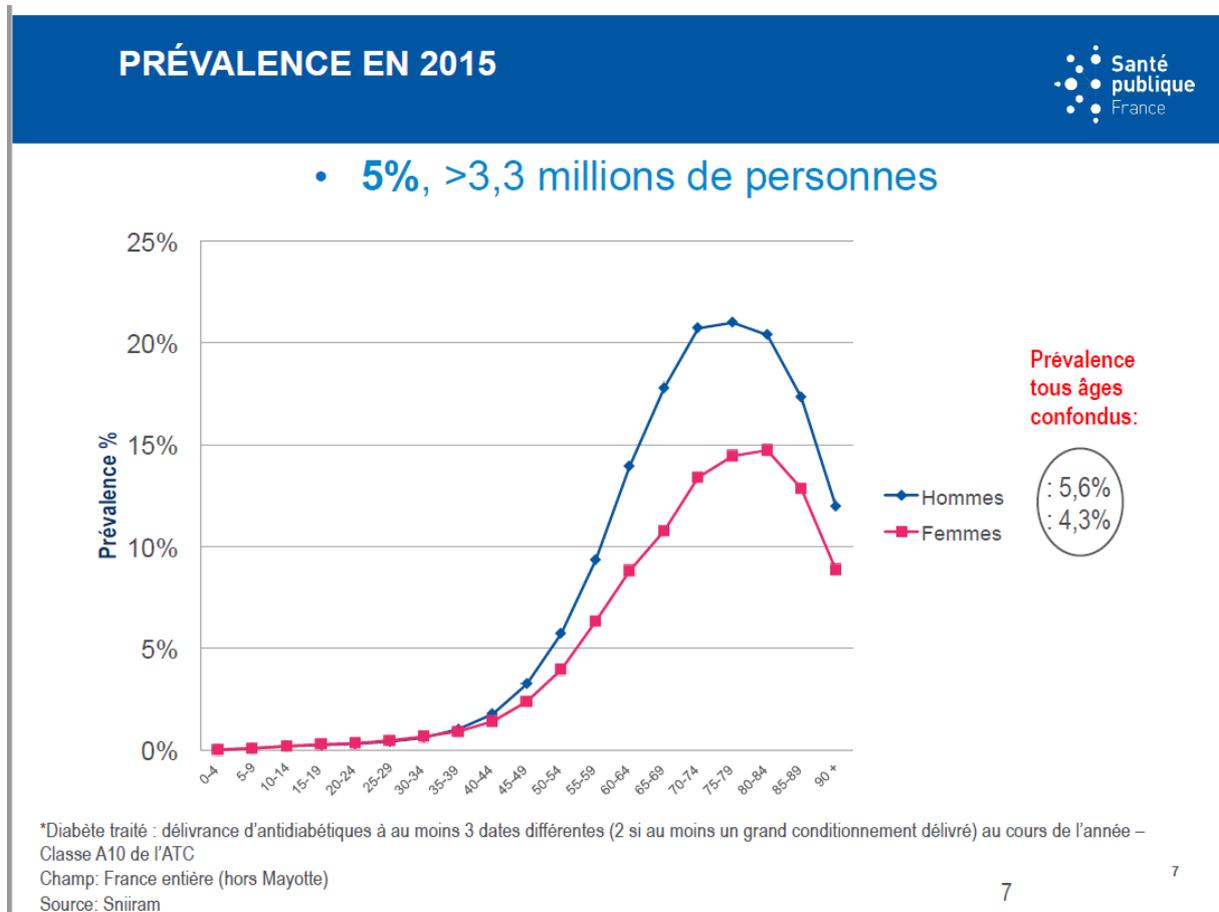
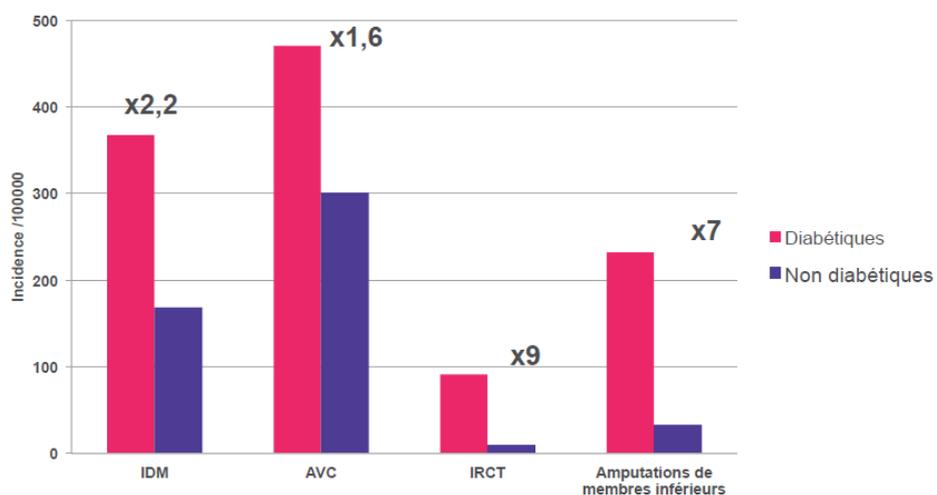


Figure 3-Prévalence du diabète par tranche d'âge et par sexe (7)

Pour ce qui est des complications liées au diabète, au niveau microvasculaire : le diabète de type 2 est la 1ère cause de cécité et d'insuffisance rénale (dialyse) : 4000 nouveaux cas/an. On note 4 256 diabétiques qui ont **démarré un traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) soit 9 fois plus que la population non-diabétique(7).**

Pour les complications macro vasculaires, on note près de 8 000 personnes amputées par an, près de 12 000 personnes/an hospitalisées pour un Infarctus du Myocarde (IDM) et plus de 17 000 personnes/an hospitalisées pour un accident vasculaire cérébral (AVC).

## Incidence des complications du diabète chez les personnes diabétiques et non diabétiques en France en 2013



Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne : Eurostat, population EU-27.

Fosse-Edorh S et al. Le poids des complications liées au diabète en France en 2013. Synthèse et perspectives, Bull Epidemiol Hebd.2015;(34-35):619-25.

21

Figure 4-Incidence des complications du diabète chez les diabétiques et les non diabétiques en France en 2013(7)

Les décès liés au diabète représentent **6,3% des décès de la population soit 34 600/an** en 2009.

Comme montré sur la figure 5, la mortalité est plus importante chez les diabétiques que dans le reste de la population.

SURMORTALITÉ GLOBALE PAR RAPPORT À LA POPULATION GÉNÉRALE						
	2001-2006			2007-2012*		
	n	SMR	IC 95%	n	SMR	IC 95%
<b>Hommes</b>	862	1,53	1,44 – 1,63	603	1,34	1,23 – 1,45
<65 ans	157	1,92	1,63 – 2,24	129	1,99	1,66 – 2,36
65-79ans	459	1,58	1,44 – 1,73	281	1,43	1,27 – 1,61
≥80 ans	246	1,29	1,13 – 1,46	192	1,02	0,88 – 1,17
<b>Femmes</b>	631	1,57	1,45 – 1,69	464	1,51	1,38 – 1,66
<65 ans	40	1,82	1,31 – 2,49	37	1,72	1,21 – 2,37
65-79ans	237	1,74	1,53 – 1,98	169	1,83	1,57 – 2,13
≥80 ans	354	1,45	1,30 – 1,60	257	1,33	1,18 – 1,51

\* : analyse pondérée sur le refus de participer

Mandereau-Bruno L et al. Evolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007, Bull Epidemiol Hebd.2016;(37-38):668-75.



Figure 5-Surmortalité globale liée au diabète par rapport à la population générale (7)

## 2.2- épidémiologie dans le monde

La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4,7% en 1980 à 8,5% en 2014 soit plus de 422 millions de personnes diabétiques en 2014.(8) La prévalence du diabète a augmenté plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Le diabète multiplie par 2 ou 3 le risque chez l'adulte de souffrir d'accidents cardiaques ou vasculaires cérébraux : 50 à 80% des décès des personnes diabétiques sont d'origine cardiovasculaire(9).

Le diabète est une des principales causes de cécité, d'amputations de membres inférieurs, d'accidents cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance rénale.

En 2015, on a estimé que 1,6 million de décès étaient directement dus au diabète et que 2,2 millions de décès supplémentaires devaient être attribués à l'hyperglycémie en 2012.

Près de la moitié des décès dus à l'hyperglycémie surviennent avant l'âge de 70 ans. L'OMS prévoit qu'en 2030, le diabète sera la 7e cause de décès dans le monde (8).

## 3-Prise en charge pharmacologique

### 3.1-traitement disponible en France

L'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps.

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.

Le diabète est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique.

La stratégie recommandée en première intention pour chaque étape de traitement (metformine en monothérapie, metformine + sulfamide hypoglycémiant en bithérapie, une trithérapie comprenant au moins metformine + sulfamide hypoglycémiant) est la stratégie la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important. Elle est efficiente selon des évaluations étrangères et il est probable que des résultats similaires seraient obtenus en France.

La stratégie médicamenteuse repose sur l'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c, l'efficacité attendue des traitements, leur tolérance, leur sécurité et leur coût.

L'éducation thérapeutique est indispensable à la prise en charge des patients diabétiques de type 2. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable(10) nécessaire au traitement médicamenteux du contrôle glycémique et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge.

### **Cas des patients insuffisants rénaux**

Au stade de l'insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ; stades 3A et 3B), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques. Les traitements doivent être adaptés aux précautions d'emploi spécifiques à l'insuffisance rénale : la posologie sera adaptée, en particulier pour la metformine, et une attention particulière sera portée aux interactions médicamenteuses.

Au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ; stades 4 et 5), les seules classes thérapeutiques autorisées (ayant l'AMM : Autorisation de Mise sur le Marché) sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alphaglucosidases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4(di-peptidyl peptidase-4) à posologie adaptée. Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue est recommandée, en particulier chez les patients avec une clairance de la créatinine <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.(11)

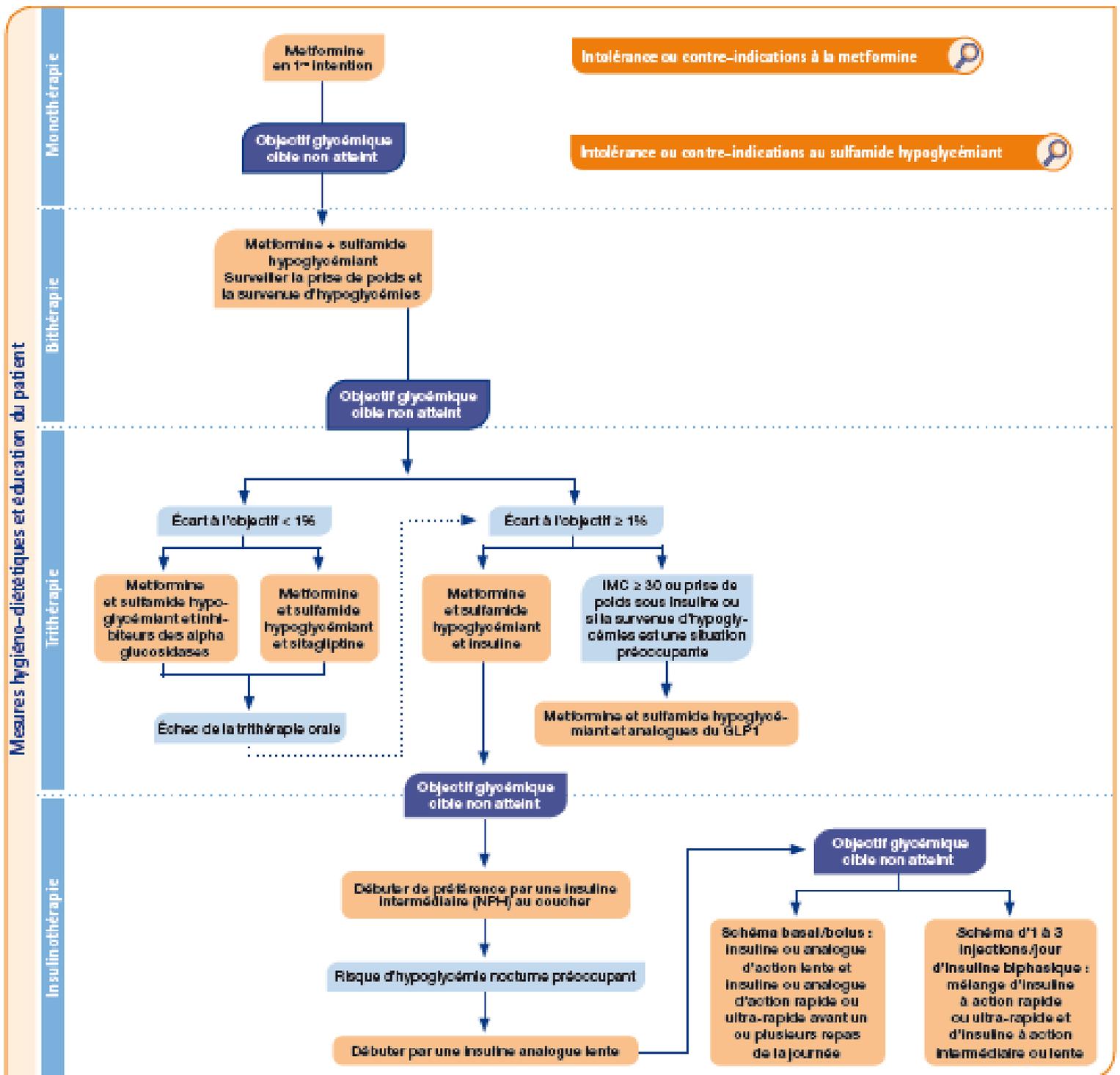


Figure 6-Prise en charge thérapeutique du diabète type 2-cas général, Source : HAS (11)

### 3.2 Les inhibiteurs de Sodium Glucose cotransporteur 2 (iSGLT2) ou gliflozines

Le premier inhibiteur du SGLT2 est connu depuis plus de 150 ans. Il s'agit de la phlorizine, un flavonoïde présent dans l'écorce de plusieurs arbres fruitiers, dont les pommiers, dont il a été isolé en 1835 par des chimistes français. Dans les années 1880, son effet glucosurique a été découvert et la phlorizine était alors considérée comme une molécule reproduisant les manifestations du diabète (glucosurie, polyurie, perte de poids), maladie que l'on pensait être, à l'époque, d'origine rénale. Cent ans plus tard, dans les années 1980, cette molécule a été étudiée chez le rat diabétique et s'est montrée efficace pour diminuer l'hyperglycémie et ainsi rétablir la sensibilité à l'insuline. La phlorizine, qui inhibe les cotransporteurs SGLT1 et SGLT2, a cependant été abandonnée en raison de sa biodisponibilité orale limitée et de ses effets secondaires digestifs trop importants.

A la fin des années 1990, un dérivé de la phlorizine a été développé au Japon sous le nom de T-1095. Cette substance, testée chez le rat et la souris diabétiques, s'est montrée efficace dans le traitement du diabète avec notamment une diminution de l'hémoglobine glyquée et un retard dans l'apparition de la microalbuminurie. Comme la phlorizine, cette substance n'est pas spécifique et inhibe les cotransporteurs SGLT1 et SGLT2. Cette double inhibition, susceptible de constituer un avantage en termes d'efficacité glucosurique, a mis en cause la sécurité de ce médicament en raison notamment de la présence du SGLT1 au niveau cardiaque. Son développement a été stoppé en raison de son absence de sélectivité et d'un profil de sécurité insuffisant. Depuis lors, des inhibiteurs plus spécifiques du SGLT2, appelés gliflozines, ont été développés.

Ces molécules sont des glycosides qui résistent aux bêta-glucosidases gastrointestinales et qui sont absorbés sans modification de leur structure.

Comme le montre la figure 7, le mode d'action des iSGLT2 est indépendant de l'insuline. Ainsi, les inhibiteurs du SGLT2 agissent indépendamment de la fonction des cellules bêta du pancréas et de la résistance à l'insuline. Par conséquent, il pourrait y avoir une perte limitée de la puissance des inhibiteurs du SGLT2 (c'est-à-dire un effet de réduction du glucose maintenu) lorsque la fonction des cellules bêta se détériore inévitablement avec le temps, comme on l'observe avec d'autres types d'agents diminuant le glucose. En outre, comme l'inhibition des SGLT2 n'interfère pas avec la production endogène normale de glucose en réponse à l'hypoglycémie ni ne stimule la libération d'insuline, le mode d'action du traitement par inhibiteurs des SGLT2 ne devrait pas augmenter le risque d'épisodes hypoglycémiques. Le nouveau mécanisme d'action du traitement par inhibiteur des SGLT2 suggère également qu'il peut être administré en combinaison avec n'importe lequel des agents hypoglycémiques existants, y compris l'insuline, car ils ne partagent aucune voie mécaniste commune.

La Cagliflozine, Invokana<sup>®</sup>, est commercialisée depuis janvier 2014, la Dapagliflozine, Forxiga<sup>®</sup>, depuis août 2014 et l'Empagliflozine Jardiance<sup>®</sup>, depuis novembre 2014. Les gliflozines peuvent être utilisées en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou l'insuline.

La dapagliflozine peut être utilisée jusqu'à un débit de filtration glomérulaire (DFG) de 60 ml/min(12). La Canagliflozine et l'empagliflozine jusqu'à un DFG de 45 ml/min. En présence d'une insuffisance rénale, la filtration glomérulaire de glucose ainsi que celle des gliflozines sont diminuées et l'efficacité glucosurique de ces médicaments est moindre puisqu'ils doivent être filtrés pour atteindre leur site d'action.

## Effets secondaires

Plusieurs problèmes de sécurité potentiels peuvent être anticipés en raison des effets pharmacodynamiques connus des inhibiteurs du SGLT2. Par exemple, comme les inhibiteurs du SGLT2 provoquent une diurèse osmotique modeste, il peut y avoir un risque d'hypotension et d'hypovolémie ; cependant, l'abaissement de la pression artérielle (PA) peut être bénéfique chez certaines personnes atteintes de DT2 compliqué d'hypertension artérielle. La capacité des iSGLT2 à augmenter l'excrétion urinaire du glucose dépend de la valeur du DFG. De sorte que l'efficacité glycémique d'un inhibiteur du SGLT2 devrait être plus faible chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique (MRC) et d'un DFG réduit. La présence continue de glucose dans l'urine causée par l'inhibition du SGLT2 augmente théoriquement le risque d'infections urinaires et d'infections mycosiques des voies génitales. En outre, étant donné le mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2 sur les tubules rénaux, cette classe de composés a la capacité hypothétique de modifier l'absorption et l'excrétion du calcium et du phosphate et, ce faisant, d'affecter potentiellement le métabolisme osseux. (12)

La Dapagliflozine, la Canagliflozine et l'Empagliflozine sont commercialisées aux États-Unis et dans l'Union européenne. En dehors des États-Unis et de l'Union européenne, des demandes de mise sur le marché de l'Ipragliflozine, de la Luséogliflozine et de la Tofogliflozine ont été soumises à l'Agence japonaise des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux, et l'Ipragliflozine a été récemment approuvée. On peut aussi noter le développement d'autres glifozines: Ertugliflozine et Sotagliflozine. La France accuse cependant un retard important pour la commercialisation des médicaments de cette classe, retard sur lequel nous reviendrons dans la suite de ce travail.

Pour la suite de ce travail, l'accent ne sera mis que sur les trois principales molécules commercialisées en Europe : La Dapagliflozine , la Canagliflozine et l'Empagliflozine.

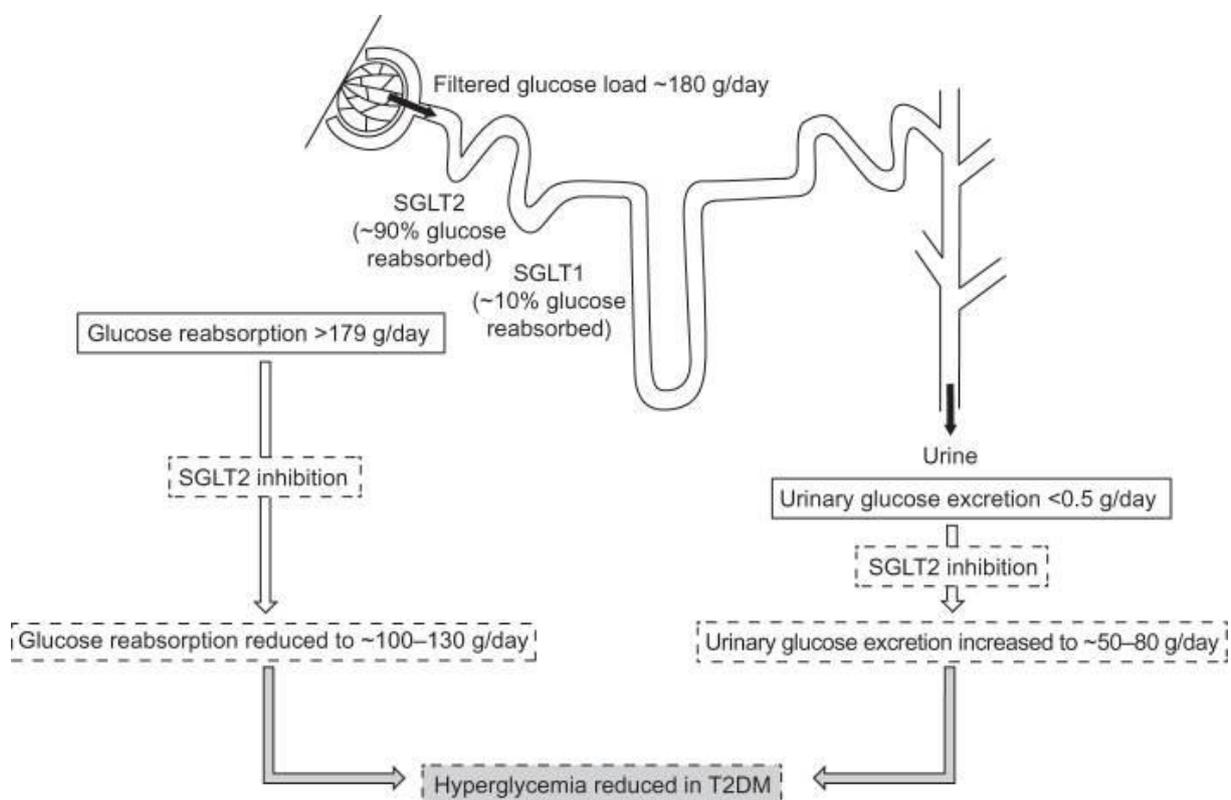


Figure 7-Absorption rénale du glucose (5)

## Partie II : iSGLT2 et diabète de type 2 : du développement clinique à l'accès au marché français

### 1- Développement clinique des iSGLT2

#### 1.1- Définition et étapes d'un essai clinique

Le développement d'un médicament : de la molécule à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans de recherche. Ce développement passe d'abord par des tests précliniques, puis des essais cliniques qui rentrent dans le cadre de la recherche biomédicale.

D'après l'Article R1121-1 du Code de la Santé Publique la recherche biomédicale est définie comme suit : « Essai clinique de médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité ».

La nouvelle typologie de la recherche instituée par la loi Jardé désigne les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales par les termes « recherche impliquant la personne humaine. ». S'agissant du développement de nouvelles molécules, les essais seront catégorisés comme « recherches interventionnelles, qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle... » (Code de la Santé Publique Article L.1121-1). On parle de recherche impliquant la personne humaine (RIPH) de catégorie 1. Ce terme remplace le terme de recherche biomédicale depuis le 16 novembre 2016, date de parution du décret d'application de la loi Jardé.

L'objectif du développement clinique d'une molécule est d'établir ou de vérifier certaines données :

- Pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament)
- Pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment)
- Thérapeutiques (efficacité et tolérance)

Un essai clinique se déroule en plusieurs phases :

#### Phase I

Cerner la toxicité de traitement : A ce stade, les essais sont menés principalement sur un nombre limité de sujets sains sous strict contrôle médical. Ces volontaires peuvent être indemnisés. La molécule est testée sur une courte période. L'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables, de définir la dose et la fréquence d'administration qui seront recommandées pour les études suivantes.

#### Phase II

Démontrer l'efficacité du traitement et définir la dose optimale.

Les essais sont réalisés sur des malades. L'objectif est de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I.

### Phase III

Comparer l'efficacité du nouveau médicament au placebo ou à un médicament de référence s'il existe. Cette phase est menée sur de larges populations de malades. Ces essais sont très souvent multicentriques (menés dans de nombreux centres d'études, hôpitaux).

### Phase IV

Cette phase est destinée à évaluer le nouveau médicament approuvé dans des conditions réelles d'utilisation, afin d'effectuer un suivi au long cours et détecter d'éventuels effets secondaires n'ayant pas pu être mis en évidence lors des essais de phase III. Les essais de phase IV peuvent aussi être destinés à évaluer ce nouveau médicament approuvé dans des conditions d'administration différentes, par exemple.

La réalisation d'une étude RIPH de catégorie 1 nécessite en France une autorisation délivrée par l'ANSM et un avis **favorable d'un comité de protection des personnes**.

Dans la suite de cette partie, nous nous intéresserons aux essais de phase III impliquant les iSGLT2.

## 1.2-Etudes de phase III dans le DT2 et les iSGLT2

Nous avons effectué une recherche avancée, sur le site de déclaration des essais cliniques (Clinical-Trials.fr) avec les termes suivants : SGLT2 | Diabetes Mellitus, Type 2 |. Puis nous avons appliqué un tri pour avoir uniquement les essais de phase 3. Nous avons obtenu 164 études (figure 8). Par la suite, nous avons parcouru la liste de toutes les études et avons retenu celles impliquant la Canagliflozine, la Dapagliflozine et l'Empagliflozine.(14)

Finalement, 158 études cliniques de phase III ont été effectuées dans le monde pour démontrer l'efficacité de la Canagliflozine, la Dapagliflozine et l'Empagliflozine en association ou en monothérapie. Différents critères de jugement principaux et secondaires sont utilisés dans ces études à savoir :

- La variation avant et après le traitement du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1C), de la glycémie à jeun, la glycémie post-prandiale, le poids, la pression artérielle, le taux de LDL-cholestérol
- La survenue d'évènements cardiovasculaires et rénaux

NIH U.S. National Library of Medicine  
**ClinicalTrials.gov**  
 Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site

Home > Search Results

Modify Search Start Over

164 Studies found for: **SGLT2 | Diabetes Mellitus, Type 2 | Phase 3**  
 Also searched for **SODIUM-GLUCOSE TRANSPORTER 2, Type 2 diabetes, Diabetes** and more. [See Search Details](#)

Applied Filters:  Phase 3

List By Topic On Map Search Details

Hide Filters Download

Showing: 1-10 of 164 studies 10 studies per page

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Intervention
1	<input type="checkbox"/>	Completed <a href="#">Has Results</a>	<a href="#">A Clinical Trial Comparing Glycaemic Control and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) Versus Insulin Glargine (IGlar) as add-on Therapy to SGLT2i in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes</li> <li>Diabetes Mellitus, Type 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: insulin degludec/liraglutide</li> <li>Drug: insulin glargine</li> </ul>

Recruitment ⓘ

Figure 8-Méthode de recherche des études de phase III des iSGLT2 sur clinicaTrial.gov

Dans le tableau I en annexe, sont résumés les principaux essais cliniques de phase III impliquant ces trois molécules mettant en évidence principalement les critères de jugement principaux portant sur la variation du taux d'HbA1C.

## 2- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et remboursement

### 2.1- Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Le Dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est composé des résultats des différents tests effectués depuis le développement de la molécule. Le dossier doit être présenté selon un format standard dit CTD (Common Technical Document). Ce format est commun pour tous les états de l'Espace Economique Européen aussi bien pour les demandes évaluées dans le cadre des procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) que pour les demandes nationales.

En résumé, le dossier est constitué de 5 modules :

- Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit.
- Module 2 : Synthèses des données qualité, précliniques et cliniques.
- Module 3 : Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
- Module 4 : Données non cliniques.
- Module 5 : Données cliniques d'efficacité et de sécurité.

En vue de l'évaluation du dossier d'enregistrement, plusieurs procédures coexistent.

S'il est prévu d'enregistrer un médicament dans plusieurs pays européens, il existe actuellement deux types de processus utilisant des procédures différentes :

- La procédure centralisée qui donne lieu à une AMM communautaire unique, valable pour les 27 pays de l'Union Européenne.
- La procédure décentralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle qui consistent en une évaluation par un état membre, avec une reconnaissance mutuelle par les autres états, aboutissant à des AMMs nationales harmonisées.

Ces procédures sont régies par des calendriers précis. Il faut compter environ 300 jours entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM.

Si l'enregistrement est limité à la France, on utilisera la procédure dite nationale. Dans ce cas, il n'existe pas de calendrier d'évaluation semblable à celui des procédures dites européennes ; l'obtention d'une AMM nécessite au minimum 1 an.

L'AMM est donc délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA : European Medicines Agency) ou nationales (ANSM).

L'obtention de l'AMM permettra plus tard la commercialisation du nouveau produit par le laboratoire.

## 2.2 Evaluation du remboursement d'un médicament en France

En France, après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché, une entreprise pharmaceutique peut fixer librement le prix d'un médicament. Pour qu'il soit remboursable par la Sécurité Sociale, elle doit déposer une demande à la Haute autorité de santé (HAS).

Après étude du dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique et des données scientifiques par ailleurs disponibles, la commission de transparence de la Haute autorité de santé rédige un avis scientifique dans lequel elle évalue les critères que sont le Service médical rendu (SMR) et l'Amélioration du service médical rendu (ASMR).

- **Le Service médical rendu (SMR)** répond à la question : Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? Il prend en compte la gravité de l'affection, l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt de santé publique.

En fonction de l'appréciation des critères cités ci-dessus, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant (SMRI ou Service médical rendu insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité

L'avis sur le remboursement repose donc sur le SMR qui est évalué selon ces niveaux d'appréciation.

- **L'Amélioration du service médical rendu (ASMR)** répond à la question : Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport au(x) traitement(s) disponible(s) ? Ce critère, qui correspond à la valeur ajoutée du médicament (en termes d'efficacité et de tolérance) par rapport aux produits présents sur le marché,

sert à fixer le prix. Cinq niveaux d'ASMR existent : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant. L'avis définitif de la Commission de Transparence (CT) est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM).

Le prix est fixé par le Comité économique des produits de santé, en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament (à défaut, par décision du comité), sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger.

• **Fixation du taux de remboursement**

L'Union nationale des caisses d'assurance-maladie définit, quant à elle, le taux de remboursement sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée.

La décision finale d'inscription au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale et est publiée au Journal officiel.

### 2.3 Accès des gliflozines au marché français

Dans le diabète de type 2, l'arsenal thérapeutique évalué par la CT (Commission de Transparence) comprend neuf classes de médicaments y compris l'insuline, soit une trentaine de médicaments, dont quatre dans la classe des gliflozines.

En 2014, après l'obtention de leur AMM dans le traitement du diabète de type 2, la CT a évalué pour la première fois trois gliflozines (JARDIANCE [empagliflozine], FORXIGA [dapagliflozine] et INVOKANA [canagliflozine]). Les données cliniques disponibles ont démontré un effet modeste de ces médicaments sur la réduction de l'hémoglobine glyquée et un profil



**Circuit réglementaire des médicaments remboursables en ville**

Figure 9-circuit réglementaire des médicaments remboursables en France

Extrait de la rubrique médicament : remboursement du site alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

de tolérance acceptable. Sur cette base, la CT a rendu un avis favorable au remboursement de deux de ces médicaments (canagliflozine et dapagliflozine) dans l'indication du contrôle du diabète (équilibre glycémique), et donc à leur mise à disposition des patients. Par ailleurs, elle a attribué un avis défavorable en 2019 à STEGLATRO (ertugliflozine) et JARDIANCE [empagliflozine].

A la suite des avis de la CT, les laboratoires n'ont cependant pas commercialisé leur médicament en raison de l'échec de leur négociation de prix avec le CEPS.

Par la suite, notamment dans les pays nordiques où certaines gliflozines sont commercialisées, des effets indésirables rares et graves sont apparus : amputation des membres inférieurs par exemple. Dans ce contexte, et considérant notamment que le besoin médical des diabétiques de type 2 est couvert par de nombreuses alternatives médicamenteuses disponibles en France, la CT a rendu en 2019 un avis défavorable au remboursement d'une gliflozine : JARDIANCE (empagliflozine) qui avait demandé sa réévaluation à la lumière de nouvelles données.

Actuellement, dans le traitement du diabète de type 2, deux gliflozines, FORXIGA (dapagliflozine) et INVOKANA (canagliflozine), bénéficient d'un avis favorable de la HAS pour l'accès au remboursement dans l'indication du contrôle glycémique. S'ils n'étaient pas encore disponibles, c'était faute d'accord sur le prix entre les laboratoires et le Comité économique des produits de santé (CEPS). Depuis le 1<sup>er</sup> Avril 2020 FORXIGA (dapagliflozine) est disponible en France et peut être prescrit par une médecine spécialiste du diabète dans l'indication du contrôle du diabète (équilibre glycémique). Son prix est fixé à 38,21 euros et il est remboursé à 30%(12).

## Partie III : Intérêt des iSGLT2 dans la prise en charge rénale du diabétique de type 2

La prévalence croissante du diabète de type 2 au cours des dernières décennies est le principal facteur expliquant l'augmentation mondiale substantielle de l'insuffisance rénale terminale. Actuellement, plus de 3 millions de personnes dans le monde devraient recevoir un traitement pour l'insuffisance rénale, et il est prévu que ce nombre passera à plus de 5 millions d'ici 2035(15).

La néphropathie diabétique (ND) se définit par la présence persistante d'une macro-albuminurie (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures) associée à une altération de la clairance à la créatinine en présence d'un diabète.

Les patients présentant une hyperfiltration ou une microalbuminurie ne sont pas inclus dans cette définition classique mais ces éléments sont précurseurs de la néphropathie diabétique et doivent être identifiés.

La première manifestation de la néphropathie diabétique est une augmentation de la filtration glomérulaire (hyperfiltration) suivie d'un déclin progressif du DFG et d'une augmentation de l'albuminurie.

Le diabète de type 2 est la 1<sup>ère</sup> cause de cécité et d'insuffisance rénale (dialyse).

En France, 4 256 personnes diabétiques ont démarré un traitement de suppléance pour une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), soit un taux d'incidence de 142/100 000 personnes diabétiques (9,4 pour le diabète de type 1 et 131,5 pour le diabète de type 2) en 2013.(16)

Le seul traitement actuellement approuvé pour la protection rénale chez les patients atteints de diabète de type 2 est le blocage du système rénine angiotensine (SRA) dont l'efficacité a été démontrée pour la première fois il y a 19 ans(1) (2).

Dans les essais de tolérance des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), des résultats exploratoires ont suggéré que ces médicaments pourraient améliorer les résultats rénaux chez les patients atteints de diabète de type 2.

Plusieurs études cliniques par la suite ont été mises en place et ont permis de montrer les effets de la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine sur la fonction rénale du sujet diabétique de type 2. Pour aller plus loin, des essais cliniques ont même été mis en place pour évaluer l'effet de deux gli-flozines (empagliflozine et dapagliflozine) sur la fonction rénale des patients diabétiques de type 2 et des patients non diabétiques.

Dans ce qui suit, nous présenterons les principaux essais de phase III impliquant les molécules ci-dessus et évaluant leur effet sur la fonction rénale du diabétique de type 2.

Pour ce faire, nous exposerons les différents critères de jugement rénaux utilisés dans les études, puis nous expliciterons la méthode d'évaluation de ces critères, et les résultats.

Ces principales études sont présentées brièvement dans le tableau 2 en annexe.

## 1-Présentation générale des études

### 1.1-CREDENCE

Dans un premier temps, l'essai CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) a été conçu pour évaluer les effets de la canagliflozine, sur la fonction rénale chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique albuminurique. Dans l'étude *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy* parue dans The new england journal of medicine le 13 juin 2019, V. Perkovic *et al* évaluent les critères rénaux (marqueurs biologiques ainsi que les événements rénaux) sur une population diabétique type 2 avec maladie rénale chronique. Nous reviendrons plus en détail sur cette étude qui a apporté des résultats spectaculaires conduisant à son arrêt précoce.

#### Les méthodes

##### *Design de l'étude*

Cet essai international, multicentrique était contrôlé contre placebo, mené sur groupes parallèles, en double aveugle.

##### *Population cible*

Les patients étaient éligibles s'ils étaient âgés d'au moins 30 ans et avaient un diabète de type 2, avec un taux d'hémoglobine glyquée compris entre 6,5 et 12,0% (6,5 et 10,5% en Allemagne, selon un amendement du pays). Ils devaient également être atteints d'une maladie rénale chronique, définie par un taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 30 et 90 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle et d'albuminurie (rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 300 et 5000, l'albumine étant mesurée en milligrammes et la créatinine en grammes).

##### *Critère de jugement principal*

Le critère de jugement principal est un critère composite rénal c'est-à-dire associant plusieurs événements rénaux : **doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale terminale et mort par maladie rénale ou cardiovasculaire (CV).**

En l'absence de lignes directrices universellement acceptées qui définissent le début de l'IRCT, les définitions suivantes ont été développés pour identifier et juger les événements de l'IRCT :

- ✓ L'aggravation de l'urémie chez les patients qui passent d'une maladie rénale chronique (MRC) à une IRCT à des causes caractéristiques
- ✓ Les symptômes qui nécessitent une thérapie de substitution rénale (TRS) sous forme de dialyse ou de transplantation
- ✓ L'exigence permanente d'un traitement pharmacologique établit le diagnostic de l'IRCT
- ✓ Dans certains cas, le diagnostic peut être établi en l'absence de thérapie pharmacologique rénale lorsque certains critères sont remplis :
  - Transplantation de reins : thérapie pharmacologique rénal définitive prescrit lorsque les symptômes urémiques se sont déjà produits, ou sont censés se produire, en raison de la progression de la maladie de Creutzfeldt-Jakob irréversible.

- Le décès au cours de l'opération de transplantation sera considéré comme une transplantation rénale.
- ✓ Dialyse chronique : L'IRCT sera diagnostiquée si la dialyse est effectuée pendant plus de 30 jours et la fonction rénale n'est pas par la suite rétablie.
- ✓ Dialyse non administrée : Dans les cas où la dialyse n'est pas disponible ou n'est pas administrée pour les raisons suivantes :
  - Futilité ou le refus du sujet : le diagnostic de l'IRCT nécessitera une estimation continue du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $<15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (par l'équation CKD-EPI) et confirmée par une mesure répétée en laboratoire central à 30 jours ou plus de l'apparition.

Le mode d'apparition de l'IRCT sera jugé selon les catégories suivantes :

- ✓ Progression chronique.
- ✓ Détérioration aiguë, diagnostiquée lorsque le déclin de la fonction rénale est soudain et aigu

Dans les cas où la thérapie rénale est administrée sous forme de dialyse, le patient sera contacté 90 jours après l'initiation de la dialyse pour savoir si la dialyse se poursuit.

Si le patient récupère sa fonction rénale (définie comme le patient qui a cessé la dialyse parce que le médecin évalue que le patient a une fonction rénale suffisante pour vivre de façon autonome), le diagnostic de l'IRCT sera annulé.

Si l'on sait que le patient a reçu une dialyse pendant plus de 30 jours mais inférieur à 90 jours, et que la fonction rénale n'est pas rétablie, l'IRCT sera confirmée. La raison de l'indisponibilité des informations au-delà de 30 jours est clairement documenté par l'enquêteur.

Si la dialyse a été lancée, mais n'a pas été poursuivie pendant 30 jours en raison du décès, de la futilité du traitement ou la transplantation, le patient sera considéré comme ayant atteint l'IRCT.

Dans cette situation, La raison de l'arrêt de la dialyse doit être clairement documentée par l'investigateur.

- ✓ Date de l'IRCT
  - Si un événement est jugé comme étant une IRCT due à une transplantation de rein, la date de la transplantation serait la date de l'événement si la transplantation était la première forme de thérapie rénale donnée.
  - Si un événement est considéré comme une IRCT en raison du début de la dialyse, la date à laquelle la dialyse a été, initiée sera la date de l'événement.
  - Dans les cas où la dialyse n'est pas disponible, ou n'est pas administrée, la date de l'IRCT sera celle où le DFGe est inférieur à  $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Si une valeur de confirmation du laboratoire central ne peut être recueillie en raison d'un décès, et qu'il n'y a pas de preuve de lésion rénale aiguë, la date de l'événement sera la date à laquelle le DFGe tombe en dessous de  $15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Si les tests de laboratoire locaux et centraux sont collectés le même jour, la valeur du laboratoire central l'emporte sur celle du laboratoire local.

Les informations relatives à la présence ou à l'absence de symptômes d'urémie seront également collectées pour tous les patients répondant aux critères de l'IRCT ; toutefois, cela n'affectera pas la décision finale, qui sera basée sur la définition primaire de l'IRCT telle que décrite ci-dessus.

## 1.2-EMPA-REG OUTCOME

Dans l'essai EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine, a réduit le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients atteints de diabète de type 2 à haut risque d'événements cardiovasculaires.

L'étude *Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes* parue en Juillet 2016 dans le New England Journal of Medicine (NEJM) de *Christoph Wanner et al.* visait à déterminer les effets rénaux à long terme de l'empagliflozine dans un objectif secondaire utilisant un critère secondaire microvasculaire qui combinait des événements ophtalmologiques et la néphropathie incidente ou aggravée. Il faut noter qu'à cette période cette molécule était suspectée d'induire sur le long terme une dégradation de la fonction rénale d'où la justification du fait que les auteurs aient exploité dans les résultats l'événement **néphropathie incidente ou aggravée**.

### Les méthodes

#### *Design de l'étude*

C'est un essai multicentrique, prospectif, contrôlé versus placebo et en double aveugle.

#### *Population cible*

La population étudiée comprenait des patients atteints de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires établies et d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) d'au moins 30 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle, selon la formule MDRD. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'empagliflozine (à une dose de 10 mg ou 25 mg) ou un placebo une fois par jour en plus des soins standard.

#### *Critères de jugement primaires et secondaires clés*

Le critère principal de l'essai EMPA-REG OUTCOME était un critère **composite de trois événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE à 3 points)**, qui était défini comme la survenue d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral non mortel. Un critère secondaire clé était un critère composite comprenant les 3 événements du critère de jugement principal plus l'hospitalisation pour angor instable (MACE en 4 points).

Le critère rénal néphropathie incidente ou aggravée faisait partie du critère événement microvasculaire. La néphropathie incidente ou aggravée était définie comme une progression vers la macroalbuminurie (rapport albumine / créatinine urinaire > 300 mg d'albumine par gramme de créatinine) ; un doublement du taux de créatinine sérique, accompagné d'un DFG  $\leq$ 45 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup>, tel que calculé par la formule MDRD ; l'initiation d'une thérapie de remplacement rénal ou la mort d'une maladie rénale.

## 1.3-CANVAS program

Le **CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) program**, est une étude mise en place pour démontrer, l'efficacité cardiovasculaire de la canagliflozine. Elle a aussi fait l'objet d'une analyse post-hoc ayant pour objectif d'explorer les résultats rénaux.

Ainsi, les auteurs ont entamé une série d'études permettant de déterminer l'effet et la sécurité de la canagliflozine sur le rein ainsi que sur le système cardiovasculaire, sur la population diabétique de type 2 en fonction du taux d'albuminurie.

## Les méthodes

### *Design de l'étude*

Etude post hoc randomisée en double aveugle et multicentrique.

### *Population cible*

La population cible était une population diabétique avec antécédents de maladie cardiovasculaire et avec un UACR (urine albumin-to-creatinine ratio) ou rapport albumine / créatinine urinaire au moins à 30mg/g (l'albumine étant mesurée en milligrammes et la créatinine en grammes) et un DFG à 30 ml/min pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>.

### *Critère de jugement principal et secondaires pertinents*

Le critère principal était un **composite d'événements : décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel ou d'accident vasculaire cérébral non mortel.**

Dans l'étude *Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program* publié dans le Lancet Diabetes Endocrinol de *Brendon L. Neuen et al.* les critères de l'analyse sur la fonction rénale étaient : la différence moyenne annuelle du DFGe entre le groupe canagliflozine et le groupe placebo, une diminution maintenue de 40% du DFGe de base, la survenue d'une IRCT ou de la mort par maladie rénale.

## 1.4-DECLARE TIMI-58

**DECLARE TIMI-58**, est une étude cardiovasculaire mise en place pour montrer, la sécurité cardiovasculaire de la dapagliflozine.

Dans l'article *Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial*, paru dans le Lancet Diabetes endocrinol, *Ofri Mosenz et al.* ont détaillé les résultats des analyses des résultats rénaux de l'essai DECLARE-TIMI 58, y compris les composantes des résultats composites spécifiques cardio-rénal, l'analyse de sous-groupes de ces résultats composites et la variation du DFGe à différentes périodes, afin d'étudier les effets rénaux de la dapagliflozine dans la population étudiée.

## Les Méthodes

### *Design de l'étude*

Essai randomisé en double aveugle et multicentrique.

### *Population cible*

Patients avec un DT2 avec ou sans maladies cardiovasculaires et un DFGe minimum à 60 ml/ min calculé par la méthode de Cockcroft & Gault.

### ***Critère de jugement principal et secondaires pertinents***

Les deux critères de jugement primaires de cet essai étaient :

- La survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (mort par maladie cardiovasculaire, survenue d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ischémique)
- Un composite de mort cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Le critère de jugement secondaire cardiorenal était le délai avant le premier événement d'un composite de ces critères rénaux et cardiovasculaire :

- Diminution soutenue et confirmée du DFGe d'au moins 40 % (confirmée par deux mesures au laboratoire central à au moins 4 semaines d'intervalle) à moins de 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>,
- Insuffisance rénale terminale (définie comme traitement par une dialyse pendant 90 jours ou plus, une transplantation rénale ou une diminution soutenue du DFGe- c'est-à-dire deux mesures au laboratoire central à au moins 4 semaines d'intervalle du DFGe <15 ml/min par 1-73 m<sup>2</sup>),
- Mort cardiovasculaire ou rénale

Le critère rénal secondaire était le critère principal cardio-rénal à l'exclusion de la mort cardiovasculaire ou rénale. S'agissant d'un critère secondaire c'était un critère exploratoire.

### **1.5-Méta-analyse**

Des essais randomisés cardiovasculaires à grande échelle des inhibiteurs du co-transporteur 2 du sodium-glucose (SGLT2) chez des patients avec le diabète de type 2 ont suggéré des effets prometteurs de ces médicaments sur l'albuminurie et les résultats concernant la créatinine de base. Cependant, ces essais ont inclus peu de participants à haut risque de défaillance rénale. Or, l'effet des iSGLT2 sur les reins, est jugé très important pour les patients. Par conséquent, ces effets rénaux représentent une préoccupation sur certains points : la nécessité d'une dialyse à long terme, le besoin d'une transplantation rénale, ou la mort due à une maladie rénale. Mais, les essais cités jusque-là n'ont pas permis de clarifier ces points.

Dans une méta-analyse de 2018(17), l'effet réno-protecteur des iSGLT2 a été signalé comme atténué par le déclin de la fonction rénale. Toutefois, moins d'un sixième des participants étudiés avait un DFGe de base inférieure à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>, et encore moins avaient un DFGe de base plus bas que 45 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>. Par conséquent, la capacité à évaluer les effets chez les personnes ayant une fonction rénale réduite était limitée, notamment parce qu'il y a eu très peu de résultats obtenus. Bien que, ces essais aient suggéré de façon collective que les inhibiteurs du SGLT2 pourraient protéger contre les lésions rénales aiguës, la sécurité de ces médicaments chez les patients présentant un risque élevé de troubles rénaux reste préoccupante. C'est pourquoi *Neun et al.* ont effectué un examen et une méta-analyse des données randomisées et contrôlées, des essais événementiels chez des patients atteints de diabète de type 2. Les effets des iSGLT2 sur les principaux résultats rénaux ont été rapportés dans cet article : *SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis* publié dans le journal *Lancet Diabetes endocrinol.*

## Les méthodes

Les auteurs ont effectué des recherches dans MEDLINE et Embase depuis la création de la base de données jusqu'au 14 juin 2019, afin d'identifier les études potentiellement pertinentes.

### *Critère de jugement*

Le principal résultat d'intérêt était un composite de dialyse chronique, transplantation de rein ou décès dû à une maladie rénale. Les autres résultats de l'évaluation des reins sont les suivants : la maladie rénale en phase terminale (définie comme une dialyse chronique, la transplantation d'un rein, ou le maintien d'un DFGe inférieur à 15 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>) ; perte substantielle de rein, une maladie rénale en phase terminale ou un décès dû à une maladie rénale, ou décès d'origine cardiovasculaire ou rénale, la pente à long terme du DFGe et une lésion rénale aiguë.

La perte substantielle de la fonction rénale était de préférence définie comme un doublement soutenu de la créatinine sérique (ce qui représente un déclin d'environ 57 % de la fonction rénale). Lorsque le doublement soutenu de la créatinine sérique n'a pas été reporté, les auteurs prennent en compte une baisse soutenue de 40 % des DFGe ou le doublement non durable de la créatinine sérique, tel que défini par les auteurs de l'étude. Ils ont utilisé de préférence des données avec mesures répétées pour exclure les changements aigus dans la fonction rénale et l'initiation de la dialyse en cas de maladie rénale aiguë mais ont néanmoins accepté des résultats issus de mesures non répétées lorsque ce sont les seuls qui ont été signalés. Les définitions de la pente du DFGe à long terme (différence annualisée du DFGe entre le traitement et le contrôle) et les lésions rénales aiguës varient d'une étude à l'autre, et les auteurs ont utilisé ces résultats comme définies et rapportées dans chaque étude.

### *Analyse statistique*

Pour tous les résultats, à l'exception de l'évolution de la pente du DFGe au long terme (en raison des variations dans la définition de ce résultat dans les différentes études et parce qu'il est mesuré en valeur absolue plutôt qu'en l'effet proportionnel du traitement) il a été évalué l'hétérogénéité entre les études utilisant la statistique I<sup>2</sup> et les valeurs p pour l'hétérogénéité obtenue à partir d'un modèle à effets aléatoires.

Les valeurs I<sup>2</sup> inférieures à 25 % ont été considérées comme représentant une faible probabilité de différences entre les études, avec des valeurs de 25-75% représentant une probabilité modérée, et ceux de plus de 75 % à 100 %, ce qui représente une forte probabilité de différence.

## 1.6-DAPA-CKD

L'essai Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) a été conçu pour évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de la dapagliflozine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, avec ou sans diabète de type 2.

Les résultats de cet essai sont donnés dans l'article *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*, publié dans le NEJM, par *Hiddo J.L. Heerspink et al.*

## Les Méthodes

### *Design de l'étude*

Il s'agit d'un essai multicentrique, en double aveugle et contrôlé contre placebo.

### *Population cible*

Il s'agissait de patients adultes avec ou sans diabète de type 2 qui avaient un DFG estimé entre 25 et 75 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup> de la surface corporelle et un rapport albumine / créatinine urinaire (avec l'albumine mesurée en milligrammes et la créatinine mesurée en grammes) entre 200 et 5000.

### *Critère de jugement principal et secondaires pertinents*

Le principal critère de jugement composite, évalué dans cet essai était l'analyse du délai avant la première apparition de l'un des événements suivants :

- Une baisse d'au moins 50% du DFG estimé (confirmée par une deuxième mesure de la créatinine sérique après 28 jours ou plus)
- L'apparition d'une insuffisance rénale terminale (définie comme une dialyse d'entretien pendant au moins 28 jours, une transplantation rénale ou un DFG estimé <15 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup> confirmé par une deuxième mesure après 28 jours ou plus)
- Un décès de causes rénale ou cardiovasculaire.

Les critères de jugement secondaires étaient, par ordre hiérarchique, la survenue d'un critère rénal composite : baisse soutenue du DFG estimé d'au moins 50%, une insuffisance rénale en phase terminale ou décès dû à des causes rénales.

Ce descriptif des différentes études comprenant un critère de jugement rénal montre la diversité de ces critères de jugement et leur caractère le plus souvent composite.

Dans ce qui suit, nous allons décrire plus en détail ces critères qui peuvent être classés en 2 catégories :

- **Les critères impliquant des marqueurs biologiques rénaux**
- **Les critères impliquant des évènements rénaux**

## 2-Critère de jugement : marqueurs biologiques rénaux et évènements rénaux

Les critères impliquant des marqueurs biologiques rénaux sont des critères utilisant des valeurs biologiques permettant de mesurer l'activité rénale. Dans la pratique clinique sont surtout utilisés la créatininémie et le ratio albumine/créatinine urinaire. Des formules de calculs utilisant ces paramètres permettent d'obtenir d'autres marqueurs d'évaluation de la fonction rénale tel que le DFGe, l'UACR. Les critères de jugement correspondant à des événements rénaux ou impliquant plusieurs évènements rénaux correspondent à des faits marquants en lien avec la fonction rénale survenant au cours de l'étude. On trouve principalement :

- Diagnostic d'une IRCT
- Évolution de la fonction rénale (pente de l'évolution de la pente du DFGe au cours de l'étude ou différence du DFGe entre la fin et le début de l'étude)
- Doublement du taux de créatinine sérique
- L'initiation d'une thérapie pharmacologique pour le rein
- Dialyse chronique
- Transplantation rénale

- Mort par maladie rénale

## 2.1-Définitions et méthodes de mesure

### 2.1.1-Le Débit de filtration Glomérulaire (DFG)

Le Débit de filtration Glomérulaire (DFG) correspond au volume de plasma filtré par le rein par unité de temps. Il est exprimé en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

D'après la Haute autorité de Santé (HAS), pour diagnostiquer une insuffisance rénale chronique chez l'adulte, la fonction rénale doit être évaluée en pratique, à partir de la créatininémie, par l'estimation du débit de filtration glomérulaire.

Le DFG peut être évalué par plusieurs équations à partir de la créatinémie : Cockcroft and Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease(MDRD), Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration (CKD-EPI).

Parmi les différentes équations : Cockcroft and Gault (CG), MDRD et CKD-EPI, l'équation CG ne devrait plus être utilisée pour évaluer le DFG car elle reflète une clairance de la créatinine et pas le DFG et elle a été établie à partir de méthodes de dosage qui ne sont plus pratiquées actuellement (Jaffé non corrigé).

Il faut noter que dans certaines populations aucune équation n'est actuellement validée :

- Patients âgés > 75 ans
- Poids extrêmes et variations de la masse musculaire
- Alimentation pauvre en protéines animales et patients dénutris

Dans ces situations et/ou lorsque le besoin d'une mesure exacte du DFG est requis, le recours à la mesure du DFG par marqueur exogène peut être utile.

#### a- Equation de Cockcroft et Gault

Cette équation, publiée en 1976, a été développée à partir d'un collectif de sujets canadiens, dont une majorité d'hommes, avec la clairance de la créatinine mesurée par récolte urinaire comme méthode de référence.

La créatinine sérique, fréquemment utilisée pour cette estimation, est mal corrélée au DFG du fait que sa production est influencée par la masse musculaire, la diète et qu'elle est en partie sécrétée par le tubule.

Plusieurs équations ont été proposées. Parmi celles-ci, l'équation de C-G est la plus populaire et très utilisée, notamment pour l'adaptation posologique des médicaments.

L'équation prend en compte l'âge (année), le poids (kg), le sexe (k homme = 1,23 ; k femme = 1,03) et la créatinine sérique (μmol/l).

La limite principale de cette équation est l'importance donnée au poids : les valeurs peuvent être faussées chez les personnes très maigres ou très obèses. Elle sous-estime la fonction rénale du sujet âgé.

Elle surestime la fonction rénale du sujet obèse, du sujet jeune ayant une diminution du DFG et elle donne une valeur qui n'est pas indexée sur la surface corporelle.

Le DFG d'après l'équation de C-G est estimé comme suit :(18)

**Chez l'homme :  $DFG = 1.23 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$**

**Chez la femme :  $DFG = 1.04 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$**

Elle a été établie à partir de dosages de créatininémie non standardisée IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry).

### b- Equation MDRD

**MDRD** = Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation

L'équation MDRD a été développée à partir des données de 1628 patients inclus dans l'étude MDRD, qui avait pour objectif primaire d'évaluer l'impact de la restriction protéique et de la tension artérielle sur la maladie rénale. Ce collectif de patients américains était composé essentiellement de Caucasiens (88%), âgés en moyenne de 50,6 ans (écart-type (ET) 12,7 ans), insuffisants rénaux de stade 3 à 4 pour la majorité (DFG mesuré moyen de 39,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dont 6% étaient diabétiques. Le DFG de référence a été mesuré par la clairance du 125I-iothalamate.

L'équation MDRD comprenait initialement six variables mais elle a été ultérieurement simplifiée en une équation à quatre variables (MDRD «186 ») et normalisée pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>, intégrant l'âge, l'ethnie (Caucasien versus Afro-Américain), le sexe et la créatinine sérique (Scr).

La standardisation du dosage de la créatinine, selon des références internationales basées sur la dilution isotopique et l'analyse par spectrométrie de masse, est rapidement apparue comme une condition nécessaire pour garantir la performance prédictive de l'équation. Le MDRD à quatre variables a donc été réexprimé (MDRD «175 »), en intégrant une valeur de créatinine. Le DFG est exprimé en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la créatinine sérique standardisée et l'âge en années, un facteur de correction est prévu pour le sexe féminin et pour les sujets d'origine africaine.

Le calcul s'effectue comme suit(19):

**Formule MDRD simplifiée :**

**$DFG = 175 \times (\text{créatininémie en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times k$**

Si créatininémie en mmol/l, la diviser par 88,4

Si créatininémie en mg/l, la diviser par 10

**k : une multiplication par un facteur dépendant de l'origine du patient** doit, s'il y a lieu, être effectuée par le médecin qui reçoit les résultats. Le facteur k vaut 1 pour tous les sujets, sauf ceux originaires d'Afrique subsaharienne ou des Antilles pour lesquels il est en cours de validation en France.

Dans la littérature on retrouve encore souvent l'ancienne version de l'équation MDRD équation permettant de calculer le DFG :

$DFG = 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

x 0.742 pour les femmes

x 1,21 pour les sujets d'origine africaine (Afro-Américain)

x 0.95 si le dosage de la créatinine est calibré ID-MDS

Dans sa version complète, les facteurs Urée et Albuminémie sont inclus dans l'équation.

La performance prédictive de l'équation MDRD a été évaluée statistiquement en termes de biais, de précision et d'exactitude. Une étude française a comparé la performance prédictive de l'équation MDRD «186» à celle de l'équation C-G normalisée à la surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup> par rapport à un DFG de référence (20) respectivement pour MDRD et C-G : biais -1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 1,9 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup>, ET 13,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 15,7ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, racine de l'erreur moyenne au carré 13,8ml/min/1,73 m<sup>2</sup> versus 15,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ces différences mineures observées entre l'équation MDRD et C-G ont toutefois une relevance clinique probablement faible. En effet, ces deux équations ont toutes deux une performance prédictive avant tout limitée par l'imprécision élevée qui les caractérise.

Il est aussi important de relever que l'équation MDRD ne permettra pas de diagnostiquer une hyperfiltration que l'on rencontre fréquemment dans le diabète. L'équation ne requiert pas le poids. Elle est normalisée pour 1,73 m<sup>2</sup> (surface corporelle moyenne chez l'adulte).

La comparaison du MDRD à d'autres formules (comme celle de Cockcroft-Gault) a montré sa supériorité, après confrontation à la mesure de clairance de créatinine sur urines de 24 heures. Cette dernière méthode doit être utilisée dans certaines circonstances : production basale de créatinine anormale, masse musculaire anormale (obésité, amputés, paraplégie, dénutrition), apports diététiques inhabituels (végétariens, supplémentation en créatine).

Chez le transplanté rénal, comparé au non-transplanté, les formules sont moins performantes. En pratique clinique, chez le patient transplanté rénal, la formule MDRD reste actuellement la formule préférable.

La NKF (National Kidney Foundation) et la NKDEP (National Kidney Disease Education Program) recommandent en cas de valeur supérieure à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> l'interprétation suivante : "supérieure à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ", en lieu et place d'une valeur chiffrée exacte.

### **c- Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)**

C'est l'équation qui présente les meilleures performances (biais, précision, exactitude) quel que soit le niveau de la fonction rénale. Elle doit être utilisée préférentiellement. L'équation est ajustée en fonction du sexe et de l'origine.

Elle se présente comme suit(21) :

<b>Africains</b> Créatinine sérique		
μmol/l (mg/dl)		
Femmes	≤62 (≤0,7)	DFG = 166 x (créat/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>62 (>0,7)	DFG = 166 x (créat/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
Hommes	≤80 (≤0,9)	DFG = 163 x (créat/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>80 (>0,9)	DFG = 163 x (créat/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
<b>Autres</b>		
Femmes	≤62 (≤0,7)	DFG = 144 x (créat/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>62 (>0,7)	DFG = 144 x (créat/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
Hommes	≤80 (≤0,9)	DFG = 141 x (créat/0,9) <sup>-0,411</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>
	>80 (>0,9)	DFG = 141 x (créat/0,9) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>âge</sup>

*Le facteur correctif ethnique de l'équation CKD-EPI n'est pas validé en France, des facteurs correctifs spécifiques sont en cours de validation.*

Les variables incluses dans l'équation CKD-EPI pour l'estimation du log du DFG sont :

- Le log de la créatinine sérique : modélisée comme une spline linéaire à deux pentes avec des nœuds spécifiques au sexe à 62 μmol/L (0,7 mg/dL) chez les femmes et 80 μmol/L (0,9 mg/dL) chez les hommes
- Le sexe, la race et l'âge sur l'échelle naturelle, par rapport au log de la créatinine sérique sans spline
- Le sexe, la race et l'âge sur l'échelle log dans l'équation de l'étude MDRD.

Dans l'équation CKD-EPI, la spline du logarithme de la créatinine sérique permet d'obtenir des pentes plus raides et identiques du DFG comparé à la créatinine sérique pour les hommes et les femmes pour les niveaux de créatinine supérieurs aux nœuds et des pentes moins raides et différentes pour les hommes et les femmes pour les niveaux de créatinine inférieurs aux nœuds, ce qui conduit à un DFG estimé plus élevé pour des valeurs de créatinine plus faibles. La pente au-dessus des nœuds est similaire à l'équation de l'étude MDRD. Dans les deux équations, le coefficient pour les sujets d'origine africaine (noir) est supérieur à 1, conduisant à un DFG estimé plus élevé pour les noirs que pour les caucasiens à tous les niveaux de créatinine sérique, mais inférieur à celui de l'équation de l'étude MDRD.

Dans l'équation CKD-EPI, la relation entre le DFG et le sexe varie en fonction du taux de créatinine sérique. Par exemple, le rapport prévu entre les femmes et les hommes pour le DFG estimé varie de 0,83 à 0,92 lorsque la créatinine sérique se situe entre 44 et 71 μmol/L (0,5 et 0,8 mg/dL), et est de 0,75 lorsque la créatinine sérique est ≥80 μmol/L (≥0,9 mg/dL), alors qu'il est constant pour l'équation de l'étude MDRD à 0,74 pour toutes les valeurs de créatinine sérique. Il existe une relation inverse entre le DFG estimé et l'âge pour les deux équations, mais à un âge plus avancé, le terme d'âge sur l'échelle naturelle dans l'équation CKD-EPI conduit à un DFG estimé plus faible pour le même niveau de créatinine que le terme d'âge logarithmique dans l'équation de l'étude MDRD.

Dans l'ensemble de données de validation externe, les modèles comportant des variables supplémentaires pour le diabète, la transplantation d'organes et le poids, ou les interactions entre les variables, n'ont pas conduit à une amélioration substantielle des performances par rapport à l'étude avec de plus simples modèles.

En conclusion, l'équation du CKD-EPI est plus précise que celle du MDRD et que celle de C-G et devrait remplacer ces dernières en usage clinique de routine. Elle est plus correcte pour les valeurs de clairance de la créatinine dépassant les 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *2.1.2- Créatininémie*

La créatinine provient de la dégradation de la créatine, elle-même synthétisée par le foie et stockée dans les muscles où elle joue un rôle important dans la production d'énergie. L'utilisation de créatine par les muscles produit des déchets, le plus notable étant la créatinine. Celle-ci est transportée par le sang, filtrée par les reins et éliminée dans les urines. Ainsi, comparer le niveau de créatinine dans le sang à la quantité de créatinine évacuée par les urines permet d'évaluer l'activité des reins.

Notons que la concentration de créatinine varie en fonction de la masse musculaire d'une personne. Ainsi, les hommes ont en général un niveau sanguin de créatinine plus élevé que celui des femmes.

La créatininémie est dosée de deux manières : les techniques enzymatiques et les techniques de Jaffé. Les données de la littérature identifiées ne permettent pas de préciser à quelles concentrations sanguines de créatinine les différences de performances sont suffisamment étroites pour pouvoir utiliser, indifféremment et sans impact clinique, les deux méthodes.

Cependant, après analyse des données de la littérature, des évaluations externes de la qualité et consultation des experts, la HAS conclut que pour permettre d'estimer le débit de filtration glomérulaire avec l'équation CKD-EPI, jugée plus performante dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, les dosages de créatininémie doivent être réalisés avec des méthodes traçables à l'IDMS. Les performances analytiques des méthodes enzymatiques permettent leur utilisation quelle que soit la concentration sanguine en créatinine et dans toutes les situations cliniques alors qu'à des concentrations de créatinine basses et proches du seuil de décision clinique, les performances analytiques des méthodes de Jaffé n'atteignent pas toujours les limites acceptables fixées par le NKDEP et ne sont donc pas utilisables dans toutes les situations.

Pour des raisons pratiques et pour faciliter le suivi des patients, la HAS recommande les techniques enzymatiques dans toutes les situations cliniques.

### *2.1.3-Mesure de la protéinurie : rapport albumine/créatinine urinaire (UACR)*

L'albumine est une protéine globulaire hydrosoluble fabriquée par le foie. La quantité d'albumine filtrée dans des conditions physiologiques est débattue. Elle est ensuite réabsorbée par le rein (dans le tubule proximal) et n'apparaît pas en quantité significative dans les urines. En présence d'anomalies de la barrière de filtration ou d'anomalies de réabsorption tubulaire, une quantité plus importante d'albumine et de protéines peut être retrouvée dans les urines, ce qui signe un état pathologique. On parle alors de microalbuminurie puis de macroalbuminurie.

The National Kidney Foundation recommande un dépistage par un rapport albuminurie/créatinine chez tous les patients à risque de développer une insuffisance rénale chronique (IRC) : diabète, HTA, antécédents familiaux de maladie rénale, âge >60 ans.

En cas de test positif, celui-ci doit être répété au moins deux fois pour avérer le diagnostic. Un bilan complémentaire doit ensuite être réalisé chez tous les patients : examen clinique et anamnèse pour signes extrarénaux, anamnèse familiale, recherche d'HTA (hypertension artérielle), fonction rénale, recherche de diabète, recherche d'hématurie au sédiment, rapport protéine/créatinine simultané à albumine/créatinine, bilan lipidique.

### Détection et quantification de la protéinurie

Afin de détecter une protéinurie, plusieurs moyens sont à disposition.

- *Bandelette urinaire (BU)*

Elle permet une mesure semi-quantitative de la concentration de protéines. Son faible coût et sa facilité de réalisation en font un bon outil de dépistage. Il s'agit d'une tige de plastique sur laquelle sont placés des réactifs qui réagissent aux différents composants présents dans l'urine. Le réactif sur la bandelette est particulièrement sensible à l'albumine mais réagit de manière très variable aux autres protéines. Le seuil de détection est une concentration de 300 mg/l d'albumine, donc supérieure à la microalbuminurie. Le prélèvement d'urine s'effectue à mi-jet après une toilette génitale à l'eau.

- *Spot urinaire*

Dans un échantillon d'urine (au mieux les premières urines du matin, voire un échantillon recueilli au hasard), on mesure le rapport protéines urinaires sur créatinine urinaire (Uprot/créat). Ce rapport corrige la concentration de protéines en fonction de la concentration urinaire de la créatinine et permet d'estimer l'excrétion sur 24 heures en partant du postulat que l'excrétion de créatinine est stable à 1 g/24 heures. Ceci explique pourquoi le rapport est non interprétable en cas d'insuffisance rénale aiguë où l'excrétion de créatinine est diminuée. Ce rapport est considéré comme pathologique dès 0,02 g/jour.

La corrélation entre le rapport Uprot/créat et la récolte urinaire sur 24 heures a été démontrée dans plusieurs études sur diverses populations et est actuellement considérée comme étant la mesure la plus adéquate pour la quantification de la protéinurie chez tous les patients. Cette mesure est reproductible, ce qui en fait un outil précieux pour le suivi de la protéinurie. La valeur prédictive d'Uprot/ créat est validée malgré la variabilité de l'excrétion de la créatinine liée à l'âge, au sexe, à la race et à la taille.

Les mêmes principes s'appliquent au rapport albumine/ créatinine. La différence réside dans le fait que cette mesure est spécifique de l'albumine alors que le rapport protéine/créatinine va mesurer toutes les protéines urinaires. Cette mesure permet de détecter une micro ou une macroalbuminurie et permet également de déterminer la fraction d'albumine d'une protéinurie chez un patient. Ce rapport peut être utilisé pour exclure la présence d'une albuminurie significative et donc est utilisé pour le dépistage des adultes à risque de développer une albuminurie selon les guidelines. Lorsque les résultats sont au-dessus du seuil défini comme normal, alors d'autres examens sont indiqués. Ce rapport est considéré comme pathologique dès 30 mg/g bien que des valeurs inférieures soient probablement également pronostiques.

A noter que la mesure du rapport protéine/créatinine versus albumine/créatinine est complémentaire et permet de qualifier la protéinurie de façon plus détaillée.

- *Urines de 24 heures*

La récolte d'urines sur 24 heures permet une mesure quantitative des protéines. La mesure de la concentration de la créatinine urinaire doit être également réalisée pour pouvoir juger de la qualité de la récolte. Cet examen, encombrant pour les patients, avec de nombreux faux positifs et négatifs liés à des collectes souvent incomplètes, n'est actuellement plus recommandé d'emblée.

## 2.2-Evaluation des marqueurs biologiques dans les différentes études

Les principales études présentées ci-dessus évaluent des critères de jugement rénaux portant sur des valeurs biologiques suivantes :

- **Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire (DFGe)**
- **Rapport albumine/créatinine urinaire (UACR)**

### 2.2.1-Estimation du taux de filtration glomérulaire (DFGe) : analyse des pentes

Il est important de souligner que dans l'essai CREDENCE, l'estimation du DFGe au cours du temps était une analyse intermédiaire. Ainsi, dans cette étude, la pente du DFGe pendant le traitement pour la phase aiguë et chronique a été analysée à l'aide d'un **modèle à deux pentes** avec un point à la semaine 3. Le modèle comprenait les effets fixes du traitement, le DFGe de base, des facteurs de stratification, le temps continu, le terme linéaire time-spline, avec des interactions bidirectionnelles du traitement par le temps et du traitement par la courbe temporelle (time-spline). L'intercept, le temps et la spline temporelle ont été inclus en tant qu'effets aléatoires. La pente totale à la semaine 130 a été calculée comme un contraste linéaire de la phase aiguë et de la phase chronique selon le modèle à deux pentes.

Dans EMPAREG-OUTCOME, les auteurs ont exploité dans un objectif secondaire les critères micro-vasculaires rénaux, tels que pré-spécifiés dans le plan d'analyse statistique (disponible sur NEJM.org). Aussi, dans cet essai, l'évolution du DFGe en fonction du temps a été étudiée pour montrer la réversibilité de l'effet de l'empaglifozine sur le déclin de la fonction rénale à l'arrêt du traitement. Pour cette évaluation, le DFGe pour le suivi était calculé avec l'équation CKD-EPI.

Dans le CANVAS-program, le DFGe, a été calculé selon la formule MDRD.

Pour ce qui est de l'analyse de la pente du DFGe, les différences de pente du DFGe entre la canagliflozine et le placebo ont été évaluées par un modèle linéaire à effets mixtes par morceaux sur la durée totale de l'étude et séparément sur deux périodes de temps : du début de l'étude à la semaine 13, et de la semaine 13 à la fin de l'étude. Du début de l'étude à la semaine 13, il a été observé une chute brutale du DFGe se traduisant par une pente aiguë. A partir de la semaine 13 jusqu'à la fin de l'étude, on observait une stabilisation du DFGe : cela a été modélisé par une pente chronique. Une variable time-spline mesurant le temps de suivi à partir de la semaine 13 a été introduite dans le modèle pour tenir compte des tendances non linéaires de la trajectoire temporelle du DFGe. Les données répétées du DFGe recueillies lors des visites prévues ont été modélisées par régression linéaire à effets fixes avec la variable traitement et avec les covariables dépendantes du temps, la spline temporelle et les interactions du traitement par le temps et du traitement par la variable spline. L'intercept, le temps et la courbe temporelle ont été inclus en tant qu'effets aléatoires pour tenir compte de la variabilité inter-individuelle. Les covariables dépendantes du temps inclus dans le modèle ont été calculées en années pour estimer les changements annuels du DFGe.

Dans l'étude DECLARE-TIMI 58, les participants ont été répartis en sous-groupes en fonction de leur DFGe de base calculée par l'équation CKD-EPI et des maladies rénales chroniques, afin de tester si la fonction rénale de base des patients modifie l'effet de la dapagliflozine.

Les auteurs ont utilisé le test du  $\chi^2$  pour comparer les variables catégorielles, et le test de Kruskal-Wallis pour comparer les variables continues entre les sous-groupes de DFGe .

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour générer des courbes d'incidence cumulée pour les événements composites spécifiques cardiorénaux et rénaux et pour une diminution maintenue du DFGe d'au moins 40% à moins de 60mL/min /1,73 m<sup>2</sup> (confirmée par deux mesures au laboratoire central à au moins 4 semaines d'intervalle ou diminution unique sans confirmation requise). Les hazard ratio (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés avec le modèle de Cox.

L'évolution du DFGe a été calculée à l'aide d'un modèle mixte, afin de générer des estimations de la moyenne par la méthode des moindres carrés et des IC à 95% pour chaque groupe de traitement.

Dans la DAPA-CKD, l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur le taux de diminution du DFG estimé pendant la phase aiguë (du début à la semaine 2 : correspondant à la période où était observé une chute brutale du DFGe), la phase chronique (de la semaine 2 à la fin du traitement : stabilisation du DFGe) et la pente totale au 30<sup>e</sup> mois a été analysée avec l'utilisation d'un modèle à deux pentes. Le processus d'analyse est similaire à l'étude CREDENCE.

Par ailleurs, les auteurs ont utilisé l'estimation du maximum de vraisemblance restreint pour l'inférence statistique. L'intercept, le temps et la courbe temporelle ont été inclus en tant qu'effets aléatoires et modélisés à l'aide d'une matrice de covariance non structurée. Le modèle comprenait des données de DFGe en cours de traitement jusqu'au 36<sup>e</sup> mois. La pente totale au 30<sup>e</sup> mois a été calculée comme une combinaison linéaire pondérée dans le temps des pentes aiguë et chronique.

### *2.2.2- Urine albumin-to-creatinine ratio (UACR)*

Concernant les mesures de l'UACR dans les études :

Dans CREDENCE et DAPA-CKD, cette valeur biologique faisait partie des critères d'inclusion dans l'étude. Les patients éligibles devaient avoir une macroalbuminurie définie par un ratio albumine créat urinaire compris entre 3000 et 5000 mg/g pour CREDENCE et 200 et 5000 mg/g pour DAPA-CKD.

Tandis que dans les autres études l'UACR n'est pas un critère d'inclusion mais constitue un critère permettant de suivre l'évolution de la maladie rénale chronique en complément de la mesure du DFG ou un moyen de classification en sous-groupes (comme dans le CANVAS-Program).

Tableau 1-Evaluation des marqueurs biologiques rénaux dans les différentes études

Études	CREDESCENCE	CANVAS PROGRAM	EMPAREG OUTCOME	DECLARE TIMI 58
<b>Population cible</b>	Diabète de type 2			
<b>Marqueurs biologiques</b>	DFGe :30-90 ml/min par 1,73 m <sup>2</sup> UACR : 300 à 5000mg /g	DFGe ≥ 30 ml/min par1,73 m <sup>2</sup>		DFGe : ≥ 60 ml/min par1,73 m <sup>2</sup>
<b>Méthodes de calcul du DFGe</b>	CKD-EPI	MDRD	MDRD (à l'inclusion) CKD-EPI (évaluation en cours d'étude)	C&G à l'inclusion CKD-EPI (évaluation en cours d'étude)

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease EPIdemiology

C&G: Cockcroft & Gault

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

UACR: urine albumin-to-creatinine ratio

## 2.3-Evaluation des critères jugement portant sur les évènements rénaux

Dans les différentes études vues dans ce travail, les auteurs, pour évaluer l'effet des gliflozines sur la fonction rénale, ont utilisé comme critère de jugement des marqueurs biologiques, et la survenue de certains évènements rénaux. Ce sont ces évènements rénaux que nous détaillerons dans ce qui suit.

### 2.3.1-CREDESCENCE

- Survenue de maladie rénale en phase terminale défini par :
  - Une dialyse pendant au moins 30 jours, ou transplantation rénale
  - Un DFGe <15 ml par minute par 1,73 m<sup>2</sup> maintenu pendant au moins 30 jours (selon l'évaluation du laboratoire central),
- Le doublement du taux de créatinine sérique par rapport au niveau de base (moyenne de la randomisation et de la valeur de pré randomisation) maintenu pendant au moins 30 jours (selon l'évaluation du laboratoire central).

Dans l'essai CREDESCENCE, le doublement de la créatinine sérique sera défini comme une multiplication supérieure ou égal à 2 de la créatinine sérique par rapport à la valeur de référence qui persiste pendant plus de 30 jours et qui n'est pas considérée comme étant due à une cause réversible.

La créatinine sérique de base, déterminée en faisant la moyenne des 2 valeurs les plus proches de la randomisation, sera utilisée pour comparer les valeurs ultérieures et déterminer si le taux de créatinine sérique a doublé.

Les valeurs centrales de créatinine sérique et les valeurs de laboratoire local peuvent être utilisées pour calculer l'augmentation de la créatinine sérique. L'investigateur s'efforcera, dans la mesure du possible, d'exclure les causes réversibles de l'élévation de la créatinine sérique, comme la déplétion du volume ou les médicaments néphrotoxiques. L'évènement était confirmé si le doublement initial de la créatinine

sérique d'après les résultats de laboratoire locaux ou centraux était confirmé par le laboratoire central pendant une durée  $\geq 30$  jours, et si le processus est déterminé comme étant irréversible.

Si une valeur de confirmation du laboratoire central ne pouvait être recueillie en raison d'un décès ou de dialyses et qu'il n'y avait pas de preuve de lésions rénales aiguës, l'événement était confirmé.

La date de l'événement était la date à laquelle la créatinine doublait pour la première fois. Si le laboratoire central et le laboratoire local réalisait un dosage le même jour, la valeur du laboratoire central l'emportait sur celle du laboratoire local.

- La mort par maladie rénale ou cardiovasculaire

### **Définition de mort par maladie rénale (d'après le protocole de l'essai CREDESCENCE)**

La mort rénale fait référence aux décès de patients ayant atteint un stade terminal d'insuffisance rénale qui meurent avant d'avoir initié une thérapie rénale pharmacologique. Cela peut se produire dans la situation où le patient refuse la prise en charge pharmacologique, le médecin comme le patient considérant tous deux la prise en charge médicamenteuse comme futile et estimant que la qualité actuelle de vie avec leur durée de vie prévue, l'emporte sur la qualité et la durée de vie après le début de la thérapie médicamenteuse. Cela peut également se produire dans des situations où la dialyse n'est pas disponible. Ces événements sont classés comme des décès dues à une maladie rénale lorsque le décès survient à la suite d'un refus de dialyse ET qu'aucune autre cause de décès n'est rapportée. Lorsqu'un cas plus spécifique de la cause du décès est déterminé, comme une septicémie ou un traumatisme, la cause plus spécifique sera consignée comme cause première du décès.

### *2.3.2- EMPAREG OUTCOME*

Parmi les critères de jugement secondaires, le critère composite microvasculaire rénal était composé des événements suivants :

- Une néphropathie incidente ou aggravée, définie comme une progression vers la macro-albuminurie (rapport albumine / créatinine urinaire  $> 300$  mg d'albumine par gramme de créatinine)
- Un doublement du taux de créatinine sérique, accompagné d'un DFG  $\leq 45$  ml par minute pour  $1,73 \text{ m}^2$ , tel que calculé par la formule MDRD
- L'initiation d'une thérapie pharmacologique pour le rein ou la mort d'une maladie rénale
- Début d'un traitement pharmacologique rénal
- Décès par maladie rénale

### *2.3.3-CANVAS PROGRAM*

Dans cette étude on note les critères de jugements suivants :

- Réduction de 40% du DFGe (s'il est maintenu pour deux mesures consécutives à 30 jours d'intervalle ou s'il se produit pour la dernière mesure disponible)
- Survenue de maladie rénale en phase terminale

-La mort par maladie rénale

#### 2.3.4-DECLARE-TIMI 58

Concernant les évènements rénaux, nous avons :

- La survenue d'insuffisance rénale en phase terminale définie par :
  - Une dialyse pendant 90 jours ou plus
  - Une transplantation rénale
  - Deux mesures à au moins 4 semaines d'intervalle du DFGe <15 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>)
- La mort par maladie cardiovasculaire ou rénale

#### **Cas particulier de la méta-analyse**

Les auteurs ont pré spécifié que pour les résultats dichotomiques, les résultats devaient faire l'objet d'une synthèse quantitative par étude avec utilisation d'un modèle à effets aléatoires avec une pondération de la variance permettant d'obtenir des estimations présentées comme un risque relatif avec IC à 95 %. Ils ont également décidé à priori de mettre en commun, par ordre de préférence, les HR(Hazard-Ratio), les ratios de taux d'incidence (événements par patient-année), et les ratios de risque (événements par nombre de participants) afin de maximiser l'utilisation des données des études. L'effet des inhibiteurs des SGLT2 sur la pente à long terme du DFGe a été analysée de manière descriptive (pas de tests statistiques) en raison des variations de définition entre études et parce qu'il est mesuré en variation absolue plutôt qu'en variation relative ce qui conduit à des hétérogénéités entre les études, la variation absolue étant liée au risque rénal de base de la population de l'étude.

#### 2.3.5-DAPA-CKD

Dans cette étude, les évènements rénaux évalués étaient les suivants :

- La première apparition d'une baisse d'au moins 50% du DFG estimé (confirmée par une deuxième mesure de la créatinine sérique après plus de 28 jours)
- L'apparition d'une insuffisance rénale terminale définie comme une dialyse d'entretien pendant au moins 28 jours
- Une transplantation rénale ou un DFG estimé <15 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup> (confirmé par une deuxième mesure après plus de 28 jours)
- Décès de causes rénales

## 3-Présentation des résultats et discussion

### 3.1-Résultats

Les 4 études citées (DECLARE-TIMI58, CANVAS-PROGRAM, EMPAREG-OUTCOME, CREDENCE) et la méta-analyse (*inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis de Neuen et al.*) permettent de résumer et de mettre en commun les données de 38 723 participants à travers six continents. Des preuves évidentes sont données sur l'efficacité des iSGLT2 pour réduire le risque de dialyse, de transplantation ou de décès en raison d'une maladie rénale, ainsi qu'une série d'autres maladies rénales importantes ; ces médicaments offrent également une protection contre des lésions rénales aiguës. En outre, les auteurs ont identifié un bénéfice quel que soit le niveau de la fonction rénale de base ; ainsi une réduction de risque d'environ 30 % pour le critère composite rénal chez les participants dont le DFGe de base est inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a été mise en évidence.

Nous nous appuyerons sur l'article *SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis de Brendon L Neuen et al.*

#### 3.1.1- Caractéristiques des 38 723 patients

L'âge moyen des participants dans cette méta-analyse variait de 63,0 à 63,9 ans, et 13 553 (35%) étaient des femmes.

La proportion de participants ayant un DFGe inférieur à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> variait de 7,4% dans DECLARE-TIMI 58 à 58,9% dans CREDENCE.

La plupart des participants des trois essais évaluant les critères cardiovasculaires avaient un UACR inférieur à 30 mg/g au départ (de 59 % à 69,1 % des participants), alors que le fait d'avoir un UACR supérieur à 300 mg/g était un critère d'inclusion pour l'essai CREDENCE. Un DFGe de 30 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> ou plus était un critère d'inclusion dans toutes les études, à l'exception de DECLARE-TIMI 58, où une clairance de la créatinine de 60 ml/min minimum (selon l'équation de Cockcroft-Gault) était requise. Un traitement par les inhibiteurs du SRA était requis pour l'inclusion dans l'essai CREDENCE. En conséquence, presque tous les participants (99,9%) de l'étude CREDENCE ont été traités avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) au départ, contre environ 80% des participants dans les autres essais.

#### 3.1.2- Résultats portant sur les Marqueurs biologiques rénaux

Le taux de diminution du DFGe chez les participants traités par placebo a varié d'un essai à l'autre, de 0,85 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> par an dans le CANVAS- program à 4,59 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> par an dans l'essai CREDENCE. En conséquence, les différences annuelles de DFGe soustraites du placebo étaient

également différentes, le bénéfice absolu le plus important en termes de diminution du DFGe ayant été observé dans l'essai CREDENCE (2,74 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> par an), 95% IC (2,37-3,11).

Dans DECLARE-TIMI 58, le DFGe moyen dans le temps a été rapporté comme un résultat pré spécifié, au lieu de la pente annualisée du DFGe.

### 3.1.3- Résultats portant sur les événements rénaux

Sur l'ensemble des études considérées, 252 participants ont dû subir une dialyse ou une transplantation

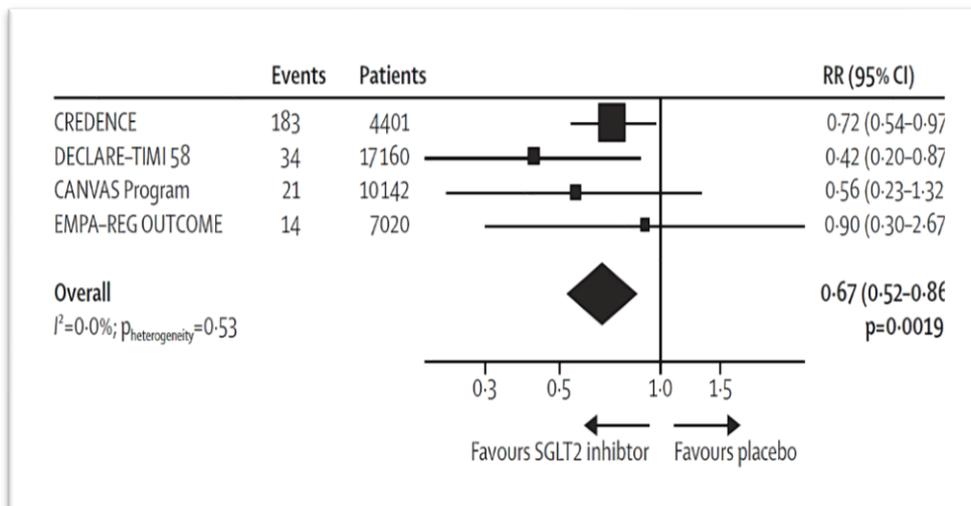


Figure 10-Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur la dialyse, la transplantation ou la mort due à une maladie rénale

*Extrait de SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis de Brendon L Neuen et al.*

ou sont décédés en raison d'une maladie rénale. Au total, il y a eu 335 cas de maladie rénale en phase terminale ; 967 cas de perte substantielle de fonction rénale, de maladie rénale en phase terminale ou de décès dus à une maladie rénale.

2323 cas de perte substantielle de fonction rénale, de maladie rénale en phase terminale ou de décès dus à une maladie cardiovasculaire ou rénale et 943 participants ayant eu un épisode de lésion rénale aiguë. La présélection des résultats, les exigences relatives aux changements de la fonction rénale à confirmer par des mesures répétées et les procédures d'adjudication différaient selon les études. Les paramètres rénaux ont également été définis et présentés différemment selon les études. Le traitement par inhibiteur des SGLT2 a réduit de 33 % le risque de dialyse, de transplantation ou de décès dû à une maladie rénale (figure 10) par rapport au placebo.

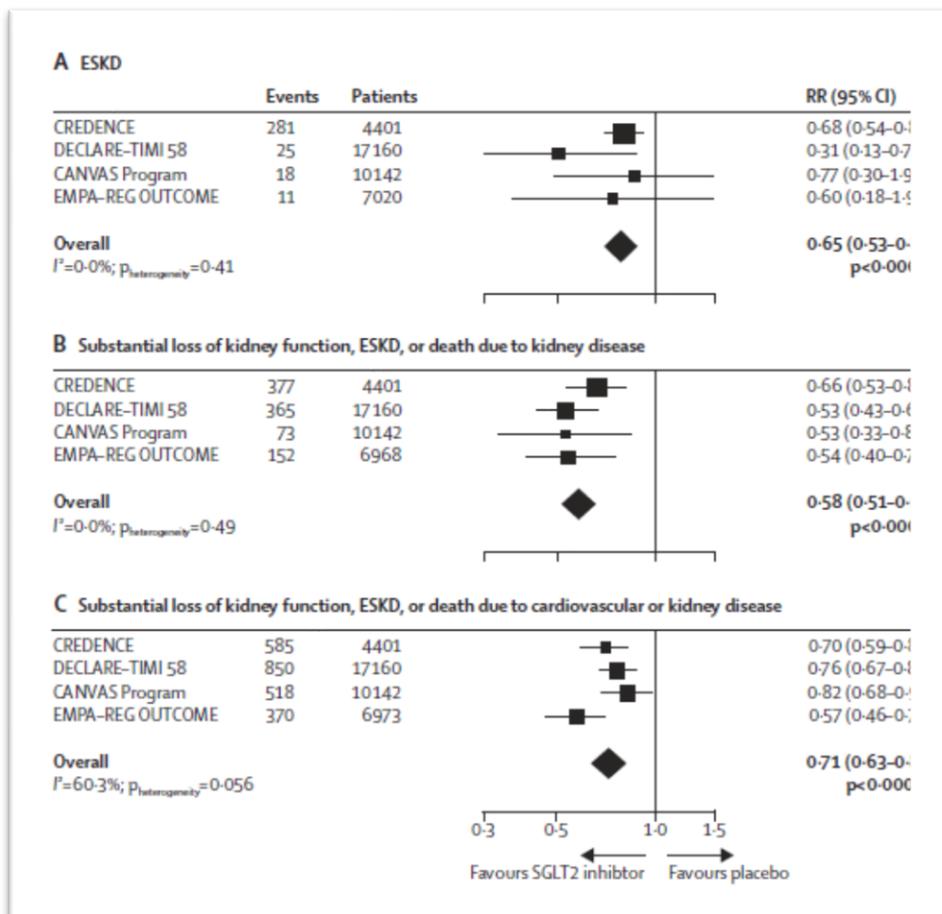


Figure 11- Effet des inhibiteurs du SGLT2 sur la MRC (A), la perte substantielle de la fonction rénale, la MRC, ou la mort due à la maladie rénale (B), et la perte substantielle de la fonction rénale, la MRC, ou décès d'origine cardiovasculaire ou rénale (C)

MRC = maladie rénale chronique. SGLT2 = co-transporteur de sodium-glucose 2RR=risque relatif

Extrait de SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis de Brendon L Neuen et al

L'effet des inhibiteurs des SGLT2 sur ce résultat a été constant dans toutes les études ( $I^2=0\%$ ,  $p$  hétérogénéité=0,53). Le traitement par les iSGLT2 a réduit le risque de maladie rénale en phase terminale de 35 % (figure 11), sans différence dans l'effet du traitement selon les études ( $I^2 = 0$  à 0 %,  $p$  hétérogénéité = 0 à 41).

L'utilisation des iSGLT2 a également réduit de 42 % le risque de perte substantielle de la fonction rénale, de maladie rénale terminale ou de décès dû à une maladie rénale (figure 11), sans qu'il y ait de différence entre les études ( $I^2=0,0\%$ ,  $p$  hétérogénéité=0,49). Les résultats des tests de sensibilité, qui excluaient les études qui ne correspondaient pas à notre définition de l'événement préférentiel, à savoir la perte substantielle de la fonction rénale, sont restés pratiquement inchangés. L'effet global des inhibiteurs des SGLT2 sur la perte substantielle de la fonction rénale, la maladie rénale en phase terminale, le décès dû à une maladie cardiovasculaire ou rénale (réduction globale de 29 % ; figure 11) a varié d'une étude à l'autre, principalement en raison de l'essai EMPA-REG OUTCOME, dans lequel une plus

grande ampleur de l'effet de décès dû à une maladie cardiovasculaire a été observée ( $I^2=60,3\%$ ,  $p$  hétérogénéité= $0,056$ ).

Le traitement par les inhibiteurs des SGLT2 a également réduit le risque de lésions rénales aiguës de 25 % (figure 12), sans qu'il y ait de différence entre les études ( $I^2=0\%$ ,  $p$  hétérogénéité= $0,68$ ). Les cas de lésions rénales aiguës, graves ou non, ont été signalés de manière variable selon les essais et n'ont pas fait l'objet d'un jugement. Les effets globaux des iSGLT2 sur les principaux résultats rénaux sont résumés dans la figure 13.

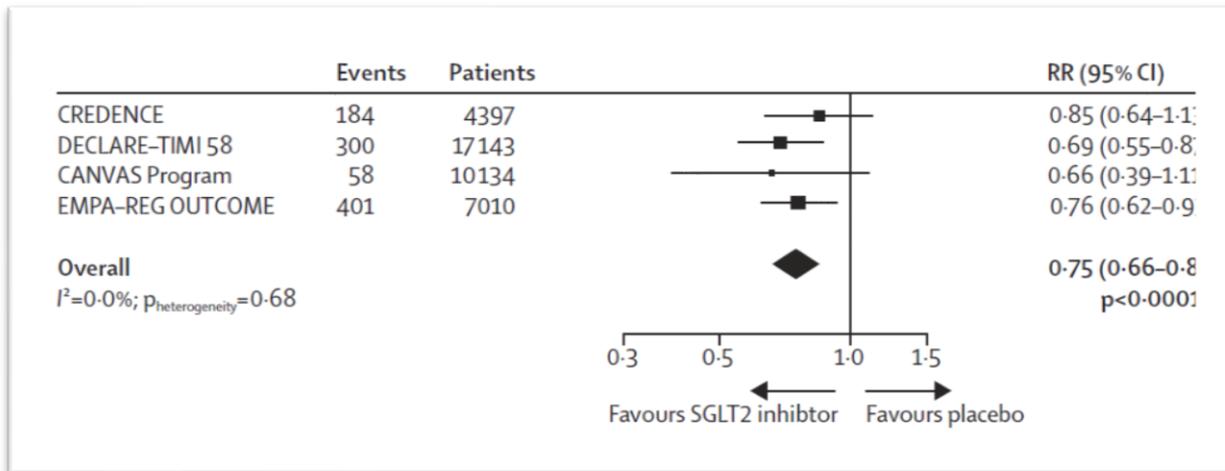


Figure 12-Effect des iSGLT2 sur l'insuffisance rénale aiguë

*Extrait de SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis de Brendon L Neuen et al*

L'effet sur le critère de jugement pour une perte substantielle de la fonction rénale, d'une maladie rénale en phase terminale ou d'un décès dû à une maladie rénale a été rapporté selon les sous-groupes de DFGe, d'UACR et selon l'utilisation de base des inhibiteurs du SRA dans les quatre études. Les auteurs ont identifié certaines preuves sur le fait que l'ampleur du bénéfice pourrait être atténuée dans les sous-

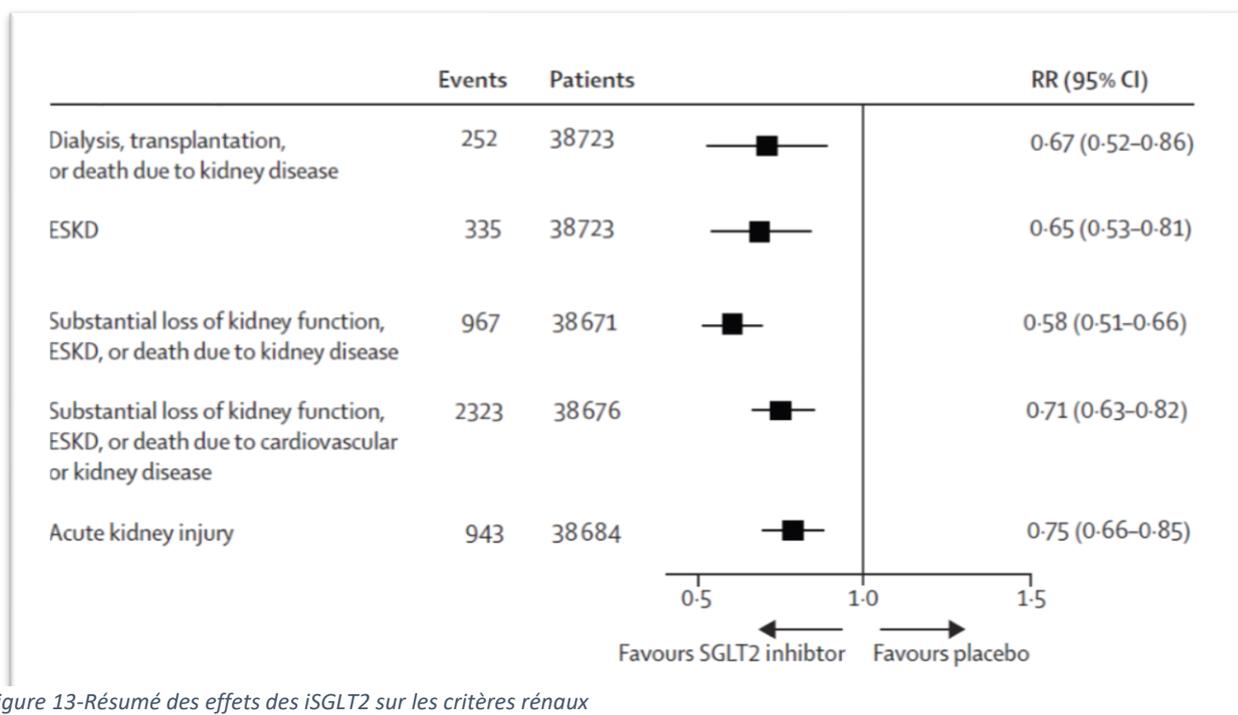


Figure 13-Résumé des effets des iSGLT2 sur les critères rénaux

Extrait de *SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis* de Brendon L Neuen et al

groupes de DFGe progressivement plus faibles (ptrend=0,073). Toutefois, des preuves claires et significatives de bénéfices distincts sont apparues pour tous les sous-groupes de DFGe, y compris pour les participants ayant un DFGe de base inférieure à 45 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>, chez lesquels une réduction de 30 % du risque relatif a été identifiée. Des avantages clairs et cohérents sont également apparus lorsque les participants ont été répartis entre ceux dont le DFGe était inférieur à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> et ceux dont le DFGe était de 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> ou plus (phétérogénéité = 0,33). Les résultats des tests d'hétérogénéité ont légèrement changé dans les différentes analyses de sensibilité, mais les preuves d'un avantage distinct évident pour tous les sous-groupes de DFGe sont restées constantes. Aucune preuve de différences n'a été trouvée dans l'effet du traitement pour le résultat composite entre les sous-groupes de l'UACR (ptrend=0,66). L'effet des inhibiteurs du SGLT2 était également cohérent entre les sous-groupes de patients traités ou non par des inhibiteurs du SRA à leur inclusion dans les études (phétérogénéité=0,31).

Nous allons voir plus en détail les résultats de l'essai CREDESCENCE puis l'essai DAPA-CKD.

### 3.1.4- Résultats détaillés de l'essai CREDESCENCE

L'âge moyen des participants de cette étude était de 63 ±9,2 ans. On dénombrait 4401 patients au total dont 1494 (33,1%) femmes. Le DFG moyen estimé était de 56,2 ± 18,2 ml par minute pour 1,73 m<sup>2</sup>. Le

rapport médian albumine-créatinine urinaire était de 927 mg/g. Le nombre requis d'événements du critère de jugement principal composite pour déclencher l'analyse intermédiaire a été atteint en juillet 2018. Le comité de suivi des données a informé les membres du comité de direction que les critères d'efficacité prédéfinis pour l'arrêt précoce avaient été atteints et a recommandé l'arrêt de l'essai. **L'essai a donc été interrompu face aux résultats spectaculaires montrant l'efficacité de la molécule.**

À la fin de l'essai avec un suivi médian de 2,62 ans (intervalle : 0,02 à 4,53), 1201 patients (27,3%) dans les deux groupes avaient interrompu le traitement. Le taux d'adhésion au schéma thérapeutique était de 84% au cours du suivi.

Le taux d'événements du critère de jugement principal composite : l'insuffisance rénale terminale, le doublement du taux de créatinine sérique ou la mort par maladie rénale ou cardiovasculaire était significativement plus faible dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo (43,2 et 61,2 pour 1000 patients-années, respectivement), ce qui a entraîné une baisse du risque relatif de 30% (rapport de risque : 0,70 ; intervalle de confiance à 95% [IC] : 0,59 à 0,82 ; P = 0,00001) (figure14). Les effets étaient cohérents entre les régions et les autres sous-groupes prédéfinis et pour les composantes de l'insuffisance rénale terminale (rapport de risque, 0,68 ; IC à 95%, 0,54 à 0,86 ; P = 0,002). Les effets étaient également cohérents entre les composants rénaux, y compris le doublement du taux de créatinine sérique (rapport de risque, 0,60 ; IC à 95%, 0,48 à 0,76 ; P <0,001) et les résultats exploratoires de la dialyse, de la transplantation rénale ou de risque, 0,72 ; IC à 95%, 0,54 à 0,97). Des résultats presque identiques ont été présentés dans mort par maladie rénale (rapport les analyses de sensibilité qui comprenaient l'imputation de données manquantes (rapport de risque, 0,69 ; IC à 95%, 0,59 à 0,82) ou qui ont été ajustées pour les risques concurrents (rapport de risque, 0,70 ; IC à 95%, 0,59 à 0,82) (figure15)

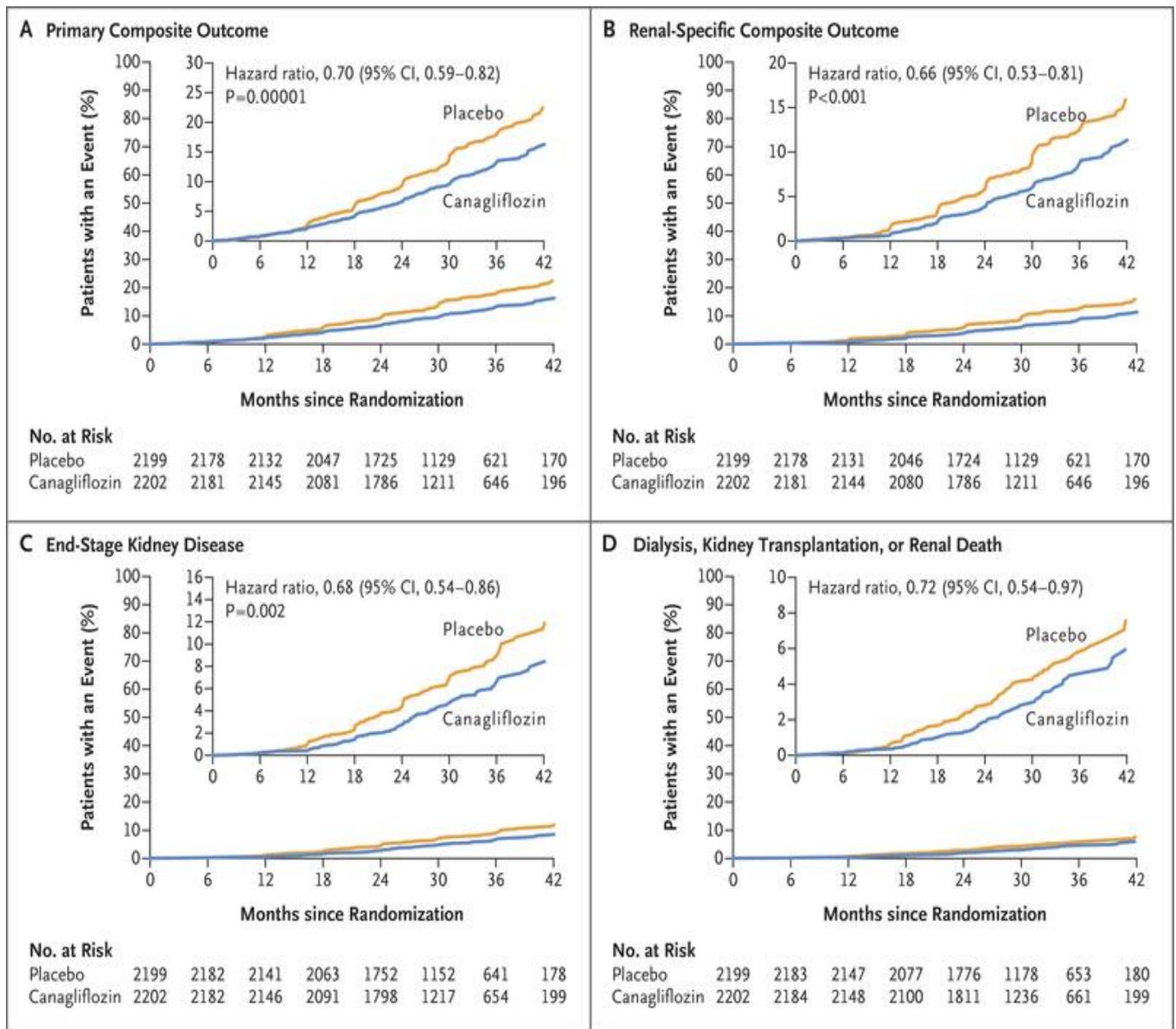


Figure 14- Résultats primaires composite rénaux et de mortalité

Extrait de l'article *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy* de V. Perkovic et al.

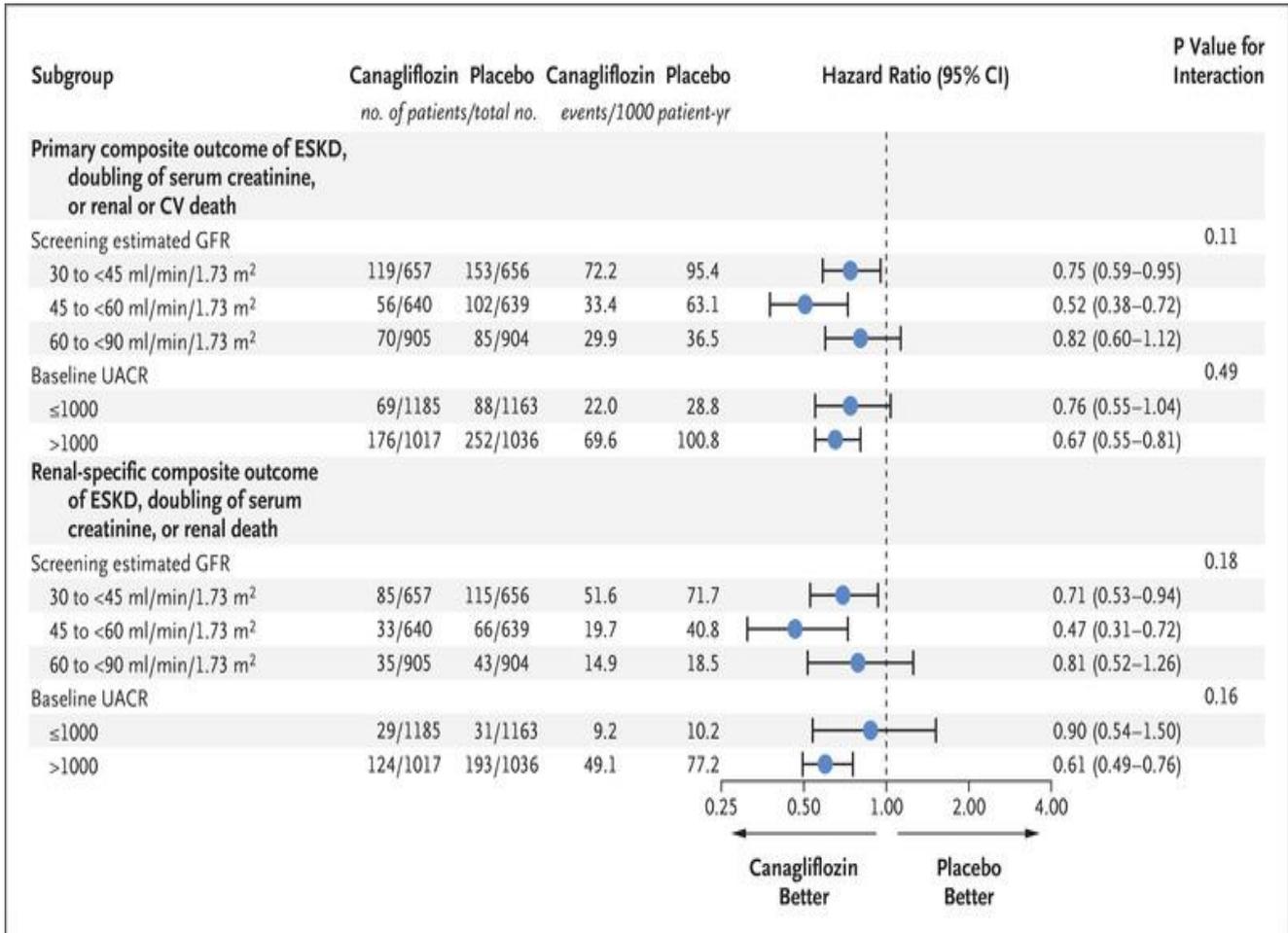


Figure 15-Analyse sous-groupe selon le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et l'albuminurie dépisté au départ

Extrait de l'article *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy* de V. Perkovic et al.

Le risque relatif du composite de maladie rénale terminale, de doublement du taux de créatinine sérique ou de mort rénale était inférieur de 34% dans le groupe canagliflozine (rapport de risque, 0,66; IC 95%, 0,53 à 0,81; P <0,001).

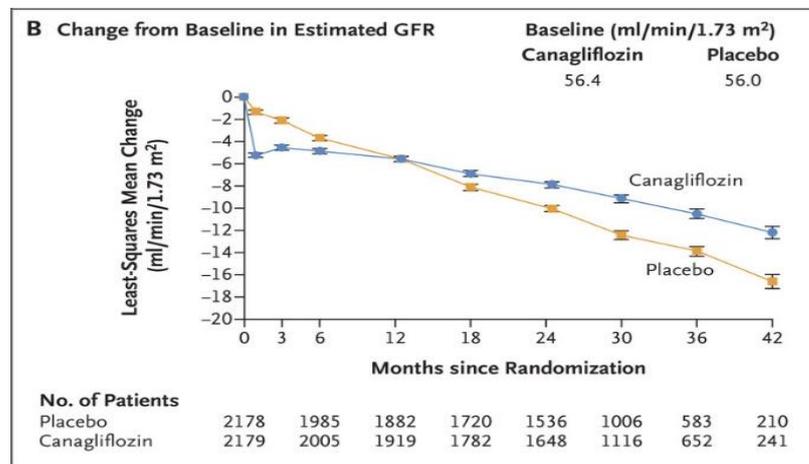


Figure 16-Evolution du DFGe en fonction du temps

Extrait de l'article *Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy* de V. Perkovic et al.

La variation moyenne de la pente estimée du DFG était moindre dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo ( $-3,19 \pm 0,15$  contre  $-4,71 \pm 0,15$  ml par minute par  $1,73 \text{ m}^2$  par an), pour une différence entre les groupes de  $1,52$  ml par minute par  $1,73 \text{ m}^2$  par an (IC à 95%, 1,11 à 1,93) (Figure 16). Au cours des 3 premières semaines, il y a eu une réduction plus importante du DFG estimé dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo ( $-3,72 \pm 0,25$  contre  $-0,55 \pm 0,25$  ml par minute par  $1,73 \text{ m}^2$ ), pour une différence entre les groupes de  $-3,17$  ml par minute par  $1,73 \text{ m}^2$  (IC 95%,  $-3,87$  à  $-2,47$ ). Par la suite, la baisse du DFG estimé a été plus lente dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo ( $-1,85 \pm 0,13$  contre  $-4,59 \pm 0,14$  ml par minute par  $1,73 \text{ m}^2$  par an), pour une différence de  $2,74$  ml par minute par  $1,73 \text{ m}^2$  par an (IC à 95%, 2,37 à 3,11).

Pour poursuivre sur les résultats, nous allons détailler les résultats de la DAPA-CKD en s'appuyant sur l'article *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* de Hiddo J.L. Heerspink et al.

### 3.1.5- Résultats détaillés de l'essai DAPA-CKD pour les critères rénaux chez les patients avec et sans diabète de type 2.

L'âge moyen des participants de cette étude était de  $61,8 \pm 12,1$  ans, et 1425 participants (33,1%) étaient des femmes. Le DFG moyen estimé était de  $43,1 \pm 12,4$  ml par minute pour  $1,73 \text{ m}^2$ , le rapport médian albumine-créatinine urinaire était de 949 mg/g et 2906 participants (67,5%) avaient reçu un diagnostic de diabète de type 2. **L'essai a été interrompu en raison d'une efficacité claire, sur la base de 408 événements du résultat du critère composite principal.**

Le résultat composite principal de baisse prolongée du DFG estimé d'au moins 50%, d'une insuffisance rénale en phase terminale ou d'un décès de causes rénales ou cardiovasculaires est survenu chez 197 participants (9,2%) dans le groupe dapagliflozine et 312 participants (14,5%) dans le groupe placebo (hazard ratio, 0,61; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,51 à 0,72;  $p < 0,001$ ) (figure 16 et tableau 3 annexe) Les taux d'événements pour tous les composants du résultat composite ont favorisé la dapagliflozine (tableau 3 en annexe). Le nombre de participants nécessaires pour prévenir un événement du

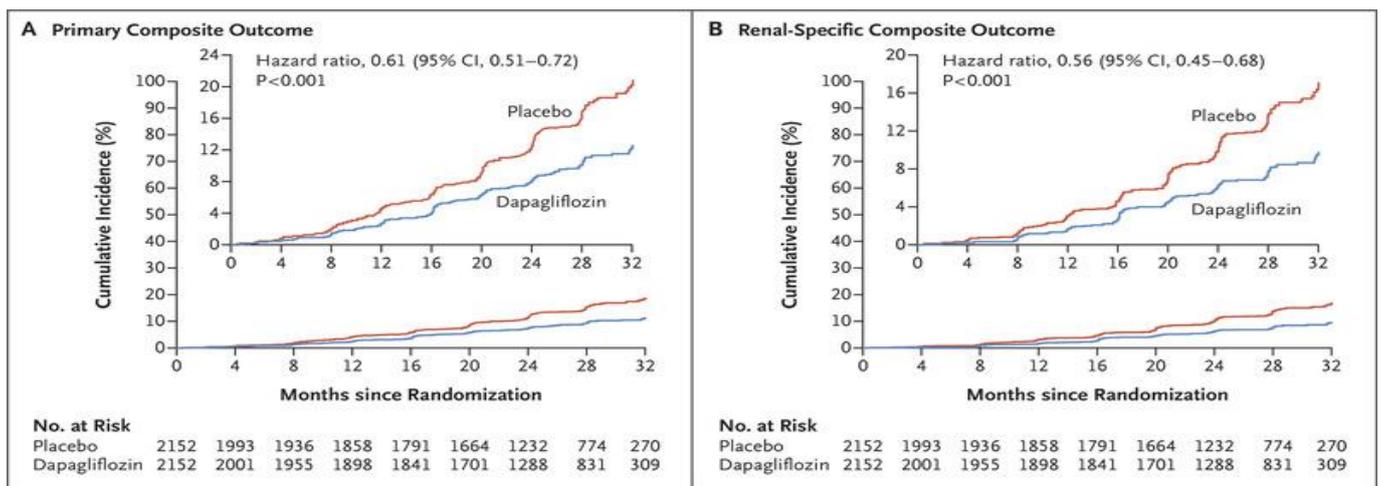


Figure 17-Résultat du critère de jugement composite principal (A) et secondaire : critère rénal spécifique (B)

Extrait de l'article *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* de Hiddo J.L. Heerspink

critère de jugement primaire pendant la période d'essai était de 19 (IC à 95%, 15 à 27).

L'incidence de chaque critère de jugement secondaire était plus faible dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo (tableau 3 en annexe). Le rapport de risque pour le composite rénal d'une baisse soutenue du DFG estimé d'au moins 50%, d'une maladie rénale en phase terminale ou d'un décès dû à des causes rénales était de 0,56 (IC à 95%, 0,45 à 0,68 ; P <0,001) (17 B)). La figure 18 montre que le rapport de risque pour le composite de décès de causes cardiovasculaires ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était de 0,71 (IC à 95%, 0,55 à 0,92 ; P = 0,009).

L'effet de la dapagliflozine sur le critère de jugement principal était généralement constant dans les sous-groupes prédéfinis (figure 18). Chez les participants atteints de diabète de type 2, le rapport de risque pour la comparaison de la dapagliflozine et du placebo pour le critère de jugement principal était de 0,64 (IC à 95%, 0,52 à 0,79), contre 0,50 (IC à 95%, 0,35 à 0,72) chez les participants sans DT2.

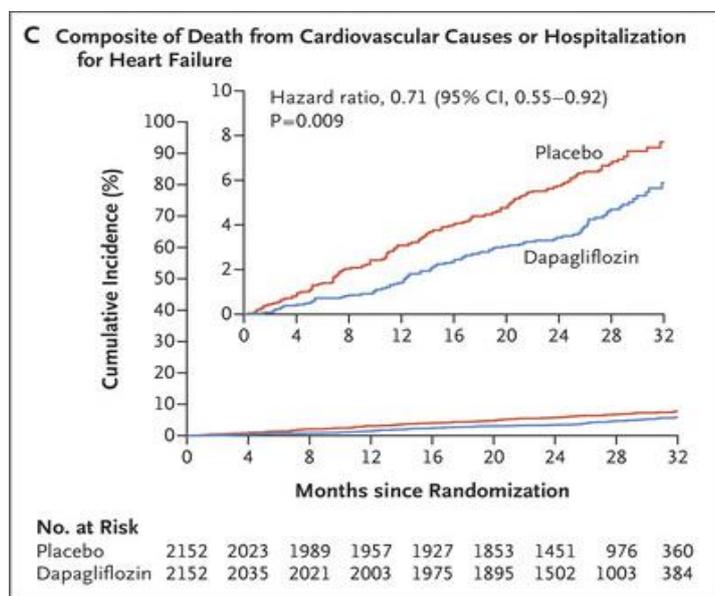


Figure 18-Résultat du critère de jugement composite secondaire : mort par maladie cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque

Extrait de l'article *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* de Hiddo J.L. Heerspink

Les pentes moyennes de DFGe entre le début de l'essai et 30<sup>e</sup> mois dans les groupes dapagliflozine et placebo étaient de  $-2,86 \pm 0,11$  et  $-3,79 \pm 0,11$  ml par minute pour  $1,73 \text{ m}^2$  par an, respectivement, ce qui se traduit par une différence de groupe de 0,93 ml par minute pour  $1,73 \text{ m}^2$  par an (IC à 95%, 0,61 à 1,25) (Figure 19). Au cours des 2 premières semaines, il y a eu une réduction plus importante du DFGe dans le groupe dapagliflozine par rapport au groupe placebo ( $-3,97 \pm 0,15$  vs  $-0,82 \pm 0,15$  ml par minute pour  $1,73 \text{ m}^2$ ). Par la suite, la variation annuelle du DFG moyen estimé était plus faible avec la dapagliflozine qu'avec le placebo ( $-1,67 \pm 0,11$  et  $-3,59 \pm 0,11$  ml par minute pour  $1,73 \text{ m}^2$ , respectivement), pour une différence entre les groupes de 1,92 ml par minute pour  $1,73 \text{ m}^2$  par an (IC à 95%, 1,61 à 2,24) (figure 20).

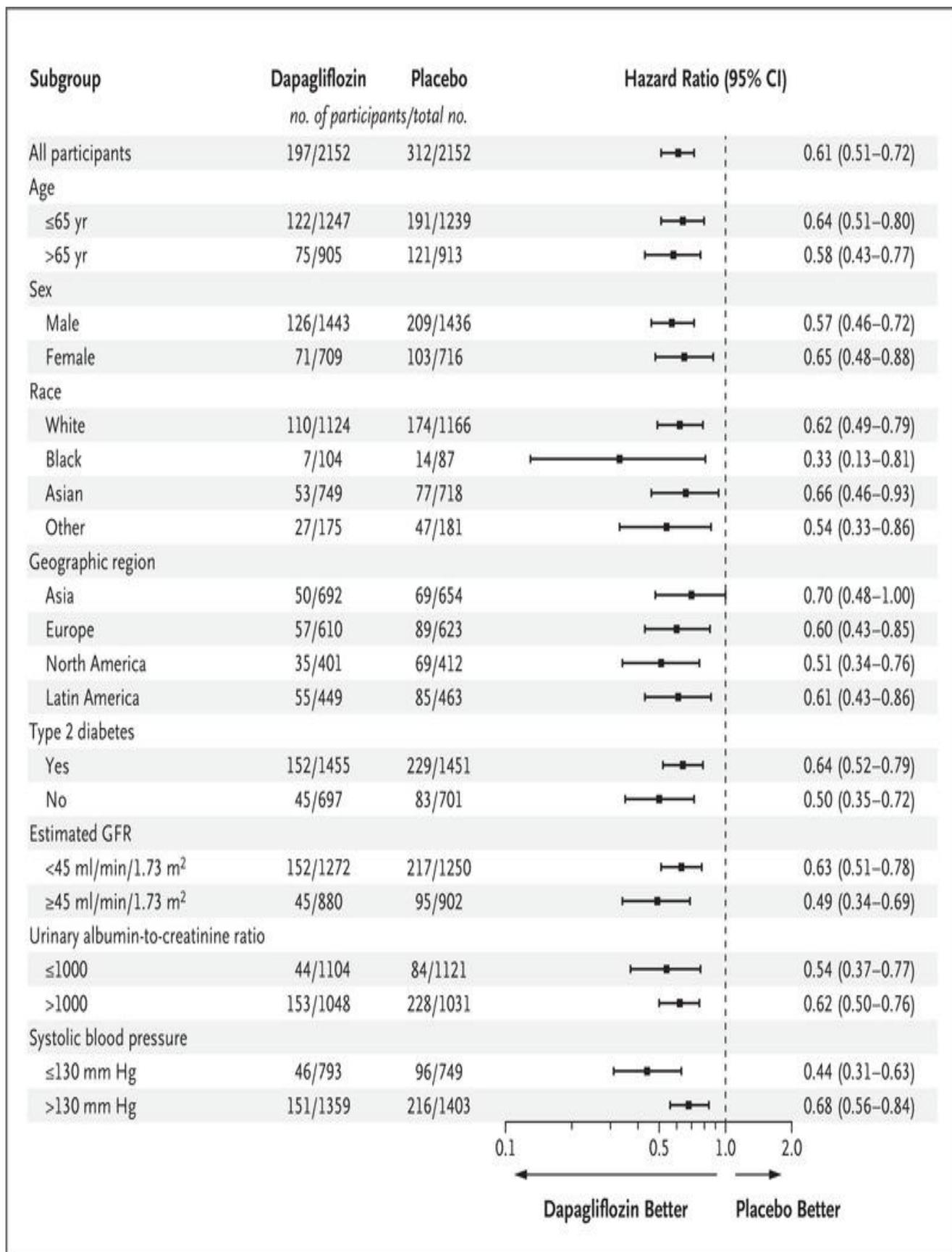


Figure 19—Résultats du critère composite primaire en fonction des sous-groupes initiales

Extrait de l'article *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* de Hiddo J.L. Heerspink

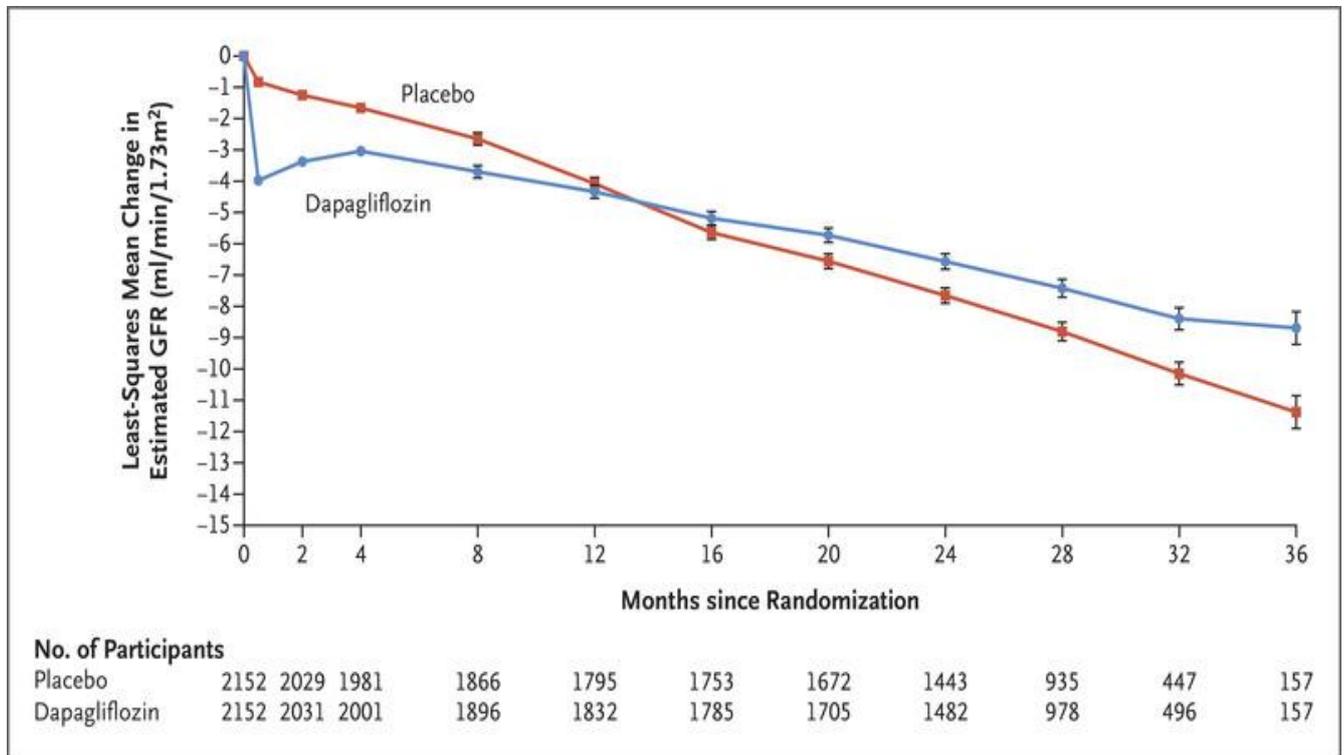


Figure 20-Evolution de la pente du DFGe dans le groupe dapagliflozine et placebo

Extrait de l'article *Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* de Hiddo J.L. Heerspink

### 3.2-Discussion

#### 3.2.1-Méta-analyse

Le développement d'une insuffisance rénale est l'une des conséquences les plus importantes de la maladie rénale diabétique et préoccupe beaucoup les patients. Les résultats d'essais achevés résumés dans cette revue systématique et méta-analyse montrent que les inhibiteurs du SGLT2 peuvent réduire le risque de dialyse, de transplantation ou de décès dû à une maladie rénale, avec des preuves convaincantes de bénéfices portant aussi sur un large éventail d'autres critères de jugement rénaux. Il est important de noter que la néprotection a été obtenue pour tous les niveaux de la fonction rénale de base, jusqu'à un DFGe de 30 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>, avec des avantages évidents même pour le sous-groupe dont le DFGe de base est compris entre 30 et 45 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>. A noter que dans la plupart des pays, il n'y a pas encore d'indication de ces médicaments dans ce sous-groupe de patients.

En outre, l'effet protecteur des inhibiteurs du SGLT2 contre les lésions rénales aiguës apaise les craintes initiales concernant le risque d'effets indésirables résultant du mécanisme d'action hémodynamique de cette classe de médicaments.

Par ailleurs, l'inclusion de CREDENCE, un essai qui a rendu obligatoire l'utilisation des inhibiteurs du SRA, a confirmé que les avantages des inhibiteurs SGLT2 sont cumulatifs avec ceux des inhibiteurs du SRA. Les conclusions fournissent la preuve la plus robuste que les iSGLT2 doivent être prescrits aux patients diabétiques de type 2 avec un risque de maladie rénale progressive.

La validité de ces résultats généraux est renforcée par la grande qualité méthodologique des études considérées, mais plusieurs limites doivent être prises en compte lors de l'interprétation des conclusions. Les auteurs n'ont inclus que les essais sur les résultats cardiovasculaires ou rénaux déclenchés par des événements rénaux ou cardiovasculaires, qui avaient accumulé un temps de suivi important. Cette sélection était nécessaire parce que le principal intérêt était d'évaluer des critères rénaux portant sur la nécessité d'une dialyse ou d'une transplantation, ou d'un décès dû à une maladie rénale, qui avaient peu de chances d'être identifiés dans des essais de courte durée.

On peut aussi souligner le fait que, de toutes les études analysées dans cette revue systématique, les études CREDENCE et EMPAREG-OUTCOME sont plus crédibles par rapport aux autres dans la mesure où elles utilisent pour le calcul du DFG estimé une équation plus précise : CKD-EPI tandis que les autres utilisent le MDRD ou le C&G. De plus on remarque bien que dans l'essai CREDENCE, on a recruté plus de patients avec un DFGe bas (<45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) contrairement aux autres études où leur proportion est plus faible (figure 21).

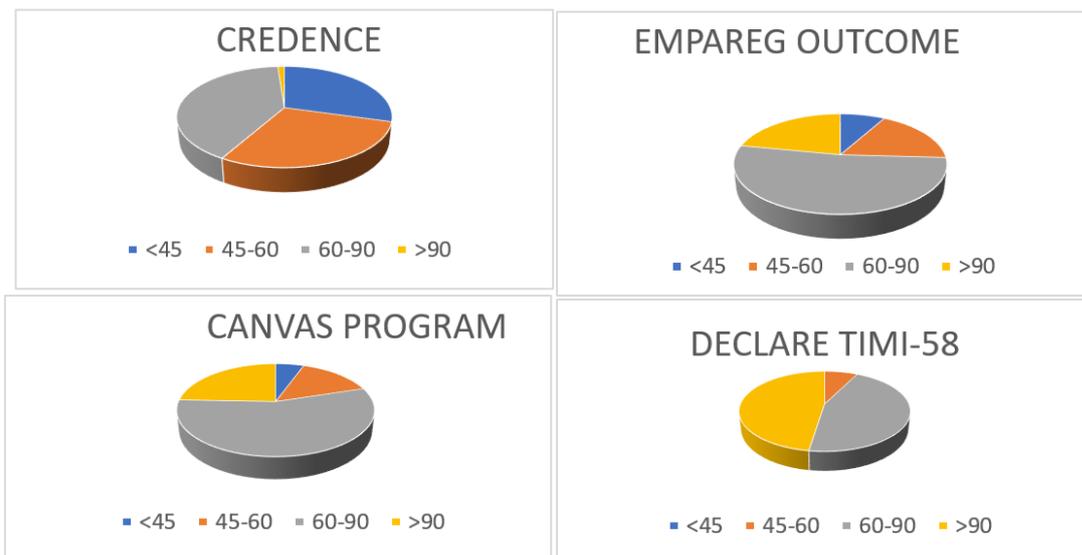


Figure 21-Répartition des populations dans les études en fonction du DFGe

Graphiques établis à partir des résultats de la méta-analyse de ces différentes études : SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis Brendon L Neuen

Même si l'équation MDRD est utilisée pour calculer le DFG en vue d'un diagnostic pour l'IR, on sait qu'il y a un risque de surestimation lorsqu'on a des  $DFG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  or dans toutes les études citées hormis CREDENCE, la majorité des patients ont un  $DFG > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , on peut donc avoir un risque de surestimation du DFGe dans ces études.

De plus, une proportion importante des données provenait d'une seule étude sur la canagliflozine (CREDENCE) qui a été arrêtée prématurément, ce qui pourrait augmenter le risque de surestimation des effets du traitement. Étant donné que seul l'essai CREDENCE avait pour objectif principal un critère rénal, la cohérence des effets parmi les autres inhibiteurs du SGLT2 reste quelque peu incertaine, bien qu'il n'existe aucune preuve d'une hétérogénéité substantielle.

La généralisation plus large de ces résultats pourrait également être quelque peu empêchée par les caractéristiques des patients inclus dans ces études dont on sait qu'ils ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble des patients pris en charge dans la pratique clinique de routine. L'exploitation de données de vie réelle portant sur l'utilisation de ces médicaments en pratique courante et sur leur efficacité dans ce contexte auront un intérêt majeur dans les années à venir.

Les données relatives aux lésions rénales aiguës pourraient être moins robustes que celles relatives aux autres paramètres, en raison des variations dans la collecte, les techniques de dosage et la communication de ces résultats.

Les effets de l'inhibition du SGLT2 sur les résultats rénaux (cardiovasculaires et de sécurité) chez les patients dont le DFGe est inférieur à  $30 \text{ ml/min par } 1,73 \text{ m}^2$  restent également une question importante et sans réponse, tout comme l'efficacité comparative des inhibiteurs du SGLT2 par rapport à d'autres médicaments hypoglycémisants, tels que les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1), qui ont également montré des effets prometteurs sur les résultats rénaux.

Enfin, les inhibiteurs du SGLT2 peuvent réduire les risques de dialyse, de transplantation rénale ou de décès dû à une maladie rénale chez les personnes atteintes de diabète de type 2 ayant des risques de progression de maladie rénale ou cardiovasculaire. Ces données fournissent des preuves soutenant l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 pour prévenir les maladies rénales chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

Nous allons maintenant discuter les résultats de l'essai DAPA-CKD. Ils étaient très attendus, en complément de cette méta-analyse car cette étude a inclus en plus des patients diabétiques de type 2 des patients non diabétiques.

### *3.2.2-DAPA-CKD*

Cet essai a permis de montrer que les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, avec ou sans diabète de type 2, qui avaient été assignés au hasard pour recevoir de la dapagliflozine avaient un risque plus faible de développer le critère de jugement composite principal : une baisse prolongée du DFG estimé d'au moins 50%, une insuffisance rénale en phase terminale, ou un décès de causes rénales ou cardiovasculaires par rapport aux participants qui ont été assignés à recevoir un placebo.

Contrairement à l'essai CREDENCE, le présent essai a examiné les effets d'un inhibiteur du SGLT2 chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique dont 32,5% n'avaient pas de diabète de type 2 et 14,5% avaient un DFGe inférieur à  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Cet essai confirme que les effets protecteurs des reins des inhibiteurs du SGLT2 s'étendent à une population plus large de personnes atteintes

d'insuffisance rénale chronique sans diabète de type 2, pour lesquelles les IEC sont les seuls traitements pharmacologiques dont il avait jusqu'à présent été démontré une efficacité dans la prévention de l'insuffisance rénale.

Cependant on peut noter des limites à cette étude. Tout d'abord, l'essai a été arrêté sur la base d'une recommandation du comité indépendant de suivi des données. Cela peut avoir réduit la puissance de certains résultats secondaires. Cependant, la forte validité interne et externe de l'effet du traitement suggère que cette limitation n'a probablement pas eu une influence majeure sur les résultats. Comme dans d'autres essais sur les inhibiteurs du SGLT2, il y a eu une baisse initiale du DFG estimé, suivie d'une stabilisation du déclin de la fonction rénale. Cette baisse du DFG estimé reflète des changements hémodynamiques favorables dans le glomérule. Les auteurs n'ont pas collecté les valeurs du DFG après la fin de l'essai et n'ont pas été en mesure de déterminer si la baisse initiale du DFG est réversible après l'arrêt de la dapagliflozine, comme observé dans d'autres études sur la dapagliflozine (DELIGHT)(22).

L'étude DAPA-CKD permet de montrer également la validité de ces résultats tant chez les diabétiques de type 2 que chez les personnes non atteintes de diabète de type 2. De plus, cet essai met en lumière un effet néphroprotecteur de la dapagliflozine chez les personnes atteintes d'IRC avec un risque significativement plus faible d'observer une baisse constante de DFG de 50% ou plus.

D'autres essais portant sur l'efficacité rénale de gliflozines (empagliflozine) tel que l'EMPA-KIDNEY (NCT03594110) sont en cours et devraient permettre d'appuyer les résultats des précédents essais. L'EMPA-KIDNEY recrute des patients avec et sans diabète de type 2 comme l'étude DAPA-CKD.

## Partie IV : Commercialisation des gliflozines : arrivée tardive sur le marché français

### 1- Position de la HAS vis-à-vis des gliflozines dans le traitement du diabète de type 2

En 2014, après l'obtention de leur AMM dans le traitement du diabète de type 2, la CT a évalué pour la première fois trois gliflozines (JARDIANCE [empagliflozine], FORXIGA [dapagliflozine](23) et INVOKANA [canagliflozine])(25). Les données cliniques disponibles ont démontré un effet modeste de ces médicaments sur la réduction de l'hémoglobine glyquée (critère de jugement biologique) et un profil de tolérance acceptable. Sur cette base, la CT a rendu un avis favorable au remboursement de ces trois médicaments, et donc à leur mise à disposition des patients.

A la suite des avis de la CT, les laboratoires n'ont cependant pas commercialisé leur médicament en raison de l'échec de leur négociation de prix avec le CEPS (Comité économique des produits de santé).

Par la suite, notamment dans les pays nordiques où certaines gliflozines sont commercialisées, des effets indésirables rares et graves sont apparus : amputation des membres inférieurs par exemple. Dans ce contexte, et considérant notamment que le besoin médical des diabétiques de type 2 est couvert par de nombreuses alternatives médicamenteuses disponibles en France, la CT a rendu en 2019 un avis défavorable au remboursement d'une gliflozine : JARDIANCE (empagliflozine) qui avait demandé sa réévaluation à la lumière de nouvelles données.

La HAS rappelle que tout médicament peut être réévalué par la CT dès lors que de nouvelles données pertinentes sont disponibles et lui sont soumises.

La HAS se tient prête à évaluer toute nouvelle donnée sur l'intérêt des gliflozines dans l'insuffisance cardiaque comme d'ailleurs dans d'autres pathologies (néphropathie diabétique par exemple) dès lors que les laboratoires auront sollicité et obtenu une AMM pour ces médicaments dans cette indication et que, comme rappelé plus haut, les laboratoires auront déposé à la CT un dossier de demande d'accès au remboursement.

Finalement, après les négociations avec les laboratoires, une seule gliflozine : la dapagliflozine est commercialisée en France depuis avril 2020.

### 2- Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) face à l'arrivée tardive des gliflozines sur le marché français

Des professionnels de santé et des sociétés savantes ont exprimé fin 2019 leur regret de ne pas pouvoir prescrire à leurs patients la classe la plus récente des antidiabétiques, celle des inhibiteurs du SGLT2 ou gliflozines. Selon eux, alors que ces médicaments représenteraient une avancée pour les patients diabétiques de type 2 et/ou insuffisants cardiaques, notamment en raison de leurs effets potentiels sur les

fonctions cardiaques, la Haute Autorité de santé (HAS) ferait obstacle à leur accès. Or, ce n'est pas le cas.

Ces experts pour la plupart des diabétologues français, estiment que les résultats des grands essais de sécurité cardiovasculaire (CV) menés avec ces molécules chez des patients DT2 ont montré, au-delà de l'effet sur la glycémie, des résultats impressionnants en termes d'amélioration du pronostic CV, de réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et de ralentissement de la progression de l'atteinte rénale. Les gliflozines ont dû démontrer leur sécurité CV dans de grands essais prospectifs contrôlés. L'objectif principal de ces essais est de prouver la non-infériorité du médicament testé versus placebo, mais avec la possibilité de considérer ensuite une hypothèse de supériorité, uniquement si le premier objectif est atteint. La SFD conclue que les iSGLT2 sont les agents qui sont les plus investigués en raison de leur grand intérêt potentiel vis-à-vis de différentes comorbidités atteignant le patient DT2 et ce, quel que soit le traitement de base sous-jacent. Cette nouvelle option thérapeutique a démontré des effets protecteurs incontestables au niveau CV et rénal, reproduits de façon très constante, à la fois dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et dans les études d'observation versus comparateurs actifs.

### 3- Commercialisation des gliflozines à l'étranger

La dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine sont commercialisées dans de nombreux pays du monde. Nous allons nous intéresser à la commercialisation de ces produits dans les pays où il a été possible de récolter des témoignages sur l'utilisation de ces produits : les États-Unis, le Canada et quelques pays de l'UE.

#### 3.1- l'UE

Le premier représentant des gliflozines (dapagliflozine) a obtenu l'AMM en Europe par procédure centralisée depuis 2012, suivi de la canagliflozine en 2013 puis l'empagliflozine en 2014. Ces molécules sont prises en charge à minima dans le traitement du DT2 : en Suisse, Belgique, Italie, Allemagne, Espagne et aux Pays bas depuis plus de 5 ans.

La liste de ces pays est non exhaustive.

Ci-après, nous explicitons le retour d'expérience de professionnels de santé européens sur l'usage des gliflozines.

##### *3.1.1- La Belgique*

Les iSGLT2 sont disponibles en Belgique depuis 5 ans.

Sur le marché, sont commercialisés les molécules majeures de cette classe : la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine,

#### **Conditions de prescription et Indications**

En Belgique, les spécialistes et les généralistes ont le droit de prescrire ces médicaments depuis 2014.

Ils sont indiqués :

- Chez des sujets diabétiques de type 2 en association avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant/glinide, s'il y a intolérance au biguanide, à condition que l'HbA1c se situe entre 7.0 et 9.0 % et que le DFGe soit supérieure à 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.
- En « trithérapie », en association avec une combinaison [metformine et sulfamide (ou glinide)], dans le même contexte de déséquilibre glycémique ( $7.0 \leq \text{HbA1c} \leq 9.0 \%$ ) ou avec une « insuline basale » (NPH, glargine), associée à au moins un antidiabétique oral.

La prolongation d'un traitement par gliflozine (après 224 jours) n'est autorisée que si l'HbA1c est inférieure ou égale à 7.5 % ou a baissé d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur de départ et qu'il y ait eu, ce médicament, une perte pondérale. En 2019, le critère de la perte de poids a été supprimé mais le critère impliquant la réduction d'HbA1c a quant à lui été maintenu.

De plus, maintenant il est possible de prescrire une gliflozine et une gliptine et tout type d'insuline ce qui n'était pas le cas auparavant. Avant, il n'était possible d'associer les gliflozines qu'à l'insuline basale.

Aussi, il faut noter qu'avec du recul, les critères de remboursement de cette classe médicamenteuse ont été élargis. Cependant, pour des raisons financières, l'association d'un agoniste GLP-1 et d'une gliflozine n'est pas remboursé.

### **Place des gliflozines dans la prise en charge du diabète en Belgique**

Les iSGLT2 occupent une place très importante aujourd'hui dans la prise en charge du diabète.

Il est nécessaire de traiter de façon multifactorielle (mesures hygiéno-diététique, HTA, hypercholestérolémie) toute personne atteint du DT2. Il faut une prise en charge globale au niveau cardiovasculaire et rénal.

On pourrait dire que les gliflozines sont la 2<sup>e</sup> classe préférée après la metformine car elles permettent cette prise en charge multifactorielle. De plus, elles n'occasionnent pas d'hypoglycémie.

### **Tolérance et effet indésirables**

Comme tout médicament, les gliflozines présentent également des effets indésirables. Les principaux effets indésirables qui ressortent sont :

- Infections génitales mycotiques
- Déplétion volémique : patients sous diurétiques ou patients âgés
- Risque d'acido-cétose eu glycémique
- Fracture et amputation au niveau des membres inférieurs (orteils)

Globalement, les essais cliniques et les études complémentaires sont rassurantes concernant les effets indésirables plus graves à savoir le risque d'amputation, la gangrène de Fournier, et la déplétion volémique. Ce sont des effets indésirables rares.

Concernant les infections génitales, elles sont plus fréquentes et touchent plus les femmes obèses ou en surpoids avec un antécédent d'infection génitale.

Quelques précautions sont donc à prendre avant la prescription de ces médicaments :

- Il faut éviter de prescrire cette classe s'il y a une récurrence d'infection génitale pour le patient
- Signaler toute infection génitale chez un patient

- Respect par les patients des mesures d'hygiène

Le taux de prescription des iSGLT2 qui ont été conçus au départ pour traiter l'hyperglycémie mais qui finalement présentent des avantages au niveau cardio-rénal augmente en Belgique. Et globalement, le retour est positif malgré les infections génitales. On a une balance bénéfice risque en faveur de cette classe qui est de plus en plus mise en avant chez les endocrinologues, les cardiologues et les néphrologues.

### *3.1.2- les pays de l'Europe du nord*

Depuis leur commercialisation dans les pays nordiques, les gliflozines prennent de plus en plus une place importante dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

Avec plusieurs années de recul, des études menées en : Norvège, Suède, Danemark et Finlande montrent que l'association de la Dapagliflozine et de la metformine auraient un avantage économique au niveau de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 comparé à l'association Sulphonylurée-Metformine(26). Cela s'expliquerait par les effets bénéfiques cardio-rénal de la dapagliflozine, qui réduiraient les hospitalisations.

Selon une étude de cohorte s'appuyant sur les registres danois et suédois, ces molécules avaient été suspectées d'induire, par rapport aux analogues du GLP-1, un risque accru d'amputation des membres inférieurs(24). Mais, dans les essais plus récents : CREDENCE et DAPA-CKD, une attention particulière a été accordée à cet effet indésirable, et les résultats n'ont pas montré de sur-risque d'amputation des membres inférieurs dans le groupe gliflozine.

Bien qu'approuvé en premier par l'Europe, ces médicaments ont su faire la preuve de leur efficacité en dehors de l'Europe. C'est la suite de notre propos.

### *3.2-Etats-unis*

Le premier représentant des gliflozines aux EU (canagliflozine) est approuvé depuis le 29 Mars 2013<sup>5</sup> par la FDA (Food Drug Administration).

Les inhibiteurs du SGLT2 sont une classe de médicaments sur ordonnance qui sont approuvés par la FDA pour une utilisation avec un régime alimentaire et de l'exercice pour réduire la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2. Les médicaments de la classe des inhibiteurs du SGLT2 comprennent la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Ils sont disponibles seuls ou également en association avec d'autres molécules tels que la metformine.

La sécurité et l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 n'ont pas été établies chez les patients atteints de diabète de type 1 et la FDA ne les a pas approuvés pour une utilisation chez ces patients.

---

<sup>5</sup> Communiqué de presse FDA. FDA approves Invokana to treat type 2 diabetes. First in a new class of diabetes drug. 29 mars 2013.

### 3.3- Canada

Les inhibiteurs du SGLT2 sont commercialisés au Canada depuis 2014. Les trois principales molécules représentant cette classe sont disponibles sur le marché : Canagliflozine (Invokana) et Dapagliflozine (Forxiga), empagliflozine (Jardiance) commercialisés respectivement depuis juin 2014, janvier 2015 et Août 2015. L'utilisation d'Invokana et de Forxiga continue de croître depuis leur mise sur le marché au Canada.

Les inhibiteurs du SGLT2 sont des médicaments qui peuvent être utilisés seuls avec des mesures hygiéno-diététiques et de l'exercice ou avec d'autres produits pour diminuer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Ces médicaments sont indiqués en association à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants pour les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant en bithérapie avec la metformine et SU (Sulphonyl-Urées) ou les sulfamides hypoglycémiants et pour lesquels l'insuline n'est pas envisageable. Ou encore, ils sont indiqués en association aux traitements du diabète pour réduire l'incidence de la mortalité cardiovasculaire (CV) chez les patients diabétiques de type 2 présentant des antécédents CV établis ayant un contrôle glycémique insuffisant malgré un traitement adéquat de la metformine.

## 4- Arrivée sur le marché français

Cette commercialisation était très attendue puisque ce médicament est la première molécule de la classe des inhibiteurs du SGLT2 ou gliflozine qui soit commercialisée en France avec un retard de plusieurs années par rapport au reste du monde.

### Disponibilité de la dapagliflozine en France

La dapagliflozine est disponible en France depuis le 1<sup>er</sup> avril 2020 sous 2 formes :

- Dapagliflozine seule 10 mg (FORXIGA 10 mg)
- En association avec la metformine (5 mg de dapagliflozine+1 g de metformine : XIGDUO)

### Les indications

Selon les annonces des autorités de santé françaises, les indications de la dapagliflozine qui conditionnent le périmètre de remboursement, concernent les patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 18 ans dont l'objectif glycémique n'est pas atteint dans les conditions suivantes :

- En bithérapie en association à la metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants
- En bithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine
- En trithérapie en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant
- En trithérapie en association à la metformine et à l'insuline.

En revanche, certaines indications conditionnant le remboursement ne sont pas retenues pour le moment :

- La prescription de la dapagliflozine n'est pas indiquée à ce jour en monothérapie
- La trithérapie associant la dapagliflozine, la metformine et la sitagliptine n'a pas de place dans le traitement du diabète de type 2, en l'absence de données cliniques pertinentes selon les autorités de santé
- Ce médicament n'est pas indiqué chez les patients présentant un diabète de type 1 en dépit de résultats intéressants dans la littérature mais avec un risque majoré d'acidocétose.

Ces indications officielles de la dapagliflozine ne facilitent pas la vision des prescripteurs car elles sont centrées sur les objectifs glycémiques sans référence aux propriétés de prévention cardiovasculaire et rénale. Nul doute que ces positions devraient évoluer dans le futur, il est du moins possible de l'espérer.

La dapagliflozine est surtout recommandée aux patients DT2 avec insuffisance rénale et antécédent de maladie cardiaque ou en cas de maladie cardiovasculaire (CV) avérée.

### **Place des iSGLT2 dans le traitement du diabète de type 2**

Selon les recommandations de la HAS qui datent de 2013, une monothérapie devait être instaurée en utilisant la metformine en première intention si l'objectif glycémique n'était pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques. En cas d'échec, la bithérapie préconisée reposait sur l'association de la metformine et d'un sulfamide hypoglycémiant. Ces positions sont naturellement obsolètes puisqu'elles ne concernaient pas les iSGLT2 et ne prenaient pas en compte les résultats des grandes études de protection cardiovasculaire et rénale.

La SFD a pris une position actualisée dans son référentiel publié en 2019 en recommandant la prescription d'un iSGLT2 dès le stade de la bithérapie après la metformine en prenant en compte les résultats obtenus dans les différentes études de protection cardiovasculaire et rénale. Pour la SFD, les meilleures indications, en dehors de celle de la normalisation glycémique, concernent les patients diabétiques de type 2 obèses, présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique.

### **Modalité de prescription**

La dapagliflozine est disponible et remboursée en officine depuis le lundi 6 avril 2020 sous le nom de Forxiga® ou de Xigduo® en association fixe avec la metformine pour des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 18 ans. La posologie de Forxiga® est de 1 comprimé de 10 mg, une fois par jour à tout moment de la journée. La posologie de Xigduo® qui comporte 5 mg de dapagliflozine et 1 g de metformine est donc de 1 comprimé matin et soir, ce qui facilite l'observance.

Comme tous les iSGLT2, la dapagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et nécessite d'être arrêtée en présence d'un DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La posologie ne doit pas être modifiée pour un DFG compris entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée de 5 mg/j peut être majorée à 10 mg/j si le traitement est bien toléré.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans mais le risque de déplétion volémique est plus important. Enfin, en raison d'une expérience limitée, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients âgés de plus de 75 ans.

La prescription initiale doit être faite par un spécialiste (endocrino-diabétologue ou interniste) mais les ordonnances de renouvellement peuvent être rédigées par les généralistes, ce qui implique que ces médecins connaissent bien la molécule. Il est très important avant la prescription de ce médicament de bien

interroger les patients sur leurs antécédents afin de minimiser au maximum les effets indésirables. A noter cependant que la prescription initiale par un cardiologue n'est toujours pas autorisée, privant ainsi ce dernier de la possibilité de traiter ses patients insuffisants cardiaques qui seraient à même d'en tirer des bénéfices importants, qu'ils soient diabétiques ou non diabétiques.

Les néphrologues non plus ne peuvent pas prescrire ce médicament. Cependant, cela devrait évoluer.

## Conclusion

La prise en charge du diabète de type 2 a connu une évolution ces dernières années. En effet, cette pathologie chronique, nécessite une prise en charge globale afin de prévenir les nombreuses complications macro et microvasculaires et notamment les complications cardio-rénales.

Ainsi, les iSGLT2 ont fait leur apparition sur le marché depuis 7 ans dans l'indication réduction de l'hémoglobine glyquée dans le diabète de type 2, mais ils se sont finalement révélés efficaces en termes de prévention cardiovasculaire chez le diabétique mais aussi chez l'insuffisant rénal non diabétique.

Les gliflozines ont prouvé leur efficacité dans la prévention de la néphropathie diabétique à travers les essais cliniques : CREDENCE, EMPAREG-OUTCOME, CANVAS-program, DECLARE-TIMI 58 et DAPA-CKD.

C'est une classe médicamenteuse innovante qui a été très attendue en France et qui finalement est arrivée en avril 2020 au grand soulagement des cliniciens diabétologues et des patients.

Après l'évaluation du dossier de demande d'AMM, la HAS a accordé un avis favorable à une molécule de cette classe : la dapagliflozine dans une indication restreinte de la prise en charge du diabète de type 2. Ceci représente une avancée pour la France même si elle conserve toujours un retard comparé aux pays qui commercialisent cette classe médicamenteuse, puisque, dans ces pays les indications sont plus larges, intégrant des indications de prévention cardiovasculaire et rénale.

Les résultats de certains essais de phase III pour montrer l'efficacité rénale incluant des patients non diabétiques de ces molécules sont encore attendus : EMPA-KIDNEY pour l'empagliflozine. Ils devraient confirmer l'intérêt de ces molécules dans l'insuffisance rénale.

Pour terminer, on peut dire que les iSGLT2 constituent une classe médicamenteuse innovante qui se démarque par leur mode d'action original indépendant de l'insuline et ont pleinement leur place dans la prise en charge globale du patient diabétique mais aussi dans la prévention des événements cardio-rénaux en dehors d'un contexte diabétique. L'élargissement des indications à la prévention cardiovasculaire et rénale et la fin de la prescription restreinte autorisée aux seuls diabétologues est très attendue aussi bien par les néphrologues que par les cardiologues français.

## Annexe

Tableau 1-Présentation des essais cliniques de phase III dans le DT2 impliquant les gliflozines

Titre de l'étude	Identification de l'étude (NCTnumber)	Statut	Molécules impliquées	Nombre de participants	Critère de jugement principale	Design de l'étude	Pays principal	Durée de l'étude
<b>An Efficacy, Safety, and Tolerability Study of Canagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Alone or in Combination With a Sulphonylurea</b>	NCT01381900	Terminé	Canagliflozine Metformine Sulphonylurée	678	Variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de la mesure initiale à la semaine 18	Randomisé contrôlé en double aveugle	Chine	15 mois
<b>A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Asian Patients with Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled with Diet and Exercise</b>	NCT01095653	Terminé	Dapagliflozine Metformine	1179	Variation moyenne ajustée de l'hémoglobine A1C (HbA1c) entre l'inclusion et la semaine 24	Randomisé contrôlé en double aveugle	Chine	21 mois

<b>A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients with Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled on Metformin Alone</b>	NCT00528879	Terminé	Dapagliflozine Metformine	915	Variation moyenne ajustée de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de l'inclusion à la semaine 24	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	2ans et 7 mois
<b>A Phase III Study of BMS-512148 (Dapagliflozin) in Patients with Type 2 Diabetes Who Are Not Well Controlled with Diet and Exercise</b>	NCT00528372	Terminé	Dapagliflozine Metformine	1067	Variation moyenne ajustée de la mesure de base de l'hémoglobine glyquée jusqu'à la semaine 24	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	2 ans 10 mois
<b>A Pilot Study of BMS-512148 in Subjects with Type 2 Diabetes</b>	NCT00357370	Terminé	Dapagliflozine	163	Variation moyenne ajustée de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de l'inclusion à la semaine 12	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	19 mois

<b>A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus</b>	NCT02597049	Terminé	Dulaglutide SGLT2(canaglifozine,dapaglifozine,empaglifozine  Metformine	424	Variation par rapport à la valeur initiale de l'hémoglobine A1c (HbA1c) à 24 semaines	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	15 mois
<b>A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Blood Glucose Level and Renal Safety in Patients with Type 2 Diabetes</b>	NCT02413398	Terminé	Dapagliflozine	321	Variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'hémoglobine A1c (HbA1c) à la semaine 24	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	2 ans et 5 mois
<b>A Study to Evaluate the Effectiveness, Safety, and Tolerability of Canagliflozin in Combination With Metformin in the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control With Diet and Exercise</b>	NCT01809327	Terminé	Canagliflozine  Metformine	1186	Changement de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par rapport à la mesure de base à la semaine 26	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	18 mois

<b>CANagliflozin Treatment and Trial Analysis-Sulfonylurea (CANTATA-SU) SGLT2 Add-on to Metformin Versus Glimepiride</b>	NCT00968812	Terminé	Glimepiride Canagliflozine (JNJ-28431754)   Metformine	1452	Pourcentage de patients ayant subi au moins 1 événement hypoglycémique entre le début de l'étude et la semaine 52/Variation en pourcentage du poids corporel du début à la semaine 52/Variation de l'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 104	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	3 ans et 3mois
<b>CANVAS - CANagliflozin cardioVascular Assessment Study</b>	NCT01032629	Terminé	Canagliflozine (JNJ-28431754)	4330	Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) Composé de décès d'origine cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde non mortel et d'accident vasculaire cérébral non mortel	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	7anset 2 mois
<b>Efficacy and Safety in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease</b>	NCT01042977	Terminé	Dapagliflozine	964	Changement moyen ajusté des niveaux d'HbA1c [Délai : semaine 24]/	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	2 ans et 9 mois

<p><b>Efficacy and Safety of Dapagliflozin, Added to Therapy of Patients with Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Insulin</b></p>	<p>NCT00673231</p>	<p>Terminé</p>	<p>Dapagliflozine</p>	<p>1240</p>	<p>Changement moyen ajusté du poids corporel/Variation moyenne ajustée de la dose quotidienne moyenne/Proportion de participants dont la réduction moyenne quotidienne de la dose d'insuline a été calculée d'insuline calculée /Changement moyen ajusté de la glycémie à jeun [Délai : semaine 24]</p>	<p>Randomisé contrôlé en double aveugle</p>	<p>USA</p>	<p>2 ans et 8 mois</p>
<p><b>Efficacy and Safety of Empagliflozin (BI 10773) in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment</b></p>	<p>NCT01164501</p>	<p>Terminé</p>	<p>Empagliflozine (BI 10773)</p>	<p>741</p>	<p>Changement de l'HbA1c par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée [jusqu'à 24 semaines]</p>	<p>Randomisé contrôlé en double aveugle</p>	<p>USA</p>	<p>24 mois</p>

<p><b>Evaluate Efficacy and Safety in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus</b></p>	<p>NCT01294423</p>	<p>Terminé</p>	<p>Dapaglifozine</p>	<p>261</p>	<p>Changement moyen ajusté des niveaux d'HbA1c [Délai : semaine 24]</p>	<p>Rando- misé contrôlé en double aveugle</p>	<p>Japon</p>	<p>13 mois</p>
<p><b>Evaluate Safety as Mono or Combination Therapies with Anti-diabetes Mellitus Drugs in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus</b></p>	<p>NCT01294436</p>	<p>Terminé</p>	<p>Dapagliflozine</p>	<p>728</p>	<p>Proportion de participants ayant des événements indésirables [traitement à long terme jusqu'à 52 semaines] ET Proportion de participants ayant des événements indésirables graves [traitement à long terme jusqu'à 52 semaines]</p>	<p>Rando- misé contrôlé en double aveugle</p>	<p>Japon</p>	<p>19 mois</p>

<b>Evaluation of Safety and Efficacy of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control on Background Combination of Metformin and Sulfonylurea</b>	NCT01392677	Terminé	Dapagliflozine	311	Changement moyen ajusté par rapport aux valeurs de base de l'HbA1c à la semaine 24	Randonisé contrôlé en double aveugle	Canada	22 mois
<b>Glycemic Efficacy and Renal Safety Study of Dapagliflozin in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Moderate Renal Impairment</b>	NCT00663260	Terminé	Dapagliflozine	631	Variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à la semaine 24	Randonisé contrôlé en double aveugle	USA	3 ans

Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events ( <b>DECLARE-TIMI 58</b> )	NCT01730534	Terminé	Dapagliflozine	17190	Survenue du critère d'évaluation composite : de la mort par maladie cardiovasculaire (CV), d'infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral ischémique pendant la durée de l'étude (5,2ans)	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	5,2ans
<b>Safety and Efficacy of BI 10773 as add-on to Insulin Regimen in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus</b>	NCT01306214	Terminé	Empaglifozine (BI 10773)	566	Changement par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c après 18 semaines de traitement	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	26 mois
<b>Safety and Efficacy of Dapagliflozin as Monotherapy in Subjects with Type 2 Diabetes</b>	NCT00736879	Terminé	Dapagliflozine	497	Variation moyenne ajustée de l'hémoglobine A1c (HbA1c) entre l'inclusion et la semaine 24	Randomisé contrôlé en double aveugle	USA	14 mois

<p><b>The CANTATA-M</b> (CANagliflozin Treatment and Trial Analysis - Monotherapy) Trial</p>	<p>NCT01081834</p>	<p>Terminé</p>	<p>Canagliflozine Sitagliptine</p>	<p>678</p>	<p>Pourcentage de patients avec HbA1c &lt;7% à la semaine 26/Changement de la glycémie plasmatique à jeun de la mesure de base à la semaine 26/Variation de la glycémie post-prandial 2h après le repas entre le début de l'étude et la semaine 26</p>	<p>Randomisé contrôlé en double aveugle</p>	<p>USA</p>	<p>24 mois</p>
--	--------------------	----------------	------------------------------------	------------	--	---	------------	----------------

Tableau 2-Présentation des essais cliniques de phase III dans la maladie rénale

Nom de l'étude	Phase	Identification de l'étude (NCTnumber)	Design	Molécule	Durée de l'étude	Pays principal	Participation de la France	Nombre de patients	Critère de jugement principal	Critères de jugement secondaire pertinents
Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy (CREDESCO)	III	NCT02065791	Randomisé parallèle en double aveugle	Canagliflozine	4,6 ans	USA	Oui	4401	Critère d'évaluation principal composite : doublement de la créatinine sérique, insuffisance rénale terminale et mort par maladie rénale ou cardiovasculaire (CV) sur la durée de l'étude (4,6 ans)	Critère de jugement rénal combiné : doublement de la créatinine sérique, apparition d'une insuffisance rénale terminale et décès par maladie rénale

<b>CANVAS</b>	III	NCT01032629	Rando- misé paral- lèle en double aveugle	Canagli- flozine	7 ans et 2 mois	USA	oui	4330	Événements cardio- vasculaires indési- rables majeurs (MACE) Composé de décès d'origine car- diovasculaire (CV), d'infarctus du myo- carde non mortel et d'accident vascu- laire cérébral non mortel [Délai : jus- qu'à environ 8 ans]	Changement par rapport au résultat de base du taux de filtration glomé- rulaire estimé (DFGe) à la fin du traitement [envi- ron 338 semaines]
<b>EMPA-REG OUTCOME</b>	III	NCT01131676	Rando- misé paral- lèle en double aveugle	Empagli- flozine	4,8 ans	USA	Oui	7064	Délai (4,6 ans après le début de l'étude) avant la première apparition de l'un des composants du critère d'évaluation principal composite (MACE à 3 points): décès pour maladie CV (y compris acci-	Pourcentage de partici- pants ayant le résultat microvasculaire compo- site [Délai : 4,6 ans] Résultat microvasculaire composite défini comme : Néphropathie nouvelle ou aggravée définie

<b>DECLACRE-TIMI58</b>	III	NCT01730534	Rando- misé paral- lèle en double aveugle	Dapagli- flozine	5,2 ans	USA	Oui	17190	-Survenue du critère d'évaluation compo- site : mort par ma- ladie cardiovascu- laire (CV), d'infarc- tus du myocarde ou d'un accident vascu- laire cérébral isché- mique pendant la durée de l'étude (5,2ans)	Critère d'évaluation ré- nal composite : diminu- tion confirmée du DFGe ( $\geq 40\%$ ) jusqu'à un DFGe $<60$ ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> et/ou survenue d'une in- suffisance rénale en phase terminale et/ou décès par maladie rénale ou CV pendant la durée de l'étude
<b>Renoprotective Effects of Dapagliflozin in Type 2 Diabetes (RED)</b>	IV	NCT02682563	Rando- misé paral- lèle en double aveugle	Dapagli- flozine	2,7ans	Pays bas	Non	44	DFGe calculé au bout de 3 mois de traitement avec la dapagliflozine ET évaluation du débit plasmatique rénal efficace	/

<b>EMPA-KID-NEY</b>	III	NCT03594110	Randomisé parallèle en double aveugle	Empagliflozine	En cours	USA	Non	6000	<p>Critère principal composite : délai avant la première apparition de progression vers une maladie rénale (définie comme l'IRCT, une baisse soutenue du DFGe &lt;10 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, un décès par maladie rénale ou une baisse soutenue ≥40% du DFGe à partir de la randomisation ) ou Décès cardiovasculaire [Délai: suivi médian env. 3,1 ans]</p>	<p>Délai avant la première apparition de la maladie rénale Délai avant décès par maladie cardiovasculaire [Délai : env. 3,1 ans]</p>
---------------------	-----	-------------	---------------------------------------	----------------	----------	-----	-----	------	---	--

<b>DAPA-CKD</b>	III	NCT03036150	Rando- misé paral- lèle en double aveugle	Dapagli- flozine	2,4ans	USA	Non	4304	Délai avant la pre- mière apparition de l'un des composants du critère compo- site : baisse conti- nue du DFGe $\geq$ 50% ou de mort par IRCT ou maladie CV ou maladie rénale. [Dé- lai : de la randomi- sation (jour 0) à en- viron 4 ans]	Délai avant la première apparition de l'un des composants du critère composite : baisse conti- nue du DFGe $\geq$ 50% ou de l'atteinte d'une IRCT ou d'une mort par maladie rénale. [Délai : de la ran- domisation (jour 0) à en- viron 4 ans]
-----------------	-----	-------------	--	---------------------	--------	-----	-----	------	--	---

Tableau 3-Critères de jugement primaires et secondaires et effets indésirables présentant un intérêt particulier\* (Extrait de l'article Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease de Hiddo J.L. Heerspink)

Outcome	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no./total no. (%)	events/100 patient-yr	no./total no. (%)	events/100 patient-yr		
<b>Primary outcome</b>						
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 <sup>2</sup>	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
<b>Secondary outcomes</b>						
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
<b>Safety outcomes‡</b>						
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
<b>Adverse events of interest</b>						
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

\* NA denotes not applicable because P values for efficacy outcomes are reported only for outcomes that were included in the hierarchical testing strategy.

† For the composite of long-term dialysis or kidney transplantation, there were 69 outcome events in the dapagliflozin group and 100 outcome events in the placebo group (hazard ratio, 0.66; 95% CI, 0.49 to 0.90).

‡ Safety analyses included all the participants who had undergone randomization and received at least one dose of dapagliflozin or placebo.

§ Shown are cases of surgical amputation or spontaneous or nonsurgical amputation, excluding amputation due to trauma.

¶ These outcomes are based on a predefined list of preferred terms.

|| The following criteria were confirmed by the investigator: symptoms of severe impairment in consciousness or behavior, need of external assistance, intervention to treat hypoglycemia, and prompt recovery from acute symptoms after the intervention.

## Bibliographie

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 20 sept 2001;345(12):861-9.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 20 sept 2001;345(12):851-60.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 2019;380(4):347-57.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 17 août 2017;377(7):644-57.
5. Tenenbaum M, Bonnefond A, Froguel P, Abderrahmani A. Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2018;2018(502):26-32.
6. Centre européen d'étude du Diabète [En ligne]. Diabètes et complications; [cité le 13 nov 2020]. Disponible: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/>
7. [En ligne]. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire; [cité le 3 avr 2020]. Disponible: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/34-35/2015\\_34-35\\_3.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/34-35/2015_34-35_3.html)
8. [En ligne]. Diabète; [cité le 21 mars 2020]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
9. WHO [En ligne]. OMS | Diabète; [cité le 3 avr 2020]. Disponible: [http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/fr/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/)
10. reco2clics\_\_diabete\_type\_2.pdf [En ligne]. [cité le 22 mars 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics\\_\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics__diabete_type_2.pdf)
11. 10irp04\_reco\_diabete\_type\_2.pdf [En ligne]. [cité le 6 avr 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
12. VIDAL [En ligne]. XIGDUO : association fixe de dapagliflozine et de metformine dans le traitement du diabète de type 2; [cité le 24 oct 2020]. Disponible: [https://www.vidal.fr/actualites/25028/xigduo\\_association\\_fixe\\_de\\_dapagliflozine\\_et\\_de\\_metformine\\_dans\\_le\\_traitement\\_du\\_diabete\\_de\\_type\\_2/](https://www.vidal.fr/actualites/25028/xigduo_association_fixe_de_dapagliflozine_et_de_metformine_dans_le_traitement_du_diabete_de_type_2/)
13. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 11 sept 2014;8:1335-80.
14. [En ligne]. Home - ClinicalTrials.gov; [cité le 28 nov 2020]. Disponible: <https://www.clinicaltrials.gov/>
15. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet*. Elsevier; 16 mai 2015;385(9981):1975-82.

16. Couchoud C. Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée chez les personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France en 2013. :6.
17. Seidu S, Kunutsor SK, Cos X, Gillani S, Khunti K, For and on behalf of Primary Care Diabetes Europe. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(3):265-83.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
19. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & Thérapeutique*. juill 2009;5(4):302-5.
20. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *JASN. American Society of Nephrology*; 1 mars 2005;16(3):763-73.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
22. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):429-41.
23. CT-14270\_FORXIGA\_PIC\_EI\_Avis2\_CT14273&14270.pdf [En ligne]. [cité le 25 nov 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14270\\_FORXIGA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT14273&14270.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14270_FORXIGA_PIC_EI_Avis2_CT14273&14270.pdf)
24. jardiance\_pic\_reev\_avis3\_ct17144.pdf [En ligne]. [cité le 16 nov 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/jardiance\\_pic\\_reev\\_avis3\\_ct17144.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/jardiance_pic_reev_avis3_ct17144.pdf)
25. CT-13512\_INVOKANA\_PIC\_INS\_Avis2PostAudition\_CT13512.pdf [En ligne]. [cité le 25 nov 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13512\\_INVOKANA\\_PIC\\_INS\\_Avis2PostAudition\\_CT13512.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13512_INVOKANA_PIC_INS_Avis2PostAudition_CT13512.pdf)
26. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary Care Diabetes*. Elsevier; 1 févr 2015;9(1):39-47.

## Résumé

La néphropathie diabétique est l'une des principales complications du diabète de type 2. En effet, cette pathologie peut aboutir à une insuffisance rénale chronique en phase terminale (IRCT) rendant ainsi la population diabétique beaucoup plus à risque de développer une IRCT par rapport à la population générale. Les médicaments actuellement approuvés en France dans la prise en charge des complications rénales des sujets diabétiques de type 2 sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II).

Les inhibiteurs du sodium/glucose cotransporteur 2 (i-SGLT2) ou gliflozines (Dapagliflozine, Canagliflozine et Empagliflozine) initialement indiqués pour le traitement du diabète de type 2 se sont vu découvrir par sérendipité des effets cardio-rénaux. Ces molécules pourraient ainsi, révolutionner la prise en charge rénale du patient diabétique de type 2.

En effet, de nombreux essais cliniques principalement : DECLARE-TIMI 58, CANVAS-program, EMPAREG-OUTCOME, CREDENCE et DAPAC-KD ont permis de démontrer l'efficacité rénale de ces médicaments chez les patients diabétiques et même chez les non-diabétiques. L'obtention de résultats spectaculaires ont conduit à l'arrêt précoce de deux de ces essais cliniques (CREDENCE et DAPA-CKD). Ces essais de phase III multicentriques, en double aveugle et contrôlés contre placebo ont évalué plusieurs critères de jugements rénaux (marqueurs biologiques rénaux et évènements rénaux) dont les résultats ont montré un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale sur le long terme dans le groupe des gliflozines.

Arrivé sur le marché européen et américain depuis plusieurs années, l'un des représentants des gliflozines: la Dapagliflozine a tardé à arriver en France faute d'accord sur le prix entre les autorités de santé françaises et les industriels.

Au grand soulagement des professionnels de santé, la Dapagliflozine est enfin arrivé en France en avril 2020. Pour eux, ce médicament représenterait une chance pour les patients diabétiques avec un risque cardio-rénal.

**Mots clés :** diabète de type 2 - néphropathie diabétique- Insuffisance Rénale Chronique en phase Terminale (IRCT)- inhibiteurs du sodium/glucose cotransporteur 2 (i-SGLT2) - gliflozines-essai clinique-efficacité cardio-rénal

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

De honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

Prénom : Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

du Président du jury

Nom :