

Congrès – AHA novembre 2022

Étude EMPA-KIDNEY : apport d'une gliflozine dans la maladie rénale chronique et synthèse d'un premier cycle d'études

→ F. DIÉVART

Elsan clinique Villette, DUNKERQUE.

Contexte et enjeux

1. Les gliflozines

Faut-il encore conter l'histoire des inhibiteurs de la SGLT2, plus communément appelés gliflozines ?

En bref, ces molécules développées pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) se sont avérées pouvoir diminuer le risque d'insuffisance cardiaque (IC) et d'altération de la fonction rénale des patients ayant un DT2 par un effet indépendant de la diminution de la glycémie. Ceci a conduit à les évaluer dans l'IC,

qu'il y ait ou non un DT2 et quelle que soit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et dans la maladie rénale chronique (MRC) qu'il y ait, ou non un DT2. Il y a donc eu une série d'essais thérapeutiques contrôlés (ETC) conduits contre placebo, regroupant trois groupes d'études définis par le type de patients inclus et il y a eu principalement deux molécules évaluées dans l'IC et la MRC, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Ces groupes d'ETC sont les suivants :

– **des ETC conduits chez des patients ayant tous un DT2 et à haut risque cardiovasculaire (CV)**, c'est-à-dire des patients en prévention CV secondaire ou ayant des marqueurs de risque CV élevé en prévention CV primaire : il s'agit des études EMPAREG-Outcomes, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 et VERTIS ;

– **des ETC conduits dans l'IC à FEVG altérée (IC FER)**, les études DAPA-HF avec la dapagliflozine et EMPEROR-Reduced avec l'empagliflozine, et à FEVG préservée (IC FEP), les études EMPEROR-Preserved avec l'empagliflozine et DELIVER avec la dapagliflozine ;

– **des ETC conduits dans la MRC (tableau I)**, définie par, soit une altération du DFG, soit une protéinurie, soit par les deux, associés à des degrés divers : il s'agit des études CREDENCE avec la canagliflozine qui n'a inclus que des patients ayant un DT2, de l'étude DAPA-CKD avec la dapagliflozine, et du dernier ETC de cette série, l'étude EMPA-KIDNEY dont les résultats ont été présentés concomitamment à leur publication dans le *New England Journal of Medicine* et à celle d'une méta-analyse

Études (nombre de patients inclus)	EMPA-KIDNEY (n = 6 609)	DAPA-CKD (n = 4 304)	SCORED (n = 10 584)	CREDENCE (n = 4 401)
Publication	NEJM, 2023 ; 388:117-127.	NEJM, 2020 ; 383: 1436-1446	NEJM, 2021 ; 384:129-139	NEJM, 2019 ; 308: 2 295-2 306
Molécule évaluée	Empagliflozine	Dapagliflozine	Sotagliflozine	Canagliflozine
Durée moyenne du suivi (an)	2	2,4	1,3	2,6
Âge moyen (an)	64	62	69	63
Femmes	33 %	33 %	45 %	34 %
DFG moyen (mL/min/1,73 m ²)	37	43	45	56
RAC moyen (mg/g)	329	949	74	927
Diabète de type 2	46 %	68 %	100 %	100 %
Maladie cardiovasculaire	26 %	37 %	Non connue	50 %
Patients avec insuffisance cardiaque	10 %	11 %	31 %	15 %

Tableau I : Caractéristiques principales des études ayant évalué des gliflozines chez les patients ayant une maladie chronique.

Congrès – AHA novembre 2022

de l'ensemble de cette triple série d'essais cliniques dans le *Lancet*.

À cela, il est possible d'ajouter deux autres ETC conduits contre placebo, les études SCORED et SOLOIST-WHF, qui ont trois particularités :

- ils ont été conduits exclusivement chez des patients ayant un DT2 et, dans l'un, l'étude SOLOIST-WHF, ils avaient en sus une insuffisance cardiaque, dans l'autre, l'étude SCORED, une MRC ;
- ils ont évalué une gliflozine particulière, la sotagliflozine, qui est à la fois un inhibiteur de la SGLT2 et de la SGLT1, ce dernier effet étant probablement responsable d'une moins bonne tolérance digestive que celle observée sous inhibiteur de la SGLT2 ;
- ils ont tous les deux été arrêtés avant leur terme prévu pour des raisons *a priori* financières et donc, leurs résultats n'ont pas la puissance initialement souhaitée. La durée moyenne de l'étude SCORED a donc été de 1,3 an et celle de l'étude SOLOIST-WHF de 0,8 an.

Les résultats de ces deux essais ont été inclus dans la méta-analyse citée.

2. L'étude DAPA-CKD

Les résultats de l'étude DAPA-CKD, publiés en 2020, ont été importants et majeurs. Ils démontraient pour la première fois depuis la série d'ETC du début des années 2000 ayant évalué des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA 2) ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans la MRC, surtout chez des patients ayant un DT2, qu'il est possible d'améliorer par un moyen pharmacologique, le pronostic rénal et CV de patients ayant une MRC.

Pour mémoire, d'après la synthèse des ETC conduits avec des IEC et des ARA 2 (*Am J of Kidney Diseases*, 2016:728-741), chez les patients ayant une MRC et par rapport au placebo, les bloqueurs du système rénine angiotensine (BSA) réduisent significativement de 30 à 39 % le risque d'insuffisance rénale et de 18 %

le risque d'événements CV majeurs. De plus, les IEC réduisent significativement la mortalité totale (de 28 %) mais pas les ARA 2, les IEC paraissant avoir un effet supérieur à celui des ARA 2 en matière de protection rénale et CV. Les BSA sont donc un traitement de fond prioritaire de la MRC.

Dans l'étude DAPA-CKD, les principaux critères d'inclusion ont été une MRC définie par un DFG au moins égal ou supérieur à 25 et inférieur ou au plus égal à 75 mL/min/1,73 m² et un rapport albuminurie/créatininurie (RAC) au moins égal à 200 mg/g mais inférieur ou égal à 5 000 mg/g (22,6 à 565 mg/mmol). Les patients ne devaient pas avoir de polykystose rénale, de néphropathie lupique ou à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ils pouvaient, ou non, avoir un diabète, mais pas de diabète de type 1 et la randomisation a été conduite pour qu'il y ait au moins 30 % de non diabétiques dans chaque groupe, harmonieusement répartis dans les différents centres investigateurs. Les patients devaient recevoir des BSA aux doses préconisées dans les recommandations et ils ont été randomisés pour recevoir, soit de la dapagliflozine à 10 mg par jour, soit l'équivalent placebo.

Le critère primaire était composé d'événements principalement rénaux : diminution d'au moins 50 % du DFG, insuffisance rénale terminale (justifiant une dialyse ou une transplantation) ou mort de cause rénale ou de cause CV. Trois critères secondaires ont été évalués en analyse hiérarchisée :

1. un critère composé de l'aggravation de l'insuffisance rénale (diminution d'au moins 50 % du DFG ou insuffisance rénale terminale) et des décès de cause rénale ;
2. un critère composé des hospitalisations pour IC et des décès CV ;
3. la mortalité totale.

L'étude a été arrêtée avant son terme prévu pour une efficacité démontrée

du traitement avec un suivi médian de 2,4 ans. Elle avait permis d'enrôler 4 304 patients, qui en moyenne, à l'inclusion, étaient âgés de 61,8 ans, dont 67 % étaient des hommes, 67,5 % avaient un DT2, un DFG à 43 mL/min/1,73 m² (14 % ayant un DFG inférieur à 30, et un RAC à 950 mg/g et 97 % recevaient un BSA.

Les résultats principaux ont montré :

- Une réduction significative du risque des événements du critère primaire de 49 % (HR : 0,61 ; IC95 % : 0,51-0,72 ; p = 0,000000028) avec un effet homogène chez les patients diabétiques et non diabétiques, que le RAC ait été supérieur ou inférieur à 1 000 mg/g et que le DFG ait été inférieur ou supérieur à 45 mL/min/1,73 m².
- Une réduction significative des événements des trois critères secondaires :
 - l'aggravation de l'insuffisance rénale ou la mort de cause rénale : HR : 0,56 ; IC95 % : 0,45-0,68 ; p < 0,0001 ;
 - les hospitalisations pour IC et les décès CV : HR : 0,71 ; IC95 % : 0,55-0,92 ; p = 0,0089 ;
 - et la mortalité totale : HR : 0,69 ; IC95 % : 0,53-0,88 ; p = 0,0035.

Les enjeux à relever par l'étude EMPA-KIDNEY étaient donc de confirmer ceux de l'étude DAPA-CKD en démontrant qu'une autre gliflozine que celle utilisée dans l'étude DAPA-CKD peut améliorer le pronostic clinique de patients ayant une MRC et, en supposant qu'il y a un effet-classe, d'augmenter la puissance de l'évaluation des gliflozines dans la MRC par le biais d'une méta-analyse, afin de préciser l'ampleur d'effet de cette classe sur divers critères, son risque potentiel et de faire des analyses de l'effet dans divers sous-groupes.

Méthode de l'étude EMPA-KIDNEY

L'étude EMPA-KIDNEY a été un ETC conduit en double aveugle contre

placebo destiné à évaluer les effets de l'empagliflozine à la dose de 10 mg par jour chez des patients ayant une MRC définie par, soit un DFG compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m², soit par un DFG au moins égal à 45 mL/min/1,73 m² et inférieur à 90 mL/min/1,73 m² et alors avec un RAC au moins égal à 200 mg/g.

Le critère primaire comprenait la progression de la maladie rénale (définie par l'atteinte d'une insuffisance rénale terminale, ou une diminution soutenue du DFG de plus de 10 mL/min/1,73 m² et d'au moins 40 % par rapport à l'état de base ou un décès de cause rénale) et les décès CV.

L'analyse était conduite selon les événements, l'étude devant s'arrêter lorsque 1 070 événements du critère primaire seraient survenus afin que la démonstration d'une réduction de 18 % du risque puisse être obtenue avec une puissance de 90 % (valeur de p bilatérale à 0,05).

Résultat de l'étude EMPA-KIDNEY

Les investigateurs ont inclus 6609 patients qui, en moyenne, étaient âgés de 64 ans, avaient un DFG à 37 mL/min/1,73 m² et dont 46 % étaient diabétiques.

Au terme d'un suivi médian de 2 ans, il y a eu 432 événements du critère primaire (13,1 %) chez les 3 304 patients du groupe sous empagliflozine et 558 (16,9 %) chez les 3 305 patients du groupe placebo, soit une réduction significative de 28 % en valeur relative (HR: 0,72; IC95 % : 0,64-0,82; $p < 0,001$ (fig. 1).

Ce résultat a été homogène dans tous les sous-groupes analysés et notamment que les patients soient ou non diabétiques et quelle que soit la valeur du DFG et celle du RAC à l'inclusion.

Dans le groupe sous empagliflozine, par rapport au placebo :

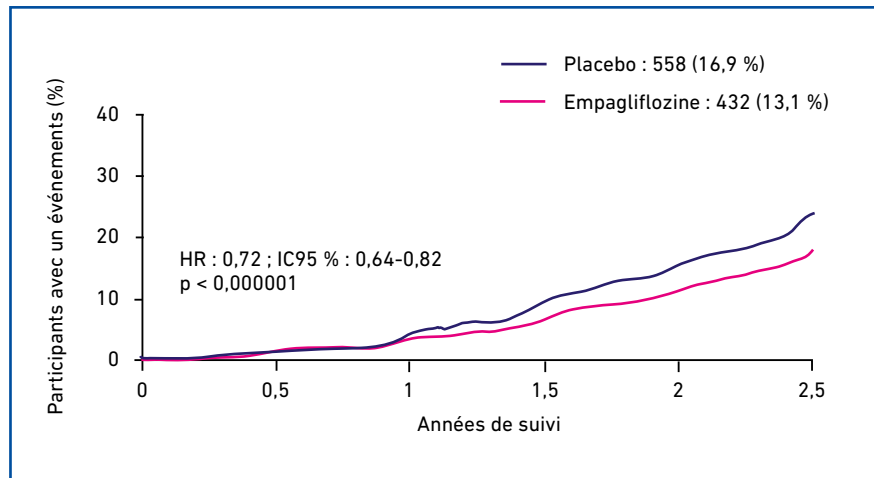


Fig. 1 : Étude EMPA-KIDNEY : résultat sur le critère primaire. Progression de la maladie rénale et décès CV.

- il y a une réduction significative des hospitalisations toutes causes (H: 0,8; IC95 % : 0,78-0,95; $p = 0,003$);
- il n'y a pas eu de différence significative concernant les hospitalisations pour IC et les décès CV (4 vs 4,6 %), la mortalité CV (1,8 vs 2,1 %) et la mortalité toute cause (4,5 vs 5,1 %);
- il n'y a pas eu de différence significative concernant les événements indésirables.

Discussion

Les résultats de l'étude EMPA-KIDNEY confirment donc ceux de l'étude DAPA-CKD en montrant qu'un traitement par une gliflozine améliore le pronostic de patients ayant une MRC, que les patients aient ou non un DT2.

La première implication pratique est donc que les gliflozines deviennent un traitement de fond améliorant le pronostic de la MRC, que les patients aient ou non un DT2. Un traitement par gliflozine doit donc être ajouté au traitement de fond par IEC ou ARA 2 chez ces patients.

Plusieurs éléments de discussion peuvent être envisagés au terme de ces deux études.

1. Y a-t-il un effet-classe des gliflozines ?

Le premier élément est celui d'une différence apparente de résultat clinique en matière de réduction des événements CV entre les deux études puisque dans l'étude DAPA-CKD, il y a une réduction significative des décès CV et des hospitalisations pour IC ainsi que de la mortalité totale, résultats non constatés dans l'étude EMPA-KIDNEY. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer cette différence comme une absence d'effet-classe des gliflozines, des populations enrôlées différentes ou une puissance différente entre les essais... La méta-analyse publiée simultanément et l'analyse des deux études tranchent en faveur d'un effet-classe et potentiellement d'un manque de puissance de l'étude EMPA-KIDNEY pour démontrer un bénéfice CV et ce, sur les éléments suivants :

- les populations enrôlées dans les études DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY avaient un même risque d'événements rénaux : les taux de progression de la maladie rénale dans les groupes placebo de ces deux études ont été identiques, et l'effet des traitements sur ce critère n'a pas été hétérogène;
- chez les patients n'ayant pas de DT2, les taux d'événements CV ont été plus

Congrès – AHA novembre 2022

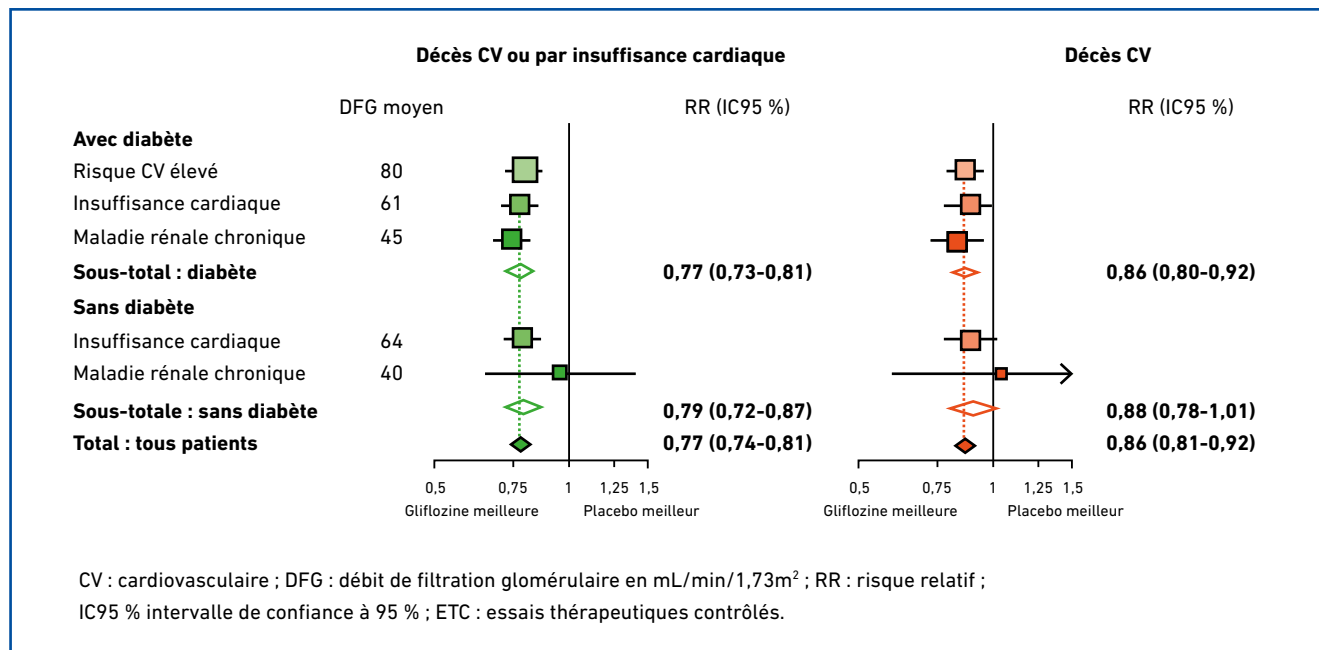


Fig. 2 : Méta-analyse : pronostic CV dans les essais ayant évalué des gliflozines selon les caractéristiques des patients inclus et qu'ils aient, ou non, un diabète de type 2.

faibles que chez ceux ayant un DT2, faisant que le résultat constaté chez les non diabétiques ayant une MRC n'est pas significatif en matière de réduction d'événements CV majeurs et de réduction de la mortalité CV, sans être toutefois hétérogène par rapport à ce qui est constaté chez les diabétiques de type 2 ayant une MRC. Cet élément se traduit par un large intervalle de confiance à 95 % dans le résultat enregistré concernant l'effet du traitement sur les événements CV chez les patients ayant une MRC et pas de DT2 (fig. 2) ;

– or, le taux de patients sans DT2 a été plus élevé dans l'étude EMPA-KIDNEY que dans l'étude DAPA-CKD (tableau I) et l'analyse directe des études montre ainsi que, si les taux d'événements rénaux ont été similaires, l'incidence des décès CV et des hospitalisations pour IC n'a pas été la même : plus élevée dans l'étude DAPA-CKD que dans l'étude EMPA-KIDNEY, avec des taux respectifs de 3 % vs 2,37 % par an.

Pour le dire plus simplement, il n'y a pas d'argument patent pour réfuter l'absence d'effet-classe des gliflozines. Il n'y

a donc pas d'argument pour envisager que l'empagliflozine exercerait un effet clinique différent de celui de la dapagliflozine chez les patients ayant une MRC. Ceci a comme substrats et corrélations logiques que :

– les bénéfices apportés par ces molécules sont une réduction du risque d'insuffisance cardiaque et du risque d'insuffisance rénale. Donc, il est tout à fait possible, selon les études et le groupe de patients inclus, notamment selon leur risque propre d'avoir un événement correspondant aux critères évalués, qu'il soit constaté une réduction plutôt d'un événement que d'un autre. Dans ce même cas de figure, selon l'élément qui sera majeur dans la survenue de décès CV et dans la part relative que la mortalité CV aura dans la mortalité totale, il est possible que, dans certains essais, la mortalité CV, voire la mortalité totale soit diminuée et pas dans d'autres. C'est ainsi par exemple, qu'avec l'empagliflozine, il y a une réduction de la mortalité totale chez les patients diabétiques à risque CV élevé dans l'étude EMPAREG-Outcomes, mais pas de réduction de la mortalité totale dans l'IC FER dans l'étude EMPEROR-Reduced ou dans

la MRC dans l'étude EMPA-KIDNEY. Alors qu'avec la dapagliflozine, il n'y a pas de réduction de la mortalité totale chez les patients diabétiques à risque CV élevé dans l'étude DECLARE-TIMI 58, mais il y a une réduction de la mortalité totale dans l'IC FER dans l'étude DAPA-HF et dans la MRC dans l'étude DAPA-CKD ;

– comme le mécanisme du bénéfice clinique de ces molécules n'en est pas connu, de même que ne le sont pas les critères permettant de définir une population comme très répondeuse ou non répondeuse au traitement, les patients justifiant de recevoir ces traitements doivent être ceux inclus dans les ETC les ayant évalués. Les types de patients non inclus dans ces essais ne justifient pas de tels traitements, sauf potentiellement pour leurs effets sur des critères intermédiaires comme l'HbA1c, par exemple.

2. Quels sont les bénéfices cliniques des gliflozines ?

Il y a donc eu, concomitamment à la présentation et à la publication des résultats de l'étude EMPA-KIDNEY, la publication d'une méta-analyse de

l'ensemble des études faites avec les gliflozines qui couvre les trois cycles d'études : patients ayant un DT2 et un risque CV élevé, et, qu'ils aient ou non un DT2, patients ayant une IC, quelle que soit la FEVG et patients ayant une MRC. Cette méta-analyse permet les conclusions suivantes :

- qu'il y ait ou non un DT2, les gliflozines diminuent significativement le risque de progression de l'insuffisance rénale et ce, dans les diverses formes de néphropathies évaluées dans les ETC et notamment dans la néphropathie diabétique et dans les néphropathies hypertensives ou ischémiques ;
- qu'il y ait ou non un DT2, les gliflozines diminuent significativement le risque d'insuffisance rénale aiguë ;
- en présence d'une IC ou d'une MRC, les gliflozines diminuent significativement le risque de décès CV et d'hospitalisation pour IC et la mortalité totale.

Le seul résultat non significatif de cette méta-analyse est le bénéfice CV en matière de décès CV et d'hospitalisation

pour IC chez les patients n'ayant pas de DT2 et ayant une maladie rénale chronique (**fig. 2**) mais sans que le résultat constaté soit hétérogène avec ce qui est constaté sur ce critère avec les autres groupes de patients inclus dans les ETC. Ceci suggère donc que l'effet bénéfique existe mais qu'il n'est pas démontré faute d'avoir la puissance requise pour le démontrer.

3. Quels sont les risques majeurs potentiels des gliflozines ?

Lorsqu'il y a un DT2, les gliflozines augmentent significativement le risque d'acidocétose diabétique (RR : 2,12 ; IC95 % : 1,49-3,04) mais l'incidence est faible, passant de 0,13 % sous placebo à 0,29 % sous gliflozine. Les cas d'acidocétose hors DT2 sont exceptionnels.

En dehors de l'étude CANVAS faite avec la canagliflozine, dans l'ensemble des ETC il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque d'amputation des membres inférieurs, qu'il y ait ou non DT2.

4. Quelle est la population cible et quelles sont les indications des gliflozines dans la maladie rénale chronique ?

Si les études DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY ont évalué une gliflozine dans la MRC indépendamment de l'existence ou non d'un DT2, l'étude CREDENCE a évalué une gliflozine, en l'occurrence, la canagliflozine, dans la MRC mais uniquement chez des patients ayant un DT2. En supposant qu'il y a un effet-classe de ce groupe pharmacologique, ce que tout indique, les critères d'inclusion de ces trois études ainsi que ceux des études ayant évalué des gliflozines chez les patients diabétiques de type 2 à risque CV élevé (**fig. 3**) permettent d'envisager la place des gliflozines en cas de MRC :

– **dès lors qu'il y a un DT2 et une MRC**, que celle-ci soit définie par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ou par un RAC supérieur à 30 mg/g, une gliflozine doit être proposée en sus d'un IEC ou d'un ARA2. C'est d'ailleurs ce que proposent, depuis 2022, les prises de

Débit de filtration glomérulaire (DFG) en mL/min/1,73 m ²			Albuminurie définie par le rapport albuminurie sur créatininurie (RAC) en mg/g			EMPAREG-Outcomes et CANVAS DT2 et DFG ≥ 30
			A1	A2	A3	
			Normal ou légèrement élevé	Moyennement élevé	Sévèrement élevé	
			< 30	30-300	> 300	
G1	Normal ou haut	≥ 90				CREDENCE DT2 et DFG 30-90 et RAC ≥ 300
G2	Légèrement diminué	60-89				
G3a	Légèrement à moyennement diminué	45-59				DAPA-CKD DFG 25-75 et RAC ≥ 200
G3b	Moyennement à sévèrement diminué	30-44				
G4	Sévèrement diminué	15-29				EMP-Kidney DFG 45-75 et RAC ≥ 200 ou DFG 25-45
G5	Insuffisance rénale	< 15				

Fig. 3 : Les critères d'inclusion des trois études ayant évalué des gliflozines dans la MRC.

Congrès – AHA novembre 2022

POINTS FORTS

- Chez les patients ayant une MRC, l'empagliflozine améliore le pronostic rénal, que le patient ait ou non un diabète.
- Les gliflozines améliorent le pronostic CV et rénal des patients ayant un DT2 et étant à risque CV élevé, des patients ayant une IC quelle que soit la valeur de la FEVG et des patients ayant une MRC.

position des sociétés savantes du diabète en Europe (EASD) et aux États-Unis (ADA) et la principale société savante de néphrologie aux États-Unis. Ces sociétés proposent que, chez les patients ayant un DT2, les gliflozines soient prescrites dès lors que le DFG est supérieur à 20 mL/min/1,73 m² et continuées s'il devient inférieur à cette valeur et qu'elles ne soient, dans ce contexte, interrompues qu'en cas de dialyse rénale ou de transplantation ;

– **en l'absence de DT2**, les gliflozines doivent être proposées chez des patients recevant un IEC ou un ARA2 si le **RAC est supérieur à 200 mg/g**, quelle que soit la valeur du DFG et elles doivent aussi être proposées **lorsque le DFG est inférieur à 45 mL/min/1,73 m²**, qu'il y ait ou non albuminurie.

Les recommandations de 2022 des sociétés américaines du diabète et de néphrologie, pour la prise en charge de la maladie rénale chronique chez les

patients ayant un DT2 (ADA-KDIGO), sont devenues simples et leurs principes sont exposés dans la **figure 4**. En matière d'utilisation des gliflozines, leurs principales recommandations sont les suivantes :

- il faut envisager l'utilisation des gliflozines pour une protection des organes, indépendamment du niveau d'HbA1c et de l'utilisation de metformine ;
- nous recommandons de traiter par une gliflozine les patients qui ont un DT2 et un DFG au moins égal à 20 mL/min/1,73 m² ;
- parmi les patients qui ont un DT2 et une maladie CV avérée ou une MRC avérée, une gliflozine ou un agoniste des récepteurs au GLP1 (ar-GLP1) ayant démontré un bénéfice clinique est recommandé, dans l'objectif d'une réduction du risque CV et/ou pour diminuer la glycémie ;
- chez les patients qui ont un DT2 et une maladie CV avérée, ou de multiples facteurs de risque CV ou une MRC

diabétique avérée, une gliflozine ayant démontré un bénéfice clinique est recommandée pour réduire le risque d'événements CV majeurs et/ou d'hospitalisation pour IC ;

– pour les patients qui ont un DT2 et une MRC diabétique, l'utilisation d'une gliflozine chez ceux qui ont un DFG au moins égal à 20 mL/min/1,73 m² et un RAC au moins égal à 200 mg/g est recommandée pour réduire la progression de la MRC et les événements CV ;

– pour les patients qui ont un DT2 et une MRC diabétique, l'utilisation d'une gliflozine est recommandée pour réduire la progression de la MRC et les événements CV chez ceux qui ont un DFG au moins égal à 20 mL/min/1,73 m² et un RAC allant de la normale jusqu'à 200 mg/g.

5. Chez quels patients ayant une MRC ne pas proposer de gliflozine ?

Chez les patients ayant un diabète de type 1 les gliflozines ne doivent pas être proposées y compris en cas de MRC et pour deux raisons : elles n'ont pas été évaluées quant à leur bénéfice clinique dans le diabète de type 1 et, dans cette maladie, elles augmentent nettement le risque d'acidocétose, le risque absolu sous gliflozine passant au-dessus de 1 % par an en moyenne.

Les patients ayant une MRC dont la cause est une polykystose rénale, une néphropathie lupique ou à ANCA ne doivent pas recevoir de gliflozines car ces molécules n'ont pas été évaluées quant à leurs effets rénaux dans ces situations cliniques. On comprend implicitement à la lecture des recommandations ADA-KDIGO qu'elles semblent pouvoir être prescrites chez ces patients dans le cadre d'un DT2 dans deux objectifs potentiels : diminuer l'HbA1c (dès lors que la fonction rénale n'est pas trop altérée) et pour leur bénéfice CV en cas de haut risque CV.

Enfin, les patients n'ayant pas de DT2 et ayant un DFG supérieur à 45 mL/min/1,73 m² ou n'ayant pas de RAC

Quand dépister : • Annuellement dès le diagnostic de DT2 posé	Qu'est ce qui définit une MRC ? • Une élévation persistante du RAC supérieure ou égale à 30 mg/g ET/OU • Une diminution persistante du DFG en-dessous de 60 mL/min/1,73 m² ET/OU • D'autres preuves d'altération rénale	Que faire en cas de résultat positif ? 1. Répéter et confirmer • Rechercher une cause d'anomalie transitoire ou erronée • Considérer l'utilisation de la cystatine C ou de la créatinine pour une mesure plus précise de DFG • Seules des anomalies persistantes définissent la MRC 2. Débuter les traitements ayant démontré un bénéfice
Comment dépister : • Par le dosage du rapport albuminurie sur créatininurie (RAC) sur spot urinaire ET • le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG)		

Fig. 4 : La MRC chez les patients ayant un DT2. Recommandations ADA-KDIGO de 2022.

supérieur à 200 mg/g ne devraient pas recevoir de gliflozines car ce type de patients n'a pas été inclus dans les ETC ayant évalué des gliflozines dans la MRC (fig. 3).

6. Quel pourrait être le développement clinique à venir des gliflozines ?

La série d'évaluation, telle que rapportée ici, ayant démontré que les gliflozines améliorent le pronostic rénal et CV de façon indépendante de leurs effets sur la glycémie, il est possible d'envisager que divers représentants de cette classe thérapeutique puissent être évalués dans des situations cliniques dans lesquelles le risque d'IC et/ou d'insuffisance rénale est élevé comme chez les patients venant d'avoir un infarctus du myocarde, chez ceux ayant un prédiabète, chez les transplantés rénaux ou dialysés et chez

ceux ayant une stéatose hépatique non alcoolique. Divers ETC sont ainsi en cours dans certaines de ces situations cliniques.

■ En pratique

L'étude EMPA-KIDNEY boucle un premier cycle d'études ayant permis d'évaluer des gliflozines chez des patients ayant un DT2 et un risque CV élevé ou ayant une IC, quelle que soit la valeur de la FEVG ou ayant une MRC.

Elle a permis d'effectuer une méta-analyse regroupant treize ETC conduits contre placebo et ayant enrôlé 90 413 patients dont la conclusion sera celle de cet article : "Indépendamment du bénéfice établi des gliflozines, les données issues d'études randomisées supportent

leur utilisation pour modifier la progression de la maladie rénale et le risque d'insuffisance rénale aiguë, non seulement chez les patients ayant un DT2 et à risque CV élevé, mais aussi chez les patients ayant une MRC, indépendamment du statut diabétique de type 2, de la cause de la maladie rénale ou de l'altération de la fonction rénale".

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

